

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Борисова Алла Ивановна

КЛИНИКО–ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСБАЛАНСА
ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ
ФЕНОТИПАМИ ТЯЖЁЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
Галимова Елена Станиславовна

Уфа – 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиология и характеристика тяжёлой бронхиальной астмы	14
1.2 Качество жизни у пациентов с бронхиальной астмой	17
1.3 Фенотипы бронхиальной астмы	19
1.4 Роль вегетативной нервной системы и нейромедиаторов в патогенезе бронхиальной астмы	23
1.5 Молекулярно–генетические маркеры развития бронхиальной астмы	31
1.6 Применение модели «дерево решений» для анализа медицинских данных	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Дизайн исследования	37
2.2 Анкетирование и клинико–функциональное исследование	39
2.3 Исследование вегетативной нервной системы	41
2.4 Молекулярно–генетическое исследование	47
2.5 Статистическая обработка	48
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Клинико–фенотипическая и демографическая характеристика больных	50
3.2 Качество жизни у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в исследуемых группах	65
3.3 Изучение вариабельности сердечного ритма у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и клинические особенности течения заболевания в зависимости от типа вегетативной дисфункции	68
3.4 Оценка уровня вазоинтестинального пептида и субстанции р в зависимости от тяжести и фенотипа бронхиальной астмы	75
3.5 Молекулярно–генетические особенности полиморфных вариантов генов субстанции р и его рецептора, гена вазоинтестинального	

пептида и его рецептора у больных бронхиальной астмой	82
3.6 Прогностические модели для прогнозирования риска развития тяжёлой бронхиальной астмы	112
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	118
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	131
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться одной из сложнейших проблем современной медицины, ввиду значительного распространения и повсеместно продолжающегося роста. На сегодняшний день бронхиальной астмой страдает приблизительно 348 млн. человек в мире [84]. Несмотря на значительные успехи, уровень достижения контроля БА составляет 23–47% [120,152,175]. Особую проблему представляет ведение пациентов с тяжёлой БА. Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, в патогенезе которого принимают участие и «нейрогенные» факторы, дисбаланс звеньев вегетативной нервной системы [63,120]. В системе иннервации бронхов имеется два типа нервных волокон (А и С), которые обеспечивают афферентную передачу нервных импульсов. Волокна типа С имеют специфические рецепторы для нейропептидов, таких как субстанции Р и нейрокинина А, участвующих в сокращении гладкой мускулатуры дыхательных путей [130,171,193]. Ганглии афферентных нервов аккумулируют и высвобождают пептидные нейротрансмиттеры, которые относятся к неадренергической/ нехолинергической нервной системе (НАНХ), и воздействуют на рецепторы, присутствующие в органах–мишенях, активация этих рецепторов приводит к ряду физиологических реакций, в том числе сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, вазодилатация, проницаемость микрососудов (связанное с этим образование отека) и секреция слизи [103]. По литературным данным вазоинтестинальный пептид (VIP) обладает мощным вазо- и бронходилатирующим эффектом, являясь наиболее сильным эндогенным бронхолитиком. Было установлено, что в изолированных сегментах трахеи или бронхов VIP ослабляет констрикторный эффект гистамина, простагландина F_{2α}, эндотелина, лейкотриена D₄, калликрейна и нейрокинина А. Нервные волокна

высокой плотности экспрессирующие мРНК VIP и VPAC2 были обнаружены в подслизистых железах дыхательных путей [109,111,121,122,123,126,171,205]. Поскольку субстанция P и VIP влияют на тонус дыхательных путей, можно предположить, что они влияют на течение БА. Рядом авторов были опубликованы данные о связи субстанции P и вазоинтестинального пептида с ожирением [85].

Задачи исследования

1. Провести клиническую характеристику и оценку качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой тяжёлого течения с фенотипами: бронхиальная астма в сочетании с ожирением, бронхиальная астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей и бронхиальная астма с поздним дебютом.

2. Изучить вариабельность сердечного ритма, определить тип вегетативной дисфункции у пациентов с изучаемыми фенотипами бронхиальной астмы.

3. Оценить уровень нейропептидов (вазоинтестинального пептида и субстанции P) в плазме крови у пациентов с изучаемыми фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы, выявить клинико–функциональные ассоциации.

4. Провести исследование полиморфных вариантов генов субстанции P (rs2072100), его рецептора (rs3771829), гена вазоинтестинального пептида (rs3823082) и его рецептора (rs896) у больных бронхиальной астмой. Выявить клинико–генетические ассоциации с изучаемыми фенотипами бронхиальной астмы, тонусом вегетативной нервной системы и уровнем маркёров нейрогенного воспаления (вазоинтестинального пептида и субстанции P).

5. Разработать прогностические модели для оценки риска развития тяжёлой бронхиальной астмы с учётом параметров вариабельности сердечного ритма, уровнем нейропептидов и молекулярно–генетических ассоциаций.

Цель работы

Совершенствование прогнозирования тяжёлого течения и формирования различных фенотипов бронхиальной астмы на основе изучения характера вегетативного дисбаланса и уровня нейромедиаторов.

Методология и методы исследования

Исследование выполнялось на базе отделения профессиональной аллергологии и иммунореабилитации в ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Для достижения поставленной цели и решения, сформулированных в работе задач, был выполнен проспективный анализ медицинских карт, анкетирование пациентов, направленное на определение социального статуса, рода деятельности, социально–бытовых условий и качества жизни. План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. На основании письменного добровольного информированного согласия было отобрано 174 пациента с БА тяжёлого и среднетяжёлого течения в возрасте от 18 до 70 лет. Отобранные нами пациенты с БАТТ (N=80) – группа исследования и БАСТ (N=94) – группа сравнения, в соответствии с классификацией (GINA 2021), в качестве объектов исследования были представлены тремя фенотипами: БА в сочетании с необратимой бронхиальной обструкцией, БА с поздним дебютом, БА в сочетании с ожирением. При отборе пациентов так же были определены больные с аллергическим и неаллергическим фенотипами БА, но в связи с тем, что они были представлены единичными случаями в группе с БАТТ, то для сопоставимости групп исследования, они были исключены. Пациентам с бронхиальной астмой тяжёлого и среднетяжёлого течения был определён уровень нейрпептидов и проведен молекулярно–генетический анализ полиморфных вариантов генов субстанции P (rs2072100), его рецептора (rs3771829), гена вазоинтестинального пептида (rs3823082) и его рецептора (rs896) у больных бронхиальной астмой. Также в

исследование вошли 44 человека (контрольная группа), не страдающих бронхиальной астмой и не имеющих любые другие хронические заболевания. Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов с бронхиальной астмой. Данной категории обследуемых был проведён анализ уровня нейропептидов (субстанции P и вазоинтестинального пептида) в плазме крови.

Постановка диагноза «бронхиальная астма» и определение степени тяжести заболевания проводились в соответствии с рекомендациями GINA–2021–2022гг. Всем пациентам представляли подробную информацию о планирующемся исследовании.

Статистическая обработка в IBM SPSS Statistics. Статистический анализ данных проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics. Распределение на соответствие нормальному проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальных переменные представлялись в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$), а статистическую значимость оценивали при помощи многократной генерации выборок методом Монте–Карло с поправкой Холма–Бонферрони (Bootstrap). Для сравнения двух (использовали t–критерий Стьюдента) и трёх групп (однофакторный дисперсионный анализ) по количественным показателям (при нормальном распределении) или U–критерий Манна–Уитни и критерий Краскела – Уоллиса (при ненормальном распределении). Для анализа корреляций применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Риск развития и ассоциации молекулярно–генетических маркеров с клинической формой и прогнозом оценивали с использованием показателя «соотношение шансов» (OR). $OR > 1$ рассматривался как фактор, повышающий вероятность возникновения заболевания и/или особенности течения («Фактор риска»), $OR < 1$ – как понижающий такую вероятность («протективный фактор»), $OR = 1$ – отсутствие влияния.

Оценка диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании определенного исхода проводилась с помощью ROC–анализа. Для прогнозирования бинарной переменной по исходным значениям нескольких

показателей применялся метод бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Прогноз тяжести БА оценивался при помощи модели «Дерево решений», построенной с помощью библиотеки Scikit-learn в программе Jupyter notebook на языке Python 3.9.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Работа выполнена на достаточном клиническом материале – 174 пациента с тяжёлой и среднетяжёлой бронхиальной астмой. В работе использованы современный дизайн исследования, а также лабораторные, инструментальные и генетические методы исследования, которые полностью соответствуют выполнению поставленных задач. Полученные результаты были проанализированы современными методами статистического анализа с применением программы IBM SPSS Statistics и с помощью библиотеки Scikit-learn в программе Jupyter notebook на языке Python 3.9.

Разработка идеи, протокола исследования, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научными руководителями: доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры пропедевтики внутренних болезней Галимовой Е.С. Диссертант проводила лечение больных при поступлении в стационар, курировала пациентов в качестве лечащего врача. Анализ литературных данных проводился совместно с сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России). Самостоятельно проводила анкетирование пациентов, создавала базу данных. Интерпретация и анализ полученных результатов выполнены совместно с научными руководителями. Интерпретация молекулярно-генетических результатов производилась совместно с заведующим отдела токсикологии и генетики с

экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Каримовым Д.О., кандидатом медицинских наук. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации и научным руководителем, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. Написание и оформление рукописи диссертации выполнено автором лично.

Апробация диссертации состоялась 10 января 2024 г. на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Материалы диссертации были доложены на научно–практической конференции «Актуальные проблемы медицины труда и экологии человека», в рамках IV медицинского форума–выставки «Неделя здравоохранения в Республике Башкортостан», посвященной 100–летию РБ, учрежденного и реализованного Правительством Республики Башкортостан, 5 апреля 2019 года в г. Уфа и на XI Всероссийском научно–практической конференции с международным участием «Анализ риска здоровью – 2021 внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE–2021», Качество жизни пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой, заочное участие, 18–20 мая 2021г. На Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «ЗДОРОВАЯ СРЕДА» 13 – 14 апреля 2023 года, г. Уфа, «Биомаркёры нейrogenного воспаления у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы».

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертации, 1 статья в издании, индексируемом международной базой данных Scopus, 1 статья в издании, индексируемом международной базой данных Web of Science, 1 патент на изобретение RU2803263C1 – способ прогнозирования риска развития тяжёлой бронхиальной астмы.

Положения, выносимые на защиту

1. Изучение характера вегетативной дисфункции у пациентов с тяжёлым течением бронхиальной астмы показало преобладание активности симпатического отдела нервной системы, повышение уровня нейропептидов: субстанции P и вазоинтестинального пептида. Установлена взаимосвязь между уровнем изученных нейромедиаторов, функцией внешнего дыхания и показателем вариабельности ритма сердца, а также – между уровнем субстанции P и частотой обострения бронхиальной астмы.
2. Молекулярно – генетический анализ полиморфизмов генов, кодирующих нейромедиаторы и их рецепторы, выявил наличие ассоциаций с тяжёлым течением бронхиальной астмы и формированием фенотипов бронхиальная астма с ожирением и бронхиальная астма с фиксированной обструкцией.
3. Прогностические модели, разработанные на основе показателей вариабельности ритма сердца, уровня субстанции P, вазоинтестинального пептида и полиморфизмов генов, кодирующих эти нейропептиды, можно использовать для определения прогноза риска развития тяжёлой бронхиальной астмы.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведенного исследования позволят дополнить концепцию участия нейровегетативных механизмов в патогенезе различных фенотипов тяжёлой бронхиальной астмы. Установленные генетические ассоциации могут быть использованы для выявления повышенного риска развития тяжёлой бронхиальной астмы, а также для прогнозирования развития фенотипа бронхиальная астма с фиксированной обструкцией и фенотипа бронхиальная астма с ожирением. Определены клиничко–функциональные особенности у

пациентов с фенотипом бронхиальная астма с фиксированной обструкцией и фенотипом бронхиальная астма в сочетании с ожирением. Знание этих особенностей может быть использовано для индивидуального подхода к ведению пациентов этих групп, в частности выбор необходимых диагностических исследований и консультаций специалистов, что будет способствовать повышению эффективности лечения больных бронхиальной астмой.

Разработанные прогностические формулы для расчета риска развития тяжёлой бронхиальной астмы позволят принимать обоснованные персонифицированные решения для каждого пациента, а именно определение объема базисной противовоспалительной терапии и иметь в виду данную категорию больных для возможной инициации генно-инженерной биологической терапии в будущем.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведена оценка качества жизни и вегетативного статуса у больных с различными фенотипами бронхиальной астмы: бронхиальная астма в сочетании с ожирением, бронхиальная астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей и бронхиальная астма с поздним дебютом и установлено, что для больных бронхиальной астмой тяжёлого течения характерно низкое качество жизни по показателям, характеризующим общее здоровье, физическую активность, психическое здоровье и эмоциональные проблемы в жизнедеятельности, а также преобладание симпатического отдела нервной системы у пациентов с тяжёлым течением.

2. Впервые проанализированы уровни нейромедиаторов (вазоинтестинального пептида и субстанции Р) в зависимости от тяжести бронхиальной астмы, фенотипа и типа дисфункции вегетативной нервной системы и выявлено значимое повышение уровня нейропептидов у пациентов с тяжёлым течением бронхиальной астмы с фенотипом бронхиальная астма в сочетании с ожирением, определена корреляция уровня субстанции Р с частотой

обострения бронхиальной астмы и отрицательная – между уровнем нейропептидов, функцией внешнего дыхания и показателем средневзвешенной вариации ритмограммы.

3. Впервые изучены ассоциации полиморфизма генов субстанции P (rs2072100), его рецептора (rs3771829), гена вазоинтестинального пептида (rs3823082) и его рецептора (rs896) с тяжестью бронхиальной астмы, фенотипом, тонусом вегетативной нервной системы и уровнем нейропептидов (вазоинтестинального пептида и субстанции P) и выявлены ассоциации с тяжёлым течением бронхиальной астмы и формированием фенотипов бронхиальная астма с ожирением и бронхиальная астма с фиксированной обструкцией.

4. Разработаны прогностические модели для прогнозирования риска развития тяжёлой бронхиальной астмы на основе показателей variability ритма сердца, концентрации вазоинтестинального пептида и субстанции P в плазме крови и полиморфизма генов, кодирующие данные нейропептиды и их рецепторы.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в курс лекций, а также в лечебно–диагностический процесс отделения профессиональной аллергологии и иммунореабилитации ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (раздел «Изучение variability сердечного ритма у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и клинические особенности течения заболевания в зависимости от типа вегетативной дисфункции»).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. – «внутренние болезни», по пунктам 1, 2, 6. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 машинописных страницах и состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы (208 источников литературы: 74 отечественных и 134 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 46 таблицами и 25 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и характеристика тяжелой бронхиальной астмы

Пациенты с тяжелой БА составляют всего 5–10 % от общей популяции больных астмой, но на них приходится значительная доля заболеваемости астмой и расходов на здравоохранение [2,19,104,165].

Успешное ведение пациентов с тяжелой БА остается одной из основных неудовлетворенных потребностей [146,184]. Одним из препятствий на пути к успешному лечению является гетерогенность бронхиальной астмы. Астма — это заболевание, которое можно подразделить на ряд различных фенотипов и эндотипов [50,71,113,160]. Пересмотренная парадигма лечения астмы, которая влечет за собой категоризацию пациентов с астмой с помощью «биомаркеров» и назначение таргетной терапии, заменит подход «один размер подходит всем» к лечению астмы [37].

Новый подход к лечению астмы, при котором терапия будет более специфичной к механизму на основе фенотипа/эндотипа, предлагает потенциал для улучшения результатов лечения астмы, особенно у пациентов с тяжелой БА, которые плохо контролируются [50,89,154,200].

Небольшая часть пациентов (5 – 10%) с установленной тяжелой БА не отвечает на стандартные протоколы лечения. Из-за тяжести заболевания, больным с тяжелой БА необходимо регулярно обращаться за медицинской помощью, часто это случается незапланированно, необходима неотложная медицинская помощь, чаще госпитализация. Все эти процедуры требуют большого финансирования. Статистически, на обеспечение пациентов с тяжелой БА тратится около 50% от всего бюджета, выделяемого на лечение всех пациентов с бронхиальной астмой. Продолжительное время для поддержания состояния и купирования приступов обострения больные с тяжелой БА применяли оральные глюкокортикостероиды (оГКС). Бронхиальная астма

тяжёлого течения (БАТТ) – это состояния, когда рецидивы бронхиальной астмы продолжают возникать, даже на фоне соответствующих протоколов лечения на ступени IV или V по Global Initiative for Asthma 2022г. [32,62,97,135,189]. На практике часто сложности лечения БА заключаются в сопутствующих факторах, таких как нарушения со стороны ингаляционной техники, низкому реагированию на лечение со стороны пациента, табакокурения или заболевания органов дыхания, неверно поставленного диагноза [35,54]. Одной из подгрупп БА, тяжело поддающихся терапии, является БАТТ. Это именно та подгруппа БА, у пациентов с которой сохраняются рецидивы, невзирая на проведение оптимальных максимальных протоколов лечения и терапии других отягощающих заболеваний дыхательных путей, а также характеризующаяся ухудшением состояния при снижении высоких доз ГКС [26,44,58,64,94,129]. Также одним из названий БАТТ является «тяжелая рефрактерная БА», так как ее отличительной особенностью является устойчивость к высоким дозам иГКС [71]. В настоящее время, после появления биологической терапии термин «рефрактерная» больше не является характерным для данного заболевания. Для того, чтобы верно диагностировать БАТТ, необходимо исключить альтернативные диагнозы, установить, принимает ли пациент назначенную терапию и наличие нарушений ингаляционной техники [4,176] у подростков – до 30 % [5], у детей – около 10 % [25,70].

При проведении исследований методики ведения пациентов с БА оценивалась работа комплексного лечения специалистами разных направлений. Исследования проводились Международным институтом маркетинговых и социальных исследований ГФК–РУСЬ. В исследовании использовались данные из 8 крупнейших городов России, в том числе Москвы и Санкт–Петербурга. Оценивались первичные пациенты с БА, обратившиеся за помощью к терапевту (n=80), пульмонологу (n=80) и аллергологу (n=80). По результатам исследования доля пациентов с БАТТ, которые обратились к пульмонологу составила 20%, к аллергологу – 14% [50]. Вместе с тем у существенной части этих пациентов выявлена скорее трудная для контроля БА, ибо по данным международных исследований, критериям БАТТ соответствуют 5–10 % пациентов [52,98,106,167].

Исследователи предполагают, что в ранних исследованиях цифры по распространенности БАТТ выше реальных показателей. Такие показатели могут быть обусловлены применением разных критериев для оценки ТБ. Перед включением пациента с предполагаемой БАТТ необходимо предварительно исключить возможные: нарушение приема назначенных препаратов пациенту, ошибки в технике ингалирования и наличие сопутствующих заболеваний, которые делают БА неконтролируемой [125]. Большое значение в прогнозировании течения заболевания имеют факторы, которые предшествуют возникновению риска обострений БА. В настоящее время активно проводят исследования по данному вопросу. Показательным является исследование, проведенное компанией TENOR. В данном исследовании описывается самая многочисленная группа пациентов с БАТТ или БА, которая тяжело поддается лечению. Было обнаружено, что если наблюдалось обострение БА, то значительно (более чем в 6 раз) повышался шанс возникновения обострения заболевания в будущем [158]. Опираясь на вышеописанные исследования, при ведении больных с БАТТ или с БА, трудно поддающейся лечению, необходимо учитывать наличие или отсутствие недавних обострений. Такие исследования имеют большое значение, потому как показывают необходимость внедрения специальных протоколов ведения таких пациентов для предотвращения рецидивов в перспективе. Наличие обострений БА, помимо вышесказанного, является значимым фактором угнетения функции легких. Влияние этого фактора настолько велико, что у пациентов с всего лишь одним обострением в год, объем выдыхаемого воздуха в секунду времени снижается на 30,2 мл за год по сравнению с пациентами без обострений [86]. БА представляет собой разнородное заболевание с множеством различных вариантов развития, разной степенью тяжести. Гетерогенность БА настолько важна, что она включена в определение заболевания. Разнообразие БА проявляется в разном возрасте возникновения, триггерах, характере воспаления, тяжести симптомов, частоте обострений и реакции на лечение [52,142].

1.2 Качество жизни у пациентов с бронхиальной астмой

К неконтролируемой БА относятся все нежелательные проявления заболевания: ярко выраженная симптоматика, повышенный риск обострений и летального исхода, и частая необходимость в скорой помощи [28,80]. БА, как и любое хроническое заболевание, сопровождается ухудшением качества различных сфер жизни, при этом снижены не только показатели ограничения жизнедеятельности, но и показатели, характеризующие социальную активность [53,56,152].

Качество жизни является субъективным показателем, но при этом крайне важным для оценки состояния здоровья человека с медицинской точки зрения. В показатель качества жизни входят уровень физического состояния, эмоционального и психологического, а также социального состояния человека [73]. Именно поэтому оценить общий показатель качества жизни представляет непростую задачу. Существуют специальные инструменты для измерения качества жизни — различные опросники, которые разрабатываются согласно принципам доказательной медицины, и соответствующим требованиям GCP (Good Clinical Practis) [80,150,162]. Благодаря таким опросникам, появилась возможность комплексной и качественной оценки такого сложного понятия [117]. Это позволило врачам использовать субъективные факторы в жизни человека для оценки состояния пациента в целом [3].

Качество жизни (КЖ) – важный показатель, которым руководствуются специалисты, в том числе, и оценивая достигнутые результаты лечения [112]. БА, как и любое хроническое заболевание, сопровождается ухудшением качества различных сфер жизни, при этом снижены не только показатели ограничения жизнедеятельности, но и показатели, характеризующие социальную активность [28,53,56,152].

Закономерно, что снижение качества жизни больных БА сопоставимо со степенью тяжести заболевания. Адекватная терапия астмы приводит к контролю заболевания и, соответственно, улучшению качества жизни [101,151]. Огромное

количество проведенных исследований показало, что БА значительно снижает качество жизни пациентов и приводит к физическим, эмоциональным и социальным ограничениям [91,112,120,194].

Возникновение депрессии при астме очень распространено, особенно у женщин, и может влиять на поведенческие факторы, такие, как приверженность лечению, самооценка и управление триггерами окружающей среды, что в совокупности может привести к плохому лечению и контролю астмы [114,179]. Симптомы тревоги и депрессии часто встречаются при госпитализации по поводу обострения бронхиальной астмы и сохраняются после выписки у многих пациентов [161].

Также польскими исследователями была выявлена корреляционная связь между КЖ и уровнем депрессии, были выявлены сниженные показатели КЖ в домене MCS (Mental Component Score). Было определено, что более выраженная тревога и депрессия обнаруживаются у пациентов с неконтролируемой астмой [24,34,149].

При депрессии обнаруживается нарушение регуляции в продуцировании ферментов и угнетении катехоламинов, нейротрансмиттеров (в том числе и гистамина), гормонов и иммунологических белков [23,78,116,134,157]. Интересным наблюдением являются циклические взаимодействия между всем этими молекулами. Повышение или снижение одного из показателя влечет за собой стимулирующее или угнетающее действие на другие молекулы [32,83]. Эта схема взаимодействия отлично подходит под модель нейрогенного воспаления с присутствием гистамина [118]. Стоит отметить, что увеличение показателя воспалительных маркеров в тканях головного мозга влечет за собой нарушения системного иммунного ответа всего организма [143]. В исследованиях на лабораторных животных продемонстрировано, что хронический стресс влечет за собой повышение экспрессии генов *IL1B* и *TAC1* в лейкоцитах, и негативно влияет на состояние системы легких [66,197]. При наличии у пациента сочетания различных заболеваний (например, физиологических и психоневрологических) оценка совокупности патофизиологических механизмов осуществляется не только

благодаря сходству развития нейрогенного воспаления, но и опираясь на молекулярно–генетические исследования, осуществляемые с применением направленных исследований, так и полногеномного секвенирования [57].

Двадцать восемь исследований, включающих 2 759 841 пациента с БА и 16 290 362, не страдающих БА в контрольной группе, были объединены и проанализированы в текущем исследовании. Объединенные данные показали, что у пациентов с БА повышен риск проявления суицидальных мыслей (OR 1,52; 95% CI 1,37–1,70), суицидальных попыток (OR 1,60; 95% CI 1,33–1,92) и смертности от самоубийств (OR 1,31; 95% CI, 1,11–1,55) по сравнению с контрольной группой без астмы [78,134]. Примечательно, что у подростков, страдающих астмой, риск суицидальной смертности был выше в 2 раза, чем у группы сравнения, не страдающей астмой (OR 2,14; 95% CI 1,61–2,83) [22]. Таким образом, у больных с бронхиальной астмой значительно повышен риск суицидальных мыслей, суицидальных попыток и суицидальной смертности [162,194]. Врачи–клиницисты должны уделять больше внимания повышенному риску суицидальных мыслей у астматиков, проводить скрининг суицидальных мыслей и поведения, и при необходимости направлять к соответствующим специалистам по психическому здоровью [149,207].

1.3 Фенотипы бронхиальной астмы

Согласно национальным и международным рекомендациям [125] о бронхиальной астме, предполагается выделение 5 основных фенотипов этого заболевания: аллергический, неаллергический, с поздним началом, с устойчивой обструкцией дыхательных путей и в сочетании с ожирением. Определение фенотипических особенностей болезни – это важное условие, так как современная теория персонализированной медицины не подразумевает создание индивидуальных лекарств или методов диагностики и профилактики для каждого пациента, а, наоборот, требует выявления пациентов (выделение субпопуляций, кластеров, фенотипов или эндотипов бронхиальной астмы), которые наиболее

эффективно реагируют на определенные лекарства или методы диагностики и профилактики болезни. Суть фенотипизации в медицине заключается в оптимизации диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы [49,52,108,139,174,203].

Признавая, что астма является гетерогенным заболеванием, фенотипы астмы были предложены в качестве способа различия групп пациентов с астмой [76]. Фенотипы — признаки, общие для некоторых, но не для всех пациентов с астмой, и они могут включать клинические, физиологические, лабораторные и/или молекулярные данные. Одним из преимуществ классификации пациентов по конкретным фенотипам астмы является то, что это может обеспечить персонализированный подход к ведению пациентов [1,52,91,93,180,181].

Программа исследований тяжелой астмы (SARP) выявила пять фенотипических кластеров тяжелой астмы, в том числе, три кластера у взрослых и два кластера у детей. Эти кластеры различаются по возрасту возникновения, сенсibilизации аллергеном, функции легких, медикаментозному лечению, обращению за медицинской помощью и сопутствующим заболеваниям [55,132]. Неконтролируемая кластеризация с использованием машинного обучения была применена к когорте SARP для выявления дополнительных переменных, которые определяют кластеры тяжелой астмы и тех, у кого, вероятно, будет ответ на лечение кортикостероидами [36,38]. Сообщалось, что в когорте SARP у пациентов с тяжелой астмой и частыми обострениями было более высокое количество эозинофилов в крови, более высокий ИМТ и больший прирост ОФВ1 при проведении теста с бронходилататором (бронхорасширяющая реакция) [105].

1. Аллергический: фенотип, в основном появляется в детском возрасте и сопряжен с наличием атопии у пациента или его близких родственников [5,52]. Для данного фенотипа характерен эозинофильный механизм бронхиального воспаления респираторных путей. Больные с представленным фенотипом обычно хорошо откликаются на ингаляционную терапию глюкокортикостероидами (ИГКС) [51,206];

2. Неаллергический: в основном обнаруживается у взрослых, его связь с атопией не установлена. Характеризуется эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным паттерном воспаления [50]. При наличии нескольких механизмов воспаления, прогнозы на терапию давать сложно, так как в зависимости от механизма развития заболевания терапия ИГКС может быть не эффективна [1,55];

3. С поздним дебютом: встречается чаще у женщин, в основном в возрасте старше 40 лет. Больные с таким фенотипом нуждаются в более высоких дозах ИГКС [28,49,72,127,129,140];

4. С фиксированной бронхиальной обструкцией: больные с долгой продолжительностью БА, у которых статичная обструкция дыхательных путей, из-за изменения структуры дыхательной стенки и потери ее эластичности. Для фиксированной бронхиальной обструкции описано соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 после применения β 2 агониста короткого действия. Данное утверждение справедливо только при отсутствии или исключении ХОБЛ [28,52,142,200,203];

5. БА в сочетании с ожирением характеризуется тяжелым течением, низким уровнем контроля над заболеванием, резистентностью к базисной терапии, частыми госпитализациями при обострении, наличием сопутствующей патологии, связанной с ожирением; БА, не связанная с эозинофильным воспалением [63]. Механизм взаимосвязи между избыточной массой тела и астмой принципиально остается неясным, несмотря на результаты современных исследований, количество предложенных вероятных патогенетических механизмов, включая механические, иммунологические, генетические и гормональные концепции [31,40,45,47,52,59,67,87].

Целью выявления разновидностей БА служит оптимизация выбора медикаментозной терапии, в частности, для больных с неконтролируемым течением БА. Минус данного подхода в том, что он не учитывает патофизиологические механизмы развития БА [52,70]. Некоторые фенотипы могут составлять основу эндотипа, потому что эндотип служит их молекулярным основанием [49]. Эндотип заболевания – тип болезни, со специфичной

патофизиологической или функциональной характеристикой [38,52,83]. Основываясь на иммунологическом типе воспаления, выделяют T2 и неT2-эндотип БА. Большую часть больных с БАТТ относят к T2-эндотипу. T2-эндотип отличается преобладанием Th2-лимфоцитов и повышенной активностью ИС2-клеток, задействованным в механизме возникновения аллергической или неаллергической БА [47]. Данные клетки вырабатывают ИЛ-5, который является ключевым при возникновении эозинофильного воспаления. В Th2-эндотип входят разнообразные комбинации бронхиальной астмы и эозинофильного воспаления [1,2]. В Th2-эндотип включают аллергическую астму, аспириновую БА, и аспириновую БА, сопровождающуюся атопией, атопическую БА в сочетании с ХОБЛ. НеT2-эндотип БА в настоящий момент мало исследован и соотносится с нейтрофильным или малогранулоцитарным видом воспаления. Данный механизм воспаления осуществляется через Th1 и Th-17 лимфоциты. НеTh2-эндотип чаще встречается у пациентов с БА с поздним дебютом, БА с ожирением, БА у курильщиков или нейтрофильной БА у некурящих людей [38,40].

Патофизиологические фенотипы БАТТ [18]:

1. Эозинофильный – при количестве эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$;
2. Нейтрофильный – при нейтрофилах в мокроте $>61\%$, $\geq 76\%$ [55];
3. Смешанный – при количестве эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$ и нейтрофилах $>61\%$, $\geq 76\%$ [51];
4. Малогранулоцитарный – при нормальном содержании эозинофилов и нейтрофилов.

Помимо количества и соотношения клеток, участвующих в воспалительном процессе, важным фактором является их функциональная и ферментативная активность [19,48,54]. Очень важным ферментом иммунных клеток является пероксидаза, в частности, миелопероксидаза. Этот фермент хранится в азурофильных гранулах нейтрофилов, моноцитов и макрофагов (тканевых) [105].

1.4 Роль вегетативной нервной системы и нейромедиаторов в патогенезе бронхиальной астмы

Главной характеристикой бронхиальной астмы, как разнородной болезни, служит выявление хронического воспаления дыхательных путей [62,120]. Ключевым элементом патогенеза бронхиальной астмы является воспаление бронхиальной стенки. Основным фактором протекания воспалительного процесса служит аллергический фактор с участием инфекционных и токсических агентов. Но, так как заболевание гетерогенное, в поддержании воспаления также могут принимать участие «нейрогенные» факторы воспаления – дисбаланс звеньев вегетативной нервной системы [68]. Одним из факторов, который может влиять на изменение реактивности бронхов и легких, влекущей за собой обструкцию бронхов, служит нарушение регуляции ВНС. Регуляция заключается в своевременной быстрой адаптации тонуса бронхов к меняющимся условиям окружающей среды и состоянию организма [17].

Современные представления о механизмах патогенеза БА говорят о влиянии нейрогенных механизмов на развитие заболевания, его симптоматику и на развитие воспалительного ответа [46,70]. Определено, что медиаторы воспаления в дыхательных путях могут оказывать влияние на высвобождение нейротрансмиттеров в процессе активации сенсорных нервов. В свою очередь, работа вегетативной нервной системы может иметь влияние на процесс воспаления, подавляя или усиливая воспалительный ответ. К сожалению, в настоящее время, известны только общие механизмы взаимодействия аллергического воспаления при бронхиальной астме с вегетативной нервной системой [133].

Вегетативная нервная система анатомически и функционально разделяется на симпатический и парасимпатический отделы. Оба ее отдела гистологически одинаковы, они представляют собой миелинизированные преганглионарные волокна, которые соединяются синаптической связью в ганглии с немиелинизированными постганглионарными волокнами, которые уже отвечают

за иннервацию органов [21,141]. Большая часть органов иннервируется как симпатической, так и парасимпатической вегетативной нервной системой. Важным является противоположный механизм их действия. Этот принцип играет важную роль в регуляции функции дыхательных путей [17]. Иногда принцип противоположного механизма действия нарушается и воздействие обоих типов ВНС может происходить параллельно.

В настоящее время имеются научные данные о том, что у некоторых нервов могут быть несколько нейротрансмиттеров, в отличие от принятой теории один нерв – один нейротрансмиттер. Влияние нейромедиаторов на клетки–мишени может быть совместным, может иметь противоположный эффект, а также может способствовать выделению первичных нейромедиаторов через пресинаптические рецепторы [61,66,170]. Например, вазоинтестинальный пептид стимулирует высвобождение ацетилхолина из холинергических рецепторов дыхательных путей. У симпатической нервной системы основным нейромедиатором служит норадреналин, но также в реакциях могут участвовать нейропептид Y (NPY) и энкефалины. В свою очередь, сенсорные нейроны (в которых главным нейромедиатором служит глутамат) могут высвобождать различные пептиды, включая субстанцию P, нейрокинин A, кальцитонин гено–релизинг пептид, гиаланин, вазоинтестинальный пептид, а также холецистокинин–октапептид [25,39,59].

Сенсорные нервы аккумулируют и высвобождают пептидные нейротрансмиттеры, которые воздействуют на рецепторы, присутствующие в органах–мишенях, таких как гладкомышечные клетки дыхательных путей, кровеносных сосудах и подслизистых железах. Активация этих рецепторов приводит к ряду физиологических реакций, в том числе сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, вазодилатация, проницаемость микрососудов (связанное с этим образование отека) и секреция слизи (Рисунок 1).

У пациентов с бронхиальной астмой вазоинтестинальный нейропептид разрушается триптазой из активированных тучных клеток, что приводит к непреодолимой холинергической бронхоконстрикции [103].

