

УДК 612.221.4(616.248+616.24-008.444):575.21

DOI: 10.12737/article_5c88b5e86b9c18.75963991

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**Е.Г.Шелудько, Д.Е.Наумов, А.Г.Приходько, В.П.Колосов***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является патогенетически гетерогенным состоянием, которое усугубляет течение бронхиальной астмы (БА). По этой причине своевременная диагностика и лечение СОАС позволяет улучшить контроль над БА, снизить число обострений, уменьшить частоту использования короткодействующих бронхолитиков. Целью исследования было описать клинические и функциональные особенности у пациентов с БА и СОАС и выявить факторы риска, позволяющие заподозрить сочетание патологий. Всего было обследовано 194 больных БА. Методы исследования включали оценку симптомов с помощью АСТ теста, спирометрию с выполнением бронхопровокационных тестов, бодиплетизмографию и определение диффузионной способности лёгких, анализ клеточного состава индуцированной мокроты, эхокардиографию, ночное кардиореспираторное мониторирование. По результатам кардиореспираторного мониторирования СОАС различной степени тяжести выявлялся у 33% (n=65). Шкала сонливости Эпворта не позволяла специфично выявлять СОАС среди обследованных пациентов. В целом, пациенты с сочетанным течением патологий были чаще мужчины, старших возрастных групп, им был характерен длительный стаж заболевания и курения. В структуре сопутствующей патологии у пациентов с СОАС чаще встречался сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Наличие СОАС не оказывало существенного влияния на спирометрические показатели, но было ассоциировано с выраженной гиперреактивностью дыхательных путей вне зависимости от действующего стимула. Кроме этого, у больных с СОАС отмечалось более высокое сопротивление дыхательных путей и увеличение диффузионной способности лёгких. При СОАС в три раза чаще встречался нейтрофильный фенотип воспаления, а также отмечались признаки ремоделирования структур сердца и увеличение давления в легочной артерии. Таким образом, знание перечисленных особенностей фенотипа БА с СОАС будет способствовать своевременной диагностике и оптимальной терапевтической помощи пациентам с сочетанием патологий.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, бронхиальная астма, фенотип, функция легких, гиперреактивность дыхательных путей.

SUMMARY**CLINICAL AND FUNCTIONAL PECULIARITIES****OF COMORBID OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND ASTHMA****E.G.Sheludko, D.E.Naumov, A.G.Prikhodko, V.P.Kolosov***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a pathogenetically heterogeneous condition that aggravates the course of asthma. For this reason, timely diagnosis and treatment of OSAS may improve asthma control, reduce the number of exacerbations and the frequency of short-acting bronchodilators use. The aim of the study was to describe the clinical and functional features of patients with asthma and OSAS, and to identify risk factors that allow suspecting the comorbidity. A total of 194 patients with asthma were examined. The research methods included assessment of symptoms using the ACT questionnaire, spirometry with bronchoprovocational tests, body plethysmography and determination of lung diffusion capacity, analysis of the cellular composition of induced sputum, echocardiography, overnight cardiorespiratory monitoring. According to the results of cardio-respiratory monitoring OSAS of varying severity was detected in 33% of patients (n=65). Epworth sleepiness scale did not allow specific discrimination of OSAS among the examined patients. In general, patients with the comorbid pathologies were more often men of older age groups, they had a long history of disease and smoking. In patients with OSAS diabetes and cardiovascular diseases were more common in the structure of concomitant pathology. The presence of OSAS did not significantly affect spirometry but was associated with a pronounced airway hyperresponsiveness regardless of the provocative stimulus. In addition, a higher airway resistance and an increase in lung diffusion capacity were noted in OSAS patients. Neutrophilic phenotype of inflammation was three times more common in case of concomitant OSAS, and signs of cardiac remodeling and an increase in pulmonary artery pressure were also observed in these patients. Thus, knowledge of the above features of asthma-OSAS phenotype will facilitate timely diagnosis and optimal therapeutic care for patients with a combination of pathologies.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, asthma, phenotype, lung function, airway hyperresponsiveness.

