

УДК 616-001.185(616.248+616.441-008.64)-085:616.233-002

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМОВ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Т.А.Мальцева, В.П.Колосов, А.Б.Пирогов, Ю.М.Перельман, Е.В.Ушакова, А.В.Колосов

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Целью исследования было определение возможности достижения контроля над бронхиальной астмой у больных с холодной бронхиальной гиперреактивностью в сочетании с субклиническим гипотиреозом в режиме ступенчатого увеличения объёма комбинированной терапии в течение 24 недель наблюдения. В общей популяции 70 больных неконтролируемой астмой без явной патологии щитовидной железы выделены три группы сравнения: 1 группу составили 22 больных с отсутствием холодной бронхиальной гиперреактивности, во 2 группе находились 25 больных с наличием холодной бронхиальной гиперреактивности, 3 группу составили 23 больных с холодной бронхиальной гиперреактивностью на фоне субклинического гипотиреоза. Одновременно изучены исходные и к окончанию 24 недель терапии уровни тиреотропного гормона в крови, содержание продуктов окислительного стресса (ТБК-реактивные продукты перекисного окисления липидов), антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы) и воспалительно-клеточный состав индуцированной мокроты. Использование режима ступенчатого увеличения объёма комбинированной терапии препаратом будесонид/формотерол у пациентов 3 группы, продемонстрировавших наиболее высокий уровень оксидативного стресса, сопряжённый с нейтрофильно-эозинофильным паттерном воспаления в бронхах, позволило получить результаты достижения контроля астмы, равнозначные таковым у больных 1 и 2 групп, получавших, соответственно, монотерапию (препарат беклометазон дипропионат в режиме ступенчатого увеличения дозы) и длительное лечение с применением комбинированного препарата будесонид/формотерол. Показатели оксидативного стресса в 1 и 2 группах были достоверно менее выраженными и ассоциировались с эозинофильным паттерном бронхиального воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, субклинический гипотиреоз, супероксиддисмутазы, ТБК-активные продукты, показатели индуцированной мокроты, достижение контроля астмы.

SUMMARY**THE EFFICIENCY OF REGIMES OF ANTIINFLAMMATORY THERAPY IN ASTHMATICS WITH COLD BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN THE COMBINATION WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM**

Т.А.Mal'tseva, V.P.Kolosov, A.B.Pirogov, J.M.Perelman, E.V.Ushakova, A.V.Kolosov

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The aim of the study was to search for the possibility of the achievement of control over bronchial asthma in patients with cold bronchial hyperresponsiveness concomitant with subclinical hypothyroidism in the regime of the step increase of the combined therapy during 24 weeks of examining. From the whole of 70 patients with uncontrolled asthma without evident pathology of the thyroid gland three groups for comparison were identified: the first group included 22 patients without cold bronchial hyperresponsiveness, the second group had 25 patients with cold bronchial hyperresponsiveness, the third group was comprised of 23 patients with cold bronchial hyperresponsiveness against subclinical hypothyroidism. At the same time the levels of thyrotropic hormone in the blood, the contents of oxidative stress products (TBA-responsive products of lipid peroxidation), antioxidant enzymes (superoxide anion scavenger) and inflammatory-cellular composition of the induced sputum were studied by the end of 24 weeks of therapy. The application of the regime of the step increase of the combined therapy by medication with budesonide/formoterol in the patients of the third group who demonstrated the highest level of oxidative stress associated with neutrophilic-eosinophilic pattern of inflammation in bronchi allowed to obtain the results of the achievement of bronchial asthma control equal to the ones obtained in the patients of the first and second groups, who had monotherapy (beclomethasone dipropionate in the regime of the step increase of the dose) and long treatment with the use of the fixed combination of budesonide/formoterol. The indices of oxidative stress in the 1 and 2 groups were less intensive and associated with eosinophils pattern of bronchial inflammation.

Key words: bronchial asthma, subclinical hypothyroidism, superoxide dismutase, TBA-active products, the indices of the induced sputum, the achievement of asthma control.

