

© ДЕМКО И. В., СОБКО Е. А., КРАПОШИНА А. Ю., СОЛОВЬЕВА И. А., ГОРДЕЕВА Н. В., ЛОКТИОНОВА М. М.
УДК 616.124-06:616.248

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРАВЫХ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И. В. Демко^{1,2}, Е. А. Собко^{1,2}, А. Ю. Крапошина¹, И. А. Соловьева^{1,2}, Н. В. Гордеева^{1,2}, М. М. Локтионова¹

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф.
В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов;
кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. И. В. Демко;
²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая
больница», гл. врач – Е. Е. Корчагин.

Цель исследования. Изучение состояния респираторной системы, параметров системного воспаления и их влияния на структурно-функциональные показатели левых и правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Обследовано 244 человек: 204 больных бронхиальной астмой (БА) в период обострения и в динамике через 12 месяцев и 40 практически здоровых лиц. Параметры функции внешнего дыхания регистрировали на аппарате общей плетизмографии «ErichEger» (Германия). Определение уровня цитокинов TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, sCD31/sPECAM-1 в плазме периферической крови производили методом ИФА (eBioscience, США).

Результаты. Во всех группах в период обострения обнаружено значимое повышение концентрации IL-6, TNF- α , IL-2, IL-4 в сравнении с показателями здоровых лиц. У больных БА различной степени тяжести наблюдалось увеличение содержания sCD31/sPECAM-1 в периферической крови в сравнении с контролем ($p < 0,05$) вне зависимости от периода обследования.

Нами выявлено, что дисфункция эндотелия взаимосвязана с изменением геометрии левого предсердия, что подтверждает положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием sCD31 в плазме крови и диаметром левого предсердия в группе больных стероидозависимой бронхиальной астмой (СЗБА) в период обострения ($r=0,49$, $p=0,03$). Установлены положительные корреляционные взаимосвязи между содержанием TNF- α и IL-4 и показателем ОТСЛЖ ($r=0,44$, $p=0,01$; $r=0,68$, $p=0,044$ соответственно). Структурные показатели правого желудочка у больных астмой были сопоставимы с контролем ($p > 0,05$). Вместе с тем, с тяжестью течения БА регистрируется уменьшение показателя Е/А ПЖ у больных 2-й и 3-й групп в период обострения, а при СЗБА и в динамике через 12 месяцев ($p < 0,05$).

Заключение. В формировании нарушений функции сердечной мышцы у пациентов с БА значимую роль играет уровень бронхиальной обструкции, системное воспаление и дисфункция эндотелия, что необходимо учитывать при составлении плана обследования и лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ремоделирование, системное воспаление, цитокины, сердце, электрокардиография.

THE REMODELING FEATURES OF RIGHT AND LEFT PARTS OF THE HEART IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

I. V. Demko^{1,2}, E. A. Sobko^{1,2}, A. Yu. Kraposhina¹, I. A. Solovyeva^{1,2},
N. V. Gordeeva^{1,2}, M. M. Loktionova¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky,
² Regional Clinical Hospital.

The aim of the research. To study the state of the respiratory system, systemic inflammation parameters and their effect on the structural and functional parameters of the left and right parts of the heart in patients with bronchial asthma.

Materials and methods. It was examined 244 people: 204 patients with bronchial asthma (BA) in acute and in the dynamics in 12 months and 40 healthy individuals. Parameters of the function of external respiration were recorded on the unit of general plethysmography «ErichEger» (Germany). Determination of cytokines TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, sCD31 / sPECAM-1 in peripheral blood plasma has been done by the method of IFA (eBioscience, USA).

Results. In all groups during exacerbation it was determined significant increase of concentration IL-6, TNF- α , IL-2, IL-4, in comparison to healthy persons. In patients with asthma of varying severity was observed increase of sCD31 / sPECAM-1 in peripheral blood compared to control ($p < 0,05$), regardless of the observation period.