На сегодняшний день, по меньшей мере, 5% населения страдает от симптомов бронхиальной астмы

(БА) [3]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США оценивает распространенность БА на уровне 7,7% (6,3% у мужчин и 9% у женщин) [5]. В России официально зарегистрировано более 1,4 млн больных БА, при этом, по оценкам специалистов, реальная численность больных как минимум в 5-6 раз превышает данные официальной статистики и составляет около 10 млн [1].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) также является недостаточно диагностируемым заболеванием. По данным одного из исследований, посвящённых изучению распространённости СОАС, только у 3,6% лиц из общей популяции в возрасте 40-65 лет был выставлен соответствующий диагноз. При этом реальная распространенность СОАС была гораздо выше: по результатам полисомнографии у 24% выявлялась лёгкая степень нарушений дыхания во сне обструктивного генеза, 12,5% имели умеренную, а 2,9% – тяжёлую степень обструктивных нарушений [2].

Известно, что БА и СОАС часто сосуществуют у одних и тех же пациентов, взаимоотношая друг друга [11]. Так, в проспективном когортном исследовании отмечено, что БА является независимым фактором риска развития привычного храпа [10]. Было установлено, что СОАС негативно влияет на тяжесть БА, контроль заболевания и качество жизни [19], а также является независимым предиктором тяжелой БА у пациентов 60-75 лет [17]. Помимо этого, согласно опросникам, СОАС связан с большим количеством симптомов, как дневных, так и ночных, частотой использования короткодействующих бронхолитиков и обращения за медицинской помощью [19]. Участники исследования Severe Asthma Research Program (SARP) II с высоким риском СОАС отличались значительным увеличением числа нейтрофилов в мокроте, что свидетельствует о вкладе СОАС в формирование нейтрофильного паттерна воспаления при БА [17].

Несмотря на значительный прогресс в терапии БА, в настоящее время около половины пациентов не достигают полного контроля над заболеванием, а качество их жизни ухудшается [16]. При этом на фоне недостаточного терапевтического эффекта проводимой базисной терапии часто не удается обнаружить явных причин, затрудняющих достижение контроля [7]. Учитывая накопленные доказательства этиологических взаимодействий между заболеваниями [10], необходимо проявлять бдительность в отношении возможного наличия СОАС у таких пациентов.

Целью настоящего исследования была характеристика клинического и функционального профиля пациентов БА в сочетании с СОАС для выделения факторов риска, позволяющих заподозрить сочетанную патологию.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 194 больных БА. Обследование пациентов проводилось на базе пульмонологического и консультативно-диагностического отделений клиники Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» в 2013-2018 гг. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправкой 2013 г., и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Работа была одобрена локальным Комитетом по биомедицинской этике. У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование были приглашены амбулаторные и стационарные пациенты возрастом 18 лет и старше, обоих полов, европеоидной расы, с ранее установленным диагнозом БА, при условии отсутствия противопоказаний к выполнению полного объема исследований.

Критериями исключения были невозможность воздержаться от приема бронхолитиков в течение 4 часов до исследований функции дыхания, иные хронические заболевания в стадии обострения, пневмония и другие острые инфекции дыхательных путей, аномалии структур лицевого скелета, положительный тест Дункан, клинически значимые изменения на ЭКГ. В зависимости от степени тяжести БА пациенты получали лечение согласно рекомендациям GINA [6]. Исследование проводилось с применением общеклинических, функциональных, лабораторных и статистических методов.

Все пациенты были опрошены: собраны жалобы, анамнез заболевания и жизни. Длительность заболевания считалась с момента установления диагноза, имеющего документальное подтверждение. Сопутствующая патология также учитывалась при наличии документального подтверждения. Больным был проведен объективный осмотр с обязательным измерением роста, веса, и расчетом индекса массы тела (ИМТ).

Оценка функции внешнего дыхания проводилась методом спирометрии на аппарате Easy one-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) исходно, а также в динамике, после проведения бронходилатационной пробы с фенотеролом, бронхопровокационных проб с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ) и ингаляцией аэрозоля дистиллированной воды (ДВ). Бронходилатационный ответ расценивался как положительный в случае прироста $ОФВ_1$ более, чем на 12% от исходного, или абсолютного прироста более, чем на 200 мл. Бронхопровокационные пробы считались положительными при снижении $ОФВ_1$ на 10% и более. Общую емкость легких (ОЕЛ) и ее производные, включая жизненную емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), внутригрудной объем газа, отношение $ООЛ/ОЕЛ$, аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (Raw) при спокойном дыхании оценивали при бодиплетизмографии на аппарате Power Cube BODY+ (Ganshorn, Германия). Определялись следующие параметры: Raw total – общее бронхиальное сопротивление, Raw ex – бронхиальное сопротивление на вы-

дохе, Raw in – бронхиальное сопротивление на вдохе, Reff ex – бронхиальное сопротивление эффективное на выдохе, Reff in – бронхиальное сопротивление эффективное на вдохе, TLC – общая ёмкость лёгких, TGV – торакальный газовый объём, RV – остаточный объём лёгких, RV/TLC – отношение остаточного объёма лёгких к общей ёмкости лёгких, TGV/TLC – отношение торакального газового объёма к общей ёмкости лёгких.