На сегодняшний день особый интерес для повседневной клинической практики представляет проблема улучшения уровня контроля над симптомами бронхиальной астмы (БА) у больных с гиперреактивностью бронхов к холодному триггеру в условиях длительных сезонных низких температур Сибири и Дальнего Вос-

тока [9, 14, 18, 19]. Из полученных нами ранее данных феномен холодовой бронхиальной гиперреактивности (хБГР) регистрируется у подавляющей части (в 70% случаев) больных БА и обуславливает достижение критериев контроля над астмой у значительно меньшего числа пациентов, чем в популяции с отсутствием холодового бронхоспазма (30 и 40% случаев, соответственно) [13]. В многофакторных механизмах формирования и поддержания синдрома хБГР у больных астмой значительная роль принадлежит функциональной активности щитовидной железы. Установлены статистически значимые корреляционные связи между показателями реактивности бронхов к холодному воздуху и уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, свидетельствующие о существенном влиянии последнего на генезис хБГР в зимний период года [10]. Следует отметить, что с современных позиций текущий контроль клинко-функциональных проявлений и прогнозируемый в будущем риск обострений в популяции больных БА с хБГР сопряжены с хроническим воспалением бронхиальной стенки и тканевым оксидативным стрессом, способствующим интенсификации хронического воспаления и хБГР [5, 8, 11, 12]. Достаточно убедительными являются факты о подверженности процессов воспаления и свободнорадикального окисления в ткани бронхов, лежащего в основе оксидативного стресса при БА, гетерогенным влияниям, в эндогенном компоненте которых значительное место принадлежит воздействию эндокринной системы. Следует отметить, что функциональное состояние гипоталамико-тиреоидной оси, рассматриваемое, в частности, в структуре патогенеза гиперреактивности бронхов к холодовому триггеру [11], в составе интегративных влияний эндокринной системы активно регулирует и прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз организма [15]. Многокомпонентный потенциал гормонов щитовидной железы, как биологических антиоксидантов получил довольно широкое подтверждение в исследованиях *in vitro* [2]. Литературные данные, касающиеся антиоксидантных эффектов тироксина и трийодтиронина *in vivo* в условиях соматической патологии немногочисленны [15]. Изменение функциональной активности щитовидной железы влечёт за собой преобразование регуляции оксидативного стресса [15]. Применительно к БА хорошо известно участие манифестного гипотиреоза в формировании неконтролируемого течения астмы и увеличения частоты обострения болезни – клинических признаков, свидетельствующих о прогрессировании оксидативного стресса в дыхательной системе [16]. Соотношение повреждающих окислительных и противостоящих им стабилизирующих ткани бронхов антиоксидантных процессов при БА с хБГР в сочетании с субклиническим гипотиреозом (СГ) в литературе не освещено. Однако, как можно предположить, именно на дисбалансе оксидативного статуса, связанного с минимизацией тиреоидной функции при СГ, базируется эскалация клинко-функциональных проявлений БА и неадекватный ответ пациента на предложенную противовоспалительную терапию.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности комбинированной терапии ингаляционными стероидами и длительно-действующими β_2 -агонистами у больных БА с хБГР на фоне СГ на основании динамики клинко-функциональных показателей, параметров оксидативного стресса во взаимосвязи с паттерном воспаления в бронхах и уровнем контроля болезни.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на материале общей популяционной выборки больных персистирующей БА мужчин (33) и женщин (37) в возрасте 19-45 лет, находившихся на диспансерном учёте в ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН не менее года, отобранных в результате первоначального клинко-anamnestического обследования тиреоидного статуса для исключения заболеваний щитовидной железы согласно следующим критериям: отсутствие в анамнезе заболеваний щитовидной железы; отсутствие приёма тиреоидных гормонов либо других лекарственных средств, влияющих на ее функцию; отсутствие увеличения объёма и узловых образований по данным пальпации (критерии ВОЗ, 2001) и гипеохогенных структур по результатам УЗИ; наличия данных исследования гормонального тиреоидного профиля для скрининга СГ (уровень ТТГ в крови $>4,0$ и <10 мЕд/л) [19].