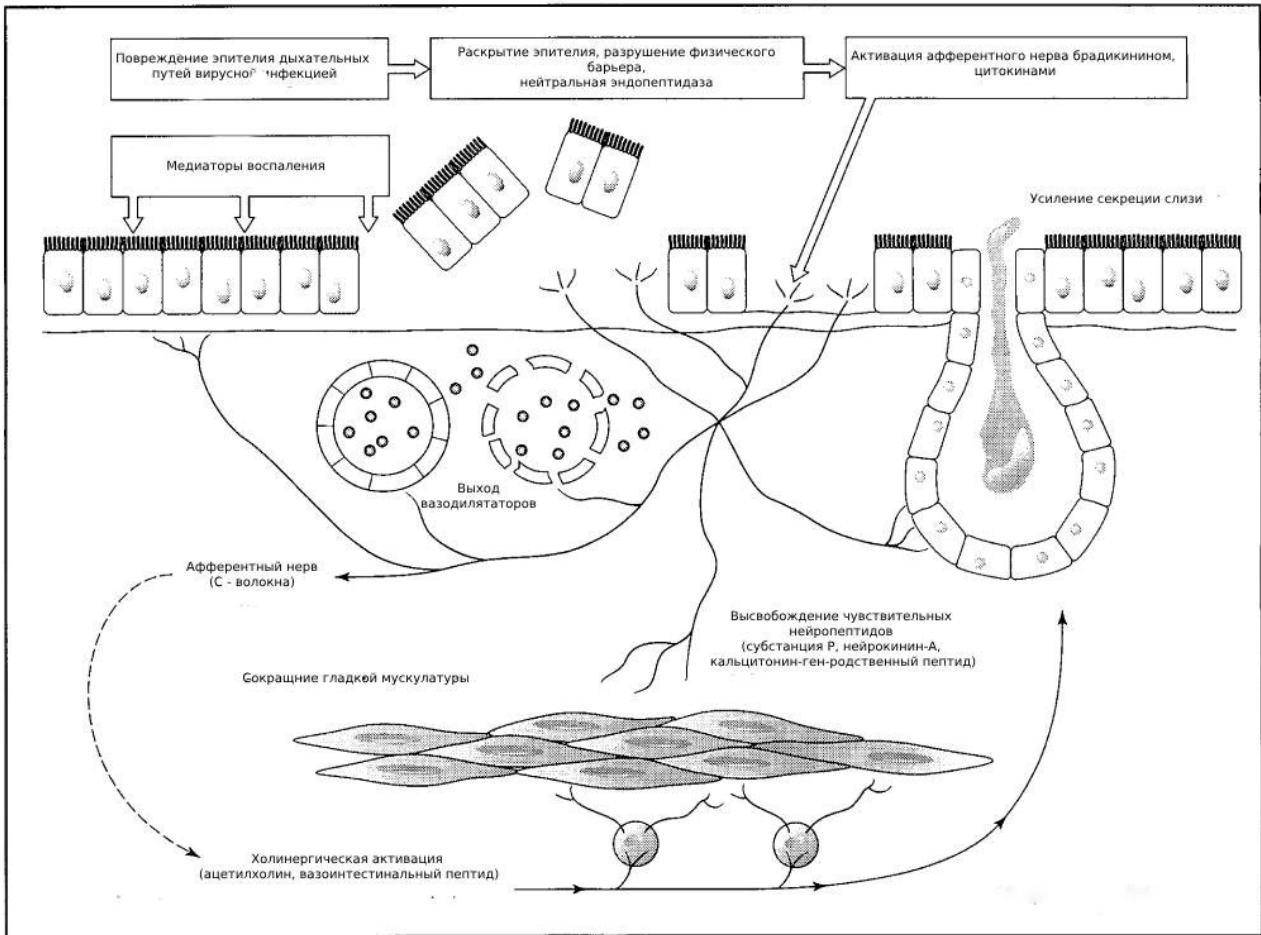


Рисунок 1 – Эффекты нейропептидов на бронхиальные сосуды и гладкую мускулатуру дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой [103].

Взаимодействие между сердечно-сосудистой и дыхательной системами человека является сложными. Различные паттерны кардиореспираторной связи могут представлять собой различные физиологические состояния или указывать на различные физические расстройства. Один тип кардиореспираторного взаимодействия связан с вегетативным контролем сердца, который можно оценить, анализируя вариабельность сердечного ритма (ВСР) [29,207].

Как упоминалось выше, БА прогрессирует с нарушением вегетативной функции при физической нагрузке. ВНС реагирует на стимулы, посылаемые мышцами, легкими и диафрагмой для снижения тонуса блуждающего нерва, что приводит к увеличению диаметра дыхательных путей. Это механический ответ на нервный стимул, который позволяет увеличить поток воздуха с последующим улучшением газообмена в ответ на увеличение метаболической потребности. Различные степени физического стресса могут вызывать изменения в

вегетативной модуляции у людей с БА. Во время физической нагрузки частота сердечных сокращений и сердечный выброс увеличиваются главным образом за счет вагусного воздействия. При переходе от интенсивной деятельности, включающей увеличение частоты сердечных сокращений более 100 ударов в минуту, увеличение симпатической активности необходимо для индукции тахикардии, а также для увеличения, как сократимости сердца, так и периферического сосудистого сопротивления. При максимальных физических нагрузках этот механизм вагусной абстиненции и симпатической активации, по-видимому, изменяется и относительно неэффективен у детей с астмой. Вагусная абстиненция, по-видимому, также происходит при субмаксимальных усилиях [117].

В настоящее время, смертность от бронхиальной астмы продолжает расти вопреки значительным успехам в диагностике и лечении заболевания. Помимо высокой смертности (более 2 млн. человек в год), проблемой является и уменьшение среднего возраста умерших. Также один из значимых факторов – частая внезапная смертность [6,22]. Одно из объяснений большой смертности у молодых людей (в том числе, и внезапная смерть) связано с внелегочными причинами, такими как нарушение сердечного ритма, инфаркт миокарда, острой сердечной недостаточностью, нарушением мозгового кровообращения. Научные данные говорят о том, что у пациентов с бронхиальной астмой встречаются практически все виды нарушений сердечного ритма, а также часто встречаются их сочетания [69]. Процент и характер тяжелой аритмии у больных с сильной дыхательной недостаточностью составляет 47%, что сопоставимо с показателем у пациентов с инфарктом миокарда. Аритмия служит распространенной причиной ухудшения состояния пациентов с бронхиальной астмой и отягощает прогноз течения болезни [6]. Практически всегда аритмия предшествует внезапной смерти. Несмотря на многочисленные попытки изучения механизма нарушений сердечного ритма у пациентов с бронхиальной астмой, получить полную картину развития аритмии в настоящий момент невозможно [6,8,24,69]. Сейчас крайне малоизученным остается вопрос прогнозирования нарушений сердечного ритма

до их клинических проявлений. Последние двадцать лет активно изучается взаимосвязь между смертью от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, внезапной смерти и смерти от аритмии, и состоянием вегетативной нервной системы [7,9,18,26,70]. Была выявлена корреляция между предрасположенностью к смертельным нарушениям сердечного ритма и повышением активности симпатической нервной системы или снижением активности парасимпатической. Эти данные повлекли за собой изучение количественных показателей вегетативного дисбаланса [65].

BCP является мерой кардиореспираторной связи и стала полезным неинвазивным инструментом для оценки вегетативного контроля сердца. Параметры, используемые при анализе BCP во временной области, такие как средний интервал сердечных сокращений (mean RR) и стандартное отклонение интервала сердечных сокращений (SDRR), могут отражать общую симпатическую и парасимпатическую активацию. Например, увеличение среднего RR показывает увеличение BCP, а SDRR измеряет, как эти интервалы RR изменяются со временем. С другой стороны, параметры, используемые в анализе частотной области, могут указывать на тенденцию симпатовагального баланса при изменении физиологических условий. Высокочастотная мощность BCP, которая может усиливаться при дыхании, свидетельствует о влиянии парасимпатической активации [15,16,65].

Исследование variability сердечного ритма, в настоящее время, все чаще применяется на практике, так как является несложной методикой и дает возможность оценить отдельную характеристику сердечной функции [46,77,201]. Измерения статистических и волновых характеристик сердечного ритма дают возможность оценить функционирование каналов симпатической и парасимпатической нервной системы, а выполнение оценки сердечного ритма при нагрузке дает информацию о вегетативных обеспечении и реактивности. Особый интерес к сердечному ритму связан также с возможным кардиотоксическим действием наиболее часто используемых в пульмонологии препаратов [196].

Пациенты с БАТТ – это, как правило, коморбидные, имеющие сопутствующую сердечно–сосудистую патологию и принимающие лекарственные препараты для её коррекции, это пациенты, которые имеют острую необходимость в приеме КДБА. Функциональная активность ВНС у таких больных будет зависеть от множества факторов. В этой связи изучение тонуса АНС в зависимости от тяжести и фенотипа заболевания представляет практический интерес с целью применением полученных знаний для коррекции этих расстройств [42].

К развитию хронического воспаления в стенке бронха приводят несколько механизмов [33]. Прежде всего, это развитие воспалительной реакции, их развитию могут способствовать инфекционные агенты, присутствующие в дыхательных путях пациента [34]. Третьим компонентом в патогенезе БА могут являться и токсичные агенты, такие как табачный дым и другие химические раздражители. Но, помимо этих трех компонентов, дополнительную реактивность бронхов обеспечивают «нейрогенные» факторы и дисбаланс звеньев вегетативной нервной системы [170,198].

Из–за локального воздействия агентов неинфекционной природы происходит высвобождение воспалительных нейромедиаторов, что, в свою очередь, запускает ряд патологических событий [6,7,193]. Раздражителями неинфекционной природы могут быть различные аллергены, химические вещества и прочее [144]. При воздействии этих агентов на окончаниях нервных клеток запускается сложный процесс с комплексным участием различных типов клеток иммунной системы, волокон периферической и центральной нервной систем и большого количества активных веществ [96,195].

Адаптивные механизмы дыхательной нервной системы опосредованы, в том числе, и вегетативной нервной системой. По данным ряда авторов центральные и периферические отделы вегетативной нервной системы являются одними из компонентов при формировании повышенной реактивности бронхов. Так при нарушении баланса в работе этой системы, возможно, ухудшение течения БА, более частое развитие осложнений и низкий контроль симптомов БА [22,175,204].

В состав нервных волокон, иннервирующих бронхи, входит 2 типа: А и С. С их помощью происходит афферентная передача импульсов. Бронхоспазм, который возникает вследствие сокращения гладкой мускулатуры, возникает, в том числе, и при участии нейропептидов – субстанции Р и нейрокинина А. Специфические рецепторы для этих нейропептидов находятся в нервных волокнах типа С [88,99,153,164]. Ноцицепторные нейроны также регулируют такие механизмы, как степень проницаемости сосудов, выработку антимикробных пептидов, мукоцилиарный клиренс, которые являются важными компонентами функционирования эпителия легких. Однако, эти механизмы нейроиммунных взаимодействий остаются мало изученными [88,181,191].

Особенно актуальными эти механизмы представляются в свете постоянного воздействия вредных веществ на иммунную систему лёгочной ткани [100]. Существует ряд исследований, в которых демонстрируется роль, иннервирующих лёгкие, нейронов в регуляции функции иммунных клеток при астме, хроническом обструктивном заболевании легких и легочных инфекциях [102,110].

По литературным данным VIP обладает мощным вазо– и бронходилатирующим эффектом. Было обнаружено, что в изолированных сегментах трахеи или бронхов VIP ослабляет констрикторный эффект гистамина, простагландина F_{2α}, эндотелина, лейкотриена D₄, калликреина и нейрокинина А [123,177,182].

Бронхолитический эффект VIP в бронхах человека почти в 100 раз сильнее, чем адренергическая дилатация изопротеренолом. Среди известных в настоящее время бронходилататоров VIP является наиболее сильным эндогенным бронхолитиком [168].

VIP также участвует в регуляции секреции слизи дыхательных путей. Нервные волокна высокой плотности экспрессирующие мРНК VIP и VPAC₂ были обнаружены в подслизистых железах дыхательных путей [111,124,205].

VIP является эндогенным медиатором, который участвует в поддержании гомеостаза эндокринной, нервной и иммунной систем [109,121,122].

В исследованиях было показано, что VIP способен снижать выработку медиаторов синовиального воспаления через сигнальные пути TLR [75,136], модифицировать функциональную способность лимфоцитов, индуцируя дифференцировку Th2 [82]. Учитывая полученные данные, можно предположить, что низкий уровень VIP в сыворотке крови может приводить к неадекватному функционированию иммунной системы. Роль эндогенного VIP в иммунной регуляции подтверждается тем фактом, что при некоторых воспалительных и аутоиммунных заболеваниях наблюдается снижение уровня VIP в сыворотке крови. Ряд авторов сообщает, что у пациентов с ЮА и ранним спондилоартритом в начале заболевания наблюдался низкий уровень VIP в сыворотке крови [60,182].

Описанные выше факты, а, именно, одинаковые патологические процессы нейрогенного воспаления и генетический индивидуальный полиморфизм генов нейрогенного воспаления, могут быть ключом к пониманию механизмов возникновения коморбидных состояний. Например, когда аллергические заболевания возникают в разных системах организма (дыхательная система, ЖКТ и др.), и связаны с психоневрологическими заболеваниями [56]. Выдвинута теория о том, что, наличие нейрогенного воспаления в определенном органе, при переходе из острой фазы в хроническую, повышает риск возникновения воспалительных заболеваний с таким же патогенезом в других органах [172]. Такому развитию патологического процесса могут способствовать внутренние факторы – перенос гистамина, субстанции P и прочих важных посредников генерализации нейрогенного воспаления (особенно важна возможность такого переноса через гематоэнцефалический барьер при его повреждении) [41]. Также развитию нейрогенного воспаления способствуют некоторые факторы окружающей среды с определенным неблагоприятным эффектом, такие как большое поступление в организм гистамина с продуктами питания. При наличии генетической предрасположенности к формированию нейрогенного воспаления у пациента эти факторы имеют наибольшее значение.

На основании вышеизложенного, выглядит крайне значимым обнаружение заболеваний, в патогенезе которых большую роль играют нейромедиаторы. Для

лучшего понимания патогенеза заболевания, для выработки методов профилактики и выбора тактики лечения больных, особенно у лиц с коморбидными состояниями, необходимо продолжать изучать особенности патологических и физиологических процессов нейрогенного воспаления на биохимическом и генетическом уровнях при заболевании различных систем организма [39,161,202,207,208].

1.5 Молекулярно–генетические маркеры развития бронхиальной астмы

Более 60 генетических локусов ассоциированы с развитием БА. Некоторые из них связаны с тяжелой БА. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) идентифицировали у детей и взрослых пять локусов, связанных с тяжелыми обострениями, и вовлекли несколько генов, участвующих в иммунных реакциях, включая *IL33*, *IL1RL1* и *CDHR3* [43,92,169,199]. GWAS сообщил о 24 локусах, которые были связаны с умеренной и тяжелой астмой, и дальнейший анализ показал, что один из локусов риска был связан с повышенной продукцией муцина. В ряде исследований изучалась экспрессия генов при персистирующей и тяжелой БА [92,95,128,159,177,191,199].

Недавно было проведено исследование, сравнивающее генетическую архитектуру астмы с началом в детстве и астмой у взрослых с использованием полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), было обнаружено, что генетический риск астмы у взрослых в значительной степени является подмножеством генетического риска развития астмы у детей – начало астмы, но с меньшими размерами эффекта в целом. Локус 17q12–23, который имел самую сильную связь с астмой во многих предыдущих GWAS, был высоко значимым в GWAS с началом в детстве, но не в GWAS с началом во взрослом возрасте [173,202,208].

В совокупности эти исследования показывают, что генетический риск выше при астме с началом в детском возрасте и, что на астму у взрослых в большей

степени влияет воздействие окружающей среды, а иммунные механизмы способствуют и тому, и другому [86,96,128,177].

БА – это мультифакторное заболевание, на развитие которого влияет множество факторов, один из таких факторов – полиморфизм генов, отвечающих за синтез цитокинов, метаболиты которых участвуют в патогенезе атопии [20].

Большое значение в развитии бронхиальной астмы и связанных с ней подтипов в большой степени зависит от активности ферментов системы детоксификации ксенобиотиков [187]. Ферменты детоксикации крайне важны, они обуславливают различные реакции у каждого индивида на неблагоприятное влияние окружающей среды. Самым большим разнообразием взаимодействий обладают гены глутатион-S-трансфераз, метаболиты которых включены во вторую фазу обеззараживания ксенобиотиков, они способствуют предотвращению окисления клеток организма, а также обеззараживанию и подготовке к выделению из организма веществ с токсичными и канцерогенными эффектами [137]. Относительно бронхиальной астмы интерес представляет ген *GSTP1*, который экспрессируется в большом количестве органов, в том числе, и в легких. Фактором комплексного воздействия служит то, что ген *GSTP1* расположен в локусе 11q13, который часто сцеплен с локусами атопических признаков. У гена *GSTP1* часто обнаруживается миссенс-мутация в 5 экзоне (rs1695), связанном с замещением изолейцина на валин в 105 аминокислоте пептида (Ile105Val). Эта миссенс-мутация меняет активность трансферазы, увеличивая ее для одних веществ и уменьшая для других. Такое многообразие генетических вариантов отвечает за различную активность трансфераз, что, в свою очередь, ведет к разной восприимчивости воздействия факторов, вызывающих заболевания, в том числе, астму [81,185]. Существует ряд исследований, в которых продемонстрирована корреляция между мутациями в 5 экзоне (rs1695) гена *GSTP1* с внешними проявлениями бронхиальной астмы. Активно изучается связь генетических мутаций и тяжести функциональных нарушений дыхательной системы, кожные аллергические тесты, повышенный уровень общего IgE и другие важные клиничко-патогенетические особенности

бронхиальной астмы. Однако в других исследованиях были получены противоречивые результаты и сделаны неоднозначные заключения [188].

Нейроиммунные взаимодействия широко изучаются при БА и при заболеваниях, характеризующихся гиперреактивностью дыхательных путей и воспалением. В нескольких исследованиях на мышах, сенсibilизированных к овалбумину, было показано, что ноцицепторные сенсорные нервы играют важную роль в развитии БА. Также было выявлено, что ноцицептивный ионный канал TRPA1 играет важную роль в стимуляции иммунными клетками цитокинов и гиперреактивности бронхов [183]. В других исследованиях на мышах было обнаружено, что при целенаправленной генетической абляции нейронов в яремных ганглиях блуждающего нерва значительно снижается бронхиальная гиперреактивность. В случаях, когда ноцицепторы были генетически удалены или фармакологически ингибированы с использованием блокатора натриевых каналов, инфильтрация иммунных клеток и гиперреактивность бронхов также уменьшались [90].

В настоящее время использование VIP в качестве биомаркера в повседневной клинической практике представляется сложным из-за трудоёмкости и низкой точности иммуноферментного анализа (ИФА). В связи с этим, были проведены исследования по поиску взаимосвязей между уровнем VIP в сыворотке крови и вариациями в последовательности ДНК гена *VIP* и как они были связаны с его экспрессией. Было показано, что генетические варианты гена *VIP* влияют на его уровень в сыворотке крови у пациентов с ранним артритом. Было показано, что пациенты с одним минорным аллелем локуса rs35643203 имели более низкий уровень VIP в сыворотке крови, чем гомозиготные пациенты по основному аллелю. Кроме того, у пациентов с одним минорным аллелем rs3823082 и rs7755568, была выявлена незначительная тенденция к низким показателям уровня VIP, чем у пациентов с двумя копиями основного аллеля. Была обнаружена связь между генотипом CC локуса rs688136 и более высоким уровнем VIP. Уровень VIP в сыворотке крови не может быть

полностью объяснён наличием описанных генетических вариаций, так как в процесс модуляции уровня VIP могут быть вовлечены и другие механизмы [182].

В геноме человека существует два гена, которые кодируют тахикинины – *TAC1* и *TAC3*. Ген *TAC1* кодирует четыре нейротрансмиттера тахикининового семейства – субстанцию Р, нейрокинин А, а также родственные пептиды: нейропептид К и нейропептид гамма. Нейротрансмиттеры взаимодействуют с нервными рецепторами и клетками гладкой мускулатуры. На сегодняшний день одним из главных медиаторов нейрогенного воспаления, который участвует в развитии отека слизистой оболочки, боли, гиперсекреции слизи и бронхоконстрикции, является субстанция Р [130,131]. Предыдущие исследования человеческой популяции в Северной Ирландии показали, что отдельные варианты rs2072100 гена *TAC1* были связаны с рассеянным склерозом [107]. При этом исследование I. Giegling [119] указывает на то, что варианты гена *TAC1* не оказывают существенного влияния на суицидальное поведение, но могут модулировать признаки агрессии у людей. Для гена *TAC1* было обнаружено несколько вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы. Полиморфный локус rs2072100 находится в интроне 1 гена *TAC1*, вследствие этого, он может влиять на модуляцию экспрессии данного гена [114], в связи с этим, представляется актуальным изучение ассоциации данного полиморфного локуса с клиническими проявлениями БА [166].

1.6 Применение модели «Дерево решений» для анализа медицинских данных

«Дерево решений» — это непараметрический алгоритм обучения, который используется как для задач классификации, так и для задач регрессии. Он имеет иерархическую древовидную структуру, которая состоит из корневого узла, ветвей, внутренних узлов и конечных узлов.

«Дерево решений» начинается с корневого узла, который не имеет входящих ветвей. Исходящие ветви от корневого узла затем направляются во внутренние узлы, также известные как узлы принятия решений. На основе

доступных функций оба типа узлов выполняют оценку для формирования однородных подмножеств, которые обозначаются конечными узлами. Листовые узлы представляют все возможные результаты в наборе данных. Структура блок-схем создает легко усваиваемое представление о принятии решений, позволяя различным группам в организации лучше понять, почему было принято решение.

Обучение деревьев классификации применяет метод 'разделяй и властвуй', чтобы найти оптимальные точки разделения в дереве. Этот процесс разделения затем продолжается рекурсивно сверху вниз до тех пор, пока большинство или все записи не будут присвоены определенным классам. Возможность классификации всех данных в однородные наборы сильно зависит от сложности структуры дерева решений. Маленькие деревья могут легче достичь чистых листовых узлов, где данные принадлежат одному классу. Однако с увеличением размера дерева становится сложнее сохранить эту чистоту, что часто приводит к тому, что в некоторые поддеревья попадает недостаточно данных. Этот процесс, называемый фрагментацией данных, часто приводит к переобучению. В итоге, в случае деревьев классификации, предпочтение отдается более компактным деревьям. Иными словами, деревья классификации должны усложняться только в случае необходимости, поскольку самое простое объяснение часто является лучшим. Чтобы уменьшить сложность и предотвратить переоснащение, обычно используется обрезка; это процесс, который удаляет ветви, разделяющиеся на объекты с низкой важностью. Затем соответствие модели можно оценить в процессе перекрестной проверки.

Другой способ, которым деревья классификации могут поддерживать свою точность, — это формирование ансамбля с помощью алгоритма случайного леса; этот классификатор предсказывает более точные результаты, особенно когда отдельные деревья не коррелируют друг с другом.

Хотя существует несколько способов выбора наилучшего атрибута в каждом узле, два метода, получение информации и примесь Джини, действуют как популярный критерий разделения для моделей дерева классификации. Они

помогают оценить качество каждого условия тестирования и то, насколько хорошо оно сможет классифицировать образцы по классам.

Энтропия и получение информации. Трудно объяснить получение информации без обсуждения энтропии. Энтропия — концепция, вытекающая из теории информации, которая измеряет нечистоту выборочных значений. Он определяется по следующей формуле, где:

$$\text{Формула энтропии Entropy (S)} = - \sum p(c) \log_2 p(c) \quad (1)$$

- S представляет собой набор данных, для которого рассчитывается энтропия.

- c представляет классы в наборе, S.

- $p(c)$ представляет долю точек данных, принадлежащих классу c, к общему количеству точек данных в наборе, S.

Значения энтропии могут находиться в диапазоне от 0 до 1. Если все выборки в наборе данных S принадлежат одному классу, то энтропия будет равна нулю. Если половина выборок относится к одному классу, а другая половина к другому классу, энтропия будет максимальной, равной 1. Чтобы выбрать лучший признак для разделения и найти оптимальное дерево решений, атрибут с наименьшим значением следует использовать как количество энтропии. Прирост информации представляет собой разницу в энтропии до и после разделения по данному атрибуту. Атрибут с наибольшим приростом информации даст наилучшее разделение, поскольку он лучше всего справляется с классификацией обучающих данных в соответствии с его целевой классификацией. Прирост информации обычно представляется следующей формулой:

$$\text{Gini Impurity} = 1 - \sum_i (p_i)^2 \quad (2)$$

Примесь Джини — вероятность неправильной классификации случайных точек данных в наборе данных, если они были помечены на основе распределения классов набора данных. Подобно энтропии, если набор S является чистым, т.е. принадлежащий одному классу), то его примесь равна нулю [74].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное клиническое исследование по изучению клинико–фенотипических особенностей бронхиальной астмы тяжёлого течения в зависимости от характера вегетативных нарушений и уровня нейрпептидов.

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического Комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- наличие диагноза БА продолжительностью не менее 6 месяцев;
- возраст старше 18 лет;
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование были:

- иные заболевания дыхательной системы, кроме БА, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом;
- тяжелые сопутствующие заболевания печени и почек с развитием печеночной или почечной недостаточности, сахарный диабет, онкологические заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани;
 - беременность и лактация;
 - наличие в анамнезе психических заболеваний.

2.1 Дизайн исследования

Для решения поставленных в исследовании задач проведено обследование и выкопировка данных из 174 медицинских карт стационарных больных с бронхиальной астмой среднетяжёлого и тяжёлого течения, находящихся на стационарном лечении в отделении аллергологии и иммунологии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Всем пациентам была представлена подробная информация о планирующемся исследовании, после

ознакомления с которой, больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Метод проспективного анализа включал выкопировку данных текущей медицинской документации (истории болезни), анкетирование пациентов, направленное на определение качества жизни пациентов, социального статуса, рода деятельности, социально-бытовых условий, наличия признаков вегетативных изменений и нарушений, а также определения контроля над симптомами бронхиальной астмы. Основную группу составили пациенты с тяжёлой бронхиальной астмой – 80 человек, группа сравнения – больные со среднетяжёлым течением БА (94 человека). Степень тяжести БА была определена в соответствии с необходимым объемом базисной терапии для достижения контроля над симптомами заболевания [62,120].

В соответствии с материалами Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA 2021–2022гг.) выделены основные фенотипы бронхиальной астмы: 1) Астма с поздним дебютом – пациенты с началом заболевания в возрасте 40 лет и старше; 2) Астма с фиксированной бронхиальной обструкцией – при индексе Тиффно менее 0,7 от должного; 3) Астма в сочетании с ожирением – пациенты с ИМТ ≥ 30 кг/м². При отборе пациентов также были определены больные с аллергическим и неаллергическим фенотипами БА, но в связи с тем, что они были представлены единичными случаями в группе с БАТТ, то для сопоставимости групп исследования, они были исключены.

Также в исследование вошли 44 человека (контрольная группа), не страдающие бронхиальной астмой и не имевшие любых других хронических заболеваний. Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов с бронхиальной астмой. Данной категории обследуемых был проведён анализ уровня нейропептидов (субстанции Р и вазоинтестинального пептида) в плазме крови.

Дизайн исследования схематично продемонстрирован на рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования.

2.2 Анкетирование и клинико–функциональное исследование

Всем пациентам с бронхиальной астмой был проведён комплекс клинических, лабораторных и функциональных методов исследования. Проведён подробный сбор анамнеза, в том числе, аллергологического. Оценка контроля симптомов бронхиальной астмы с помощью совместного с пациентом проведения ACQ теста [176]. Опросник состоит из 5 вопросов о частоте и степени выраженности симптомов астмы за последнюю неделю. Общий индекс по опроснику ACQ–5 может варьировать от 0 – полностью контролируемая астма до 6

– абсолютно неконтролируемая астма. Значение ACQ-5 $<0,75$ достоверно свидетельствует о хорошем контроле бронхиальной астмы, а ACQ-5 > 1.5 говорит о неконтролируемом течении заболевания (Рисунок 3) [148].

Обведите кружком номер ответа, который лучше всего отражает Ваше состояние в течение последней недели.

1.	В среднем, как часто за последнюю неделю Вы просыпались ночью из-за астмы ?	0	Никогда
		1	Очень редко
		2	Редко
		3	Несколько раз
		4	Много раз
		5	Очень много раз
		6	Не мог(-ла) спать из-за астмы
2.	В среднем, насколько сильны были симптомы астмы , когда Вы просыпались утром в течение последней недели?	0	Симптомов не было
		1	Очень слабые симптомы
		2	Слабые симптомы
		3	Умеренные симптомы
		4	Довольно сильные симптомы
		5	Сильные симптомы
		6	Очень сильные симптомы
3.	В целом, насколько Вы были ограничены в своих профессиональных и повседневных занятиях из-за астмы в течение последней недели?	0	Совсем не ограничен (-а)
		1	Чуть-чуть ограничен (-а)
		2	Немного ограничен (-а)
		3	Умеренно ограничен (-а)
		4	Очень ограничен (-а)
		5	Чрезвычайно ограничен (-а)
		6	Полностью ограничен (-а)
4.	В целом, была ли у Вас одышка из-за астмы в течение последней недели?	0	Одышки не было
		1	Очень небольшая
		2	Небольшая
		3	Умеренная
		4	Довольно сильная
		5	Сильная
		6	Очень сильная
5.	В целом, какую часть времени в течение последней недели у Вас были хрипы в груди ?	0	Никогда
		1	Очень редко
		2	Редко
		3	Иногда
		4	Значительную часть времени
		5	Подавляющую часть времени
		6	Все время

Рисунок 3 – ACQ – тест.

Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника изучения качества жизни SF-36 [148].

Всем пациентам с БА проведён общий анализ крови, который включал в себя определение относительного и абсолютного количества лейкоцитов,

эритроцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов периферической крови, гемоглобина, СОЭ. Проведён биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, общего билирубина, глюкозы и холестерина. Проанализирована концентрация общего иммуноглобулина класса IgE методом иммуноферментного анализа на аппарате Lazurite [43]. Спирометрия проводилась на аппарате MIR Spirobank II Basic и оценивались следующие показатели: ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС25, МОС50, МОС75, индекса Тиффно. Оценка пиковой скорости выдоха выполнялась с помощью пикфлоуметра Omron PFM–20. Определение сатурации кислорода проводилось пульсоксиметром ChoiceMMed MD300C5.

Оценка признаков вегетативных изменений и нарушений оценивалась при анкетировании с помощью вопросника для выявления признаков вегетативных изменений (Таблица 1) и схемы исследования для выявления признаков вегетативных нарушений (Таблица 2).

2.3 Исследование вегетативной нервной системы

Таблица 1 – Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений, (заполняется пациентом, подчеркивая «Да» или «Нет» и нужное слово в тексте, при необходимости) [17]

№/	Содержание вопроса	Ответ «Да»	Ответ «Нет»	Баллы
1	Характеристика изменения окраски и состояния кожных покровов			
	а) «сосудистое ожерелье»: (пятнистая гиперемия на шее, лице и груди при внешнем осмотре)	«Да»	«Нет»	5
	б) окраска кистей, стоп: обычная, изменена – бледные, гиперемированные, цианотичные (acroцианоз), «мраморные» – имеющиеся изменения подчеркнуть	«Да»	«Нет»	5

Продолжение таблицы 1

2	Оценка дермографизма, выявленного на передней поверхности грудной клетки, стойкий – более 10 мин (красный, розовый, белый, возвышающийся)	«Да»	«Нет»	4
3	Оценка степени потливости: а) локальные повышение потливости (выраженная влажность ладоней, стоп, подмышечных впадин или какой-либо другой части тела); б) генерализованная потливость (повышенная диффузная влажность всех перечисленных выше областей, а также кожных покровов в целом – область груди, спины, живота и т.п.)	«Да»	«Нет»	4
4	Наличие изменений температуры: а) субфебрилитет (постоянное повышение температуры в пределах 37–38*С) б) подъемы температуры, возникающие внезапно при отсутствии соматических заболеваний	«Да»	«Нет»	6
5	Наличие ухудшений самочувствия при смене погоды	«Да»	«Нет»	7
6	Наличие плохой переносимости холода, жары, духоты	«Да»	«Нет»	4
7	Лабильность АД (указание в анамнезе и при двукратном измерении): в начале и конце осмотра–различия не менее 20–30 мм рт. ст.	«Да»	«Нет»	8
8	Лабильность сердечного ритма (колебания пульса в начале и конце осмотра 10 мм в 1 мин)	«Да»	«Нет»	8
9	Наличие гипервентиляционного синдрома (нарушение глубины и частоты дыхания, чувство «нехватки» воздуха)	«Да»	«Нет»	8
10	Нарушение функции желудочно–кишечного тракта (при отсутствии органической патологии)	«Да»	«Нет»	6

Продолжение таблицы 1

11	Наличие вегетососудистых кризов, мигреней, склонности к обмороку	«Да»	«Нет»	10
12	Наличие: повышенной тревожности, раздражительности, гневливости, несдержанности, чувства беспокойства, страха, резкой смены настроения, астении	«Да»	«Нет»	7
13	Повышенная нервно–мышечная возбудимость, симптом Хвостека, склонность к мышечным спазмам, карпопедальные судороги, «сведение» пальцев кистей, стоп, рука «акушера», нога «балерины», «кramпии» – нужное подчеркнуть	«Да»	«Нет»	6

Математическая обработка результатов такого анкетного исследования свидетельствует о том, что общая сумма баллов, полученная при изучении признаков по вопроснику, у здоровых лиц не должна превышать 15, в случае же превышения можно говорить о наличии СВД [16].

Таблица 2 – Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений, (заполняется врачом при профосмотре на амбулаторно–поликлиническом приёме) [17]

№/№	Содержание вопроса	Ответ «Да»	Ответ «Нет»	Баллы
1	Характеристика изменения окраски и состояния кожных покровов			
	а) «сосудистое ожерелье»: (пятнистая гиперемия на шее, лице и груди при внешнем осмотре)	«Да»	«Нет»	5
	б) окраска кистей, стоп: обычная, изменена – бледные, гиперемированные, цианотичные (acroцианоз), «мраморные» – имеющиеся изменения подчеркнуть	«Да»	«Нет»	5
2	Оценка дермографизма, выявленного на передней поверхности грудной клетки, стойкий – более 10 мин (красный, розовый, белый, возвышающийся)	«Да»	«Нет»	4

Продолжение таблицы 2

3	Оценка степени потливости: а) локальные повышение потливости (выраженная влажность ладоней, стоп, подмышечных впадин или какой-либо другой части тела);	«Да»	«Нет»	4
	б) генерализованная потливость (повышенная диффузная влажность всех перечисленных выше областей, а также кожных покровов в целом – область груди, спины, живота и т.п.)	«Да»	«Нет»	5
4	Наличие изменений температуры: а) субфебрилитет (постоянное повышение температуры в пределах 37–38*С)	«Да»	«Нет»	6
	б) подъемы температуры, возникающие внезапно при отсутствии соматических заболеваний	«Да»	«Нет»	7
5	Наличие ухудшений самочувствия при смене погоды	«Да»	«Нет»	4
6	Наличие плохой переносимости холода, жары, духоты	«Да»	«Нет»	4
7	Лабильность АД (указание в анамнезе и при двукратном измерении): в начале и конце осмотра–различия не менее 20–30 мм рт. ст.	«Да»	«Нет»	8
8	Лабильность сердечного ритма (колебания пульса в начале и конце осмотра 10 мм в 1 мин)	«Да»	«Нет»	8
9	Наличие гипервентиляционного синдрома (нарушение глубины и частоты дыхания, чувство «нехватки» воздуха)	«Да»	«Нет»	8
10	Нарушение функции желудочно–кишечного тракта (при отсутствии органической патологии)	«Да»	«Нет»	6
11	Наличие вегетососудистых кризов, мигреней, склонности к обмороку	«Да»	«Нет»	10
12	Наличие: повышенной тревожности, раздражительности, гневливости, несдержанности, чувства беспокойства, страха, резкой смены настроения, астении	«Да»	«Нет»	7
13	Повышенная нервно–мышечная возбудимость, симптом Хвостека, склонность к мышечным спазмам, карпопедальные судороги, «сведение» пальцев кистей, стоп, рука «акушера», нога «балерины», «кramпии» – нужно подчеркнуть	«Да»	«Нет»	6

Вариабельность сердечного ритма (BCP) оценивалась методом Холтеровского мониторирования ЭКГ (24 часа) (критерий оценки индекс LF/HF) при помощи аппаратно–компьютерного комплекса «Кардиотехника–4000 АД», АОЗТ «ИНКАРТ» (Санкт–Петербург).

