

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Зарманбетова Оьтебике Таймасхановна

**Клинико-диагностическое значение  
суточного мониторирования артериальной ригидности  
у больных бронхиальной астмой**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Кароли Нина Анатольевна

Саратов - 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ: ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РИСК КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	12
1.1. Бронхиальная астма как глобальная проблема здравоохранения.....	12
1.2. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания.....	17
1.3. Бронхиальная астма и ожирение .....	23
1.4. Артериальная ригидность как предиктор сердечно-сосудистых осложнений.....	27
1.5. Суточное мониторирование артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой .....	32
1.6. Заключение .....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов .....	37
2.2. Методы исследования .....	42
2.2.1. Общеклиническое обследование пациентов.....	42
2.2.2. Оценка уровня контроля над бронхиальной астмой .....	42
2.2.3. Оценка кардиоваскулярного риска у больных бронхиальной астмой .....	42
2.2.4. Суточное мониторирование артериального давления.....	43
2.2.5. Исследование параметров артериальной ригидности .....	44
2.2.6. Суточное мониторирование параметров артериальной ригидности .....	45
2.3. Методы статистической обработки данных .....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49

3.1. Результаты суточного мониторинга артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой .....	49
3.2. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести.....	55
3.3. Особенности суточного мониторинга артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела и ожирением .....	63
3.4. Суточное мониторирование артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой с наличием и отсутствием артериальной гипертензии ..	73
3.5. Анализ взаимосвязи показателей суточного мониторинга артериальной ригидности с параметрами СМАД у больных бронхиальной астмой.....	84
3.6. Оценка факторов, влияющих на параметры суточной артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой.....	96
3.7. Сопоставление суточного мониторинга и однократного измерения параметров артериальной ригидности у пациентов с БА .....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	107
ВЫВОДЫ .....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	121

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, в основе которого хроническое воспаление дыхательных путей, приводящее к переменному ограничению скорости воздушного потока на выдохе и проявляющееся свистящими хрипами, одышкой, заложенностью в груди и кашлем [32, 69, 104]. Распространенность астмы в мире составляет в среднем от 4 до 10% от численности всего населения. В России распространенность БА среди взрослых колеблется от 5,6 до 7,3% [32]. Ежегодный неуклонный рост заболеваемости, высокие показатели инвалидности и смертности присудили астме роль глобальной проблемы здравоохранения во всем мире [40, 104].

Исследования последних лет, посвященные изучению роли БА в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), показали, что риск ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и сердечной недостаточности у пациентов с БА выше, чем в общей популяции [28, 30, 35, 116, 125].

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из основных причин смертности [31]. Развитие ССЗ можно представить как сердечно-сосудистый континуум: от момента воздействия факторов риска (ФР), начала и прогрессирования атеросклероза до развития его осложнений и в дальнейшем смертельного исхода. Только прервав цепь событий этого континуума можно предотвратить развитие ССЗ и их осложнений. Факторы риска (артериальная гипертензия (АГ), возраст, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет (СД)) – это пусковой механизм этой цепи, приводящий к развитию патологических состояний [122]. Наряду с основными в качестве ФР рассматривается и жесткость сосудистой стенки [118, 114, 121].

В последние годы в современной медицинской науке проведено большое количество исследований, которые подтверждают значение артериальной ригидности (АР) как важного независимого предиктора ССЗ и их осложнений

[33]. Исследование AP рекомендовано Европейским обществом гипертонии и Европейским обществом кардиологов с целью оценки сосудистой стенки как органа-мишени при ССЗ [122].

Сохраняющаяся высокая смертность от ССЗ обуславливает необходимость разработки новых патогенетических концепций и реализации превентивных мер, направленных на снижение риска развития ССЗ и их осложнений.

Существенный интерес для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) представляет исследование артериальной ригидности [33]. В настоящее время, несмотря на наличие методов, признанных эталонными и рекомендованными к широкому использованию, продолжается поиск новых способов оценки AP, изучение объективной ценности предоставляемых ими данных. Необходимо отметить, что наиболее часто используемые на практике приборы для измерения AP не совсем удобны для динамического наблюдения. Результаты разового измерения показателей ригидности могут быть подвержены тревожной реакции пациента, аналогично результатам традиционного измерения АД. В этой связи особое внимание заслуживает метод суточного мониторирования артериальной ригидности (СМАР) [61]. Это стало доступным благодаря установлению программ косвенной оценки свойств магистральных артерий в приборы суточного мониторирования артериального давления (СМАД) [76].

Доступность метода открыла новые возможности для более широкого использования оценки параметров AP у пациентов с различными заболеваниями [4, 18], однако исследований СМАР у больных БА не проводилось, что определило цели и задачи настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы**

Согласно результатам многочисленных исследований, артериальная ригидность является независимым предиктором ССЗ и их осложнений [31]. Профилактика ССЗ направлена на оценку суммарного ССР с последующим

выбором стратегии превентивных мер и одним из способов улучшения стратификации риска является определение маркеров субклинического поражения артерий [14].

Скрининговая диагностика жесткости сосудистой стенки должна быть технически доступной в массовом использовании, обладать достаточной чувствительностью и специфичностью [14]. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано повышение параметров AP у пациентов с БА при разовом ее измерении [6, 10, 27].

Благодаря техническим достижениям и внедрению в аппараты СМАД методик, позволяющих анализировать пульсовую волну, появилась возможность измерения показателей артериальной ригидности в течение суток. Это позволяет проводить исследование в привычных для пациента условиях, во время дневной активности и ночного сна, оценить адекватное ночное снижение показателей, выявлять начальные изменения сосудистой стенки [76, 90]. Суточный профиль AP изучался у больных ХОБЛ [4], ревматоидным артритом [18], однако у больных БА такие исследования не проводились, что и послужило определению цели и задач настоящей работы.

Таким образом, определение клинико-диагностического значения суточного мониторинга артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой, выявление субклинических маркеров сердечно-сосудистого риска является актуальной междисциплинарной проблемой.

### **Цель исследования**

Определить клинико-диагностическое значение показателей суточного профиля артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой с различной тяжестью заболевания и с различными фенотипами.

### **Задачи исследования**

1. Оценить особенности суточного профиля артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой с различной тяжестью заболевания.

2. Изучить взаимосвязи между параметрами суточной артериальной ригидности, клиническими особенностями бронхиальной астмы и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой.

3. Исследовать особенности суточного профиля артериальной ригидности у пациентов с фенотипом бронхиальной астмы с ожирением.

4. Выявить особенности суточного профиля артериальной ригидности и изучить взаимосвязь с показателями суточного мониторинга артериального давления у больных бронхиальной астмой.

5. Оценить сопоставимость результатов суточного мониторинга и однократного измерения параметров артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой.

### **Научная новизна**

Впервые изучен суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой. Установлено повышение жесткости сосудистой стенки у больных БА: увеличены среднесуточные и среднедневные показатели скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), средненочные показатели индекса артериальной ригидности (ИАР). При выполнении многофакторного корреляционно-регрессионного анализа выявлена связь артериальной ригидности (среднесуточной СРПВ) с тяжестью БА, индексом массы тела (ИМТ), средненочными значениями систолического артериального давления (САД) и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>).

У 52% больных выявлено недостаточное снижение СРПВ в ночное время, что является потенциально опасным в плане повреждения органов-мишеней. Группу пациентов с недостаточной степенью ночного снижения СРПВ (СНС СРПВ) составляют преимущественно лица с тяжелой астмой, низким уровнем контроля над БА, более выраженной бронхообструкцией и более высокими показателями ИМТ.

Впервые проведен анализ суточной артериальной ригидности у пациентов с БА различной степени тяжести. Наиболее выраженные изменения жесткости сосудистой стенки и наибольшая частота встречаемости патологической СРПВ ( $>10$  м/с) и индекса аугментации (ИА) ( $\geq 10$  м/с) установлены у больных тяжелой БА.

Впервые отмечено, что пациенты с БА и ожирением представляют группу риска по развитию повышенной АР: выявлено повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей СРПВ, ИА, ИАР, нарушение суточного профиля АР. Повышение параметров жесткости сосудистой стенки отмечалось уже у лиц с избыточной массой тела.

Впервые проведено изучение СМАР у пациентов с БА в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии. Установлено, что повышение суточной АР наблюдалось независимо от наличия сопутствующей АГ, однако наиболее выраженные нарушения жесткости сосудистой стенки выявлены у больных БА и сопутствующей АГ.

Впервые выявлена взаимосвязь параметров СМАД и суточного мониторинга АР у пациентов с БА: недостаточное снижение систолического и диастолического АД (ДАД) в ночное время, вариабельность АД в ночные часы были связаны с повышением жесткости сосудистой стенки в ночное время.

### **Теоретическая и практическая значимость**

У пациентов с БА выявлено повышение параметров суточной артериальной ригидности, что делает обоснованным включение в план обследования СМАР с целью выявления раннего, доклинического поражения сосудистой стенки, позволяет расширить возможности оценки кардиоваскулярного риска.

Выделены группы пациентов с БА, у которых повышен риск нарушения суточной АР: это больные с тяжелым течением и низким уровнем контроля над БА, с сопутствующей артериальной гипертензией и ожирением.



Результаты, полученные при проведении диссертационного исследования, используются в проведении практических занятий у студентов 5-го и 6-го курсов ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Материалы и результаты диссертационного исследования были внедрены в работу пульмонологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратов.

Получено удостоверение на рационализаторское предложение No 2993 «Способ оценки суточного ритма скорости распространения пульсовой волны в аорте» (Н.А. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.В. Бородкин, О.Т. Юмартова), зарегистрировано 13.03.2017г.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование включало в себя теоретический и эмпирический этапы. Целью теоретического этапа был поиск и анализ данных литературы про особенности, частоту заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с БА, об исследовании жесткости сосудистой стенки. Целью эмпирического этапа явилось подтверждение гипотезы о повышенной артериальной ригидности в этой группе пациентов. В соответствии с целью и задачами был проведен скрининг 176 пациентов с бронхиальной астмой. В дальнейшее исследование включены 100 пациентов с БА, соответствующих критериям включения и не имевших критериев исключения.

Для статистической обработки данных диссертационного исследования использовались методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы, проведен многофакторный анализ методом линейной регрессии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с БА установлено повышение суточной артериальной ригидности, наиболее выраженное у пациентов с тяжелой БА и сопутствующим ожирением.

2. У больных бронхиальной астмой повышение суточной артериальной ригидности было установлено и при отсутствии артериальной гипертензии. Однако наиболее выраженные изменения суточного профиля артериальной ригидности отмечены у пациентов с БА и сопутствующей артериальной гипертензией, в особенности при недостаточном ночном снижении систолического АД.

3. Параметры суточного мониторинга артериальной ригидности у больных БА были взаимосвязаны с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, индекс массы тела, уровень общего холестерина, систолическое и диастолическое АД) и с клиническими особенностями бронхиальной астмы (ОФВ<sub>1</sub>, тяжесть заболевания, степень контроля над астмой).

4. У пациентов с бронхиальной астмой при анализе сопоставимости результатов, полученных при однократном и суточном измерениях параметров артериальной ригидности, отмечена большая информативность суточного мониторинга.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, обеспечена репрезентативностью выборки участников исследования, использованием достаточного количества выполненных исследований и оптимальных методов статистического анализа при обработке данных.

По теме диссертационного исследования было опубликовано 29 работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования.

Материалы исследования представлены на конференции молодых ученых «Казанской школы терапевтов», посвященной 185-летию со дня рождения Г.А. Захарьина (Казань, 2014), IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва,

2014), IV Всероссийской неделе медицинской науки с международным участием (Саратов, 2014), XXIX Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Саратов, 2015), конференции «Новые технологии в кардиологии: настоящее и будущее» (Саратов, 2016), XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2016), XXIV Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), XXVIII-XXIX Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2018-2019), XXV Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018), XIV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2019).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, главы собственных исследований, заключение по диссертационному исследованию, список сокращений и список литературы. Диссертация иллюстрирована 45 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 125 источника, из которых 32 отечественных и 93 зарубежных.

# ГЛАВА 1. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ: ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РИСК КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Бронхиальная астма как глобальная проблема здравоохранения

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, в основе которого хроническое воспаление дыхательных путей, приводящее к переменному ограничению скорости воздушного потока на выдохе и проявляющееся свистящими хрипами, одышкой, заложенностью в груди и кашлем [32, 69, 104].

Продолжающийся рост заболеваемости, показателей инвалидности и смертности определил астме роль глобальной проблемы здравоохранения во всем мире [16]. С целью улучшения принципов диагностики, ведения и лечения пациентов с БА ведущими учеными Национального института сердца, легких и крови США вместе с Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 1993 году была разработана “Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы” (Global Initiative for Asthma, GINA) [40, 104]. GINA – это регламентирующий документ по ведению больных БА, содержащий основные критерии диагностики и классификации заболевания, объемы терапии в зависимости от степени тяжести астмы [40]. Внедрение GINA позволило оптимизировать лечение, ведение пациентов с БА, привело к значимому снижению показателей инвалидности, смертности, увеличению качества жизни пациентов [16].

По данным ВОЗ БА страдают более 300 млн. человек в мире и к 2025 г. этот показатель может увеличиться еще на 100 млн. [25, 69]. В Российской Федерации (РФ), по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [28, 32]. Однако эти цифры не отражают истинного уровня распространенности БА в России, несоответствие данных российской статистики общемировой связано с

низким уровнем выявляемости заболевания. Так, в Саратовской области официальные данные указывают, что количество больных БА с 2014 по 2017 год выросло всего на 553 человек и составило 13914 человек.

В 2006 году GINA предложила новую концепцию оценки эффективности лечения БА, целью которой являлось достижение и поддержание клинического контроля, а не лечение "тяжести" болезни [40]. Контроль над БА рекомендуют рассматривать как главную цель терапии и важнейший маркер качества оказания медицинской помощи [32]. По мнению экспертов, новая стратегия позволила максимально уменьшить негативное влияние астмы на общую жизненную активность и качество жизни пациентов [40].

Неконтролируемой считают БА с частыми дневными и ночными симптомами, обострениями, требующими назначения системных глюкокортикостероидов (ГКС) или требующими госпитализации, несмотря на оптимальную терапию БА, гарантированную приверженность лечению, адекватную терапию коморбидных заболеваний, минимизацию воздействия триггерных факторов [16]. С целью облегчения работы врачу созданы различные опросники для простой и точной оценки уровня контроля над БА. Наиболее часто используемыми и эффективными считают опросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire (ACQ)) и тест контроля над бронхиальной астмой (Asthma Control Test (ACT)) [16].

Какова вероятность достижения контроля у больных БА? Изучение теории хронического воспаления в трахеобронхиальном дереве, как основы патогенеза БА, стало фундаментом для применения ингаляционных ГКС (ИГКС) и привело к значительному прогрессу в эволюции подходов к терапии бронхиальной астмы [1]. Согласно рекомендациям GINA для достижения контроля над симптомами астмы рекомендовано ступенчатое увеличение дозы ИГКС. Доступен целый ряд препаратов, высокоэффективных в плане лечения БА, применение которых позволит достичь контроля над заболеванием, что подтверждают данные клинических исследований. Однако вопросы адекватной фармакотерапии остаются актуальными и в настоящее время, опубликование

согласительных документов вносит значительный вклад в стратегию лечения больных БА, но соответствие даже этим критериям выполняется в Европе только на 6-7%.

Достижение контроля в клинической практике является весьма проблематичным и связано с разными причинами. Ключом к решению этой нелегкой клинической и социально-экономической проблемы является путь от понимания причины отсутствия контроля над БА к созданию адекватных методов терапии [36]. Значительный интерес в этом плане представляет анализ внутренних и внешних факторов, приводящих к обострению заболевания и персистенции симптомов. В чем же основная причина отсутствия контроля над бронхиальной астмой?

Результатами многочисленных исследований определены следующие предикторы неконтролируемого течения БА: женский пол, возраст, наличие коморбидной патологии, отягощенная наследственность, низкая приверженность терапии, неправильная техника ингаляции, недооценка тяжести БА [15]. Также установлено влияние респираторных инфекций и профессиональных факторов на развитие обострений астмы. С другой стороны, отмечено что на уровень контроля влияют тяжесть и продолжительность БА, стаж курения, индекс массы тела, показатели функции внешнего дыхания ( $ОФВ_1 \leq 60\%$ ).

С целью оценки реального уровня контроля над БА в России было проведено многоцентровое наблюдательное ретроспективное исследование НИКА, включавшее 1000 пациентов. Исследование проводилось путем однократного опроса больных БА и их лечащих врачей в условиях обычной поликлинической практики в 12 городах РФ. Течение заболевания было тяжелым у 15% пациентов, у 68% и 17% оно было умеренным и легким. По результатам исследования, общий контроль над астмой был достигнут лишь в 13,4% случаев, у пациентов с легким течением заболевания полный контроль регистрировался в 20% случаев, а при умеренной и тяжелой БА – в 12% и 9% соответственно [2]. У больных с более тяжелым течением БА контроль над

симптомами был значительно ниже, так, у пациентов с тяжелой БА шансы хорошего контроля оказались в 2,7 раза ниже, чем у больных с умеренной астмой и в 6,1 раз ниже по сравнению с легкой БА [2].

Полученные данные в исследовании Е.А. Собко и соавт. (2018 г.) свидетельствуют об отсутствии контроля у 100% пациентов с тяжелым и 87,8% пациентов со среднетяжелым течением БА (n=247). Наиболее значимыми факторами, влияющими на достижение контроля установлены: женский пол, возраст старше 60 лет, неадекватная базисная терапия, курение, сопутствующие ИБС и АГ [26].

Возможной причиной редкого достижения контроля является также клиническая и патогенетическая гетерогенность БА [29, 68, 110]. Важно определить клинико-патогенетический вариант - фенотип БА, который формирует прогноз заболевания и определяет ответ на терапию [36]. Клиническое фенотипирование позволяет выделить больных с учетом особенностей течения, функциональных показателей, этиологических триггеров и осуществлять персонализированную терапию [25]. Такая терапия является наиболее эффективной, так как учитывает особенности заболевания и прежде всего необходима пациентам, страдающим тяжелой БА. В настоящее время при БА выделяют два типа воспаления: Т2-зависимое (обусловленное Т-хелперами 2-го типа), с ним связаны следующие фенотипы БА: аллергический, аспирин-обусловленный и астма физического усилия. Наиболее распознаваемым является фенотип аллергической астмы, как правило, она развивается с детского возраста, характеризуется наличием других проявлений аллергии, наследственной отягощенностью и хорошим ответом на терапию ИГКС. К не-Т2 астме относят фенотип БА с поздним дебютом, БА, ассоциированную с ожирением, БА курильщика. Считается, что трудными для терапии фенотипами являются БА с поздним дебютом, когда симптомы астмы впервые появились в возрасте старше 40 лет, БА курильщика, БА при сопутствующем ожирении, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией. Это примерно 5–10% больных БА, но на их лечение тратится более половины

средств, требующихся для лечения всех больных БА [49]. Выделение фенотипов астмы важно и является требованием современной медицинской науки, позволяет проводить таргетное лечение и осуществлять целенаправленные методы профилактики. Также следует отметить, что пациент может иметь признаки двух и более фенотипов БА, и один фенотип со временем может трансформироваться в другой [49].

Другой из возможных причин недостаточного контроля БА является наличие сопутствующих заболеваний [34, 44, 81]. По данным многочисленных исследований, бронхиальная астма часто имеет сочетание с различной сопутствующей патологией. Так, было установлено, что большая часть пациентов с БА имеет хотя бы одно сопутствующее заболевание. Коморбидные заболевания могут иметь общие с астмой патофизиологические механизмы, способны влиять на контроль астмы, формировать ее фенотип и могут быть более распространенными у пациентов с БА в сравнении с общей популяцией [11, 58].

Ряд исследований показал, что наличие коморбидной патологии связано с недостаточным контролем астмы, более частыми обращениями за медицинской помощью и более низким качеством жизни [11, 63]. Нужно отметить, что диагностика сопутствующих заболеваний является важной частью систематического обследования пациентов с тяжелой БА [82]. Цель систематической оценки состоит в том, чтобы провести различие между истинной тяжелой БА и пациентами с трудно контролируемой астмой, у которых симптомы обусловлены сопутствующими заболеваниями.

J. Hsu и соавт. (2018 г.) провели исследование, в котором проводился опрос 14076 пациентов с БА в возрасте старше 65 лет. Пациенты с  $\geq 1$  госпитализацией в течение года достоверно чаще имели такие сопутствующие заболевания, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ИБС, СД [66].

Также, в исследовании P. Nekking и соавт. (2018 г.), посвященном изучению коморбидности у больных БА, выявлено, что 92% пациентов с



трудноконтролируемой астмой имеют одну и более сопутствующую патологию и коморбидных заболеваний у них больше, чем у пациентов с достигнутым контролем над БА (2,22 против 1,69). Они чаще страдали гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (66,8 против 45,4%), ССЗ (63,8 против 52,5%), депрессией (36,1 против 24,7%) и ожирением (18,6 против 13,9%) [64].

При анализе коморбидности у пациентов с неконтролируемой БА О.Ю. Позднякова и соавт. (2019 г.) установили, что не выявлено заболеваний только у 4,6% больных, одно сопутствующее заболевание у 7,4%, два сопутствующих заболевания у 12%, а 76% больных имеют 3 и более сопутствующих заболеваний. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречались у 58,6% пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой, ИБС у 32,8%, АГ у 52,5% пациентов [20].

Для достижения эффективного контроля над симптомами БА важно учитывать сопутствующие заболевания пациента, в особенности в старших возрастных группах [32]. Одной из часто встречающихся коморбидностей является сочетание бронхиальной астмы и заболеваний сердечно-сосудистой системы [103]. Многогранное влияние этих заболеваний, лекарственные взаимодействия приводят к взаимоотягощению, усугубляют клиническую картину, утяжеляют состояния пациента, затрудняют лечение астмы и ухудшают прогноз для пациента [99].

## **1.2. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания**

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему сохраняют лидирующую позицию и являются основной причиной смертности и снижения качества жизни в человеческой популяции, а артериальная гипертензия наиболее распространенным фактором кардиоваскулярного риска [122]. АГ является этиологическим фактором коронарных, цереброваскулярных и реноваскулярных заболеваний и тем самым прямо или косвенно одной из основных причин сердечно-сосудистой смертности [13, 31].

Проблема коморбидности является достаточно актуальной в современной медицине, а сочетание хронических обструктивных заболеваний легких и ССЗ наиболее распространенным среди взрослого населения развитых стран [5, 28, 105]. Так, у пациентов с ХОБЛ АГ с поражением органов-мишеней отмечена в 85% случаев, а выраженный коронарный атеросклероз в 64%. Сочетание заболеваний приводит к ускоренному развитию и прогрессированию ремоделирования сердечно-сосудистой системы, определяет снижение качества и продолжительности жизни относительно общей популяции [42]. Но если изучению проблемы взаимовлияния ХОБЛ и ССЗ (ИБС, АГ) посвящено большое количество исследований, то сочетание БА с заболеваниями сердечно-сосудистой системы активно изучается и в настоящее время.

Данные относительно частоты и структуры сердечно-сосудистой заболеваемости при бронхиальной астме разноречивы и малочисленны. Так, распространенность АГ у больных БА колеблется от 6,8 до 76,3% [21, 30]. В исследовании, проведенном M. Cazzola с соавт. (2022 г.) распространенность АГ у больных БА была несколько выше (38,73%), чем в общей популяции (33,46%) [46].

В исследовании BADA, проведенном D. Raimondo и соавт. (2020 г.) распространенность АГ у пациентов с тяжелой БА составила 80,8%. Полученные результаты обусловлены также проведением СМАД, что позволило выявить значительное число случаев ранее не диагностированной АГ. Множественный регрессионный анализ в исследовании установил наличие связи между АГ и БА, выявлена связь низких значений  $ОФВ_1$  и высоких цифр АД [102].

Механизмы, лежащие в основе высокой распространенности АГ у пациентов с БА, продолжают изучаться. Существует несколько теорий такой коморбидности: хроническое системное воспаление, побочные эффекты терапии, снижение функции легких, генетическая предрасположенность [5]. В качестве патогенетического объяснения развития ССЗ у пациентов с БА рассматриваются хроническое системное воспаление с гиперпродукцией

гистаминов, лейкотриенов, эозинофилия крови, синтез провоспалительных медиаторов тучными клетками. Более частое сочетание ИБС и БА у женщин вероятно связано с особенностями гормонального фона, так, эстрадиол обладает способностью активации тучных клеток, стимулирует секрецию лейкотриена С<sub>4</sub>, который ускоряет атеросклероз [103].

Некоторые исследователи выдвигают гипотезу о БА, как провоцирующем факторе в развитии АГ. Идея о существовании единых патогенетических механизмов развития БА и АГ предложена отечественными учеными еще в 1960-х годах. Повышение АД у больных БА обусловлено нарушением газообмена с развитием персистирующей гипоксии, что сопровождается активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, уменьшением синтеза оксида азота и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Именно тогда выдвинута теория о симптоматической «пульмогенной» гипертензии, развивающейся на фоне существующей БА, как правило, через 4-7 лет после начала заболевания [30]. Течение гипертензии в начале описывается как лабильное, когда повышение АД происходит только на фоне обострения астмы и во время ремиссии нормализуется без приема гипотензивных препаратов. Далее развивается стабильное повышение АД, сохраняющееся и во время ремиссии, однако колебания АД также связаны с усилением бронхообструктивного синдрома. Теория «пульмогенной» АГ продолжает оставаться дискуссионной и имеет своих сторонников, однако большинство ученых все же рассматривает повышение АД у больных БА как проявление артериальной гипертензии [30].

В работе А.А. Роциной с соавт. (2008 г.) у 76% пациентов АГ развилась на фоне уже существующей БА и лишь у 24% больных АГ предшествовала астме [23]. При этом, течение АГ могло нести лабильный характер, с повышением АД на фоне обострения астмы и нормализацией во время ремиссии заболевания, а также стабильный характер – когда повышение АД стойкое и сохранялось во время ремиссии. Одной из особенностей

«пульмогенной» гипертензии являлось недостаточное снижение АД в ночное время, обусловленное ночными приступами бронхообструкции [23].

Суточный профиль АД у больных БА с сопутствующей АГ и без нее изучен в многочисленных исследованиях, которые выполнялись как в период обострения, так и во время ремиссии БА. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных с сочетанием БА и АГ выявлена высокая частота нарушения суточного профиля АД (более 60% пациентов), что достоверно больше в сравнении с пациентами с изолированной АГ. Причем вышеописанные изменения выявлены как в период обострения, так и в период ремиссии БА [30]. Отмечено, что несмотря на прием гипотензивной терапии, остаются повышенными как среднесуточные значения АД, так и индекс времени, вариабельность АД.

В своем исследовании Н.А. Кароли с соавт. (2011 г.) изучали частоту и особенности АГ у пациентов с БА [12]. Выявлено, что распространенность АГ у больных БА выше, чем в общей популяции и составляет 40,5%. Факторами риска развития АГ у больных БА явились женский пол, тяжелое течение БА и наличие избыточной массы тела. У большого числа пациентов развитие АГ произошло на фоне уже существующей астмы, в среднем через  $11,47 \pm 0,70$  лет. Выявлены гендерные особенности АГ: заболевание встречалось чаще у женщин в сравнении с мужчинами с БА аналогичного возраста (54,3 и 32,1% соответственно,  $p < 0,05$ ). Наличие сопутствующей АГ приводило к более тяжелому течению БА, выраженной бронхообструкции. Так, у мужчин с БА выявлена достоверная взаимосвязь систолического и диастолического АД и  $ОФВ_1$ , суточного разброса пиковой скорости выдоха (ПСВ) [12].

Коморбидность БА и АГ имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной взаимосвязью систем кровообращения и дыхания, что сопровождается усугублением дисфункции миокарда, развитием посткапиллярной легочной гипертензии, отека интерстиция и пневмосклероза, более выраженной эндотелиальной дисфункцией, что может быть причиной как

низкого контроля над симптомами БА, так и увеличения сроков достижения целевых цифр АД [28, 45].

В исследовании С.А. Прибылова с соавт. (2016 г.) установлено, что у пациентов с БА и сопутствующей АГ неудовлетворительный контроль над БА отмечался в 3,2 раза чаще в сравнении с пациентами без гипертензии, что свидетельствует о необходимости достижения целевых цифр АД у больных БА для достижения контроля над заболеванием [21].

Ж.Н. Wee с соавт. (2021 г.) провели анализ данных 3162 пациентов с БА и установили более высокую распространенность ИБС у пациентов с неконтролируемой БА в сравнении с общей популяцией. Отмечено увеличение частоты ИБС с возрастом, так, у пациентов с БА в возрасте 50-59 лет ИБС встречалась у 10,3%, в возрасте 60-69 лет у 20,7% пациентов [120].

Имеют значение и вопросы лекарственного взаимодействия, побочного действия препаратов при лечении больного БА с сопутствующим ССЗ [30, 48, 109]. Так, использование некоторых антиишемических, антиаритмических лекарственных препаратов ограничено, а иногда противопоказано из-за их негативного влияния на бронхиальную проходимость. Неселективные бета-адреноблокаторы способствуют ухудшению проходимости бронхов, антиаритмические препараты I группы могут угнетать дыхательный центр, повышать риск удлинения интервала QT, а длительный прием кордарона вызывать интерстициальное поражение легких.

Препаратами, которые можно использовать в лечении больных ССЗ являются высокоселективные бета-адреноблокаторы. В своем исследовании D. Morales и соавт. (2017 г.) установили, что вероятность бронхообструкции при применении бета-блокаторов у больных БА зависит от их кардиоселективности, дозы и продолжительности приема [87].

Проблемой при сочетании БА с ССЗ является назначение и бронхолитической терапии, так, препараты, используемые для купирования бронхоспазма могут оказывать пагубное влияние на сердечно-сосудистую систему (ССС) [67]. К примеру, применение  $\beta$ 2-агонистов может

сопровождаться нарушениями сердечного ритма, изменениями на электрокардиограмме в виде инверсии зубца Т, удлинения интервала QT, депрессии сегмента ST.

За последние десятилетия произошла эволюция в восприятии астмы как системного заболевания, связанного с хроническим персистирующим воспалением, распространяющимся за пределы дыхательных путей с участием системных провоспалительных медиаторов, общих как для патофизиологии астмы, так и атеросклероза. Такие функциональные изменения, как эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, нарушение метаболизма оксида азота, продукция цитокинов приводят к структурным изменениям, которые характеризуются повышением жёсткости артерий.

В своей работе J. Vijayakumar и соавт. (2014 г.) проводили визуализацию артериальной стенки с помощью позитронно-эмиссионной томографии для оценки воспаления в кровеносном сосуде. Накопление фтордезоксиглюкозы в стенке артерий указывает на усиление сосудистого воспаления и связано с повышенным риском атеротромботического события. Выявлено, что даже пациенты с легкой интермиттирующей БА имели повышение артериального сигнала в сравнении со здоровыми лицами, более того, интенсивность сигнала возрастала по мере нарастания тяжести астмы [117]. Учитывая важность воспаления для патогенеза атеросклероза, было предположено, что системное воспаление при астме может способствовать повышенному риску ССЗ у этих пациентов [5].