На основании установленной вариабельности уровня ТТГ исследуемая популяция была стратифицирована на три группы сравнения. Группу 1 составили 22 (31%) больных с неизменной бронхиальной реактивностью в ответ на холодовой триггер в бронхопровокационной пробе и отсутствием нарушений функциональной активности щитовидной железы (ТТГ в крови $\leq 4,0$ мЕд/л), 2 группу – 25 (36%) больных астмой с наличием хБГР, 3 группу – 23 (33%) больных с хБГР на фоне СГ. В контрольную группу вошли 14 практически здоровых лиц, не отличавшихся от больных БА по возрасту и гендерному признаку.

В 1 группе был спланирован и использован режим ступенчатого увеличения объёма монотерапии препаратом беклометазона дипропионата (Беклазон ЭКО, Norton Healthcare, Великобритания) в стабильной дозе – $647,7 \pm 35,5$ мкг/сут. Во 2 группе использована комбинированная терапия препаратом будесонид/формотерол (Симбикорт®, Astra Zeneca, Швеция) – $486,4 \pm 25,3$ мкг/сут. в режиме длительного стабильного дозирования. В 3 группе применена комбинированная терапия в режиме ступенчатого увеличения дозы препаратом будесонид/формотерол – $674,8 \pm 38,9$ мкг/сут. Использование приведённых фармакотерапевтических режимов комбинированной терапии у пациентов с неконтролируемым течением астмы с наличием хБГР с позиции достижения и поддержания критериев контроля в условиях реальной клинической практики являются предпочтительными и имеют наибольшую клиническую эффективность [9, 20].

На момент включения в исследование у пациентов диагностировалось неконтролируемое течение БА (ACT ≥ 10 и ≤ 19 баллов), ОФВ1 $\geq 60\%$ от должной ве-

личины, длительность заболевания не менее 6 месяцев на фоне стабильного объёма базисной противовоспалительной терапии бекламетазона дипропионатом.

Протоколом обследования, проводившегося во вводном периоде и на момент завершения исследования (по окончании 24 недель), предусматривали оценку уровня контроля астмы в течение периода наблюдения согласно опроснику *Asthma Control Test* (АСТ) и установление ассоциативных связей с результатами выполненной (исходно и по окончании 24 недель терапии) холодовой бронхопровокационной пробы [9, 13], данными исследования паттерна воспаления бронхов [11] (исходно и через 24 недели терапии), исходя из полученных соотношений клеточных популяций (макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов) в индуцированной мокроте (ИМ) по общепринятой методике [1] и показателей маркёров оксидативного стресса. Спектрофотометрически исследовали содержание в сыворотке уровней ТБК-реактивных продуктов (комплекс продуктов перекисного окисления липидов с тиобарбитуровой кислотой) и содержание супероксиддисмутазы (СОД) с помощью коммерческих диагностических наборов ТБК-АГАТ (Биоконт, Москва) и SOD-kit (Randox Lab. Ltd, Великобритания).

Результаты исследования и их обсуждение

В общей популяции больных БА в исходном периоде имели место нарушения в системе «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита», характеризующиеся наличием респираторного оксидативного стресса, выраженного в повышенном содержании ТБК-реактивного продукта липопероксидации малонового диальдегида. Регистрировалось снижение активности ключевого антиоксидантного фермента СОД, сопряжённое с повреждением тканей бронхов свободными радикалами и прогрессированием оксидативного стресса (табл. 1).

Из представленных в табл. 1 данных виден наиболее высокий уровень достоверности отличий показателей гиперпродукции ТБК-реактивных продуктов и снижение ферментативной активности СОД у пациентов 3 группы, менее выраженные во 2 и 1 группах. При этом значение дисбаланса в системе «оксиданты–антиоксиданты» в обеих группах достоверно отличалось от контрольной группы при явном повышении параметров интенсивности развития во 2 группе больных с хБГР по сравнению с пациентами 1 группы с отсутствием хБГР.