Изменение интервалов между зубцами R на кардиограмме изучают при кратковременной или долговременной (в течение 24 ч и более) записях ЭКГ. На сегодняшний день известны временной, частотный или спектральный анализ variability сердечного ритма, а также геометрический и нелинейный анализы.

Под временным анализом variability сердечного ритма понимают статистический анализ изменений продолжительности последовательных интервалов R–R на синусовом ритме. При статистической обработке данных о variability сердечного ритма вычисляются два показателя: длительность интервалов R–R и разность в продолжительности соседних интервалов R–R. Для диагностики variability соседних интервалов R–R, чаще всего, рассчитывают: NN50, pNN50, RMSSD. Параметр SDNN (мс) выражает стандартное отклонение длительностей интервалов R–R за все время проведения исследования ЭКГ; SDANN (мс) выражает стандартное отклонение длительности интервалов R–R за время проведения ЭКГ исследования измеряет разброс значений этих интервалов; SDANN (мс) представляет собой стандартное отклонение усредненных значений интервалов R–R за каждые 5 минут исследования; индекс SDNN (мс) – это среднее значение стандартных отклонений для всех пяти минутных промежутков на протяжении всего исследования. Этот показатель служит обобщающим для всего исследования, описывает variability сердечного ритма в целом и подвержен влиянию симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [25,29].

Необходимо обратить внимание, что описанные выше параметры variability сердечного ритма все еще не приведены к единому стандарту. На основании этого, ряд исследователей используют собственные пороговые значения для каждого параметра. Так, Т.И. Елисеева и соавт. [25] рассчитали

следующие нормальные характеристики ВСР: SDNN 141 ± 38 мс, SDNN index 54 ± 15 мс, SDANN index 127 ± 35 мс, RMSSD 27 ± 12 мс.

1) полный спектр частоты [мс^2], характеризующей ВСР (Total Power) – 0,0–0,4 Гц. Полагают, что этот показатель является интегральным и отражает воздействия обоих отделов АНС. При этом увеличение симпатических влияний приводит к уменьшению общей мощности спектра, а активация вагуса к обратному воздействию;

2) очень низкие частоты [мс^2] (Very Low Frequency – VLF) – 0,0033–0,04 Гц. Физиологические факторы, влияющие на мощность колебаний ЧСС в этих диапазонах, не вполне ясны. Предполагают, что они зависят от изменения активности ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, концентрации адреналина и норадреналина в крови, а также от системы терморегуляции;

3) низкие частоты [мс^2] (Low Frequency – LF) – 0,04–0,15 Гц.

Физиологическая интерпретация данного показателя также неоднозначна. Считается, что на мощность колебаний ЧСС в этом диапазоне оказывают влияние как парасимпатический, так и симпатический отделы АНС. Происходит это в основном через барорефлекс и регуляцию сосудистого тонуса;

4) высокие частоты [мс^2] (High Frequency – HF) – 0,15–0,4 Гц.

В этом диапазоне мощность колебаний ЧСС определяется изменениями тонуса парасимпатической нервной системы при дыхании.

5) если спектральную мощность вычислять в 24–часовом интервале, можно выделить еще один диапазон – сверхнизкие частоты [мс^2] (Ultra Low Frequency – ULF) – менее 0,0033 Гц.

Предполагают, что они модулируются активностью ренин–ангиотензиновой системы.

6) СВВР – средневзвешенной вариации ритмограммы. Параметр СВВР является количественной характеристикой вариабельности ритма сердца на исследуемом участке: чем меньше СВВР, тем более низкой можно считать ВСР. СВВР – параметр, учитывающий как распределение ЧСС в течение суток, так и связь между ЧСС и величиной сопутствующей этой ЧСС синусовой аритмии [25].

Определение уровня субстанции Р (ИФА набор Human Substance P, SP ELISA Kit, CSB) и вазоинтестинального пептида (ИФА набор Human Vasoactive Intestinal Peptide, VIP) в плазме крови проводили методом ИФА. Данное исследование выполнено в клиничко–диагностической лаборатории «МедиаЛаб» г. Уфа.

2.4 Молекулярно–генетическое исследование

Исследование проводилось на базе «Отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных» ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Для поиска молекулярно–генетических маркеров риска развития бронхиальной астмы было обследовано 104 пациента.

Образцы ДНК выделялись из лимфоцитов периферической венозной крови больных. Кровь набирали в пробирки со стандартным консервантом (глюгицир) в соотношении 4:1. Образцы крови хранили при температуре +4°С не более месяца. Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно–хлороформной экстракции с небольшими модификациями (микрометод) [154].

ДНК экстрагировали путем экстракции клеток с забуференным фенолом (200 мкм меркаптоэтанола в 50 мл фенол–Трис – HCl, pH=7,8), смесь хлороформа и фенола (1:1) и хлороформом (2 мл изоамилового спирта в 48 мл хлороформа). Осажденный образец ДНК дважды промывали 70% этанолом для очистки солей. Этанол затем удаляли из пробирки. После сушки осадок ДНК растворяли в деионизированной бидистиллированной воде. Раствор ДНК хранили при –70 С.

Генотипирование полиморфных локусов генов *VIP*, *TAC1*, *VIPR1* и *TACR1* (Таблица 3) проводили методом полимеразной цепной реакцией в реальном времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и локус–специфичных меченых олигонуклеотидных ДНК–зондов на амплификаторе RotorGeneQ производства QIAGEN в автоматическом режиме.

Соответствие распределения частоты генотипов и аллелей теоретически ожидаемому по закону Харди–Вайнберга проверяли методом χ^2 [27,154].

Таблица 3 – Характеристика изученных локусов и условий их анализа

№	Локус гена	Нуклеотидная последовательность в локусе	Флуоресцентно–меченые зонды
1	rs896	CACTACCCTATTCTCTCTTTACGCTTAGTTATC AGCTTTT[C/T]AAAGTGGGTATTCTGGAGTTT TTGTTTGGAGAGCACACCTATCTTAGTGGTTCC CC	C–FAM T–VIC
2	rs3823082	TGTGGTAGAАCTATTCAGATAGAACCATTTT[G /A]TTTAGTTATCAAAGCAACGCAGGAGCTGTA TTTAAACAGATTTACAGAGAАCTAАTAGC	G–FAM A–VIC
3	rs 3771829	GTTTGTGTGGTCTCTTGGCCTGGGCTT[C/G]AA GGAGAAATTGTTAGGTCAATGGTAT CTCACCAGGCTAGAAGTAGCTTGAGTCAGGGA TTGGGGTTAGC	C–FAM G–VIC
4	rs 2072100	CGGATGAACCAAGATCAAAAACATAAGGACT[A/G]AAGTCTCACCTGTACCGGTTAGGCGAGAG AATCGCGTCCCAAAGATTCTCCAACCCTCTTCT CCCTG	A–FAM A–VIC

2.5 Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics. Распределение на соответствие нормальному проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном переменные представлялись в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$). Статистическую значимость оценивали при помощи многократной генерации выборок методом Монте–Карло (bootstrap). При сравнении более чем двух групп

применяли поправку Холма–Бонферрони на множественные сравнения. Результаты анализа по методу Монте–Карло записывали с помощью доверительного интервала для разности средних (95%CI) и статистическую значимость (p). Для сравнения двух (использовали t–критерий Стьюдента) и трёх групп (однофакторный дисперсионный анализ) по количественным показателям (при нормальном распределении) или U–критерий Манна–Уитни и критерий Краскела–Уоллиса (при ненормальном распределении). Для анализа корреляций применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Риск развития и ассоциации молекулярно–генетических маркеров с клинической формой и прогнозом оценивали с использованием показателя «соотношение шансов» (OR). $OR > 1$ рассматривался как фактор, повышающий вероятность возникновения заболевания и/или особенности течения («Фактор риска»), $OR < 1$ – как понижающий такую вероятность («протективный фактор»), $OR = 1$ – отсутствие влияния [27].

Оценка диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании определенного исхода проводилась с помощью ROC–анализа. Для прогнозирования бинарной переменной по исходным значениям нескольких показателей применялся метод бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Прогноз тяжести БА оценивался при помощи модели «Дерево решений», построенной с помощью библиотеки Scikit–learn в программе Jupyter notebook на языке Python 3.9.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

3.1 Клинико–фенотипическая и демографическая характеристика больных

Нами проанализированы результаты анкетирования и обследования 174-х пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой БА в возрасте от 18 до 70 лет. Среди них женщин – 124 (71,3%), мужчин – 50 (28,7%).

В качестве основной группы отобраны 80 пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой (I группа – БАТТ), среди них женщин – 56 человек (70,0%), мужчин – 24 (30,0%). В группу сравнения (II группа – БАСТ) вошли 94 пациента, сопоставимые по полу и возрасту с I группой, среди них женщин – 68 (72,3%), мужчин – 26 (27,6%).

Отобранные пациенты с БАТТ и БАСТ (n=174), в соответствии с классификацией, представленной в GINA 2021, в качестве объектов исследования были представлены тремя фенотипами: БА в сочетании с фиксированной бронхиальной обструкцией – 23,0% (40 пациентов), БА с поздним дебютом – 39,1% (68 пациентов), БА в сочетании с ожирением – 37,9% (66 пациентов).

Соответственно в I группе:

- БА с фиксированной бронхиальной обструкцией – 32 пациента (40%);
- БА с поздним дебютом – 32 пациента (40,0%);
- БА в сочетании с ожирением – 16 пациентов (20,0%);

и во II группе:

- БА в сочетании с фиксированной бронхиальной обструкцией 8 пациентов (8,5%);
- БА с поздним дебютом – 36 пациентов (38,3%);
- БА в сочетании с ожирением – 50 пациентов (53,2%);

Средний возраст пациентов I группы (БАТТ) составил – $57,27 \pm 1,13$ лет. Среди них женщин было – 56 (70%), мужчин – 24 (30%), что сопоставимо со II

группой пациентов (БАСТ). Средний возраст обследуемых II группы составил $58,41 \pm 0,9$ лет.

Анализ социально–демографических характеристик не выявил статистически значимых различий у пациентов с БАТТ и БАСТ. В обеих группах большинство обследуемых проживало в городской среде. Больше половины обследуемых в обеих группах не имели работы. Пациенты I и II групп в большем проценте случаев имели среднеспециальное образование. Однако число пациентов с БАТТ с высшим образованием оказалось несколько меньше, чем в группе с БАСТ – 17,50% и 27,70% соответственно. Социально–бытовые условия в обеих группах были примерно одинаковыми. В группе с БАСТ пациентов, которые оценили свои условия на максимальную оценку, оказалось несколько больше, чем в группе с БАТТ и составило 29,78%. Пациенты с БАТТ в повседневной жизни статистически значимо чаще испытывали стресс – 62,50% случаев, в то время как в группе с БАСТ – у 31,91% обследуемых ($p=0,01$). (Таблица 4).

Таблица 4 – Социально–демографическая характеристика больных с БАТТ и БАСТ

Показатель	Варианты ответов	Тяжесть				Ф	р
		БАТТ N=80		БАСТ N=94			
		N	%	N	%		
Проживание	Город	50	62,50	50	53,20	1,53	0,142
	Сельская местность	30	37,50	44	46,80		
Пол	Жен	56	70,00	68	72,30	0,12	0,431
	муж	24	30,00	26	27,60		
Наличие работы	Нет	44	55,00	54	59,60	1,77	0,122
	Есть	36	45,00	30	32,00		
Работа в ночную смену	Нет	30	83,33	50	92,60	0,84	0,281
	Есть	6	16,70	4	7,40		
Образование	Среднеспециальное	66	82,50	68	72,30	2,52	0,083

Продолжение таблицы 4

	Высшее	14	17,50	26	27,70		
Социально– бытовые условия	2	0	0,00	2	2,12	0,001	0,984
	3	20	25,00	25	26,59		
	4	36	45,00	39	41,48		
	5	24	30,00	28	29,78		
Наличие стресса	Нет	30	37,50	64	68,08	14,46	0,012
	Да	50	62,50	30	31,91		

Анализ влияния времени года, времени суток, физической нагрузки, приёма пищи и менструального цикла на усиление респираторных симптомов не показал статистически значимых различий между пациентами с БАТТ и БАСТ. В обеих группах большинство обследуемых не связывало усиление респираторных симптомов с каким–то определённым временем года. Также не было выявлено взаимосвязи ухудшения состояния со временем суток между пациентами с БАТТ и БАСТ. Однако обследуемые с тяжёлой БА значимо реже отмечали ухудшение состояния БА во время приема пищи – 46,25%, в сравнении с пациентами со среднетяжёлым течением – 68,00% ($p=0,003$). В группе больных с тяжёлым течением обострение БА чаще возникало в отпуске – 65,00%, чем в группе со среднетяжёлым течением БА – 34,10% ($p=0,012$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная оценка факторов, влияющих на течение бронхиальной астмы

Фактор	Варианты ответов	Тяжесть				φ	p
		БАТТ N=80		БАСТ N=94			
		N	%	N	%		
Сезон обострений	Зима	4	5,00	16	41,00	1,45	0,231
	Весна	6	7,50	6	6,38		
	лето	4	5,00	0	0,00		
	осень	6	7,50	2	2,13		

Продолжение таблицы 5

	Не зависит от времени года	60	75,00	70	74,47		
Худшее время суток	Утро	6	7,50	8	8,5	1,48	0,223
	День	14	17,50	13	13,83		
	Ночь	10	12,50	11	11,7		
	Всегда	50	62,50	62	65,95		
Ухудшение состояния при физической нагрузке	нет	6	7,50	12	12,76	1,54	0,192
	да	74	92,50	82	87,23		
Ухудшение состояния во время еды	нет	43	53,75	30	31,91	8,34	0,003
	да	37	46,25	64	68,00		
Влияние менструального цикла на течение БА	Усиление симптомов	1	1,25	2	2,13	1,82	0,181
	Не влияет	79	98,75	92	97,87		
Ухудшение состояния в отпуске	Нет	28	35,00	62	65,90	23,19	0,012
	Есть	52	65,00	32	34,10		

В результате сравнительного анализа наличия сопутствующей патологии между пациентами с БАТТ и БАСТ было выявлено, что в I группе в 70,00% случаев встречался отёк Квинке, во II группой – 78,72%. Наличие аллергических реакций в анамнезе пациенты с БАТТ отметили в 60,00% случаев, а пациенты с БАСТ – в 53,19%. Желудочно–кишечные заболевания в группе у пациентов с БАТТ были определены в 65,00% случаев, что сопоставимо с группой с БАСТ – 61,70%. Наличие различных заболеваний ЛОР–органов в I группе составило 66,25%, во II группе – 70,21%. Сравнительный анализ наличия сопутствующей патологии в зависимости от степени тяжести БА не показал существенных различий в сравниваемых группах (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика групп больных с тяжёлой и среднетяжёлой БА по наличию сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Варианты ответа	БАТТ N=80		БАСТ N=94		U	p
		N	%	N	%		
Наличие Отека Квинке	Нет	56	70,00	74	78,72	2,51	0,112
	Да	24	30,00	20	21,27		
Наличие аллергической реакции в анамнезе	Нет	32	40,00	44	46,80	1,35	0,164
	Да	48	60,00	50	53,19		
Аллергические реакции у родственников	Нет	58	72,50	46	48,93	8,16	0,003
	Да	22	27,50	48	51,06		
Наличие заболеваний желудочно– кишечного тракта	Нет	28	35,00	36	38,29	1,01	0,192
	Да	52	65,00	58	61,70		
Наличие заболеваний ЛОР органов	Нет	27	33,75	28	29,78	0,94	0,211
	Да	53	66,25	66	70,21		

Изучение потребности в приёме пероральных ГКС выявило, что пациенты с БАТТ в 27,5% случаев принимали пероральные глюкокортикоиды, что чаще, чем в группе пациентов с БАСТ – 2,1% ($p=0,01$) (Рисунок 4).

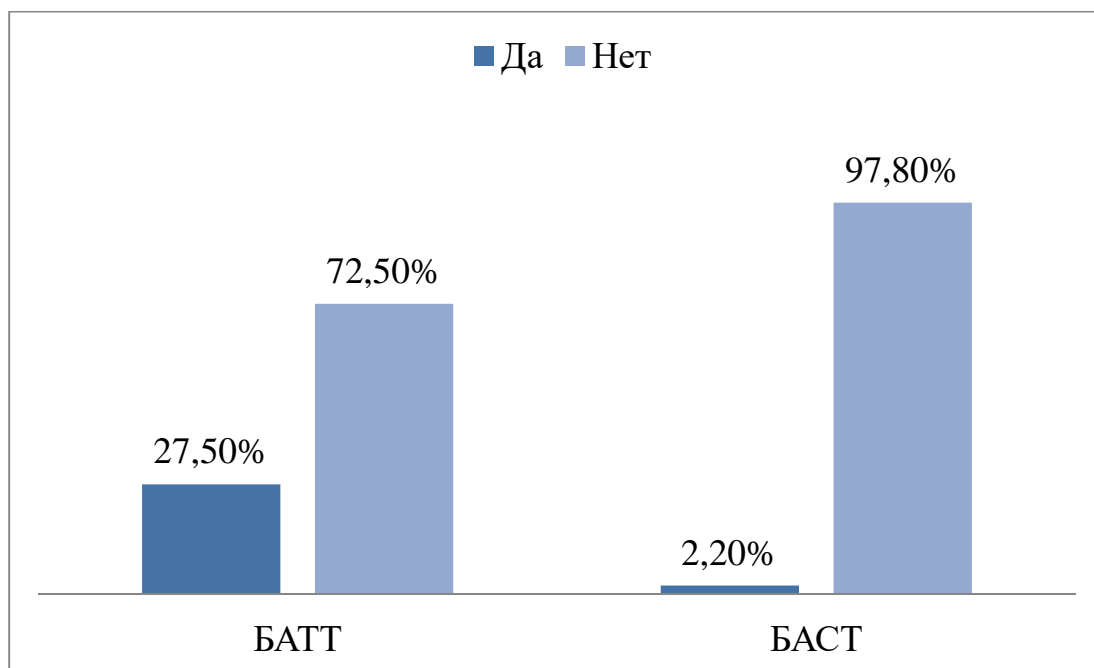


Рисунок 4 – Потребность приёма пероральных глюкокортикоидов в зависимости у пациентов с бронхиальной астмой.

Сравнительный анализ клинико–функциональных показателей в группе пациентов с тяжёлой БА и среднетяжёлой БА показал, что обострение БА чаще происходит в группе с БАТТ – $6,03 \pm 0,38$, что статистически значимо чаще, чем в группе с БАСТ – $2,74 \pm 0,09$ ($p=0,001$). У пациентов с БАТТ стаж заболевания БА оказался выше, и составил – $14,47 \pm 1,13$ лет, в сравнении с группой пациентов с БАСТ – $10,96 \pm 0,87$ лет ($p=0,010$). Закономерно хуже показатели функции внешнего дыхания у пациентов с БАТТ, так ОФВ1 составил $60,4 \pm 4,2\%$, а в группе с БАСТ – $68,4 \pm 5,4\%$, показатели максимальной объемной скорости на выдохе, отражающие проходимость на уровне мелких, средних и крупных бронхов (МОС25, МОС50, МОС75) также оказались хуже в группе с БАТТ и составили $27,7 \pm 2,5\%$, $29,1 \pm 2,5\%$, $40,8 \pm 2,9\%$ соответственно ($p=0,001$), индекс Тиффно – $0,84 \pm 0,02$ в группе с БАТТ и – $1,06 \pm 0,03$ в группе с БАСТ ($p=0,001$). У обследуемых с БАТТ статистически значимо ниже уровень сатурации кислорода крови – $93,75 \pm 0,27\%$, в сравнении с пациентами со БАСТ – $94,81 \pm 0,20\%$ ($p=0,001$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Клинико–функциональная характеристика пациентов с БАТТ в сравнении с БАСТ

Изучаемый параметр	БАТТ, n=80	БАСТ, n=94	95%	CI	p
	M± SE	M± SE			
Возраст	57,27±1,13	58,41±0,90	-3,85	1,56	p=0,403
Количество приступов удушья в сутки	3,73±0,19	3,47±0,16	-0,20	0,72	p=0,275
Обострений в год	6,03±0,38	2,74±0,09	2,59	4,02	p=0,001
Длительность БА на момент исследования	14,47±1,13	10,96±0,87	0,79	6,22	p=0,010
АСQ контроль	3,59±0,14	3,53±0,10	-0,25	0,39	p=0,694
ФЖЕЛ, %	61,83±1,58	61,53±1,64	-0,08	0,08	p=0,993
ОФВ1, %	60,1±4,2%	69,4±5,4%	-0,08	0,08	p=0,043
МОС25, %	27,7±2,5%	40,6±2,6%	-1,41	-0,44	p=0,001
МОС50, %	29,1±2,5%	43,4±2,9%	-0,95	-0,31	p=0,001
МОС75, %	40,8±2,9%	60,9±4,1%	-0,51	-0,18	p=0,001
Индекс Тиффно	0,84±0,02	1,06±0,03	-0,27	-0,16	p=0,001
ПСВ, %	74,12±2,23	82,57±2,14	-2,14	-0,23	P=0,074
ИМТ, кг/м ²	27,35±0,53	30,29±0,66	-4,52	-1,33	p=0,001

Исследование средних значений показателей общего анализа крови, уровня общего иммуноглобулина E, общего билирубина, белка, глюкозы и холестерина крови у пациентов с БАТТ и БАСТ не показало существенных различий в группах, за исключением более низкого числа лимфоцитов у пациентов с тяжелой БА (p=0,020) (Таблица 8).

Таблица 8 – Средние значения лабораторных показателей у пациентов с бронхиальной астмой

Показатель	БАТТ	БАСТ	95%	CI	p
	N=80	N=94			
	M± SE	M± SE			
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	8,52±0,31	8,46±0,27	-0,71	0,86	p=0,884
Гемоглобин г/л	136,72±1,37	137,11±1,69	-4,49	3,66	p=0,846
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	246,10±6,47	254,43±7,31	-27,27	9,52	p=0,379
Сегментоядерные %	64,83±1,58	61,53±1,64	-0,97	7,59	p=0,139
Эозинофилы %	2,83±0,56	1,89±0,19	-0,05	2,10	p=0,088
Эозинофилы, кл /мкл	241,1±0,78	159,9±0,89	-0,05	2,10	p=0,089
Моноциты %	3,55±0,28	4,32±0,43	-1,79	0,15	p=0,118
Лимфоциты, %	25,75±1,13	29,26±1,08	-6,47	-0,56	p=0,020
СОЭ, мм/час	11,47±1,05	12,53±0,68	-3,29	1,29	p=0,367
Общий IgE, МЕ/мл	88,20±18,53	88,20±18,53	-52,18	40,94	p=0,791
Общий билирубин, ммоль/л	15,31±0,73	13,67±0,42	0,14	3,15	p=0,031
Глюкоза крови, ммоль/л	5,74±0,18	5,45±0,15	-0,15	0,74	p=0,209
Общий белок, г/л	75,08±0,56	75,98±0,50	-2,33	0,56	p=0,218
Холестерин, ммоль/л	5,42±0,14	5,26±0,16	-0,26	0,57	p=0,457

Анализ распределения по фенотипами в группах с БАТТ и БАСТ показал, что в I группе пациентов фенотип БА с фиксированной бронхиальной обструкцией был определён у 40% обследуемых, что в 5 раз чаще, чем во II группе. Пациенты с фенотипом БА с поздним дебютом встречались в I и II группах в 40 и 38,3% случаев, а фенотип БА в сочетании с ожирением был определён у 20% больных с БАТТ и в 53,2% случаев пациентов с БАСТ (Рисунок 5).

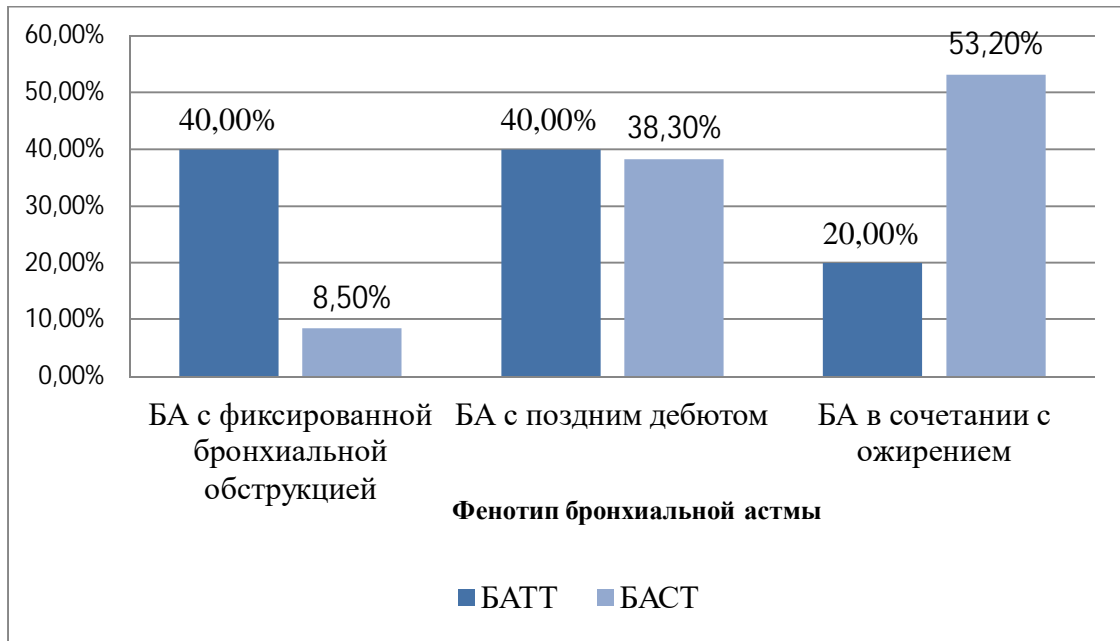


Рисунок 5 – Распределение по фенотипам у пациентов с бронхиальной астмой.

Гендерный анализ пациентов с различными фенотипами тяжёлой БА показал, что в группе обследуемых с фиксированной бронхиальной обструкцией мужчины и женщины встречались в 50,00% случаев, в группе с фенотипом БА с поздним дебютом преобладали женщины и составили 93,75%, в то время как мужчин было всего 6,25%. Также женщин оказалось больше в группе с фенотипом БА в сочетании с ожирением – 62,50%, тогда как мужчин было 37,50%. Существенных различий между наличием работы, уровнем образования, средой проживания и изучаемыми фенотипами найдено не было (Таблица 9).

Таблица 9 – Социально-демографические показатели пациентов с БАТТ в зависимости от фенотипа

Показатель	Вариант ответа	БА с фиксированной бронхиальной обструкцией N=32		БА с поздним дебютом N=32		БА в сочетании с ожирением N=16		p
		N	%	N	%	N	%	
Пол	Жен	16	50,00	30	93,75	10	62,50	0,061
	муж	16	50,00	2	6,25	6	37,50	

Продолжение таблицы 9

Наличие работы	Нет	14	43,75	18	56,25	12	75,00	0,052
	Есть	18	56,25	14	43,72	4	25,00	
Работа в ночную смену	Нет	12	66,66	12	85,71	3	75,00	0,091
	Есть	6	33,33	2	14,28	1	25,00	
Образование	Среднеспециальное	26	81,25	28	87,50	12	75,00	0,443
	Высшее	6	18,75	4	12,50	4	25,00	
Проживание	Город	22	68,75	20	62,50	8	50,00	0,142
	Сельская местность	10	31,25	12	37,50	8	50,00	

Анализ факторов, влияющих на течение БА, показал, что у пациентов всех 3-изучаемых фенотипов в большем проценте случаев не было чёткой связи между ухудшением респираторных симптомов и временем года. Также большинство обследуемых не отметило связи между частотой возникновения приступов удушья и временем суток. Больше половины больных отметили ухудшение состояния при физической нагрузке и во время отпуска. Однако статистически значимых различий у пациентов с тяжёлым течением БА в зависимости от фенотипов установлено не было (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная оценка факторов, влияющих на течение различных фенотипов тяжёлой бронхиальной астмы

Фактор	Вариант ответа	БА с фиксированной бронхиальной обструкцией N=32		БА с поздним дебютом N=32		БА в сочетании с ожирением N=16		p
		N	%	N	%	N	%	
Сезон обострений	Зима	4	12,50	2	6,25	0	0,00	0,332
	Весна	4	12,50	3	9,38	2	12,50	
	лето	0	0,00	2	6,25	2	12,50	
	осень	2	6,25	2	6,25	2	12,50	
	Нет взаимосвязи	22	68,75	23	71,88	10	62,50	
Худшее время суток	Утро	4	12,50	2	6,25	2	6,25	0,121
	День	6	18,75	6	18,75	2	6,25	
	Ночь	6	18,75	2	6,25	3	18,75	
	Нет взаимосвязи	16	50,00	22	68,75	11	68,75	
Усиление респираторных симптомов в отпуске	Нет	15	46,88	14	43,75	7	43,75	0,484
	Есть	17	53,12	18	56,25	9	56,25	
Усиление респираторных симптомов физической нагрузке	нет	2	6,25	4	12,50	2	12,50	0,512
	да	30	93,75	28	87,50	14	87,50	
Ухудшение состояния во время еды	нет	18	56,25	21	65,63	10	62,50	0,232
	да	14	43,75	11	34,37	6	37,50	
Влияние менструального цикла на течение БА	Усиление симптомов	2	6,25	0	0,00	0	0,00	0,161
	Не влияет	30	93,75	32	100,00	16	100,00	

Продолжение таблицы 10

Социально–бытовые условия	3	6	18,75	10	31,25	4	25,00	0,183
	4	14	43,75	14	43,75		50,00	
	5	12	37,50	8	25,00		25,00	

При сравнении наличия сердечно–сосудистой патологии у пациентов с различными фенотипами тяжёлой БА было выявлено, что в группе с БА с фиксированной бронхиальной обструкцией и БА в сочетании с ожирением гипертоническая болезнь встречается у 25,00% обследуемых, а у пациентов с фенотипом БА с поздним дебютом – в 37,50% случаев. Наличие ишемической болезни сердца было выявлено у 32,25% обследуемых с фенотипом БА с фиксированной обструкцией, что статистически значимо чаще, в сравнении с другими изучаемыми фенотипами ($p=0,01$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Наличие сопутствующей сердечно–сосудистой патологии у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы

Заболевание	Вариант ответа	БА с фиксированной бронхиальной обструкцией N=32		БА с поздним дебютом N=32		БА в сочетании с ожирением N=16		p
		N	%	N	%	N	%	
Гипертоническая болезнь	Нет	8	25,00	12	37,50	4	25,00	0,463
	Есть	24	75,00	20	62,50	12	75,00	
Ишемическая болезнь сердца	Нет	22	68,75	26	81,25	14	87,50	0,011
	Есть	10	32,25	6	18,75	2	12,5	

У пациентов с фенотипом БА с необратимой фиксированной обструкцией приём пероральных глюкокортикоидов был зафиксирован у 31,30% обследуемых. Пациенты с фенотипом с БА с поздним дебютом отметили прием пероральных ГКС в 18,70% случаев, а пациенты с фенотипом БА в сочетании с ожирением – в 62,50%.

Статистический анализ потребности в приёме пероральных ГКС у пациентов с БАТТ в зависимости от фенотипа заболевания не показал значимых различий (Таблица 12).

Таблица 12 – Потребность приёма пероральных глюкокортикоидов в зависимости у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы

Прим пероральных ГКС	Вариант ответа	БА с фиксированной бронхиальной обструкцией N=32		БА с поздним дебютом N=32		БА в сочетании с ожирением N=16		p
		N	%	N	%	N	%	
	Нет		22	68,70	26	81,30	10	62,53
Да		10	31,30	6	18,70	6	37,57	

Сравнительный анализ клинико–функциональных показателей у пациентов с тяжёлой БА в зависимости от фенотипа показал, что у больных с фенотипом БА с фиксированной бронхиальной обструкцией чаще возникают обострения БА, чем у пациентов с фенотипом БА с ожирением ($p=0,0004$).

Показатели функции внешнего дыхания, а, именно, ФЖЕЛ статистически значимо ниже в группе пациентов с фенотипом БА с фиксированной бронхиальной обструкцией – $39,08 \pm 12,2\%$, в сравнении с пациентами с фенотипом БА с поздним дебютом – $74,3 \pm 14,5\%$ ($p=0,004$). Показатель ОФВ1 также ниже у обследуемых с фенотипом БА с фиксированной бронхиальной обструкцией – $57,4 \pm 5,4\%$ в сравнении с пациентами с фенотипом БА с поздним дебютом – $78,6 \pm 5,6\%$ ($p=0,007$). Индекс Тиффно закономерно ниже в группе с фенотипом БА с фиксированной бронхиальной обструкцией – $0,67 \pm 0,01$, чем у пациентов с фенотипом БА с поздним дебютом – $1,03 \pm 0,03$ ($p=0,001$) и в группе БА в сочетании с ожирением – $1,05 \pm 0,02$ ($p=0,001$).

Уровень насыщения крови кислородом был примерно одинаков во всех 3–х исследуемых группах (Таблица 13).

Таблица 13 – Клинико–функциональные характеристики у пациентов с БАТТ в зависимости от фенотипа заболевания

Изучаемый параметр	БА с фиксированной бронхиальной обструкцией N=32	БА с поздним дебютом N=32	БА в сочетании с ожирением N=16	p
	M ± SE	M ± SE	M ± SE	
Возраст	52,70±1,81	59,91±0,87	58,97±1,09	p=0,003
	P ₁₋₃ =0,007	P ₂₋₁ =0,001	P ₃₋₂ =0,392	
Обострений в год	5,45±0,56	4,24±0,34	3,55±0,28	p=0,003
	P ₁₋₃ =0,0004	P ₂₋₁ =0,534	P ₃₋₂ =0,124	
Длительность БА	14,55±1,58	11,38±0,99	12,61±1,24	p=0,451
Количество приступов удушья в сутки	3,80±0,28	3,62±0,21	3,42±0,17	p=0,629
АСQ контроль	3,34±0,14	3,79±0,14	3,45±0,14	p=0,284
ФЖЕЛ, %	39,08 ±12,2	74,3±14,5	68,3±4,6	p=0,005
	P ₁₋₂ = 0,004	P ₂₋₃ =0,72	P ₃₋₁ =0,073	
МОС25, %	35,54±2,31	40,12±2,42	43,23±2,17	P=0,054
МОС50, %	40,12±2,01	54,23±2,30	60,12±2,45	p=0,053
МОС75, %	54,42±2,12	57,21±2,15	61,35±2,13	p=0,062
ОФВ1, %	57,4±5,4	78,6±5,6	65,4±5,3	p=0,016
	P ₁₋₂ =0,007	P ₂₋₁ =0,24	P ₂₋₃ =0,05	
Индекс Тиффно	0,67±0,01	1,03±0,03	1,05±0,02	p=0,001
	P ₁₋₂ =0,001	P ₂₋₃ =0,46	P ₃₋₁ =0,001	
ПСВ, %	68,42±2,12	75,32±2,54	76,12±2,12	p=0,062
ИМТ, кг/м ²	27,11±0,75	24,69±0,40	34,42±0,48	p=0,001
	P ₁₋₂ =0,0288	P ₂₋₃ =0,001	P ₃₋₁ =0,001	

Анализ лабораторных показателей в зависимости от фенотипа показал, что уровень общего IgE выше в группе пациентов с БА в сочетании с ожирением в сравнении с пациентами с фиксированной бронхиальной обструкцией (p=0,009) и

поздним дебютом ($p=0,03$). Также среди пациентов с фенотип БА с фиксированной бронхиальной обструкцией оказался выше уровень общего билирубина и общего белка в сравнении с другими изучаемыми фенотипами (Таблица 14).