Определение диффузионной способности лёгких проводили методом одиночного вдоха на аппарате PowerCube-Bodi/CO-Diffusion (Ganshorn, Германия). Определяемые параметры: TLCO – диффузионная ёмкость лёгких по CO; KCO – трансфер фактор для CO;

Для оценки нарушений дыхания во сне пациентам выполнялся ночной кардиореспираторный мониторинг на аппарате SOMNOlab 2 (PG) Polygraphy system (Weinmann, Германия). Анализ и систематизация результатов осуществлялась в программном обеспечении SOMNOlab (Weinmann). Во время мониторинга фиксировались электрокардиограмма, объём и скорость воздушного потока, храп, сатурация, частота пульса, торакальные и абдоминальные дыхательные усилия, положение тела и движение нижних конечностей. Вычислялись и анализировались индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ), индекс десатурации (ИД) и продолжительность храпа. ИАГ представляет собой среднюю сумму эпизодов апноэ и гипопноэ за один час сна; апноэ определяется как отсутствие воздушного потока на уровне рта и носа в течение ≥ 10 секунд, а гипопноэ – как уменьшение респираторных усилий не менее чем на 50% со снижением сатурации $\geq 4\%$. Индекс десатурации рассчитывался как среднее число эпизодов апноэ за час сна со снижением насыщения крови кислородом более чем на 4% от исходной (по данным пульсоксиметрии).

Использовали следующие критерии для определения тяжести СОАС:

- ИАГ 5-15 событий/час – легкая степень СОАС;
- ИАГ 15-30 событий/час – средняя степень СОАС;
- ИАГ более 30 событий/час – тяжелая степень СОАС.

Степень гипоксемии оценивали по среднему уровню насыщения крови кислородом (сатурации) с помощью пульсоксиметрии. Также оценивалась минимальная сатурация крови и продолжительность эпизодов десатурации. Эхокардиография в М,В-режиме и доплер-эхокардиография проводились на фоне базисной терапии на аппарате Philips CX50. Среднее давление в лёгочной артерии (СрДЛА) рассчитывалось по методу А.Kitabatake. Индуцированную мокроту для оценки воспаления в нижних дыхательных путях получали по стандартной методике.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., 2011) с использованием параметрических и непараметрических методов. Анализ количественных переменных с нормальным распределением проводили с использованием критерия (t) Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, использовали U критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием

непараметрического R критерия Спирмена. Для ассоциативного анализа номинальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Данные представлены в виде $M \pm m$ для нормально распределённых переменных и $Me (Q1; Q3)$ – для переменных с распределением, отличным от нормального. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам кардиореспираторного мониторинга СОАС был выявлен в 33% случаев. В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов. Как можно увидеть, для пациентов с СОАС был характерен мужской пол, более старший возраст и увеличенный ИМТ. Число курильщиков значимо не отличалось в группах и составило 34,4%, среди пациентов с СОАС и 24% без СОАС ($p=0,1$), однако у пациентов с СОАС отмечался более длительный стаж курения и основного заболевания. Существенной разницы в тяжести и контроле БА, а также отягощённости аллергологического анамнеза не выявлено.

В структуре сопутствующих заболеваний среди больных с СОАС достоверно чаще встречались сахарный диабет, гипертоническая болезнь и стенокардия (табл. 2).

Исходные показатели спирометрии не имели существенных различий между группами. При этом пациенты с сочетанием БА и СОАС чаще имели положительный ответ на ингаляцию короткодействующих β_2 -адреномиметиков и бронхопровокационные пробы. Для больных с сочетанной патологией также было характерно увеличение эффективного сопротивления дыхательных путей и диффузионной способности лёгких (табл. 3).