Подобная манифестация оксидативного стресса ассоциировалась с особенностями клеточного состава ИМ, характеризовавшегося существенным приростом нейтрофилов, обладающих способностью секретировать не только медиаторы воспаления, катионные белки и лизосомальные ферменты, но и высокоактивные метаболиты кислорода. Последние генерируются мононуклеарными фагоцитами – макрофагами, число которых в ИМ больных 3 группы было наибольшим (табл. 2). Как известно [16], объединяющим нейтрофилы и макрофаги является метаболический (респираторный) взрыв при фагоцитозе, приводящий к мощным

цитотоксическим эффектам. Логично утверждать, что указанные изменения у больных БА с хБГР в сочетании с СГ ассоциируются с тиреоидной недостаточностью, а, следовательно, с неадекватной антиоксидантной функцией гормонов щитовидной железы.

При этом продуценты свободных радикалов – активированные нейтрофилы и макрофаги – несут на своей поверхности рецепторы к тиреоидным гормонам, способным вступать в реакцию непосредственно с радикалом окислительной цепи и образовывать устойчивый радикал ингибитора (феноксирадикал) [3], таким образом, прерываются новые свободнорадикальные реакции. Имеются указания на предотвращение тиреоидными гормонами образования свободных радикалов в нейтрофилах [3] и свободнорадикального окисления ядерной ДНК, белков хроматина и ферментов ДНК-репарации [15]. Одновременно установлена прямая зависимость деятельности антиоксидантных ферментов – СОД, глутатионпероксидазы, каталазы – от полноценного тиреоидного статуса организма [2].

У пациентов 1 и 2 групп в сравнении с 3 группой обнаружено статистически значимое снижение показателей оксидативного стресса. Наиболее низкий уровень малонового диальдегида и, соответственно, более высокий показатель СОД установлены у больных 1 группы, в ИМ которых среди клеток воспаления преобладали эозинофилы (табл. 2), патогномоничные для атопического фенотипа БА, ассоциированного с отсутствием хБГР и тиреоидной недостаточности.

У больных БА 2 группы с неизменённым тиреоидным статусом показатели оксидативного стресса регистрировались на достоверно более низком уровне, чем в 3 группе, но более высоком по сравнению с 1 группой. Степень оксидативного стресса, по-видимому, находится в зависимости от наличия феномена хБГР, обуславливающего сдвиги в фенотипе иммунного воспаления в бронхах за счёт увеличения количества нейтрофилов среди клеточных популяций воспалительного инфильтрата ИМ (табл. 2). Поскольку по цитологическому анализу мокроты можно судить о степени воспаления и активности ферментативных реакций в его клеточных элементах, неизбежен вывод о повышенной проницаемости плазматических мембран воспалительных клеток у больных БА с хБГР и, следовательно, стимуляции процессов клеточного окисления при хБГР. Количество нейтрофилов, таким образом, можно расценивать как маркёр напряжённости оксидативного стресса, достаточно выраженного во 2 группе, но не усугубленного проявлениями тиреоидной недостаточности, как в 3 группе больных.

При рассмотрении результатов эффективности предложенных схем базисной терапии с позиции достижения контроля БА у пациентов сформированных групп, достоверно различавшихся на момент включения в исследование по исходному уровню контроля болезни, ΔОФV₁, уровню ТТГ в крови, СОД и ТБК-активных продуктов, установлено (табл. 3), что больные в равном количестве достигали критериев контроля болезни к окончанию периода наблюдения по

данном вопросника АСТ (25 баллов). Не обнаружено достоверных различий между группами сравнения и по числу больных, достигших критериев контроля

астмы от 20 до 24 баллов АСТ (частично контролируемая БА) и 20-25 баллов АСТ (контролируемая БА).