Таблица 14 – Лабораторные показатели пациентов с тяжёлой БА в зависимости от фенотипа

Показатель	БА с фиксированной бронхиальной обструкцией N=32	БА с поздним дебютом N=32	БА в сочетании с ожирением N=16	p
	1	2	3	
	M ± SE	M ± SE	M ± SE	
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	8,67±0,37	8,33±0,38	8,55±0,30	p=0,216
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	4,91±0,07	4,95±0,05	4,82±0,06	p=0,586
Гемоглобин г/л	136,50±1,98	138,68±1,63	135,39±2,04	p=0,321
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	257,15±7,57	247,59±7,98	249,73±9,03	p=0,466
Сегментоядерные %	66,80±1,71	61,47±2,21	62,39±1,67	p=0,375
Эозинофилы %	1,95±0,30	2,26±0,30	2,61±0,64	p=0,722
Эозинофилы, кл /мкл	169,1±0,67	188,3±0,74	223,2±0,78	p=0,072
Моноциты %	4,05±0,37	3,32±0,30	4,58±0,58	p=0,115
Лимфоциты, %	26,45±1,74	28,26±1,40	27,73±1,06	p=0,563
СОЭ, мм/час	12,85±1,33	11,26±0,76	12,36±1,13	p=0,831
Общий IgE, МЕ/мл	63,19±17,64	80,94±20,72	119,96±21,23	p=0,008
	$P_{1-2}=0,07$	$P_{2-3}=0,03$	$P_{3-1}=0,009$	
Общий билирубин, ммоль/л	16,02±1,00	14,73±0,67	13,11±0,50	p=0,042
	$P_{1-2}=0,43$	$P_{2-3}=0,07$	$P_{3-1}=0,02$	
Глюкоза, ммоль/л	5,91±0,33	5,28±0,11	5,70±0,20	p=0,290
Общий белок, г/л	77,82±0,82	75,05±0,57	74,65±0,56	p=0,005
	$P_{2-1}=0,003$	$P_{2-3}=0,87$	$P_{3-1}=0,004$	
Холестерин, ммоль/л	5,35±0,21	5,24±0,18	5,42±0,18	p=0,642

Таким образом, больные с БАТТ имеют более длительный стаж заболевания, значимо чаще испытывают эпизоды обострения БА, в том числе, и во время отпуска. Пациенты с БАТТ имеют худшие показатели функции внешнего дыхания и низкие показатели сатурации кислорода. Чаще встречающийся фенотип у пациентов с БАТТ оказался фенотип с фиксированной обструкцией. У этих больных в сравнении с другими изучаемыми фенотипами чаще происходит обострение БА. Также представители этого фенотипа закономерно имели худшие показатели функции внешнего дыхания. У пациентов с фенотипом БА с фиксированной обструкцией статистически значимо чаще диагностировалась ишемическая болезнь сердца.

3.2 Качество жизни у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в исследуемых группах

Проведён анализ качества жизни пациентов с БА в зависимости от степени тяжести заболевания, а также у пациентов с тяжёлой БА в зависимости от фенотипа.

При сравнительном исследовании качества жизни (КЖ) у пациентов с БАТТ и БАСТ нами выявлено снижение всех показателей КЖ у больных в обеих группах.

У пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой физическое состояние статистически значимо ограничивает выполнение физических нагрузок, чем у пациентов с БАСТ, так среднее значение показателя, характеризующего физическую активность, в I группе составило $33,12 \pm 2,49$, а во II группе – $41,60 \pm 2,69$ ($p=0,018$).

Оценка больными своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив его лечения (GH–общее здоровье) показала низкие показатели в группе пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой – $42,20 \pm 1,56$, в сравнении с группой со среднетяжёлым течением – $50,70 \pm 2,19$ ($p=0,001$).

Психическое здоровье, то есть предрасположенность пациента к развитию депрессии, тревоги, общего показателя на наличие положительных эмоций оказалось также ниже среди больных с тяжёлым течением $53,40 \pm 2,00$, в сравнении со среднетяжёлым течением – $59,38 \pm 2,12$ ($p=0,035$). Психический компонент здоровья (МН), включающий в себя психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование и жизненную активность был закономерно ниже также среди пациентов с БАТТ – $21,95 \pm 1,25$, среди пациентов с БАСТ – $30,38 \pm 1,41$ ($p=0,001$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Качество жизни пациентов в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Параметр	БАТТ	БАСТ	95%	CI	p
	N=80	N=94			
	M±SE	M±SE			
Физическая активность (PF)	33,12±2,49	41,60±2,69	-15,43	-1,38	p=0,018
Физические проблемы в жизнедеятельности (RP)	22,50±3,52	19,15±3,24	-5,59	12,23	p=0,466
Интенсивность боли (BP)	40,67±2,28	47,83±2,46	-13,36	-0,79	P=0,027
Общее здоровье (GH)	42,20±1,56	50,70±2,19	-13,79	-3,40	p=0,001
Жизненная активность (VT)	50,50±2,20	46,91±2,16	-2,18	9,42	p=0,223
Социальная активность (SF)	51,14±2,71	55,59±2,36	-11,08	2,30	p=0,192
Эмоциональные проблемы в жизнедеятельности (RE)	53,76±2,30	67,56±2,55	-20,28	-7,25	p=0,001
Психическое здоровье (МН)	53,40±2,00	59,38±2,12	-11,50	-0,39	p=0,035
Физический компонент здоровья (PH)	49,54±0,06	49,69±0,06	-0,31	0,02	p=0,073
Психический компонент здоровья (МН)	21,95±1,25	30,38±1,41	-12,01	-4,83	p=0,001

Исследование КЖ среди тяжёлых пациентов в зависимости от фенотипа заболевания показал следующие различия: большее влияние эмоционального состояния на выполнение работы и на ведение обычной повседневной жизнедеятельности, оказалась у пациентов с фенотипом БА с ожирением – $54,10 \pm 3,15$, сравнении с пациентами с фенотипом БА с фиксированной обструкцией – $64,25 \pm 2,74$ ($p=0,006$). Такая же тенденция была и в сравнении с пациентами с фенотипом БА с поздним дебютом – $62,25 \pm 3,24$ ($p=0,66$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Качество жизни пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа

Параметр	БА с фиксированной бронхиальной обструкцией N=32	БА с поздним дебютом N=32	БА в сочетании с ожирением N=16	p
	1	2	3	
	M±SE	M±SE	M±SE	
Физическая активность (PF)	38,75±3,97	37,21±2,68	37,58±3,34	p=0,914
Физические проблемы в жизнедеятельности (RP)	25,25±5,04	27,53±3,82	17,42±3,82	p=0,061
Интенсивность боли (BP)	42,05±3,60	47,79±2,43	42,70±3,01	p=0,302
Общее здоровье (GH)	41,65±1,80	47,03±2,44	49,67±2,49	p=0,159
Жизненная активность (VT)	52,25±3,00	48,09±2,43	44,82±2,65	p=0,062
Социальная активность (SF)	55,00±3,61	54,28±2,74	45,90±3,08	p=0,064
Эмоциональные проблемы в жизнедеятельности (RE)	64,25±2,74	62,47±3,24	54,10±3,15	p=0,061
	$P_{1-2}=0,11$	$P_{2-3}=0,66$	$P_{3-1}=0,006$	
Психическое здоровье (MH)	57,00±2,82	56,88±2,39	56,15±2,53	p=0,963
Физический компонент здоровья (PH)	49,67±0,08	49,64±0,07	49,56±0,07	p=0,589
Психический компонент здоровья (MH)	24,17±1,90	25,81±1,48	28,63±1,79	p=0,191

Проведённое исследование КЖ пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой БА выявило снижение всех показателей качества жизни, представленных в опроснике SF-36. Больные с БАТТ закономерно имели низкие показатели, характеризующие физическую активность (PF), общее (GH) и психическое здоровье (MH), а также низкий показатель эмоциональных проблем в жизнедеятельности (RE) в сравнении с группой с БАСТ.

Анализ параметров качества жизни в зависимости от фенотипа показал, что у пациентов с фенотипом бронхиальная астма с ожирением показатели качества жизни по критериям, характеризующие физические проблемы в жизнедеятельности, жизненную и социальную активность были ниже, в сравнении с другими изучаемыми фенотипами, однако статистически значимых различий найдено не было [14].

3.3 Изучение вариабельности сердечного ритма у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и клинические особенности течения заболевания в зависимости от типа вегетативной дисфункции

Вопреки большим достижениям за последнее время в области диагностики и лечения пациентов с бронхиальной астмой, по всему миру продолжается тенденция увеличения смертности от данной болезни. Каждый год от бронхиальной астмы умирает более 2 миллионов человек, и хуже всего то, что растёт смертность среди молодого населения. И ещё один серьёзный показатель то, что у большей части таких пациентов наступает внезапная смерть.

Как правило, большой процент смертности у молодых пациентов, в том числе, и при внезапной смерти, связывают с внелегочными причинами, такими как нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения [16].

На современном этапе исследований была отмечена значительная связь между смертью от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, внезапной смерти и смерти из-за нарушения ритма сердца, и процессами в вегетативной

нервной системе. Данные, полученные в эксперименте, говорят о связи между смертельными нарушениями сердечного ритма и расстройствами вегетативной нервной системы. Причем прослеживается прямая связь как при повышенной активности симпатической, так и при угнетении парасимпатической нервной системы. На основании этого, самым современным и информативным способом оценки возбужденности вегетативной нервной системы является анализ variability сердечного ритма [16].

Анализ ВРС является наиболее часто используемым неинвазивным методом измерения вегетативного тонуса, но существует множество ограничений, включая высокую распространенность дисфункции синусового узла при сердечной недостаточности. То же самое относится и к тестированию вегетативных рефлексов после воздействия эндогенных вегетативных стрессоров (нарушение осанки, изометрический захват руки, погружение лица в холод, вдыхание медицинского кислорода и другие). Для визуализации различных компонентов симпатических и парасимпатических сигнальных каскадов было использовано множество устройств, но их использование ограничено относительно небольшим количеством специализированных центров. Микронеурография является стандартным методом регистрации активности симпатических нервов. Прямые записи с периферических вегетативных ганглиев, включая внутреннюю сердечную нервную систему, использовались на нескольких моделях на животных. Variability сердечного ритма с физиологической точки зрения заключается в стимулирующем или угнетающем влиянии симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на синусный узел сердца. Состояние покоя достигается равным влиянием обоих отделов вегетативной нервной системы на тонус сердечной мышцы. При эмоциональном стрессе или повышенной физической активности активизируется симпатический отдел вегетативной нервной системы, при этом, во время сна или процесса пищеварения усиливается влияние парасимпатического отдела [16,105,147].

На основе вопросника А.М. Вейна [17] определяли наличие и выраженность синдрома вегетативной дистонии (Рисунок 6).

В результате анализа было выявлено, что пациенты в обеих группах набрали больше 15 баллов, что говорит о высокой вероятности наличия вегетативного дисбаланса.

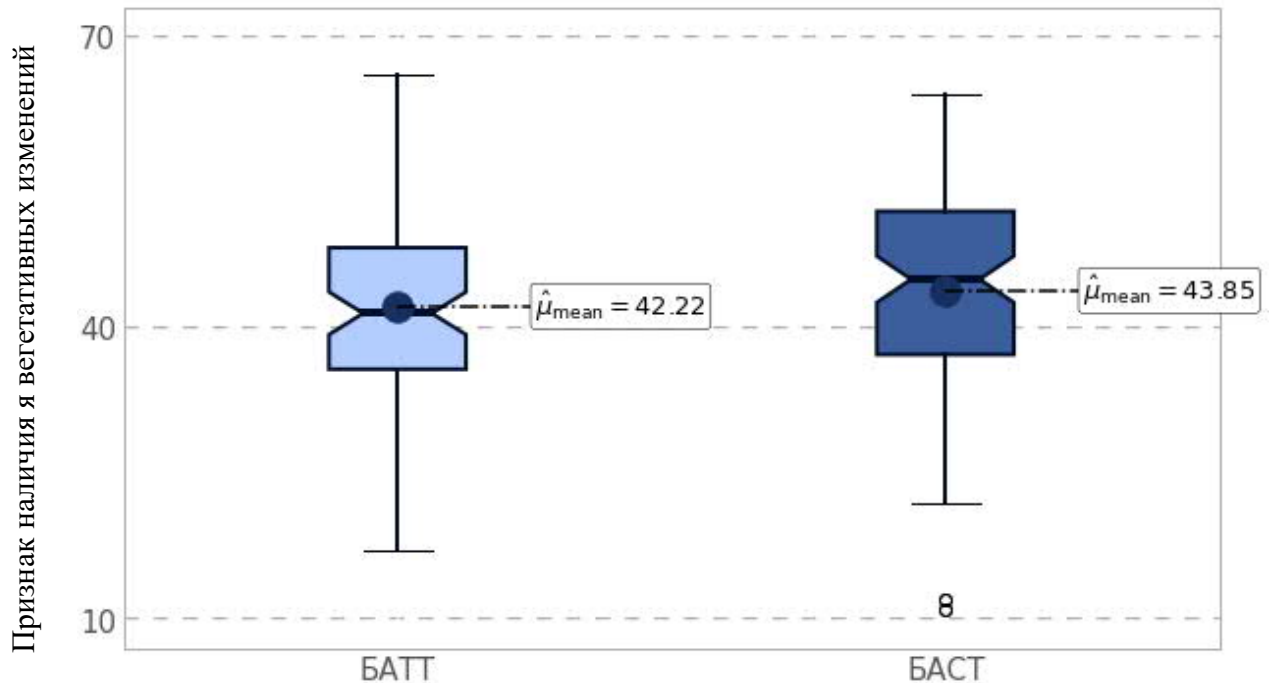


Рисунок 6 – Наличие признаков вегетативных изменений в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы [17].

Преобладание того или иного типа вегетативной нервной системы определялось на основе отношения низкочастотной составляющей ВСП (LF) к высокочастотной составляющей (HF). Если LF/HF больше 2,5, то можно говорить о преобладании симпатического тонуса нервной системы, если меньше 2,5, то парасимпатического.

Анализ отношения LF/HF в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы показал, что среди пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в 100% случаев преобладает тонус симпатического отдела нервной системы, в сравнении с пациентами со среднетяжёлым течением, у которых преобладание симпатического отдела было у 89,4% обследуемых ($p=0,002$) (Рисунок 7).

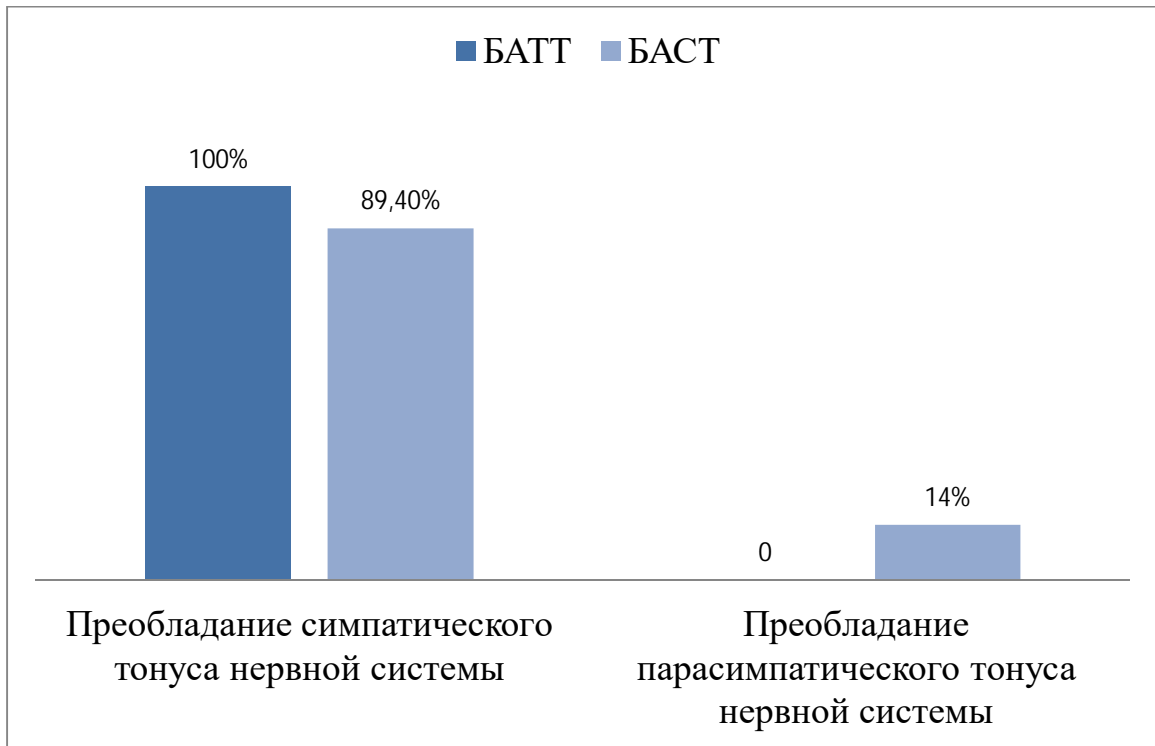


Рисунок 7 – Преобладающий тип вегетативной нервной системы в зависимости от степени тяжести заболевания на основе индекса ЛН/НF.

В результате анализа показателей variability сердечного ритма в межгрупповом сравнении у пациентов с БАТТ и БАСТ было выявлено, что среднее значение SDNN чуть выше в группе пациентов с БАТТ и составил $113,67 \pm 3,0$, в сравнении с БАСТ – $111,32 \pm 2,62$. Показатель RMSSD, характеризующий активность парасимпатического отдела нервной системы был статистически значимо ниже в группе с БАТТ – $24,40 \pm 0,77$, в то время как у пациентов с БАСТ он составил $30,02 \pm 2,7$ ($p=0,045$). Индекс VLF оказался статистически значимо выше в группе больных I группы – $1890,47 \pm 69,25$, а во II группе – $1668,21 \pm 63,40$ ($p=0,014$). Также HF – показатель, который отображает вагусный контроль, статистически значимо ниже у пациентов с БАТТ – $168,43 \pm 67$, в то время как у пациентов с БАСТ он составил $366,68 \pm 74,30$ ($p=0,007$).

Таким образом, сравнение отдельных показателей variability сердечного ритма в зависимости от степени тяжести БА показало, что в группе пациентов с БАТТ показатели, характеризующие активность парасимпатического

отдела нервной системы, были значимо ниже в сравнении с исследуемыми с БАТТ (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение показателей variability ритма сердца в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Показатели вариабельности ритма сердца	БАТТ N=80		БАСТ N=94		95%	CI	p
	M	SE	M	SE			
SDNN mc	113,67	3,0	111,32	2,62	-5,05	9,72	0,522
RMSSD	24,4	0,77	30,02	2,7	-11,55	-0,55	0,045
pNN50	3,27	0,36	5,09	0,55	-3,07	-0,53	0,005
SDNNidx_mc	52,95	0,97	53,85	2,0	-5,40	3,11	0,671
SDANN mc	93,8	3,24	88,62	2,29	-2,23	12,76	0,167
VLF	1890,47	69,25	1668,21	63,40	43,23	396,31	0,014
nHF	17,45	0,62	23,0	1,42	-8,67	-2,62	0,001
CBBP	1366,22	48,10	1409,60	93,02	-254,54	145,92	0,658
HF	168,43	11,67	366,68	74,30	-354,56	67,17	0,007
LF	816,18	61,420	834,09	63,09	-191,67	153,02	0,849

В результате анкетирования было выявлено, что пациенты во всех группах набрали больше 15 баллов, что говорит о высокой вероятности наличия вегетативного дисбаланса. Причем обследуемые в группе с фенотипом БА с ожирением набрали значимо больше баллов $45,24 \pm 1,62$ в сравнении с пациентами с фенотипом БА с необратимой бронхиальной обструкцией – $40,70 \pm 1,54$ ($p=0,02$)

и в группе с фенотипом БА с поздним дебютом – $42,44 \pm 1,39$ ($p=0,05$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Наличие признаков вегетативных изменений [17] среди пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа

	БА с фиксированной бронхиальной обструкцией N=32	БА с поздним дебютом N=32	БА в сочетании с ожирением N=16	p
	1	2	3	
	M± SE	M± SE	M± SE	
Признак наличия вегетативных изменений	$40,70 \pm 1,54$	$42,44 \pm 1,39$	$45,24 \pm 1,62$	p=0,042
	$P_{1-2}=0,4$	$P_{2-3}=0,05$	$P_{1-3}=0,02$	
Признак наличия вегетативных нарушений	$34,40 \pm 2,16$	$37,74 \pm 2,08$	$45,79 \pm 2,27$	p=0,001
	$P_{1-2}=0,46$	$P_{2-3}=0,0008$	$P_{1-3}=0,005$	

Анализ вариабельности ритма сердца в зависимости от фенотипа показал, что отношение $LF/HF \leq 2,5$, что (означает преобладание тонуса парасимпатического отдела нервной системы), в большем проценте случаев встречается среди пациентов с фенотипом БА в сочетании с ожирением – 7,6%, среди пациентов с БА с фиксированной обструкцией – в 5% случаев и лишь у 2,9% пациентов с БА с поздним дебютом. Показатель RMSSD, который характеризует активность парасимпатического отдела, оказался статистически значимо выше в группе пациентов с фенотипом бронхиальная астма с фиксированной бронхиальной обструкцией в сравнении с фенотипом БА в сочетании с ожирением и составил $29,00 \pm 2,16$ ($P_3-P_1=0,02$). Индекс SDNN оказался статистически значимо ниже у пациентов с фенотипом БА в сочетании с ожирением – $50,55 \pm 2,07$, в сравнении с другими изучаемыми фенотипами ($p=0,002$).

Показатель СВВР, является количественной характеристикой variability ритма сердца. Он оказался статистически значимо ниже у пациентов с фенотипом БА в сочетании с ожирением и в сравнении с пациентами с БА с фиксированной бронхиальной обструкцией ($p=0,02$) и поздним дебютом ($p=0,03$). Чем меньше СВВР, тем более низкой можно считать ВРС, что ведёт к снижению сердечной парасимпатической функции и ухудшает сердечно-сосудистый прогноз (Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение показателей variability ритма сердца среди пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа

Показатели variability ритма сердца	БА с фиксированной бронхиальной обструкцией N=32	БА с поздним дебютом N=32	БА в сочетании с ожирением N=16	p
	1	2	3	
	M± SE	M± SE	M± SE	
SDNN_mc	117,75±3,63	110,94±3,10	110,67±3,44	p=0,061
pNN50	4,25±0,56	4,24±0,56	4,27±0,63	p=0,322
RMSSD	29,00±2,16	27,47±2,56	26,45±2,70	p=0,074
	$P_{1-2}=0,15$	$P_{2-3}=0,32$	$P_{3-1}=0,02$	
SDNNidx_mc	55,30±1,60	55,15±1,95	50,55±2,07	p=0,002
	$P_{2-1}=0,56$	$P_{2-3}=0,004$	$P_{3-1}=0,01$	
SDANN_mc	96,35±4,12	88,62±2,85	90,21±3,33	p=0,334
VLF	1921,00±86,88	1880,56±78,73	1565,64±72,83	p=0,002
	$P_{1-3}=0,002$	$P_{2-1}=0,43$	$P_{3-2}=0,006$	
LF	855,55±65,91	934,65±80,59	695,76±70,09	p=0,011
	$P_{1-3}=0,005$	$P_{2-1}=0,90$	$P_{3-2}=0,02$	
HF	255,60±39,69	292,88±72,37	269,73±75,10	p=0,054
	$P_{1-3}=0,01$	$P_{2-1}=0,22$	$P_{3-2}=0,19$	
nHF	21,30±1,35	18,76±1,14	21,67±1,68	p=0,142
СВВР	1477,45±74,43	1450,74±93,78	1273,52±96,27	p=0,005
	$P_{1-3}=0,002$	$P_{2-1}=0,23$	$P_{3-2}=0,03$	

В ходе анализа анкетирования, направленного на выявление признаков вегетативных изменений и нарушений, ХМ–ЭКГ было выявлено наличие дисбаланса вегетативной нервной системы как в группе с тяжёлым течением БА, так и среди пациентов со среднетяжёлой БА. Причем в группе пациентов с тяжёлым течением БА преобладание симпатического тонуса нервной системы встречалось в 100% случаев, что чаще, чем в группе со среднетяжёлой БА ($p=0,02$).

Достоверно низкий показатель средневзвешанной вариации ритмограммы у пациентов с фенотипом БА в сочетании с ожирением свидетельствует о более низкой вариабельности сердечного ритма у них, что может говорить о чрезмерной усталости, отсутствии должного тонуса и может свидетельствовать о срыве после продолжительного стресса, к которому организм не способен адаптироваться.

3.4 Оценка уровня вазоинтестинального пептида и субстанции Р в зависимости от тяжести и фенотипа бронхиальной астмы

Исследование среднего значения уровня нейропептидов было проведено у пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой БА и у обследуемых без наличия хронических заболеваний. Анализ результатов показал, что в группе пациентов с БА уровень субстанции Р составил $1,52 \pm 0,46$ пг/мл, а в контрольной группе – $0,47 \pm 0,39$ пг/мл ($p=0,036$) (Рисунок 8).

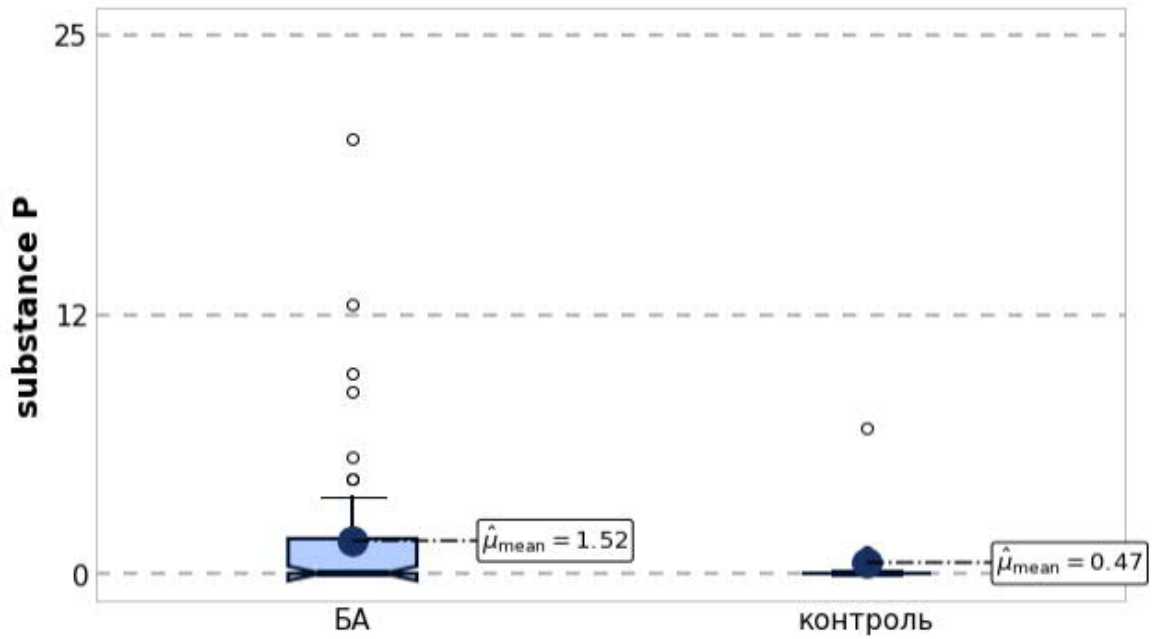


Рисунок 8 – Уровень субстанции Р в группе с бронхиальной астмой и контрольной.

Уровень вазоинтестинального пептида у пациентов с БА составил $118,74 \pm 7,07$ пг/мл, что статистически значимо выше, чем в контрольной группе – $91,21 \pm 11,88$ пг/мл ($p=0,004$) (Рисунок 9).

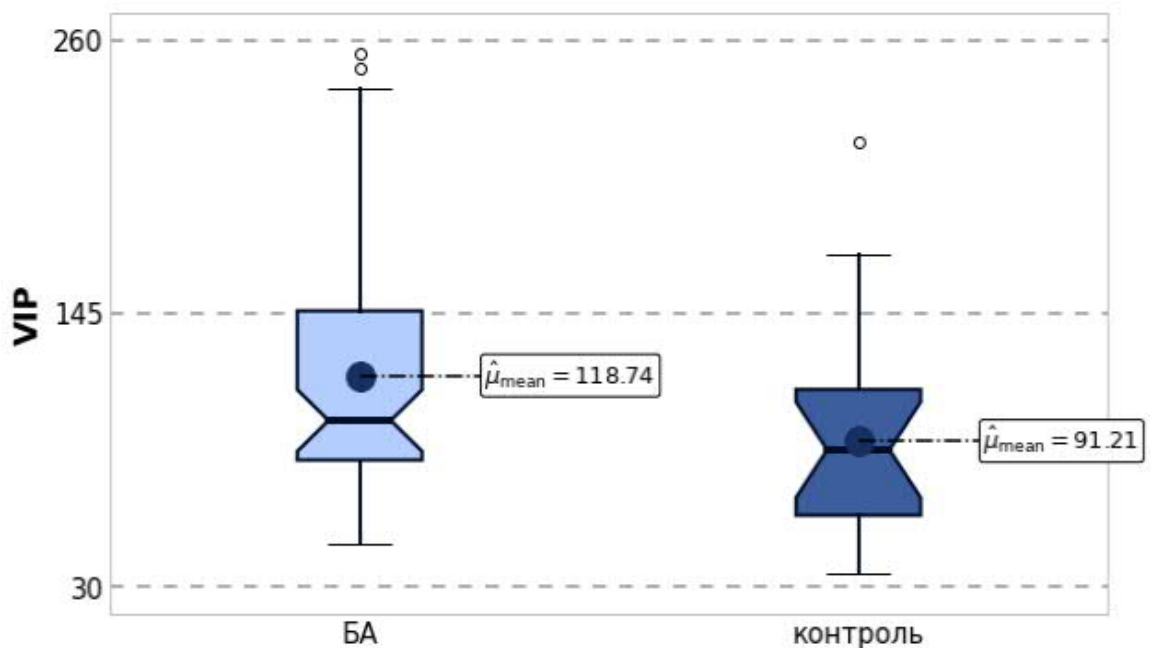


Рисунок 9 – Уровень вазоинтестинального пептида в группе с бронхиальной астмой и контрольной.

Уровень субстанции Р в плазме крови у пациентов с тяжёлой БА составил 0,5 пг/мл, а у пациентов со среднетяжёлым течением – 2,4 пг/мл ($p=0,085$). Анализ уровня вазоинтестинального пептида в плазме крови показал, что в группе с БАТТ VIP составил 135,88 пг/мл, а в группе с БАСТ – 122,50 пг/мл ($p=0,323$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Уровень нейропептидов в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Нейропептиды	БАТТ N=80	БАСТ N=94	95% CI	p
	M±SE	M±SE		
Субстанция Р, пг/мл	0,48±0,13	2,43±0,71	(-3,48) – (-0,65)	0,085
Вазоинтестинальный пептид, пг/мл	135,88±8,81	122,50±7,29	(-8,43) – (35,06)	0,220

Анализ уровня нейропептидов в зависимости от степени тяжести не показал значимых различий в исследуемых группах [11].

Изучение уровня нейропептидов в зависимости от гендера не выявило существенно значимых различий. Так уровень вазоинтестинального пептида у мужчин с тяжёлой БА составил 135,13 пг/мл, а у женщин – 138,14 пг/мл ($p=0,6$) (Рисунок 10).

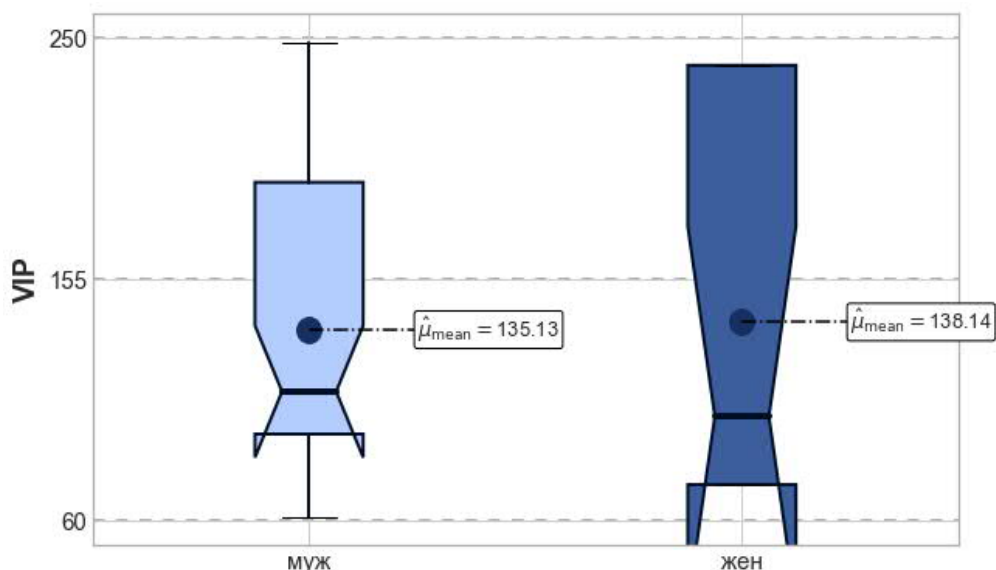


Рисунок 10 – Уровень вазоинтестинального пептида в зависимости от пола.

Уровень субстанции Р у мужчин с тяжёлой БА составил 0,64 пг/мл, а у женщин – 0,01 пг/мл ($p=0,844$).

Исследование уровня нейрпептидов в зависимости от потребности в пероральных глюкокортикоидах не показало статистически значимых различий. Однако в группе пациентов с БАТТ, у кого было выявлено наличие гормонозависимости среднее значение уровня субстанции Р составило 0,46 пг/мл, а у пациентов с отсутствием потребности в пероральных ГКС – 0,52 пг/мл ($p=0,832$) (Рисунок 11).