Взаимоотягивающее влияние этих заболеваний приводит к тому, что сопутствующие ССЗ способствует ухудшению контроля над заболеванием, снижают эффективность проводимой терапии, увеличивают количество обострений. Больные БА с ССЗ чаще совершают экстренные визиты к врачу, вызывают скорую медицинскую помощь и подвергаются госпитализации [125]. В то же время у пациентов с АГ, ИБС и сопутствующей БА отмечаются более высокие показатели АД, чаще выявляются нарушения суточного профиля АД [30].

### 1.3. Бронхиальная астма и ожирение

Ожирение представляет собой хроническое гетерогенное заболевание, которое проявляется избыточным образованием жировой ткани, имеет высокий кардиометаболический риск, и как следствие, может приводить к специфическим осложнениям и ассоциированным с ним сопутствующим заболеваниям [24].

Ожирение в настоящее время является одной из наиболее важных современных медико-социальных проблем, которая в связи с высокой распространенностью и существенными затратами приобретает характер мировой неинфекционной пандемии [3, 9, 94, 106]. Так, согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается более 600 млн человек с ожирением и более 1,9 млрд человек с избыточной массой тела [96]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в России составляют 62,0% и 26,2% соответственно. По данным Ю.А. Балановой и соавт. (2018 г.) в российской популяции отмечен рост ожирения с увеличением возраста: среди мужчин с 14,3% до 36,3%, среди женщин с 10,7% до 52,3% [3].

Оптимизация лечения больных с сочетанной патологией является актуальной проблемой современной медицины. Коморбидность утяжеляет течение всех сопутствующих заболеваний, создает трудности в лечении и способствует более раннему формированию осложнений. Распространенность астмы и ожирения значительно возросла за последние десятилетия во многих странах, что привело к предположению, что люди, страдающие ожирением, могут подвергаться повышенному риску развития астмы [17, 38]. Взаимосвязь бронхиальной астмы и ожирения отмечена с детского возраста. Данные Национального исследования здоровья и питания свидетельствуют о том, что у каждого третьего пациента с БА диагностируется и ожирение. Так, распространенность ожирения у пациентов с БА с 21,3% (NHANES I) выросла до 32,8% (NHANES III) [96].

Установлена связь роста заболеваемости астмой с ростом числа лиц с избыточной массой тела. Так, 7 проспективных исследований обнаружили связь между ИМТ и последующим развитием бронхиальной астмы, что в значительной степени подтверждает тезис о том, что избыточный вес может быть связан с заболеваемостью астмой. Важным аспектом этих исследований является то, что ожирение предшествовало развитию астмы. Показатели относительного риска варьировали от 1,6 до 3,0, и в нескольких исследованиях наблюдалась зависимость доза-эффект. Однако ассоциаций между мужчинами и женщинами обнаружено не было [60].

Современное понимание астмы включает идентификацию фенотипов на основе клинических характеристик, триггеров или общего воспалительного процесса. Впервые понятие фенотипов БА представлено в 2014 году в регламентирующем документе GINA, и в нем БА и ожирение рассматриваются именно как самостоятельный фенотип БА, а не коморбидные состояния [29]. Для сочетания астмы с ожирением характерны некоторые особенности: более тяжелое течение астмы, недостаточный уровень контроля над заболеванием, частые обострения и госпитализации, а также наличие таких ассоциированных с ожирением заболеваний, как ГЭРБ, АГ, дислипидемия [71]. Астма, связанная с ожирением, может представлять собой форму астмы с поздним началом, индуцированную ожирением или быть формой астмы с ранним началом, когда уже существующие симптомы усугубляются увеличением веса [38].

Лечение бронхиальной астмы на фоне ожирения сложнее и менее эффективно, чем у пациентов с нормальным ИМТ, отмечается уменьшение эффекта бронходилататоров, ИГКС, которые являются основой контроля БА [60]. У пациентов с ожирением почти вдвое выше количество случаев использования системных ГКС.

Если избыточный вес способствует развитию бронхиальной астмы, то можно предположить, что снижение веса окажет противоположный эффект или, по крайней мере, улучшит клиническое состояние пациентов с астмой. Таким образом, исследования, изучающие влияние снижения веса у людей с



избыточным весом и ожирением, страдающих астмой, на состояние их заболевания, могут предоставить важные доказательства того, что избыточный вес может быть связан с астмой. Результаты бариатрической хирургии демонстрируют впечатляющие улучшения в клиническом состоянии пациентов с патологическим ожирением, страдающих астмой. В этих исследованиях средние значения ИМТ пациентов с БА и ожирением до операции составляли около 45 кг/м<sup>2</sup> и составили после операции около 30 кг/м<sup>2</sup>. При дальнейшем наблюдении было отмечено, что у половины пациентов состояние по астме улучшилось, уменьшилось количество приступов, частота использования КДБА и госпитализаций, улучшился контроль над заболеванием. Из вышеизложенного можно сделать вывод, что по мере снижения массы тела уменьшаются симптомы БА, улучшаются показатели функции внешнего дыхания и требуется меньший объем терапии [71].

Проведенный в 2007 году метаанализ семи проспективных исследований с участием более 300 000 взрослых показал, что люди с избыточным весом и ожирением имеют 50% повышенный риск нового диагноза астмы. Отношение шансов развития астмы в течение 1 года наблюдения составило для мужчин 1,46 и 1,68 для женщин [38]. Риск возрастает у неаллергических астматиков. Фактически 250000 новых случаев астмы в год в США связаны с ожирением. У женщин отмечается более высокая распространенность астмы, и некоторые исследования показывают, что влияние ожирения проявляется более сильно в этой популяции. У женщин с ожирением распространенность астмы на 6–7% выше, чем у женщин без ожирения [53].

Механизмы влияния ожирения на дыхательную систему (ДС) можно определить как механическое воздействие жировых отложений и метаболические эффекты, опосредованные жировой тканью (ЖТ) [84]. Механическое воздействие связано с отложением жира в средостении и грудной полости, что приводит к увеличению высоты стояния диафрагмы, ограничивает ее движение при дыхании, приводит к сужению дыхательных путей с увеличением сопротивления воздушному потоку. Как следствие,

происходит снижение параметров функции внешнего дыхания, что показано в нескольких исследованиях [53].

Концепция системного воспаления занимает особую позицию среди механизмов взаимосвязей между БА и ожирением [24]. Согласно многочисленным исследованиям, ожирение — это состояние воспаления, возникающее вследствие того, что висцеральная жировая ткань (ВЖТ) является эндокринным органом, состоящим из фибробластов, адипоцитов, иммунных и эндотелиальных клеток и приводящая к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [94]. Рост массы жировой ткани сопровождается увеличением числа тучных клеток, которые являются ключевыми медиаторами аллергии, что также может являться потенциальным механизмом развития астмы при ожирении [94].

Установлено, что у пациентов с БА и ожирением повышена инфильтрация жировой ткани макрофагами, которые способны синтезировать такие цитокины, как адипонектин и лептин, вероятно способные участвовать в патогенезе нарушения функции легких [24]. При этом выработка адипонектина (противовоспалительного цитокина) у пациентов с ожирением и БА снижается, а уровень лептина (провоспалительного адипокина) возрастает. Провоспалительное действие лептина играет немаловажную роль в формировании воспалительных обструктивных заболеваний при ожирении, однако точные механизмы еще предстоит изучить.

Ведущую роль в системной воспалительной реакции, липидном обмене, апоптозе жировых клеток, печеночном липогенезе и оксидативном стрессе играет TNF- $\alpha$ . Повышение уровня TNF- $\alpha$  способствует высвобождению интерлейкина (IL)-6 - провоспалительной молекулы, и снижению количества противовоспалительного цитокина адипонектина. У пациентов с ожирением уровень TNF- $\alpha$  повышен и снижается с потерей массы тела (МТ) [24].

Также одним из основных метаболических эффектов ожирения является развитие резистентности к инсулину. Дислипидемия и инсулинорезистентность

способствуют повреждению эпителия, пролиферации гладкомышечных клеток дыхательной мускулатуры, формированию гиперреактивности бронхов [94].

При объективном осмотре пациентов с ожирением очень важно определить тип аккумуляции жира, выполнять измерение окружности талии, показатель которой является в большей степени предиктором развития БА, чем ИМТ.

В своей работе J.T. Womble с соавт. (2021 г.) выявили нарушение свертываемости крови у пациентов с БА и сопутствующим ожирением. Хроническое системное воспаление, связанное с синтезом ВЖТ провоспалительных цитокинов и адипокинов, способствует системной и местной прокоагулянтной и антифибринолитической активности, что обуславливает повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [123].

Ожирение ухудшает функцию легких посредством механических и биохимических факторов, обуславливая значительные последствия и увеличивая риск развития БА. Пример такой коморбидности как БА и ожирение вызывает в настоящее время несомненный интерес, так как их взаимное влияние создает особую клиническую ситуацию и снижает эффективность проводимой терапии [85].

#### **1.4. Артериальная ригидность как предиктор сердечно-сосудистых осложнений**

Сохраняющаяся высокая смертность от ССЗ обуславливает необходимость разработки новых патогенетических концепций и реализации превентивных мер, направленных на снижение риска развития ССЗ и их осложнений [7]. Большую роль в этом сыграло использование алгоритмов оценки риска, которые основаны на результатах крупных популяционных исследований. Существующие шкалы стратификации риска сердечно-сосудистых событий (SCORE, Framingham) достаточно эффективны и учитывают общепринятые традиционные ФР: пол, возраст, курение, уровень

общего холестерина крови, АД. Они основаны на простом скрининговом обследовании больных, но их использование ограничено у молодых лиц.

Основу борьбы с ССЗ составляет выявление пациентов с высоким риском их развития по шкалам стратификации, однако по данным нескольких исследований, при анализе случаев инфаркта миокарда было установлено, что у большей доли пациентов был низкий или средний риск, особенно у пациентов молодого возраста. Это позволило сделать вывод о том, что данные шкалы не обеспечивают индивидуального подхода, есть потребность в поиске новых маркеров субклинического поражения органов мишеней. Особый интерес представляет изучение тех показателей ССР, которые могут оказывать негативное влияние на организм человека в течение жизни и возможны для представления в количественном виде [7]. Реализация факторов риска зависит от интенсивности и длительности их воздействия, генетических особенностей человека, поэтому важен индивидуальный подход. Предполагается, что воздействие большого количества факторов на развитие сердечно-сосудистых событий связано с сосудистой стенкой. В связи с чем большой интерес представляют именно маркеры субклинического поражения артериальной стенки: повышение жесткости, кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [33, 65].

В последние годы интенсивно изучается теория раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging), согласно которой структурно-функциональные особенности артериальной стенки закладываются во внутриутробном периоде, а повреждающее воздействие традиционных ФР в течение жизни ускоряет процессы ремоделирования сосудистой стенки [51]. Одним из основных маркеров раннего сосудистого старения является повышение жесткости артерий [8, 37]. Приверженность концепции раннего старения сосудов и анализ параметров АР позволит выявлять лиц с доклиническим атеросклерозом, повышенным риском развития ССЗ и принять меры на замедление этого процесса [51].

Начало этапа широкого применения в клинической практике результатов исследования параметров АР было связано с включением в рекомендации Европейского общества изучения гипертонии и Европейского общества кардиологов повышения СРПВ в перечень субклинических поражений органов-мишеней у пациентов с АГ [13, 122].

Оценка артериальной жесткости рекомендована для выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска, особенно в тех случаях, когда стандартная процедура обследования не выявляет поражения органов-мишеней [8, 75].

Аорта и крупные артерии благодаря своей высокой эластичности поглощают ударный объем и переводят значительную часть энергии сердечного сокращения на период диастолы. Это приводит к уменьшению систолического и повышению диастолического артериального давления и, как следствие, к улучшению кровоснабжения сердца, почек, головного мозга. Растяжимость артерии преимущественно определяется внутренним и средним слоем артерий. Артерии эластического типа выполняют роль гидравлического фильтра, превращая пульсирующий кровоток, обусловленный циклическим выбросом крови из левого желудочка в непрерывный (эффект Windkessel) [55]. При увеличении жесткости сосудистой стенки вследствие атеросклероза и артериосклероза снижается растяжимость и демпфирующая функция артерий [62]. Повышенная артериальная ригидность приводит к повреждающему действию пульсовой волны на органы-мишени, увеличению цифр АД, тем самым увеличивая постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ), способствуя его гипертрофии и нарушению диастолической функции [121].

В сосудах среднего калибра вследствие повышенного сопротивления нисходящая пульсовая волна генерирует волну отражения, которая, наслаиваясь на основную волну, образует общую волну давления, позволяя сохранить энергию сердечного сокращения до капиллярного русла, а также направляется в ретроградном направлении и при нормальной ригидности сосудистой стенки достигает аорты во время диастолы, способствуя

повышению ДАД [14]. Однако при повышении AP скорость отраженной волны увеличивается, она возвращается раньше, в систолу, оказывая меньшее влияние на диастолическую часть пульсовой волны (ПВ), что приводит к снижению ДАД, неблагоприятно влияет на перфузию коронарных артерий, способствует возникновению недостаточности коронарного кровообращения [14].

Измерение СРПВ в аорте считается основным в исследовании жесткости сосудов, имеет широкую доказательную базу как прогностический фактор развития ССС [33, 54, 86, 108]. В двух мета-анализах с большим количеством участников установлено, что основным предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности среди параметров артериальной ригидности является именно СРПВ в аорте [118].

Мета-анализ 16 исследований, в которых у 17635 больных была оценена СРПВ, показал увеличение риска сердечно-сосудистых событий по мере увеличения СРПВ [37].

Другим показателем жесткости является индекс аугментации, который получают отношением прямой к отражённой компоненте ПВ [80]. Проведенные исследования установили, что повышение значений ИА также приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [80].

В последние годы активно изучается проблема эндотелиальной дисфункции как фактора повреждения сосудов у больных бронхиальной астмой [72]. Более того, высказана мысль о том, что вовлечение в патологический процесс сердца и сосудов определяется тяжестью БА [73]. Причиной, вызывающей изменения гемодинамики при бронхиальной обструкции, является альвеолярная гипоксия, возникающая вследствие нарушений легочной вентиляции различной степени выраженности. Эндотелиальная дисфункция проявляется дисбалансом синтеза вазоактивных и вазоконстрикторных факторов, а нарушение функции эндотелия, в свою очередь, способно приводить к нарушениям механических свойств артерий [52, 59].

Оценка артериальной жесткости имеет большую ценность, что подтверждают многочисленные исследования [107]. С появлением

неинвазивных методов исследования ригидности артерий получило широкую распространенность и проводится у пациентов с различными заболеваниями. У больных хроническими заболеваниями дыхательных путей в условиях гипоксемии, оксидативного стресса, системного воспаления, нейрогуморальной дисфункции создаются все условия для развития кардиоваскулярных нарушений и, в частности, для повышения жесткости сосудистой стенки [59].

В исследованиях, проведенных ранее, продемонстрировано повышение параметров артериальной ригидности у пациентов с БА при разовом ее измерении. Т.А. Бродская с соавт. (2007 г.) в своем исследовании показали, что у больных тяжелой и среднетяжелой астмой во время обострения отмечалось транзиторное повышение артериальной жесткости, а вне обострения показатели приходили в норму. Повышение СРПВ и ИА было связано с длительностью и тяжестью БА, а также с состоянием миокарда ЛЖ [6].

Е.А. Собко с соавт. (2019 г.) в своей работе провели оценку артериальной ригидности 320 больным БА с использованием артериографа TensioClinic. Было выявлено повышение параметров жесткости сосудистой стенки у пациентов с БА среднетяжелого и тяжелого течения [27]. Установлено, что показатели жесткости были связаны с сатурацией кислорода, тяжестью заболевания, выраженностью клинических симптомов. У больных легкой БА с хорошим уровнем контроля над заболеванием значения СРПВ и ИА достоверно не отличались в сравнении с лицами группы контроля. Также было оценено влияние сопутствующей гипертонической болезни на показатели артериальной ригидности у больных БА. Так, у пациентов с БА и сопутствующей АГ изменения СРПВ и ИА были более значимыми, чем у пациентов без АГ [27].

В.А. Дорохина с соавт. (2012 г.) в своем исследовании изучили особенности АР у больных БА с различной тяжестью и уровнем контроля над заболеванием методом сфигмоманометрии. Установлено достоверно значимое повышение параметров артериальной ригидности у больных БА среднетяжелой и тяжелой степени, а также с низким уровнем контроля над заболеванием [10].

### **1.5. Суточное мониторирование артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой**

Последние десятилетия ознаменовались многочисленными исследованиями о значении АР как сильного независимого предиктора ССО [13, 95, 118]. Согласно нынешним рекомендациям, повышение СРПВ  $>10$  м/с – это признак поражения сосудистой стенки как органа-мишени, и должно учитываться при стратификации ССР у пациентов с АГ [14, 122]. Поражение органов-мишеней представляет собой промежуточный этап между воздействием факторов риска и развитием заболевания.

До недавнего времени для оценки структурно-функционального состояния сосудов применялись инвазивные методы, так, жесткость артериальной стенки оценивали с помощью вмонтированного датчика во время катетеризации сосудов. Преимуществом этих методов являются надежность и диагностическая точность, но они имеют трудности и ограничения в рутинном использовании. Однако для популяризации исследования артериальной жесткости, проведения скринингового исследования нужны более доступные, легко воспроизводимые методы. В настоящее время применяются прямые визуализирующие и непрямые методы исследования (контурный анализ ПВ, плетизмография, сфигмография и др.) [9].

Разовое измерение жесткости артерий не дает полной информации, наибольший интерес представляет исследование показателей АР в течение суток [14, 76], что стало возможным благодаря наличию программы оценки свойств магистральных артерий в аппаратах суточного мониторирования АД [61, 76]. Анализ осциллометрической кривой позволяет получить информацию в отношении параметров жесткости сосудов, что открывает новые возможности для широкого использования оценки артериальной ригидности и улучшения стратификации риска у пациентов [39, 92].

Метод амбулаторного мониторирования ПВ с использованием суточных мониторов обладает большим потенциалом рутинного клинического



применения [14, 93]. Одним из таких устройств является BPLab, позволяющий одновременно мониторировать АД в плечевой артерии и параметры АР в течение суток [43, 88, 101]. Проведение СМАР в амбулаторных условиях становится популярным, тем самым позволяет оценивать параметры артериальной ригидности в повседневной жизни, как в дневное, так и в ночное время. Однако точность, воспроизводимость и клиническое значение требуют дальнейших исследований [101].

Попытка предоставить доказательства, подтверждающие необходимость включения 24-часового анализа пульсовой волны в рутинную клиническую практику предпринята в многоцентровом исследовании VASOTENS [88, 90]. Этот регистр включает более 2 тыс. больных во всем мире, которым будет проводиться СМАД каждые 6-12 месяцев с использованием монитора BPLab. Для стандартизации сбора данных создана телемедицинская веб-платформа [90]. В итоге исследования будет оценена роль параметров СМАР в качестве прогностического фактора поражения органов-мишеней и ССС [90].

S. Omboni и соавт. (2019 г.) опубликовали промежуточные результаты исследования 1342 пациентов, которым было проведено СМАД и исследование АР [90]. Отмечено увеличение с возрастом значений СРПВ и ИА, а также недостаточное снижение этих параметров в ночное время. Также выявлены гендерные особенности АР, так значения СРПВ и ИА были выше у женщин. АГ играет достаточно большую роль в формировании жесткости сосудистой стенки. Так, у пациентов с сопутствующей гипертензией были повышены СРПВ и ИА, что подтверждает результаты предыдущих исследований, полученные во время однократного исследования параметров АР. У пациентов с метаболическим синдромом (МС), с сопутствующими ССЗ выявлены более высокие значения СРПВ и ИА [90].

Доступность метода СМАР привела к широкому распространению исследований АР у пациентов с различными заболеваниями [4, 18, 19]. Так, Н.М. Никитина и соавт. (2018 г.) в своем исследовании выявили повышение суточных параметров АР у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в

сравнении с лицами группы контроля и сравнения, а при сопутствующей АГ эти изменения были еще более выраженными [18]. Л.А. Панченкова и соавт. (2016 г.) оценивали суточную динамику показателей АР у пациентов с АГ, ассоциированной с МС, ИБС и СД 2-го типа. Выявлено достоверное повышение артериальной жесткости во всех группах больных в сравнении с группой контроля. Отмечено, что у пациентов с МС и сопутствующей ИБС средненочные значения СРПВ достоверно выше среднедневных значений [19].

Среди пациентов с респираторными заболеваниями суточные параметры АР изучались у пациентов с ХОБЛ. Н.А. Кароли и соавт. (2015 г.) оценивали параметры артериальной жесткости у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести с сопутствующей ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Установлено повышение АР по мере нарастания тяжести течения ХОБЛ [4]. Отмечено нарушение циркадного ритма параметров артериальной ригидности, наиболее выраженные нарушения отмечены в ночное время. Выявлено повышение значений СРПВ и ИА у больных ХОБЛ с сопутствующей АГ, ИБС, ХСН в сравнении с больными ХОБЛ без сопутствующей патологии [4].

Исследований суточного мониторинга АР у больных БА в отечественной медицине и зарубежной медицине не проводилось.

## **1.6. Заключение**

Бронхиальная астма остается глобальной проблемой здравоохранения, что обусловлено значительной распространенностью заболевания и сохранением тенденции к дальнейшему росту. Несмотря на значительный прогресс современной клинической фармакологии и широкую доступность препаратов, наблюдается неуклонный рост смертности и инвалидности от этого заболевания. Большинство пациентов не контролируют бронхиальную астму, несмотря на адекватную терапию, именно эта когорта пациентов представляют группу риска тяжелой астмы.

Достижение и поддержание оптимального контроля является основной целью лечения больных БА. Однако число больных с неконтролируемой БА продолжает сохраняться в диапазоне от 40 до 67% в различных странах. Одной из причин неконтролируемой БА являются сопутствующие заболевания [64].

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующими в коморбидности при бронхиальной астме, повышают риск повторных обострений, определяют более тяжелое течение и являются одной из основных причин смерти [28]. Одним из критериев стратификации риска развития ССЗ является жесткость сосудистой стенки, имеющая самостоятельную прогностическую ценность для общей и сердечно-сосудистой смертности [41]. Определение жесткости является исследованием, рекомендованным Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии для оценки состояния сосудистой стенки как органа-мишени при ССЗ [31].

Повышение жесткости является кульминацией таких патологических процессов в сосудистой стенке, как отложение кальция, фрагментация и уменьшение содержания эластина, увеличение количества коллагена. Результатом уплотнения крупных артерий является увеличение скорости распространения пульсовой волны и соответственно более раннее возвращение отраженной волны к аорте. При повышении жесткости растет САД в аорте, а ДАД снижается, что приводит к увеличению постнагрузки на левый желудочек с последующим развитием его гипертрофии, ухудшению коронарной перфузии. В ряде отечественных и зарубежных исследований было показано, что параллельно с поражением дыхательной системы у пациентов с БА наблюдается повреждение сосудистой стенки, проявляющееся повышением артериальной ригидности и развитием эндотелиальной дисфункции [6]. В литературе имеются немногочисленные исследования, которые посвящены изучению жесткости сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой. В отечественной медицине проводились исследования с разовым измерением жесткости сосудов, было выявлено повышение СРПВ у больных с тяжелым течением БА [6, 27].

Благодаря техническим достижениям и внедрению в аппараты СМАД методик, позволяющих анализировать пульсовую волну, стали доступны автоматические методы оценки параметров артериальной ригидности в течение суток, что является потенциально перспективным для проведения раннего скрининга ССЗ и их осложнений [39, 50]. Появление возможности измерения показателей жесткости в течение суток даёт возможность выявления начальных изменений сосудистой стенки, оценить суточный ритм показателей.

Учитывая доказанную прогностическую ценность, исследование параметров артериальной ригидности является весьма актуальным для оценки кардиоваскулярного риска у пациентов с БА.

Доступность метода привела к широкому распространению исследований АР у пациентов с различными заболеваниями, однако сведения о проведении СМАР у больных БА в мировой медицинской литературе не представлены, что делает актуальными цель и задачи диссертационного исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В соответствии с поставленными целью и задачами проведен скрининг 176 пациентов с бронхиальной астмой, 66 больных были исключены из исследования (Рисунок 1). В дальнейший анализ были включены 100 пациентов с БА в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст  $53,8 \pm 6,9$  лет). Из них 37 (37%) мужчин и 63 (63%) женщины, продолжительность заболевания составила  $12,0 [9,0; 18,0]$  лет. Исследование проводили вне периода обострения бронхиальной астмы.

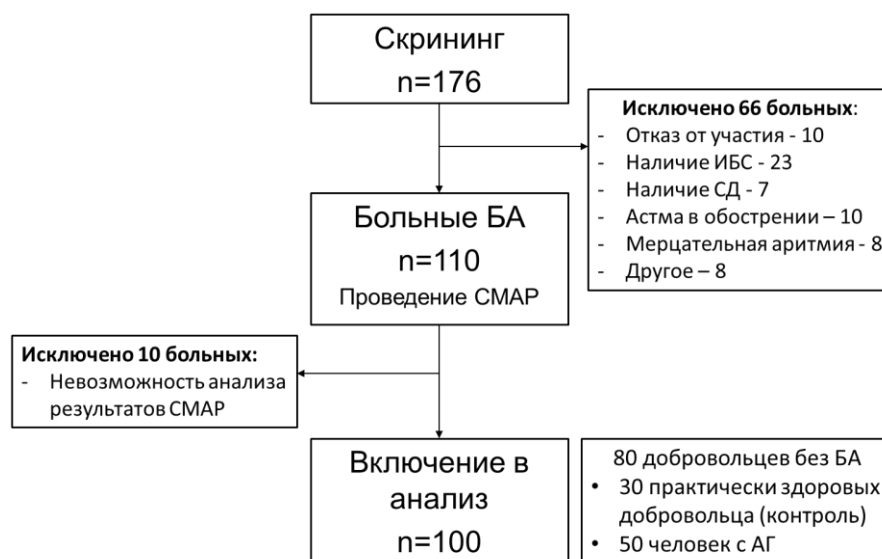


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

#### Критерии включения в исследование:

1. возраст от 35 до 65 лет;
2. диагноз БА, который установлен в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями (GINA, 2015 г.) после проведения исследования функции внешнего дыхания;
3. подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии исключения из исследования:

1. ИБС;

2. пороки сердца, миокардит, кардиомиопатии;
3. сахарный диабет;
4. вторичная артериальная гипертензия;
5. неконтролируемая или резистентная артериальная гипертензия;
6. другие заболевания дыхательной системы;
7. наличие онкологических заболеваний в анамнезе;
8. обострение хронических заболеваний в период исследования;
9. наличие таких нарушений ритма, как постоянная форма фибрилляции либо трепетания предсердий.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Также было обследовано 30 практически здоровых человек (группа контроля) и 50 человек с артериальной гипертензией, не имеющих бронхиальной астмы. Критерии исключения были те же, что и для пациентов основной группы. Учитывая распространенность АГ у больных БА, была сформирована группа сравнения, куда вошли 30 относительно здоровых добровольцев и 30 пациентов с АГ, сопоставимых по основным клиническим характеристикам с основной группой больных БА (Таблица 1).

Среди обследованных пациентов у 81 (81%) была диагностирована эндогенная бронхиальная астма, а у 19 (19%) - экзогенная. 55% пациентов в исследовании были в возрасте от 50 до 60 лет, 26% больных в возрасте от 35 до 50 лет, 19% человек в возрасте от 60 до 65 лет.

У 56% пациентов диагностирована артериальная гипертензия, у 18% больных был установлен высокий риск развития ССС в ближайшие 10 лет по шкале стратификации SCORE.

Все пациенты использовали ситуационно ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (КДБА), 9 (9%) пациентов не получали базисную терапию, монотерапию ИГКС получали 15 (15%) пациентов, комбинированную терапию

ИГКС и длительно действующих  $\beta$ 2-агонистов (ДДБА) получали 76 (76%) пациентов.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой, группы сравнения и группы контроля ( $M \pm \sigma$ )

Параметры	Больные БА, n=100	Группа сравнения, n=60	Группа контроля, n=30
Возраст, лет	53,8±6,9	53,2±5,9	53,1±6,2
Пол, n (%)			
м	37 (37)	20 (33,3)	10 (33,3)
ж	63 (63)	40 (66,7)	20 (66,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1±3,8	26,8±2,5	26,1±3,1
Курение, n (%)	24 (24)	11 (18,3)	6 (20)
Длительность курения, лет	16,3±3,7	14,8±4,6	14,5±3,6
Интенсивность курения, пачка/лет	16,8±5,7	15,1±5,4	14,8±6,2
БА легкой степени тяжести, n (%)	5 (5)	-	-
БА средней степени тяжести, n (%)	47 (47)	-	-
БА тяжелой степени, n (%)	48 (48)	-	-
Наличие АГ, n (%)	56 (56)	30 (50)	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	133,1±7,9*	125,8±11,5	122,3±6,4
Диастолическое АД, мм рт.ст.	81,6±6,7*	78,8±8,2	76,2±5,2

Примечание: достоверность различий с группой контроля: \* -  $p < 0,05$ .

Статистически значимых различий с группой сравнения не выявлено.

В исследовании в большинстве были пациенты с тяжёлым (48%) и среднетяжелым (47%) течением заболевания (GINA 2015 г.). Больные с легким персистирующим и среднетяжёлым течением БА составили группу 1, с тяжёлым течением – группу 2 (Таблица 2).

Больные с тяжелой астмой были старше, имели достоверно большие значения ИМТ по сравнению с пациентами 1 группы. У больных тяжелой астмой продолжительность заболевания и количество обострений в год были значимо выше, чем у пациентов среднетяжелой и легкой астмой. Также больные с тяжелой астмой реже достигали контроля над заболеванием. Частота,

длительность и интенсивность курения у больных БА была сопоставима с группой контроля и сравнения.

Таблица 2 - Клиническая характеристика пациентов с различной тяжестью бронхиальной астмы ( $M \pm \sigma$  или  $Me [Q25; Q75]$ )

Параметры	1 группа, n=52	2 группа, n=48
Возраст, лет	53,2±7,1	56,5±5,7 <sup>#</sup>
Пол, n (%):		
м	17 (32,7)	20 (41,7)
ж	35 (67,3)	28 (58,3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,1±3,1	28,2±4,2 <sup>#</sup>
Курение, n (%)	11 (21,1)	13 (27,1)
Интенсивность курения, пачка/лет	17,2±5,1	16,6±6,5
Длительность курения, лет	17,1±3,3	15,9±4,1
Контролируемая БА, n (%)	23 (44,2)	8 (16,7) <sup>###</sup>
Продолжительность БА, лет	9 [6; 12]	13 [9; 18] <sup>#</sup>
АСТ тест, баллы	18,0 [15; 23]	12,5 [8; 17] <sup>###</sup>
Количество обострений в год	1 [0,5; 2]	2 [1; 2] <sup>###</sup>
Лечение БА:		
ИГКС, n (%)	12 (23)	3 (6,2)
ИГКС/ДДБА, n (%)	33 (63,5)	43 (89,6)
Нет постоянной базисной терапии, n (%)	7 (13,5)	2 (4,2)
Наличие АГ, n (%)	26 (50)	30 (62,5) <sup>#</sup>
Длительность АГ, лет	7 [5; 9]	9 [5; 11] <sup>#</sup>
Систолическое АД, мм рт.ст.	127 [120; 130]	130 [120; 140]
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [80; 83]	80 [80; 87]
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	85,1±8,1	72,6±9,4 <sup>###</sup>

Примечание: достоверность различий между показателями групп пациентов с различной тяжестью бронхиальной астмы: <sup>#</sup> -  $p < 0,05$ , <sup>##</sup> -  $p < 0,01$ , <sup>###</sup> -  $p < 0,001$ .