We have found that endothelial dysfunction is linked with a change in the geometry of the left atrium, which confirms the positive correlation relationship between the content of sCD31 in blood plasma and the diameter of the left atrium in the group of patients with steroid-dependent asthma (SZBA) in acute ($r = 0,49$, $p = 0,03$). Positive correlations are established between the content of TNF- α and IL-4 and OTSLZH index ($r = 0,44$, $p = 0,01$; $r = 0,68$, $p = 0,044$, respectively). Structural indicators of the right ventricle in patients with asthma were comparable to the control ($p > 0,05$). However, with asthma severity were recorded a decrease in the E / A PZh in patients the 2nd and 3rd groups in acute and in SZBA and in dynamics in 12 months ($p < 0,05$).

Conclusion. In the formation of functional disorders of the heart muscle in patients with asthma, a significant role played the level of bronchial obstruction, systemic inflammation and endothelial dysfunction that must be considered when drawing up the plan of examination and treatment.

Key words: bronchial asthma, remodeling, systemic inflammation, cytokines, heart, electrocardiography.

Введение

Бронхиальная астма (БА) – наиболее распространенное хроническое заболевание органов дыхания [4]. Ключевым патогенетическим аспектом, обуславливающим симптоматику и особенности течения БА, является хроническое персистирующее воспаление дыхательных путей, которое может приобретать и системный характер [1, 3]. Окислительный стресс, повышение концентрации циркулирующих цитокинов и активация многочисленных клеток воспаления, синтезирующих собственные медиаторы являются проявлениями системного воспаления при БА [10]. В свою очередь дисбаланс цитокинов в системном кровотоке вызывает микроциркуляторные расстройства в жизненно важных органах и тканях [5, 8]. На сегодняшний день недостаточно изучены особенности функционирования сердечно-сосудистой системы

у больных БА, в частности, морфофункциональное состояние миокарда во взаимосвязи с показателями функции внешнего дыхания, активностью системного воспаления [6, 7].

Цель исследования: изучить состояние респираторной системы, параметры системного воспаления и их влияние на структурно-функциональные показатели левых и правых отделов сердца у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы

В рамках данной работы обследовано 244 человека: 204 больных БА в период обострения и в динамике через 12 месяцев и 40 практически здоровых лиц. В зависимости от степени тяжести БА пациенты были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 79 больных со среднетяжелой БА, среди них было мужчин – 24 ($30,4 \pm 5,2\%$) и женщин – 55 ($69,9 \pm$

5,2%), медиана возраста составила 42[30;53] года, медиана давности заболевания 3[1;9] года. Во 2-й группе наблюдались 62 пациента с БА тяжелого течения нестероидозависимой (НСЗБА), из них мужчин – 10 ($16,1 \pm 4,7\%$), женщин – 52 ($83,9 \pm 4,7\%$), медиана возраста – 49 [43;55] лет, медиана давности заболевания 13 [6;17] лет. В 3-й группе было 63 человека с БА тяжелого течения стероидозависимой (СЗБА), среди них мужчин – 14 ($22,2 \pm 5,2\%$), женщин – 49 ($77,8 \pm 5,2\%$) медиана возраста – 51[47;56] год, медиана давности заболевания – 15 [9;24] лет. Верификация диагноза, степень тяжести заболевания устанавливали в соответствии с рекомендациями, изложенными в документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» 2014 [9].

Критерии включения: больные БА среднетяжелого и тяжелого течения; возраст от 18 до 70 лет, обученные технике ингаляции; адекватно оценивающие свое состояние (по мнению исследователя); подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: БА легкого течения, наличие цереброваскулярных заболеваний (инсульт, транзиторные ишемические атаки); гипертоническая болезнь III стадии, заболевания сердца (ИБС: инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии); злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременные и кормящие грудью женщины; сахарный диабет; хроническая обструктивная болезнь легких.

Параметры функции внешнего дыхания регистрировали на аппарате общей плетизмографии «ErichEger» (Германия). Состояние бронхиальной проходимости оценивали методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг салбутамола). Определение уровня цитокинов TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, молекулы межклеточной адгезии sCD31/sPECAM-1,

C-реактивного белка (CRP) в плазме периферической крови производили методом твердофазного иммуноферментного анализа eBioscience (USA). Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате цифровой компьютерной сонографии SEQUOIA-512 фирмы Acuson (США) с использованием мультисекторных датчиков секторального типа с частотой сканирования 2,5-3,5 МГц.

