УДК: 616.248:616.018.74-008.6

С.А. Прибылов, Н.Н. Прибылова, О.Ю. Махова*, Т.А. Барбашина, Л.В. Самосудова

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней факультета последипломного образования, Курск, Россия

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ КОНТРОЛЯ И ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ДАННЫМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

S.A. Pribylov, N.N. Pribylova, O.Iu. Makhova*, T.A. Barbashina, L.V. Samosudova

Kursk State Medical University Department of Inner Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Kursk, Russia

MODERN APPROACH TO ASSESS THE ASTHMA CONTROL AND TREATMENT EFFICASY IN DIFFERENT PHENOTYPES BY ENDOTHELIAN DISFUNCTION

Резюме

Цель: изучить функциональное состояние эндотелия у больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от фенотипа, а так же разработать способ оценки эффективности проводимой терапии. Материалы и методы. 119 больных БА были рандомизированы на группы: с БА атопической формы — 60 человек; 35 больных overlap-синдромом; БА и ожирение — 24 пациента. Определяли эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и уровень эндотелина-1 (ЭТ-1). Результаты исследования. Признаки эндотелиальной дисфункции (ЭД) наблюдались у пациентов всех фенотипов астмы и были наиболее выражены у больных с overlap-синдромом. При достижении полного контроля БА на фоне противовоспалительной терапии отмечено снижение уровня ЭТ-1 более чем в полтора раза в сравнении с исходными значениями (0,35 ± 0,06 фмоль/мл и 0,64 ± 0,15 фмоль/мл, $p < 0,01$). У пациентов с сохраняющимися симптомами астмы статистически значимой динамики параметра не выявлено. Выводы. Изменения функционального состояния эндотелия зависят от периода и тяжести БА, фенотипов заболевания. Определение в динамике уровня ЭТ-1 и ЭЗВД повышает достоверность клинической оценки эффективности базисной противовоспалительной терапии БА.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, фенотипы астмы, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, эндотелийзависимая вазодилатация, ингаляционные глюкокортикостероиды, overlap-синдром.*

Abstract

The aim of this study is to measure the level of the endothelin-1 in blood samples and to assess vasoactive function of the endothelial in asthma patients with different phenotypes and to develop the methods of the objective assess of the ongoing treatment. Materials and methods. 119 asthma patients were separated into several phenotypes: patients with atopic asthma (60 pat); patients with ACOS (35 pat); asthma with obesity (24 pat). In all patients endothelium-dependent vasodilation and plasma level of endothelin-1 were assessed. Results. Endothelial dysfunction revealed in all asthma phenotypes. The highest level of the endothelin-1 shown in ACOS patients. In patients which achieved asthma control during three month of the anti-inflammatory therapy showed decreasing of the endothelin-1 level by 1,5 times in comparison with basic level (0,35 ± 0,06 fmol/ml and 0,64 ± 0,15 fmol/ml respectively, $p < 0,01$). But in patients with persistent symptoms and/or without lung function improvement the level of the endothelin-1 was not decreased significantly. Conclusions. Change of the functional conditions of the endothelial depend on the time and severity and phenotype of the asthma. The endothelin-1 level and the endothelium-dependent vasodilatation assess on the course of the treatment allow to reveal success of this anti-inflammatory therapy.

Key words: *asthma phenotype, asthma, phenotype, endothelial dysfunction, endotelin-1, endotelium-dependent vasodilatation, inhaled corticosteroids, ACOS.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-35-40

БА — бронхиальная астма, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ФВД — функция внешнего дыхания, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭТ-1 — эндотелин-1