У большинства пациентов отсутствовал адекватный контроль над симптомами БА. Уровень контроля был определен с использованием опросника АСТ (Asthma Control Test), неконтролируемой считалась астма при количестве набранных баллов менее 20. Так, по результатам тестирования количество



пациентов с неконтролируемой БА составило 69 (69%), контролируемой 31 (31%).

У больных с тяжелым течением БА контроль над симптомами был значительно ниже, чем при легком и среднетяжелом течении заболевания. Так, если в 1 группе контроль над БА достигли 23 (44,2%) пациента, то во 2 группе их количество составило всего 8 (16,7%),  $p=0,003$ . Соответственно, пациенты с тяжелой астмой набрали достоверно меньшее количество баллов по опроснику АСТ в сравнении с пациентами среднетяжелой и легкой астмой (12,5 и 18,  $p<0,001$ ). Из сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия, наличие которой устанавливали на основании критериев согласно рекомендациям по АГ (ESC/ECH 2018, РКО 2020) [122]. Критерии диагноза АГ представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Определение АГ в зависимости от метода измерения АД: офисное, суточное и домашнее мониторирование АД

	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
Офисное АД	$\geq 140$	и/или	$\geq 90$
Домашнее АД (ДМАД)	$\geq 135$	и/или	$\geq 85$
СМАД			
Суточное АД	$\geq 130$	и/или	$\geq 80$
Дневное АД	$\geq 135$	и/или	$\geq 75$
Ночное АД	$\geq 120$	и/или	$\geq 70$

Артериальная гипертензия была установлена у большинства больных астмой: у 50% пациентов со среднетяжелой и легкой астмой и у 62,5% больных с тяжелой БА. Постоянную антигипертензивную терапию получали 44 (78,6%) пациента (66,1% - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), 19,6% - антагонисты кальциевых каналов (АК), 14,3% – комбинация иАПФ/сартанов с диуретиками), остальные 12 (21,4%) пациентов принимали препараты «по потребности».

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Общеклиническое обследование пациентов**

Всем пациентам, участвующим в диссертационном исследовании проводились:

1. объективный осмотр с измерением роста, массы тела с последующим расчетом ИМТ;
2. измерение АД и ЧСС;
3. проведение общего и биохимического анализов крови;
4. выполнение спирометрического исследования с бронхолитическим тестом с использованием  $\beta$ 2-агонистов короткого действия;
5. динамическая пульсоксиметрия;
6. оценка параметров курения пациента: длительности и интенсивности.

### **2.2.2. Оценка уровня контроля над бронхиальной астмой**

Контроль БА оценивался с помощью валидизированного опросника Asthma Control Test, предназначенного для пациентов от 12 лет и старше. АСТ – тест по контролю над БА, который содержит 5 вопросов с 5 балльной оценкой ответов, которые суммируются: 25 баллов означали полный контроль БА, 20-24 балла – неполный контроль, 19 баллов и меньше – отсутствие контроля над заболеванием.

### **2.2.3. Оценка кардиоваскулярного риска у больных бронхиальной астмой**

В исследовании была проведена оценка риска сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска с помощью

шкалы SCORE зависит от пола, возраста, САД, курения и уровня общего холестерина. Полученный результат позволяет оценить вероятность смерти в течение ближайших 10 лет от ССЗ, выраженная в процентах. Уровень суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE: менее 1% - низкий, от  $\geq 1$  до 5% - средний или умеренно повышенный, от  $\geq 5\%$  до 10% - высокий,  $\geq 10\%$  - очень высокий.

#### 2.2.4. Суточное мониторирование артериального давления

СМАД проводилось при помощи аппарата ВРLab МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия) в течение 24-х часов. Перед началом мониторирования проводились контрольные измерения АД прибором и аускультативным методом с целью верификации точности. Для каждого пациента выполняли индивидуальный подбор манжеты в соответствии с размером плеча. Пациенты во время мониторирования вели дневники самонаблюдения, в которых записывали самочувствие, периоды бодрствования и сна, физическую активность, что учитывалось при анализе показателей.

Для оценки СМАД учитывали средние значения САД и ДАД в течение суток, в периоды бодрствования и сна.

Оценка суточного ритма АД является особенностью и преимуществом СМАД – единственного метода, позволяющего оценивать цифры АД во время дневной активности и в период ночного сна. Важным является оценка циркадного ритма, а именно различия между дневными и ночными значениями АД. Степень ночного снижения (НС) рассчитывается по формуле:

$$\text{НС} = \frac{\text{АДд} - \text{АДн}}{\text{АДд}} \times 100\%,$$

где АДд – среднее артериальное давление в дневное время, АДн – среднее артериальное давление в ночное время.

Согласно степени снижения систолического и диастолического АД в ночные часы выделяют 4 типа изменений суточного профиля АД:

1. оптимальная степень ночного снижения АД - dipper (ночное АД ниже дневного АД на 10-20%);
2. недостаточная степень ночного снижения АД - non-dipper (ночное АД ниже дневного АД на 0 до 10%);
3. избыточная степень снижения ночного АД - over-dipper (ночное АД ниже дневного на 20% и более);
4. устойчивое повышение ночного АД - night-peaker (повышение ночного АД в сравнении с дневным АД).

Отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы является мощным независимым фактором риска смерти от ССЗ. Каждое увеличение соотношения ночь/день (для САД или ДАД) на 5% ассоциируется с увеличением риска смерти на 20%.

Оценивались также такие параметры СМАД, как индекс времени (ИВ) – количество времени с повышенным АД. Согласно рекомендациям, нормативные значения составляют не более 15% в дневные и ночные часы.

Также определяли вариабельность артериального давления - среднеквадратичное отклонение от средних цифр САД и ДАД для дневных и ночных часов в отдельности. Патологическими считаются значения вариабельности:

1. в дневные и ночные часы для систолического АД более 15 мм рт. ст.;
2. в дневные часы более 14 мм. рт. ст., в ночные часы более 12 мм рт. ст. для диастолического АД.

Вариабельность считается повышенной при увеличении хотя бы одного из этих показателей, что ассоциировано с поражением органов-мишеней и может быть фактором риска неблагоприятного прогноза.

### **2.2.5. Исследование параметров артериальной ригидности**

Разовое исследование параметров артериальной ригидности проводилось с использованием артериографа TensioClinic (Венгрия). С использованием

компьютерной обработки в программе Tensiomed был проведен анализ пульсовых волн с плечевой артерии и аорты. Были анализированы такие параметры, как амплитуда ПВ, форма, длительность периода изгнания ЛЖ, время прохождения отражённой ПВ по аорте, АД и ЧСС. Также был проведен анализ аортального индекса аугментации, брахиального индекса аугментации (ИАбрах), скорости распространения пульсовой волны в аорте.

В зависимости от полученных параметров СРПВ в аорте, артериальная ригидность оценивалась следующим образом:

1. оптимальная - СРПВ < 7 м/с;
2. нормальная - 7 м/с < СРПВ < 10 м/с;
3. повышенная - СРПВ более 10 м/с.

В зависимости от полученных параметров ИА, артериальная ригидность оценивалась как:

1. оптимальная - ИАбрах < -30%;
2. нормальная - -30% < ИАбрах < -10%;
3. повышенная - ИАбрах  $\geq$  -10%.

Всем исследуемым разовая оценка жёсткости артерий проводилась в 10:00 часов после 10 минут отдыха в положении лёжа.

### **2.2.6. Суточное мониторирование параметров артериальной ригидности**

Оценка суточного профиля артериальной ригидности проводилась с использованием монитора VPlab «Петр Телегин», параметры артериальной ригидности оценивались посредством прикладной программы Vasotens на основе математической обработки записей осциллограмм давления (ООО «Пётр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Среди параметров артериальной жесткости оценивали:

1. индекс артериальной ригидности (ИАР) - разработка показателя ИАР заключалась в попытке сделать заключение о жесткости сосудистой стенки на основании анализа формы осциллометрического «колокола», которую

получают в процессе измерения АД в плечевой окклюзионной манжете. В многочисленных исследованиях установлена связь между показателем ИАР и риском развития ИБС и определена соответствующая градация:

- значения ИАР от 0 до 80 – свидетельствуют об отсутствии риска ИБС;
- значения ИАР от 81 до 209 – об умеренном риске ИБС;
- значения ИАР от 210 до 309 – о высоком риске;
- значения ИАР выше 310 об очень высоком риске ИБС.

2. скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – рассчитывается по времени распространения отражённой волны по аорте,

3. индекс аугментации (ИА) – определяется путем соотношения прямой и отражённой компоненты ПВ от бифуркации аорты. Отражённая компонента в норме меньше прямой, и ИА должен быть отрицательный. Если повышена жесткость артерий, отражённая компонента может превышать прямую, и ИА становится положительным.

Для решения проблемы зависимости параметров артериальной ригидности от значений АД и ЧСС в программном обеспечении VPLab предусмотрен расчёт величин, приведённых к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин:  $СРПВ_{100-60}$ ,  $ИА_{100-60}$ .

Большую роль в оценке суточного профиля артериальной ригидности имеет показатель ИА, который приведен к ЧСС 75 ударов в минуту ( $ИА_{75}$ ). В соответствии со значениями показателя определены следующие нормативы: оптимальные значения  $ИА_{75} < -30\%$ , нормальными считаются значения  $-30\% < ИА_{75} < -10\%$ , повышенными  $-10\% < ИА_{75} < 10\%$ , патологическими значения  $ИА_{75} \geq 10\%$ .

Отсутствие адекватного ночного снижения АД в ночное время является мощным независимым фактором риска смерти от ССЗ, установлена взаимосвязь между смертностью от ССЗ и СНС АД. Особый интерес в нашем исследовании представляют циркадные изменения СРПВ. Ночное повышение СРПВ может быть опасным фактором повреждения органов мишеней. С целью оценки суточного ритма СРПВ мы предложили «Способ оценки суточного

ритма скорости распространения пульсовой волны в аорте» (рационализаторское предложение № 2993 от 20.03.2018 г.). СНС СРПВ рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{СНС СРПВ} = \frac{\text{СРПВ}_d - \text{СРПВ}_n}{\text{СРПВ}_d} \times 100\%,$$

где СРПВ<sub>д</sub> – среднедневные значения СРПВ, СРПВ<sub>н</sub> – средненочные значения СРПВ.

Нормы были определены на основании результатов исследования здоровых лиц. Интервал нормы был установлен как интервал измерений, включавших по два квартиля выше и ниже медианы. Соответственно, интервал включал центральные 50% всех измерений и «нормальные» границы СНС СРПВ в аорте составили от 11 до 18%. Показатели ниже или выше этих цифр свидетельствовали о нарушении циркадного ритма СРПВ в виде недостаточной или избыточной СНС соответственно.

### **2.3. Методы статистической обработки данных**

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2018 и STATISTICA 13.0. Критерием Колмогорова-Смирнова и Шапиро–Уилка оценивался характер распределения: считалось нормальным при значении  $p > 0,05$ . Полученные данные с нормальным характером распределения представлены в виде средних значений, данные с распределением, отличным от нормального в виде медианы. Анализ результатов диссертационного исследования с нормальным характером распределения был проведен с использованием параметрических методов: t-критерия Стьюдента. Анализ результатов с распределением, отличным от нормального, был проведен с использованием непараметрических методов: критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона для независимых и зависимых групп.

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона и Спирмена. Группы сравнивались по количественным признакам при помощи частотного критерия Пирсона ( $\chi^2$ ). В работе был проведен многофакторный анализ методом линейной регрессии для оценки роли факторов в развитии повышенной артериальной ригидности.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Результаты суточного мониторинга артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой

При выполнении анализа полученных данных суточного мониторинга артериальной ригидности установлено статистически значимое повышение жесткости сосудистой стенки у больных БА (Таблица 4).

У пациентов с БА установлено достоверное повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений СРПВ в сравнении с аналогичными показателями у лиц группы сравнения. Патологическая СРПВ в аорте (более 10 м/с) наблюдается у 34% больных астмой в течении суток, у 43% - в дневное время ( $X^2=4,30$ ;  $p=0,004$  с группой сравнения) и у 19% пациентов в ночное время. При корректировке СРПВ по уровню АД и ЧСС сохраняются повышенными среднедневные значения СРПВ<sub>100-60</sub>, что подтверждает повышение жесткости артерий у больных БА независимо от величины АД и ЧСС.

В группе пациентов с БА показатели ИАР в ночное время и скорректированного по АД и ЧСС показателя в дневное время достоверно выше, чем у пациентов без БА. Риск развития ИБС считался умеренным при показателе ИАР от 81 до 209 и был определен у всех больных БА. У 13% пациентов с БА отмечено повышение ИА ( $\geq -10\%$ ) в течении суток, у 18% - в дневные часы и у 16% - в ночное время ( $X^2=8,11$ ;  $p=0,038$  с группой сравнения).

По результатам исследования недостаточное снижение СНС СРПВ (менее 11%) выявлено у 52% пациентов с астмой. Снижение СНС является проявлением ночного повышения СРПВ в аорте, что может быть опасным как фактор повреждения органов-мишеней. Мы проанализировали параметры артериальной ригидности и клинические характеристики пациентов в зависимости от уровня СНС СРПВ: одну группу составили больные с

нормальным уровнем СНС СРПВ (от 11 до 18) – 48 человек, вторую группу - пациенты с недостаточной СНС СРПВ (менее 11) – 52 человека (Таблица 5).

Таблица 4 - Показатели суточного мониторирования артериальной ригидности у пациентов с БА и группы сравнения ( $M \pm \sigma$  или  $Me [Q25; Q75]$ )

Параметры	Больные БА, n=100	Группа сравнения, n=60	p
Сутки			
СРПВ, м/с	9,5±0,8	9,2±0,9	0,038*
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,1±0,9	8,9±0,9	0,34
ИА, %	-20,7±9,6	-22,1±10,7	0,26
ИА <sub>75</sub> , %	-25,5±7,2	-26,1±9,4	0,54
ИАР, мм рт. ст.	125,7±13,4	126,2±16,2	0,13
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	118 [112; 123]	116 [103; 130]	0,29
СНС СРПВ, %	9,3±3,7	9,6±2,7	0,92
День			
СРПВ, м/с	9,9±0,7	9,6±0,9	0,019*
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,4±0,8	9,1±0,9	0,007*
ИА, %	-16,6±8,7	-19,1±11,5	0,18
ИА <sub>75</sub> , %	-21,2±7,2	-23,1±10,7	0,51
ИАР, мм рт. ст.	127,5±18,2	130,2±17,7	0,33
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	129 [121; 134]	117 [107; 128]	0,0003*
Ночь			
СРПВ, м/с	9,1±0,9	8,6±0,8	0,029*
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,7±1,1	8,5±0,8	0,49
ИА, %	-24,7±13,4	-25,1±10,1	0,22
ИА <sub>75</sub> , %	-29,1±11,2	-29,8±9,9	0,16
ИАР, мм рт. ст.	125,3±13,4	118,8±15,8	0,0064*
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	109 [102; 121]	109 [99; 121]	0,74

Примечание: ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИАР – индекс артериальной ригидности, СНС СРПВ – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны.

Установлено, что больные с недостаточной СНС СРПВ имели более выраженные нарушения артериальной ригидности: повышение среднесуточной,

дневной, ночной СРПВ, ИА, ИАР (в том числе с учетом поправки на АД и ЧСС).

Патологическая СРПВ в аорте ( $>10$  м/с) за сутки, день и ночь, также как и повышение ИА ( $\geq -10\%$ ) за сутки и ночь достоверно в несколько раз чаще выявлялось у пациентов с недостаточной СНС СРПВ в ночное время (Таблица 6).

При формировании клинического «портрета» пациента с недостаточной СНС СРПВ установлено, что это были преимущественно лица с тяжелой астмой, имевшие более низкий показатель АСТ-теста и более выраженную бронхообструкцию, более высокие показатели ИМТ. Также эти пациенты имели более высокие параметры казуального диастолического АД и уровень холестерина (Таблица 7).

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза БА и создание новых лекарственных препаратов, в реальной клинической практике сохраняются сложности в достижении полного контроля над заболеванием. Одной из причин недостаточного контроля является наличие сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что сочетание БА и ССЗ все чаще встречается в повседневной клинической практике, что обусловлено как повышением заболеваемости ССЗ и БА, так и увеличением гериатрической популяции больных. Современная концепция развития ССЗ подразумевает возможность коррекции изменений уже на этапе выявления факторов риска. Артерии являются одним из главных органов, которые поражаются при действии факторов риска. Исходя из требований профилактики ССЗ, современная неинвазивная диагностика состояния стенки артерий должна обеспечивать возможность скрининговых исследований.

Одним из наиболее часто используемых параметров жесткости артериальной стенки является СРПВ. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с БА при разовом ее измерении.

Таблица 5 – Показатели суточного профиля артериальной ригидности у пациентов с БА с различной СНС СРПВ в аорте (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	Оптимальная СНС СРПВ, n=48	Недостаточная СНС СРПВ, n=52
Сутки		
СРПВ, м/с	9,2±0,8	9,9±0,7 <sup>###</sup>
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,7±0,8	9,4±0,8 <sup>###</sup>
ИА, %	-24,6±7,6	-17,1±9,9 <sup>###</sup>
ИА <sub>75</sub> , %	-28,1±6,6	-23,2±7,1 <sup>###</sup>
ИАР, мм рт. ст.	120,1±12,5	131,1±12,2 <sup>###</sup>
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	117 [112; 121]	119 [112; 128]
День		
СРПВ, м/с	9,6±0,7	10,2±0,6 <sup>###</sup>
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,1±0,7	9,6±0,7 <sup>###</sup>
ИА, %	-19,2±7,3	-14,1±9,2 <sup>#</sup>
ИА <sub>75</sub> , %	-22,8±7,5	-19,7±6,7 <sup>#</sup>
ИАР, мм рт. ст.	121,5±16,1	133,0±18,6 <sup>#</sup>
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	129 [121; 134]	129 [121; 135]
Ночь		
СРПВ, м/с	8,4±0,7	9,5±0,7 <sup>###</sup>
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,2±0,8	9,2±0,9 <sup>###</sup>
ИА, %	-30,1±10,2	-19,7±14,1 <sup>###</sup>
ИА <sub>75</sub> , %	-32,4±8,7	-26,0±12,3 <sup>###</sup>
ИАР, мм рт. ст.	119,1±12,9	131,2±11,1 <sup>###</sup>
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	109 [102; 112]	116 [102; 126] <sup>#</sup>

Примечание: достоверность различий между показателями групп пациентов с различной СНС СРПВ в аорте: # - p<0,05, ##- p<0,01, ### - p<0,001. ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИАР – индекс артериальной ригидности, СНС СРПВ – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны.

Таблица 6 - Частота выявления повышенной СРПВ (>10 м/с) и ИА ( $\geq$ -10%) в зависимости от СНС СРПВ

Время исследования	Оптимальная СНС СРПВ, n=48	Недостаточная СНС СРПВ, n=52	X <sup>2</sup> ; p
<b>СРПВ</b>			
Сутки, n (%)	9 (19,2)	25 (48,1)	9,16; 0,0025
День, n (%)	14 (29,8)	29 (55,8)	6,78; 0,009
Ночь, n (%)	0	19 (36,5)	21,25; 0,000021
<b>ИА</b>			
Сутки, n (%)	1 (2,1)	12 (23,1)	9,50; 0,002
День, n (%)	5 (10,6)	13 (25)	0,28
Ночь, n (%)	1 (2,1)	15 (28,8)	13,01; 0,0003

Примечание: ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, СНС СРПВ – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны.

Результаты нашего исследования подтверждают полученные ранее данные, у больных БА установлено повышение жесткости сосудистой стенки в общей группе пациентов с бронхиальной астмой. Изменения касались всех исследуемых параметров в дневные и ночные часы (СРПВ, ИА, ИАР). СНС СРПВ у больных БА достоверно ниже аналогичного показателя в группе сравнения.

Снижение лабильности СНС СРПВ у обследуемых пациентов ассоциировано с повышением артериальной ригидности. Установлено, что снижение лабильности СРПВ в ночное время было более характерно для лиц с тяжелой астмой, имевших более низкий показатель АСТ-теста и более выраженную бронхообструкцию, более высокие показатели ИМТ. Также эти пациенты имели более высокие параметры казуального диастолического АД и уровень холестерина.

Таблица 7 - Клинические параметры пациентов с бронхиальной астмой с различной СНС СРПВ в аорте (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	Оптимальная СНС СРПВ, n=48	Недостаточная СНС СРПВ, n=52	p
Возраст, лет	53,4±6,2	53,9±7,4	0,08
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,8±3,3	28,2±4,1	0,014*
Курение, n (%)	9 (19,1)	15 (28,8)	0,27
Длительность курения, лет	16,1±4,1	16,5±3,5	0,89
Интенсивность курения, пачка/лет	16,2±5,3	17,1±5,9	0,31
Длительность астмы, лет	11,8±6,6	12,1±5,4	0,56
Количество обострений за год	1,2±1,1	1,5±1,1	0,13
Наличие АГ, n (%)	28 (59,6)	28 (53,8)	0,45
Длительность АГ, лет	5 [4,0; 10,75]	7,5 [5,0; 10,0]	0,93
БА легкой и средней тяжести, n (%)	33 (68,7)	19 (36,5)	0,00031*
БА тяжелой степени, n (%)	15 (31,3)	33 (63,5)	
АСТ-тест, баллы	16 [13; 21]	13,5 [11; 20]	0,036*
Контролируемая БА, n (%)	17 (36,2)	13 (25)	0,24
Неконтролируемая БА, n (%)	30 (63,8)	39 (75)	
Систолическое АД, мм рт.ст.	125 [120; 130]	130 [120; 140]	0,19
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [80; 80]	80 [80; 85]	0,039*
Холестерин, ммоль/л	5,2 [4,8; 5,6]	5,6 [5,1; 5,9]	0,024*
Индекс SCORE, %	1,4 [0,6; 3,1]	1,8 [0,8; 4,1]	0,73
ФЖЕЛ, % от должного	94 [89; 97]	85 [78; 93]	0,00023*
ОФВ1, % от должного	82,1±10,4	76,1±10,2	0,0041*

### 3.2. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести

Результаты исследования параметров суточной артериальной ригидности у пациентов с БА различной степени тяжести приведены в Таблице 8. У больных легкой/среднетяжелой астмой (группа 1) установлено достоверное повышение средненочного значения индекса артериальной ригидности по сравнению с аналогичным показателем у лиц группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Дневное повышение СРПВ отмечено у четверти пациентов этой группы (Таблица 8).

У пациентов с тяжелой БА (группа 2) выявлено достоверное повышение показателей жесткости сосудистой стенки в сравнении с аналогичными показателями у больных легкой/среднетяжелой астмой и лиц группы сравнения. Так, отмечено повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений СРПВ у больных тяжелой астмой в сравнении с пациентами 1 группы и лицами группы сравнения ( $p < 0,001$  для всех показателей). Выявлено увеличение частоты повышенной СРПВ в аорте (Таблица 9). Так, повышение СРПВ в аорте  $> 10$  м/с за сутки отмечено у 9 (17,3%) пациентов 1 группы и 25 (52,08%,  $p < 0,001$ ) пациентов 2 группы, а в дневные часы - у 13 (25%) пациентов 1 группы и 30 (62,5%,  $p < 0,001$ ) больных 2 группы.

Также отмечено повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей СРПВ<sub>100-60</sub> у пациентов 2 группы в сравнении с аналогичными параметрами у больных группы 1 и лиц группы сравнения. Среднесуточные ( $p < 0,05$ ), среднедневные ( $p < 0,01$ ) и средненочные ( $p < 0,01$ ) значения ИА достоверно выше у пациентов второй группы по сравнению с аналогичными показателями у больных группы 1. Патологический ИА ( $\geq -10\%$ ) в дневные ( $p < 0,001$ ) и ночные часы ( $p < 0,05$ ) также достоверно чаще отмечается у пациентов с тяжелой астмой.

При корректировке ИА по ЧСС отмечается его повышение в ночное время у больных тяжелой астмой по сравнению с аналогичным показателем у лиц группы 1 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8 – Параметры суточного профиля артериальной ригидности у пациентов с различной тяжестью бронхиальной астмы и группы сравнения (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	1 группа (легкая и среднетяжелая БА), n=52	2 группа (тяжелая БА), n=48	Группа сравнения, n=60
Сутки			
СРПВ, м/с	9,1±0,8	10,1±0,6 <sup>###***</sup>	9,2±0,9
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,7±0,8	9,5±0,8 <sup>###***</sup>	8,9±0,9
ИА, %	-23,1±9,2	-18,3±9,59 <sup>#</sup>	-22,1±10,7
ИА <sub>75</sub> , %	-26,6±6,9	-24,4±7,4	-26,1±9,4
ИАР, мм рт. ст.	123,9±12,6	127,7±14,1	126,2±16,2
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	116,5 [112,0; 121,0]	119,0 [112,3; 129,0]	116,5 [103,0; 130,8]
СНС СРПВ	11,1±3,6	8,1±3,3 <sup>###***</sup>	9,6±2,7
День			
СРПВ, м/с	9,5±0,7	10,3±0,6 <sup>###***</sup>	9,6±0,9
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,13±0,75	9,73±0,75 <sup>###***</sup>	9,0±0,9
ИА, %	-19,2±7,7	-13,8±8,9 <sup>##</sup>	-19,1±11,5
ИА <sub>75</sub> , %	-21,5±6,8	-20,9±7,7	-23,1±10,7
ИАР, мм рт. ст.	122,8±14,8	132,7±20,1 <sup>##</sup>	130,2±17,7
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	128,0 [120,3; 134,0] <sup>*</sup>	129,0 [123,0; 135,8] <sup>***</sup>	117,5 [107,0; 128,8]
Ночь			
СРПВ, м/с	8,5±0,8	9,5±0,7 <sup>###***</sup>	8,6±0,8
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,3±0,8	9,23±0,9 <sup>###***</sup>	8,5±0,8
ИА, %	-28,4±12,3	-20,7±13,4 <sup>##</sup>	-25,1±10,1
ИА <sub>75</sub> , %	-31,2±9,3	-26,7±12,6 <sup>#</sup>	-29,8±9,9
ИАР, мм рт. ст.	124,8±13,6 <sup>*</sup>	125,9±13,2 <sup>*</sup>	118,8±15,8
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	109,0 [102,0; 119,0]	109,5 [102,5; 124,0]	109,0 [99,5; 121,0]

Примечание: достоверность различий между показателями с группой сравнения: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; с группой 1: # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$ . ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИАР – индекс артериальной ригидности, СНС СРПВ – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны.



Таблица 9 - Частота выявления повышенной СРПВ (>10 м/с) и ИА ( $\geq$ -10%) в зависимости от тяжести бронхиальной астмы

Время исследования	1 группа, n=52	2 группа, n=48
<b>СРПВ</b>		
Сутки, n (%)	9 (17,3)	25 (52,1) <sup>###</sup>
День, n (%)	13 (25,0)	30 (62,5) <sup>###</sup>
Ночь, n (%)	3 (5,7)	16 (33,3) <sup>###</sup>
<b>ИА</b>		
Сутки, n (%)	5 (9,62)	8 (16,6)
День, n (%)	3 (5,77)	15 (31,2) <sup>###</sup>
Ночь, n (%)	4 (7,69)	12 (25,0)

Примечание: достоверность различий с группой 1: # -  $p < 0,05$ , ### -  $p < 0,001$ .

ИА - индекс аугментации, СРПВ - скорость распространения пульсовой волны.

Выявлено повышение ИАР в дневные часы у пациентов с тяжелой БА в сравнении с аналогичным показателем у больных БА среднетяжелого и легкого течения ( $p < 0,01$ ).

СНС СРПВ у пациентов с тяжелой БА составила 8,13%, что достоверно ниже аналогичного показателя у больных 1 группы ( $p < 0,001$ ) и лиц группы сравнения ( $p < 0,001$ ). В группе тяжелой астмой 33 (68,75%) человек имели недостаточную СНС СРПВ в аорте, в то время как у пациентов 1 группы нарушения были выявлены у 19 (36,5%) человек ( $X^2=10,71$ ,  $p < 0,01$ ).

Проведен анализ взаимосвязи параметров артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой как с клиническими особенностями БА, так и традиционными факторами кардиоваскулярного риска. Всего было проанализирована взаимосвязь с 40 параметрами. Большинство выявленных статистически значимых взаимосвязей были очень слабыми и слабыми. Отмечено слабое влияние на СРПВ, ИА, ИАР (суточные, дневные, ночные параметры) возраста, интенсивности курения, частоты обострений за

последний год, приема ДДБА, наличия и длительности АГ, казуальных САД и ДАД, холестерина.

В Таблице 10 указаны наиболее значимые статистически достоверные взаимосвязи. Как видно из представленных данных, наибольшее влияние на СРПВ у больных БА имеют: ИМТ, тяжесть заболевания, степень контроля над астмой (АСТ-тест) и выраженность бронхообструкции (ОФВ<sub>1</sub>).

Таблица 10 - Корреляции среднесуточной, дневной и ночной СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub> и клинических показателей у пациентов с БА (корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	СРПВ	СРПВ	СРПВ	СРПВ	СРПВ	СРПВ
		день	ночь	100-60	100-60 день	100-60 ночь
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,50	0,56	0,51	0,60	0,61	0,60
Тяжесть заболевания	0,60	0,59	0,60	0,52	0,48	0,53
АСТ-тест, балл	-0,51	-0,54	-0,49	-0,51	-0,50	-0,50
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	-0,54	-0,52	-0,51	-0,54	-0,45	-0,47

Примечание: достоверность для всех корреляций  $p < 0,001$ . СРПВ - скорость распространения пульсовой волны.

Был проведен корреляционный анализ у пациентов с различной тяжестью астмы (Таблицы 11, 12, 13). У пациентов с легкой и среднетяжелой астмой отмечены влияние тяжести заболевания и выраженности бронхообструкции на среднесуточную, дневную, ночную СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub>, среднесуточный, дневной и ночной ИА и ИА<sub>75</sub>. Выявлена слабая, но достоверная взаимосвязь между фактом приема длительнодействующих бета-агонистов и среднесуточной, дневной и ночной СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub>.

Таблица 11 - Корреляции между среднесуточным, дневным и ночным ИА и ИА<sub>75</sub> и клиническими показателями у пациентов с легкой и среднетяжелой БА (корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	ИА	ИА день	ИА ночь	ИА <sub>75</sub>	ИА <sub>75</sub> день	ИА <sub>75</sub> ночь
Тяжесть заболевания, легкая/среднетяжелая	0,46**	0,50***	0,53***	0,48***	0,48***	0,41**
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	-0,42**	-0,49***	-0,45**	-0,41**	-0,48***	-0,43**

Примечание: достоверность корреляции \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . ИА - индекс аугментации.