Статистическая обработка осуществлена с помощью пакета прикладных программ «Statistica – 6.1 for Windows». Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q_1 ; Q_3], где Q_1 – 25 перцентиль, Q_3 – 75 перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными значениями и в виде процентных долей и их стандартных ошибок. В случае отклонения от нормального распределения выборок, определяемого по методу Колмогорова-Смирнова и критерию Шапиро-Уилка, в сравнительном анализе групп по количественным признакам использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. В случае сравнения более двух групп достоверность определялась с помощью критерия Kruskal-Wallis. Качественные признаки оценивали с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса и Z-критерия, при малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера. Для оценки связи признаков применен корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена.

Результаты и обсуждение

При изучении показателей функции внешнего дыхания у больных БА, включенных в исследование, независимо от периода наблюдения, установлено их достоверное снижение в сравнении с контрольной группой, прогрессирующее параллельно тяжести заболевания ($p < 0,05$).

При оценке уровня цитокинов в крови у больных БА среднетяжелого и тяжелого течения в период обострения обнаружено повышение концентрации

провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α ; Th1-зависимого — IL-2, и Th2-зависимого — IL-4, по сравнению с изучаемыми показателями здоровых лиц. Значимых различий в содержании изучаемых цитокинов между группами не выявлено. В динамике уровень TNF- α и IL-4 в плазме крови сохранялся повышенным в сравнении с контролем ($p < 0,05$), тогда как содержание IL-6 снижалось и было сопоставимо с показателями практически здоровых (табл. 1).

При исследовании уровня CRP — доказанного маркера системного воспаления в динамике заболевания зарегистрировано его повышение в сравнении с контролем только в группах больных тяжелой БА. Наиболее высокая концентрация данного маркера была отмечена у пациентов с СЗБА ($p < 0,05$).

Полученные нами результаты корреляционного анализа подтвердили взаимосвязь системного воспаления с бронхиальной обструкцией и гипоксемией. Так, в группе больных СЗБА выявлены отрицательные

Таблица 1

Уровень цитокинов в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в период обострения и в динамике через 12 месяцев наблюдения (вне обострения заболевания)

Показатель	Период наблюдения	n	БА среднетяжелое течение	n	НСБА	n	СЗБА	Контроль (n=40)
			1		2		3	
			Me [Q ₁ ;Q ₃]		Me[Q ₁ ;Q ₃]		Me[Q ₁ ;Q ₃]	
TNF- α , пг/мл	Обострение	49	13,2 [7,4;24,8]*	36	20,6 [11,0;45,6]*	30	20,6 [12,0;50,0]*	7,4 [2,8;10,8]
	Через 12 месяцев	38	21,6 [14,7;34,5]*,**	33	14,7 [11,4;33,0]*	22	19,2 [12,0;32,0]*	
IL-6, пг/мл	Обострение	60	2,4 [1,5;5,8]*	32	3,1 [1,9;4,1]*	26	3,7 [1,7;5,7]*	1,6 [0,7;4,5]
	Через 12 месяцев	56	0,8 [0,3;1,5]**	32	0,9 [0,5;2,2]**	16	1,9 [1,6;2,7]**	
IL-4, пг/мл	Обострение	47	4,0 [0,9;7,5]*	22	3,8 [1,1;7,2]*	16	3,4 [1,9;6,1]*	1,9 [0,6;3,3]
	Через 12 месяцев	31	5,34 [4,5;6,6]*	14	4,5 [1,7;5,1]*	10	5,2 [3,6;6,9]*	
IL-2, пг/мл	Обострение	30	5,2 [3,9;5,9]*	22	5,1 [4,2;6,4]*	16	5,2 [4,9;7,4]*	3,6 [2,8;4,9]
	Через 12 месяцев	19	4,1 [3,1;6,2]	14	3,6 [3,1;4,2]**	16	3,4 [3,1;5,4]	
CRP, мг/л	Обострение	60	1,2 [0,7;2,3]**	34	1,9 [0,9;4,2]*	30	3,0 [1,5;4,6]*	0,7 [0,4;1,2]
	Через 12 месяцев	54	1,5 [0,6;3,7]	34	1,8 [0,9;3,5]*	22	2,9 [1,2;4,2]*	

Примечание: статистические различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни, n – число наблюдений, * достоверность между исследуемыми группами в сравнении с контролем, при $p < 0,05$, ** достоверность различий внутри исследуемых групп в динамике, при $p < 0,05$.