*Контакты/Contacts. E-mail: vbFpo@mail.ru

Роль повреждения эндотелия легочных сосудов в изменении легочного кровообращения при БА уже достоверно доказана [4, 7, 8, 19]. Установлено, что эндотелиоциты непрерывно производят и выделяют большое количество биологически активных факторов, которые участвуют в регуляции местного кровотока и механизмов гемостаза, контролируют процессы воспаления и пролиферации. Под действием хронического воспаления и гипоксемии, наблюдаемых при БА, повреждается эндотелий, нарушается баланс выработки регуляторных субстанций, что провоцирует воспалительно-пролиферативную реакцию в интиме и адвентиции легочных сосудов и приводит к изменению сосудистого русла и развитию вторичной хронической вазоконстрикции [24]. Известно, что ЭТ-1 синтезируется в эндотелии легочных сосудов и играет важную роль в патогенезе БА. Элевация концентрации ЭТ-1 связана с прогрессированием гипоксии и способствует дальнейшему ухудшению эндотелиальной функции [1, 3, 5, 13, 14].

В настоящее время проведено много исследований по изучению влияния противовоспалительной терапии на вентиляционную способность легких у больных БА. Однако мало изучено действие ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) на ЭД при астме [9, 13].

Несмотря на большое количество современных лекарственных средств для лечения БА, наблюдается утяжеление заболевания [21, 23]. Низкий уровень контроля над БА может быть связан с ее неоднородностью, наличием различных фенотипов заболевания [20]. Такой подход диктует необходимость персонализированного лечения пациентов с различными фенотипами астмы.

Таким образом, задача по улучшению оценки контроля и терапии различных фенотипов БА требует разработки и использования в практической деятельности новых методов прогнозирования.

Цель: изучить содержание ЭТ-1 в плазме крови и оценить вазоактивную функцию эндотелия у больных БА в зависимости от фенотипа, а так же разработать способ объективизации оценки эффективности проводимой терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 119 больных с БА. Пациенты с длительностью заболевания от 5 до 20 лет были рандомизированы на следующие группы: атопическая БА — 60 человек; overlap-синдром — 35 человек; БА и ожирение — 24 пациента. Степень тяжести заболевания выставлена согласно критериям GINA, пересмотр 2015 г. [25]. Пациенты получали базисную терапию с учетом ступенчатого подхода контроля над астмой.

В группу контроля вошли 30 здоровых респондентов, на момент исследования без признаков заболеваний органов дыхания и системы кровообращения.

Протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. До начала исследования нами было получено письменное добровольное информационное согласие пациентов.

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование, определение параметров функции внешнего дыхания (ФВД).

Функция эндотелия оценивалась по методике Celermaier D.S. [10, 21]. За норму эндотелиальной функции принято увеличение диаметра плечевой артерии более 9% от исходного. Меньшее значение, а также парадоксальную вазоконстрикцию считали признаками ЭД. Оценивали уровень ЭТ-1 в этилендиаминтетраацетате-плазме с помощью иммуноферментного анализа [14].

Анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного комплекса Statistica 6.0, «Microsoft Excel». Для описания нормально распределенных количественных признаков использовано среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Две группы с нормальным распределением количественного признака сравнивались путем определения критерия Стьюдента для независимых групп. Для выявления и оценки связей между изучаемыми показателями использовали непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена.

Результаты исследования

Включенные в исследование пациенты сопоставимы по основным показателям: по полу (преобладали женщины — 57%), возрасту (средний возраст составил 57,1 ± 1,9 лет), длительности заболевания (8,25 ± 0,2 лет) и степени тяжести БА (превалировали лица со среднетяжелым течением заболевания). Клиническая характеристика обследованных групп больных представлена в таблице 1.

Изменения основных показателей ФВД отражают особенности механизмов нарушения вентиляционной функции у пациентов разных фенотипов БА. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА преобладала стабильная бронхообструкция. При сочетании БА с ожирением наблюдался наиболее низкий показатель отношения жизненной емкости легких к должной величине. У пациентов с атопической формой БА

бронхообструкция более вариабельна, выраженность ее зависит от периода обострения или ремиссии.