Фенотипы воспаления представлены в таблице 4. Адекватные образцы мокроты были получены у 64 пациентов. В обеих группах преобладал эозинофильный фенотип воспаления, при этом в группе с СОАС имела тенденция к увеличению процента нейтрофилов (с СОАС 40,9% [20; 60], без СОАС 34,3% [17,3; 51,12]; $p=0,1$) и снижению эозинофилов (с СОАС 11,3% [3,4; 17,5], без СОАС 18,5% [3,5; 26,6]; $p=0,04$), а также в три раза чаще выявлялся нейтрофильный фенотип воспаления, по сравнению с больными только БА.

При эхокардиографии самой частой находкой была гипертрофия левого желудочка, которая встречалась у 14% пациентов в группе с сочетанной патологией и у 10% пациентов без СОАС ($p>0,05$). Патология правых отделов сердца выявлялась в 25% случаев в группе с СОАС и в 18% у больных без СОАС ($p>0,05$). Признаки лёгочной гипертензии регистрировались в 8% случаев у пациентов с БА и СОАС и вдвое реже у лиц без СОАС ($p=0,4$). Размеры правых отделов сердца и значения СрДЛА представлены в таблице 5.

В настоящем исследовании пациентами с сочетанием БА и СОАС чаще были мужчины старших возрастных групп, что не противоречит данным литературы. Хотя причины гендерных различий досто-

верно не установлены, выделяют несколько основных механизмов: различия в распределении жировой ткани, особенности морфологии верхних дыхательных путей и нейрохимического контроля [20], которые создают у мужчин предрасположенность к обструкции верхних дыхательных путей во сне. Пациентам с СОАС и БА чаще сопутствовал сахарный диабет, патология сер-

дечно-сосудистой системы, а также избыточная масса тела. Следует отметить, что у пациентов с легкой степенью СОАС при увеличении массы тела на 10% от исходной риск прогрессирования СОАС увеличивается в шесть раз. В то же время эквивалентная потеря веса в среднем приводит к 26% снижению ИАГ [15].

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика обследованных групп больных БА

Показатели		Пациенты с БА и СОАС (n=65)	Пациенты с БА (n=129)	p
Пол	мужчины, n (%)	31 (48)	33 (26)	0,002
	женщины, n (%)	34 (52)	95 (74)	
Возраст, лет		45,6±1,45	37,6±0,9	<0,001
ИМТ, кг/м ²		30,1±0,69	26,4±0,48	<0,001
Стаж БА, лет		5,9 (1; 8)	3,9 (0; 4)	0,001
Стаж курения, пачка-лет		19,3 (15; 30)	12,7 (5,5; 18)	0,05
Дневная сонливость (ESS), баллов		7,5±3,4	5,7±4,2	0,06
Атопия, n (%)		20 (31)	38 (29)	0,8
Иммуноглобулин Е общий, МЕ/мл		221 (36; 318)	240 (28; 273)	0,7
Эозинофилы периферической крови, %		2,3 (1; 3)	2,1 (1; 3)	0,4
Тяжесть БА	легкая, n (%)	22 (34)	49 (38)	0,8
	средняя, n (%)	41 (63)	76 (59)	
	тяжелая, n (%)	2 (3)	4 (3)	
Контроль БА	контролируемая	7 (11%)	10 (8%)	0,5
	частично контролируемая	6 (9%)	17 (13%)	
	неконтролируемая	52 (80%)	101 (79%)	
Контроль БА (АСТ), баллов		16,3 (12; 20)	17,4 (14; 21)	0,25

Примечание: ESS – Epworth Sleepiness Scale (шкала сонливости Эпворта); АСТ – Asthma Control Test (тест по контролю над астмой).

Таблица 2

Структура сопутствующих заболеваний у больных БА в зависимости от наличия СОАС

Заболевание	Пациенты с БА и СОАС (n=65)	Пациенты с БА (n=129)	p
Хронический ринит, n (%)	22 (35)	40 (32)	0,6
Хронический фарингит, n (%)	20 (32)	39 (31)	0,8
Хронический синусит, n (%)	13 (21)	32 (25)	0,4
Хронический бронхит, n (%)	24 (38)	40 (32)	0,8
Гипертоническая болезнь, n (%)	29 (46)	27 (21)	<0,001
Заболевания щитовидной железы, n (%)	5 (8)	8 (6)	0,6
Сахарный диабет, n (%)	8 (13)	4 (3)	0,01
Стенокардия, n (%)	10 (16)	4 (3)	0,01
Аллергические заболевания кожи, n (%)	2 (3)	7 (6)	0,4