корреляционные взаимосвязи между содержанием CRP в плазме крови и показателем $ОФВ_1$ ($r = -0,40$; $p = 0,034$), между уровнем CRP и насыщением крови кислородом ($r = -0,41$; $p = 0,033$).

По данным ЭХО-КГ, диаметр аорты (АО) у больных БА не изменялся с тяжестью течения заболевания и периодом наблюдения. Однако, наблюдая за динамикой изменения размера левого предсердия (ЛП), и соотношения АО/ЛП, в зависимости от степени тяжести БА, было обнаружено, что увеличение показателя размера ЛП и снижение соотношения АО/ЛП регистрируются в группах больных тяжелой БА (НСЗБА и СЗБА) в сравнении с показателями пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). Показано, что дисфункция эндотелия может оказывать определенное влияние на изменение геометрии ЛП при БА. Так, выявлена положительная корреляционная связь между уровнем молекулы межклеточной адгезии $sCD31/sPE-CAM$ и диаметром левого предсердия при тяжелой стероидзависимой БА в период обострения ($r = 0,49$, $p = 0,03$).

При изучении структурных показателей левого желудочка (масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительная толщина стенок ЛЖ (ОТСЛЖ) в динамике заболевания установлено, что его гипертрофия прогрессирует с тяжестью заболевания, различия статистически достоверны у больных 1-й и 3-й групп ($p < 0,001$) и 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$). Также зарегистрировано увеличение размеров и объемов ЛЖ с тяжестью течения БА. При оценке корреляционных взаимосвязей отмечено влияние уровня провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-4 на структурные показатели ЛЖ (ММЛЖ, ОТСЛЖ) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания ($r = 0,45$; $p < 0,05$). Известно, что гипертрофия ЛЖ способствует возникновению и постепенному развитию его диастолической дисфункции, проявляющейся в снижении таких показателей как максимальная скорость раннего

наполнения левого желудочка (Е), максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка (А), соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT) [2]. При изучении показателя Е/А в период обострения и через 12 месяцев, было обнаружено его снижение параллельно тяжести БА (табл. 2). Различия статистически значимы у больных 1-й и 2-й групп ($p = 0,013$) и 1-й и 3-й ($p = 0,004$). Значения IVRT были сопоставимы между группами, однако статистически значимо отличались от показателей контрольной группы на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$). Бронхиальная обструкция и гипоксемия играют немаловажную роль в развитии диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. В целом по группе больных БА выявлена слабая корреляционная связь между показателями ФВД ($ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$), SaO_2 и показателем Е/А ($r = 0,26$; $r = 0,28$, $r = 0,27$ соответственно $p < 0,05$). Определенное значение в процессах ремоделирования миокарда отводится провоспалительным цитокинам [11, 12]. В нашем исследовании показано влияние повышенного содержания IL-6 при СЗБА в период обострения на уменьшение времени изоволюмического расслабления ЛЖ ($r = -0,56$; $p = 0,035$).

При изучении структурных показателей правого желудочка в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий с группой контроля ($p > 0,05$). Данный факт можно объяснить прежде всего, отсутствием признаков легочного сердца у обследуемых больных. Однако при проведении ЭхоКГ выявлено значимое уменьшение показателя Е/А у пациентов с тяжелым течением заболевания в период обострения, а в группе СЗБА и в динамике через 12 месяцев ($p < 0,05$). Кроме того, установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между отношением бронхиального сопротивления вдоха и выдоха ($СДП_{вд}/СДП_{вд}$) и параметром Е/А ($r = -0,41$; $p = 0,03$), показывающая влияние ограниченного воздушного потока на развитие диастолической дисфункции миокарда ПЖ.