У больных БА в период обострения отмечалось значительное возрастание уровня вазоконстрикторного агента — ЭТ-1 (1,72 ± 0,13 фмоль/мл); который был статистически достоверно выше, чем у лиц контрольной группы (0,52 ± 0,13 фмоль/мл, ρ<0,01). Наиболее высокий уровень наблюдался в группе пациентов с тяжелым течением БА (1,72 ± 0,13 фмоль/мл). Уровень ЭТ-1 при обострении среднетяжелой БА был практически в два раза выше, чем в период обострения у больных при легком персистирующем течении заболевания. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Обострение заболевания в подгруппе с тяжелым и среднетяжелым течением БА сопровождалось выраженными вентиляционными нарушениями по обструктивному типу, приводящими к альвеолярной гипоксии, которая, как известно, является мощным индуктором ЭТ-1.

У больных тяжелой и среднетяжелой БА концентрация ЭТ-1 после лечения снизилась, но сохранялась на более высоких цифрах (в диапазоне 1,2 — 1,69 фмоль/мл) по сравнению с группой контроля. У больных легкой степенью тяжести БА уровень ЭТ-1 после лечения достоверно не отличался от значений контрольной группы.

Уровень эндотелинемии у больных БА прямо коррелировал с частотой приступов удушья и использования β_2—агонистов короткого действия (r = 0,64; ρ < 0,01). У пациентов с достигнутым полным контролем БА на момент повторного обследования отмечено снижение уровня ЭТ-1 в полтора раза в сравнении с исходными значениями (1,57 ± 0,13 фмоль/мл и 1,05 ± 0,11 фмоль/мл соответственно, ρ < 0,01). Вместе с тем у пациентов тяжелой степенью БА с сохраняющимися симптомами и/или отсутствием улучшения бронхиальной проходимости до уровня в период ремиссии статистически значимой динамики параметра в сравнении с исходными данными не выявлено (1,72 ± 0,13 фмоль/мл и 1,69 ± 0,16 фмоль/мл соответственно, ρ > 0,05). В группе тяжелой БА наибольшая концентрация ЭТ-1 наблюдалась у больных БА+ХОБЛ и превышала в 5 раз нормальные значения (1,65 ± 0,13 фмоль/мл, ρ < 0,01). У больных с overlap-синдромом с преобладанием БА назначение «тройной» базисной терапии (ИГКС + β2 агонисты длительного действия + М-холинолитик) вызывало лучший прирост пиковой скорости выдоха, чем удвоение дозы ИГКС. В то время как у больных

Таблица 1. *Характеристика пациентов (n=149)*
Table 1. *Demographics and baseline characteristics of patients (n=149)*

Показатель/ Indicator	БА+ХОБЛ/ ACOS n=35	БА и ожирение/ BA obesity-related n=24	Атопическая БА/ Atopic bronchial asthma n=60	Здоровые/ Healthy n=30
Стаж болезни БА, лет/ Length of diseas BA(years)	8,36 ± 0,3	7,69 ± 0,2	8,69 ± 0,2	-
Возраст, лет/Age (years)	58,2 ± 1,8	55,6 ± 2,1	57,3 ± 1,7	48,2 ± 3,5
ИМТ, кг/м²/Body-mass index (kg/m²)	26,0 ± 4,5	32,3 ± 3,9	25,5 ± 3,7	24,3 ± 3,3
Пол: женщины /мужчины/Female/Male	22/13	15/9	32/28	21/9
ФВД:				
FEV_1, %	44,3 ± 18,6	81,0 ± 12,1	65,1 ± 22,5	100,9 ± 13,2
FVC, %	73,6 ± 17,5	72,4 ± 12,7	88,5 ± 18,1	103,4 ± 13,9
VC, %	76,0 ± 16,2	70,0 ± 10,5	88,9 ± 17,1	103,9 ± 13,2
FEV_1/FVC, %	48,1 ± 12,2	96,1 ± 10,1	60,5 ± 13,9	81,3± 5,2
Индекс курения, пачка/лет/ Smoking index,Cigarette pack-year	34,5 ± 22,6	12,1 ± 20,8	18,0 ± 19,9	0

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, FEV1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду, FVC — форсированная жизненная емкость, VC — жизненная емкость, FEV1/FVC — индекс Тиффно/BA — Bronchial asthma, ACOS — Asthma–chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome , SD — standard deviation, FEV1 — Forced Expiratory Volume in 1 s., FVC- Forced Vital Capacity, VC — Vital Capacity.