Таблица 12 - Корреляции между среднесуточной, дневной и ночной СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub> и клиническими показателями у пациентов с легкой и среднетяжелой БА (корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	СРПВ	СРПВ день	СРПВ ночь	СРПВ 100-60	СРПВ 100-60 день	СРПВ 100-60 ночь
Масса тела, кг	0,44**	0,47***	0,51***	0,46**	0,52***	0,49***
Тяжесть заболевания, легкая/среднетяжелая	0,55***	0,61***	0,57***	0,49***	0,55***	0,53***
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	-0,51***	-0,47***	-0,46***	-0,41*	-0,33*	-0,45**
Прием ДДБА, нет/да	0,48***	0,47***	0,46**	0,41**	0,43**	0,45**

Примечание: достоверность корреляции \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . СРПВ - скорость распространения пульсовой волны.

Таблица 13 - Корреляции среднесуточной, дневной и ночной СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub> и клинических показателей у пациентов с тяжелой БА (корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	СРПВ	СРПВ день	СРПВ ночь	СРПВ 100-60	СРПВ 100-60 день	СРПВ 100-60 ночь
Масса тела, кг	0,47**	0,56**	0,45**	0,64***	0,60***	0,61***
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,55***	0,64***	0,53**	0,66***	0,62***	0,61***
АСТ-тест, балл	-0,55***	-0,59***	-0,48**	-0,58***	-0,57***	-0,45**
Наличие контроля над астмой, да/нет	0,58***	0,57***	0,43***	0,61***	0,61***	0,49**
Общий холестерин, ммоль/л	0,62***	0,60***	0,65***	0,60***	0,60***	0,56***

Примечание: достоверность корреляции \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . СРПВ - скорость распространения пульсовой волны.

У пациентов с тяжелой астмой выявлены взаимосвязи:

- между наличием контроля над астмой (АСТ-тест) и среднесуточной, дневной и ночной СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub>;

- между уровнем общего холестерина и среднесуточной, дневной и ночной СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub>, ИА за сутки ( $r=0,53$ ;  $p < 0,001$ ) и ИА<sub>75</sub> за сутки ( $r=0,52$ ;  $p < 0,001$ );

- между ИМТ и среднесуточной, дневной и ночной СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub> и ИАР (сутки и день:  $r=0,47$ ;  $p < 0,01$  и  $r=0,60$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Необходимо отметить, что имеет значение именно масса тела пациента, а не его рост.

У 18 (18%) пациентов был установлен высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет по шкале SCORE. Из них было 14 человек имели тяжелую астму (29,2% из всех больных с тяжелой астмой) и лишь 4 (7,7%,  $X^2=7,8$ ,  $p < 0,01$ ) - среднетяжелую астму. Из всех 18 пациентов 11

человек (61,1%) имели повышение среднесуточной СРПВ, 13 человек (72,2%) – среднедневной и 8 (44,4%) – средненочной СРПВ. И хотя взаимосвязь между среднесуточными, среднедневными и средненочными значениями СРПВ и баллами по шкале SCORE была не очень сильная, она была достоверная ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,44$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,43$ ,  $p<0,001$  соответственно). Причем более явно эти взаимосвязи были обозначены именно в группе пациентов с тяжелой астмой ( $r=0,37$ ,  $p<0,01$ ;  $r=0,38$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,42$ ,  $p<0,01$  соответственно), и были недостоверны – в группе с легкой/среднетяжелой астмой.

Двадцати восьми пациентам с БА проводилась мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия в период ночного сна, оценивались такие параметры как средняя и минимальная сатурация ( $SpO_2$ ), индекс апноэ/гипопноэ и их корреляционные связи с параметрами АР.

В результате исследования выявлено, что показатель индекса десатурации у всех исследуемых пациентов с БА менее 15, что свидетельствует об отсутствии у них нарушений ночного дыхания. Несмотря на отсутствие значимой ночной гипоксемии, отмечена взаимосвязь параметров артериальной ригидности и  $SpO_2$  у больных БА: при уменьшении средней  $SpO_2$  в ночное время повышаются средненочные значения  $IA_{75}$  ( $r=-0,47$ ,  $p=0,03$ ), а со значениями минимальной  $SpO_2$  коррелировал  $IA$  за сутки и ночные часы ( $r=-0,32$ ,  $p=0,04$  и  $r=-0,38$ ,  $p=0,03$ , соответственно). Также по мере увеличения индекса апноэ/гипопноэ в ночные часы выявлено повышение  $IA$  за сутки и ночные часы ( $r=0,42$ ,  $p=0,003$  и  $r=0,31$ ,  $p=0,007$ , соответственно) и  $IA_{P_{100-60}}$  за ночные часы ( $r=0,35$ ,  $p=0,034$ ).

Нарушение суточного профиля параметров артериальной ригидности выявляются уже у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания, при этом отмечено усугубление нарушений по мере увеличения тяжести бронхиальной астмы. В результате анализа параметров суточной артериальной ригидности установлено, что у больных с тяжелой БА жесткость артерий достоверно выше, отмечено повышение артериальной ригидности в ночное время, недостаточное снижение СРПВ во время сна.

Определены факторы, оказывающие значимое влияние на показатели артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой, в том числе с БА различной степени тяжести. Установлено, что наибольшее влияние на СРПВ оказывают ИМТ, тяжесть заболевания, степень контроля над астмой (АСТ-тест) и выраженность бронхообструкции ( $ОФВ_1$ ). При этом, для пациентов с легкой и среднетяжелой астмой большее значение имеет выраженность бронхообструкции, а для больных тяжелой астмой – степень контроля. Более значимое влияние ИМТ также отмечено именно у пациентов с тяжелой астмой.

Также для этой группы установлено влияние общего холестерина на среднесуточную, дневную и ночную СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub>. Важным представляется выявленная взаимосвязь между СРПВ и количеством баллов, полученным по шкале SCORE, наиболее выраженная в группе пациентов с тяжелым течением заболевания.

Учитывая выявленные корреляционные взаимосвязи, мы решили проанализировать параметры суточной жесткости артерий у пациентов с различными фенотипами бронхиальной астмы.

### **3.3. Особенности суточного мониторирования артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела и ожирением**

Избыточная масса тела наблюдалась у 40%, а ожирение выявлено у 24% пациентов с БА (ожирение I степени – у 19 человек, II степени – у 5 больных). Проведено изучение показателей суточного мониторирования артериальной ригидности у пациентов с нормальным ИМТ, избыточной массой тела и ожирением (Таблица 14).

Как видно из представленных данных, больные с избыточной массой тела значительно не отличались от больных с нормальным ИМТ. Пациенты с ожирением были несколько старше, чем с нормальным ИМТ, имели менее контролируемую астму, больше обострений в течение года, более выраженную обструкцию, в этой группе в 1,6 раз чаще отмечалось наличие артериальной гипертензии.

При изучении показателей суточного мониторирования артериальной ригидности у пациентов с избыточной массой тела отмечено повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей СРПВ и ИА, среднесуточного и средненочного ИАР, а также снижение значений СНС СРПВ в сравнении с лицами с нормальным ИМТ (Таблица 15).

У пациентов с БА и ожирением отмечено повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений СРПВ (в том числе и скорректированных по АД и ЧСС) по сравнению с аналогичными показателями как у больных с нормальным ИМТ, так и у лиц с избыточной массой тела (Таблица 15). У пациентов с ожирением достоверно чаще отмечено повышение СРПВ в аорте, чем у лиц с нормальным и избыточным ИМТ (Таблица 16). Более 80% больных с астмой и ожирением имеют повышение СРПВ в аорте в дневное время и более половины – в ночное время (с нормальным ИМТ 19,4% и 5,6% соответственно). Также отмечено снижение СНС СРПВ у пациентов с повышенным ИМТ и ожирением, что свидетельствует о нарушении ночного снижения СРПВ, свойственного здоровым людям.

Таблица 14 - Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от ИМТ ( $M \pm \sigma$  или  $Me [Q25; Q75]$ )

Параметры	Больные БА с нормальным ИМТ, n=36	Больные БА с избыточной массой тела, n=40	Больные БА с ожирением, n=24
Возраст, лет	52,6±6,9	53,1±7,8	56,1±4,1*
Пол, n (%)			
м	17 (47,2)	14 (35)	6 (25)
ж	19 (52,8)	26 (65)	18 (75)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,3±1,1	27,2±1,6***	32,5±2,2***###
Курение, n (%)	9 (25)	10 (25)	5 (28,6)
Длительность курения, лет	17,6±4,3	16,1±3,4	14,6±1,8
Интенсивность курения, пачка/лет	15,7±5,4	16,6±6,6	19,0±3,5
Продолжительность БА, лет	11,6±6,7	12,7±5,5	11,1±5,5
Тяжесть БА			
группа 1, n (%)	24 (66,7)	21 (52,5)	7 (29,2)
группа 2, n (%)	12 (33,3)	19 (47,5)	17 (70,8)**
АСТ тест, баллы	17,6±4,7	16,1±3,9	12,1±3,4***###
Контролируемая БА, n (%)	20 (55,6)	10 (25)	1 (4,2)
Неконтролируемая БА, n (%)	16 (44,4)	30 (75)	23 (95,8)
Количество обострений в год	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]*	2,0 [1,25; 3,0]***###
Наличие АГ, n (%)	17 (47,2)	21 (52,5)	18 (75)**
Длительность АГ, лет	5 [4,0; 8,5]	5 [3,5; 9]	9 [6,0; 11,0]***###
Систолическое АД, мм рт.ст.	127,4±8,9	127,4±8,3	134,7±11,1***###
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80,5±7,1	81,5±5,1	83,7±8,3
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	82,9±10,1	79,1±10,2	73,3±10,3***#

Примечание: достоверность различий с пациентами с нормальным ИМТ:

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; с пациентами с избыточной массой тела: # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$ .



Таблица 15 - Показатели суточного мониторирования артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от ИМТ

( $M \pm \sigma$  или  $Me [Q25; Q75]$ )

Параметры	Больные БА с нормальным ИМТ, n=36	Больные БА с избыточной массой тела, n=40	Больные БА с ожирением, n=24
Сутки			
СРПВ, м/с	9,1±0,8	9,5±0,7*	10,2±0,7***###
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,6±0,8	9,0±0,7	9,9±0,7***###
ИА, %	-25,2±9,1	-20,2±8,2*	-14,9±9,3***#
ИА <sub>75</sub> , %	-27,8±6,5	-25,4±6,7	-22,4±7,9**
ИАР, мм рт. ст.	120,3±10,40	126,2±13,7*	133,0±14,1***
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	115 [112,0; 120,3]	119 [112,0; 127,3]*	121 [109,8; 129,0]*
СНС СРПВ, %	11,1±3,45	9,3±4,1*	8,1±3,2***
День			
СРПВ, м/с	9,5±0,7	9,8±0,6*	10,6±0,6***###
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,1±0,7	9,3±0,6	10,1±0,6***###
ИА, %	-20,8±8,2	-15,8±6,7**	-11,6±9,7***#
ИА <sub>75</sub> , %	-23,5±7,7	-20,4±5,5*	-19,4±8,3*
ИАР, мм рт. ст.	120,9±15,12	125,4±15,8	141,1±19,6***###
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	127 [121,0; 132,0]	130 [123,0; 140,3]	129 [116,3; 135,5]
Ночь			
СРПВ, м/с	8,5±0,8	8,9±0,7*	9,8±0,8***###
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,2±0,8	8,6±0,7*	9,7±0,9***###
ИА, %	-30,4±14,1	-24,5±10,3*	-16,4±12,9***###
ИА <sub>75</sub> , %	-31,6±10,4	-30,9±10,2	-22,2±11,2***###
ИАР, мм рт. ст.	120,2±11,93	126,9±13,5*	130,5±13,2**
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	109 [99,7; 115,0]	111 [101,3; 126,5]	116 [104,0; 121,0]

Примечание: достоверность различий с пациентами с нормальным ИМТ: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . Достоверность различий с пациентами с избыточной массой тела: # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$ .

Таблица 16 - Частота выявления повышенной СРПВ (>10 м/с) и ИА ( $\geq$ -10%) в зависимости от ИМТ

Время исследования	Больные БА с нормальным ИМТ, n=36	Больные БА с избыточной массой тела, n=40	Больные БА с ожирением, n=24
СРПВ			
Сутки, n (%)	5 (13,9)	12 (30,0)	17 (70,8)***##
День, n (%)	7 (19,4)	16 (40,0)	20 (83,3)*****
Ночь, n (%)	2 (5,6)	4 (10,0)	13 (54,2)*****
ИА			
Сутки, n (%)	1 (2,8)	4 (10,0)	8 (33,3)**#
День, n (%)	3 (8,3)	5 (12,5)	10 (41,7)***##
Ночь, n (%)	2 (5,5)	3 (7,5)#	11 (45,8)*****

Примечание: достоверность различий с пациентами с нормальным ИМТ: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; с пациентами с избыточной массой тела: # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$ . ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

У пациентов с БА и ожирением выявлено достоверное повышение среднесуточного, среднедневного и средненочного ИА, в том числе, скорректированного по ЧСС (Таблица 15). У пациентов с ожирением достоверно чаще установлено повышение ИА, чем у лиц с нормальным и избыточным ИМТ (Таблица 16).

У пациентов с БА и ожирением установлено повышение среднесуточного, среднедневного и средненочного ИАР (Таблица 15). Учитывая, что ранее было продемонстрировано влияние тяжести течения БА на показатели артериальной ригидности, пациенты были разделены на группы, в зависимости от тяжести течения астмы и ИМТ (Таблица 17).

Как видно из представленных данных больные с ожирением имели менее контролируемую астму и большее количество обострений в течение года.

Таблица 17 - Клиническая характеристика пациентов с легкой и среднетяжелой астмой в зависимости от ИМТ ( $M \pm \sigma$  или  $Me [Q25; Q75]$ )

Параметры	Больные БА с нормальным ИМТ, n=24	Больные с избыточной массой тела, n=21	Больные с ожирением, n=7
Возраст, лет	50,7±5,7	50,4±8,2	53,0±7,9
Пол, n (%)			
м	10 (41,7)	5 (23,8)	2 (28,6)
ж	14 (58,3)	16 (76,2)	5 (71,4)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,4±0,9	27,1±1,4 <sup>***</sup>	31,5±1,4 <sup>***###</sup>
Курение, n (%)	6 (25)	3 (14,3)	2 (28,6)
Продолжительность БА, лет	10,1±6,7	11,2±5,2	9,5±7,8
АСТ тест, баллы	19,2±3,3	17,7±3,2	16,2±3,2 <sup>*</sup>
Контролируемая БА, n (%)	16 (66,7)	6 (28,6)	1 (14,3)
Неконтролируемая БА, n (%)	8 (33,3)	15 (71,4)	6 (85,7)
Количество обострений в год	0 [0,0; 1,0]	1 [0,5; 2,0]	2 [1,0; 2,0] <sup>*</sup>
Наличие АГ, n (%)	11 (45,8)	10 (47,6)	4 (57,1)
Длительность АГ, лет	4,1±1,2	3,1±2,5	9,0±2,3 <sup>***###</sup>
Систолическое АД, мм рт.ст.	125,4±6,2	128,1±6,9	137,1±13,8 <sup>***#</sup>
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78,9±5,1	81,4±5,1	83,7±8,3
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	86,7±8,1	84,3±7,9	81,2±7,6

Примечание: достоверность различий с пациентами с нормальным ИМТ:

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; с пациентами с избыточной массой тела: # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$ .

Повышение артериальной ригидности, ассоциированное с ИМТ, наблюдалось уже у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания и было связано, прежде всего, с повышением ИА в дневное, ночное время и за

сутки. Также у лиц с ожирением отмечалось снижение СНС СРПВ в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ и избыточной массой тела (Таблица 18).

Наибольший интерес, конечно же, представляют пациенты с тяжелой бронхиальной астмой и ожирением, так как этот фенотип встречается достаточно часто и является прогностически неблагоприятным как в плане течения заболевания, развития сопутствующих заболеваний, так и в подборе терапии. В Таблице 19 представлена клиническая характеристика пациентов с тяжелой БА в зависимости от ИМТ, а в Таблице 20 – результаты суточного мониторирования параметров артериальной ригидности. Как видно из представленных данных, у больных тяжелой астмой и ожирением выявлено повышение параметров суточной артериальной жесткости (в том числе приведенных к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 ударов в минуту) по сравнению с аналогичными показателями у больных с нормальным ИМТ, так и с лицами с избыточной массой тела (Таблица 20).

Не выявлено значимых различий в средних показателях СНС СРПВ у пациентов с тяжелой астмой и ожирением по сравнению с больными с нормальным и избыточным ИМТ. При этом, однако, необходимо отметить, что этот показатель снижен в группе пациентов с тяжелой астмой, по сравнению со здоровыми лицами, в то время как у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой с нормальным ( $12,4 \pm 2,69\%$ ) и повышенным ИМТ ( $10,49 \pm 3,92\%$ ) он не отличается от здоровых лиц, а у пациентов с ожирением - достоверно ниже ( $8,8 \pm 4,56\%$ ) (Таблица 20).

У пациентов с тяжелой БА и ожирением также отмечается достоверное повышение среднесуточного, среднедневного и средненочного ИА, в том числе и приведенного параметра, а также повышение среднесуточного и среднедневного ИАР (Таблица 20).

У пациентов с ожирением достоверно чаще, чем у лиц с нормальной и избыточной массой тела выявляется повышение СРПВ за сутки, день, ночь (Таблица 21). Таким образом, пациенты с ожирением, преимущественно с

тяжелым течением астмы, представляют группу риска по развитию повышенной артериальной ригидности.

Таблица 18 - Показатели артериальной ригидности у пациентов с легким и среднетяжелым течением астмы в зависимости от ИМТ (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	Больные БА с нормальным ИМТ, n=24	Больные с избыточной массой тела, n=21	Больные с ожирением, n=7
<b>Сутки</b>			
СРПВ, м/с	8,9±0,8	9,2±0,6	9,8±1,0*
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,5±0,8	8,7±0,6	9,4±0,9
ИА, %	-27,3±9,7	-20,3±6,8**	-16,4±6,9**
ИА <sub>75</sub> , %	-29,1±7,1	-24,3±6,2*	-25,0±6,3
ИАР, мм рт. ст.	121,0±10,5	125,5±14,3	128,9±13,2
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	115 [112,0; 120,3]	116 [111,5; 121,0]	121 [98,0; 121,0]
СНС СРПВ, %	12,4±2,6	10,4±3,9	8,8±4,5*
<b>День</b>			
СРПВ, м/с	9,3±0,7	9,6±0,5	10,1±0,7*
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,0±0,8	9,1±0,5	9,7±0,8*
ИА, %	-22,4±8,5	-17,5±4,4*	-13,5±8,9*
ИА <sub>75</sub> , %	-23,7±7,7	-20,1±4,6	-18,4±7,4
ИАР, мм рт. ст.	123,0±14,7	121,2±15,0	126,9±16,1
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	128 [121,0; 133,5]	129 [122,0; 137,0]	116 [112,0; 130,0]*
<b>Ночь</b>			
СРПВ, м/с	8,3±0,8	8,6±0,6	9,3±1,1
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,1±0,8	8,4±0,7	9,1±0,9*
ИА, %	-33,6±13,9	-25,5±8,3*	-19,2±8,6**
ИА <sub>75</sub> , %	-34,1±9,9	-29,6±8,4	-26,4±7,2*
ИАР, мм рт. ст.	119,3±12,5	128,4±13,1*	132,4±13,4*
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	107 [99,75; 112,0]	110 [97,0; 128,5]	116 [105,0; 131,0]

Примечание: достоверность различий с пациентами с нормальным ИМТ: \* - p<0,05, \*\*

- p<0,01. ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИАР – индекс артериальной ригидности, СНС СРПВ – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны.

Повышение артериальной ригидности отмечается уже у больных с избыточной массой тела, что требует начала ее мониторинга уже у этой

категории что требует начала ее мониторингования уже у этой категории пациентов с астмой.

Выявленные изменения показателей сосудистой жёсткости могут свидетельствовать о наличии дополнительных субклинических признаков поражения сосудистой стенки как органа-мишени у больных с фенотипом БА и ожирением и, таким образом, увеличении суммарного сосудистого риска.

Таблица 19 - Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в зависимости от ИМТ (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	Больные без ожирения, n=12	Больные с избыточной массой тела, n=19	Больные с ожирением, n=17
Возраст, лет	56,2±7,7	56,1±6,4	57,2±2,9
Пол, n (%)			
м	7 (58,3)	9 (47,4)	4 (23,5)
ж	5 (41,7)	10 (52,6)	13 (76,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,2±1,1	27,3±1,7*	32,9±2,4**#
Курение, n (%)	3 (25)	7 (41,2)	3 (17,6)
Длительность курения, лет	-	15,2±3,7	-
Интенсивность курения, пачка/лет	-	16,2±7,5	-
Продолжительность БА, лет	14,8±5,6	14,4±5,3	11,7±4,3
АСТ тест, баллов	13,9±5,4	14,2±3,9	10,2±1,3###*
Контролируемая БА, n (%)	3 (25)	4 (17,6)	0 (0)
Неконтролируемая БА, n (%)	9 (75)	14 (82,4)	17 (100)
Количество обострений в год	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]
Наличие АГ, n (%)	6 (50)	11 (57,8)	14 (82,3)#
Длительность АГ, лет	4,5 [0,0; 10,0]	0,0 [0,0;7,0]	9,0 [5,0; 12,0]
Систолическое АД, мм рт.ст.	132,1±12,5	126,6±9,7*	133,7±10,7
Диастолическое АД, мм рт.ст.	83,7±9,3	81,5±5,2	83,2±8,4
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	74,3±8,9	72,1±10,3	66,1±8,8*

Примечание: достоверность различий с пациентами с нормальным ИМТ:

\* - p<0,05, \*\* - p<0,01. Достоверность различий с пациентами с избыточной массой тела: # - p<0,05, ### - p<0,001.

Таблица 20 - Показатели суточного мониторинга артериальной ригидности у пациентов с тяжелой астмой в зависимости от ИМТ ( $M \pm \sigma$  или  $Me [Q25; Q75]$ )

Параметры	Больные без ожирения, n=12	Больные с избыточной массой тела, n=19	Больные с ожирением, n=17
Сутки			
СРПВ, м/с	9,6±0,6	9,8±0,6	10,3±0,4 <sup>***##</sup>
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,9±0,6	9,3±0,7	10,1±0,4 <sup>***##</sup>
ИА, %	-22,1±6,6	-22,2±8,8	-15,5±9,7 <sup>#</sup>
ИА <sub>75</sub> , %	-26,1±5,1	-29,0±5,2	-23,7±6,9 <sup>#</sup>
ИАР, мм рт. ст.	116,2±9,5	126,2±12,8 <sup>*</sup>	131,3±15,1 <sup>**</sup>
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	115 [112,3; 121,0]	119 [112,0; 129,0]	118 [108,5; 124,0]
СНС СРПВ, %	8,7±3,6	8,1±3,8	7,5±2,4
День			
СРПВ, м/с	9,7±0,5	10,1±0,5	10,7±0,4 <sup>***##</sup>
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,1±0,6	9,5±0,6	10,2±0,4 <sup>***##</sup>
ИА, %	-18,9±7,2	-13,7±8,4	-11,9±12,1
ИА <sub>75</sub> , %	-23,9±7,9	-21,0±6,7	-20,5±9,4
ИАР, мм рт. ст.	111,2±12,1	128,0±13,3 <sup>**</sup>	140,9±11,1 <sup>***##</sup>
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	125 [118,0; 127,8]	129 [121,0; 136,0]	127 [115,0; 132,0]
Ночь			
СРПВ, м/с	8,9±0,7	9,3±0,6	9,9±0,5 <sup>***##</sup>
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,5±0,8	9,0±0,6	9,9±0,8 <sup>***##</sup>
ИА, %	-24,9±12,5	-27,3±9,5	-16,5±12,9 <sup>##</sup>
ИА <sub>75</sub> , %	-27,5±9,9	-36,2±8,1 <sup>*</sup>	-23,4±11,4 <sup>###</sup>
ИАР, мм рт. ст.	120,4±11,1	125,8±15,8	126,6±16,7
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	107 [98,25; 127,0]	109 [102,0; 128,0]	110 [103,0; 121,0]

Примечание: достоверность различий с пациентами с нормальным ИМТ:

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; с пациентами с избыточной массой тела: # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$ .

Таблица 21 - Частота патологической СРПВ (более 10 м/с) и ИА ( $\geq 10\%$ ) у больных тяжелой БА в зависимости от ИМТ

Время исследования	Больные без ожирения, n=12	Больные с избыточной массой тела, n=19	Больные с ожирением, n=17
<b>СРПВ</b>			
Сутки, n (%)	2 (16,7)	9 (47,4)	14 (82,4) <sup>***#</sup>
День, n (%)	2 (16,7)	12 (63,2) <sup>*</sup>	16 (94,1) <sup>***#</sup>
Ночь, n (%)	2 (16,7)	4 (21,1)	10 (58,8) <sup>*#</sup>
<b>ИА</b>			
Сутки, n (%)	1 (8,3)	2 (10,5)	5 (29,4) <sup>*</sup>
День, n (%)	2 (16,7)	5 (26,3)	8 (47,1)
Ночь, n (%)	1 (8,3)	4 (21,1)	7 (41,2)

Примечание: достоверность различий с пациентами с нормальным ИМТ: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; с пациентами с избыточной массой тела: # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$ . ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.



### **3.4. Суточное мониторирование артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой с наличием и отсутствием артериальной гипертензии**

Проведено большое количество исследований и получены данные о роли повышенной артериальной жесткости в прогрессировании АГ, а АГ в свою очередь является одним из главных факторов, способных влиять на жесткость сосудистой стенки. У обследуемых нами пациентов с БА в 56% диагностирована сопутствующая артериальная гипертензия.

В своей работе мы изучили параметры артериальной ригидности у пациентов с БА с сопутствующей АГ и сравнили их с показателями у пациентов с БА без АГ. Пациенты с БА были разделены на две группы в зависимости от наличия и отсутствия АГ. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (Таблица 22). В группе с АГ больше было пациентов с тяжелой астмой, имеющих более низкий уровень контроля, более выраженную обструкцию и более высокий ИМТ.

Для сопоставления показателей артериальной ригидности мы выделили две группы: группа контроля - относительно здоровые лица без АГ (30 человек) и пациенты с артериальной гипертензией без бронхиальной астмы (50 человек). Больные бронхиальной астмой были сопоставимы по основным клиническим параметрам с лицами этих групп. Данные больных БА без АГ сравнивались с показателями группы контроля, а данные пациентов с БА и АГ – с параметрами лиц с изолированной АГ (Таблицы 23, 24).

Как видно из полученных данных, установлено повышение артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой независимо от наличия сопутствующей АГ. Так, у пациентов с БА без сопутствующей гипертензии по сравнению со здоровыми лицами без АГ повышены среднесуточные, среднедневные и средненочные значения СРПВ, среднедневные и среднесуточные значения СРПВ100-60, среднесуточные, среднедневные показатели ИА, среднесуточные и средненочные параметры ИАР (Таблица 25).

Таблица 22 - Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой с наличием и отсутствием артериальной гипертензии (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	БА без АГ, n=44	БА с АГ, n=56
Возраст, лет	50,9±7,4	55,7±5,6 <sup>###</sup>
Пол, n (%)		
м	17 (38,6)	20 (35,7)
ж	27 (61,4)	36 (64,3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,63±2,76	28,70±3,75 <sup>###</sup>
Курение, n (%)	10 (22,7)	14 (25)
Длительность курения, лет	15,6±2,7	16,8±4,1
Интенсивность курения, пачка/лет	17,5±5,2	16,3±5,9
БА легкой степени тяжести, n (%)	4 (9,1)	1 (1,8)
БА средней степени тяжести, n (%)	24 (54,5)	23 (41,1)
БА тяжелой степени тяжести, n (%)	16 (36,4)	32 (57,1) <sup>#</sup>
Продолжительность БА, лет	11,32±5,85	12,59±6,04
Количество обострений в год	1 [0,25; 2,0]	1 [1,0; 2,0]
АСТ-тест, баллы	19 [14,0; 21,0]	13 [11,0; 17,0] <sup>##</sup>
Контролируемая БА, n (%)	17 (38,6)	14 (25)
Неконтролируемая БА, n (%)	27 (61,4)	42 (75)
Систолическое АД, мм рт.ст.	123,8±6,6	133,4±9,7 <sup>###</sup>
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78,5±5,1	84,2±6,8 <sup>###</sup>
Холестерин, ммоль/л	5,2 [4,8; 5,6]	5,6 [5,2; 6,2] <sup>##</sup>
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	74,5 [66,0; 86,5]	71,0 [64,0; 81,0]
Индекс SCORE, %	0,8 [0,3; 2,5]	1,9 [1,1; 4,1] <sup>##</sup>
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	82,2±10,7	76,6±10,1 <sup>##</sup>

Примечание: достоверность различий между пациентами с бронхиальной астмой с наличием и отсутствием артериальной гипертензии: # - p<0,05, ##- p<0,01, ###- p<0,001.

Таблица 23 - Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой без артериальной гипертензии и здоровых лиц ( $M \pm \sigma$  или  $Me [Q25; Q75]$ )

Параметры	БА без АГ, n=44	Группа контроля, n=30
Возраст, лет	50,9±7,4	53,1±7,1
Пол, n (%)		
м	17 (38,6)	10 (33,3)
ж	27 (61,4)	20 (66,7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,6±2,7	26,1±2,4
Курение, n (%)	10 (22,7)	6 (20)
Систолическое АД, мм рт.ст.	123,8±6,6	122,3±6,9
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78,5±5,1	76,2±3,9
Холестерин, ммоль/л	5,2 [4,8; 5,6]	4,8 [4,2; 5,1]###
Индекс SCORE, %	0,8 [0,3; 2,5]	1,0 [0,4; 1,7]

Примечание: достоверность различий между группами: ###-  $p < 0,001$ .