Таблица 2

**Функциональное состояние левых отделов сердца у больных бронхиальной астмой
в зависимости от степени тяжести в период обострения**

Показатель	БА среднетяжелое течение (n=79)	НСЗБА (n=62)	СЗБА (n=63)	Значимость различий
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	
	1	2	3	
Фракция выброса (ФВ), %	67,0[64,0;69,0]	65,0[62,0;68,0]	65,0[60,2;69,0]	p ₁₋₂ =0,026 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =0,590
Фракция укорочения (ФУ), %	37,0[35,0;39,0]	36,0[33,0;37,0]	35,0[33,0;39,0]	p ₁₋₂ =0,023 p ₁₋₃ =0,105 p ₂₋₃ =0,874
Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (Е), м/с	0,62[0,50;0,68]	0,58[0,44;0,68]	0,58[0,44;0,68]	p ₁₋₂ =0,428 p ₁₋₃ =0,544 p ₂₋₃ =0,723
Максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (А), м/с	0,54[0,44;0,63]	0,58[0,50;0,65]	0,62[0,55;0,70]	p ₁₋₂ =0,077 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,115
Отношение Е/А, усл.ед	1,16[0,79;1,32]	0,87[0,75;1,09]	0,82[0,66;1,07]	p ₁₋₂ =0,013 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,237
IVRT, мс	96,0[85,0;101,0]	96,0[87,0;101,0]	91,0[80,0;104,0]	p ₁₋₂ =0,546 p ₁₋₃ =0,468 p ₂₋₃ =0,292

Примечание: статистические различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна-Уитни.

Заключение

У больных БА среднетяжелого и тяжелого течения имеется хроническое персистирующее воспаление, в реализации которого принимают участие TNF- α , IL-6, IL-4, а при тяжелом течении заболевания и С-реактивный белок. Хронический характер воспаления, как на местном, так и на системном уровне способствует ремоделированию дыхательных путей, которое проявляется нарушением бронхиальной проходимости с формированием воздушных ловушек и развитием легочной гиперинфляции. Указанные изменения нарастают параллельно степени тяжести БА.

У больных БА среднетяжелого и тяжелого течения наблюдается изменение структурных показателей левых отделов сердца, а также развитие диастолической дисфункции правого и левого желудочков. Указанные изменения ассоциированы с выраженностью нарушения функции внешнего дыхания, эндотелиальной дисфункции и активностью системного воспаления.

Ранняя диагностика патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы приобретает актуальное значение, поскольку именно начальные механизмы нарушения легочно-сердечной гемодинамики могут быть потенциально обратимы и адекватная терапия позволит профилактировать кардиоваскулярные осложнения.

Литература

1. Авдеев С.Н. Роль малых дыхательных путей при бронхиальной астме // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 87-96.
2. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Журнал сердечная недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 161-163.
3. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н., Вахтина Л.Ю., Жуков Е.Л., Ищенко О.П., Жегалов П.С. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 5. – С. 47-52.
4. Попова И.В., Беляков В.А., Жуков В.Н., Пономарева О.В. Распространенность симптомов бронхиальной астмы по критериям ISAAC // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 31-34.
5. Собко Е.А., Соловьева И.А., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю., Демко И.В., Чубарова С.В., Павлова Н.Ю. Изменение цитокинового профиля крови у больных бронхиальной астмой тяжелого течения с ожирением // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 13-20.
6. Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Эйдемиллер Н.С., Бураков А.Ю. Ранняя диагностика и математическая модель прогнозирования ремоделирования сердца у больных атопической бронхиальной астмой // Иммунопатология, аллергология, Инфектология. – 2015. – № 4. – С. 53-62.
7. Соловьева И.А., Собко Е.А., Рязанова Н.Г., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Демко И.В. Взаимосвязь нарушения функции внешнего дыхания и ремоделированы правых отделов сердца у больных атопической бронхиальной астмой // Клиническая медицина. – 2015. – 93(10). – С. 24-30.
8. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление – миф или реальность? // Вестник РАН. – 2004. – Т.74, № 3. – С. 219-227.

9. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 150 с.

10. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007. – № 4. – С. 522-525.

11. Dynnik O.B., Gavrilenko T.I., Zalesskii V.N. Apoptosis of cardiomyocytes, cytokines and remodeling of myocardium against the development of chronic heart failure // Lik. Sprava. – 2005. – № 5(6). – P. 3-10.

12. Satoh M., Nakamura M., Tamura G., Makita S., Segawa I., Tashiro A., Satodate R., Hiramori K. Inducible nitric oxide-synthase and tumor necrosis factor in myocardium in human dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – № 29. – P. 716-724.