Таблица 2. *Концентрация ЭТ-1 у больных БА (фмоль/мл)*
Table 2. *Concentration of endotelin-1 at patients with BA (fmole/ml) [±mean (SD)]*

Период/ Period	Легкая степень тяжести/ Mild Asthma	Средняя степень тяжести/ Moderate Asthma	Тяжелая степень тяжести/ Severe Asthma	Здоровые/ Healthy
Обострение/Exacerbation	0,89 ± 0,12**	1,57 ± 0,13**	1,72 ± 0,13**	0,52 ± 0,13
Ремиссия/Remission	0,6 ± 0,11*	1,2 ± 0,12* **	1,69 ± 0,16**	

Примечание: * — различия в группе в сравнении с исходными значениями, ρ < 0,01; ** — достоверность различий с контрольной группой, ρ < 0,01 /
Comment: * — differences in group versus baseline values, ρ <0,01; ** — Significance differences versus control group, ρ <0,01.

с overlap-синдромом с преобладанием ХОБЛ лучший эффект достигался при меньших дозах ИГКС и дополнении терапии антибиотиками (β-лактамы, фторхинолоны), что подтверждалось достоверным снижением уровня ЭТ-1.

Таким образом, после трехмесячной базисной терапии сохраняющийся высокий уровень пептида в сыворотке крови больных среднетяжелой и тяжелой БА, особенно у пациентов с синдромом перекреста, демонстрирует сохранение активности бронхиального воспаления и служит критерием эффективности проведенной терапии при динамическом наблюдении больных с разными фенотипами астмы, что способствует персонализации терапии.

При оценке состояния ЭЗВД ПА у обследованных пациентов получены следующие результаты. По данным пробы с РГ ЭЗВД у лиц контрольной группы составила в среднем 14,6 ± 2,4%. У больных БА были выявлены признаки дисфункции эндотелия различной степени тяжести, а показатель ЭЗВД по результатам пробы с РГ составил в среднем 4,7 ± 1,8%, что достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Только у 4 (6,8%) пациентов БА и ожирением ЭЗВД ПА была в пределах нормальных значений (0 степени). Нарушение ЭЗВД ПА I степени тяжести обнаружены у 22,4% больных БА, II степени — у 44,8%, III степени — у 17,2%, IV степени — 8,8%. Необходимо подчеркнуть, что среди лиц с III и IV степенью ЭЗВД преобладали больные с БА+ХОБЛ: они составили 25 человек из 35 (71%) пациентов этой группы.

Наиболее существенные нарушения сосудодвигательной функции как критерий повреждения эндотелия были у пациентов с фенотипами: БА курильщика, синдром БА–ХОБЛ; наблюдалось достоверное снижение ЭЗВД ($p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно). У пациентов страдающих БА выявлена положительная корреляционная зависимость между ЭЗВД и показателем ОФВ1 ($r = 0,54$; $p < 0,05$). Отмечалось снижение ЭЗВД по мере снижения ПСВ ($r = 0,43$, $p < 0,05$) и ухудшения контролируемости БА ($r = – 0,36$, $p < 0,05$). Это подтверждает предположение о вкладе тяжести БА, степени ее контроля и фенотипа заболевания в развитие эндотелиальной дисфункции.

После трехмесячной терапии ИГКС больных с легкой степенью БА ЭЗВД увеличилась на 80,2% ($p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении вазодилатирующих свойств эндотелия ПА. В группе больных тяжелой БА реакция сосуда на окклюзию на фоне терапии достоверно не изменилась.