Таблица 3

Данные функциональных методов исследования

Заболевание	Пациенты с БА и СОАС (n=65)	Пациенты с БА (n=129)	p
ОФВ ₁ , %	92 (81; 102)	89 (76; 103)	0,2
ФЖЕЛ, %	101 (89; 110)	100,3 (91; 112)	0,1
МОС ₅₀ , %	66 (46; 77)	63 (44; 80)	0,5
МОС ₇₅ , %	56 (40; 67)	54 (35; 69)	0,4
ПОС, %	92 (81; 104)	88 (74; 105)	0,2
ИТ, %	91,7 (79; 98)	87 (78; 96)	0,1
ΔОФВ ₁ фенотерол, %	12,5 (6,4; 14)	10,2 (2,4; 16)	0,06
Положительный ответ на фенотерол, %	70	36	0,003
ΔОФВ ₁ ИГХВ, %	-9,4 (-12; -1,9)	-6,6 (-11; -2)	0,09
Положительный ответ на ИГХВ, n (%)	29 (61)	33 (31)	0,001
ΔОФВ ₁ ДВ, %	-7,9 (1,7; 12)	-7,2 (1,0; 13)	0,1
Положительный ответ на ДВ, n (%)	23 (43)	26 (26)	0,06
Raw total, %	97,4 (53; 119)	82,1 (48; 92)	>0,05
Raw ex, %	126,3 (72; 159)	107,9 (63; 138)	>0,05
Raw in, %	96,8 (49; 121)	78,4 (44; 94)	>0,05
Reff ex, %	115 (50; 159)	91,3 (46; 108)	>0,05
Reff in, %	107,4 (37; 125)	69 (30; 83)	0,05
TLC, %	113,9 (104; 120)	116 (107; 127)	>0,05
TGV, %	117 (99; 130)	122 (106; 135)	>0,05
RV, %	140 (114; 172)	139,5 (113;160)	>0,05
RV/TLC, %	117,7 (107; 132)	112 (98; 135)	>0,05
TGV/TLC, %	99 (88; 106)	105,9 (95; 117)	0,09
TLCO, %	102,7±3	90±2,4	0,005
KCO, %	99,7±4	80,4±2,7	<0,001

Таблица 4

Фенотипы воспаления

Фенотипы воспаления	Пациенты с БА и СОАС	Пациенты с БА	p
Малогранулоцитарный	5 (12,20%)	11 (14,67%)	0,7
Эозинофильный	25 (60,98%)	53 (70,67%)	0,3
Нейтрофильный	5 (12,20%)	3 (4%)	0,09
Смешанный гранулоцитарный	6 (14,63%)	8 (10,67%)	0,5

Таблица 5

Данные ультразвукового исследования сердца

Показатели	Пациенты с БА и СОАС	Пациенты с БА	p
Диастолический размер ПЖ, мм	29,3 (27; 32)	27,8 (25; 30)	0,02
Толщина передней стенки ПЖ, мм	4,3 (4,5)	4,1 (3;4)	0,1
Диастолический размер ПП, мм	35,3 (33; 38)	34 (31; 36)	0,03
Диастолический размер ПП, мм	46 (43; 47)	43,6 (40; 46)	0,01
СрДЛА, мм рт. ст	15,3 (9,4; 17)	13,9 (9,4; 16,8)	0,1

Шкала сонливости Эпворта не была специфична для пациентов, принявших участие в исследовании. Отмечалась лишь некоторая тенденция к увеличению баллов в группе с СОАС, но разница не была статистически значимой. Очевидно, причиной этому были особенности выборки.

Настоящее исследование продемонстрировало, что длительность заболевания и стаж курения были выше у лиц с сочетанием патологий. Однозначно доказано, что существует связь между курением и СОАС [8], однако объяснения этой взаимосвязи недостаточно убедительны. Считается, что поллютанты, вдыхаемые при курении, воздействуют на слизистую оболочку дыхательных путей, способствуя развитию воспаления на всем их протяжении. При этом увеличивается число нейтрофилов в бронхиальном секрете, а также вследствие отека происходит сужение верхних дыхательных путей, что предрасполагает к их коллапсу [9]. В отношении взаимосвязи СОАС с длительностью БА необходимо подчеркнуть, что все пациенты получали лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) или комбинированными препаратами согласно рекомендациям GINA [6]. По этой причине значение могла иметь не сама длительность заболевания, а длительность применения ингаляционных препаратов, которые оказывают свое воздействие не только на нижние, но и на верхние дыхательные пути [18].