Таблица 24 - Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией и лиц с артериальной гипертензией ( $M \pm \sigma$  или  $Me [Q25; Q75]$ )

Параметры	БА с АГ, n=56	Группа с АГ, n=50
Возраст, лет	55,7±5,6	53,3±4,6
Пол, n (%)		
м	20 (35,7)	34 (68)
ж	36 (64,3)	16 (32)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,70±3,75	27,58±3,86
Курение, n (%)	14 (25)	11 (22)
Систолическое АД, мм рт.ст.	133,4±9,7	131,6±13,7
Диастолическое АД, мм рт.ст.	84,2±6,8	82,2±9,6
Длительность АГ, лет	6 [4,2; 10,0]	8 [4,7; 10,2]
Холестерин, ммоль/л	5,6 [5,2; 6,2]	6,0 [5,1; 6,85]
Индекс SCORE, %	1,95 [1,17; 4,11]	1,69 [0,74; 3,58]

Таблица 25 - Параметры суточной артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой с наличием и отсутствием АГ в сравнении с данными группы контроля и больных с АГ (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	БА без АГ, n=44	БА с АГ, n=56	Группа контроля, n=30	Пациенты с АГ, n=50
Сутки				
СРПВ, м/с	9,2±0,8**	9,8±0,7###	8,6±0,8	9,9±0,5
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,7±0,8*	9,3±0,8###	8,3±0,8	9,5±0,6
ИА, %	-22,7±9,1*	-19,2±9,8	-28,3±9,9	-15,9±7,4
ИА <sub>75</sub> , %	-26,8±6,6	-24,6±7,5	-30,4±9,8	-21,8±6,9
ИАР, мм рт. ст.	122,8±13,2**	128,0±13,3 <sup>!</sup>	115,4±8,6	136,9±14,8
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	115 [108,5; 121,0]***	120 [113,3; 128,0]### <sup>!</sup>	104 [95,0; 110,3]	130 [119,0; 139,3]
СНС СРПВ	9,5±4,2	9,2±3,3	11,1±2,5	9,5±2,5
День				
СРПВ, м/с	9,6±0,7**	10,2±0,7###	9,1±0,7	10,2±0,7
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,1±0,7***	9,6±0,7###	8,4±0,7	9,6±0,7
ИА, %	-18,3±8,8***	-15,2±8,5	-26,4±9,3	-11,8±8,3
ИА <sub>75</sub> , %	-21,8±7,8**	-20,8±6,7	-28,2±9,7	-17,9±9,2
ИАР, мм рт. ст.	121,9±16,1	132,0±18,7## <sup>!</sup>	118,2±8,7	142,2±16,2
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	125,5 [120,3; 132,0]***	130,5 [123,0; 136,0]	108,5 [98,0; 113,5]	128,5 [124,8; 144,3]

Параметры	БА без АГ, n=44	БА с АГ, n=56	Группа контроля, n=30	Пациенты с АГ, n=50
Ночь				
СРПВ, м/с	8,7±0,9**	9,2±0,8##	8,1±0,7	9,2±0,7
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,4±0,9	9,1±0,9##	8,1±0,7	8,9±0,6
ИА, %	-27,6±12,3	-22,4±13,8	-30,3±9,2	-20,1±8,1
ИА <sub>75</sub> , %	-31,1±9,4	-27,5±12,2	-33,8±8,7	-25,7±9,5
ИАР, мм рт. ст.	123,7±12,9***	126,6±13,7	108,7±6,9	128,9±15,8
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	107 [98,0; 121,0]	112 [104,0; 121,0]!!	102 [98,0; 106,5]	121 [114,0; 132,0]

Примечание: достоверность различий с группой контроля: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; между группами пациентов с астмой: # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$ , ### -  $p < 0,001$ ; с группой больных с АГ: ! -  $p < 0,05$ , !! -  $p < 0,01$ , !!! -  $p < 0,001$ . ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИАР – индекс артериальной ригидности, СНС СРПВ – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны.

У пациентов с БА и сопутствующей АГ показатели жесткости достоверно превышали аналогичные параметры у больных БА без АГ. Так, были повышены среднесуточные, среднедневные и средненочные значения СРПВ и СРПВ<sub>100-60</sub>; среднесуточные значения ИАР<sub>100-60</sub> и среднедневные показатели ИАР. Значимых отличий с пациентами с изолированной АГ получено не было, за исключением более низких среднесуточных и дневных показателей ИАР и суточного значения ИАР<sub>100-60</sub>.

Патологическая СРПВ в аорте (более 10 м/с) у больных БА с артериальной гипертензией днем и за сутки отмечалась в два раза чаще в сравнении с пациентами без АГ (Таблица 26).

Таблица 26 - Частота патологической СРПВ (более 10 м/с) и ИА ( $\geq$ -10%) у больных БА в зависимости от наличия АГ

Время исследования	БА без АГ, n=44	БА с АГ, n=56
<b>СРПВ</b>		
Сутки, n (%)	9 (20)	25 (44,6) <sup>#</sup>
День, n (%)	12 (27,3)	31 (55,4) <sup>##</sup>
Ночь, n (%)	6 (13,6)	13 (23,2)
<b>ИА</b>		
Сутки, n (%)	5 (11,4)	8 (14,3)
День, n (%)	5 (11,4)	13 (23,2)
Ночь, n (%)	4 (9,1)	12 (21,4)

Примечание: достоверность различий между больными БА в зависимости от наличия АГ: <sup>#</sup> -  $p < 0,05$ , <sup>##</sup> -  $p < 0,01$ . ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

Проведена оценка параметров жесткости сосудистой стенки у пациентов с различной тяжестью БА с наличием и отсутствием анамнеза АГ. В зависимости от тяжести БА пациенты были разделены на две группы: 1 группа – 52 пациента со среднетяжелой и легкой БА, 2 группа 48 пациентов с тяжелой астмой. В каждой из этих групп пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от наличия и отсутствия сопутствующей АГ (Таблицы 27, 28).

Таблица 27 - Показатели артериальной ригидности у пациентов с легким и среднетяжелым течением астмы в зависимости от наличия АГ (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	Без АГ, n = 27	С АГ, n = 25	Группа контроля, n=30
Сутки			
СРПВ, м/с	9,1±0,8	9,3±0,7***	8,6±0,8
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,6±0,8	8,8±0,8*	8,3±0,8
ИА, %	-23,3±9,2	-22,6±9,3*	-28,3±9,9
ИА <sub>75</sub> , %	-26,5±7,1	-26,7±9,7	-30,4±9,8
ИАР, мм рт. ст.	123,3±12,6**	124,5±6,8**	115,4±8,6
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	114,5 [110,5; 120,5]***	118,5 [112,0; 122,5]***	104,5 [95,0; 110,3]
СНС СРПВ, %	10,8±4,0	10,2±3,7	11,1±2,5
День			
СРПВ, м/с	9,4±0,7*	9,7±0,6***	9,03±0,7
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,9±0,7**	9,3±0,7***	8,4±0,7
ИА, %	-20,2±6,6**	-18,1±8,9**	-26,4±9,3
ИА <sub>75</sub> , %	-22,1±6,2**	-21,1±7,6**	-28,2±9,7
ИАР, мм рт. ст.	121,6±15,3	124,1±14,4	118,2±8,7
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	126 [120,3; 132,0]***	129 [117,3; 135,5]***	108 [98,0; 113,5]
Ночь			
СРПВ, м/с	8,4±0,9	8,7±0,7***	8,1±0,7
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,2±0,9	8,4±0,8*	8,1±0,7
ИА, %	-28,8±12,7	-27,9±12,1	-30,3±9,2
ИА <sub>75</sub> , %	-31,3±8,9	-31,1±9,8	-33,8±8,7
ИАР, мм рт. ст.	123,7±12,5***	126,0±15,1***	108,7±6,9
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	109 [99,25; 121,0]*	109 [102,0; 118,3]**	102 [98,0; 106,5]

Примечание: достоверность различий показателей с группой контроля: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001. ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИАР – индекс артериальной ригидности, СНС СРПВ – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны.

Таблица 28 - Показатели артериальной ригидности у пациентов с тяжелым течением астмы в зависимости от наличия АГ (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	Без АГ, n = 16	С АГ, n = 32	Группа контроля, n=30
Сутки			
СРПВ, м/с	9,6±0,7 <sup>***</sup>	10,2±0,5 <sup>##***</sup>	8,6±0,8
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,0±0,8 <sup>*</sup>	9,7±0,6 <sup>###***</sup>	8,3±0,8
ИА, %	-21,6±9,1 <sup>*</sup>	-16,7±9,5 <sup>***</sup>	-28,3±9,9
ИА <sub>75</sub> , %	-27,3±5,8	-23,1±7,8 <sup>**</sup>	-30,4±9,8
ИАР, мм рт. ст.	121,9±14,6	130,6±13,2 <sup>##***</sup>	115,4±8,6
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	115 [102,8; 121,0] <sup>**</sup>	121 [114,5; 132,0] <sup>##***</sup>	104 [95,0; 110,3]
СНС СРПВ, %	7,1±3,5 <sup>*</sup>	8,4±2,8 <sup>***</sup>	11,1±2,5
День			
СРПВ, м/с	9,9±0,6 <sup>***</sup>	10,5±0,5 <sup>##***</sup>	9,0±0,7
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,2±0,8 <sup>***</sup>	9,9±0,5 <sup>###***</sup>	8,4±0,7
ИА, %	-15,1±11,2 <sup>***</sup>	-13,1±7,6 <sup>***</sup>	-26,4±9,3
ИА <sub>75</sub> , %	-21,5±10,3 <sup>*</sup>	-20,6±6,1 <sup>***</sup>	-28,2±9,7
ИАР, мм рт. ст.	122,3±17,6	137,9±19,5 <sup>##***</sup>	118,2±8,7
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	125,5 [119,5; 133,5] <sup>***</sup>	132,0 [125,5; 139,0] <sup>***</sup>	108,5 [98,0; 113,5]
Ночь			
СРПВ, м/с	9,2±0,8 <sup>***</sup>	9,6±0,6 <sup>***</sup>	8,1±0,7
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,7±0,9 <sup>**</sup>	9,4±0,9 <sup>##***</sup>	8,1±0,7
ИА, %	-25,5±11,6	-18,3±13,8 <sup>***</sup>	-30,3±9,1
ИА <sub>75</sub> , %	-30,6±10,4	-24,8±13,3 <sup>**</sup>	-33,8±8,7
ИАР, мм рт. ст.	123,7±14,1 <sup>***</sup>	127,1±12,9 <sup>***</sup>	108,7±6,9
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт. ст.	103 [95,75; 125,5]	112 [106,8; 124,0] <sup>##***</sup>	102 [98,0; 106,5]

Примечание: достоверность различий с группой больных БА без АГ: # - p < 0,05, ## - p < 0,01, ### - p < 0,001; с группой контроля: \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001. ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ИАР – индекс артериальной ригидности, СНС СРПВ – степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны.



Как видно из представленных данных, в группе пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания без АГ выявляются статистически значимые признаки повышения артериальной ригидности, преимущественно в дневное время: повышение дневной СРПВ, СРПВ<sub>100-60</sub>, ИА, ИА<sub>75</sub>, ИАР<sub>100-60</sub>, ночного ИАР, ИАР<sub>100-60</sub>, среднесуточного ИАР, ИАР<sub>100-60</sub> по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля. У больных с АГ значимых отличий исследуемых показателей от параметров у лиц без АГ не выявлено, в то же время отмечаются признаки повышения артериальной ригидности не только в дневное (СРПВ, СРПВ<sub>100-60</sub>, ИА, ИА<sub>75</sub>, ИАР<sub>100-60</sub>), но и в ночное время (СРПВ, СРПВ<sub>100-60</sub>, ИАР, ИАР<sub>100-60</sub>) и в среднем за сутки (СРПВ, СРПВ<sub>100-60</sub>, ИА, ИАР, ИАР<sub>100-60</sub>) по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых лиц. Это можно расценить как дополнительное отрицательное влияние повышенного артериального давления на жесткость сосудистой стенки у пациентов уже с легким и среднетяжелым течением астмы. У больных тяжелой астмой без АГ выявлено повышение артериальной ригидности в дневное (СРПВ, СРПВ<sub>100-60</sub>, ИА, ИА<sub>75</sub>, ИАР<sub>100-60</sub>) и ночное (СРПВ, СРПВ<sub>100-60</sub>, ИАР) время, а также в среднем за сутки (СРПВ, СРПВ<sub>100-60</sub>, ИА, ИАР<sub>100-60</sub>) по сравнению с аналогичными показателями у лиц группы контроля. У пациентов с тяжелой астмой и АГ по сравнению с больными астмой без АГ отмечается статистически значимое повышение дневной и среднесуточной СРПВ, ночной и суточной СРПВ<sub>100-60</sub>, дневного и суточного ИАР, ночного ИАР<sub>100-60</sub>. Все исследуемые показатели у пациентов с тяжелой астмой и АГ значимо выше, чем аналогичные параметры у здоровых лиц группы контроля.

Повышение СРПВ в дневное время выявляется у 22,2% больных с легкой и среднетяжелой астмой без АГ и у 28% больных с АГ (Таблицы 29, 30). При тяжелом течении астмы при наличии АГ повышение СРПВ в два раза чаще встречается как в дневное (75% и 37,5% соответственно,  $p < 0,05$ ), так и в среднем за сутки (62,5% и 31,25% соответственно,  $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что в ночное время у пациентов с тяжелой астмой без АГ частота повышения СРПВ достоверно выше в сравнении с лицами с легкой и

среднетяжелой астмой без АГ (31,25% и 3,7% соответственно,  $X^2=6,34$ ,  $p<0,05$ ). В дневное время повышение ИА у пациентов с тяжелой астмой без гипертензии встречается статистически достоверно чаще, чем у лиц с легкой и среднетяжелой астмой без АГ (31,25% и 0 соответственно,  $X^2=9,55$ ,  $p<0,01$ ).

В группе пациентов с тяжелой астмой АГ частота выявления повышенной СРПВ за сутки (62,5% и 20% соответственно,  $X^2=10,3$ ,  $p<0,01$ ), дневное (75% и 28% соответственно,  $X^2=12,5$ ,  $p<0,001$ ) и ночное (34,4% и 8% соответственно,  $X^2=5,55$ ,  $p<0,05$ ) время, а также повышенного ИА за ночь (31,25% и 8% соответственно,  $X^2=6,69$ ,  $p<0,01$ ) достоверно выше, чем аналогичные показатели у больных с легкой/среднетяжелой астмой и АГ. Также необходимо отметить нарушение СНС СРПВ у пациентов с тяжелой астмой как с наличием, так и в отсутствии АГ. Нарушение циркадного снижения СРПВ отмечено у 81,3% больных с тяжелой астмой и АГ. При изучении корреляционных взаимосвязей выявлено, что по мере увеличения продолжительности АГ повышается СРПВ за сутки ( $r=0,35$ ,  $p<0,01$ ) и день ( $r=0,35$ ,  $p<0,01$ ), ИА за сутки ( $r=0,45$ ,  $p<0,001$ ), день ( $r=0,49$ ,  $p<0,001$ ), ночь ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ).

Артериальное давление является одним из главных факторов, влияющих на жесткость сосудистой стенки, а уровень систолического АД зависит от эластичности стенок артерий. В ряде работ была показана связь повышения артериальной ригидности и уровня АД, мы также выявили слабые статистически достоверные связи между казуальным САД и СРПВ за сутки ( $r=0,33$ ,  $p<0,01$ ), день ( $r=0,33$ ,  $p<0,01$ ), ночь ( $r=0,32$ ,  $p<0,01$ ), казуальным ДАД и СРПВ за сутки ( $r=0,39$ ,  $p<0,001$ ), день ( $r=0,37$ ,  $p<0,01$ ), ночь ( $r=0,38$ ,  $p<0,01$ ).

Результаты нашего исследования показали, что повышение суточной артериальной ригидности было отмечено уже у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания без анамнеза артериальной гипертензии. Однако наиболее очевидные нарушения артериальной ригидности отмечены у пациентов с тяжелой астмой и сопутствующей АГ. Таким образом, сопутствующая АГ приводит к дополнительному повышению артериальной ригидности.

Таблица 29 - Частота патологической СРПВ (более 10 м/с) и ИА ( $\geq$ -10%) у больных легкой и среднетяжелой астмой в зависимости от наличия АГ

Время исследования	Без АГ, n=27	С АГ, n=25
СРПВ		
Сутки, n (%)	4 (14,8)	5 (20)
День, n (%)	6 (22,2)	7 (28) <sup>#</sup>
Ночь, n (%)	1 (3,7)	2 (8)
ИА		
Сутки, n (%)	4 (14,8)	1 (4)
День, n (%)	0	3 (16) <sup>#</sup>
Ночь, n (%)	2 (7,4)	2 (8)

Примечание: достоверность различий между больными легкой и среднетяжелой астмой в зависимости от наличия АГ: <sup>#</sup> -  $p < 0,05$ . ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

Таблица 30 - Частота патологической СРПВ (более 10 м/с) и ИА ( $\geq$ -10%) у больных тяжелой астмой в зависимости от наличия АГ

Время исследования	Без АГ, n=16	С АГ, n=32
СРПВ		
Сутки, n (%)	5 (31,25)	20 (62,5) <sup>#</sup>
День, n (%)	6 (37,5)	24 (75) <sup>#</sup>
Ночь, n (%)	5 (31,25)	11 (34,4)
ИА		
Сутки, n (%)	1 (6,25)	7 (21,9)
День, n (%)	5 (31,25)	10 (31,25)
Ночь, n (%)	2 (12,5)	10 (31,25)

Примечание: достоверность различий между больными тяжелой астмой в зависимости от наличия АГ: <sup>#</sup> -  $p < 0,05$ . ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

### 3.5. Анализ взаимосвязи показателей суточного мониторирования артериальной ригидности с параметрами СМАД у больных бронхиальной астмой

Клиническое измерение АД, выполненное с соблюдением методических требований, по-прежнему остается основой диагностики АГ, однако СМАД позволяет оценивать изменения АД на протяжении длительного времени, во время физических и эмоциональных нагрузок, в дневные и ночные часы, на фоне лекарственной терапии и при её отсутствии. СМАД – единственный метод, предоставляющий надежную информацию об уровне ночного АД и степени его снижения во время сна, несомненно имеющих высокое значение.

С целью оценки взаимосвязи параметров СМАР с показателями СМАД нами проведён корреляционный анализ (Таблицы 31, 32). У пациентов с БА выявлены достоверные взаимосвязи параметров СМАР практически со всеми исследуемыми показателями СМАД. Наиболее сильные достоверные корреляционные взаимосвязи были выявлены:

- между средненочным САД и СРПВ (сутки, день и ночь), СРПВ<sub>100-60</sub> (сутки и ночь), ИА (ночь) и ИА<sub>75</sub> (ночь);
- между средненочным ДАД и СРПВ (сутки и ночь), СРПВ<sub>100-60</sub> (сутки и ночь);
- между индексом времени САД за ночь и СРПВ<sub>100-60</sub> (ночь), ИА (ночь) и ИА<sub>75</sub> (ночь);
- между индексом времени ДАД за ночь и СРПВ<sub>100-60</sub> (ночь);
- между индексом времени ДАД за сутки и СРПВ (сутки и день), СРПВ<sub>100-60</sub> (сутки и ночь).

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязей между повышением АД, особенно в ночное время и повышением артериальной ригидности. Выявлены достоверные, но слабые взаимосвязи между СНС САД и ДАД и СНС СРПВ.

Таблица 31 - Корреляции параметров СМАР и СМАД у пациентов с БА  
(корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	СРПВ <sub>24</sub>	СРПВ <sub>д</sub>	СРПВ <sub>н</sub>	СРПВ 100-60(24)	СРПВ 100-60(д)	СРПВ 100-60(н)	СНС СРПВ
САД день, мм рт.ст	0,33**	0,38***	0,31**	0,35***	0,37***	0,31**	
ДАД день, мм рт.ст	0,28**	0,28**	0,26**	0,27**	0,27**	0,25*	
САД ночь, мм рт.ст	<b>0,52***</b>	<b>0,51***</b>	<b>0,56***</b>	<b>0,52***</b>	0,47***	<b>0,62***</b>	-0,43***
ДАД ночь, мм рт.ст	<b>0,52***</b>	0,48***	<b>0,55***</b>	<b>0,53***</b>	0,46***	<b>0,61***</b>	-0,47***
СНС САД, %	-0,33**	-0,28**	-0,39***	-0,32**	-0,25*	-0,45***	0,42***
СНС ДАД, %	-0,30**	-0,26**	-0,33**	-0,30**	-0,28**	-0,41***	0,33**
ВАР САД день, мм рт.ст	0,33**	0,35***	0,33**	0,25*	0,27**	0,30**	
ВАР САД ночь, мм рт.ст	0,40***	0,40***	0,42***	0,34**	0,37***	0,41***	-0,31**
ВАР ДАД день, мм рт.ст	0,21*	0,22*		0,27**	0,25*	0,25*	
ВАР ДАД ночь, мм рт.ст	0,30**	0,30***	0,35***	0,31**	0,23*	0,38***	-0,30**
ИВ САД день, %	0,28**	0,33**	0,28**	0,31**	0,31**	0,28**	
ИВ САД ночь, %	0,40***	0,41***	0,44***	0,46***	0,40***	<b>0,51***</b>	-0,32**
ИВ САД сутки, %	0,37***	0,40***	0,39***	0,41***	0,38***	0,42***	-0,23*
ИВ ДАД день, %	0,38***	0,42***	0,36***	0,39***	0,38***	0,33**	-
ИВ ДАД ночь, %	0,46***	0,45***	0,47***	0,48***	0,42***	<b>0,50***</b>	0,32**
ИВ ДАД сутки, %	<b>0,50***</b>	<b>0,51***</b>	0,38***	<b>0,51***</b>	0,48***	<b>0,50***</b>	-0,29**

Примечание: достоверность корреляции \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения, ВАР – вариабельность, ИВ – индекс времени.

Корреляционный анализ у обследованных пациентов с наличием и при отсутствии артериальной гипертензии выявил определенные особенности (Таблицы 33, 34). Так, у больных без повышенного артериального давления в

анамнезе отмечено ограниченное число статистически значимых взаимосвязей между параметрами СМАР и СМАД. Наиболее сильные взаимосвязи установлены между СРПВ<sub>100-60</sub> (ночь) и САД (ночь) и ДАД (ночь), а также между ночным индексом аугментации и САД за ночь.

Таблица 32 - Корреляции параметров СМАР и СМАД у пациентов с БА (корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	ИА <sub>24</sub>	ИА <sub>д</sub>	ИА <sub>н</sub>	ИА <sub>75(24)</sub>	ИА <sub>75(д)</sub>	ИА <sub>75(н)</sub>
САД день, мм рт.ст			0,26**			
САД ночь, мм рт.ст	0,49***	0,28**	<b>0,58***</b>	0,44***		<b>0,57***</b>
ДАД ночь, мм рт.ст	0,42***	0,29**	0,49***	0,34***		0,46***
СНС САД, %	-0,41***	-0,23*	-0,46***	-0,36***		-0,49***
СНС ДАД, %	-0,41***	-0,29**	-0,40***	-0,38***		-0,44***
ВАР САД день, мм рт.ст	0,22*	0,23*	0,23*			0,23*
ВАР САД ночь, мм рт.ст	0,46***	0,34**	0,48***	0,38***	0,28**	0,42***
ВАР ДАД день, мм рт.ст	0,29**	0,29**	0,25**	0,28**	0,24*	0,24*
ВАР ДАД ночь, мм рт.ст	0,44***	0,27**	0,45***	0,31**		0,37***
ИВ САД день, %			0,30**			0,33**
ИВ САД ночь, %	0,46***	0,24*	<b>0,52***</b>	0,44***		<b>0,54***</b>
ИВ САД сутки, %	0,33**		0,45***	0,34***		0,47***
ИВ ДАД день, %	0,20*		0,32**			0,30**
ИВ ДАД ночь, %	0,41***	0,33**	0,45***	0,34**	0,22*	0,44***
ИВ ДАД сутки, %	0,36***	0,26**	0,45***	0,32**		0,43***

Примечание: достоверность корреляции \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения, ВАР – вариабельность, ИВ – индекс времени.

При наличии в анамнезе артериальной гипертензии, взаимосвязи между параметра СМАР и СМАД становятся более значимыми (Таблицы 35, 36) .

Таблица 33 - Корреляции параметров СМАР и СМАД у пациентов с БА без артериальной гипертензии (корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	СРПВ <sub>24</sub>	СРПВ <sub>д</sub>	СРПВ <sub>н</sub>	СРПВ 100-60(24)	СРПВ 100-60(д)	СРПВ 100-60(н)
САД ночь, мм рт.ст	0,43**	0,43**	0,41**	0,48**	0,36*	<b>0,54***</b>
ДАД ночь, мм рт.ст	0,43**	0,41**	0,42**	0,46**	0,35*	<b>0,52***</b>
СНС САД, %	-0,36*	-0,31*	-0,37*	-0,38*		-0,44**
ВАР САД ночь, мм рт.ст	0,43**	0,44*	0,44**	0,45**	0,40**	0,46**
ВАР ДАД ночь, мм рт.ст						0,35*
ИВ САД ночь, %						0,36*
ИВ ДАД ночь, %	0,34*	0,33*	0,32*	0,37*		0,44**
ИВ ДАД сутки, %	0,34*	0,36*	0,32*	0,37*		0,42**

Примечание: достоверность корреляции \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения, ВАР – вариабельность, ИВ – индекс времени.

Таблица 34 - Корреляции параметров СМАР и СМАД у пациентов с БА без артериальной гипертензии (корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	ИА <sub>24</sub>	ИА <sub>н</sub>	ИА <sub>75(24)</sub>	ИА <sub>75(д)</sub>	ИА <sub>75(н)</sub>	СНС СРПВ
САД ночь, мм рт.ст	0,40**	<b>0,54***</b>				
ДАД ночь, мм рт.ст	0,33*	0,39**				
СНС САД, %	-0,37*	-0,41**		-0,35*		0,37*
ВАР САД ночь, мм рт.ст.	0,46**	0,48**	0,30*		0,36*	-0,36*
ВАР ДАД ночь, мм рт.ст.	0,42**	0,46**			0,36*	-0,32*
ИВ САД день, %	0,36*	0,44**			0,36*	
ИВ ДАД ночь, %	0,32*	0,41**			0,38*	
ИВ ДАД сутки, %		0,41**			0,33*	

Примечание: достоверность корреляции \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения, ВАР – вариабельность, ИВ – индекс времени.

Таблица 35 - Корреляции параметров СМАР и СМАД у пациентов с БА с артериальной гипертензией (корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	СРПВ 24	СРПВ <sub>д</sub>	СРПВ <sub>н</sub>	СРПВ 100-60(24)	СРПВ 100-60(д)	СРПВ 100-60(н)	СНС СРПВ
САД день, мм рт.ст	0,32*	0,35**	0,35**	0,31*	0,35**	0,27*	<b>-0,57***</b>
САД ночь, мм рт.ст	<b>0,52***</b>	<b>0,51***</b>	<b>0,63***</b>	<b>0,50***</b>	0,47***	<b>0,63***</b>	<b>-0,60***</b>
ДАД ночь, мм рт.ст	<b>0,50***</b>	0,44***	<b>0,59***</b>	0,49***	0,44***	<b>0,60***</b>	0,48***
СНС САД, %	-0,35**	-0,32*	-0,46***	-0,34*	-0,30*	<b>-0,52***</b>	0,43***
СНС ДАД, %	-0,29*		-0,37**	-0,28*		-0,44***	
ВАР САД день, мм рт.ст.	0,28*	0,31*	0,30*				-0,28*
ВАР САД ночь, мм рт.ст.	0,30*	0,31*	0,34**		0,28*	0,31*	
ВАР ДАД день, мм рт.ст.	0,33*	0,33*	0,31*	0,39**	0,38**	0,37**	-0,28*
ВАР САД ночь, мм рт.ст.	0,36**	0,33*	0,37**	0,32*	0,30*	0,43***	-0,29*
Средняя ЧСС днем, в мин.			0,30*		0,29*		
Средняя ЧСС ночью, в мин			0,28*		0,28*		-0,42**
ИВ САД день, %		0,28*	0,28*		0,27*		-0,32*
ИВ САД ночь, %	0,41**	0,43***	<b>0,51***</b>	0,47***	0,43***	<b>0,54***</b>	
ИВ САД сутки, %	0,32*	0,37**	0,42**	0,36**	0,39**	0,39**	-0,41**
ИВ ДАД день, %	0,37**	0,39**	0,38**	0,36**	0,38**	0,28*	-0,37**
ИВ ДАД ночь, %	0,47***	0,45***	0,52***	0,48***	0,44***	0,49***	-0,31*
ИВ САД сутки, %	<b>0,50***</b>	0,49***	0,54***	0,49***	0,48***	0,45***	
Максимальное САД за сутки, мм рт.ст.	0,34**	0,39**	0,43***	0,29*	0,34*	0,38**	
Пульсовое АД днем, мм рт.ст.		0,30*					
Пульсовое АД ночью, мм рт.ст.	0,35*	0,44**	0,45***	0,32*	0,35**	0,38**	

Примечание: достоверность корреляции \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения, ВАР – вариабельность, ИВ – индекс времени.



Таблица 36 - Корреляции параметров СМАР и СМАД у пациентов с БА с артериальной гипертензией (корреляционные анализы Пирсона (r) и Спирмена (ρ))

Параметры	ИА <sub>24</sub>	ИА <sub>д</sub>	ИА <sub>н</sub>	ИА <sub>75(24)</sub>	ИА <sub>75(д)</sub>	ИА <sub>75(н)</sub>
САД ночь, мм рт.ст	<b>0,51***</b>	0,33*	<b>0,58***</b>	<b>0,53***</b>		<b>0,62***</b>
ДАД ночь, мм рт.ст	0,43***	0,31*	<b>0,50***</b>	0,41***		<b>0,53***</b>
СНС САД, %	-0,47***		<b>-0,52***</b>	-0,47***		<b>-0,60***</b>
СНС ДАД, %	-0,47***		<b>-0,50***</b>	-0,48***		<b>-0,58***</b>
ВАР САД день, мм рт.ст.		0,29*			0,25*	
ВАР САД ночь, мм рт.ст.	0,43***	0,37**	0,47***	0,42**	0,35**	0,45***
ВАР ДАД день, мм рт.ст.	0,39**	0,43***	0,32*	0,35**	0,35**	0,29*
ВАР САД ночь, мм рт.ст.	0,47***	0,46***	0,45***	0,35**		0,40**
Средняя ЧСС ночью, в мин						
ИВ САД день, %						0,29*
ИВ САД ночь, %	0,49***	0,29*	<b>0,54***</b>	<b>0,54***</b>		<b>0,60***</b>
ИВ САД сутки, %	0,29*		0,40**	0,39**		0,47***
ИВ ДАД день, %						0,29*
ИВ ДАД ночь, %	0,42**	0,41**	0,43***	0,39**		0,45***
ИВ САД сутки, %	0,37**	0,34*	0,43***	0,36**	0,28*	0,44***
Максимальное САД за сутки, мм рт.ст.	0,29*		0,31*	0,29*		0,32*
Пульсовое АД ночью, мм рт.ст.	0,38**		0,41**	0,48***		0,47***

Примечание: достоверность корреляции \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения, ВАР – вариабельность, ИВ – индекс времени.

Статистически достоверные средней силы корреляционные взаимосвязи выявлены:

- между средненочным САД и СРПВ (сутки, день, ночь), СРПВ<sub>100-60</sub> (сутки, ночь), ИА (сутки, ночь), ИА<sub>75</sub> (сутки, ночь), СНС СРПВ;
- между средненочным ДАД и СРПВ (сутки, ночь, СРПВ<sub>100-60</sub> (ночь), ИА (ночь), ИА<sub>75</sub> (ночь), СНС СРПВ;
- между индексом времени САД ночью и СРПВ (ночь), СРПВ<sub>100-60</sub> (ночь), ИАР (день), ИА (ночь), ИА<sub>75</sub> (сутки, ночь);
- между индексом времени ДАД за сутки и СРПВ за сутки.

Изменение суточного профиля САД, а именно недостаточное снижение САД и ДАД в ночное время связано с повышением жесткости сосудистой стенки в ночное время. Причем наиболее явно это установлено у пациентов с артериальной гипертензией, у которых выявлено наличие достоверной средней силы корреляционных взаимосвязей между СНС САД и СРПВ<sub>100-60</sub> (ночь), ИА (ночь) и ИА<sub>75</sub> (ночь), СНС ДАД и ИА (ночь) и ИА<sub>75</sub> (ночь).