Таблица 1

Динамика изменения ТБК-активных продуктов, СОД, ТТГ, ΔОФВ₁ и АСТ в группах больных БА (M±m)

Показатели	Группы			
	Контрольная	1	2	3
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	2,7±0,23	<u>5,3±0,18^{ΔΔΔ}</u> 2,9±0,22 ^{ооо}	<u>5,9±0,19^{*#ΔΔΔ}</u> 3,4±0,21 ^{оооΔ}	<u>6,5±0,21^{***ΔΔΔ}</u> 3,5±0,21 ^{оооΔ}
СОД, у.е./мл	20,3±0,59	<u>14,9±0,32^{ΔΔΔ}</u> 18,1±0,74 ^{оооΔ}	<u>14,1±0,31^{#ΔΔΔ}</u> 18,3±0,76 ^{оооΔ}	<u>12,9±0,49^{**ΔΔΔ}</u> 17,2±0,65 ^{оооΔΔ}
ΔОФВ ₁ , %	-3,5±0,92	<u>-4,1±0,51</u> -4,3±0,52	<u>-13,6±0,48^{*##ΔΔΔ}</u> -9,9±0,56 ^{ооо***##ΔΔΔ}	<u>-15,8±0,47^{***ΔΔΔ}</u> -11,6±0,57 ^{ооо***ΔΔΔ}
ТТГ, мЕд/л	2,1±0,18	<u>2,2±0,24</u> 1,9±0,21	<u>2,9±0,22^{*##ΔΔ}</u> 2,3±0,19 ^{о##}	<u>5,5±0,19^{***ΔΔΔ}</u> 3,7±0,21 ^{ооо***ΔΔΔ}
АСТ, баллы	-	<u>17,1±0,38</u> 20,1±0,61 ^{ооо}	<u>15,4±0,47^{**#}</u> 20,9±0,51 ^{ооо}	<u>13,8±0,43^{***}</u> 19,9±0,69 ^{ооо*}

Примечание: здесь и в табл. 2 в числителе – исходные показатели, в знаменателе – через 24 недели терапии; * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 для всех групп больных по сравнению с 1 группой; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 для 2 группы по сравнению с 3 группой; ° – p<0,05, °° – p<0,01, °°° – p<0,001 для всех групп больных по сравнению с вводным периодом; Δ – p<0,05, ΔΔ – p<0,01, ΔΔΔ – p<0,001 для всех групп больных по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Динамика изменений показателей клеточного состава ИМ у больных БА (M±m)

Клеточный состав ИМ, в %	1 группа	2 группа	3 группа
Эозинофилы	<u>14,1±1,17</u> 9,3±0,93 ^{ооо}	<u>10,7±0,91^{*#}</u> 7,4±0,78 ^{оо}	<u>8,5±0,58^{***}</u> 6,3±0,57 ^{оо}
Нейтрофилы	<u>21,6±1,02</u> 18,4±0,59 ^{оо}	<u>24,5±0,82^{*#}</u> 19,2±0,91 ^{ооо}	<u>26,9±0,86^{***}</u> 20,1±0,92 ^{ооо}
Макрофаги	<u>60,1±0,73</u> 67,1±0,81 ^{ооо}	<u>67,8±0,51^{***}</u> 69,3±0,64 [*]	<u>68,3±0,71^{***}</u> 70,2±0,78 ^{**}

Таблица 3

Доля пациентов в группах, достигших критериев контролируемого течения БА (20 баллов АСТ и более) к окончанию периода наблюдения

Уровень контроля астмы	Группы			χ ² ; p ₁	χ ² ; p ₂	χ ² ; p ₃
	1	2	3			
Контролируемая (АСТ 25 баллов)	4 (20%)	3 (14%)	2 (10%)	0,03; >0,05	0,28; >0,05	0,01; >0,05
Частично контролируемая (АСТ 20-24 баллов)	11 (49%)	13 (50%)	10 (42%)	0,02; >0,05	0,02; >0,05	0,09; >0,05
Контролируемая (АСТ 20-25 баллов)	15 (69%)	16 (64%)	12 (52%)	0,05; >0,05	0,63; >0,05	0,29; >0,05
Неконтролируемая	7 (31%)	9 (36%)	12 (52%)	0,05; >0,05	0,63; >0,05	0,29; >0,05