Важным признаком наличия СОАС у пациентов с БА была выраженная гиперреактивность дыхательных путей, вне зависимости от стимула. Предположительно, СОАС участвует в развитии гиперреактивности несколькими путями. Прежде всего, это увеличение тонуса блуждающего нерва в ночное время, что, в свою очередь, стимулирует мускариновые рецепторы, расположенные в дыхательных путях, и вызывает бронхообструкцию. Другой механизм – это постоянное механическое раздражение слизистой оболочки гортани, где находятся мощные рефлексогенные зоны, в частности, опосредующие бронхоконстрикцию. Наконец, дополнительным фактором в развитии рефлекторного бронхоспазма является раздражение каротидного синуса гипоксией [13]. Нарастание гиперреактивности дыхательных путей при СОАС представляется клинически важным, поскольку, наряду с воспалением, может быть связано с более выраженными симптомами и снижением ОФВ₁ у пациентов с БА [14], худшим ответом на ИГКС и большей частотой обострений [11].

В ходе исследования у больных с СОАС было обнаружено увеличение сопротивления дыхательных путей на фоне отсутствия изменений легочных объемов. Мы предполагаем, что причиной этого является отек и воспаление в результате повреждения эпителия дыхательных путей. При этом увеличение специфического сопротивления вдоха говорит о вовлеченности центральных отделов дыхательных путей, которые в первую очередь страдают от вибрации при храпе и перепадах давления в результате эпизодов обструкции верхних дыхательных путей. Диффузионная способность лёгких также была выше у пациентов с БА и

СОАС, при одновременном отсутствии значимой разницы в показателях концентрации гемоглобина и эритроцитов. Возможным объяснением этого могут быть, во-первых, большие отрицательные колебания внутригрудного давления, которые приводят к увеличению трансмурального давления в левом и правом желудочках. Увеличение постнагрузки может вызвать растяжение предсердия, аритмию и застойные явления в малом круге кровообращения. Во-вторых, апноэ и гипопноэ вызывают рецидивирующее возбуждение центральной нервной системы [4], которое нарушает сон, что приводит к повышению симпатической и снижению парасимпатической активности, увеличению артериального давления и частоты сердечных сокращений. Наконец, апноэ и гипопноэ приводят к десатурации и гиперкапнии, после чего следует период восстановления, когда происходит реоксигенация и гипокапния по мере увеличения вентиляции. Эти колебания уровня кислорода и углекислого газа в артериальной крови также способствуют симпатической активации. Периодические циклы гипоксии и восстановления оксигенации приводят к дисфункции эндотелиальных клеток, что вызывает ремоделирование лёгочных артерий, миокарда и системную артериальную гипертензию. Следует отметить, что тяжелая легочная гипертензия обычно не наблюдается у пациентов с СОАС в отсутствие других коморбидных состояний, таких как ожирение и ХОБЛ [12]. В пользу этого свидетельствуют данные, полученные при эхокардиографии, где выявлено преобладание признаков артериальной гипертензии (изменения левого желудочка), а также увеличение размеров правых отделов сердца у пациентов с СОАС и БА, в сравнении с пациентами, страдающими только БА.

Полученные данные по фенотипам воспаления также не противоречат данным литературы [19]. В обеих группах превалировал эозинофильный фенотип воспаления, но у пациентов с СОАС нейтрофильный фенотип встречался в три раза чаще, чем у лиц без СОАС. Кроме того, была отмечена тенденция к увеличению числа нейтрофилов в индуцированной мокроте у пациентов с сочетанной патологией, при этом не отмечалось значимых различий в содержании эозинофилов периферической крови и общего иммуноглобулина E.

Описанная клинико-функциональная характеристика пациентов с БА и СОАС не является специфичной. Тем не менее, мужской пол, зрелый возраст, избыточная масса тела, продолжительный стаж курения, использование ИГКС, а также неконтролируемое течение БА при соблюдении пациентом всех рекомендаций делают возможным заподозрить СОАС. При этом, такие дополнительные критерии, как гиперреактивность дыхательных путей, увеличение сопротивления дыхательных путей и диффузионной способности лёгких, нейтрофильное воспаление, учитывая неэффективность скрининговых опросников для оценки дневной сонливости, являются показанием для проведения специального диагностического исследования для исключения СОАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A., Bousquet J., Pereira M.H.S., Demko I.V. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. URL: <https://medi.ru/info/5294/> (дата обращения: 12.12.2018).