Данные, полученные при диссертационном исследовании, говорят о том, что нарушение суточного профиля АД способствует формированию повышенной артериальной ригидности и, как следствие, увеличению риска ССЗ и их осложнений.

В последние годы проведено большое количество исследований, подтверждающих важную роль вариабельности артериального давления в прогнозировании ССР. В нашем исследовании у пациентов с БА выявлены слабые, но достоверные взаимосвязи вариабельности САД и ДАД в ночные часы и параметров артериальной ригидности. Причем эти взаимосвязи характерны как для больных с артериальной гипертензией, так и без нее. Наиболее опасными вариантами циркадного ритма АД в плане риска сердечно-сосудистых осложнений являются типы «найт-пикер» и «нон-диппер». В исследовании у 53% пациентов с БА встречалось патологическое изменение суточного ритма в виде недостаточного снижения или даже повышения САД ночью и в 47% - в виде недостаточного снижения или даже повышения ДАД

ночью. Из них 21 человек имели повышение САД в ночное время (найт-пикер) и 32 – недостаточное снижение САД в ночное время (нон-диппер) (Таблица 37).

Таблица 37 – Степень ночного снижения САД и ДАД у больных БА

Степень ночного снижения	БА, n=100	БА без АГ, n=44	БА с АГ, n=56
СНС САД 10-20%	47 (47%)	17 (38,6%)	30 (53,6%)
СНС САД 0-10%	32 (32%)	18 (40,9%)	14 (25,0%)
СНС САД >20%	0	0	0
СНС САД <0	21 (21%)	9 (20,5%)	12 (21,4%)
СНС ДАД 10-20%	50 (50%)	20 (45,5%)	30 (53,6%)
СНС ДАД 0-10%	26 (26%)	14 (31,8%)	12 (21,4%)
СНС ДАД >20%	3 (3%)	2 (4,5%)	1 (1,8%)
СНС ДАД <0	21 (21%)	8 (18,2%)	13 (23,2%)

Примечание: СНС – степень ночного снижения.

Необходимо отметить, что, хоть и недостоверно, пациенты с астмой без АГ чаще имели нарушения суточного ритма САД (61,4% и 46,4% соответственно), что может быть связано с получением пациентами с АГ гипотензивной терапии. Данные проведенных ранее исследований свидетельствуют, что отсутствие адекватного ночного снижения АД может увеличивать риск ССС. Учитывая ранее выявленные корреляционные взаимосвязи между СНС САД и параметрами СМАР, нами проведён более подробный анализ показателей СМАР у больных астмой в зависимости от суточного ритма АД. В соответствии со значениями СНС САД больные БА с сопутствующей АГ и без нее дополнительно были разделены на группы с оптимальной и недостаточной СНС САД (Таблицы 38, 39). Как видно из представленных данных, больные без АГ с оптимальной и недостаточной СНС

САД статистически значимо по параметрам СМАР не отличались. В то время как у больных астмой с артериальной гипертензией выявлены более выраженные признаки повышения артериальной ригидности у лиц с недостаточной СНС САД. Обращает на себя внимание, что СНС СРПВ у пациентов с АГ и недостаточной СНС САД достоверно ниже, чем у пациентов с оптимальной СНС САД. Таким образом, наиболее выраженные изменения суточного профиля артериальной ригидности зафиксированы у пациентов с БА и сопутствующей АГ при недостаточном снижении в ночное время систолического АД. Необходимо отметить, что пациенты с недостаточной СНС САД по основным клиническим параметрам мало отличались от больных с оптимальным суточным ритмом САД, что позволяет предположить значение повышенной артериальной ригидности в формировании недостаточного снижения АД в ночное время у больных БА (Таблица 40). Возможно, процесс носит характер «порочного круга», когда повышенная артериальная ригидность способствует повышению АД и недостаточному его снижению в ночное время, что, в свою очередь, усугубляет нарушения жесткости артериального русла. У 79,2% больных БА с патологической СНС САД регистрировалась недостаточная СНС СРПВ в аорте, что является фактором риска поражения органов-мишеней (Таблица 41). У пациентов с АГ при нарушении циркадного ритма САД снижение СНС СРПВ было выявлено в 92,3% случаев. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязей между повышением АД (как систолического, так и диастолического), преимущественно в ночное время и повышением артериальной ригидности. При наличии артериальной гипертензии взаимосвязи между параметрами СМАР и СМАД становятся более значимыми. При исследовании суточного профиля АД у пациентов с БА в 53% случаев встречалось патологическое изменение суточного ритма в виде недостаточного снижения или даже повышения САД ночью и в 47% - в виде недостаточного снижения или даже повышения ДАД ночью. Изменение суточного профиля АД, а именно недостаточное снижение САД и ДАД в ночное время связано с повышением жесткости сосудистой стенки в ночное

время. Причем наиболее явно это установлено у пациентов с артериальной гипертензией. Также наиболее выраженные изменения суточного профиля артериальной ригидности зафиксированы у пациентов с БА и сопутствующей АГ и нарушением суточного профиля САД.

Таблица 38 - Особенности суточного мониторирования артериальной ригидности у больных БА без АГ с различным суточным профилем САД (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	Оптимальная СНС САД, n=17	Недостаточная СНС САД, n=27
Сутки		
СРПВ, м/с	9,1±0,9	9,3±0,8
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,6±0,8	8,8±0,8
ИА, %	-25,5±5,9	-20,9±10,3
ИА <sub>75</sub> , %	-28,1±4,7	-26,1±7,5
ИАР, мм рт.ст.	121,5±11,1	123,6±14,5
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт.ст.	118 [107,5; 121,0]	115 [108,0; 119,0]
СНС СРПВ, %	10,7±3,9	8,7±4,2
День		
СРПВ, м/с	9,4±0,7	9,7±0,7
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,1±0,7	9,1±0,7
ИА, %	-20,7±5,6	-16,8±10,1
ИА <sub>75</sub> , %	-23,2±4,6	-21,1±9,3
ИАР, мм рт.ст.	122,5±14,1	121,5±17,4
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт.ст.	128 [119,0; 133,5]	125 [120,0; 132,0]
Ночь		
СРПВ, м/с	8,4±0,9	8,8±0,9
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,1±0,9	8,5±0,9
ИА, %	-31,5±9,4	-25,1±13,4
ИА <sub>75</sub> , %	-33,1±8,1	-29,8±10,1
ИАР, мм рт.ст.	120,8±12,2	125,6±13,2
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт.ст.	104 [91,0; 110,5]	109 [99,0; 129,0]

Таблица 39 - Особенности суточного мониторирования артериальной ригидности у больных БА с АГ с различным суточным профилем САД (M±σ)

Параметры	Оптимальная СНС САД, n=30	Недостаточная СНС САД, n=26
Сутки		
СРПВ, м/с	9,5±0,5	10,1±0,8 <sup>###</sup>
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,1±0,6	9,7±0,9 <sup>##</sup>
ИА, %	-23,1±6,2	-14,8±11,2 <sup>###</sup>
ИА <sub>75</sub> , %	-27,8±5,8	-20,8±7,6 <sup>###</sup>
ИАР, мм рт.ст.	122,3±10,6	134,5±13,3 <sup>###</sup>
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт.ст.	118,9±9,7	123,7±10,5
СНС СРПВ, %	11,1±2,7	7,1±2,7 <sup>###</sup>
День		
СРПВ, м/с	9,9±0,5	10,4±0,7 <sup>##</sup>
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	9,4±0,6	10,1±0,7 <sup>##</sup>
ИА, %	-17,7±5,6	-12,4±10,3 <sup>#</sup>
ИА <sub>75</sub> , %	-21,8±6,8	-19,6±6,6
ИАР, мм рт.ст.	124,7±14,3	140,5±19,8 <sup>##</sup>
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт.ст.	128,9±9,0	131,0±11,8
Ночь		
СРПВ, м/с	8,8±0,5	9,7±0,8 <sup>###</sup>
СРПВ <sub>100-60</sub> , м/с	8,5±0,6	9,5±1,1 <sup>###</sup>
ИА, %	-28,3±8,4	-15,6±15,7 <sup>###</sup>
ИА <sub>75</sub> , %	-33,9±8,7	-20,1±11,6 <sup>###</sup>
ИАР, мм рт.ст.	121,3±13,1	132,7±11,9 <sup>##</sup>
ИАР <sub>100-60</sub> , мм рт.ст.	111,9±19,1	118,9±13,4 <sup>##</sup>

Примечание: достоверность различий между больными БА с АГ с различным суточным профилем САД: # - p < 0,05, ## - p < 0,01, ### - p < 0,001.

Таблица 40 - Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой с АГ с различным суточным профилем САД (M±σ или Me [Q25; Q75])

Параметры	Оптимальная СНС САД, n=30	Недостаточная СНС САД, n=26
Возраст, лет	54,5±6,3	57,1±4,3
Пол, n (%)		
м	12 (40,0)	8 (30,8)
ж	18 (60,0)	18 (69,2)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2±3,1	30,3±3,7 <sup>##</sup>
Курение, n (%)	9 (30)	6 (23,1)
Интенсивность курения, пачка/лет	15,0±6,9	18,3±3,5
БА легкой и средней степени тяжести, n (%)	16 (53,3)	8 (30,8)
БА тяжелой степени тяжести, n (%)	14 (46,7)	18 (69,2)
Продолжительность БА, лет	11,9±6,1	13,3±6,1
Количество обострений в год	1 [0,75; 2,0]	2 [1,0; 2,25]
АСТ-тест, баллы	15,3±4,5	13,1±3,8
Продолжительность АГ, лет	6,6±4,1	8,8±5,1
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	78,7±10,3	74,3±9,6

Примечание: достоверность различий между пациентами с бронхиальной астмой с АГ с различным суточным профилем САД: <sup>##</sup>- p<0,01.

Таблица 41 - Частота патологической СНС СРПВ в аорте

Параметры	Оптимальная СНС СРПВ	Патологическая СНС СРПВ	p
Пациенты с БА, n=100			
СНС САД 10-20%, n=47	24 (51,1%)	23 (48,9%)	0,0023*
СНС САД менее 10%, n=53	11 (20,8%)	42 (79,2%)	
Пациенты с БА без АГ, n=44			
СНС САД 10-20%, n=17	8 (47,1%)	9 (52,9%)	0,065
СНС САД менее 10%, n=27	9 (33,3%)	18 (66,7%)	
Пациенты с БА и АГ, n=56			
СНС САД 10-20%, n=30	16 (53,3%)	14 (46,7%)	0,00052*
СНС САД менее 10%, n=26	2 (7,7%)	24 (92,3%)	

Примечание: СНС – степень ночного снижения.

### 3.6. Оценка факторов, влияющих на параметры суточной артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой

Полученные в результате исследования данные позволили предположить, что на параметры артериальной ригидности (величину СРПВ) у пациентов с БА влияют не только факторы ССР, но и параметры, связанные с основным респираторным заболеванием.

Проанализировано влияние возраста, ИМТ, общего холестерина, среднедневного и средненочного САД, среднедневного и средненочного ДАД, дневной и ночной вариабельности САД, ночной и дневной вариабельности ДАД, суточного индекса САД, и клинико-инструментальных показателей заболевания: контроля БА (АСТ тест), ОФВ<sub>1</sub>, тяжести и частоты обострений БА на параметры артериальной ригидности.

Для построения модели, описывающей влияние различных факторов на показатель СРПВ в аорте, был выполнен многофакторный регрессионный анализ, результатом которого является построение уравнения вида:

$$Y = a + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n,$$

где  $Y$  – зависимый признак (СРПВ по аорте);  $X_1, X_2 \dots X_n$  - независимые признаки,  $B_1, B_2 \dots B_n$  - искомые коэффициенты регрессии;  $a$  – константа.

С целью выбора признаков для включения в уравнение регрессии был ранее проведен корреляционный анализ (Таблицы 10, 11, 12). Установлена взаимосвязь СРПВ как с клиническими особенностями бронхиальной астмы, так и традиционными факторами ССР. Только признаки с коэффициентом корреляции  $0,3 \leq r \leq 0,7$  были включены в регрессионный анализ (Таблицы 42, 43, 44).

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа с прямым пошаговым включением показали, что на значения СРПВ в аорте за сутки влияют тяжесть заболевания, ИМТ, средненочное ДАД. Факторами, связанными с повышением СРПВ в аорте в дневное время, являются тяжесть



заболевания, ИМТ, ночная вариабельность САД, в ночное время – тяжесть заболевания, средненочное САД, ИМТ и ночная вариабельность САД.

Таблица 42 - Нестандартизованные (В) и стандартизованные ( $\beta$ ) коэффициенты регрессионного уравнения (СРПВ в аорте в течение суток)

Показатель	В	Стандартная ошибка	$\beta$	Р
Константа	4,14	0,62		0,000
Тяжесть заболевания	0,58	0,113	0,401	0,000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,067	0,018	0,284	0,000
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	0,029	0,008	0,286	0,000

Примечание:  $R = 0,73$ ,  $R^2 = 0,53$ , скорректированный  $R^2 = 0,51$ , критерий  $F = 13,7$ ,  $p = 0,000$ . Предикторы указаны в порядке уменьшения важности.

Таблица 43 - Нестандартизованные (В) и стандартизованные ( $\beta$ ) коэффициенты регрессионного уравнения (СРПВ в аорте в течение дневных часов)

Показатель	В	Стандартная ошибка	$\beta$	Р
Константа	5,791	0,426		0,000
Тяжесть заболевания	0,556	0,097	0,421	0,000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,081	0,016	0,377	0,000
Вариабельность САД ночью	0,054	0,017	0,227	0,002

Примечание:  $R = 0,74$ ,  $R^2 = 0,55$ , скорректированный  $R^2 = 0,54$ , критерий  $F = 10,126$ ,  $p = 0,002$ . Предикторы указаны в порядке уменьшения важности.

На Рисунках 2-4 показаны диаграммы, которые отражают группировку фактических и прогнозируемых признаков с использованием полученных моделей данных СРПВ по аорте в разное время суток относительно кривой регрессии.

Таблица 44 - Нестандартизованные ( $B$ ) и стандартизованные ( $\beta$ ) коэффициенты регрессионного уравнения (СРПВ в аорте в течение ночных часов)

Показатель	$B$	Стандартная ошибка	$\beta$	$p$
Константа	2,897	0,716		0,000
Тяжесть заболевания	0,625	0,118	0,393	0,000
Средненочное САД, мм рт. ст.	0,018	0,006	0,231	0,007
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,069	0,019	0,266	0,001
Вариабельность САД ночью	0,048	0,022	0,166	0,036

Примечание:  $R = 0,75$ ,  $R^2 = 0,57$ , скорректированный  $R^2 = 0,55$ , критерий  $F = 4,55$ ,  $p = 0,036$ . Предикторы указаны в порядке уменьшения важности.

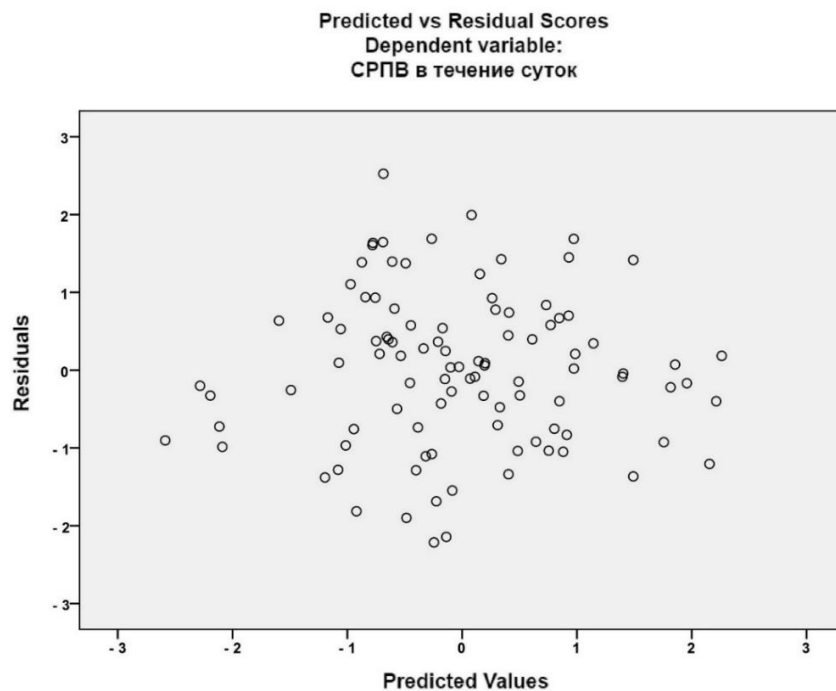


Рисунок 2 - Диаграмма рассеяния фактических и прогнозируемых значений СРПВ в аорте за сутки (ДИ 95%).

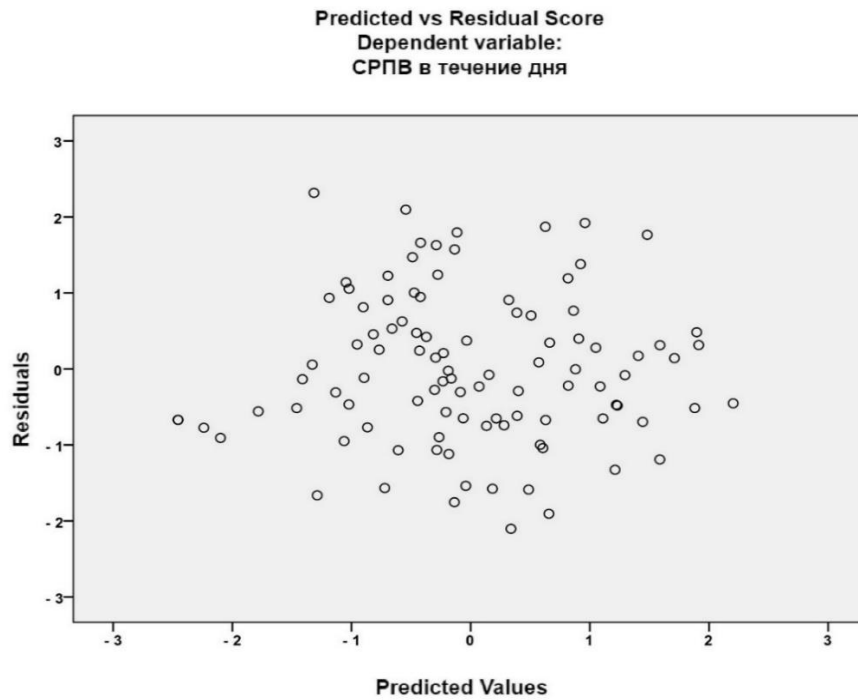


Рисунок 3 - Диаграмма рассеяния фактических и прогнозируемых значений СРПВ в аорте в дневные часы (ДИ 95%).

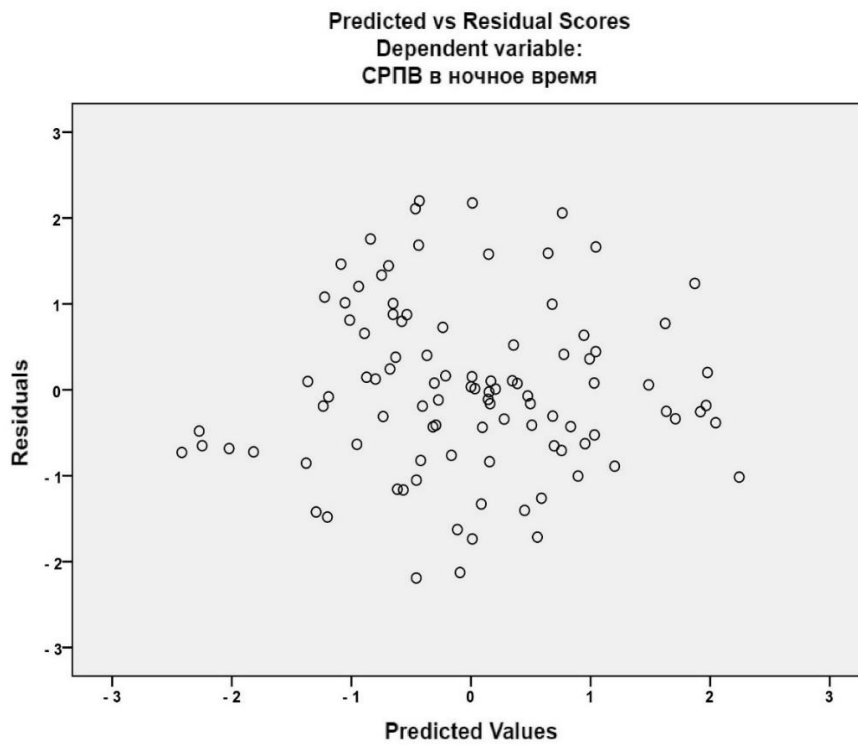


Рисунок 4 – Диаграмма рассеяния фактических и прогнозируемых значений СРПВ в аорте в ночные часы (ДИ 95%).

Из данных диаграмм видно, что большинство значений распределено бессистемно и хаотично, что свидетельствует о независимости остатков от предсказанных значений, и является подтверждением адекватности данной модели.

Полученная модель подтверждает влияние тяжести течения БА, ИМТ, средненочного САД и ночной вариабельности САД на параметры суточной артериальной ригидности, что подтверждается значением коэффициента детерминации ( $R^2 > 0,5$ ).

### 3.7. Сопоставление суточного мониторинга и однократного измерения параметров артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой

В исследовании проведено сопоставление показателей артериальной ригидности при однократном и суточном их измерениях у пациентов с БА. Установлена взаимосвязь значений разового измерения ИА и ИА за сутки ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ), день ( $r=0,76$ ,  $p<0,001$ ) и ночь ( $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ) (Рисунки 5, 6, 7). Также отмечена корреляция разового измерения СРПВ в аорте со средними значениями показателя за сутки ( $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ), день ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ) и ночь ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ) (Рисунки 8, 9, 10). Результаты проведенного анализа свидетельствуют о хорошей корреляции между разовым измерением и среднесуточными, дневными и ночными параметрами ИА и СРПВ в аорте.

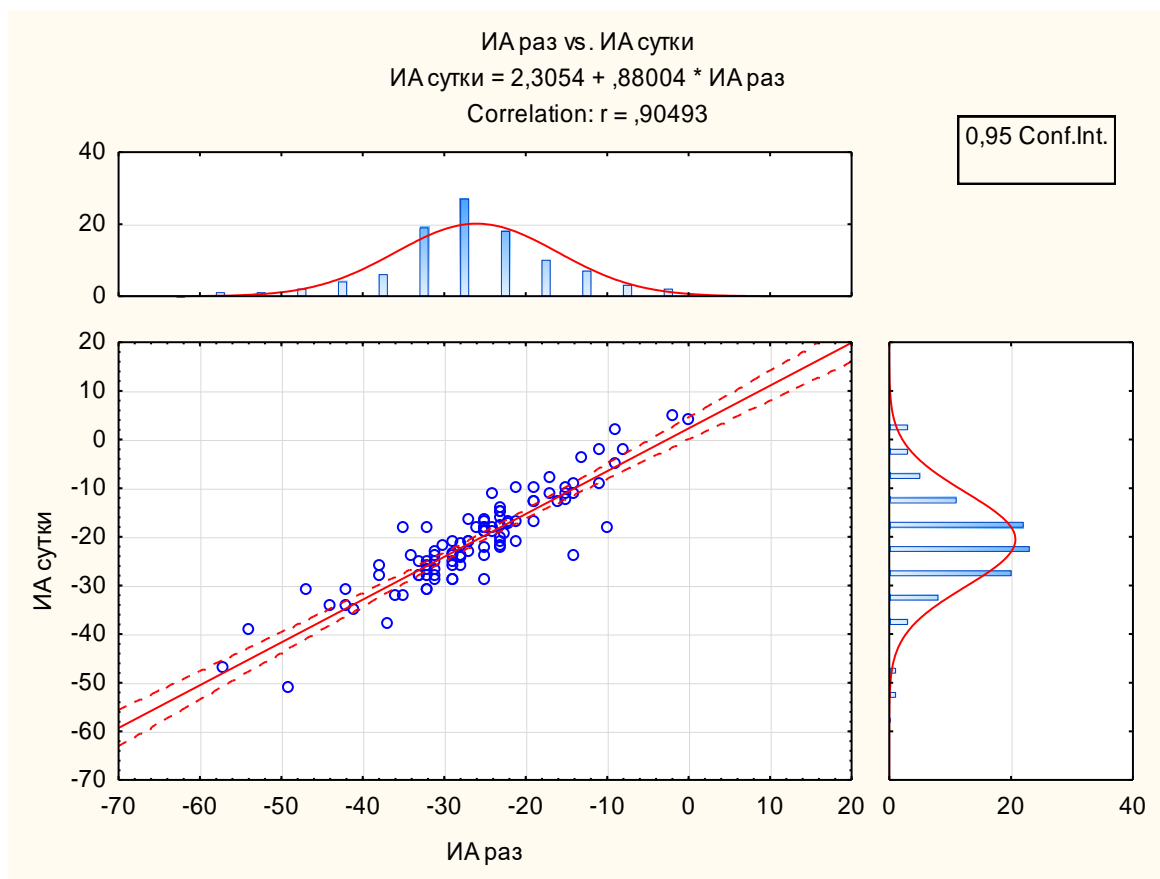


Рисунок 5 - Диаграмма рассеяния корреляционной связи ИА при однократном измерении и ИА за сутки по данным СМАР.

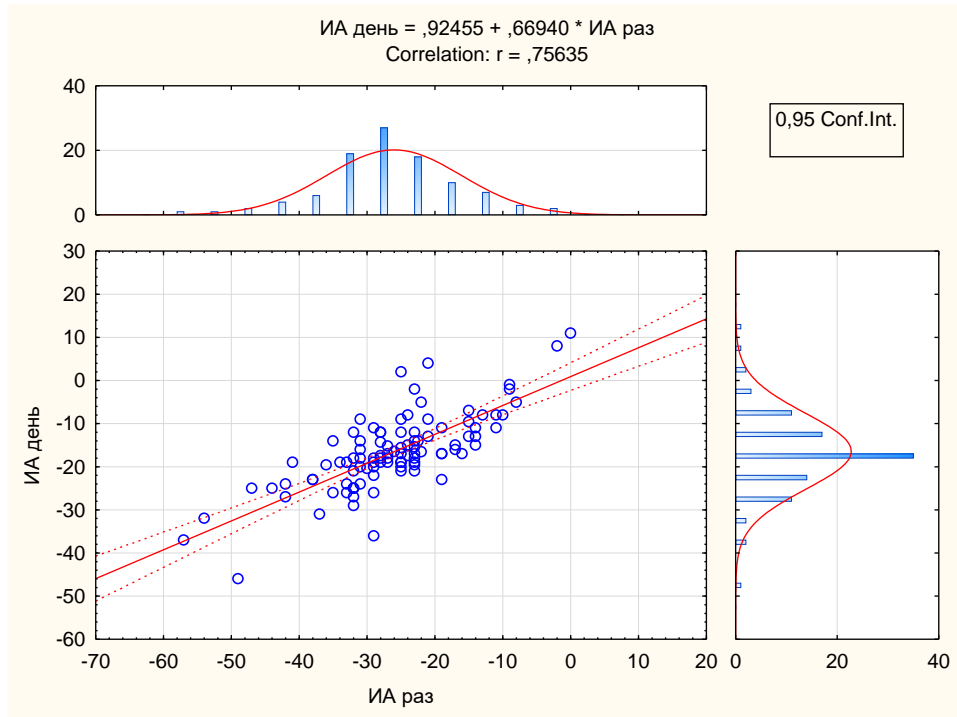


Рисунок 6 - Диаграмма рассеяния корреляционной связи ИА при однократном измерении и ИА за дневные часы по данным СМАР.

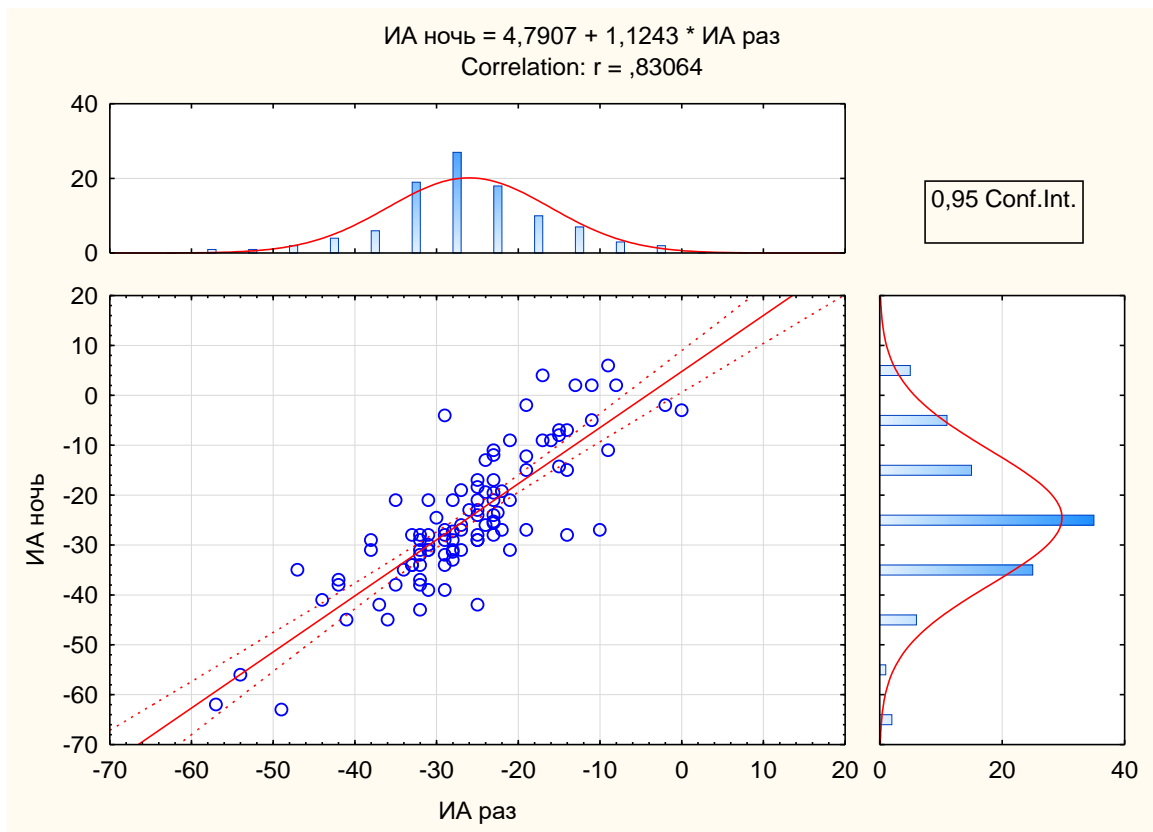


Рисунок 7 - Диаграмма рассеяния корреляционной связи ИА при однократном измерении и ИА за ночные часы по данным СМАР.