References

1. Avdeev S.N. The role of small airways in asthma // Pulmonology. – 2010. – № 6. – P. 87-96.
2. Belenkov Yu.N. Left ventricular remodeling: an integrated approach // Journal of Heart Failure. – 2002. – № 4. – P. 161-163.
3. Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V., Solovyova I.A., Kraposhina A.Yu., Medvedeva N.N., Vakhtina L.Yu., Zhukov E.L., Ishchenko O.P., Zhegalov P.S. Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma // Siberian Medical Review. – 2014. – № 5. – P. 47-52.
4. Popova I.V., Belyakov V.A., Zhukov V.N., Ponomareva O.V. The prevalence of symptoms of asthma according to the criteria ISAAC // Allergology. – 2004. – № 4. – P. 31-34.
5. Sobko E.A., Solovyeva I.A., Ishchenko O.P., Kraposhina A.Yu., Demko I.V., Chubarov S.V., Pavlova N.Yu. Change of blood cytokine profile in patients with bronchial asthma of severe course with obesity // Russian Allergological Journal. – 2013. – № 6. – P. 13-20.
6. Solovyeva I.A., Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Eidemiller N.S., Burakov A.Yu.

Early diagnosis and a mathematical model for predicting cardiac remodeling in patients with atopic asthma // *Immunopathology, Allergology, infectology*. – 2015. – № 4. – P. 53-62.

7. Solovyeva I.A., Sobko E.A., Ryazanova N.G., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Demko I.V. The relationship of violations of external respiration function and remodeling of the right parts of heart in patients with atopic asthma // *Clinical Medicine*. – 2015. – 93 (10). – P. 24-30.

8. Chereshev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko L.N. Systemic inflammation – Myth or Reality? // *Bulletin of the RAS*. – 2004. – Vol. 74, № 3. – P. 219-227.

9. Chuchalin A.G. Global Strategy for prevention and treatment of asthma. – M.: Russian Respiratory Society, 2014. – 150 p.

10. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2007. – № 4. – C. 522-525.

11. Dynnik O.B., Gavrilenko T.I., Zalesskiĭ V.N. Apoptosis of cardiomyocytes, cytokines and remodeling of myocardium against the development of chronic heart failure // *Lik. Sprava*. – 2005. – № 5(6). – P. 3-10.

12. Satoh M., Nakamura M., Tamura G. Makita S., Segawa I., Tashiro A., Satodate R., Hiramori K. Inducible nitric oxide-synthase and tumor necrosis factor in myocardium in human dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – № 29. – P. 716-724.

Сведения об авторах

Демко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: demko64@mail.ru.

Собко Елена Альбертовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; заведующая отделением аллергологии КГБУЗ ККБ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: sobko29@mail.ru.

Крапошина Ангелина Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru.

Гордеева Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, врач пульмонолог, КГБУЗ ККБ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: natagorday@yandex.ru.

Локтионова Мария Михайловна – студентка лечебного факультета, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200628; e-mail: maashulyaa@mail.ru.

Authors

Demko Irina Vladimirovna – Dr. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Internal Diseases № 2 of the Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8(391)2200628; e-mail: demko64@mail.ru.

Sobko Elena Albertovna – Dr. Med. Sc., Associated Professor, Department of Internal Diseases № 2, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Allergy of Regional state budget health agency «Regional Clinical Hospital».

Address: 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8(391)2200628; e-mail: sobko29@mail.ru.

Kraposhina Angelina Yurievna – Candidate of Medical Science, Assistant of the Department of Internal Diseases № 2, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8(391)2200628; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Solovyeva Irina Anatolyevna – Candidate of Medical Science, Assistant, Department of Internal Diseases № 2, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8(391)2200628; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru.

Gordeeva Natalia Vladimirovna – Candidate of Medical Science, Associated Professor, Department of Internal Diseases № 2, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of the Department of Pulmonology of Regional state budget health agency «Regional Clinical Hospital».

Address: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8(391)2200628; e-mail: natagorday@yandex.ru.

Loktionova Maria Mikhailovna – Student of medical faculty, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; 8(391)2200628; e-mail: maashulyaa@mail.ru.