2. Arnardottir E.S., Bjornsdottir E., Olafsdottir K.A., Benediktsdottir B., Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol.47, №1. P.194–202. doi: 10.1183/13993003.01148-2015

3. Becker A.B., Chan-Yeung M. Primary prevention of asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002. Vol.8, №1. P.16–24. doi: 10.1097/00063198-200201000-00004

4. Bonsignore M.R., Marrone O., Insalaco G., Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol.7, №4. P.786–805.

5. Center for Disease Control and Prevention. Asthma. URL: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm

6. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2017). URL: <https://ginasthma.org>

7. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol // *Chest.* 1993. Vol.103, №6. P.1662–1669.

8. Kashyap L., Hock L. M., Bowman T. J. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea // *Sleep and Breath.* 2001. Vol.5, №4. P.167–172. doi:10.1007/s11325-001-0167-5

9. Kim K.S., Kim J.H., Park S.Y., Won H.R., Lee H.J., Yang H.S., Kim H.J. Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome // *J. Clin. Sleep. Med.* 2012. Vol.8, №4. P.367–374. doi: 10.5664/jcsm.2024

10. Knuiman M., James A., Divitini M., Bartholomew H. Longitudinal study of risk factors for habitual snoring in a general adult population: The Busselton Health Study // *Chest.* 2006. Vol.130, №6. P.1779–1783. doi:10.1378/chest.130.6.1779

11. Leuppi J.D., Salome C.M., Jenkins C.R., Anderson S.D., Xuan W., Marks G.B., Koskela H., Brannan J.D., Freed R., Andersson M., Chan H.K., Woolcock A.J. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.163, №2. P.406–412. doi: 10.1164/ajrccm.163.2.9912091

12. Marrone O., Bonsignore M.R. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea // *Sleep Med. Rev.* 2002. Vol.6, №3. P.175–193.

13. Nadel J.A., Widdicombe J.G. Reflex effects of upper airway irritation on total lung resistance and blood pressure // *J. Appl. Physiol.* 1962. Vol.17. P.861–865. doi: 10.1152/jappl.1962.17.6.861

14. Peat J. K., Woolcock A. J., Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma // *Eur. J.*

Respir. Dis. 1987. Vol.70, №3. P.171–179.

15. Peppard P.E., Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing // *JAMA.* 2000. Vol.284, №23. P.3015–3021.

16. Stempel D.A., McLaughlin T.P., Stanford R.H., Fuhlbrigge A.L. Patterns of asthma control: a 3-year analysis of patient claims // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2005. Vol.115, №5. P.935–939. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.054

17. Teodorescu M., Broytman O., Curran-Everett D., Sorkness R.L., Crisafi G., Bleecker E.R., Erzurum S., Gaston B.M., Wenzel S.E., Jarjour N.N., National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program (SARP) Investigators. Obstructive sleep apnea risk, asthma burden, and lower airway inflammation in adults in the severe asthma research program (SARP) II // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015. Vol.3, №4. P.566–575. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.002

18. Teodorescu M., Polomis D.A., Gangnon R.E., Fedie J.E., Consens F.B., Chervin R.D., Teodorescu M.C. Asthma control and its relationship with obstructive sleep apnea (OSA) in older adults // *Sleep Disord.* 2013. Vol.2013. P.251567. doi: 10.1155/2013/251567

19. Teodorescu M., Xie A., Sorkness C.A., Robbins J., Reeder S., Gong Y., Fedie J.E., Sexton A., Miller B., Huard T., Hind J., Bioty N., Peterson E., Kunselman S.J., Chinchilli V.M., Soler X., Ramsdell J., Loredo J., Israel E., Eckert D.J., Malhotra A. Effects of inhaled fluticasone on upper airway during sleep and wakefulness in asthma: a pilot study // *J. Clin. Sleep Med.* 2014. Vol.10, №2. P.183–193. doi: 10.5664/jcsm.3450

20. White D.P., Douglas N.J., Pickett C.K., Weil J.V., Zwillich C.W. Sexual influence on the control of breathing // *J. Appl. Physiol.* 1983. Vol.54, №4. P.874–879. doi: 10.1152/jappl.1983.54.4.874

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A., Bousquet J., Pereira M.H.S., Demko I.V. Study of chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Available at: <https://medi.ru/info/5294/> (in Russian).