Анализ уровня ЭТ-1 в зависимости от степени нарушения ЭЗВД выявленной по результатам пробы с РГ, показал, что по мере прогрессирования степени нарушения ЭЗВД параллельно отмечалось и увеличение уровня этого пептида в крови. Наибольшая концентрация ЭТ-1 выявлена у больных с IV степенью нарушения ЭЗВД ПА (1,85 фмоль/мл), а наименьшая — у лиц с I степенью тяжести ЭЗВД (0,71 фмоль/мл). У больных со II и III степенью нарушения ЭЗВД уровень ЭТ-1 была в среднем 1,52 ± 0,11 и 1,65 ± 0,12 фмоль/мл соответственно.

Статистический анализ полученных данных показал, что уровень ЭТ-1 в крови у больных БА с I, II, III и IV степенью нарушения ЭЗВД ПА были достоверно выше, чем у больных БА без нарушения ЭЗВД ПА ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно). По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляционная зависимость между степенью нарушения ЭЗВД ПА и концентрацией ЭТ — 1 в сыворотке крови больных БА ($r = – 0,68$, $p < 0,01$). Другими словами, по мере ухудшения ЭЗВД ПА наблюдалось и параллельное повышение уровня ЭТ-1 в крови у больных БА.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии выраженных нарушений функции эндотелия у больных БА. Отмечается значимое нарушение ЭЗВД ПА и повышение уровня ЭТ-1. В исследовании мы отметили, что нарушение ЭЗВД ПА и увеличение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови, зависели не только от фенотипа БА, но и в значительной мере от тяжести течения и периода активности обострения заболевания.

Можно констатировать, что выявленные нарушения ЭЗВД ПА и увеличение содержания ЭТ-1 в сыворотке крови у больных БА могут выступать маркерами не только системной ЭД, но и объективно характеризовать тяжесть клинического течения БА. При оценке уровня ЭТ-1 и ЭЗВД ПА у больных различной степенью тяжести БА наблюдались различия в выраженности ЭД связанные с этиопатогенетическими фенотипами БА. Выявление этиологических фенотипов астмы определяет необходимость разных подходов к лечению.

В клинической практике тяжесть БА определяется клиническими критериям заболевания, которые относятся к сфере субъективных ощущений больного и врача, что обуславливает трудности в оценке степени достигнутого контроля над астмой. В связи с этим для индивидуализации терапии и достижения максимально полного контроля БА целесообразно проводить оценку функционального состояния эндотелия. На фоне базисной терапии у лиц с БА снижение уровня ЭТ-1 после трех месяцев лечения в полтора раза и улучшение ЭЗВД в сравнении с исходными значениями позволяет считать назначенные дозы препаратов адекватными тяжести болезни и оценивать проводимую терапию как эффективную. Отсутствие или меньшая динамика показателя свидетельствует о неэффективности терапии и необхо-

димости ее коррекции. Использование данного способа повышает достоверность клинической оценки эффективности базисной противовоспалительной терапии обострения БА и способствует своевременной коррекции терапии.

Выводы

1. Изменения функционального состояния эндотелия зависят от периода и тяжести БА, ее фенотипа.

2. При тяжелом течении заболевания, несмотря на проводимую базисную терапию высокими дозами ИГКС, сохраняется повышение продукции плазменного ЭТ-1, что свидетельствует о персистенции активного системного воспаления и ЭД у этих больных.

3. Установлена отрицательная корреляция между уровнем ЭТ-1 и показателем ЭЗВД ПА и зависимость этой корреляции от степени тяжести и формы БА.

4. Разработан способ оценки эффективности базисной терапии больных с БА по динамике уровня ЭТ-1, как маркера, характеризующего функциональное состояние эндотелия.

5. У больных БА снижение уровня ЭТ-1 в полтора раза и улучшение ЭЗВД ПА являются информативными критериями эффективности медикаментозного воздействия.