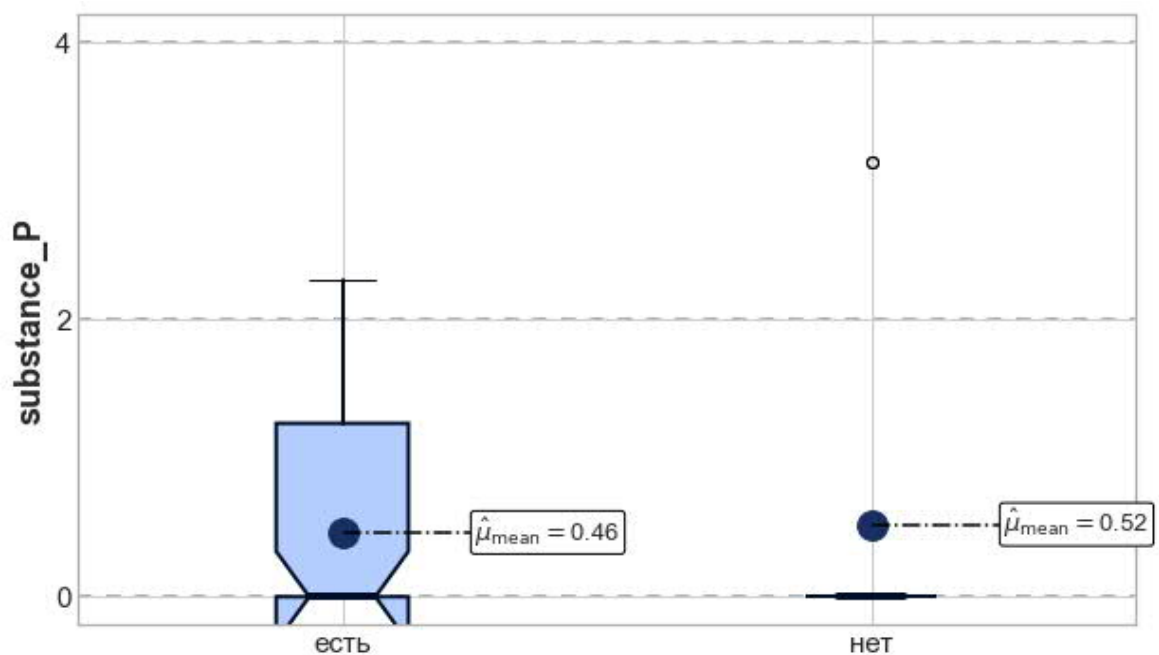


Рисунок 11 – Уровень субстанции Р в зависимости от потребности в пероральных глюкокортикоидах.

У тяжёлых пациентов с гормонозависимостью уровень вазоинтестинального пептида в плазме крови составил 135,13 пг/мл, а у пациентов без гормонозависимости – 138,15 пг/мл ($p=0,812$) (Рисунок 12).

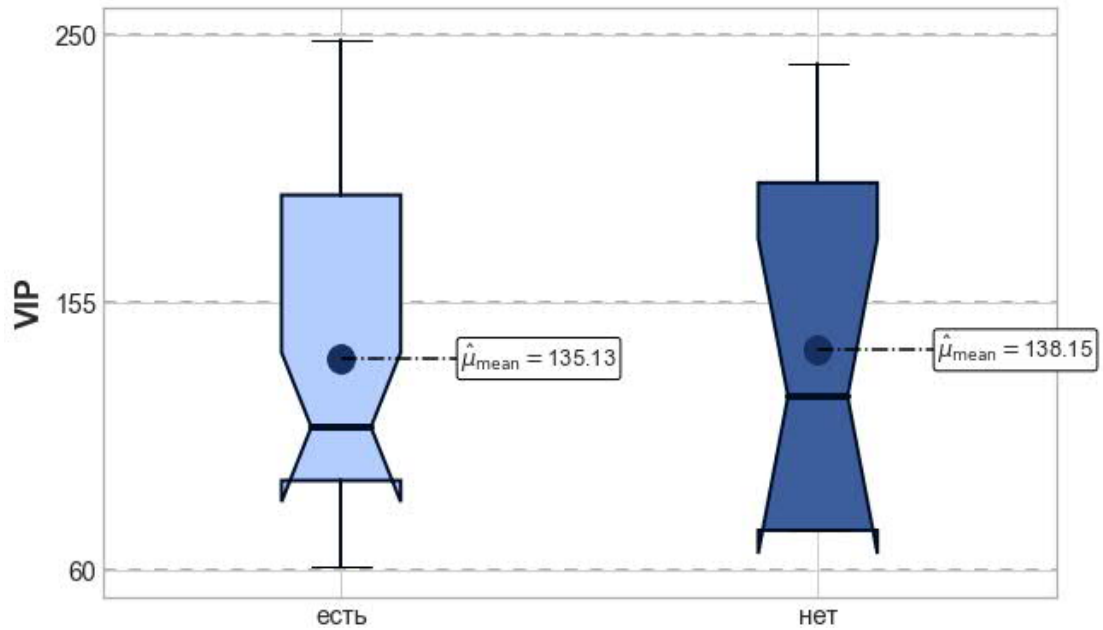


Рисунок 12 – Уровень вазоинтестинального пептида в зависимости от потребности в пероральных глюкокортикоидах.

Анализ уровня VIP у пациентов с тяжёлым течением БА в зависимости от фенотипа показал, что у пациентов с фенотипом бронхиальная астма и ожирение выше уровень VIP в сравнении с другими изучаемыми фенотипами ($p=0,041$) (Рисунок 13).

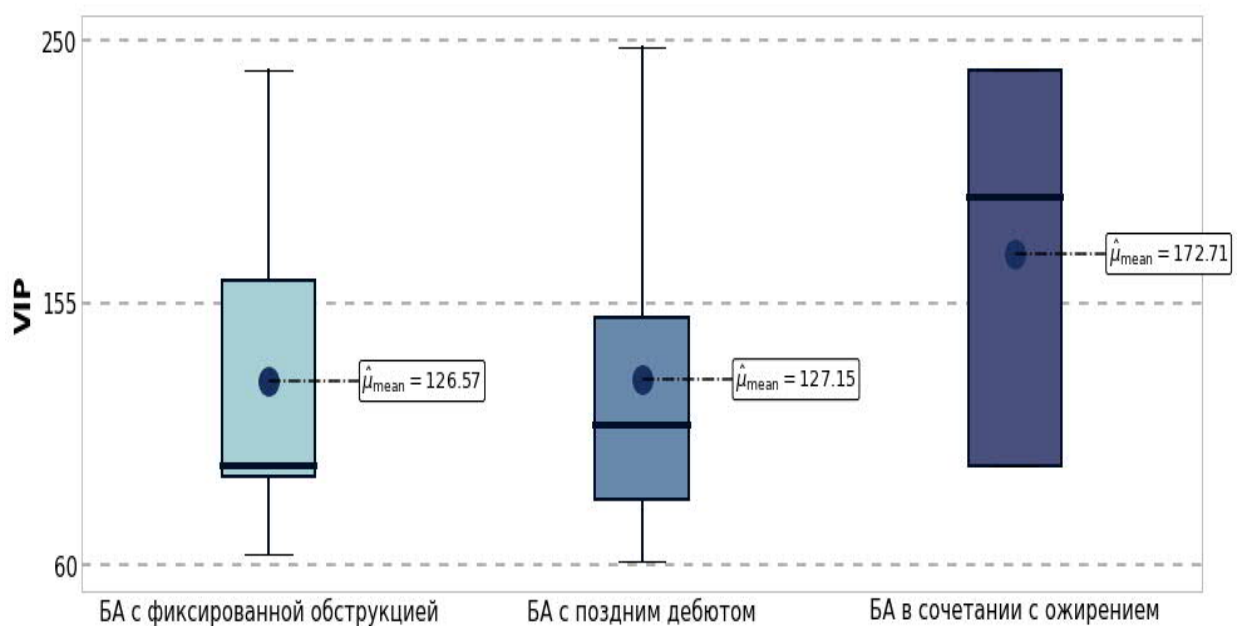


Рисунок 13 – Уровень вазоинтестинального пептида у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы.

Исследование уровня субстанции Р у пациентов с тяжёлым течением БА в зависимости от фенотипа показало, что среди пациентов с фенотипом бронхиальная астма и ожирение выше уровень SP в сравнении с другими изучаемыми фенотипами [13] ($p=0,004$) (Рисунок 14).

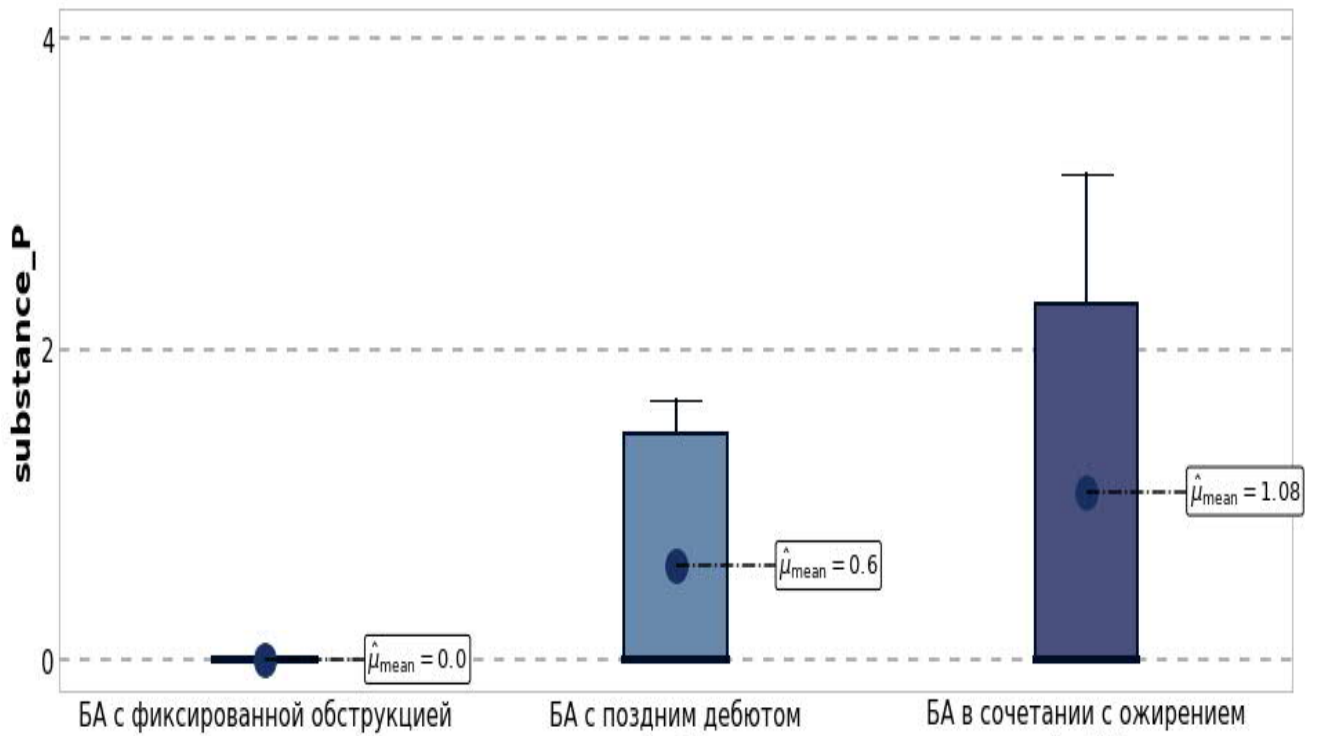


Рисунок 14 – Уровень субстанции Р у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы.

Таблица 21 – Корреляционный анализ между уровнем нейропептидов и клинико-функциональными показателями

	Частота обострений	Уровень эозинофилов	ОФВ1	Индекс Тиффно	СВВП
Субстанция Р	$r=0,34$; $p=0,02$	$r=0,513$; $p=0,01$	$r=-0,32$; $p=0,04$	$r=-0,29$; $p=0,04$	$r=-0,31$; $p=0,03$
Вазоинтестинальный пептид	$r=-0,31$; $p=0,03$	$r=0,327$; $p=0,06$	$r=-0,25$; $p=0,08$	$r=-0,31$; $p=0,03$	$r=-0,38$; $p=0,007$

У пациентов с БАТТ была выявлена положительная корреляция между частотой обострения БА и уровнем субстанции P ($r=0,340$; $p=0,018$). Определена положительная корреляция между уровнем нейропептидов и уровнем эозинофилов: субстанция P ($r=0,513$; $p=0,01$) и вазоинтестинальным пептидом ($r=0,327$; $p=0,06$). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем индекса Тиффно и уровнем нейропептидов: субстанция P ($r=-0,29$; $p=0,04$); вазоинтестинальный пептид ($r=-0,31$; $p=0,03$). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем субстанции P и ОФВ1 ($r=-0,32$; $p=0,04$) (Таблица 21).

Анализ уровня нейропептидов среди всех пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой БА в зависимости от типа дисфункции ВНС показал, что в группе пациентов с преобладанием симпатического отдела нервной системы уровень субстанции P выше $1,6\pm 4,1$ пг/мл, чем в сравнении с пациентами с преобладанием парасимпатической нервной системы $0,63\pm 0,7$ пг/мл. Анализ уровня нейропептидов среди всех пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой БА в зависимости от типа дисфункции ВНС показал, что в группе пациентов с преобладанием симпатического отдела нервной системы уровень VIP выше – $129,8\pm 58,8$ пг/мл, чем в сравнении с пациентами с преобладанием парасимпатической нервной системы – $88,6\pm 43,6$ пг/мл.

Установлено значимое повышение среднего значения уровня нейромедиаторов (субстанции P и вазоинтестинального пептида) у пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой бронхиальной астмой в сравнении с контрольной группой. У пациентов с фенотипом бронхиальная астма и ожирение значимо выше уровень субстанции P и VIP в сравнении с другими изучаемыми фенотипами. Выявлена положительная корреляция уровня субстанции P с частотой обострения бронхиальной астмы. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем нейропептидов (субстанция P и вазоинтестинальный пептид), функцией внешнего дыхания и вариабельностью сердечного ритма (СВВР).

3.5 Молекулярно–генетические особенности полиморфных вариантов генов субстанции Р и его рецептора, гена вазоинтестинального пептида и его рецептора у больных бронхиальной астмой

Нами были изучены полиморфные локусы генов субстанции Р (rs2072100) и VIP (rs3823082), а также их рецепторов – rs3771829 и rs896 соответственно.

Два гена человека, кодирующие тахикинины называются *TAC1* и *TAC3*. Ген *TAC 1* кодирует четыре продукта семейства тахикининовых пептидных гормонов, вещество Р и нейрокинин А, а также родственные пептиды, нейропептид К и нейропептид гамма. Считается, что эти гормоны действуют как нейротрансмиттеры, которые взаимодействуют с нервными рецепторами и клетками гладкой мускулатуры. Известно, что они вызывают поведенческие реакции и действуют как вазодилататоры и стимуляторы секреции. Вещество Р представляет собой антимикробный пептид с антибактериальными и противогрибковыми свойствами. Для этого гена было обнаружено несколько вариантов транскриптов, кодирующие разные изоформы. Место расположения: 7q21.3. Количество экзонов: 7 [предоставлено RefSeq, ноябрь 2014 г.].

У млекопитающих из нервной ткани были выделены три прототипа тахикинина: вещество Р, нейрокинин А и нейрокинин В. Недавно гемокинин–1 был выделен из клеток крови мышей и идентифицирован как новый эндогенный тахикинин. Были идентифицированы три основных типа рецепторов тахикинина: рецепторы NK1, NK2 и NK3 [130].

Анализ полиморфизма гена субстанции Р *TAC1* rs 2072100

Было выявлено, что ноцицептивный ионный канал TRPA1 (transient receptor potential cation channel subfamily A member 1 – канал с транзиторным рецепторным потенциалом) играет важную роль в стимуляции иммунными клетками цитокинов и гиперреактивности бронхов. В исследованиях на мышах было обнаружено, что при целенаправленной генетической абляции нейронов

в яремных ганглиях блуждающего нерва значительно снижается бронхиальная гиперреактивность. В случаях, когда ноцицепторы были генетически удалены или фармакологически ингибированы с использованием блокатора натриевых каналов, инфильтрация иммунных клеток и гиперреактивность бронхов так же уменьшались [195]. *TAC1* (предшественник тахикинина 1) представляет собой ген, кодирующий белок. Заболевания, связанные с *TAC1*, включают комплексный региональный болевой синдром и вазомоторный ринит. Среди связанных с ним путей – нейропатическая болевая сигнализация в нейронах дорсального рога и рецепторы, связывающие пептидный лиганд [39,130].

Тахикинины являются активными пептидами, которые возбуждают нейроны, вызывают поведенческие реакции, являются мощными вазодилататорами и стимуляторами секреции и сокращают (прямо или косвенно) многие гладкие мышцы [39].

Таблица 22 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена *TAC1* в группах больных в зависимости от степени тяжести

Генотипы	БАТТ		БАСТ		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	4	8,33%	18	32,14%	7,42	0,007	0,19	0,06–0,62
AG	34	70,83%	24	42,86%	7,11	0,009	3,24	1,43–7,33
GG	10	20,83%	14	25,00%	0,07	0,788	0,79	0,31–1,99
A	42	43,75	60	53,57	1,62	0,204	0,67	0,39–1,17
G	54	56,25	52	43,43	1,62	0,204	1,48	0,86–2,57

Анализ полиморфизма гена субстанции P *TAC1* показал, что в группе пациентов с БАТТ гомозиготный генотип AA встречался в 8,33% случаев, а в группе с БАСТ – в 32,14% случаев. Гетерозиготный генотип AG был выявлен у

70,83% пациентов с БАТТ, в то время как в группе с БАСТ, данный генотип встречался в 42,86% случаев. Гомозиготный генотип GG в группе с БАТТ встречался у 20,83% пациентов, а в группе с БАСТ – в 25,00% случаев.

В ходе статистической обработки было выявлено, что гетерозиготный генотип AG ассоциирован с развитием тяжёлой БАТТ ($\chi^2=7,11$; $p=0,009$; $OR=3,24$), а гомозиготный генотип AA может являться протективным в развитии БАТТ ($\chi^2=7,42$; $p=0,007$; $OR=0,19$) (Таблица 22).

Таблица 23 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена *TAC1* в группах больных в зависимости от наличия гормонозависимости

Генотипы	Прием пероральных глюкокортикоидов				χ^2	P	OR	CI – 95%
	Да		Нет					
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	0	0,00%	22	23,91%	2,35	0,126	–	–
AG	12	100,00%	46	50,00%	8,83	0,004	–	–
GG	0	0,00%	24	26,09%	2,73	0,098	–	–
A	12	33,3%	90	48,9%	0,01	0,908	1,04	0,45–2,45
G	12	66,7%	94	51,1%	0,01	0,908	0,96	0,41–2,24

В ходе анализа было выявлено, что гомозиготный генотип AA в 23,91% случаев встречался в группе пациентов, не имеющих гормонозависимость, в то время как в группе больных с гормонозависимостью данный генотип не был определён ни у одного пациентов. Гетерозиготный генотип AG был определён в 100% случаев в группе пациентов, принимающих пероральные глюкокортикоиды и лишь в 50% в группе пациентов, не имеющих гормонозависимость. Гетерозиготный генотип GG найден у 26,09% пациентов, не принимающих пероральные глюкокортикоиды и не был обнаружен ни одного пациента с гормонозависимостью (Таблица 23).

Таблица 24 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена *TAC1* в группах больных в зависимости от типа вегетативной дисфункции

Генотипы	Симпатикотония		Парасимпатикотония		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	20	20,00%	2	50,00%	0,67	0,415	0,25	0,03–1,89
AG	56	56,00%	2	50,00%	0,08	0,783	1,27	0,17–9,40
GG	24	24,00%	0	0,00%	0,26	0,609	–	–
A	96	48,0	6	75,0	1,29	0,256	0,31	0,06– 1,56
G	104	52,0	2	25,0	1,29	0,256	3,25	0,64–16,49

Анализ полиморфизма гена субстанции P *TAC1* показал, что в группе пациентов, имеющих преобладание симпатического тонуса нервной системы гомозиготный генотип AA был определён у 20,0% обследуемых, а в группе с преобладанием симпатического тонуса нервной системы был найден в 50,0% случаев. Гетерозиготный генотип AG в 56,0% случаев определён в группе пациентов с симпатикотонией и в 50,00% – в группе с парасимпатикотонией.

Статистический анализ показал, что гомозиготный генотип GG выявлен у 24,0% обследуемых и не был обнаружен в группе с парасимпатикотонией (Таблица 24).

Таблица 25 – Частота генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2072100 гена *TAC1* в группах больных в зависимости от фенотипа локуса

Генотипы	БА с фиксированной обструкцией		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	0	0,00%	22	27,50%	6,80	0,01	0,00	0
AG	20	83,33%	38	47,50%	8,21	0,005	5,53	1,73–17,63
GG	4	16,67%	20	25,00%	0,33	0,57	0,60	0,18–1,97
A	20	41,67	82	51,25	1,0	0,32	0,68	0,35–1,31
G	28	58,33	78	48,75	1,0	0,32	1,47	0,77–2,83

Анализ частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена *TAC1* показал, что у больных с фенотипом БА с фиксированной обструкцией гетерозиготный генотип обнаружен у 83,33% обследуемых, гомозиготный генотип GG – у 16,67%, а гомозиготный генотип AA не был найден ни у одного из пациентов. Аллели A и G были определены у 41,67 и 58,33% пациентов соответственно.

В результате статистического анализа было определено, что генотип AG гена субстанции P ассоциирован с риском развития фенотипа БА с фиксированной бронхиальной обструкцией ($p=0,005$; OR=5,53). Генотип AA гена субстанции P является протективным в отношении развития фенотипа БА с фиксированной обструкцией ($p=0,01$; OR=0,00) (Таблица 25).

Таблица 26 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена *TAC1* в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	БА в сочетании с ожирением		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	12	30,00%	10	15,63%	2,25	0,13	2,31	0,89–6,02
AG	18	45,00%	40	62,50%	2,39	0,12	0,49	0,22–1,10
GG	10	25,00%	14	21,88%	0,02	0,89	1,19	0,47–3,02
A	42	52,5	60	46,88	0,42	0,52	1,25	0,72–2,19
G	38	47,5	68	53,13	0,42	0,52	0,80	0,46–1,40

Анализ частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена *TAC1* показал, что у больных с фенотипом БА с ожирением гомозиготный генотип AA обнаружен у 30,00% обследуемых, гетерозиготный генотип AG – у 45,00%, а гомозиготный генотип GG – в 25,00% случаев. Аллели A и G были определены у 52,5 и 47,5% пациентов соответственно.

В результате статистического анализа значимых различий найдено не было (Таблица 26).

Таблица 27 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА с поздним дебютом		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	10	25,00%	12	18,75%	0,26	0,61	1,44	0,56–3,74
AG	20	50,00%	38	59,38%	0,54	0,46	0,68	0,31–1,52
GG	10	25,00%	14	21,88%	0,02	0,89	1,19	0,47–3,02
A	40	50,0	62	48,44	0,01	0,94	1,07	0,61–1,86
G	40	50,0	66	51,56	0,01	0,94	0,94	0,54–1,64

Анализ частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs2072100 гена TAC1 показал, что у больных с фенотипом БА с поздним дебютом генотип AA обнаружен у 25,00% обследуемых, гетерозиготный генотип AG выявлен в половине случаев, а гомозиготный генотип GG также найден в 25,00% случаев. Аллели A и G были определены у 50,0% обследованных.

В результате статистического анализа значимых различий найдено не было (Таблица 27).

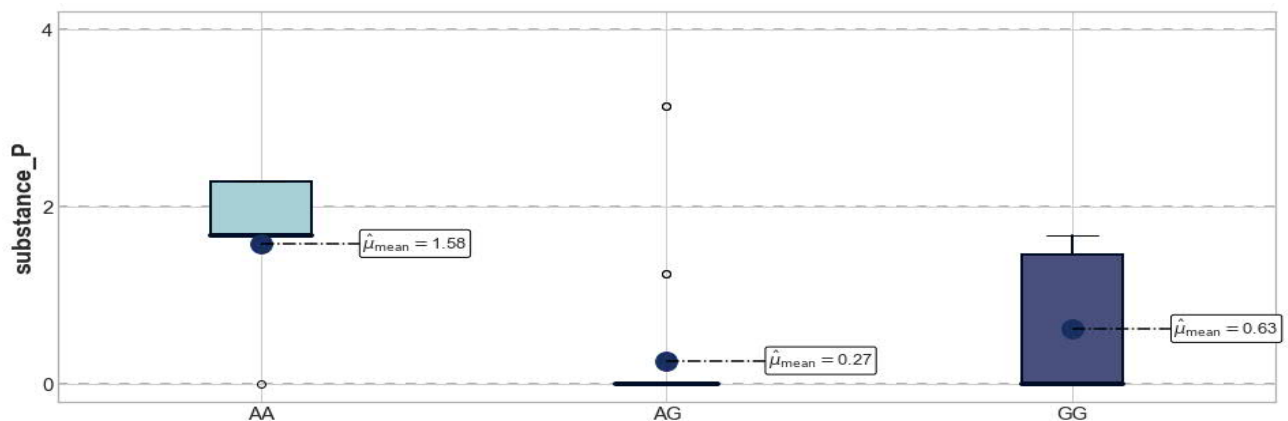


Рисунок 15 – Распределение и среднее значение субстанции P в группах с различными генотипами гена субстанции P.

Изучение ассоциаций между уровнем нейропептидов и их полиморфными вариантами генов в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой показало, что в группе обследуемых с гомозиготным генотипом AA гена субстанции P TAC1 статистически значимо выше уровень SP (1,58пг/мл; $p=0,005$) (Рисунок 15).

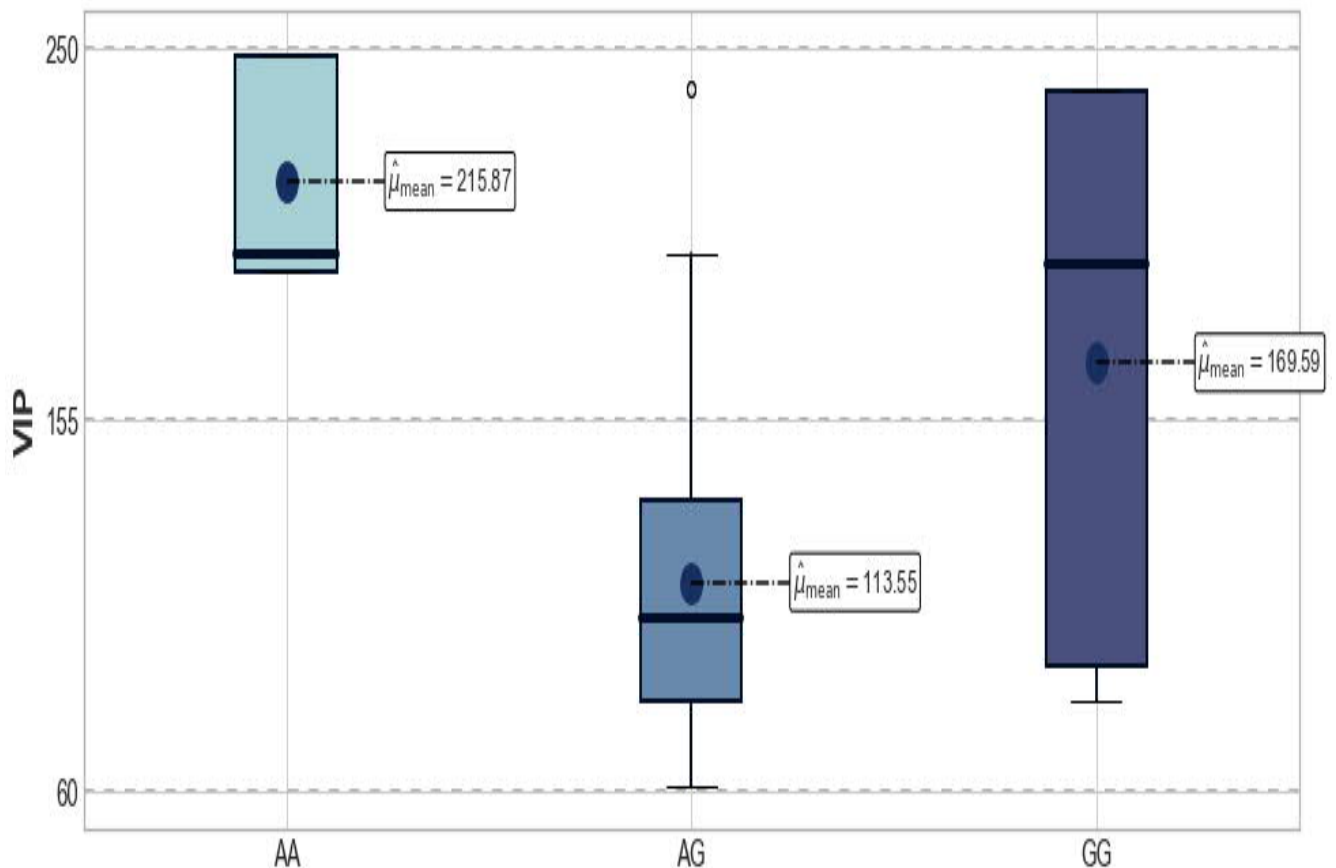


Рисунок 16 – Распределение и среднее значение вазоинтестинального пептида в группах с различными генотипами гена субстанции P.

Анализ ассоциаций между уровнем нейропептидов и их полиморфными вариантами генов в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой показал, что в группе обследуемых с гомозиготным генотипом AA гена субстанции P TAC1 статистически значимо выше уровень VIP (215,57пг/мл; $p=0,002$) (Рисунок 16).

Анализ полиморфизма гена рецептора субстанции *prg* 3771829

Ген *TACR1* расположен на хромосоме 2 и кодирует рецептор нейрокинина 1, который, в первую очередь, связывает тахикинин, вещество P. Эти рецепторы тахикинина представляют собой рецепторы, связанные с G-белком, содержащие семь гидрофобных трансмембранных областей.

Таблица 28 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции P в группах больных в зависимости от степени тяжести

Генотипы	БАТТ		БАСТ		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	46	95,83%	48	85,71%	1,99	0,159	3,83	0,77–19,02
CG	2	4,17%	8	14,29%	1,99	0,159	0,26	0,05–1,30
С	94	97,92	104	92,86	1,89	0,170	3,62	0,75–17,46
G	2	2,08	8	7,14	1,89	0,170	0,28	0,06–1,34

Анализ полиморфизма гена рецептора P rs 3771829 показал, что в группе пациентов с БАТТ гомозиготный генотип СС встречается в 95,83% случаев, гетерозиготный генотип CG у 4,17% обследуемых, аллель С – в 97,92%, а G – в 2,08% случаев. Среди пациентов с БАСТ гомозиготный генотип СС был определён у 85,71% обследуемых, гетерозиготный генотип CG у 14,29% обследуемых, аллель С – в 92,86%, а G – в 7,14% случаев.

Однако статистический анализ не показал значимых различий в распределении частоты в зависимости от степени тяжести (Таблица 28).

Таблица 29 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции Р в группах в зависимости от приёма пероральных глюкокортикоидов

Генотипы	Прием пероральных глюкокортикоидов				χ^2	P	OR	CI –95%
	Да		Нет					
	Абс.	%	Абс.	%				
CC	12	100,00%	82	89,13%	0,46	0,49	–	–
CG	0	0,00%	10	10,87%	0,46	0,49	–	–
C	24	100,0	174	94,57	0,44	0,51	–	–
G	0	0	10	5,43	0,44	0,51	–	–

Исследование полиморфизма гена рецептора Р rs 3771829 в зависимости от приёма пероральных глюкокортикоидов показало, что в группе пациентов, кто принимал пероральные ГКС гомозиготный генотип CC встречается в 100,0%, гетерозиготный генотип CG и аллель G не были обнаружены ни у одного пациента. Среди пациентов, не принимавших пероральные ГКС гомозиготный генотип CC был определён в 89,13% случаев, гетерозиготный генотип CG – в 10,87% случаев. Аллель C была обнаружена среди 94,57% пациентов, а аллель G – в 5,43% случаев.

Статистически значимых различий в распределении частоты в зависимости от наличия гормонозависимости найдено не было (Таблица 29).

Таблица 30 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции Р в группах больных в зависимости от типа вегетативной дисфункции

Генотипы	Симпатикотония		Парасимпатикотония		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
CC	90	90,00%	4	100,00%	0,04	0,84	–	–
CG	10	10,00%	0	0,00%	0,04	0,84	–	–
C	190	95,0	16	66,67	0,04	0,85	–	–
G	10	5,0	8	33,33	0,04	0,85	–	–

Анализ полиморфизма гена рецептора Р rs 3771829 показал, что в группе пациентов, у кого преобладал симпатический отдел нервной системы, гомозиготный генотип CC встречается в 90,00% случаев, гетерозиготный генотип CG – в 10,00% случаев, аллель C – в 95,0% и аллель G у 5,0% обследуемых. Среди пациентов, у кого преобладал парасимпатический отдел нервной системы, гомозиготный генотип CC был определён в 100,00% случаев, гетерозиготный генотип CG не был определён ни у одного пациента. Аллель C была выявлена у 66,67% пациентов, а аллель G – у 33,33% обследуемых.

Статистически значимых различий в распределении частоты в зависимости от типа вегетативной нервной системы найдено не было (Таблица 30).

Таблица 31 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции Р TAC1 в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА с фиксированной обструкцией		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
CC	22	91,67%	72	90,00%	0,02	0,89	1,22	0,24–6,19
CG	2	8,33%	8	10,00%	0,02	0,89	0,82	0,16–4,14
C	46	95,83	152	95,0	0,02	0,88	1,21	0,25–5,90
G	2	4,17	8	5,0	0,02	0,88	0,83	0,17–4,03

Изучение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции Р показало, что у больных с фенотипом БА с фиксированной обструкцией гомозиготный генотип CC обнаружен у 91,67% обследуемых, гетерозиготный генотип CG выявлен в 8,33% случаев. Аллель C и G были найдены в 95,83 и 4,17% случаев. В результате статистического анализа значимых различий найдено не было (Таблица 31).

Таблица 32 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции Р в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА в сочетании с ожирением		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
CC	58	90,63	6	60,00	4,57	0,033	6,44	1,41–29,44
CG	6	9,38	4	40,00	4,57	0,033	0,16	0,03–0,71
C	122	95,31	16	80,00	4,24	0,040	5,08	1,29–19,97
G	6	4,69	4	20,00	4,24	0,040	0,20	0,05–0,78

Изучение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции Р показало, что у больных с фенотипом БА с ожирением гомозиготный генотип CC обнаружен у 90,63% обследуемых, гетерозиготный генотип CG выявлен в 9,38% случаев. Аллель С и G были найдены в 95,31 и 4,69% случаев. Было определено, что гомозиготный генотип CC является маркёром риска развития фенотипа БА в сочетании с ожирением ($p=0,033$; OR=6,44), аллель С также является маркёром риска развития БА в сочетании с ожирением ($p=0,040$; OR=5,08) (Таблица 32).

Таблица 33 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции Р в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА с поздним дебютом		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
CC	36	90,00%	58	90,63%	0,06	0,814	0,93	0,25–3,53
CG	4	10,00%	6	9,38%	0,06	0,814	1,07	0,28–4,07
C	76	95,0	122	95,31	0,05	0,818	0,93	0,26–3,42
G	4	5,0	6	4,69	0,05	0,818	1,07	0,29–3,92

Изучение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции Р показало, что у больных с фенотипом БА с поздним дебютом гомозиготный генотип CC обнаружен у 90,00% обследуемых, гетерозиготный генотип CG выявлен в 10,00% случаев. Аллель C и G были найдены в 95,83 и 4,17% случаев.

Статистически значимых различий у пациентов с различными фенотипами найдено не было (Таблица 33).