2. Arnardottir E.S., Bjornsdottir E., Olafsdottir K.A., Benediktsdottir B., Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur. Respir. J.* 2016; 47(1):194–202. doi: 10.1183/13993003.01148-2015

3. Becker A.B., Chan-Yeung M. Primary prevention of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8(1):16–24. doi: 10.1097/00063198-200201000-00004

4. Bonsignore M.R., Marrone O., Insalaco G., Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur. Respir. J.* 1994; 7(4):786–805.

5. Center for Disease Control and Prevention. Asthma. Available at: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm

6. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy

for asthma management and prevention (Updated 2017).

Available at: <https://ginasthma.org/>

7. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103(6):1662–1669.

8. Kashyap L., Hock L. M., Bowman T. J. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep and Breath* 2001; 5(4):167–172. doi:10.1007/s11325-001-0167-5

9. Kim K.S., Kim J.H., Park S.Y., Won H.R., Lee H.J., Yang H.S., Kim H.J. Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *J. Clin. Sleep. Med.* 2012; 8(4):367–374. doi: 10.5664/jcsm.2024

10. Knuiman M., James A., Divitini M. Bartholomew H. Longitudinal study of risk factors for habitual snoring in a general adult population: The Busselton Health Study. *Chest* 2006; 130(6):1779–1783. doi:10.1378/chest.130.6.1779

11. Leuppi J.D., Salome C.M., Jenkins C.R., Anderson S.D., Xuan W., Marks G.B., Koskela H., Brannan J.D., Freed R., Andersson M., Chan H.K., Woolcock A.J. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(2):406–412. doi: 10.1164/ajrccm.163.2.9912091

12. Marrone O., Bonsignore M.R. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med. Rev.* 2002; 6(3):175–193.

13. Nadel J.A., Widdicombe J.G. Reflex effects of upper airway irritation on total lung resistance and blood pressure. *J. Appl. Physiol.* 1962; 17:861–865. doi: 10.1152/jappl.1962.17.6.861

14. Peat J. K., Woolcock A. J., Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur. J.*

Respir. Dis. 1987; 70(3):171–179.

15. Peppard P.E., Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284(23):3015–3021.

16. Stempel D.A., McLaughlin T.P., Stanford R.H., Fuhlbrigge A.L. Patterns of asthma control: a 3-year analysis of patient claims. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2005; 115(5):935–939. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.054

17. Teodorescu M., Broytman O., Curran-Everett D., Sorkness R.L., Crisafi G., Bleecker E.R., Erzurum S., Gaston B.M., Wenzel S.E., Jarjour N.N., National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program (SARP) Investigators. Obstructive sleep apnea risk, asthma burden, and lower airway inflammation in adults in the severe asthma research program (SARP) II. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3(4):566–575. doi: 10.1016/j.jaip.2015.04.002

18. Teodorescu M., Polomis D.A., Gangnon R.E., Fedie J.E., Consens F.B., Chervin R.D., Teodorescu M.C. Asthma control and its relationship with obstructive sleep apnea (OSA) in older adults. *Sleep Disord.* 2013; 2013:251567. doi: 10.1155/2013/251567

19. Teodorescu M., Xie A., Sorkness C.A., Robbins J., Reeder S., Gong Y., Fedie J.E., Sexton A., Miller B., Huard T., Hind J., Bioty N., Peterson E., Kunselman S.J., Chinchilli V.M., Soler X., Ramsdell J., Loredo J., Israel E., Eckert D.J., Malhotra A. Effects of inhaled fluticasone on upper airway during sleep and wakefulness in asthma: a pilot study. *J. Clin. Sleep Med.* 2014; 10(2):183–193. doi: 10.5664/jcsm.3450

20. White D.P., Douglas N.J., Pickett C.K., Weil J.V., Zwillich C.W. Sexual influence on the control of breathing. *J. Appl. Physiol.* 1983; 54(4):874–879. doi: 10.1152/jappl.1983.54.4.874

Поступила 12.02.2019

Контактная информация

Елизавета Григорьевна Шелудко,

младший научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: liza.sheludko@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elizaveta G. Sheludko

MD, Junior Staff Scientist of Laboratory of Molecular and Translational Research,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: liza.sheludko@mail.ru