Ⓐ

Список литературы/ References:

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Consilium medicum. Сердечная недостаточность. 2001; 3: 2-7.
   Ageev F.T., Ovchinnikov A.G.,. Mareev V.Yu et al. Endothelial dysfunction and heart failure: pathogenetic communication and possibilities of therapy by inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Consilium medicum. Heart failure. 2001; 3: 2-7 [in Russian].
2. Андрианова Е.Н., Рывкин А.И., Побединская Н.С. и др. Показатели гемодинамики малого круга кровообращения у больных бронхиальной астмой. Тезисы докладов 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2000: 239.
   Andrianova E.N., Ryvkin A.I., Pobedinskaya N.S. et al. Hemodynamic's measures of a lesser circulation at patients with bronchial asthma. Theses of reports of the 10-th National Pulmonological Congress. SPb., 2000: 239 [in Russian].
3. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы хронической обструктивной болезни легких. Практическая пульмонология. 2014; 2: 12-19.
   Belevsky A.S. Asthma–chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome. Practical pulmonology. 2014; 2: 12-19 [in Russian].
4. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. Терапевтический архив. 2007; 3: 76-84.
   Brodskaya T.A., Nevzorova VA., Geltser B.I., Motkina E.V. Dysfunction of endothelium and respiratory diseases. Therapeutic archive. 2007; 3: 76-84 [in Russian].
5. Борута С.А., Шахнис Е.Р., Омельяненко М.Г. Роль дисфункции эндотелия в формировании ЛГ у больных БА. Пульмонология. 2008; 2: 38-41.
   Boruta S.A., Shakhnis E.R., Omelyanenko M.G. Role of the endothelium dysfunction in formation of pulmonary hypertension at patients with bronchial asthma. Pulmonology. 2008; 2: 38-41 [in Russian].
6. Вахидова Д.М., Мурадов А.М., Вахидов А.В. Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца при тяжелом течении бронхиальной астмы. Военно-медицинский журнал. 2008; 9: 71-72.
   Vakhidova D.M., Muradov A.M., Vakhidov A.V. Changes of the central hemodynamics and contractile cardiac muscle function at the severe bronchial asthma. The medical corps journal. 2008; 9: 71-72 [in Russian].
7. Воронина Л.П. Клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда при бронхиальной астме : дис. … д-ра мед. наук. Астрахань, 2012. 329 с.
   Voronina of L.P. Cinicodiagnostic and prognostic value of the researching of endothelial dysfunction and remodeling of the myocardium at bronchial asthma: the dissertation of Dr.s of medical sciences. Astrakhan, 2012. 329 p. [in Russian].
8. Гаглошвили Я.К. Клинико-патогенетические особенности формирования легочной гипертензии и сердечно — сосудистых осложнений у больных с бронхиальной астмой : автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2009. 21 с.
   Gagloshvili Y.K. Clinicopathogenetic features of formation of pulmonary hypertension and cardiovascular complication at patients with bronchial asthma: the dissertation. M, 2009. 21 p. [in Russian].
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.). пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2015. 148 с.: ил.
   The Global Initiative for bronchial asthma (revision of 2014). The translation under the wording of A. S. Belevsky. M.: Russian respiratory society, 2015. 148 p. [in Russian].
10. Иванова О.В., Рогозова А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с гипертонической болезнью. Кардиология. 1998; 3: 37-41.
    Ivanova, O.V., Rogozov A.N., Balakhonov T.V. Definition of sensitivity of the arteria brachialis to the shift voltage on the endothelium as a method of assessment of a condition of an endotelium-dependent vasodilatation by means of ultrasound of high-resolution at patients with idiopathic hypertension. Cardiology. 1998; 3: 37-41 [in Russian].
11. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины до выбора терапии. РАЖ. 2013; 1: 15-21.
    Kurbacheva O.M., Pavlov K.S. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from a pathogenesis and a clinical picture to the therapeutic choice. Russian Allergology Journal. 2013; 1: 15-21 [in Russian].
12. Максимович Н.А., Зинчук В.В. Дисфункция эндотелия и ее диагностика. Гродно, 2006: 57-72.
    Maksimovich of N.A., Zinchuk V.V. The endothelial dysfunction and its diagnostics. Grodno, 2006: 57-72 [in Russian].