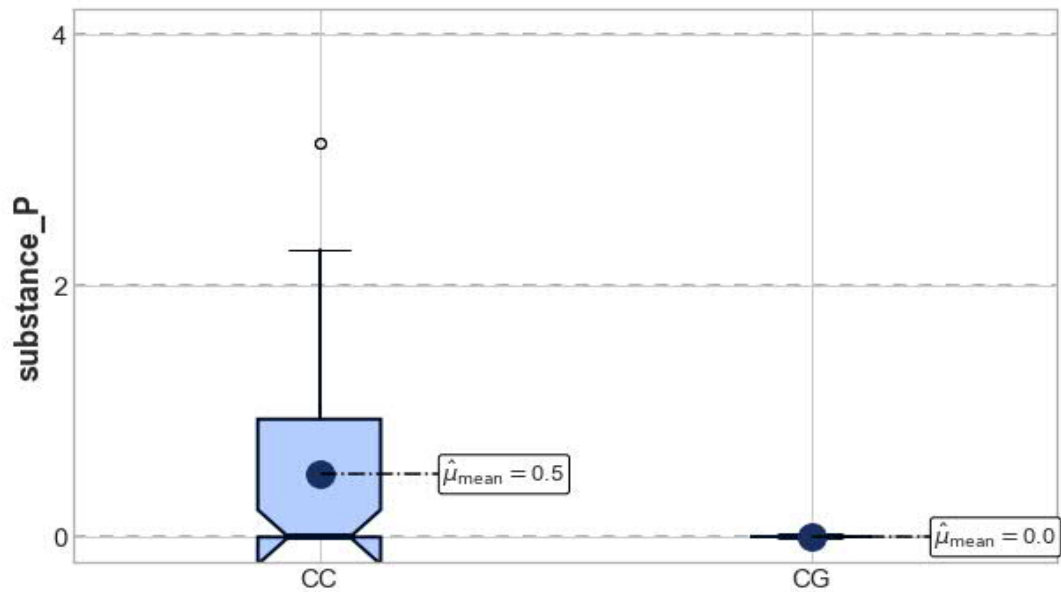


Рисунок 17 – Распределение и среднее значение субстанции Р в группах с различными генотипами гена рецептора субстанции Р.

Анализ ассоциаций между уровнем нейропептидов и их полиморфными вариантами генов в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой показал, что в группе обследуемых с гомозиготным генотипом CC гена рецептора субстанции Р статистически значимо выше SP (0,50 пг/мл; $p=0,001$) (Рисунок 17).

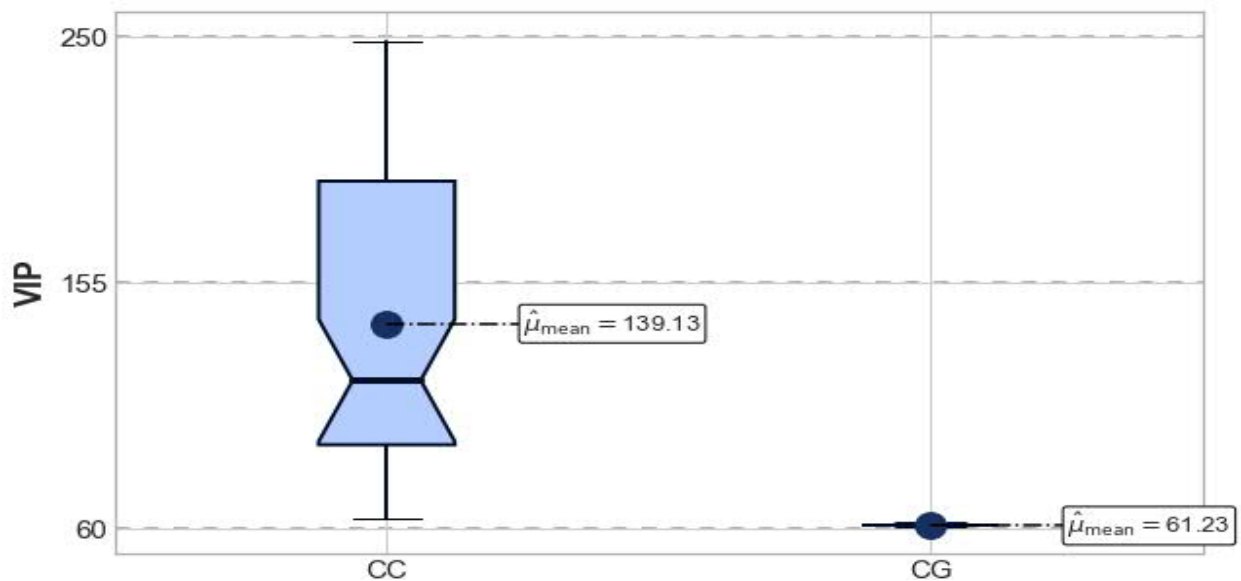


Рисунок 18 – Распределение и среднее значение вазоинтестинального пептида в группах с различными генотипами гена рецептора субстанции Р.

Изучение ассоциаций между уровнем VIP и полиморфным вариантом гена рецептора субстанции P в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой показало, что в группе обследуемых с гомозиготным генотипом CC статистически значимо выше VIP и составил $139,13 \pm 8,89$ пг/мл ($p=0,019$) (Рисунок 18).

Анализ полиморфизма гена VIP rs 3823082. В работах других исследователей было выявлено, что генетические варианты гена VIP влияют на его уровень в сыворотке крови у пациентов с ранним артритом. Было показано, что пациенты с одним минорным аллелем локуса rs35643203 имели более низкий уровень VIP в сыворотке крови, чем гомозиготные пациенты по основному аллелю. Кроме того, у пациентов с одним минорным аллелем rs3823082 и rs7755568, была выявлена незначительная тенденция к низким показателям уровня VIP, чем у пациентов с двумя копиями основного аллеля.

Таблица 34 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3823082 гена VIP в группах больных в зависимости от степени тяжести

Генотипы	БАТТ		БАСТ		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	10	20,83%	8	14,81%	0,29	0,59	1,51	0,54–4,22
СТ	8	16,67%	10	18,52%	0,00	0,99	0,88	0,32–2,45
ТТ	30	62,50%	36	66,67%	0,05	0,82	0,83	0,37–1,88
С	28	29,17	26	24,07	0,44	0,51	1,30	0,70–2,42
Т	68	70,83	82	75,93	0,44	0,51	0,77	0,41–1,44

Изучение полиморфизма rs3823082 гена VIP показал, что в группе пациентов с БАТТ, гомозиготный генотип CC встречается в 20,83% случаев, гетерозиготный генотип СТ – в 16,67% случаев, гомозиготный генотип ТТ был определён у 62,50% пациентов. Аллель С выявлена у 29,17% обследуемых и

аллель Т в 70,83% случаев. У пациентов с БАСТ гомозиготный генотип СС был определён в 14,81% случаев, гетерозиготный генотип СТ – в 18,52% случаев, гомозиготный генотип ТТ найден у 66,67% обследуемых, аллель С была выявлена у 24,07% пациентов, а аллель Т – в 75,93% случаев. Однако статистически значимых различий найдено не было (Таблиц 34).

Таблица 35 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3823082 гена VIP в группах больных в зависимости от приёма пероральных глюкокортикоидов

Генотипы	Прием пероральных глюкокортикоидов				χ^2	P	OR	CI – 95%
	Да		Нет					
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	2	16,67%	16	17,78%	0,10	0,76	0,93	0,19–4,64
СТ	0	0,00%	18	20,00%	1,70	0,19	–	–
ТТ	10	83,33%	56	62,22%	1,25	0,26	3,04	0,63–14,70
С	4	16,67	50	27,78	0,83	0,36	0,52	0,17–1,60
Т	20	83,3	130	72,22	0,83	0,36	1,92	0,63–5,91

Исследование полиморфизма rs3823082 гена VIP показало, что в группе пациентов с гормонозависимостью гомозиготный генотип СС встречается в 16,67% случаев, гетерозиготный генотип СТ не встретился ни у одного из обследуемых, гомозиготный генотип ТТ был определён у 83,33% пациентов. Аллель С выявлена у 16,67% обследуемых и аллель Т в 83,3% случаев. У пациентов, кто не принимал пероральные глюкокортикоиды, гомозиготный генотип СС был определён в 17,78% случаев, гетерозиготный генотип СТ – в 20,00% случаев, гомозиготный генотип ТТ определён у 62,22% обследуемых, аллель С была выявлена у 27,78% пациентов, а аллель Т – в 72,22% случаев.

Статистически значимых различий в распределении частоты в зависимости от наличия гормонозависимости не было выявлено (Таблица 35).

Таблица 36 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3823082 гена вазоинтестинального пептида в группах больных в зависимости от типа вегетативной дисфункции

Генотипы	Симпатикотония		Парасимпатикотония		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	18	18,37%	0	0,00%	0,08	0,783	–	–
СТ	16	16,33%	2	50,00%	1,13	0,289	0,20	0,03–1,49
ТТ	64	65,31%	2	50,00%	0,01	0,926	1,88	0,25–13,96
С	52	26,53	2	25,00	0,10	0,752	1,08	0,21–5,54
Т	144	73,47	6	75,00	0,10	0,752	0,92	0,18–4,72

Изучение полиморфизма rs3823082 гена *VIP* показало, что в группе пациентов с преобладанием симпатического отдела нервной системы гомозиготный генотип СС выявлен у 18,37%, гетерозиготный генотип СТ – у 16,33% пациентов, гомозиготный генотип ТТ был определён у 65,31% обследуемых. Аллель С определена среди 26,53% пациентов и аллель Т – в 73,47% случаев. У пациентов с преобладанием парасимпатического тонуса нервной системы гомозиготный генотип СС не встретился ни у одного из пациентов, гетерозиготный генотип СТ определён в 50,00% случаев, гомозиготный генотип ТТ также был определён у 50,00% обследуемых, аллель С была выявлена у 25,00% пациентов, а аллель Т – в 75,00% случаев.

Статистически значимых различий в распределении частоты в зависимости от типа вегетативной дисфункции найдено не было (Таблица 36).

Таблица 37 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3823082 гена вазоинтестинального пептида в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА с фиксированной обструкцией		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	0	0,00%	22	27,50%	6,80	0,01	–	–
СТ	20	83,33%	38	47,50%	8,21	0,05	5,53	1,73–17,63
ТТ	4	16,67%	20	25,00%	0,33	0,57	0,60	0,18–1,97
С	20	41,67	82	51,25	1,0	0,32	0,68	0,35–1,31
Т	28	58,33	78	48,75	1,0	0,32	1,47	0,77–2,83

Анализ частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3823082 гена рецептора вазоинтестинального пептида показал, что у больных с фенотипом БА с фиксированной обструкцией гомозиготный генотип СС не обнаружен ни у одного из обследованных, гетерозиготный генотип СТ выявлен в 83,33% случаев, гомозиготный генотип ТТ найден у 16,67% пациентов. Аллели С и Т были выявлены у 41,67 и 58,33% обследованных соответственно.

Генотип СТ гена *VIP* rs3823082 ассоциирован с развитием фенотипа БА с фиксированной обструкцией ($p=0,005$; $OR=5,53$). Генотип СС гена *VIP* rs3823082 является протективным маркером риска развития фенотипа БА с фиксированной обструкцией ($p=0,01$; $OR=0,00$) (Таблица 37).

Таблица 38 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3823082 гена вазоинтестинального пептида в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА в сочетании с ожирением		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	2	5,26%	16	25,00%	5,11	0,024	0,17	0,04–0,77
СТ	8	21,05%	10	15,63%	0,18	0,670	1,44	0,51–4,04
ТТ	28	73,68%	38	59,38%	1,56	0,213	1,92	0,80–4,61
С	12	15,79	42	32,81	6,25	0,013	0,38	0,19–0,79
Т	64	84,21	86	67,19	6,25	0,013	2,61	1,27–5,34

Исследование частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3823082 гена вазоинтестинального пептида показало, что у больных с фенотипом БА в сочетании с ожирением гомозиготный генотип СС обнаружен среди 5,26% обследуемых, гетерозиготный генотип СТ выявлен в 21,05% случаев, гомозиготный генотип ТТ найден у 73,68% пациентов. Аллели С и Т были выявлены у 15,79 и 84,21% обследованных соответственно. Статистический анализ показал, что генотип СС гена VIP rs3823082 является протективным маркером в отношении развития фенотипа БА в сочетании с ожирением ($p=0,024$; $OR=0,167$) (Таблица 38).

Таблица 39 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3823082 гена вазоинтестинального пептида в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА с поздним дебютом		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	12	30,00%	6	9,68%	5,58	0,02	4,00	1,36–11,78
СТ	8	20,00%	10	16,13%	0,06	0,82	1,30	0,47–3,64
ТТ	20	50,00%	46	74,19%	5,22	0,02	0,35	0,15–0,81
С	32	40,0	22	17,74	11,26	0,002	3,09	1,63–5,88
Т	48	60,0	102	82,26	11,26	0,002	0,32	0,17–0,62

Изучение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs3823082 гена вазоинтестинального пептида показало, что у больных с фенотипом БА с поздним дебютом гомозиготный генотип СС обнаружен среди 30,00% обследуемых, гетерозиготный генотип СТ выявлен в 20,00% случаев, гомозиготный генотип ТТ найден у половины пациентов. Аллели С и Т были выявлены у 40,0 и 60,0% обследованных соответственно.

Статистический анализ показал, что генотип СС гена VIP rs3823082 является маркером риска развития фенотипа БА с поздним дебютом ($p=0,02$; $OR=4,0$). Аллель С также является маркером риска развития фенотипа БА с поздним дебютом ($p=0,002$; $OR=3,09$). Генотип ТТ и аллель Т гена VIP rs3823082 являются протективными в отношении риска развития фенотипа БА с поздним дебютом ($p=0,02$; $OR=0,35$) и ($p=0,002$; $OR=0,32$) соответственно (Таблица 39).

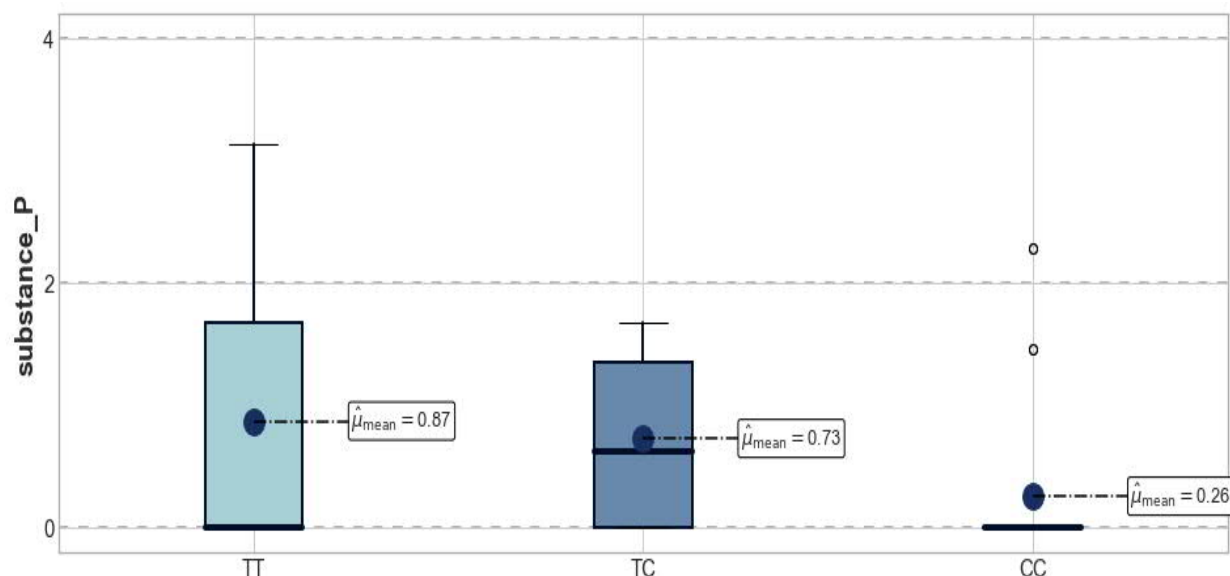


Рисунок 19 – Распределение и среднее значение субстанции Р в группах с различными генотипами гена вазоинтестинального пептида.

Изучение ассоциаций между уровнем SP и полиморфным вариантом гена вазоинтестинального пептида в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой выявило, что в группе обследуемых с гомозиготным генотипом TT статистически значимо выше SP, который составил $0,87 \pm 0,37$ пг/мл, в сравнении с гомозиготным генотипом CC ($p=0,028$) и гетерозиготным генотипом TC ($p=0,035$) (Рисунок 19).

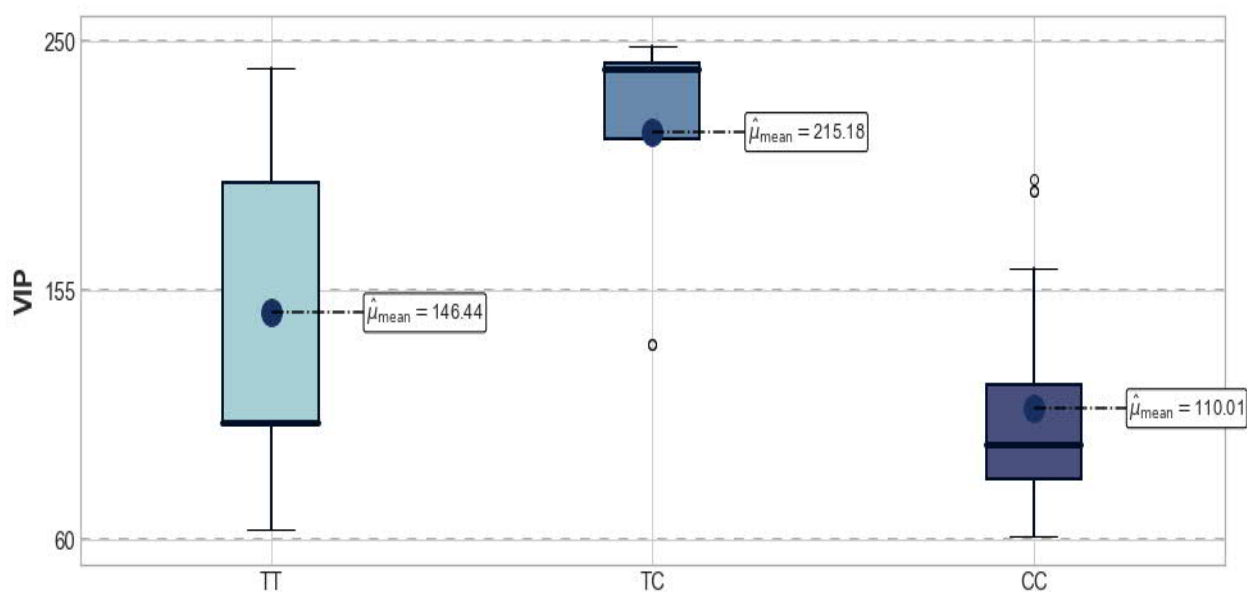


Рисунок 20 – Распределение и среднее значение VIP в группах TT, TC и CC.

Исследование ассоциаций между уровнем VIP и полиморфным вариантом гена вазоинтестинального пептида в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой показало, что в группе обследуемых с гетерозиготным генотипом ТС статистически значимо выше VIP и составил $215,18 \pm 16,48$ пг/мл, в сравнении с гомозиготным генотипом ТТ ($p=0,032$) и СС ($p=0,001$) (Рисунок 20).

Анализ полиморфизма гена рецептора VIP rs 896

Таблица 40 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs896 гена рецептора VIP в группах больных в зависимости от степени тяжести

Генотипы	БАТТ		БАСТ		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	10	20,83%	16	28,57%	0,46	0,49	0,66	0,27–1,63
СТ	28	58,33%	24	42,86%	1,90	0,16	1,87	0,86–4,08
ТТ	10	20,83%	16	28,57%	0,46	0,49	0,66	0,27–1,63
С	48	50,0	56	50,0	0,02	0,89	1,0	0,58–1,73
Т	48	50,0	56	50,0	0,02	0,89	1,0	0,58–1,73

Исследование полиморфизма rs896 гена рецептора VIP показало, что в группе с БАТТ гомозиготный генотип СС выявлен у 20,83% пациентов, гетерозиготный генотип СТ – у 58,33%, гомозиготный генотип ТТ был определён у 20,83% обследуемых. Аллели С и Т определены у 50,0% пациентов в каждом случае. У с БАСТ гомозиготный генотип СС встретился у 28,57% обследуемых, гетерозиготный генотип СТ определён у 42,86%, гомозиготный генотип ТТ найден у 28,57% обследуемых, аллель С и Т также встречались половины обследованных в каждом случае. Статистически значимых различий в

распределении частоты в зависимости от степени тяжести найдено не было (Таблица 40).

Таблица 41 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs896 гена рецептора VIP в группах больных в зависимости от приёма пероральных глюкокортикоидов

Генотипы	Прием пероральных глюкокортикоидов				χ^2	P	OR	CI – 95%
	Да		Нет					
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	2	16,67%	24	26,09%	0,13	0,723	0,57	0,12–2,78
СТ	6	50,00%	46	50,00%	0,09	0,759	1,00	0,30–3,33
ТТ	4	33,33%	22	23,91%	0,13	0,723	1,59	0,44–5,80
С	10	41,67	94	51,09	0,42	0,515	0,68	0,29–1,62
Т	14	58,33	90	48,91	0,42	0,515	1,46	0,62–3,46

Изучение полиморфизма rs896 гена рецептора VIP показало, что среди пациентов, принимающих пероральные глюкокортикоиды, гомозиготный генотип СС выявлен у 16,67% обследуемых, гетерозиготный генотип СТ – у 50,00%, гомозиготный генотип ТТ был определён у 33,33% больных. Аллели С и Т найдены в 41,67 и 58,33% случаев. Среди пациентов, кто не принимал пероральные глюкокортикоиды, гомозиготный генотип СС встретился у 26,09% обследуемых, гетерозиготный генотип СТ определён у половины больных, гомозиготный генотип ТТ найден у 23,91% обследуемых, аллель С и Т также были выявлены в 51,09 и 48,91% случаев. Статистически значимых различий в распределении частоты в зависимости от наличия гормонозависимости найдено не было (Таблица 41).

Таблица 42 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs896 гена рецептора VIP в группах больных в зависимости от типа вегетативной дисфункции

Генотипы	Симпатикотония		Парасимпатикотония		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
CC	26	26,00%	0	0,00%	0,35	0,556	–	–
CT	50	50,00%	2	50,00%	0,26	0,610	1,00	0,14–7,38
TT	24	24,00%	2	50,00%	0,35	0,556	0,32	0,04–2,37
C	102	51,0	2	25,0	1,17	0,280	3,12	0,62–15,85
T	98	49,0	6	75,0	1,17	0,280	0,32	0,06–1,63

Анализ полиморфизма rs896 гена рецептора VIP показал, что в группе пациентов, у кого было зафиксировано преобладание тонуса симпатического отдела нервной системы, гомозиготный генотип CC выявлен у 26,00%, гетерозиготный генотип CT – у 50,00% пациентов, гомозиготный генотип TT был определён у 24,00% обследуемых. Аллель C определена среди 51,00% пациентов и аллель T – в 49,00% случаев. У пациентов с преобладанием тонуса парасимпатического отдела нервной системы, гомозиготный генотип CC не встретился ни у одного из пациентов, гетерозиготный генотип CT и гомозиготный генотип TT найдены в половине случаев. Аллель C была выявлена у 25,00% пациентов, а аллель T – в 75,00% случаев.

Статистически значимых различий в распределении частоты в зависимости от типа вегетативной дисфункции найдено не было (Таблица 42).

Таблица 43 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА с фиксированной обструкцией		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	6	25,00%	20	25,00%	0,07	0,789	1,00	0,35–2,87
СТ	14	58,33%	38	47,50%	0,49	0,485	1,55	0,62–3,89
ТТ	4	16,67%	22	27,50%	0,65	0,421	0,53	0,16–1,72
С	26	54,17	78	48,75	0,24	0,622	1,24	0,65–2,37
Т	22	45,83	82	51,25	0,24	0,622	0,81	0,42–1,54

Изучение частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида показало, что у больных с фенотипом БА с фиксированной обструкцией гомозиготный генотип СС обнаружен среди 25,00% обследуемых, гетерозиготный генотип СТ выявлен в 58,33% случаев, гомозиготный генотип ТТ найден у 16,67% пациентов. Аллель С и Т были выявлены в 54,17 и 45,83% случаев.

Статистически значимых различий у пациентов с различными фенотипами найдено не было (Таблица 43).

Таблица 44 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА в сочетании с ожирением		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	10	25,00%	16	25,00%	0,05	0,817	1,00	0,40–2,49
СТ	20	50,00%	32	50,00%	0,04	0,841	1,00	0,45–2,21
ТТ	10	25,00%	16	25,00%	0,05	0,817	1,00	0,40–2,49
С	40	50,0	64	50,0	0,02	0,888	1,0	0,57–1,75
Т	40	50,0	64	50,0	0,02	0,888	1,0	0,57–1,75

Анализ частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида показал, что у больных с фенотипом БА в сочетании с ожирением гомозиготный генотип СС обнаружен среди 25,00% обследуемых, гетерозиготный генотип СТ выявлен в половине случаев, гомозиготный генотип ТТ найден у 25,00% пациентов. Аллели С и Т были выявлены у половины обследованных.

Статистически значимых различий у пациентов с различными фенотипами найдено не было (Таблица 44).

Таблица 45 – Частота генотипов и аллелей полиморфного локуса rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида в группах больных в зависимости от фенотипа

Генотипы	Больные с фенотипом БА с поздним дебютом		Другие фенотипы		χ^2	P	OR	CI – 95%
	Абс.	%	Абс.	%				
СС	10	25,00%	16	25,00%	0,05	0,82	1,00	0,40–2,49
СТ	18	45,00%	34	53,13%	0,37	0,55	0,72	0,33–1,60
ТТ	12	30,00%	14	21,88%	0,49	0,49	1,53	0,62–3,76
С	38	47,5	66	51,56	0,18	0,67	0,85	0,49–1,49
Т	42	52,5	62	48,44	0,18	0,67	1,18	0,67–2,06

Анализ частоты генотипов и аллелей полиморфного локуса rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида показал, что у больных с фенотипом БА с поздним дебютом гомозиготный генотип СС обнаружен среди 25,00% обследуемых, гетерозиготный генотип СТ выявлен в 45,00% случаев, гомозиготный генотип ТТ найден у 30,00% пациентов. Аллели С и Т были выявлены у 47,5 и 52,5% обследованных соответственно.

Статистически значимых различий у пациентов с различными фенотипами найдено не было (Таблица 45).

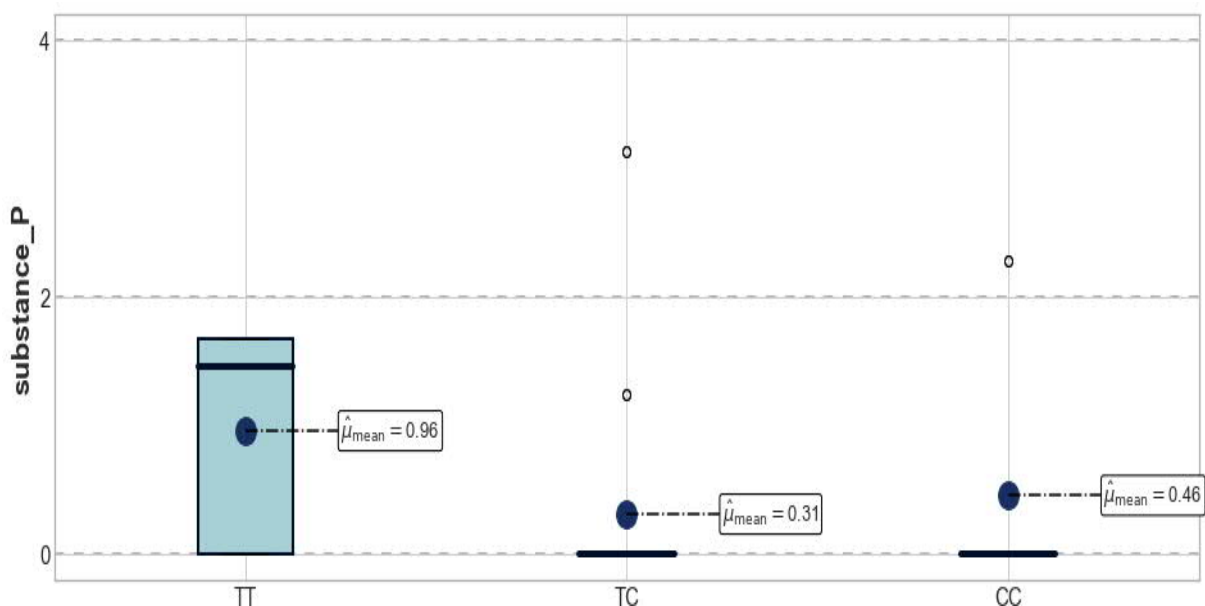


Рисунок 21 – Распределение и среднее значение субстанции P в группах с различными генотипами гена рецептора вазоинтестинального пептида.

Исследование ассоциаций между уровнем SP и полиморфным вариантом гена рецептора вазоинтестинального пептида в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой показало, что в группе обследуемых с гомозиготным генотипом TT статистически значимо выше SP и составил $0,96 \pm 0,25$ пг/мл, в сравнении с гетерозиготным генотипом TC ($p=0,007$) (Рисунок 21).

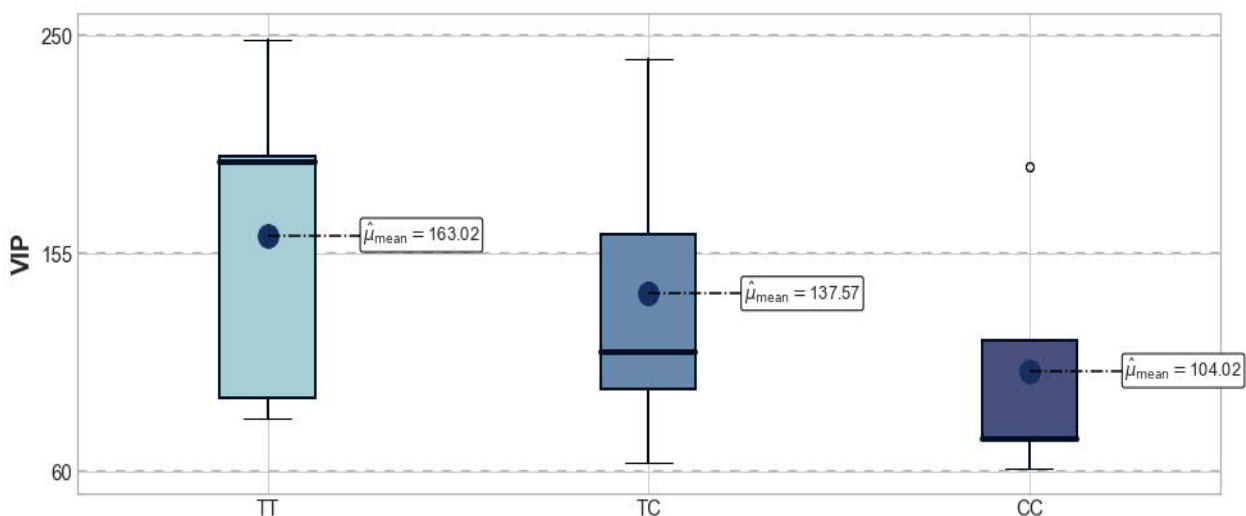


Рисунок 22 – Распределение и среднее значение вазоинтестинального пептида в группах с различными генотипами гена рецептора вазоинтестинального пептида.

Исследование ассоциаций между уровнем VIP и полиморфным вариантом гена рецептора вазоинтестинального пептида в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой показало, что в группе обследуемых с гомозиготным генотипом TT статистически значимо выше VIP и составил $163,02 \pm 20,38$ пг/мл, в сравнении с гомозиготным генотипом CC ($p=0,048$) и гетерозиготным генотипом TC ($p=0,012$) (см. рисунок 22).

Таким образом в ходе статистической обработки было выявлено, что генотип AG гена субстанции P TAC1 ассоциирован в развитии тяжёлой БА ($\chi^2=7,11$; $p=0,009$; OR=3,24) [10].

Генотип CC гена VIP rs3823082 ассоциирован с развитием фенотипа БА с поздним дебютом ($\chi^2=5,582$; $p=0,019$; OR=4,0) [11].

Аллель C также является маркёром риска развития фенотипа БА с поздним дебютом ($p=0,002$; OR=3,09).

Выявлено, что гомозиготный генотип CC гена рецептора субстанции P является маркёром риска развития фенотипа БА в сочетании с ожирением ($p=0,033$; OR=6,44).

Генотип AA является протективным в развитии тяжёлой БА ($\chi^2=7,42$; $p=0,007$; OR=0,19). Также было определено, что генотип AA гена субстанции P TAC1 является протективным в отношении ухудшения респираторных симптомов при физической нагрузке ($\chi^2=4,73$; $p=0,030$; OR=0,12).

Выявлено, что гомозиготный генотип CC гена рецептора субстанции P является маркёром риска развития фенотипа БА в сочетании с ожирением ($p=0,033$; OR=6,44).

Статистически значимое повышение уровня субстанции P и вазоинтестинального пептида в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой ассоциированы с гомозиготным генотипом AA полиморфного локуса rs 2072100 гена субстанции P, генотипом CC полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции P, генотипом TT полиморфного локуса rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида.

3.6 Прогностические модели для прогнозирования риска развития тяжёлой бронхиальной астмы

Прогностическая модель развития тяжёлой бронхиальной астмы №1

Для прогнозирования риска развития тяжёлой БА на основе генотипирования полиморфных локусов генов, задействованных в патогенезе БА была построена номинальная регрессия, которая включала SNP_rs896 SNP_rs2072100 SNP_rs3771829 SNP_rs3823082.

Расчет коэффициентов проводится по приведенной таблице 46.

Таблица 46 – Коэффициент логистической регрессии

Предиктор	В (члены уравнения)	Полиморфный locus	Генотипы	Коэффициенты
БАТТ	Константа			-1,763
	x1	rs896	CC	-0,181
			CT	0,314
			TT	0
	x2	rs2072100	AA	-1,053
			AG	0,790
			GG	0
	x3	rs3771829	CC	1,316
			CG	0
	x4	rs3823082	CC	-0,168
			CT	0,413
			TT	0

Для анализа прогностической значимости, построенной номинальной регрессии, был произведен анализ ROC-кривых (Рисунок 23). В итоговую совокупность вошли 48 пациентов с тяжёлой БА и 54 пациентов со среднетяжёлой БА.

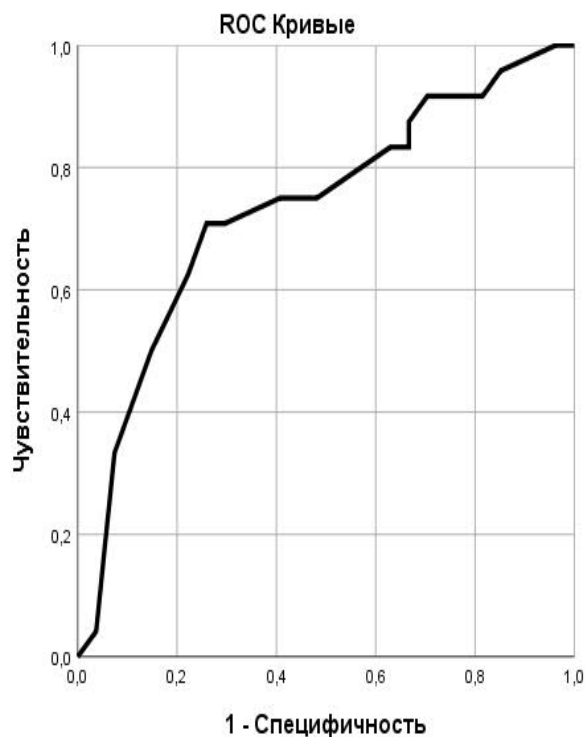


Рисунок 23 – ROC–кривая, характеризующая зависимость риска развития тяжёлой БА в зависимости от комбинации генотипов.