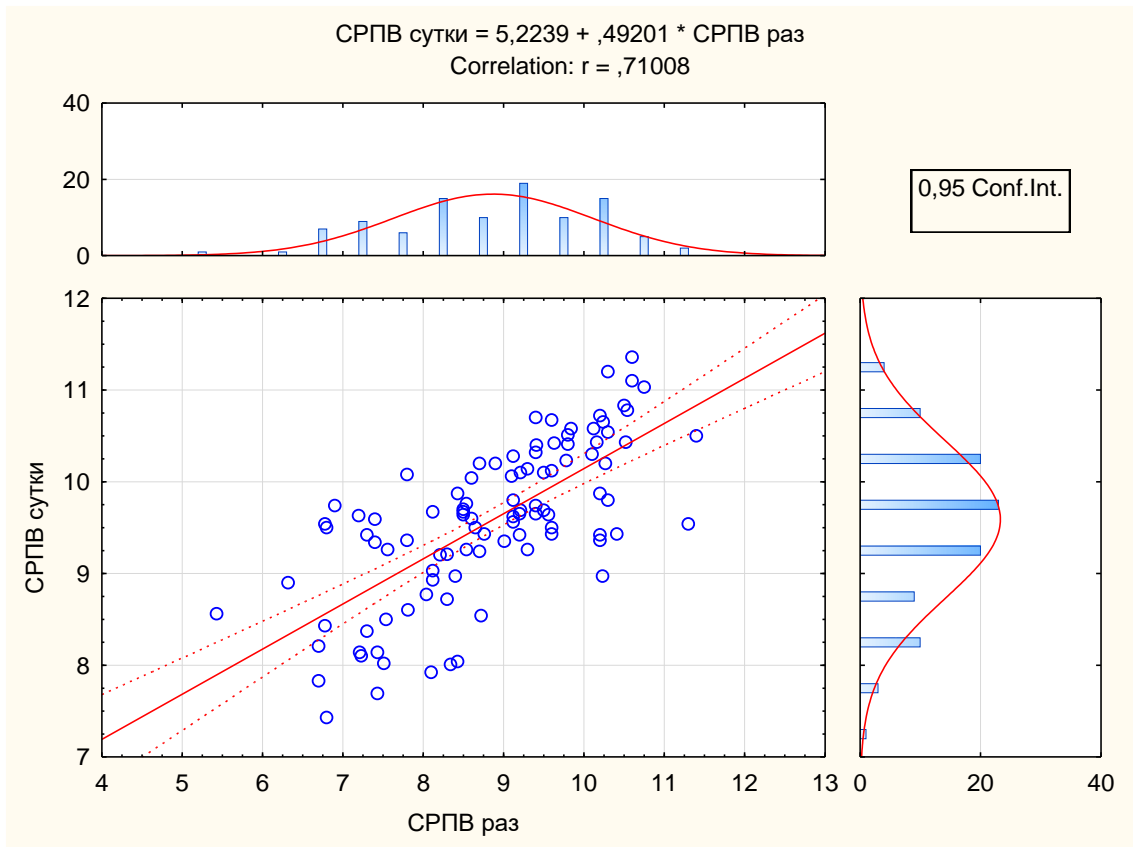


Рисунок 8 - Диаграмма рассеяния корреляционной связи СРПВ при однократном измерении и СРПВ за дневные часы по данным СМАР.

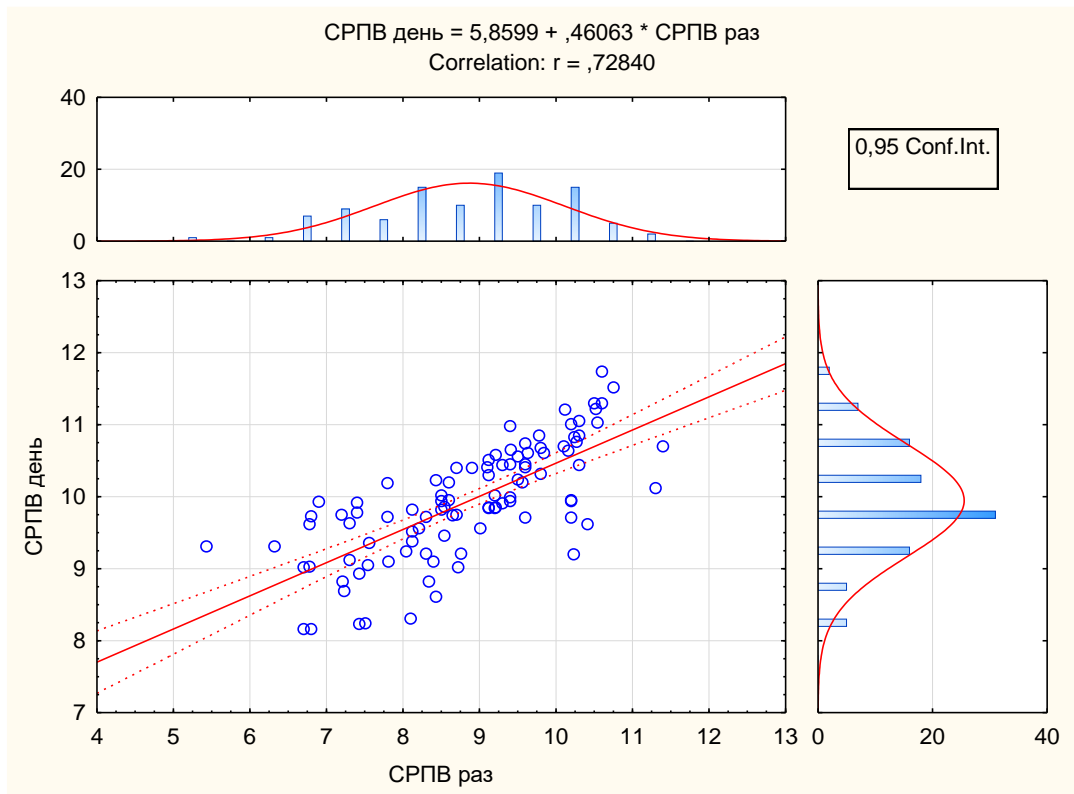


Рисунок 9 - Диаграмма рассеяния корреляционной связи СРПВ при однократном измерении и СРПВ за дневные часы по данным СМАР.

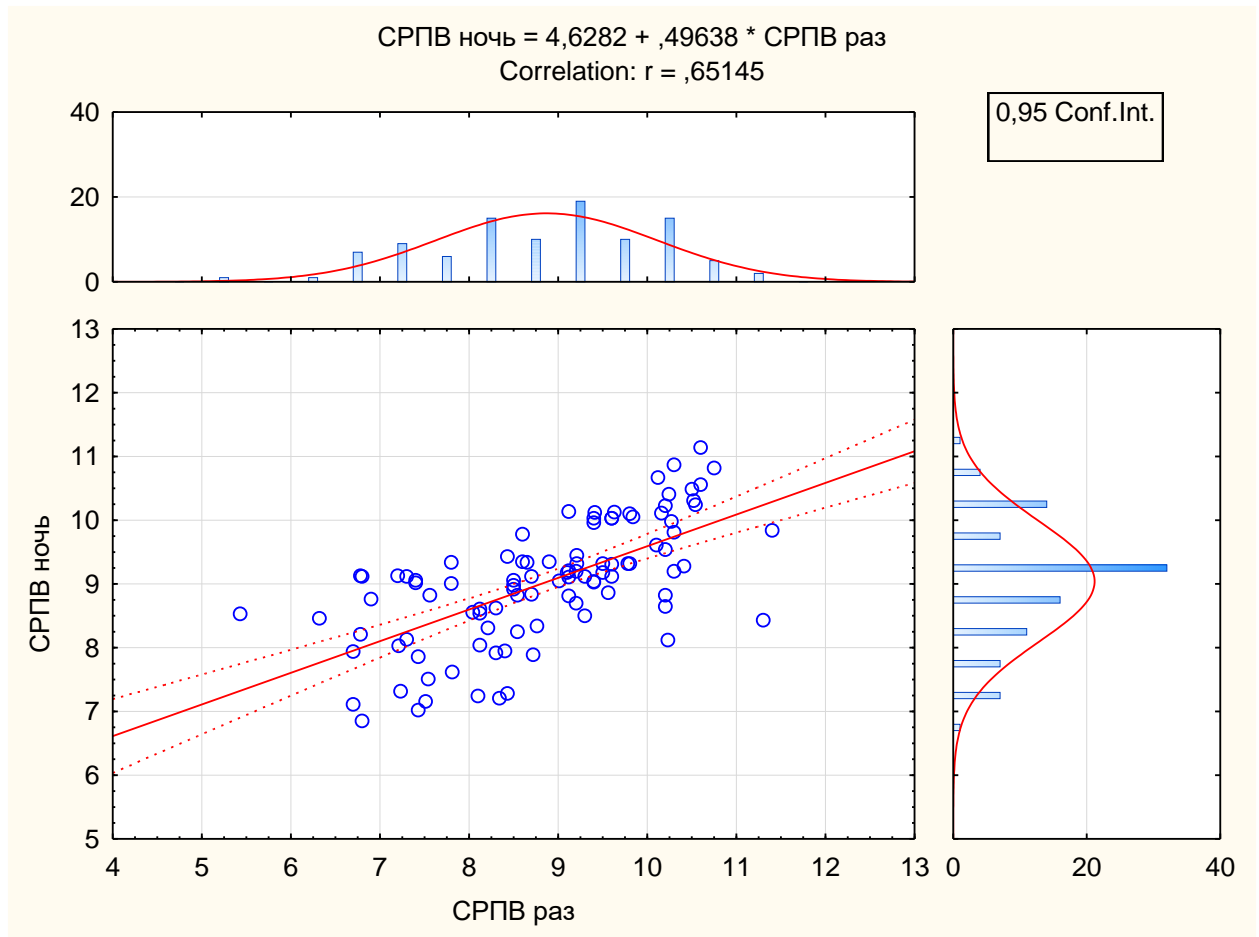


Рисунок 10 - Диаграмма рассеяния корреляционной связи СРПВ при однократном измерении и СРПВ за дневные часы по данным СМАР.

Отмечено, что при разовом измерении значения параметров артериальной ригидности ниже, чем при суточном мониторинге. Так, при однократном измерении средние значения ИА составили  $-26,25 \pm 9,90$ , а при выполнении суточного мониторинга показатель ИА за сутки составил  $-20,79 \pm 9,63$  ( $p=0,0001$ ), за дневные часы  $-16,64 \pm 8,76$  ( $p<0,0001$ ). При однократном измерении средние значения СРПВ в аорте составили  $8,85 \pm 1,24$  м/с, а по данным суточного мониторинга показатели СРПВ за сутки были равны  $9,58 \pm 0,86$  м/с ( $p<0,0001$ ), за дневные часы  $9,93 \pm 0,78$  м/с ( $p<0,0001$ ).

Патологическая СРПВ (повышение более 10 м/с) была выявлена у 22 пациентов с бронхиальной астмой при разовом измерении, а при выполнении суточного мониторинга у 43 (43%) пациентов в дневные часы и у 34 (34%) пациентов в течение суток (Таблица 45). У 78 пациентов с БА с оптимальными



показателями СРПВ по данным казуального исследования артериальной ригидности у 19 (24,4%) выявлена патологическая СРПВ по данным СМАР за сутки, у 26 (33,3%) за дневные часы и у 19 (24,4%) в ночные часы.

Таблица 45 – Анализ частоты оптимальной и патологической СРПВ по данным СМАР у пациентов с БА при разных результатах однократного измерения параметров артериальной ригидности

Параметры	СРПВ разовая > 10 м/с, n=22	СРПВ разовая <10 м/с, n=78
СРПВ > 10 м/с сутки	15 (68,2%)	19 (24,4%)
СРПВ < 10 м/с сутки	7 (31,8%)	59 (75,6%)
СРПВ > 10 м/с день	17 (77,3%)	26 (33,3%)
СРПВ < 10 м/с день	5 (22,7%)	52 (66,7%)
СРПВ > 10 м/с ночь	11 (50%)	19 (24,4%)
СРПВ < 10 м/с ночь	11 (50%)	59 (75,6%)

Примечание: СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

Из 78 больных с БА с нормальной СРПВ в аорте снижение СНС СРПВ выявлено у 31 человека (39,7%). При выполнении однократного исследования из 100 пациентов с БА повышение  $IA_{\text{брах}}$  более  $\geq -10\%$  установлено у 6 пациентов (6%), а при выполнении суточного мониторинга у 13 (13%) пациентов в течении суток, у 18 (18%) в дневные часы и у 16 (16%) пациентов в ночные часы. Исследуемые показатели (СРПВ, ИА) при однократном измерении тесно взаимосвязаны с их измерением в течении суток. В то же время, нормальные показатели СРПВ в аорте при однократном исследовании не исключают наличие повышенной артериальной ригидности, о чем более точно можно судить, используя метод СМАР. Каждый третий пациент с бронхиальной астмой с нормальными значениями параметров жесткости артерий при разовом измерении имел их повышение (включая повышение

СРПВ и ИА в ночные часы, снижение СНС СРПВ) при выполнении суточного мониторинга, что подтверждает большую информативность СМАР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель диссертационного исследования состояла в изучении особенностей суточного профиля параметров артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой с различной тяжестью заболевания и с различными фенотипами.

Предпосылкой для исследования послужили данные о том, что у больных бронхиальной астмой риск сердечно-сосудистой заболеваемости выше в сравнении с общей популяцией [28, 30, 47, 56, 79, 97, 125], а ранее проведенные немногочисленные исследования выявили нарушения жесткости сосудистой стенки у больных астмой [6, 27].

В метаанализе, включавшем 406424 пациентов, проведенном М. Ху с соавт. (2017 г.) установлено, что наличие БА является фактором, способствующим развитию ССЗ и их осложнений [124]. Метаанализ 11 исследований, включавших 666355 больных БА, проведенный L. Wang с соавт. (2017 г.), показал повышение риска ИБС у женщин с БА в сравнении с общей популяцией [119].

В работе J.H. Wee с соавт. (2021 г.), включавшем 3162 пациентов с БА, была отмечена более высокая распространенность ИБС у пациентов с БА старше 53 лет и отсутствием адекватной базисной терапии [120]. D.W. Bang с соавт. (2016 г.) в своем исследовании установили, что у пациентов с БА с активными респираторными симптомами риск развития инфаркта миокарда выше в сравнении с общей популяцией [35]. M.C. Tattersall с соавт. (2016 г.) наблюдали в течение 13 лет за 1269 пациентами, из которых 166 были с БА. Было отмечено, что пациенты с БА с поздним началом заболевания имеют больший риск развития ССЗ в сравнении с другими пациентами с астмой и лицами группы контроля [115].

Оценка ССР по авторитетным широко известным шкалам (SCORE, Фрамингемская шкала), включающим такие традиционные факторы, как возраст, пол, АГ, курение, дислипидемия, позволяет выделить пациентов с

высоким ССР, однако в отношении лиц с суммарно невысоким риском, которых в популяции большинство, эти шкалы не обладают достаточной прогностической ценностью [78]. В связи с чем проводится поиск дополнительных маркеров, которые способствовали бы уточнению риска и определению оптимальной стратегии первичной профилактики. Определенный интерес в этом представляет оценка интегральных показателей кардиоваскулярного риска, которые отрицательно влияют на человеческий организм в течение жизни, и могут быть обозначены в количественном выражении [74]. Так, большинство факторов имеет отрицательное влияние на сосудистую стенку, в связи с чем маркер субклинического поражения сосудов - увеличение жесткости сосудистой стенки - привлекает особое внимание [77, 121].

Сосудистая стенка в настоящее время является одним из основных объектов изучения в современной кардиологии [70, 77]. Согласно многочисленным исследованиям, артериальная ригидность является предиктором ССЗ и смертности [33, 112]. В артериях с повышенной ригидностью отраженная волна возвращается в систолу, повышая САД и тем самым увеличивая постнагрузку на ЛЖ, что приводит к субэндокардиальной ишемии и увеличению потребности миокарда в кислороде. Анализ параметров артериальной ригидности – это важный и необходимый аспект оценки состояния больного и маркер эффективности результатов лечения [121].

Скрининговая диагностика жесткости сосудистой стенки должна быть технически доступной в массовом использовании и обладать достаточной чувствительностью и специфичностью. Разовое изучение параметров артериальной жесткости не дает полной информации, существенный интерес представляет исследование показателей в течение суток. Это стало возможным благодаря внедрению техник, сочетающих в себе анализ АД и центральной пульсовой волны в приборы СМАД [43]. Возможность анализа пульсовой волны в аппаратах СМАД позволяет оценивать параметры артериальной

ригидности в условиях повседневной жизни, во время физической активности и отдыха, в дневное время и во время ночного сна.

В нашей работе впервые изучены параметры суточной АР у больных БА. По результатам проведенного исследования установлено повышение артериальной ригидности в общей группе пациентов с бронхиальной астмой. Изменения касались всех исследуемых параметров (СРПВ, ИА, ИАР), были повышены среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели, что может быть проявлением поражения сосудистой стенки как органа мишени и быть причиной увеличения суммарного кардиоваскулярного риска. По нашим данным у 18% пациентов с БА по шкале SCORE был определен высокий риск смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы в ближайшие 10 лет. Из них было 14 человек имели тяжелую астму (29,2% из всех больных с тяжелой астмой) и лишь 4 (7,7%,  $X^2=7,8$ ,  $p<0,01$ ) - среднетяжелую астму. Из всех 18 пациентов 11 человек (61,1%) имели повышение среднесуточной СРПВ, 13 человек (72,2%) – среднедневной и 8 (44,4%) – средненочной СРПВ. И хотя взаимосвязь между показателями СРПВ за сутки, дневные и ночные часы и баллами по шкале SCORE была не очень сильная, она была достоверная ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,44$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,43$ ,  $p<0,001$  соответственно). Причем более явно эти взаимосвязи были обозначены именно в группе пациентов с тяжелой астмой ( $r=0,37$ ,  $p<0,01$ ;  $r=0,38$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,42$ ,  $p<0,01$  соответственно), и были недостоверны – в группе с легкой/среднетяжелой астмой.

Изменения суточного профиля жесткости сосудистой стенки выявлены уже у пациентов с легкой и среднетяжелой БА. Повышение артериальной ригидности отмечалось по мере нарастания тяжести бронхиальной астмы. В результате анализа параметров суточной артериальной ригидности установлено, что у больных тяжелой БА жесткость артерий достоверно выше, отмечено повышение артериальной ригидности в ночное время, недостаточное снижение СРПВ во время сна. 68,75% пациентов с тяжелой БА имели патологическую СНС СРПВ в аорте, у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой эти результаты составили 36,5%.

Полученные данные совпадают с результатами однократных исследований жесткости сосудистой стенки, так в работе Е.А. Собко с соавт. (2019 г.) установлено повышение жесткости сосудов у больных среднетяжелой и тяжелой БА [27]. В исследовании Т.А. Бродской с соавт. (2007 г.) установлено транзиторное повышение артериальной ригидности у больных среднетяжелой и тяжелой астмой во время обострения [6]. W-X. Sun с соавт. (2014 г.) изучали параметры жесткости артерий у больных с различной тяжестью БА, так, СРПВ была повышена у больных тяжелой БА, отмечено, что по мере нарушении функции внешнего дыхания - снижения  $ОФВ_1$  - значения СРПВ увеличивались [113].

В настоящее время изучение БА тесно связано с фенотипированием и эндотипированием заболевания [83]. Интерес к этой области связан большой долей пациентов с резистентностью к лечению, формированием комплексного подхода к определению «тяжелая БА» и появлением эффективных препаратов таргетного действия с четко обозначенной патогенетической обоснованностью [83].

С современных позиций, БА и ожирение рассматриваются не как коморбидная патология, а как самостоятельный фенотип. Особенности этого фенотипа являются тяжелое течение БА, низкий уровень контроля над симптомами, сложности в терапии, частые обострения и связанные с этим госпитализации. Характерно наличие таких заболеваний, как АГ, дислипидемия, ГЭРБ.

Висцеральная жировая ткань способна секретировать такие медиаторы воспаления, как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа лептин, которые снижая выработку адипонектина, способствуют воспалению, формированию эндотелиальной дисфункции и раннему развитию атеросклероза [57]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что фенотип БА с ожирением увеличивает кардиоваскулярный риск больше, чем каждое из этих заболеваний по отдельности. При изучении СМАР мы установили достоверное повышение параметров артериальной ригидности уже у пациентов с БА и избыточной

массой тела по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. Однако у пациентов с ожирением наиболее выраженные изменения, так, более 80% пациентов с фенотипом астмы с ожирением имели повышенную СРПВ в дневное время, отмечалось достоверное повышение среднесуточных, дневных и ночных ИА и ИАР. Наибольшую опасность в плане развития ССЗ и их осложнений представляют пациенты с тяжелой БА и ожирением, в этой группе установлены наиболее высокие нарушения жесткости сосудистой стенки, так, патологическая СРПВ (более 10 м/сек) в дневные часы наблюдалась у 94,1% пациентов.

По данным литературы, ожирение является одним из факторов, способствующих снижению эластичности сосудов и патогенетической основой является внутрисосудистое воспаление, эндотелиальная дисфункция, приводящие к утолщению интимы-медии и уменьшению просвета артерий [65]. Однако исследования в этой области достаточно противоречивы: некоторые из них демонстрируют связь значений ИМТ с параметрами жесткости сосудистой стенки в общей популяции [65]. В других исследованиях такие ассоциации не обнаружены или являются транзиторными, отмечено исчезновение взаимосвязи после коррекции потенциальных смещающих факторов. Таким образом, наши данные подтвердили взаимосвязь повышения жесткости сосудистой стенки и ИМТ. Фенотип тяжелой БА с ожирением представляет наибольшую опасность в плане развития ССЗ и их осложнений [111].

Артериальная гипертензия это одно из наиболее социально значимых заболеваний, занимая первое место среди ведущих факторов риска по влиянию на риск преждевременной смерти [31, 122]. При этом распространенность АГ достаточно высока и составила по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 44%. Снижение риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний является основной целью при лечении пациентов с АГ, для достижения которой необходимо снижение АД, коррекция модифицируемых ФР и предупреждение прогрессирования поражения органов мишеней [31]. Согласно результатам большого количества исследований,

повышение жесткости сосудистой стенки тесно связано с АГ, а снижение повышенного АД способствует снижению показателей артериальной ригидности [31].

Результаты нашего исследования установили повышение суточной артериальной ригидности у пациентов с БА и в отсутствии АГ. Так, у пациентов с БА без АГ повышены среднесуточные, среднедневные и средненочные значения СРПВ, среднесуточные и среднедневные показатели ИА, среднесуточные и средненочные параметры ИАР в сравнении с лицами группы контроля. В группе больных БА и сопутствующей АГ показатели артериальной ригидности выше, чем у пациентов без АГ, а патологическая СРПВ (более 10 м/сек) встречается в два раза чаще днем и за сутки. Сопутствующая АГ оказывает дополнительное влияние на сосудистую стенку, приводит к повышению артериальной ригидности, усугублению имеющихся нарушений [122]. Также отмечена связь параметров артериальной ригидности с продолжительностью АГ, постоянной антигипертензивной терапией.

Для того, чтобы оценить параметры артериальной ригидности независимо от величины АД и ЧСС, нами были также использованы показатели АР, скорректированные по САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 ударам в минуту. Отмечено повышение среднедневных значений СРПВ<sub>100-60</sub> и ИАР<sub>100-60</sub> у больных БА в сравнении с лицами группы сравнения.

СМАД считается «золотым стандартом» измерения АД и единственным неинвазивным методом, позволяющим оценивать суточный профиль АД [31]. Снижение АД в ночное время является физиологическим явлением, а недостаточное снижение АД плохим прогностическим признаком, так как приводит к прогрессированию поражения органов мишеней, увеличивает риск развития ССО [31]. Доказано, что недостаточное снижение АД в ночное время является фактором риска смерти от ССЗ, определена взаимосвязь между смертностью от ССЗ и суточным индексом АД: увеличение соотношения ночь/день на 5% ассоциировано с увеличением риска смерти на 20%.



В нашем исследовании выявлено, что недостаточное снижение АД в ночное время характерно для пациентов с БА независимо от наличия у них АГ. Возможно, особенности самого заболевания, развитие приступов в ночные часы, поверхностный сон являются причиной изменения суточного профиля АД. Такие же результаты были получены в исследовании А.А. Рощиной с соавт. (2008 г.): у больных БА в основном были выявлены типы АД с недостаточным снижением САД и ДАД в ночное время, в том числе и у пациентов без АГ, что свидетельствует о том, что сама бронхиальная обструкция может нарушать нормальный ритм АД [23].

В результате нашего исследования установлено, что у пациентов с БА и недостаточной СНС САД независимо от наличия сопутствующей АГ повышены параметры артериальной ригидности, однако наиболее выраженные изменения суточного профиля жесткости сосудов установлены у пациентов с БА и сопутствующей АГ. Полученные результаты свидетельствуют об отрицательном влиянии нарушений суточной вариабельности АД в повышении параметров жесткости сосудистой стенки и, в дальнейшем, увеличении риска развития сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на достаточный опыт успешной оценки суточных ритмов АД с целью определения прогноза ССЗ, проблема суточных колебаний показателей артериальной ригидности до настоящего времени достаточно не изучена. СМАР имеет ряд определенных преимуществ, предоставляя информацию о жесткости сосудистой стенки в течение «повседневной» активности и в ночное время, позволяет оценить суточный профиль, динамику параметров артериальной ригидности в ранние утренние часы [88, 92].

Мы предложили «Способ оценки суточного ритма скорости распространения пульсовой волны в аорте», и по результатам исследования, СНС СРПВ в группе пациентов с БА достоверно ниже в сравнении с лицами группы контроля. Из 100 пациентов с астмой 52% пациента имели патологическую СНС СРПВ в аорте. Отмечено, что пациенты с изменениями суточного ритма АД имеет также нарушение циркадного ритма показателей

артериальной ригидности. У большинства пациентов с БА и патологической СНС САД отмечалась также патологическая СНС СРПВ в аорте. Снижение СНС СРПВ, как и снижение СНС АД можно считать потенциально опасным в плане повреждения органов-мишеней. Установлено, что пациенты с БА и недостаточной СНС СРПВ имеют более выраженные нарушения артериальной ригидности. В большинстве это пациенты с тяжелой неконтролируемой БА, с избыточной массой тела или ожирением, имеющие более выраженную бронхообструкцию и высокий уровень холестерина.

В исследовании при проведении корреляционного анализа установлены взаимосвязи между параметрами СМАД и СМАР, вариабельности АД, индекса времени САД и ДАД с суточными параметрами артериальной ригидности. Изменение суточного профиля САД было связано с повышением жесткости в ночное время. В большей степени взаимосвязи были характерны для пациентов с БА и сопутствующей АГ.

Недостаточная степень ночного снижения СРПВ наводит на мысль о ночной гипоксемии у пациентов с тяжелой БА или о наличии сопутствующего синдрома обструктивного апноэ сна. Повышение сопротивления верхних дыхательных путей (ВДП) у больных БА в период сна, приводящее к снижению функциональной остаточной емкости легких и резервного объема может послужить триггером СОАС [100]. На сегодняшний день для скрининга СОАС и оценки гипоксемии в ночное время может использоваться компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия (КМП), диагноз СОАС является вероятным при регистрации более 15 эпизодов апноэ/гипопноэ в ночное время.

Установлено, что у всех пациентов индекс апноэ/гипопноэ менее 15, что исключает у них вероятность СОАС. Однако при изучении корреляции отмечена взаимосвязь сатурации кислорода и параметров суточной артериальной ригидности, так, при снижении ночной сатурации кислорода повышаются средненочные параметры ИА, что подтверждает вклад ночной гипоксемии в формирование жесткости сосудистой стенки.

При анализе корреляционных взаимосвязей установлено, что параметры суточной жесткости артерий связаны как с традиционными факторами кардиоваскулярного риска (возрастом, значениями АД, уровнем холестерина, интенсивностью курения, ИМТ), так и с тяжестью и степенью контроля БА.

Нами проведен многофакторный линейный регрессионный анализ, в результате которого выявлено, что факторами, которые связаны с повышением среднесуточной СРПВ у пациентов с БА, являются тяжесть заболевания, ИМТ, средненочные значения ДАД.

Установлен высокий риск смерти в ближайшие 10 лет от ССЗ по шкале стратификации риска SCORE у 18% пациентов с БА, из них 14 человек – с тяжелым течением заболевания. Выявлена взаимосвязь количества баллов по шкале SCORE и среднесуточных, дневных и ночных показателей жесткости сосудистой стенки.

Вышеуказанные сведения еще раз подчеркивают важную роль исследования суточной артериальной ригидности с целью оценки риска развития ССЗ и их осложнений. В особенности тем пациентам, у которых при обследовании не были выявлены поражения органов-мишеней или пациентам с промежуточным риском по SCORE. Повышение параметров артериальной ригидности у больных БА может свидетельствовать о доклиническом развитии атеросклероза.

В нашей работе было проведено сопоставление показателей артериальной ригидности, полученных при однократном исследовании и СМАР. Выявлена корреляция значений ИА и СРПВ в аорте, полученных двумя способами. Однако отмечено, что при разовом измерении значения параметров артериальной ригидности ниже, чем при суточном мониторинге, что позволяет сделать вывод о большей информативности СМАР.

Обсуждение результатов проведенного диссертационного исследования дало ответы на многие поставленные вопросы. Результаты, которые получены в работе, безусловно расширяют наши знания о суточном мониторинге параметров артериальной ригидности. Исследование этих параметров имеет

большое значение для оценки кардиоваскулярного риска у пациентов с БА и рекомендовано для разработки эффективных превентивных мероприятий или коррекции выявленных нарушений.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с бронхиальной астмой выявлено повышение артериальной ригидности, о чём свидетельствуют повышение СРПВ, ИА и ИАР за сутки, дневные и ночные часы. Патологическая СРПВ в аорте отмечена у 34% больных астмой в течении суток, у 43% - в дневное время и у 19% пациентов в ночное время.

2. У 52% больных бронхиальной астмой установлено нарушение циркадного ритма изменений СРПВ в виде недостаточного ее снижения в ночные часы, что ассоциировано с повышением артериальной ригидности. Установлено, что снижение лабильности СРПВ в ночное время более характерно для лиц с тяжелой астмой, пациентов, имеющих более низкий показатель АСТ-теста и более выраженную бронхообструкцию, более высокие показатели ИМТ.

3. Изменения параметров артериальной ригидности установлены уже у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания. Повышение артериальной жесткости отмечено по мере нарастания тяжести бронхиальной астмы. У больных тяжелой БА жесткость артерий достоверно выше, отмечено повышение артериальной ригидности в ночное время, недостаточное снижение СРПВ во время сна.

4. Наибольшее влияние на СРПВ оказывают ИМТ, тяжесть заболевания, степень контроля над астмой (АСТ-тест) и выраженность бронхообструкции (ОФV<sub>1</sub>). При этом, для пациентов с легкой и среднетяжелой астмой большее значение имеет выраженность бронхообструкции, а для больных тяжелой астмой – степень контроля.

5. Пациенты с тяжелым течением астмы и ожирением представляют группу риска по развитию повышенной артериальной ригидности. Повышение жесткости сосудистой стенки отмечается уже у больных с избыточной массой тела. Более 80% больных с астмой и ожирением имеют повышение СРПВ в аорте в дневное время и более половины – в ночное время. Также отмечено снижение СНС СРПВ у пациентов с повышенным ИМТ и ожирением, что свидетельствует о нарушении ночного снижения СРПВ, свойственного здоровым людям.

6. Повышение артериальной ригидности выявляется уже у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания без анамнеза артериальной гипертензии. Наиболее очевидные нарушения артериальной ригидности отмечены у пациентов с тяжелой астмой и сопутствующей АГ. У 62,5% пациентов с тяжелой астмой и АГ установлено повышение СРПВ за сутки, у 75% - в дневное и у 34,4% в ночное время.