13. Прибылов С.А., Жидких Б.Д., Прусакова О.Ю., Мустак А. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009; 4: 80–89.
Pribylov S.A., Zhidkikh B.D., Prusakova O.Y., Mustak A. A pulmonary hypertension and diastolic cardial dysfunction at patients with bronchial asthma and COPD elderly age. The Kursk scientific and practical journal «Man and his health». 2009; 4: 80-89 [in Russian].
14. Прусакова О.Ю. Коррекция эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии у больных с артериальной гипертонией в сочетании с бронхиальной астмой [Электронный ресурс]. Современные проблемы науки и образования : электрон. науч. журн. 2011; 6: URL: http://www. science-education.ru/100–4957.
Prusakova O.Y. The correction of the endothelial dysfunction, a pulmonary hypertension at patients with the arterial hypertension in coalition with bronchial asthma [The electronic resource]. Modern problems of science and education: electron. Scientific journal. 2011; 6: URL: http://www. science- education.ru/100–4957 [in Russian].
15. Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю., Барбашина Т.А., Красовская А.О. Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы. Артериальная гипертензия. 2016; 22(3): 274-281.
Pribylov S.A., Pribylova N.N., Makhova O.Iu., Barbashina T.A., Krasovskaia A.O. Antihypertensive therapy in patients with coexisting hypertension and bronchial asthma. Arterial Hypertension. 2016; 22 (3): 274-281 [in Russian].
16. Bateman E.D., Linnhof A.E., Homik L. et al. Comparison of twicedailyinhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients withmoderateto-severe persistent asthma. Pulm. Pharmacol. Ther. 2008; 21(2): 264-275.
17. Akdis C., Papadopoulos N., Cardona V. Fighting allergies beyond symptoms: The European Declaration on Immunotherapy. Eur. J. Immunol. 2011; 41: 2802-2804.
18. Anderson R., Theron A.J, Gravett C.M. et al. Montelukast inhibits neutrophil pro inflammatory activity by a cyclic AMP dependent mechanism. Brit. J. Pharmacol. 2009; 156(1): 105-115.
19. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340: 1111-1115.
20. Global strategy for asthma management and prevention (2015, update) [Electronic resource]. GINA : Global Initiative for Asthma, 2015. URL: http://pharmther.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/10/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.
21. Wenzel S.E. The role of leukotrienes in asthma. Prostaglandins Leuk. Essent. Fatty Acids. 2003; 69(2-3): 145-155.
22. Wright J.L., Levy R.D., Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. Thorax. 2005; 60: 605-609.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 19.09.2016 г.

III ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖВУЗОВСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ-2017»

Дата проведения: 23 марта 2017 года
Место проведения: г. Москва, Поликлиника №1 УДП РФ (пер. Сивцев Вражек 26/28), большой конференц-зал

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в III ежегодной межвузовской научно-практической конференции «ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ-2017»

Электронная регистрация
Предусмотрена предварительная электронная регистрация участников на сайте конференции **www.forum-moscow.com**.

Материалы и тезисы
Конференции будут опубликованы в Сборнике материалов, размещенном в базе данных РИНЦ.

Требования к тезисам: шрифт Times New Roman, 12шр., интервал полуторный, объем — до 3 600 знаков с пробелами и заголовком. Заглавие, авторы и учреждения, где выполнена работа, указываются на русском ***и английском языке***.

Тезисы должны содержать ***разделы***: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение/выводы.

Прием тезисов: до 19 февраля (включительно) 2017 г. по e-mail: **melkorcord@mail.ru** и **sar_2003@mail.ru**

Оплата *за публикацию* ***НЕ взимается.***

Организационный комитет конференции