Площадь под ROC–кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза тяжести БА и коэффициента риска развития тяжёлой БА, составила $0,731 \pm 0,051$ с 95% ДИ: 0,63–0,83. Модель была статистически значимой $p=0,001$. Пороговое значение коэффициента риска развития тяжёлой БА точке cut–off – 0,57.

При коэффициенте равном или выше указанного, прогнозировался высокий риск тяжёлого течения БА (чувствительность – 70,8%, специфичность – 74,1%).

Способ прогнозирования риска развития тяжёлой бронхиальной астмы (БАТТ), включающий генотипирование методом полимеразной цепной реакции, отличающийся тем, что проводят генотипирование полиморфных локусов rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида, rs2072100 гена субстанции P, rs3771829 гена рецептора субстанции P, rs3823082 гена вазоинтестинального пептида, после чего определяют вероятность развития БАТТ по уравнению логистической регрессии:

$$y = \frac{\exp(b_0+x_1+x_2+x_3+x_4)}{1+\exp(b_0+x_1+x_2+x_3+x_4)} \quad (4)$$

где:

y – вероятность развития БАТТ, b_0 – константа, равная $-1,763$,

x_1 – коэффициент полиморфного локуса rs896, равный $-0,181$ при генотипе СС, или $0,314$ при генотипе СТ, или 0 при генотипе СС,

x_2 – коэффициент полиморфного локуса rs2072100, равный $-1,053$ при генотипе АА, или $0,790$ при генотипе АG, или 0 при генотипе GГ,

x_3 – коэффициент полиморфного локуса rs3771829, равный $1,316$ при генотипе СС, или 0 при генотипе СG,

x_4 – коэффициент полиморфного локуса rs3823082, равный $-0,168$ при генотипе СС, или $0,413$ при генотипе СТ, или 0 при генотипе ТТ, и при значении вероятности $0,57$ и больше прогнозируют высокий риск развития тяжёлой бронхиальной астмы.

Клинические примеры

Пример №1. Больной Р., 1977 года рождения, работает поваром. Бронхиальной астмой страдает в течение 2–х лет. Проведено исследование полиморфных локусов rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида, rs2072100 гена субстанции Р, rs3771829 гена рецептора субстанции Р, rs3823082 гена вазоинтестинального пептида по предлагаемой методике. В результате выявлено, что больной Р. является носителем следующих генотипов: генотип rs896 определился ТТ, генотип rs2072100 АG, генотип rs3771829 СС и генотип rs 3823082 – ТТ. При расчёте уравнения логистической регрессии для данных результатов генотипирования:

$$y = \exp(-1,763 + 0 + 0,79 + 1,316 + 0,413) / (1 + \exp(-1,763 + 0 + 0,79 + 1,316 + 0,413)) = 0,681$$

была получена вероятность равная $0,681$, что соответствует высокому риску развития тяжёлой бронхиальной астмы.

Пациент ежегодно находился в клинике на стационарном лечении по поводу обострения БА. В дальнейшем пациенту через 4 года была диагностирована БАТТ.

Пример №2. Больная А., 1980 года рождения, работает продавцом. Бронхиальной астмой страдает в течение 7 лет. Пациентке было проведено исследование полиморфных локусов rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида, rs2072100 гена субстанции Р, rs3771829 гена рецептора субстанции Р, rs3823082 гена вазоинтестинального пептида по предлагаемой методике. В результате выявлено, что больная А. является носителем следующих генотипов: генотип rs896 определился СТ, генотип rs2072100 АG, генотип rs3771829 СС и генотип rs 3823082 – СТ. При расчёте уравнения логистической регрессии для данных результатов генотипирования:

$$y = \exp(-1,763 + 0,314 + 0,79 + 1,316 + 0,413) / (1 + \exp(-1,763 + 0,314 + 0,79 + 1,316 + 0,413)) = 0,755$$

была получена вероятность равная 0,755, что соответствует высокому риску развития тяжёлой бронхиальной астмы. В процессе наблюдения за пациенткой через 1 год констатировано тяжёлое течение бронхиальной астмы.

Пример №3. Больной М., 1955 года рождения, не работает, в прошлом водитель. Бронхиальной астмой страдает в течение 12 лет. Пациенту было проведено исследование полиморфных локусов rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида, rs2072100 гена субстанции Р, rs3771829 гена рецептора субстанции Р, rs3823082 гена вазоинтестинального пептида по предлагаемой методике. В результате выявлено, что больной М. является носителем следующих генотипов:

генотип rs896 определился ТТ, генотип rs2072100 АG, генотип rs3771829 СС и генотип rs 3823082 – ТТ.

$$y = \exp(-1,763 + 0 + 0,79 + 1,316 + 0) / (1 + \exp(-1,763 + 0 + 0,79 + 1,316 + 0)) = 0,585$$

Соответственно у пациентки М. прогнозируется высокий риск развития БАТТ. В процессе диагностики, сбора анамнеза и лечения пациенту подтверждено тяжёлое течение бронхиальной астмы.

Прогностическая модель развития тяжёлой бронхиальной астмы №2

Прогноз тяжести БА оценивался при помощи модели «Дерево решений», построенной с помощью библиотеки Scikit-learn в программе Jupyter notebook на языке Python 3.9.

«Дерево решений» было построено с целью прогнозирования степени тяжести БА. Были проанализированы результаты обследования 104 человек. Вся выборка была разделена на 3 группы: тренировочная (группа, на которой модель проходит обучение), валидирующая (на основе чего отбирается модель) и тестировочная (для определения точности предсказания модели) группа. У модели ДР есть несколько параметров: критерий gini или энтропии, максимальная глубина дерева и leaf nodes (определяет максимальное количество листьев (решений) в дереве).

Для построения данной модели были использованы следующие параметры: показатели variability ритма сердца, уровень субстанции P, VIP и 4 генотипа: rs896, SNP rs2072100, SNP rs3771829, SNP rs3823082. По результатам наших расчётов мы рекомендуем модель, включающую именно эти параметры в связи с ее большей вероятностью прогнозирования.

Данная модель визуализируется в качестве диалогового окна, куда вводят цифровые значения показателей variability ритма сердца, уровня субстанции P и VIP и 4 генотипа: rs896, SNP rs2072100, SNP rs3771829, SNP rs3823082. По итогу происходит расчёт данных и на экране отображается высокий или низкий риск развития БАТТ.

В процессе разработки способа прогнозирования риска развития тяжёлой БА было предложено несколько моделей: учитывающие результаты только генетического исследования, генетические и уровень нейропептидов. Однако

модель, включающая 3 компонента: показатели variability ритма сердца, уровень нейропептидов и молекулярно–генетические особенности, обладала большей специфичностью и чувствительностью (чувствительность – 92,3%; специфичность – 100,0%) (Рисунок 24).

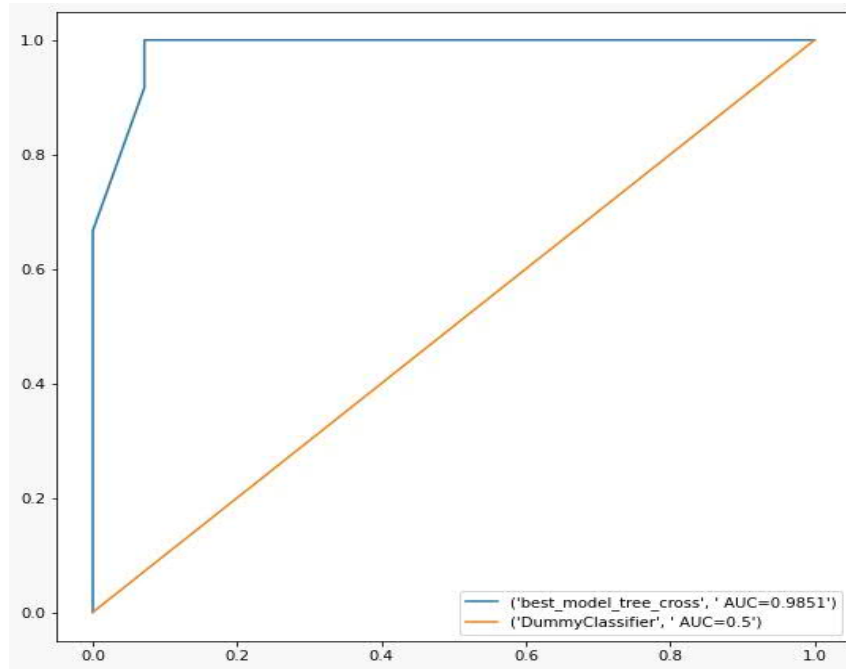


Рисунок 24 – ROC–кривая, характеризующая зависимость риска развития тяжёлой БА в зависимости от показателей variability ритма сердца, уровня нейропептидов и молекулярно–генетических особенностей.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Бронхиальная астма (БА) остается одним из самых тяжелых заболеваний бронхолёгочной системы. По данным Европейского сообщества пульмонологов, ее распространенность в России, как и в большинстве стран Европы, составляет 5–8% в общей популяции, причем 20% больных страдают этим заболеванием в тяжёлой форме [12,58,120].

В последнее время помимо роли аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы говорится и о несомненной роли нейромедиаторов. Адаптивные механизмы дыхательной нервной системы опосредованы, в том числе, и вегетативной нервной системой. По данным ряда авторов центральные и периферические отделы вегетативной нервной системой являются одними из компонентов при формировании повышенной реактивности бронхов. Так при нарушении баланса в работе этой системы, возможно ухудшение течения БА, более частое развитие осложнений и низкий контроль симптомов БА [22,68,115,172].

Бронхоспазм, который возникает вследствие сокращения гладкой мускулатуры, возникает, в том числе, и при участии нейропептидов – субстанции Р и нейрокинина А. Специфические рецепторы для этих нейропептидов находятся в нервных волокнах типа С [88,99,153,164]. Ганглии афферентных нервов аккумулируют и высвобождают пептидные нейротрансмиттеры, которые относятся к неадренергической/ нехолинергической нервной системе, и воздействуют на рецепторы, присутствующие в органах–мишенях, активация этих рецепторов приводит к ряду физиологических реакций, в том числе сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, вазодилатация, проницаемость микрососудов (связанное с этим образование отека) и секреция слизи.

Пациенты с БАТТ требуют больше усилий, как со стороны первичного звена здравоохранения, так и со стороны стационарной службы, где оказывается специализированная помощь. Понимание БА, как гетерогенного заболевания

делает персонифицированный подход к лечению каждого фенотипа заболевания особенно важным для достижения контроля. В этой связи, анализ вегетативной дисфункции, уровня нейротрансмиттеров и молекулярно–генетических факторов нейрогенного воспаления являются актуальными и представляют научно–практический интерес.

В исследование были включены 174 больных с БА среднетяжелого и тяжелого течения в возрасте от 18 до 70 лет, поступившие на стационарное лечение в ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека в отделение профессиональной аллергологии и иммунореабилитации.

Основную группу исследования составили 80 пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой (I группа), которые были представлены тремя фенотипами: БА в сочетании с фиксированной бронхиальной обструкцией – 40 пациентов, БА с поздним дебютом – 68 пациентов, БА в сочетании с ожирением – 66 пациентов. В качестве группы сравнения были отобраны 94 пациента со среднетяжёлой БА (II группа), сопоставимые по полу и возрасту с I группой. Больные получали базисную терапию согласно Федеральным клиническим рекомендациям по бронхиальной астме (пересмотр от 2021г.) и GINA 2019–2022гг. Всем пациентам с бронхиальной астмой был проведён комплекс клинических, лабораторных и функциональных методов исследования. Проведён подробный сбор анамнеза, в том числе, аллергологического. Оценка контроля симптомов бронхиальной астмы с помощью совместного с пациентом проведения ACQ теста. Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника изучения качества жизни SF–36.

Всем пациентам с БА проведены стандартные лабораторно–инструментальные методы исследования.

Анализ признаков вегетативных изменений и нарушений оценивался во время анкетирования [17]. Вариабельность сердечного ритма оценивалась на основании проведённого Холтеровского мониторирования ЭКГ.

Молекулярно–генетический анализ, а, именно, изучение ассоциаций полиморфизма генов субстанции P (rs2072100), его рецептора (rs3771829), гена

вазоинтестинального пептида (rs3823082) и его рецептора (rs896) с тяжестью бронхиальной астмы, тонусом вегетативной нервной системы и уровнем нейропептидов был проведен у 104 пациентов.

Также в исследование вошли 44 человека (контрольная группа), не страдающие бронхиальной астмой и не имевшие любых других хронических заболеваний. Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов с бронхиальной астмой. Данной категории обследуемых был проведен анализ уровня нейропептидов (субстанции Р и вазоинтестинального пептида) в плазме крови.

Анализируя полученные данные, было определено, что больные с БАТТ имеют более длительный стаж заболевания, статистически значимо чаще испытывают эпизоды обострения БА. Больные с БАТТ имели показатели функции внешнего дыхания и сатурации кислорода статистически значимо ниже, чем пациенты с БАСТ. Наличие стресса в повседневной жизни также в большем проценте случаев отметили пациенты с БАТТ ($p=0,012$). У пациентов с БАТТ отмечена высокая потребность в пероральных глюкокортикоидах.

Сравнительная фенотипическая оценка пациентов I и II групп показала, что фенотип БА с фиксированной обструкцией в 5 раз чаще встречался у пациентов с БАТТ. Оказалось, что в группе пациентов с фенотипом БА с поздним дебютом и БА в сочетании с ожирением преобладают женщины в то время, как в группе с фенотипом БА с фиксированной бронхиальной обструкцией мужчин и женщин оказалось поровну. Обследуемые с фенотипами БА с поздним дебютом и БА в сочетании с ожирением оказались старше пациентов с фенотипом БА с фиксированной бронхиальной обструкцией. Было определено, что в группе больных с фенотипом БА с фиксированной бронхиальной обструкцией статистически значимо чаще происходит обострение БА. Представители этого фенотипа закономерно имели худшие показатели функции внешнего дыхания. Учитывая тот факт, что среди больных с фенотипом БА с фиксированной обструкцией статистически значимо чаще встречается ишемическая болезнь сердца, таких пациентов необходимо вести совместно с кардиологами.

Статистически значимых различий в потребности приёма пероральных глюкокортикоидов в зависимости от фенотипа найдено не было. Анализ факторов, влияющих на течение БА, также не показал существенных различий между временем года, суток, физической нагрузки на течение БА у пациентов с различными фенотипами заболевания.

Проведённое исследование качества жизни пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой БА выявило снижение всех показателей качества жизни, представленных в опроснике SF-36. Больные с БАТТ закономерно имели низкие показатели, характеризующие физическую активность (PF), общее (GH) и психическое здоровье (MH), а также низкий показатель эмоциональных проблем в жизнедеятельности (RE) в сравнении с группой с БАСТ. Показатель RE указывает на ограничения в выполнении повседневной работы, обусловленной ухудшением эмоционального состояния. Следует отметить, что наряду с общим здоровьем, у пациентов страдает эмоциональная сфера, что, как следствие, и снижает качество жизни. Исследования последних лет утверждают, что у пациентов с бронхиальной астмой достаточно часто возникают нарушения психо-эмоциональной сферы, депрессия и беспокойство [17,22,23]. Следует обратить особое внимание на пациентов с низкими показателями ментального компонента (MH) и при необходимости рекомендовать консультации психотерапевта с целью ранней диагностики и коррекции психо-эмоциональных нарушений. Весь комплекс терапевтических мер, которым обладает врач, необходимо использовать в полной мере для улучшения качества жизни пациентов с БА.

Исследование параметров качества жизни в зависимости от фенотипа показало, что у пациентов с фенотипом бронхиальная астма с ожирением параметры качества жизни, характеризующие физические проблемы в жизнедеятельности, жизненную и социальную активность, оказались ниже в сравнении с другими изучаемыми фенотипами, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Анализ данных вопросника А.М. Вейна и соавт. [17] выявил, что у всех пациентов с бронхиальной астмой имеются признаки наличия вегетативных

изменений и вегетативных нарушений. Исследуя данные показателей variability сердечного ритма, установлено, что у всех обследуемых с БАТТ имели преобладание симпатического тонуса нервной системы, в то время как пациенты с БАСТ – в 89,4% случаев. Активность симпатического отдела нервной системы оценивалась по соотношению LH/NF. Если LH/NF более 2,5, то фиксировалась активность симпатического отдела нервной системы. В настоящее время нет единого мнения о том, тонус какого отдела ВНС превалирует у пациентов с бронхиальной астмой. Также в исследованиях было показано, что неконтролируемое течение БА сопровождается активацией симпатического отдела АНС с последующей асимпатикотонией [6]. А.А. Лебедеко и соавт. [42] в своем исследовании установили, что у пациентов с бронхиальной астмой в период рецидива болезни также отмечается активация симпатического отдела нервной системы. Однако, авторы другого исследования, изучающие variability сердечного ритма как маркера активности ВНС у лиц молодого возраста с астмой показали, что параметры variability ритма сердца не отличались между пациентами с астмой и исследуемыми без БА. Однако повышенная активность симпатического отдела нервной системы была обнаружена у пациентов с БА, принимающих препараты β -агонистов [79]. В то же время, исследователи из Всеиндийского института медицинских наук сообщают о доминировании парасимпатического тонуса ВНС в утренние часы и в течение всего дня, и отсутствие повышенной активности тонуса ПНС в ночное время [186].

Исследованием показателей variability сердечного ритма в зависимости от фенотипа было определено, что показатель СВВР, который является количественной характеристикой variability ритма сердца, оказался наиболее низким среди пациентов с фенотипом БА в сочетании с ожирением в сравнении с пациентами с БА с фиксированной обструкцией ($p=0,02$) и поздним дебютом ($p=0,03$). Согласно литературным данным, чем ниже показатель СВВР, тем более низкой можно считать ВРС, что ведёт к снижению сердечной парасимпатической функции и ухудшает сердечно-сосудистый прогноз. Таким образом, можно думать о том, что пациенты с фенотипом БА в сочетании с

ожирением имеют худший сердечно–сосудистый прогноз и, соответственно, таких пациентов необходимо, как можно раньше направлять к специалистам для дополнительного обследования, даже если они не предъявляют жалоб со стороны сердечно–сосудистой системы.

Есть подтвержденные научные данные, что при развитии воспаления нервные клетки начинают формировать сложные связи и регулировать функции тучных клеток, дендритных клеток, эозинофилов, Th2–клеток и прочих, порой с взаимным влиянием [8,9]. В настоящее время одним из основных участников многих патологических процессов, таких как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, болевой синдром, цистит, аутизм, кожные заболевания: крапивница, контактный и атопический дерматит, псориаз, вызывает нейрогенное воспаление. Важно то, что спектр таких заболеваний только увеличивается [33,136,190]. Органы и системы органов, выстланные эпителиальной тканью, такие как дыхательная система, ЖКТ, мочеполовая система и кожные покровы, лучше всего изучены, относительно процессов, протекающих при наличии нейрогенного воспаления, так, как именно они первыми сталкиваются с агрессивным воздействием окружающей среды [34]. Полученные клинические и лабораторные данные говорят о том, что патогенез развития нейрогенного воспаления во всех изученных органах и системах сходен [39,164,192].

В нашем исследовании анализ средних значений уровня нейропептидов (VIP и SP) показал статистически значимое повышение уровня VIP и SP у пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой бронхиальной астмой, в сравнении с контрольной группой.

Вазоинтестинальный пептид обладает мощным вазо– и бронходилатирующим эффектом. Бронхолитический эффект VIP в бронхах человека почти в 100 раз сильнее, чем адренергическая дилатация изопротеренолом. Среди известных в настоящее время бронходилататоров, VIP является наиболее сильным эндогенным бронхолитиком [168]. Можно предположить, что VIP высвобождается в ответ на повышение SP, являясь, таким образом, медиатором потребления.

Повышенное высвобождение SP эпителия дыхательных путей может привести к развитию постоянного кашля, бронхолёгочной патологии и, в частности, к бронхиальной астме [155]. Полученные результаты свидетельствуют о несомненной роли изучаемых НТ в течении БА.

Ожидалось, что пациенты с БАТТ должны иметь более высокие значения уровня SP, однако, в нашем исследовании мы не нашли статистически значимых различий между уровнем как SP, так и VIP, в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы. Учитывая тот факт, что часть пациентов с БАТТ принимала пероральные глюкокортикоиды, можно думать об их супрессивном влиянии на уровень изучаемых нами нейропептидов. В нашем исследовании мы не нашли статистически значимых различий по уровню SP и VIP в группе пациентов с БАТТ, в зависимости от потребности в пероральных глюкокортикоидах. Однако, следует отметить, что уровень SP и VIP был ниже в группе обследуемых, кто принимал ГКС *per os*.

Пациенты с фенотипом бронхиальная астма в сочетании ожирением имели статистически значимо высокий уровень субстанции P и VIP в сравнении с другими изучаемыми фенотипами. Данные результаты отчасти согласуются с результатами других исследований, в которых изучались уровни SP и VIP у пациентов с морбидным ожирением. Так было показано, что уровень SP повышен, а уровень VIP снижен у людей с ожирением [85]. В этом исследовании не учитывались пациенты с бронхолёгочной патологией и, в частности, с бронхиальной астмой, ввиду чего уровень VIP мог быть и не повышен у данной категории больных. Имеются убедительные доказательства связи SP с ожирением. Накопленные данные демонстрируют способность SP стимулировать провоспалительные реакции в различных типах клеток, вовлеченных в это состояние. Предполагают, что SP может влиять на ангиогенез и рост жировой ткани. Рост жировой ткани может быть осуществлён за счет воздействия SP на репликацию преадипоцитов и апоптоз. Поскольку увеличение числа преадипоцитов необходимо для увеличения жировых депо, прямое воздействие

SP на эти клетки сильно способствует их развитию. Также SP может влиять на рост жировой ткани, благодаря её способности усиливать ангиогенез [138].

Данный факт требует дальнейшего изучения с целью уточнения патогенетической роли SP и VIP у пациентов с данным фенотипом. Выявленная положительная корреляция уровня субстанции P с частотой обострения бронхиальной астмы свидетельствует о важном влиянии SP на течение БА. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем нейропептидов (субстанция P и вазоинтестинальный пептид), функцией внешнего дыхания и вариабельностью сердечного ритма (СВВР). Согласно литературным данным, чем ниже значение показателя СВВР, тем хуже сердечно–сосудистый прогноз. В этой связи, высокий уровень SP у пациентов с бронхиальной астмой можно рассматривать как маркёр неблагоприятных сердечно–сосудистых событий. Ранее авторы, изучавшие уровень ProSP (стабильная просубстанция P, которая может является маркёром нестабильной субстанции P) после острого инфаркта миокарда или у пациентов с сердечной недостаточностью, доказали, что высокое значение уровня ProSP является маркёром риска повторного инфаркта миокарда. Данный факт авторы связывают с влиянием SP на агрегацию тромбоцитов, а также с тем, что SP может уменьшать активность и экспрессию тканевого активатора плазминогена, что потенциально способствует тромбозу [145,156]. В недавних исследованиях, правда посвященных COVID–19, говорилось об экспериментальных исследованиях, в которых показали, что вирусная инфекция может резко повышать уровень SP в миокарде, что приводит к гипертрофии, некрозу, цитокин–опосредованному апоптозу и воспалению клеток сердца [155,198].

Очевидно, что имеется взаимосвязь между уровнем изучаемых нейропептидов и сердечно–сосудистой патологией, которая требует дальнейшего исследования у пациентов с бронхиальной астмой.

На сегодняшний день имеются фармакологические блокаторы нейрокининовых рецепторов. Возможно, имеет смысл проведения масштабных

исследований по изучению данной группы препаратов у пациентов с бронхиальной астмой, в частности, у пациентов с фенотипом БА с ожирением.

БА является многофакторным заболеванием, в развитии которого участвуют множество механизмов, одним из которых является полиморфизм генов [12].

Разнообразие фенотипических проявлений у пациентов с БА в значительной степени обусловлено полиморфизмом так называемых генов–модификаторов. Гены или их полиморфные варианты могут быть ассоциированы не только с предрасположенностью к развитию заболевания, но и его отдельными фенотипами [163].

В результате молекулярно–генетический анализа была выявлена ассоциация генотипа AG гена субстанции Р *TAC1* с развитием тяжёлой бронхиальной астмы. Установлено, что генотип AG гена субстанции Р является фактором риска развития фенотипа бронхиальная астма с фиксированной обструкцией, а генотип CC рецептора субстанции Р ассоциирован с развитием фенотипа бронхиальная астма с ожирением.

Статистически значимое повышение уровня субстанции Р и вазоинтестинального пептида в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой ассоциированы с гомозиготным генотипом AA полиморфного локуса rs 2072100 гена субстанции Р, генотипом CC полиморфного локуса rs3771829 гена рецептора субстанции Р и генотипом TT полиморфного локуса rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида.

Выявленная молекулярно–генетическая ассоциация между уровнем нейропептидов, полиморфизмом гена субстанции Р rs 3771829 и фенотипом бронхиальная астма в сочетании с ожирением позволила сформулировать гипотезу формирования фенотипа бронхиальная астма в сочетании с ожирением (Рисунок 25).



Рисунок 25 – Гипотеза формирования фенотипа бронхиальная астма в сочетании с ожирением.

Также полученные данные позволили разработать прогностические модели риска развития тяжёлой бронхиальной астмы. Следует отметить, что модель, которая учитывала не только данные молекулярно–генетического исследования, но и уровень нейропептидов и показатели вариабельности сердечного ритма,

обладает большей специфичностью и чувствительностью. Данный факт свидетельствует о многокомпонентном механизме патогенеза тяжёлой бронхиальной астмы, который включает участие дисбаланса вегетативной нервной системы, изменение уровня нейропептидов и полиморфизмы генов этих нейропептидов. Полученные данные позволили разработать прогностические модели риска развития тяжёлой бронхиальной астмы, что в дальнейшем можно использовать в качестве персонифицированного подхода в диагностике БА.

ВЫВОДЫ

1. Для больных бронхиальной астмой тяжёлого течения характерно низкое качество жизни по показателям, характеризующим общее здоровье, физическую активность, психическое здоровье и эмоциональные проблемы в жизнедеятельности. Пациенты с тяжёлым течением бронхиальной астмы в 27,5% случаев нуждались в постоянном приеме пероральных глюкокортикоидов.
2. У пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы выявлено преобладание активности симпатического отдела нервной системы. В группе пациентов с фенотипом бронхиальная астма в сочетании с ожирением статистически был значимо ниже показатель средневзвешенной вариации ритмограммы ($1273,52 \pm 96,27$) по сравнению с пациентами с фенотипом с фиксированной обструкцией ($1477,45 \pm 74,43$) и фенотипом бронхиальная астма с поздним дебютом ($1450,74 \pm 93,78$).
3. У всех пациентов с бронхиальной астмой, независимо от фенотипа, установлено статистически значимое повышение в плазме крови уровня нейромедиаторов (субстанции P и вазоинтестинального пептида). У больных с фенотипом бронхиальная астма в сочетании с ожирением уровень этих нейропептидов был значимо выше в сравнении с другими фенотипами. Выявлена положительная корреляция уровня субстанции P с частотой обострения бронхиальной астмы ($r=0,34$; $p=0,02$), отрицательная – между уровнем субстанции P ($r= - 0,32$; $p=0,04$) и функцией внешнего дыхания и уровнем вазоинтестинального пептида и показателем средневзвешенной вариации ритмограммы ($r= -0,38$; $p=0,007$).
4. Молекулярно–генетический анализ выявил ассоциации генотипа AG гена субстанции P с развитием тяжёлой бронхиальной астмы ($p=0,009$; $OR=3,24$) и фенотипа бронхиальная астма с фиксированной обструкцией ($p=0,005$; $OR=5,53$), а генотип CC гена рецептора субстанции P – с фенотипом бронхиальная астма с ожирением ($p=0,033$; $OR=6,44$).
5. Разработаны прогностические модели риска развития тяжёлой бронхиальной астмы: логистическая регрессия, включающая результаты генотипирования полиморфных локусов rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида, rs2072100 гена субстанции P, rs3771829 гена рецептора субстанции P и rs3823082 гена вазоинтестинального

пептида) (чувствительность – 70,8%; специфичность – 74,1%); «Дерево решений», учитывающее показатели variability ритма сердца, уровень нейропептидов и молекулярно–генетические полиморфизмы субстанции P и вазоинтестинального пептида для прогноза тяжёлой бронхиальной астмы (чувствительность – 92,3%; специфичность – 100,0%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с тяжёлой бронхиальной астмой целесообразно проводить комплексное обследование, включающее оценку качества жизни, проведение Холтеровского мониторирования электрокардиограммы с целью анализа показателей variability сердечного ритма. В дальнейшем ведение пациентов с низкими показателями, характеризующие состояние ментального здоровья и низким показателем средневзвешенной вариации ритмограммы, может быть осуществлено совместно с профильными специалистами (кардиологам, психотерапевтам).

Пациентам с бронхиальной астмой с целью прогнозирования тяжести заболевания рекомендовано определение уровня субстанции Р и вазоинтестинального пептида в плазме крови.

Для своевременного прогноза риска развития фенотипа бронхиальная астма в сочетании с ожирением рекомендовано проводить молекулярно-генетическое исследование с определением полиморфного варианта rs3771829 гена рецептора субстанции Р и для фенотипа бронхиальная астма с фиксированной обструкцией – полиморфного варианта rs2072100 гена субстанции Р.

Для своевременной диагностики и прогнозирования риска развития тяжёлой бронхиальной астмы целесообразно использовать предложенные прогностические модели. Получение вероятности 0,57 и выше, при построении логистической регрессии, прогнозирует высокий риск развития тяжёлой бронхиальной астмы, что следует учитывать при определении объема базисной противовоспалительной терапии и решении вопроса инициации генно-инженерной биологической терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая, выявленные в ходе исследования результаты анализа показателей вариабельности ритма сердца, уровня нейропептидов, молекулярно-генетические ассоциации и их роль в зависимости от фенотипа и степени тяжести бронхиальной астмы, перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в продолжение изучения участия вегетативной нервной в патогенезе бронхиальной астмы на выборке пациентов, представленной большим количеством больных.

В связи с наличием низких показателей качества жизни, характеризующих психическое состояние здоровья необходима разработка индивидуальных программ реабилитации таких пациентов совместно с профильными специалистами – психотерапевтами.

Принимая во внимание предложенную гипотезу формирования фенотипа бронхиальная астма в сочетании с ожирением, перспективным видится исследование возможностей применения блокаторов нейрокининовых рецепторов у данной группы пациентов, что позволит обеспечить персонафицированный подход и улучшить качество жизни пациентов с бронхиальной астмой.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНС – автономная нервная система

БА – бронхиальная астма

БАТТ – бронхиальная астма тяжёлого течения

БАСТ – бронхиальная астма среднетяжёлого течения

ВНС – вегетативная нервная система

ВИП – вазоинтестинальный пептид

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГКС – глюкокортикостероиды

ДР – дерево решений

ИЛ – интерлейкин

КДБА – короткодействующие β -агонисты

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

МОС25, МОС50, МОС75 – максимальная объёмная скорость на выдохе

ПСВ – пиковая скорость выдоха

НАНХ – неадрергергическая нехолинергическая

НП – нейропептид

НТ – нейротрансмиттер

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ОАМ – общий анализ мочи

ОАК – общий анализ крови

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

СВВР – показатель средневзвешенной вариации ритмограммы

ХМ-ЭКГ – Холтеровское мониторирование ЭКГ

ACQ – asthma control questionnaire (опросник по контролю симптомов астмы)

GINA – Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по бронхиальной астме)

IgE – иммуноглобулины класса E

M – Mean (среднее значение)

SE – Standard Error (Стандартная ошибка)

SP – substance P (субстанция P)

LF – Low Frequency (Низкие частоты)

HF – High Frequency (Высокие частоты)

VIP – vasointestinal peptide (вазоинтестинальный пептид)

PF – Physical Functioning (Физическая активность)

RP – Role – Physical Functioning (Функционирование, обусловленное физическим состоянием)

BP – Bodily Pain (Интенсивность боли)

GH – General health (Состояние общего здоровья)

VT – Vitality (Жизненная активность)

SF – Social Functioning (Социальное функционирование)

SDNN – выражает стандартное отклонение длительностей интервалов R–R

SDANN index – средняя значение стандартных отклонений, учитывая все пятиминутные промежутки на всем протяжении исследования

RMSSD – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами

RE – Role–Emotional (Функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)

MH – Mental health (Психическое здоровье)

PH – Физический компонент здоровья

MH – Психологический компонент здоровья

Per os – перорально

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С. Н. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С. Н. Авдеев, Н. М. Ненашева, К. В. Жуденков [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 341–358.
2. Авксентьева М. В. Социально–экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Отчет по исследованию за 2008–2009 годы / М. В. Авксентьева, Н. И. Ильина, Н. Б. Лазарева [и др.]. – М.: Региональный благотворительный общественный фонд содействия деятельности в сфере пропаганды здорового образа жизни «Качество жизни», 2010. – 63 с.
3. Амирджанова В. Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF–36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов [и др.] // Научно–практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.
4. Архипов В. В. Современные представления о лечении бронхиальной астмы: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В. В. Архипов, Е. В. Григорьева, Е. В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 87–93.
5. Астафьева Н. Г. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии / Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 20.
6. Баженова Ю. Л. Контроль бронхиальной астмы и функциональные кардиоваскулярные нарушения у детей младшего школьного возраста. Прогнозирование риска их развития и коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Баженова Юлия Львовна. – Екатеринбург, 2020. – 24 с.
7. Белова О. И. Клинико–патогенетическое значение некоторых цитокинов (интерлейкин–4, 'гамма'–интерферон) при бронхиальной астме у детей:

автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Белова Ольга Игоревна. – М., 1994. – 19 с.

8. Блейхер В. М. Особенности личностной акцентуации и фактора предрасположения к некоторым психосоматическим заболеваниям / В. М. Блейхер, Н. Б. Фельдман // Журнал неврологии и психиатрии. – 1988. – Т. 88, № 3. – С. 101–104.

9. Боговин Л. В. Психосоматические взаимодействия у больных бронхиальной астмой (обзор литературы) / Л. В. Боговин // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 37. – С. 65–70.

10. Борисова А. И. Ассоциации полиморфного варианта rs2072100 гена субстанции Р–ТАС 1 с тяжестью бронхиальной астмы / А. И. Борисова, Е. С. Галимова, Д. О. Каримов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 4 (142). – С. 76–82.

11. Борисова А. И. Ассоциации полиморфного локуса rs 3823082 гена вазоинтестинального пептида у пациентов с различными фенотипами бронхиальной астмы / А. И. Борисова, Е. С. Галимова, Д. О. Каримов [и др.] // Медико–фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – № 4. – С. 96–101.

12. Борисова А. И. Ассоциация полиморфного локуса rs3939286 гена IL33 с риском развития и степенью тяжести бронхиальной астмы / А. И. Борисова, Д. О. Каримов, Э. Ф. Идиятулина [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 612–614.

13. Борисова А. И. Нейрогенное воспаление и особенности вегетативной нервной системы у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и фенотипа заболевания / А. И. Борисова, Э. Ф. Кабирова, Э. Р. Уразаева [и др.] // Медико–фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – № 8. – С. 63–68.

14. Борисова А. И. Оценка качества жизни пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа и степени тяжести заболевания / А. И. Борисова, Е. С. Галимова, Э. Ф. Кабирова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 3 (22). – С. 1–6.

15. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования // Вестник аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 53–78.

16. Васюк Ю. А. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико–функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Е. Н. Ющук, М. К. Серова // Креативная кардиология. – 2015. – № 3. – С. 42–55.

17. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева [и др.]. – М.: МИА, 2003. – 752 с.

18. Визель А. А. Бронхиальная астма с поздним началом: возможности персонифицированной терапии / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 12–15.

19. Гассан Д. А. Полиморфизм гена TRPM8 и курение как факторы формирования тяжелой бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой / Д. А. Гассан, Д. Е. Наумов, О. О. Котова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 65. – С. 24–30.

20. Геренг Е. А. Цитоморфологический анализ ремоделирования бронхиальной стенки при различных типах бронхиальной астмы / Е. А. Геренг, И. В. Суходоло, Р. И. Плешко [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 2. – С. 24–27.

21. Гнетов А. В. Эфферентные функции сенсорных терминалей вегетативной периферии / А. В. Гнетов, А. Д. Ноздрачев, Т. П. Степанова // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1992. – Т. 78, № 12. – С. 58–63.

22. Дракина С. А. Психовегетативные особенности подростков с бронхиальной астмой / С. А. Дракина, Н. К. Перевощикова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1 (48). – С. 3–7.

23. Дробижев М. Ю. Депрессия как общемедицинская проблема / М. Ю. Дробижев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 57–61.

24. Дубницкая Э. Б. Психосоматические соотношения при депрессиях у больных с соматическими заболеваниями / Э. Б. Дубницкая // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 40–45.
25. Елисеева Т. И. Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой. Диагностические и прогностические аспекты: монография / Т. И. Елисеева, И. И. Балаболкин, Л. В. Ошевенский, А. В. Прахов. – Н. Новгород: изд-во НГУ им. Н.И. Лобачевского, 2009. – 152 с.
26. Емельянов А. В. Тяжелая бронхиальная астма / А. В. Емельянов // Астма и аллергия. – 2013. – № 3. – С. 16–18.
27. Животовский Л. А. Популяционная биометрия / Л. А. Животовский. – М.: Наука, 1991. – 272 с.
28. Загидуллин Ш. З. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы / Ш. З. Загидуллин, Е. С. Галимова, О. А. Суховская, Г. Ю. Ежова // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 49–53.
29. Затейщикова Д. А. Нарушения ритма сердца и изменение показателей его вариабельности у больных бронхиальной астмой в стадии обострения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Затейщикова Дарья Александровна. – М., 2015. – 24 с.
30. Иванов А. Ф. Бронхиальная астма с поздним дебютом / А. Ф. Иванов, Б. А. Черняк // Астма и аллергия. – 2019. – № 1. – С. 8–11.
31. Игнатова Г. Л. Бронхиальная астма и ожирение: клинко-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания / Г. Л. Игнатова, Е. А. Макарова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 88.
32. Ильина Н. И. Бронхиальная астма: современные возможности контроля / Н. И. Ильина // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 33. – С. 28–29.
33. Кириченко В. И. Нейрогенная теория патогенеза бронхиальной астмы: современные представления и перспективы / В. И. Кириченко // Бюллетень сибирской медицины. – 2001. – № 8. – С. 82–85.

34. Кириченко В. И. Роль афферентного нервного аппарата воздухоносных путей в патогенезе бронхиальной астмы / В. И. Кириченко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2000. – № 7. – С. 20–31.
35. Конищева А. Ю. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме / А. Ю. Конищева, В. Б. Гервазиева, Е. Е. Лаврентьева // Пульмонология. – 2012. – № 5. – С. 85–91.
36. Костина Л. М. Методы диагностики тревожности / Л. М. Костина. – СПб.: Речь, 2005. – 198 с.
37. Кудель Л. М. Влияние дебюта бронхиальной астмы на клинико-функциональные особенности ее течения / Л. М. Кудель, Л. Д. Сидорова, Л. Н. Можина [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 34, № 6. – С. 82–87.
38. Курбачева О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.
39. Кучер А. Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни / А. Н. Кучер // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 171–181.
40. Кытикова О. Ю. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы / О. Ю. Кытикова, М. В. Антонюк, Т. А. Гвозденко, Т. П. Новгородцева // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 9–14.
41. Ландышев Ю. С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение) / Ю. С. Ландышев. – Благовещенск: АГМА, 2006. – 169 с.
42. Лебеденко А. А. Особенности синдрома вегетативной дисфункции у детей с обострением бронхиальной астмы / А. А. Лебеденко, Т. Д. Тараканова, Е. В. Носова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 68–72.
43. Лефковитс И. Иммунологические методы исследования / И. Лефковитс, Б. Пернис. – М.: Мир, 1988. – 530 с.

44. Луценко М. Т. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме / М. Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 53. – С. 57–62.
45. Маркова Т. Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза / Т. Н. Маркова, Д. С. Фомина, А. А. Костенко, Е. Н. Бобрикова // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 126–132.
46. Марченко В. Н. Влияние функциональных проб на вариабельность сердечного ритма у больных бронхиальной астмой / В. Н. Марченко, В. И. Трофимов, В. А. Александрин [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 83–87.
47. Минеев В. Н. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 102–107.
48. Ненартович И. А. Бронхиальная астма и ожирение / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 1. – С. 27–32.
49. Ненашева Н. М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему / Н. М. Ненашева. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2018. – 304 с.
50. Ненашева Н. М. Т2–бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н. М. Ненашева // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 216–228.
51. Ненашева Н. М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н. М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 2–10.
52. Огородова Л. М. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) / Л. М. Огородова, Е. С. Куликов, Е. Л. Тимошина // Терапевтический архив. – 2007. – № 10. – С. 32–34.
53. Перельман Н. Л. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой / Н. Л. Перельман, В. П. Колосов // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 6. – С. 708–714.
54. Пирогов А. Б. Воспалительно–клеточный состав индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции

дыхательных путей на гиперосмолярный стимул / А. Б. Пирогов, А. Г. Приходько, Ю. М. Перельман [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 59. – С. 8–11.

55. Прибылов С. А. Фенотипическая гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы и анализ ее лечения в Курской области / С. А. Прибылов, Н. Н. Прибылова, О. Ю. Махова [и др.] // Курский научно–практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 3. – С. 33–38.

56. Ребров А. П. Особенности психики больных бронхиальной астмой / А. П. Ребров, Н. А. Кароли // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 23–26.

57. Семенова Н. Д. Психологические аспекты бронхиальной астмы / Н. Д. Семенова // Бронхиальная астма. – 1997. – Т. 2. – С. 187–212.

58. Сергеева Г. Р. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике / Г. Р. Сергеева, А. В. Емельянов, О. В. Коровина [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 12. – С. 26–31.

59. Соловьева И. А. Бронхиальная астма и ожирение / И. А. Соловьева, Е. А. Собко, И. В. Демко [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 3. – С. 116–120.

60. Султанова Н. Г. Прогностическое значение определения нейропептидов и показателей иммунной системы при атопической бронхиальной астме у детей / Н. Г. Султанова // Медицинские новости. – 2014. – № 8. – С. 71–73.

61. Труфакин С. В. Особенности механизмов вегетативной регуляции при психосоматических заболеваниях: бронхиальная астма и ревматоидный артрит / С. В. Труфакин, Р. Г. Валеев, Л. И. Афтанас, В. А. Козлов // Бюллетень СО РАМН. 2005. – Т. 25, № 4. – С. 53–58.

62. Федеральные рекомендации по бронхиальной астме 2021 [Электронный ресурс] / МОО Российское респираторное общество, Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов. – URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (Дата обращения: 21.04.2019).

63. Федосеев Г. Б. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, Н. Л. Шапорова [и др.] // Пульмонология. – 2015. – № 25. – С. 5–18.
64. Федосеев Г. Б. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов, М. А. Петрова. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 343 с.
65. Фомина И. Г. Вариабельность сердечного ритма у больных бронхиальной астмой / И. Г. Фомина, Г. К. Махнач, Д. А. Затейщикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 42–45.
66. Черняк А. В. Бронхиальная гиперреактивность: механизмы развития и её измерение / А. В. Черняк, Т. Л. Пашкова // Бронхиальная астма. – 1997. – Т. 1. – С. 343–356.
67. Чичкова Н. В. Бронхиальная астма у пациентов с повышенным индексом массы тела: особенности клинического течения с оценкой содержания висцеральной жировой ткани / Н. В. Чичкова, А. А. Гаспарян, Н. С. Серова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 8–11.
68. Чупак Э. Л. Вегетативно–психологические особенности подростков с бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Чупак Эльвира Леонидовна. – Владивосток, 2004. – 21 с.
69. Чучалин А. Г. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ / А. Г. Чучалин, Л. М. Огородова, Ф. И. Петровский [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 6. – С. 68–77.
70. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа / А. Г. Чучалин, В. В. Архипов, Н. Г. Астафьева [и др.]. – М.: ОАО «Первая Образцовая типография», 2012. – 109 с.
71. Шапорова Н. Л. Бронхиальная астма тяжелого течения / Н. Л. Шапорова, В. И. Трофимов, В. Н. Марченко // Практическая пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 3–7.

72. Шапорова Н. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях / Н. Шапорова, В. Трофимов, И. Пелевина [и др.] // *Врач.* – 2013. – № 2. – С. 22–24.

73. Шартанова Н. В. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме / Н. В. Шартанова, Т. Н. Суровенко, Е. Ф. Глушкова // *Эффективная фармакотерапия.* – 2015. – № 2–3. – С. 40–49.

74. Шахиди А. Деревья решений: общие принципы / А. Шахиди. Режим доступа: <https://loginom.ru/blog/decision-tree-p1> (Дата обращения 21.01.2021)

75. Abad C. Therapeutic effects of vasoactive intestinal peptide in the trinitrobenzene sulfonic acid mice model of Crohn's disease / C. Abad, C. Martinez, M. G. Juarranz [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124, № 4. – P. 961–971.

76. Agache I. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J. C. Virchow // *Allergology.* – 2012. – Vol. 67, № 7. – P. 835–846.

77. Akselrod S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control / S. Akselrod, D. Gordon, F. A. Ubel [et al.] // *Science.* – 1981. – Vol. 213. – P. 220–222.

78. Akula M. The relationship between asthma and depression in a community-based sample / M. Akula, A. Kulikova, D. A. Khan, E. S. Brown // *J. Asthma.* – 2018. – Vol. 55, № 12. – P. 1271–1277.

79. Ali H. Heart rate variability as a marker of autonomic nervous system activity in young people with eosinophilic and non-eosinophilic asthma / H. Ali, C. Brooks, Y. C. Tzeng [et al.] // *J. Asthma.* – 2023. – Vol. 60, № 3. – P. 534–542.

80. Ali R. Assessment of quality of life in bronchial asthma patients / R. Ali, N. Ahmed, M. Salman [et al.] // *Cureus J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. e10845.

81. Alizadeh Z. Role of epigenetics in the pathogenesis of asthma / Z. Alizadeh, E. Mortaz, I. Adcock, M. Moin // *Iranian J. Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 16. – P. 82–91.

82. Andersen O. VIP in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis / O. Andersen, J. Fahrenkrug, C. Wikkelsø, B. B. Johansson // *Peptides*. – 1984. – Vol. 5, № 2. – P. 435–437.
83. Anderson G. P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease / G. P. Anderson // *Lancet*. – 2008. – № 372. – P. 1107–1019.
84. Asthma: fact sheet / World Health Organization. – 2020. – URL:<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (accessed: 22.09.2022)
85. Atas U. Changes in ghrelin, substance P and vasoactive intestinal peptide levels in the gastroduodenal mucosa of patients with morbid obesity / U. Atas, N. Erin, G. Tazegul [et al.] // *Neuropeptides*. – 2021. – Vol. 89. – P. 102164.
86. Bai T. R. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma / T. R. Bai, J. M. Vonk, D. S. Postma, H. M. Boezen // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30, № 3. – P. 452–456.
87. Bantulà M. Asthma and obesity: two diseases on the rise and bridged by inflammation / M. Bantulà, J. Roca-Ferrer, E. Arismendi, C. Picado // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 6, № 10. – P. 169.
88. Baral P. Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and $\gamma\delta$ T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia / P. Baral, B. D. Umans, L. Li [et al.] // *Nat. Med.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 417–426.
89. Bigler J. A severe asthma disease signature from gene expression profiling of peripheral blood from u-biopred cohorts / J. Bigler, M. Boedigheimer, J. P. R. Schofield [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 10. – P. 1311–1320.
90. Blake K. J. Neuronal regulation of immunity in the skin and lungs / K. J. Blake, X. R. Jiang, I. M. Chiu // *Trends Neurosci.* – 2019. – Vol. 42, № 8. – P. 537–551.
91. Bobolea I. D. Current and future asthma treatments: phenotypical approach on the path to personalized medicine in asthma / I. D. Bobolea, C. Melero, J. Jurado–

Palomo // *Asthma – from childhood asthma to ACOS Phenotypes*. – London: IntechOpen, 2016. – P. 115–135.

92. Bønnelykke K. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations / K. Bønnelykke, P. Sleiman, K. Nielsen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2014. – № 46. – P. 51–55.

93. Boudier A. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts / A. Boudier, I. Curjuric, X. Basagaña [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188, № 5. – P. 550–560.

94. Bousquet J. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on severe asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 926–938.

95. Branchfield K. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to controlling immune response / K. Branchfield, L. Nantie, J. M. Verheyden [et al.] // *Science.* – 2016. – № 351 (6274). – P. 707–710.

96. Brook P. O. Epigenome-modifying tools in asthma / P. O. Brook, M. M. Perry, I. M. Adcock, A. L. Durham // *Epigenomics.* – 2015. – № 7. – C. 1017–1032.

97. Brusasco V. Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation / V. Brusasco, E. Crimi, R. Pellegrino // *Thorax.* – 1998. – Vol. 53, № 11. – P. 992–998.

98. Busse W. W. Pathophysiology of severe asthma / W. W. Busse, S. Banks-Schlegel, S. E. Wenzel // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 106, № 6. – P. 1033–1042.

99. Caceres A. I. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma / A. I. Caceres, M. Brackmann, M. D. Elia [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 2, № 106. – P. 9099–104.

100. Capilupi M. J. Nerve stimulation and the cardiovascular system / M. J. Capilupi, S. M. Kerath, L. B. Becker [et al.] // *Cold Spring Harbor Persp. Med.* – 2020. – Vol. 3, № 10. – P. a034173.

101. Carpaij O. A. The asthma–obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications / O. A. Carpaij, M. Berge // *Curr. Opin. Pulmonary Med.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 42–49.
102. Chakarov S. Two distinct interstitial macrophage populations coexist across tissues in specific subtissular niches / S. Chakarov, H. Y. Lim, L. Tan [et al.] // *Science.* – 2019. – № 363 (6432). – P. eaau0964.
103. Choi D. C. Neuropeptides and asthma / D. C. Choi, O .J. Kwon // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 1998. – Vol. 4, № 1. – P. 16–24. doi: 10.1097/00063198–199801000–00004.
104. Chuchalin A. G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. S. Antonov [et al.] // *Int. J. Chron. Obstr. Pulmonary Dis.* – 2014. – № 9. – P. 963.
105. Chung K. F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new–targeted therapies / K. F. Chung // *J. Intern. Med.* – 2016. – № 279. – P. 192–204.
106. Chung K. F. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K. F. Chung, S. E. Wenzel, J. L. Brozek [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 343–373.
107. Cunningham S. Haplotype analysis of the preprotachykinin–1 (*TAC1*) gene in multiple sclerosis / S. Cunningham, C. C. Patterson, G. McDonnell [et al.] // *Genes Immunol.* – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 265–270.
108. de Carvalho–Pinto R. M. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population / R. M. de Carvalho–Pinto, A. Cukier, L. Angelini [et al.] // *Respir. Med.* – 2012. – Vol. 106, № 1. – P. 47–56.
109. Delgado M. Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions / M. Delgado, D. Ganea // *Amino Acids.* – 2013. – Vol. 45, № 1. – P. 25–39.
110. Devos F. C. Neuro–immune interactions in chemical–induced airway hyperreactivity / F. C. Devos, B. Boonen, Y. A. Alpizar [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 380–392.

111. Dey R. D. Localization of VIP-immunoreactive nerves in airways and pulmonary vessels of dogs, cat, and human subjects / R. D. Dey, W. A. Shannon, S. I. Said // *Cell Tissue Res.* – 1981. – Vol. 220, № 2. – P. 231–238.
112. Donald V. M. Health-related quality of life burden in severe asthma / V. M. Donald, S. A. Hiles, K. A. Jones [et al.] // *Med. J. Austral.* – 2018. – Vol. 209, № 2. – P. 28–33.
113. Dunn R. M. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma / R. M. Dunn, P. J. Busse, M. E. Wechsler // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 284–294.
114. Eshragh J. Associations between neurotransmitter genes and fatigue and energy levels in women after breast cancer surgery / J. Eshragh, A. Dhruva, S. M. Paul [et al.] // *J. Pain Symptom Manag.* – 2017. – Vol. 53, № 1. – P. 67–84.e
115. Foisset F. Production of innervated bronchial epithelium from a blood sample / F. Foisset, C. Lehalle, A. Nasri [et al.] // *Rev. Mal Respir.* – 2023. – Vol. 40, № 3. – P. 247–249.
116. Fong W. C. G. The detrimental clinical associations of anxiety and depression with difficult asthma outcomes / W. C. G. Fong, I. Rafiq, M. Harvey [et al.] // *J. Personal. Med.* – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 686.
117. Freitas D. A. Breathing exercises for adults with asthma / D. A. Freitas, E. A. Holloway, S. S. Bruno [et al.] // *Cochrane Database System. Rev.* – 2013. – №10. – P. CD001277.
118. Frieri M. Asthma, stress, and depression in women / M. Frieri, M. O'Connor, M. Nassef // *Allergy Asthma Proc.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 256–61.
119. Giegling I. Tachykinin receptor 1 variants associated with aggression in suicidal behavior / I. Giegling, D. Rujescu, L. Mandelli [et al.] // *Amer. J. Med. Genet.* – 2007. – Vol. 144, № 5. – P. 757–761.
120. Global initiative for asthma. 2021: GINA Report, global strategy for asthma management and prevention. URL: <http://ginasthma.org/2021-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>. (accessed: 22.12.21).

121. Gomariz R. P. Immunology of VIP: a review and therapeutical perspectives / R. P. Gomariz, C. Martinez, C. Abad [et al.] // *Curr. Pharm. Design.* – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 89–111.

122. Gomariz R. P. VIP–PACAP system in immunity: new insights for multitarget therapy / R. P. Gomariz, Y. Juarranz, C. Abad [et al.] // *Science.* – 2006. – № 1070. – P. 51–74.

123. Groneberg D. A. Expression and distribution of vasoactive intestinal polypeptide receptor VPAC (2) mRNA in human airways / D. A. Groneberg, P. Hartmann, Q. T. Dinh [et al.] // *Lab. Investig.* – 2001. – Vol. 81, № 5. – P. 749–755.

124. Groneberg D. A. Vasoactive intestinal polypeptide as mediator of asthma / D. A. Groneberg, J. Springer, A. Fischer // *Pulmonary Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 14, № 5. – P. 391–401.

125. Guerra S. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma / S. Guerra, D. L. Sherrill, M. Kurzius–Spencer [et al.] // *Respir. Med.* – 2008. – Vol. 102, № 10. – P.1473–1482.

126. Hamasaki Y. Vasoactive intestinal peptide counteracts leukotriene D4–induced contractions of guinea pig trachea, lung, and pulmonary artery / Y. Hamasaki, T. Saga, M. Mojarad, S. I. Said // *Transact. Assoc. Amer. Physic.* – 1983. – Vol. 96. – P. 406–411.

127. Hekking P. P. Pathway discovery using transcriptomic profiles in adult–onset severe asthma / P. P. Hekking, J. L. Matt, S. Pavlidis [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, № 4. – P. 1280–1290.

128. Hekking P. P. U–BIOPRED Study Group. Transcriptomic gene signatures associated with persistent airflow limitation in patients with severe asthma / P. P. Hekking, M. J. Loza, S. Pavlidis [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50, № 3. – P. 1602298.

129. Hirano T. Late–onset asthma: current perspectives / T. Hirano, K. Matsunaga // *J. Asthma Allergy.* – 2018. – № 11. – P. 19–27.

130. Hökfelt T. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides / T. Hökfelt, B. Pernow, J. Wahren // *J. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 249, № 1. – P. 27–40.

131. Huo Y. Genetic mechanisms of asthma and the implications for drug repositioning / Y. Huo, H. Y. Zhang // *Genes*. – 2018. – № 9. – P. 237.
132. Israel E. Severe and difficult-to-treat asthma in adults / E. Israel, H. K. Reddel // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – № 377 – P. 965–976.
133. Jiang M. Comorbidity between depression and asthma via immune-inflammatory pathways: a meta-analysis / M. Jiang, P. Qin, X. Yang // *J. Affect. Disord.* – 2014. – № 166. – P. 22–29.
134. Joaquín S. Anxiety, depression, and asthma control: changes after standardized treatment / S. Joaquín, A. Crespo, A. Fernandez-Sanchez [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 1953–1959.
135. Jones T. L. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach / T. L. Jones, D. M. Neville, A. J. Chauhan // *Clin. Med. (London)*. – 2018. – Vol. 1, № 18. – P. s36–s40.
136. Juarranz M. G. Vasoactive intestinal peptide modulates proinflammatory mediator synthesis in osteoarthritic and rheumatoid synovial cells / M. G. Juarranz, B. Santiago, M. Torroba [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2004. – Vol. 43, № 4. – P. 416–422.
137. Kabesch M. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy / M. Kabesch, J. Tost // *Semin. Immunopathol.* – 2020. – № 42. – C. 43–60.
138. Karagiannides I. Substance P, obesity, and gut inflammation / I. Karagiannides, C. Pothoulakis // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 47–52.
139. Karashima Y. Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1 / Y. Karashima, N. Damann, J. Prenen [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – № 27. – P. 9874–9884.
140. Kaur R. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine / R. Kaur, G. Chupp // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 144, № 1. – P. 1–12.

141. Kistemaker L. E. Muscarinic M3 receptors contribute to allergen-induced airway remodeling in mice / L. E. Kistemaker, S. T. Bos, W. M. Mudde [et al.] // *Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 50. – P. 690–698.

142. Konstantellou E. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: characteristics of a distinct clinical phenotype / E. Konstantellou, A. I. Papaioannou, S. Loukides [et al.] // *Respir. Med.* – 2015. – Vol. 109, № 11. – P. 1404–1409.

143. Kulikova A. Multivariate association of child depression and anxiety with asthma outcomes / A. Kulikova, J. Lopez, A. Antony [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 2399–2405.

144. Kuo C. S. Formation of a neurosensory organ by epithelial / C. S. Kuo, M.A. Krasnow // *Cell.* – 2015. – Vol. 8, № 163. – P. 394–405.

145. L. L. Ng Pro-substance p for evaluation of risk in acute myocardial infarction / L. L. Ng, J. K. Sandhu, H. Narayan [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 16. – P. 1698–707.

146. Lang, D. M. Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity / D. M. Lang // *Allergy Asthma Proc.* – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 418–24.

147. Lehrer P. M. Heart rate variability biofeedback does not substitute for asthma steroid controller medication / P. M. Lehrer, C. G. Irvin, S. E. Lu [et al.] // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* – 2018. – Vol. 43, №1. – P. 57–73.

148. Liu A. H. Development and cross-sectional validation of the childhood asthma control test / A. H. Liu, R. Zeiger, C. Sorkness [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119. – P. 817–825.

149. Lomper K. Effects of depression and anxiety on asthma-related quality of life / K. Lomper, A. Chudiak, I. Uchmanowicz [et al.] // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2016. – Vol. 84, № 4. – P. 212–221.

150. Lu Y. Prevalence of anxiety and depressive symptoms in adolescents with asthma: a meta-analysis and meta-regression / Y. Lu, K. K. Mak, H. R. van Bever [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 23, № 3 (8). – P. 707–715.

151. Mancuso C. A. Improvement in asthma quality of life in patients enrolled in a prospective study to increase lifestyle physical activity / C. A. Mancuso, T. N. Choi, H. Westermann [et al.] // *J. Asthma*. – 2013. – Vol. 50, № 1. – P. 103–107.

152. Mannan M. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females – a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / M. Mannan, A. Mamun, S. Doi [et al.] // *Plos One*. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0157240.

153. Manti S. The role of neurotrophins in inflammation and allergy / S. Manti, P. Brown, M. K. Perez, G. Piedimonte // *Vitamins Hormon.* – 2017. – Vol. 104. – P. 313–341.

154. Mathew C. C. The isolation of high-molecular-weight eukaryotic DNA / C.C. Mathew // *Methods in Molecular Biology*. – N. Y.: Human, 1984. – Vol. 2. – P. 31–34.

155. Mehboob R. Neuropathological explanation of minimal COVID-19 infection rate in newborns, infants and children – a mystery so far. New insight into the role of substance p / R. Mehboob, A. M. Lavezzi // *J. Neurol. Sci.* – 2021. – № 420. – P. 117276.

156. Meléndez G. C. Substance P induces adverse myocardial remodelling via a mechanism involving cardiac mast cells / G. C. Meléndez, J. Li, B. A. Law [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 92. – P. 420–429.

157. Milaneschi Y. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms / Y. Milaneschi, W. K. Simmons, E. F. C. van Rossum, B. W. Penninx [et al.] // *Mol. Psychiatr.* – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 18–33.

158. Miller M. K. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations / M. K. Miller, J. H. Lee, D. P. Miller, S. E. Wenzel // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101, № 3. – P. 481–489.

159. Modena B. D. Gene expression correlated with severe asthma characteristics reveals heterogeneous mechanisms of severe disease / B. D. Modena, E. R. Bleeker, W. W. Busse [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 11. – P. 1449–1463.

160. Moore W. C. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program / W. C. Moore, A. M. Fitzpatrick, X. Li [et al.] // *Ann. Amer. Thorac. Soc.* – 2013. – № 10. – P. 118–124.
161. Morin H. Depression and anxiety symptoms during and after pediatric asthma hospitalization / H. Morin, D. Worsley, X. Zhang [et al.] // *Hosp. Pediatr.* – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 1272–1280.
162. Motaghi–Nejad M. Quality of life in asthmatic patients / M. Motaghi–Nejad, G. Shakerinejad, M. Cheraghi [et al.] // *Int. J. Bioassays.* – 2015. – № 21. – P. 3757–3762.
163. Mukhammadiyeva G. F. Analysis of the GSTP1 rs1695 polymorphism association with the development of asthma and phenotypic manifestations / G. F. Mukhammadiyeva, D. O. Karimov, M. M. Ziatdinova, Y. V. Valova, A. I. Borisova [et al.] // *J. Asthma.* – 2022. – Vol. 59, № 6. – P. 1065–1069.
164. Nassenstein C. New aspects of neuroinflammation and neuroimmune crosstalk in the airways / C. Nassenstein, G. Krasteva–Christ, H. Renz // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 142, № 5. – P. 1415–1422.
165. Nishiyama H. Characteristics of the European Thoracic Society/American Thoracic Society severe asthma definition as a determinant of future use of biologics/bronchial thermoplasty / H. Nishiyama, Y. Kanemitsu, K. Fukumitsu [et al.] // *Asia Pac. Allergy.* – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. e13.
166. Ntontsi P. Genetics and epigenetics in asthma / P. Ntontsi, A. Photiades, E. Zervas, [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 2412.
167. O'Byrne P. M. Severe asthma: future treatments / P. M. O'Byrne, N. Naji, G. M. Gauvreau // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 706–711.
168. Palmer J. B. VIP and PHM and their role in noradrenergic inhibitory responses in isolated human airways / J. B. Palmer, F. M. Cuss, P. J. Barnes // *J. Appl. Physiol.* – 1986. – Vol. 61, № 4. – P. 1322–1328.
169. Papi A. Asthma / A. Papi, C. Brightling, S. E. Pedersen [et al.] // *Lancet.* – 2018. – № 391. – P. 783–800.

170. Pavlov V. A. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation / V. A. Pavlov, K. J. Tracey // *Nat. Neurosci.* – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 156–166.

171. Pavón–Romero G. F. Neuroimmune pathophysiology in asthma / G. F. Pavón–Romero, N. H. Serrano–Pérez // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2021. – № 9. – P. 663535.

172. Pavón–Romero G. F. Neuroimmune pathophysiology in asthma / G. F. Pavón–Romero, N. H. Serrano–Pérez, L. García–Sánchez [et al.] // *Front. Cell Developm. Biol.* – 2021. Vol. 13, № 9. – P. 663–535.

173. Pividori M. Shared and distinct genetic risk factors for childhood–onset and adult–onset asthma: genome–wide and transcriptome–wide studies / M. Pividori, N. Schoettler, D. L. Nicolae [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 509–522.

174. Popović–Grle S. Biomarkers in different asthma phenotypes / S. Popović–Grle, A. Štajduhar, M. Lampalo, D. Rnjak // *Genes (Basel)*. – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 801.

175. Price D. Asthma control and management in 8,000 European patients: the Recognise asthma and link to symptoms and experience (REALISE) survey / D. Price, M. Fletcher, T. Molen // *Primary Care Respir. Med.* – 2014. – Vol. 24, № 12. – P. 14009.

176. Reddel H. K. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice / H. K. Reddel, D. R. Taylor, E. D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med* – 2009. – № 1. – P. 59–99.

177. Rossios C. Unbiased biomarkers for the prediction of respiratory diseases outcomes (U–BIOPRED) consortia project team sputum transcriptomics reveal upregulation of IL–1 receptor family member in patients with severe asthma / C. Rossios, S. Pavlidis, U. Hoda [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, № 2. – P. 560–570.

178. Said S. I. Moderate pulmonary arterial hypertension in male mice lacking the vasoactive intestinal peptide gene / S. I. Said, S. A. Hamidi, K. G. Dickman [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 10. – P. 1260–1268.

179. Schmidt F. M. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity / F. M. Schmidt, N. Lichtblau, J. Minkwitz [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2014. – № 55. – P. 29–34.

180. Schoettler N. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine / N. Schoettler, M. E. Streck // *Chest*. – 2020. – Vol. 157, № 3. – P. 516–528.

181. Schwendinger-Schreck J. Interactions between keratinocytes and somatosensory neurons in itch / J. Schwendinger-Schreck, S. R. Wilson, D. M. Bautista // *Handbook Exp. Pharmacol.* – 2015. – № 226. – P. 177–190.

182. Seoane I. V. Vasoactive intestinal peptide gene polymorphisms, associated with its serum levels, predict treatment requirements in early rheumatoid arthritis / I. V. Seoane, C. Martínez, R. García-Vicuña [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 2035.

183. Sharp S. I. Genetic association of the tachykinin receptor 1 TACR1 gene in bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and the alcohol dependence syndrome / S. I. Sharp, A. Quillin, M. Marks [et al.] // *Amer. J. Med. Genet.* – 2014. – Vol. 165B, № 4. – P. 373–80.

184. Simon D. Recent advances in clinical allergy and immunology / D. Simon // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 177, № 4. – P. 324–333.

185. Singh D. Extra fine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation / D. Singh, J. C. Virchow, G. W. Canonica [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56, № 3. – P. 2000476.

186. Sinha M. Circadian rhythmicity of heart rate variability and its impact on cardiac autonomic modulation in asthma / M. Sinha, A. K. Behera, R. Sinha [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2021. – № 38. – P. 1631–1639.

187. Siroux V. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach / V. Siroux, J. R. Gonzalez, E. Bouzigon [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 439–452.

188. Slager R. E. Genetics of asthma susceptibility and severity / R. E. Slager, G. A. Hawkins, X. Li [et al.] // *Clin. Chest Med.* – 2021. – Vol. 33. – P. 431–443.

189. Soriano J. B. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study / J. B. Soriano, A. A. Abajobir, K. H. Abate [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 9. – P. 691–706.

190. Sponchiado M. Overexpression of substance P in pig airways increases MUC5AC through an NF- κ B / M. Sponchiado, Y. S. Liao, K. R. Atanasova [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. e14749.

191. Sui P. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses / P. Sui, D. L. Wiesner, J. Xu [et al.] // *Science.* – 2018. – № 360 (6393). – P. eaan8546.

192. Tanaka S. AKI and the neuroimmune axis / S. Tanaka, M. D. Okusa // *Semin. Nephrol.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 85–95.

193. Tiphaine V. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics / V. Tiphaine, A. Bouvier, I. M. Chiu // *Int. Immunol.* – 2017. – Vol. 29, № 6. – P. 247–261.

194. Tohda Y. Improved quality of life in asthma patients under long-term therapy: Assessed by AHQ-Japan / Y. Tohda, T. Iwanaga, H. Sano [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 71, № 1. – P. e12898.

195. Tränkner D. Population of sensory neurons essential for asthmatic hyperreactivity of inflamed airways / D. Tränkner, N. Hahne, K. Sugino [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111, № 31. – P. 11515–20.

196. Tsou C. H. Response of heart rate variability and cardiorespiratory phase synchronization to routine bronchodilator test in patients with asthma / C. H. Tsou, L. S. Pon, J. Z. Liang [et al.] // *Chine J. Physiol.* – 2021. – Vol. 64, № 4. – P. 177–185.

197. Uchmanowicz B. Clinical factors affecting quality of life of patients with asthma / B. Uchmanowicz, B. Panaszek, I. Uchmanowicz, J. Rosińczuk // *Patient Prefer. Adherence.* – 2016. – № 10. – P. 579–589.

198. Voisin T. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics / T. Voisin, A. Bouvier, I. M. Chiu // *Int. Immunol.* – 2017. – Vol. 29, № 6. – P. 247–261.

199. Wan Y. I. A genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma / Y. I. Wan, N. R. Shrine, M. Soler Artigas [et al.] // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 9. – P. 762–768.

200. Wang L. Risk factors for persistent airflow limitation: Analysis of 306 patients with asthma / L. Wang, S. Gao, W. Zhu, J. Su // *Pakistan J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 30, № 6. – P. 1393–1397.

201. Webber S. E. The effects of calcitonin gene-related peptide on submucosal gland secretion and epithelial albumin transport in the ferret trachea in vitro / S. E. Webber, J. C. Lim, J. G. Widdicombe // *Brit. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 102, № 1. – P. 79–84.

202. Welter D. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations / D. Welter, J. MacArthur, J. Morales [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2014. – Vol. 42. – P. 1001–1006.

203. Wenzel S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S. E. Wenzel // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 716–725.

204. Whitsett J. A. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity / J. A. Whitsett, T. Alenghat // *Nat. Immunol.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 27–35.

205. Wu D. Prospect of vasoactive intestinal peptide therapy for COPD/PAH and asthma: a review / D. Wu, D. Lee, Y. K. Sung // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 45.

206. Youroukova V. M. Phenotypes determined by cluster analysis in moderate to severe bronchial asthma / V. M. Youroukova, D. G. Dimitrova, A. D. Valerieva [et al.] // *Folia Med.* – 2017. – Vol. 59, № 2. – P. 165–173.

207. Zhang Y. Suicidality among patients with asthma: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, J. Cheng, Y. Li [et al.] // *J. Affect. Dis.* – 2019. – Vol. 256. – P. 594–603.

208. Zhang Y. Systematic analysis, comparison, and integration of disease based human genetic association data and mouse genetic phenotypic information / Y. Zhang, S. De, J. R. Garne [et al.] // *BMC Med. Genom.* – 2010. – № 3. – P. 1–22.