Примечание: χ² – значение критериев альтернативного распределения показателей между группами; p₁ – достоверность различия между показателями у больных 1 и 2 групп; p₂ – достоверность различия между показателями у больных 1 и 3 групп; p₃ – достоверность различия между показателями у больных 2 и 3 групп.

Практически не отличались результаты по данным вопросника АСТ и у больных неконтролируемой астмой (табл. 3). Следует отметить, что в 3 группе со ступенчатым увеличением объёма комбинированной терапии к завершению периода наблюдения по сравнению с вводным периодом установлена наиболее выраженная динамика снижения перекисного окисления липидов, $\Delta\text{ОФВ}_1$ и ТТГ в крови на фоне наибольшего прироста уровня контроля в сравнении с группой 2 со стабильным длительным дозированием. Фиксированный объём базисной монотерапии беклометазона дипропионатом в 1 группе обеспечивал увеличение баллов АСТ в меньшей мере в сравнении с группами 2 и 3, хотя достоверных различий между группами сравнения по данному показателю по завершению исследования не получено.

Для определения факторов, негативно влияющих на контроль БА с хБГР в сочетании с СГ, данная группа была разделена на две подгруппы: достигших критериев контролируемой БА по окончании периода наблюдения – подгруппа А (n=12), и не достигших контроля астмы – подгруппа В (n=11). Из всей совокупности клинико-функциональных параметров течения болезни с помощью дискриминантного анализа [6, 7, 17] выделено четыре, наилучшим способом разделявших указанные подгруппы А и В: исходный уровень ТБК (мкмоль/л), СОД (у.е./мл), ТТГ крови (мЕд/л) и $\Delta\text{ОФВ}_1$ (%). Факторами риска недостижения контроля БА с хБГР на фоне СГ по истечении 24 недель у пациентов со ступенчатым нарастанием объёма комбинированной терапии следует считать исходный уровень ТБК-реактивных продуктов $\geq 6,3$ мкмоль/л, $\text{СОД} \leq 12,6$ у.е./мл, $\Delta\text{ОФВ}_1 \geq 16,4\%$ и ТТГ крови $\geq 4,9$ мЕд/л. На основании установленных данных в качестве дополнительного объективного инструмента возможности прогнозирования неконтролируемого течения БА у больных с хБГР в сочетании с СГ в режиме ступенчатого увеличения комбинированного препарата построено дискриминантное уравнение:

$$d = +2,834 \times \text{ТБК} + 0,487 \times \text{СОД} - 0,747 \times \\ \times \Delta\text{ОФВ}_1 - 8,288 \times \text{ТТГ},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет $-33,67$. При значении $d < -33,67$ с вероятностью 96,13% можно прогнозировать неконтролируемое течение астмы через 6 месяцев базисной терапии с применением комбинированного препарата. Вероятность ошибочной классификации составляет 3,87%.

При наличии данных факторов, ограничивающих достижение критериев контроля БА у пациентов, получавших комбинированный препарат в режиме стабильного дозирования (2 группа) и монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами (1 группа), риск неконтролируемого течения БА к окончанию 24 недели в сравнении с 3 группой (со ступенчатым нарастанием объёма комбинированной терапии) равновероятен: отношение шансов (ОШ) 0,89; 95%ДИ 0,39-1,03. Принадлежность пациентов к 3 группе увеличивала вероятность недостижения контроля астмы более чем в 2 раза в сравнении со 2 группой (ОШ 2,24;

95% ДИ 1,15-5,18) и в 3 раза – с 1 группой (ОШ 3,11; 95% ДИ 2,45-5,28).