7. Выявлены взаимосвязи между повышением АД, особенно в ночное время, и нарастанием артериальной ригидности. При наличии артериальной гипертензии взаимосвязи между параметрами СМАР и СМАД становятся более значимыми. У 66,7% больных БА без АГ и у 92,3% пациентов с АГ при наличии патологической СНС САД регистрировалась недостаточная СНС СРПВ в аорте.

8. Исследуемые показатели (СРПВ, ИА) при однократном измерении тесно взаимосвязаны с их измерением в течении суток. В то же время, нормальные значения СРПВ в аорте при однократном измерении не исключает наличие повышенной артериальной ригидности, о чем более точно можно судить, используя метод СМАР. Каждый третий пациент с БА с нормальными значениями артериальной жесткости при разовом измерении имел их повышение (СРПВ и ИА в ночные часы, снижение СНС СРПВ) при СМАР, что свидетельствует о большей информативности СМАР.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для выявления пациентов БА с повышенным сердечно-сосудистым риском целесообразно проводить исследование параметров артериальной ригидности.

2. Наиболее информативным методом оценки является проведение суточного мониторирования артериальной ригидности ввиду возможности одновременной регистрации уровня АД и анализа максимального количества параметров ригидности, включая оценку ночного снижения СРПВ.

3. Больные тяжелой, неконтролируемой БА и сопутствующей АГ и ожирением представляют группу риска повышения артериальной ригидности.

4. Повышение артериальной ригидности отмечается уже у больных БА с избыточной массой тела, что определяет целесообразность начала ее мониторирования у этой категории пациентов, независимо от тяжести течения астмы.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты проведённого диссертационного исследования являются важными в аспекте раннего выявления доклинического поражения сосудистой стенки как органа мишени и выделении групп с повышенным кардиоваскулярным риском для своевременного оказания превентивных мер.

Нами впервые выполнена оценка суточного мониторирования артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой с различной тяжестью заболевания и с различными фенотипами (астма с ожирением, астма с АГ). Дальнейшее исследование суточного профиля артериальной ригидности у пациентов с заболеваниями органов дыхания представляет значительный интерес.

**Список сокращений**

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АР	артериальная ригидность
АС	анкилозирующий спондилит
БА	бронхиальная астма
ВАР	вариабельность
ВДП	верхние дыхательные пути
ВЖТ	висцеральная жировая ткань
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГКС	глюкокортикостероиды
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДС	дыхательная система
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖТ	жировая ткань
ИА	индекс аугментации
ИА75	индекс аугментации, приведённый к ЧСС 75 ударов в мин.
иАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИАР	индекс артериальной ригидности
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
ЛЖ	левый желудочек
МС	метаболический синдром
ОФВ <sub>1</sub>	объём форсированного выдоха за первую секунду
ПАД	пульсовое артериальной давление
ПВ	пульсовая волна
ПСВ	пиковая скорость выдоха
САД	систолическое артериальное давление

СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СМАР	суточное мониторирование артериальной ригидности
СНС	степень ночного снижения
СРБ	С-реактивный белок
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ССР	сердечно-сосудистый риск
ССС	сердечно-сосудистые события
ФР	факторы риска
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ACT	Asthma Control Test
EVA	Early Vascular Aging
GINA	Global Initiative for Asthma
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, С.Н. Новые перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 473-484. - DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484.
2. Архипов, В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. - № 6. - С. 87-93. - DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
3. Баланова, Ю.А. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 123-130. - DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
4. Бородкин, А. В. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / А. В. Бородкин, Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиницист. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 40-45. – DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-40-45.
5. Брагина, Е.Ю. Генетическая коморбидность гипертонической болезни и бронхиальной астмы / Е.Ю. Брагина, И.А. Гончарова, И.Ж. Жалсанова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 87-95. - DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-1-87-95.
6. Бродская, Т.А. Анализ механических свойств артерий у больных бронхиальной астмой / Т.А. Бродская, Б.И. Гельцер, В.А. Невзорова, Е.В. Моткина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2007. - № 26. – С. 25-29.
7. Васюк, Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В.

- Иванова, Е.Л. Школьник // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4-19.
8. Гомонова, В.В. Параметры эластичности артерий в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний / В.В. Гомонова, С.А. Сайганов, В.Е. Гумерова // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 6. – С. 50-56. - DOI: 10.18565/therapy.2019.6.50-56.
  9. Дадаева, В.А. Состояние сосудистой стенки при ожирении / В.А. Дадаева, А.А. Федорович, М.А. Михайлова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Vol. 23, № 5. – С. 158–163. – DOI: 10.17116/profmed202023051158.
  10. Дорохина, В.А. Сосудистая жесткость и скорость клубочковой фильтрации у больных бронхиальной астмой / В.А. Дорохина, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2012. - № 45. - С. 24-28.
  11. Зарипова, Т.Н. Особенности течения бронхиальной астмы разных фенотипов / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, Г.Г. Решетова // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 46-50. - DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000101.
  12. Кароли Н.А. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиницист. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 20-30. - DOI: 10.17650/1818-8338-2011-2-20-30.
  13. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. – Т. 25, № 3. - С. 149-218. - DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
  14. Котовская, Ю.В. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов / Ю.В. Котовская, А.Н. Рогоза, Я.А. Орлова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. - Т. 17, № 4. – С. 95-109. – DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-95-109.

15. Крапошина, А.Ю. Приверженность лечению, качество жизни и контроль над заболеванием у пациентов с бронхиальной астмой: части одного целого / А.Ю. Крапошина, Е.А. Собко, И.В. Демко // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 98-103. - DOI: 10.17116/profmed20222503198.
16. Лещенко, И.В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике / И.В. Лещенко // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 3. – С. 346-352. - DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352.
17. Маркова, Т.Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза / Т.Н. Маркова, Д.С. Фомина, А.А. Костенко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 126-132. - DOI: 10.17116/profmed202023041126.
18. Никитина, Н.М. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии / Н.М. Никитина, Т.А. Романова, А.П. Ребров // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 64-71. – DOI: 10.18565/therapy.2018.5.104-108.
19. Панченкова, Л.А. Суточное мониторирование артериальной ригидности у коморбидных больных с сердечно-сосудистой патологией / Л.А. Панченкова, Х.А. Хамидова, М.О. Шелковникова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97. – № 1. – С. 5-12.
20. Позднякова, О.Ю. Коморбидность у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой / О.Ю. Позднякова, В.А. Григорян, О.В. Гятова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. - С. 123-124. - <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37242249>.
21. Прибылов, С.А. Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы / С. А. Прибылов, Н. Н. Прибылова, О. Ю. Махова и др. // Артериальная гипертензия. – 2016. - № 22. С. 274 – 281. DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-3-274-281.

22. Прозорова, Г.Г. Контроль бронхиальной астмы и коморбидность / Г.Г. Прозорова, Л.В. Трибунцева, С.А. Кожевникова [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 10. – С. 23-24. - DOI: 10.18565/therapy.2022.10suppl.23-24.
23. Рощина, А.А. Особенности суточного мониторинга артериального давления у больных бронхиальной астмой / А.А. Рощина, Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2008. - №4. - С. 42-46.
24. Сергеева, В.А. Патопфизиология дыхания при ожирении / В.А. Сергеева // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 6. - С. 808–815. - DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815.
25. Сергеева, Г.Р. Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 4. - С. 437-445. - <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445>.
26. Собко, Е.А. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы / Е.А. Собко, И.В. Демко, О.П. Ищенко [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 43-49. - <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49>.
27. Собко, Е.А. Особенности артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой в зависимости от сопутствующей артериальной гипертензии / Е.А. Собко, И.В. Демко, И.А. Соловьева и др. // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». - 2019. - Т. 1, № 3. - С. 23–28. DOI: 10.33667/2078–5631.
28. Стародубцева, И.А. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистая коморбидность: взаимосвязь и подходы к терапии / И.А. Стародубцева, В.С. Лесина, Н.Э. Костина [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 5. – С. 62-66. - DOI: 10.18565/therapy.2022.5.62-66.
29. Уксуменко, А.А. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением / А.А. Уксуменко, М.В. Антонюк //

- Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. - № 71. – С. 112-119. - DOI: 10.12737/article\_5c89ab4f8523c5.66345570.
30. Остроумова, О.Д. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания / О.Д. Остроумова, И.В. Голобородова, Н.Ю. Воеводина [и др.] // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 8-16. - DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.5.8-16.
31. Чазова, И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, №1. – С. 6-31. - DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
32. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 393–447. - <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
33. Agbaje, A.O. Arterial stiffness precedes hypertension and metabolic risks in youth: a review / A.O. Agbaje // J Hypertens. – 2022. – Vol. 40, № 10. – P. 1887-1896. - DOI: 10.1097/HJH.0000000000003239.
34. Althoff, M.D. Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD / M.D. Althoff, A. Ghincea, L.G. Wood, [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – Vol. 9, № 11. – P. 3877-3884. - DOI: 10.1016/j.jaip.2021.09.003.
35. Bang, D. W. Asthma Status and Risk of Incident Myocardial Infarction: A Population-Based Case-Control Study / D. W. Bang, W. Chung-Il, E.K. Kim, [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2016. Vol. 4, № 5. - P. 917-923. - DOI: 10.1016/j.jaip.2016.02.018.
36. Bakakos, P. Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine / P. Bakakos // J Pers Med. – 2022. – Vol. 12, № 11:1853. - DOI: 10.3390/jpm12111853.
37. Ben-Shlomo, Y. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects / Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred, [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 636-646. - DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.

38. Beuther, D.A. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies / D.A. Beuther, E.R. Sutherland // *ER. Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. Vol. 175, № 7. P. 661–666. DOI:10.1164/rccm.200611-1717OC.
39. Bhandari, V. Predictors of Arterial Stiffness Amongst the 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Variables in Hypertensive Patients / V. Bhandari, K. Sharma, P. Shah, [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 12:e12207. - DOI: 10.7759/cureus.12207.
40. Boulet, L.-P. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later / L.-P. Boulet, H.K. Reddel, E. Bateman, [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 54, № 2:1900598. - DOI: 10.1183/13993003.00598-2019.
41. Boutouyrie, P. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension / P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J.D. Humphrey, [et al.] // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, № 7. – P. 864-886. - DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
42. Bozkurt Yilmaz, H.E. Assessment of atrial fibrillation and ventricular arrhythmia risk in patients with asthma by P wave/corrected QT interval dispersion / H.E. Bozkurt Yilmaz, M. Yilmaz, N. Jen, [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2018. – Vol. 22, №3. – P. 756-762. – DOI: 10.26355/eurrev\_201802\_14308.
43. Bugeja, A. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring / A. Bugeja, A. Akbari, S. Hiremath // *CMAJ.* 2022. – Vol 194, № 47:E1615. - DOI: 10.1503/cmaj.220990.
44. Cardet, J.C. Nonrespiratory Comorbidities in Asthma / J.C. Cardet, A.A. Bulkhi, R.F. Lockey // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – Vol. 9, № 11. – P. 3887-3897. - DOI: 10.1016/j.jaip.2021.08.027.
45. Carter, P. Association of Cardiovascular Disease with Respiratory Disease / P. Carter, J. Lagan, C. Fortune, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, № 17. – P. 2166-2177. - DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.063.
46. Cazzola, M. Asthma and comorbidities: recent advances / M. Cazzola, P. Rogliani, J. Ora, [et al.] // *Pol Arch Intern Med.* – 2022. – Vol. 132, № 4: 16250. - DOI: 10.20452/pamw.16250.

47. Cepelis, A. Asthma, asthma control and risk of acute myocardial infarction: HUNT study / A. Cepelis, B.M. Brumpton, L.E. Laugsand, [et al.] // *Eur J Epidemiol.* – 2019. – Vol. 34, № 10. – P. 967-977. - DOI: 10.1007/s10654-019-00562-x.
48. Christiansen, S.C. Treatment of Hypertension in Patients with Asthma / S.C. Christiansen, B.L. Zuraw // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 381, № 11. – P. 1046-1057. - DOI: 10.1056/NEJMra1800345.
49. Chung, K.F. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma / K.F. Chung, P. Dixey, H. Abubakar-Waziri // *Chin Med J.* – 2022. – Vol. 135, № 10. – P. 1141-1155. - DOI: 10.1097/CM9.0000000000001990.
50. Cremer, A. Twenty-Four-Hour Central Pulse Pressure for Cardiovascular Events Prediction in a Low-Cardiovascular-Risk Population: Results From the Bordeaux Cohort / A. Cremer, R. Boulestreau, P. Gaillard, [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 5: e008225. - DOI: 10.1161/JAHA.117.008225.
51. Cunha, P.G. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability // *Curr Hypertens Rev.* – 2017. – Vol. 13, № 1. - P. 8-15. - DOI: 10.2174/1573402113666170413094319.
52. Cyr, A.R. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction / A.R. Cyr, L.V. Huckaby, S.S. Shiva, [et al.] // *Crit Care Clin.* – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 307-321. - DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
53. Dixon, A.E. Obesity and asthma / A.E. Dixon, L.G. Que // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2022. – Vol. 43, № 5. – P. 662-674. - DOI:10.1055/s-0042-1742384.
54. Dumor, K. Arterial Stiffness in Hypertension: an Update / K. Dumor, M. Shoemaker-Moyle, R. Nistala, [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* – 2018. – Vol. 20, № 8:72. DOI: 10.1007/s11906-018-0867-x.
55. Ecobici, M. Importance of arterial stiffness in predicting cardiovascular events / M. Ecobici, M. Voiculescu // *Rom J Intern Med.* – 2017. – Vol. 55, № 1. - P. 8-13. - DOI: 10.1515/rjim-2016-0043.

56. Fang, Z.H. Meta-Analysis of the Association Between Asthma and the Risk of Stroke / Z.H. Fang, Z.F. Li, Z.Y. An, [et al.] // *Front Neurol.* – 2022. - № 13:900438. - DOI: 10.3389/fneur.2022.900438.
57. Farzan, S. Clinical Characteristics and Management Strategies for Adult Obese Asthma Patients / S. Farzan, T. Coyle, G. Coscia, [et al.] // *J Asthma Allergy.* - 2022. - № 15. - P. 673-689. - DOI: 10.2147/JAA.S285738.
58. Fuhlbrigge, A. Asthma and Comorbid Conditions / A. Fuhlbrigge, R.F. Lockey // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – Vol. 9, № 11. – P. 3909-3910. - DOI: 10.1016/j.jaip.2021.09.007.
59. Gao, S. Eosinophils count in peripheral circulation is associated with coronary artery disease / S. Gao, Y. Deng, J. Wu, [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2019. - № 286. – P. 128-134. - DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.027.
60. Garcia-Rio, F. Obesity and Asthma: Key Clinical Questions / F. Garcia-Rio, M.J. Alvarez-Puebla, I. Esteban-Gorgojo // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2019. Vol. 29, № 4. – P. 262-271. - DOI: 10.18176/jiaci.0316.
61. Gavish, B. Predictive power of 24-h ambulatory pulse pressure and its components for mortality and cardiovascular outcomes in 11 848 participants recruited from 13 populations / B. Gavish, M. Bursztyn, L. Thijs, [et al.] // *J Hypertens.* – 2022. – Vol. 40, № 11. – P. 2245-2255. - DOI: 10.1097/HJH.00000000000003258.
62. Gomez-Sanchez, L. Importance of arterial stiffness as a cardiovascular risk factor / L. Gomez-Sanchez // *Med Clin (Barc).* – 2017. – Vol. 149, № 11. – P. 493-495. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.031.
63. Heck, S. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany / S. Heck, S. AL-Shobash, D. Rapp, [et al.] // *NPJ Prim Care Respir Med.* – 2017. – Vol. 27, № 1:28. – DOI: 1038/s41533-017-0026-x.
64. Hekking, P.P. Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma / P.P. Hekking, M. Amelink, R.R. Wener, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* - 2018. - Vol. 6, № 1. - P. 108-113. - DOI: 10.1016/j.jaip.2017.06.008.



65. Higgins, S. Visceral fat and arterial stiffness in youth with healthy weight, obesity, and type 2 diabetes / S. Higgins, B.S. Zemel P.R. Khoury, [et al.] // *Pediatr Obes.* – 2022. – Vol. 17, № 4:e12865. - DOI: 10.1111/ijpo.12865.
66. Hsu, J. Asthma Morbidity, Comorbidities, and Modifiable Factors Among Older Adults / J. Hsu, J. Chen, M.C. Mirabelli // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2018. – Vol. 6, № 1. - P. 236-243. - DOI: 10.1016/j.jaip.2017.06.007.
67. Hua, M.L. Bronchial asthma and risk of 4 specific cardiovascular diseases and cardiovascular mortality: a meta-analysis of cohort studies / M.L. Hua, L. Li, L.L. Diao // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2022. – Vol. 26, № 14. – P. 5081-5091. - DOI: 10.26355/eurrev\_202207\_29294.
68. Ilmarinen, P. Effect of asthma control on general health-related quality of life in patients diagnosed with adult-onset asthma / P. Ilmarinen, H. Juboori, L.E. Tuomisto, [et al.] // *Sci Rep.* - 2019. - Vol. 9, № 1: 16107. - DOI: 10.1038/s41598-019-52361-9.
69. Ish, P. GINA 2020: what's new and why? / P. Ish, N. Malhotra, N. Gupta // *J Asthma.* – 2020. - № 2. – P. 1-5. - DOI: 10.1080/02770903.2020.1788076.
70. Jin, L. Increased arterial pressure volume index and cardiovascular risk score in China / L. Jin, M. Zhang, L. Sha, [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2023. – Vol. 23, № 1:22. - DOI: 10.1186/s12872-022-03035-4.
71. Karczewski, J. Obesity and inflammation / J. Karczewski, E. Sledzinska, A. Batur, [et al.] // *Eur Cytokine Netw.* – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 83-94. - DOI: 10.1684 / ecn.2018.0415.
72. Kawada, T. Augmentation index as an indicator of central arterial stiffness and indicators of carotid atherosclerosis by ultrasonography in relation to life stress / T. Kawada // *J. Psychosom. Res.* - 2015. Vol. 79, № 2:171. - DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.013.
73. Kaya, M. Inadequacy of Augmentation Index for Monitoring Arterial Stiffness: Comparison with Arterial Compliance and Other Hemodynamic Variables / M. Kaya, V. Balasubramanian, J.K. Li // *Cardiovasc Eng Technol.* – 2022. – Vol. 13, № 4. – P. 590-602. - DOI: 10.1007/s13239-021-00605-z.

74. Lattanzi, S. Hypertension and arterial stiffness / S. Lattanzi, F. Brigo, M. Silvestrini // *J Clin Hypertens.* - 2019. - Vol. 21, № 10. - P. 1481-1483. - DOI: 10.1111/jch.13690.
75. Laurent, S. Longitudinal Versus Cross-Sectional Changes in Aortic Stiffness with Aging / S. Laurent // *Hypertension.* - 2021. - Vol. 77, № 4. - P. 1166-1168. - DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16740.
76. Ledyaeв, M.Y. Validation of the BPLab(®) 24-hour blood pressure monitoring system in a pediatric population according to the 1993 British Hypertension Society protocol / M.Y. Ledyaeв, O.V. Stepanova, A.M. Ledyaeва // *Med Devices.* – 2015. Vol. 8. – P. 115-118. - DOI: 10.2147/MDER.S78515.
77. Lee, G.P. Incremental value of the measures of arterial stiffness in cardiovascular risk assessment / G.P. Lee, H.L. Kim // *Rev Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 23, № 1:6. - DOI: 10.31083/j.rcm2301006.
78. Lee, J.G. Arterial stiffness and cardiovascular risk / J.G. Lee, S.J. Joo // *Korean J Intern Med.* - 2019. - Vol. 34, № 3. - P. 504-506. - DOI: 10.3904/kjim.2019.110.
79. Liu, H. Asthma and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of cohort studies / H. Liu, Y. Fu, K. Wang // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2017. - Vol. 118, № 6. - P. 689-695. - DOI: 10.1016/j.anai.2017.03.012.
80. Liu, K.H. Augmented Index: A New Doppler Index Associated with Arterial Stiffness / W.C. Chu, A.P.S Kong, L.Y. Yuen, [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2019. – Vol. 45, № 10. – P. 2747-2757. - DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.06.404.
81. Llanos, J.P. Health characteristics of patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap in the NHANES database / J.P. Llanos, H. Ortega, G. Germain, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. - № 13. – P. 2859-2868. - DOI: 10.2147/COPD.S167379.
82. Mahdavian, M. Effects of Comorbidities on Asthma Hospitalization and Mortality Rates: A Systematic Review / M. Mahdavian, B.H. Power, S. Asghari, [et al.] // *Can Respir J.* – 2018. – № 2018:6460379. - DOI: 10.1155/2018/6460379.

83. Maison, N. T2-high asthma phenotypes across lifespan / N. Maison, J. Omony, S. Illi, [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60, № 3:2102288. - DOI: 10.1183/13993003.02288-2021.
84. McVerhamme, K. Characteristics of adult onset vs. late onset asthma – a multinational database cohort study / K. McVerhamme, M. Engelkes, M. Ridder, [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2017. - № 50. – P. 316. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.OA316.
85. Miethe, S. Obesity and asthma / S. Miethe, A. Karsonova, A. Karaulov [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* - 2020. - Vol. 146, № 4. - P. 685–693. - DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.011.
86. Milan, A. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies / A. Milan, G. Zocaro, D. Leone, [et al.] // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37, № 8. – P. 1547-1557. - DOI: 10.1097/HJH.0000000000002081.
87. Morales, D. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study / D. Morales, B. Lipworth, P. Donnan, [et al.] // *BMC Medicine.* – 2017. – Vol. 15, № 1:18. - DOI: 10.1186/s12916-017-0781-0.
88. O'Brien, E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century / E. O'Brien, W.B. White, G. Parati, [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2018. – Vol. 20, № 7:1108-1111. - DOI: 10.1111/jch.13275.
89. Oliveira, A.C. Vascular Aging and Arterial Stiffness / A.C. Oliveira, P.M.G.M. Cunha, P.V.O. Vitorino, [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2022. - Vol. 119, № 4. – P. 604-615. - DOI: 10.36660/abc.20210708.
90. Omboni, S. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness web-based telemonitoring in patients at cardiovascular risk. First results of the VASOTENS (Vascular health ASsessment Of The hypertENSive patients) Registry / S. Omboni, I. Posokhov, G. Parati, [et al.] // *Journal of Clinical Hypertension.* - 2019. – Vol. 21, № 8. - P. 1155-1168. - DOI: 10.1111/jch.13623.

91. Otelea, M.R. Adiponectin and Asthma: Knowns, Unknowns and Controversies / M.R. Otelea, O.C. Arghir, C. Zugravu, [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 16:8971. - DOI: 10.3390/ijms22168971.
92. Paiva, A.M.G. Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure / A.M.G. Paiva, A.A. Brandao, A.D.M. Feitosa, [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2019. – Vol. 21, № 2. – P. 335-337. - DOI: 10.1111/jch.13477.
93. Papadopoulou, S.L. Relationship of 24-h ambulatory blood pressure variability with micro and macrovascular parameters and hypertension status / S.L. Papadopoulou, E. Gkaliagkousi, K. Dipla, [et al.] // *J Hypertens.* – 2023. – Vol. 41, № 1. – P. 74-82. - DOI: 10.1097/HJH.0000000000003300.
94. Para, I. Adipokines and Arterial Stiffness in Obesity / I. Para, A. Albu, M.D. Porojan // *Medicina.* – Vol. 57, № 653. – P. 1-23. - DOI: 10.3390/medicina57070653.
95. Parittotokkaporn, S. Carotid Pulse Wave Analysis: Future Direction of Hemodynamic and Cardiovascular Risk Assessment / S. Parittotokkaporn, D. Castro, A. Lowe, [et al.] // *JMA J.* – 2021. – Vol. 4, № 2. – P. 119-128. DOI: 10.31662/jmaj.2020-0108.
96. Peters, U. Obesity and asthma / U. Peters, A.E. Dixon, E. Forno // *J Allergy Clin Immunol.* - 2018. - Vol. 141, № 4. - P. 1169–1179. - DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
97. Picado, C. Asthma: A New Cardiovascular Risk Factor? / C. Picado, A. Pernigotti, E. Arismendi // *Arch Bronconeumol.* – 2019. – Vol. 55, № 7. – P. 353-354. - DOI: 10.1016/j.arbres.2018.10.016.
98. Pizzichini, M.M.M. Severe asthma phenotyping: does the definition of different phenotypes matter? / M.M.M. Pizzichini, J.E.D. Cançado // *J Bras Pneumol.* – 2022. – Vol. 48, № 3:e20220176. - DOI: 10.36416/1806-3756/e20220176.
99. Porsbjerg, C. Comorbidities in severe asthma: Clinical impact and management / C. Porsbjerg, A. Menzies-Gow // *Respirology.* – 2017. – Vol. 22, № 4. – P. 651-661. - DOI: 10.1111/resp.13026.

100. Portel, L. Phenotyping to Target Obstructive Sleep Apnoea Syndrom (OSAS) in adult's patients with severe asthma / L. Portel, E. Parrat, C. Nocent-Ejnaini, [et al.] // *Respir Med Res.* – 2022. – № 82:100888. – DOI: 10.1016/j.resmer.2022.100888.
101. Posokhov, I.N. The “Pulse Time Index of Norm” highly correlates with the left ventricular mass index in patients with arterial hypertension / I.N. Posokhov, N.N. Kulikova, I.V. Starchenkova, [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* – 2014. – №. 10. – P. 139-144. - DOI: 10.2147/VHRM.S58351.
102. Raimondo, D.D. Prevalence of Arterial Hypertension and Characteristics of Nocturnal Blood Pressure Profile of Asthma Patients According to Therapy and Severity of the Disease: The BADA Study / D.D. Raimondo, G. Musiari, A. Benfante // *Int J Environ Res Public Health.* - 2020. - Vol. 17, № 18:6925. - DOI: 10.3390/ijerph17186925.
103. Raita, Y. Risk of Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke in Patients with Asthma Exacerbation: A Population-Based, Self-Controlled Case Series Study / Y. Raita, C.A. Camargo, M.K. Faridi, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8, № 1. P. 188-194. - DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.043.
104. Reddel, H.K. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes / H.K. Reddel, L.B. Bacharier, E.D. Bateman, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2022. – Vol. 205, № 1. – P. 17-35. - DOI: 10.1164/rccm.202109-2205PP.
105. Reis, S.T. Association of asthma risk factors and the prevalence of the disease in a population of Brazil / S.T. Reis, P. Candido, A.Z. Charruf, [et al.] // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2022. - DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.270.
106. Rodrigues, S.L. Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness in a Brazilian population / S.L. Rodrigues, M.P. Baldo, L. Lani, [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2012. - № 25. – P. 1064-1069. – DOI: 10.1038/ajh.2012.91.

107. Safar, M.E. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension / M. E. Safar // *Nat Rev Cardiol.* - 2018. - Vol. 15, № 2. - P. 97-105. - DOI: 10.1038/nrcardio.2017.155.
108. Said, M.A. Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure with Cardiovascular Disease and Mortality / M.A. Said, R.N. Eppinga, E. Lipsic, [et al.] // *J Am Heart Assoc.* - 2018. - Vol. 7, № 2: e007621. - DOI: 10.1161/JAHA.117.007621.
109. Scosyrev, E. Cardiovascular safety of mometasone/indacaterol and mometasone/ indacaterol/glycopyrronium once-daily fixed-dose combinations in asthma: pooled analysis of phase 3 trials / E. Scosyrev, R. van Zyl-Smit, H. Kerstjens, [et al.] // *Respir Med.* - 2021, - № 180:106311. - DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106311.
110. Selberg, S. Asthma control and acute healthcare visits among young adults with asthma-A population-based study / S. Selberg, L. Hedman, S.A. Jansson, [et al.] // *J Adv Nurs.* - 2019. - Vol. 75, № 12:3525-3534. - DOI: 10.1111/jan.14174.
111. Shah, R. Health and economic burden of obesity in elderly individuals with asthma in the United States / R. Shah, Y. Yang // *Popul. Health. Manag.* - 2015. - Vol. 18, № 3. - P. 186-191. - DOI: 10.1089 / pop.2014.0089.
112. Sharif, S. Arterial stiffness as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in people with Type 2 diabetes / S. Sharif, F.L.J. Visseren, W. Spiering, [et al.] // *Diabet Med.* - 2019. - Vol. 36, № 9. - P. 1125-1132. - DOI: 10.1111/dme.13954.
113. Sun, W-X. Increased arterial stiffness in stable and severe asthma / W-X. Sun, D. Jin, Y. Li, [et al.] // *Respir. Med.* - 2014. - Vol. 108, № 1. - P. 57-62. - DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.021.
114. Tapolska, M. Arterial Stiffness Parameters Correlate with Estimated Cardiovascular Risk in Humans: A Clinical Study / M. Tapolska, M. Spalek, U. Szybowicz, [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* - 2019. - Vol. 16, № 14. - P. 25-47. - DOI: 10.3390/ ijerph16142547.

115. Tattersall, M.C. Persistent Asthma Is Associated with Increased Risk for Incident Atrial Fibrillation in the MESA / M.C. Tattersall, A.S. Dasiewicz, R.L. McClelland, [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 13, № 2: e007685. - DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007685.
116. Tuleta, I. Asthma is associated with atherosclerotic artery changes / I. Tuleta, D. Skowasch, F. Aurich, [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 10: e0186820. - DOI: 10.1371/journal.pone.0186820.
117. Vijayakumar, J. Arterial inflammation in bronchial asthma / J. Vijayakumar, S. Subramanian, P. Singh, [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology.* – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 385-395. - DOI: 10.1007/s12350-013-9697- z.
118. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 13. - P. 1318-1327. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
119. Wang, L. Association of asthma with coronary heart disease: A meta-analysis of 11 trials / L. Wang, S. Gao, M. Yu, Z. Sheng, [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 6. - DOI: 10.1371/journal.pone.0179335.
120. Wee, J. H. Association between Asthma and Cardiovascular Disease / J.H. Wee, M.W. Park, C. Min, [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation.* - 2021. – Vol. 51, № 1: 13396. - DOI: 10.1111/eci.13396.
121. Wilkinson, I.B. Uses of Arterial Stiffness in Clinical Practice / I.B. Wilkinson, K.M. Maki-Petaja, G.F. Mitchell // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 1063-1067. - DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.313130.
122. Williams, B. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, [et al.] // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, № 12. – P. 2284-2309. - DOI: 10.1097/HJH.0000000000001961.

123. Womble, J.T. Imbalanced Coagulation in the Airway of Type-2 High Asthma with Comorbid Obesity / J.T. Womble, V.L. McQuade, M.D. Ihrie, [et al.] // *J Asthma Allergy*. - 2021. - № 14. - P. 967-980. - DOI: 10.2147/JAA.S318017.
124. Xu, M. Asthma and risk of cardiovascular disease or all-cause mortality: a meta-analysis / M. Xu, J. Xu, X. Yang // *Ann Saudi Med*. – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 99-105. DOI: 10.5144/0256-4947.2017.99.
125. Zhang, B. Association Between Asthma and All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies / B. Zhang, Z.F. Li, Z.Y. An, [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. -№ 9:861798. - DOI: 10.3389/fcvm.2022.861798.