Таким образом, прогнозируемое течение астмы у пациентов 1, 2 и 3 групп различно даже в условиях оптимизации фармакотерапевтических режимов. Возможность развития наиболее неблагоприятного течения астмы, несомненно, связана с характером воспалительной реакции бронхиального дерева и обусловлена активностью оксидативного стресса, реализуемого, в частности, перекисным окислением липидов клеточных мембран и накоплением ТБК-реактивных продуктов. Уровень последних в исходе проведённого нами исследования остался наибольшим у больных 3 группы, состав ИМ которых и на завершающем этапе лечения продемонстрировал достаточно высокое и значимо превышающие аналогичные величины 2 и 1 групп содержание нейтрофилов, а также макрофагов (табл. 2). Направленность и характер присущего для больных 3 группы паттерна воспаления бронхов, отличного от типичного для БА эозинофильного, остались неизменными. Выраженный нейтрофильный компонент ИМ пациентов 3 группы позволил определить паттерн воспалительной реакции в данной группе как нейтрофильно-эозинофильный. Потенциал нейтрофильно-эозинофильного паттерна несёт в себе более высокий риск развития каскада свободно-радикальных реакций и повреждения слизистой оболочки воздухоносных путей. Тем самым, через накопление продуцируемых нейтрофилами активных форм кислорода усугубляется не только воспаление, но и гиперреактивность бронхов при БА. Отсюда риск неконтролируемого развития болезни у больных 3 группы выше, чем у пациентов 2 и особенно 1 групп, уровень нейтрофилов в клеточном составе ИМ которых к окончанию терапии значимо снижен. Эозинофильный паттерн бронхиального воспаления, наиболее ярко проявленный в 1 группе пациентов, также не претерпевает качественных изменений на протяжении всего периода наблюдения и сопряжён с наименьшей степенью риска неблагоприятного течения болезни по окончании 24 недель наблюдения.

Сформированные паттерны воспаления – эозинофильный и нейтрофильно-эозинофильный – определяют, таким образом, не только тактику ведения больных БА, опирающуюся на различные режимы фармакотерапии, но и стратегическую разработку долгосрочного поддержания контроля, уменьшения риска недостижения контроля заболевания и предотвращения возможных обострений.

Выводы

1. Наличие СГ у больных БА с хБГР проявляется повышенной индукцией оксидативного стресса в виде нарастания продуктов липопероксидации и несостоятельности антиоксидантной защиты, ассоциируясь в морфологическом выражении с нейтрофильно-эозинофильным паттерном воспаления в бронхах, в клиническом – с падением уровня контроля астмы.
2. Использование режима ступенчатого наращивания объёма комбинированной терапии больных БА с

хБГР на фоне СГ является оптимальным с позиции достижения и поддержания контроля астмы в течение 24 недель наблюдения.

3. Достижение у больных БА с хБГР на фоне СГ контролируемого течения астмы патогенетически обусловлено модификацией оксидативного стресса: сдвигом соотношения прооксиданты–антиоксиданты в сторону последних и уменьшением нейтрофильного компонента в бронхиальном воспалительном инфильтрате. Однако клеточно-популяционная характеристика нейтрофильно-эозинофильного паттерна воспаления остаётся неизменной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей // Пульмонология. 1998. №2. С.81–87.

2. Божко А.П., Городецкая И.В., Солодков А.П. Ограничение стрессорной активации перекисного окисления липидов малыми дозами тиреоидных гормонов // Бюлл. эксп. биол. мед. 1990. №6. С.539–541.

3. Действие изомеров тироксина на процессы свободнорадикального окисления в субклеточных фракциях коры головного мозга крыс / О.В.Галкина [и др.] // Пробл. эндокр. 2000. Т.46, №4. С.32–34.

4. Городецкая И.В. Тиреоидные гормоны и антистресс-система организма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2006. 41 с..

5. Колосов В.П. Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 40 с.

6. Способ прогнозирования прогрессирования обструкции дыхательных путей: пат. 2240725 RU / авторы и заявители В.П.Колосов, А.В.Колосов; патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН; заявл. 17.04.2003; опубл. 27.11.2004.

7. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Пути построения прогнозных моделей в пульмонологии // Информатика и системы управления. 2005. №2(10). С.64–71.

8. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Гельцер Б.И. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Дальнаука, 2006. 184 с.

9. Фармакотерапевтическая эффективность достижения контроля бронхиальной астмы у больных с холодной бронхиальной гиперреактивностью в контрастные сезоны года / В.П.Колосов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.25–27.

10. Результативность вариабельности уровней тиреотропного гормона в крови в оценке изменённой реактивности бронхов у больных бронхиальной астмой / Т.А.Мальцева [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.46. С.19–24.

11. Мальцева Т.А., Пирогов А.Б. Маркёры воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой с холодной бронхиальной гиперреактивностью //

Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: мат. науч.-практ. конф. Красноярск, 2013. С.50–51.

12. Мальцева Т.А., Пирогов А.Б. Патогенетическая роль цитокинового профиля при тиреоидной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Дни иммунологии в Сибири: мат. всерос. науч.-практ. конф. Кызыл, 2013. С.79–80.

13. Пирогов А.Б., Семиреч Ю.О. Достижение контроля над бронхиальной астмой у больных с холодной реактивностью бронхов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.33. С.27–29.

14. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 203 с.

15. Активность прооксидантной и антиоксидантной реакции в лимфоцитах крови у подростков при аутоиммунных тиреопатиях / А.В.Рогова [и др.] // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2008. Т.83, №8. С.43–46.

16. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. №1. С.5–10.

17. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил / Н.В.Ульянычев [и др.] // Информатика и системы управления. 2009. №4. С.13–15.

18. Проблемы северной пульмонологии (от знания – к действию) / В.Ф.Ушаков [и др.]. Сургут: СурГУ, 2006. 118 с.

19. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease / Z.Baloch [et al.] // Thyroid. 2003. Vol.13., №1. P.3–126.

20. Achievement of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness at different variants of basic therapy / V.P.Kolosov [et. al.] // Eur. Respir. J. 2013. Vol.42, Suppl.57. 400s.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. *Pul'monologiya* 1998; 2:81–87.

2. Bozhko A.P., Gorodetskaya I.V., Solodkov A.P. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 1990; 6:539–541.

3. Galkina O.V., Prokopenko V.M., Putilina F.E., Arutyunyan A.V., Eshchenko N.D. *Problemy endokrinologii* 2005;46(4):32–34.

4. Gorodetskaya I.V. *Tireoidnye gormony i antistress-sistema organizma: avtoreferat dissertatsii doctora meditsinskikh nauk* [Thyroidal hormones and antistress-system of an organism: abstract of thesis...doctor of medical sciences]. St. Petersburg; 2006.

5. Kolosov V.P. *Profilaktika nespetsificheskikh zabolevaniy legkikh v sel'skoy mestnosti Dal'nevostochnogo regiona: avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk* [The prevention of non-specific pulmonary diseases in the non-urban area of the Far-Eastern region: abstract of thesis...doctor of medical sciences]. Moscow; 1991.

6. Kolosov V.P., Kolosov A.V. *Patent 2240725 RU. Spособ prognozirovaniya progressirovaniya obstruktsii*

dykhatel'nykh putey (Patent 2240725 RU. A method of predicting the progression of airway obstruction); published 27.11.2004.

7. Kolosov V.P., Perelman J.M., Ul'yanychev N.V. *Informatika i sistemy upravleniya* 2005; 2:64–71.

8. Kolosov V.P., Perelman J.M., Gel'tser B.I. *Reaktivnost' dykhatel'nykh putey pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh* [Airway reactivity in chronic obstructive pulmonary disease]. Vladivostok: Dal'nauka; 2006.

9. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Semirech Yu.O., Ushakova E.V., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 37:25–27.

10. Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Pirogov A.B., Zhou X.D., Li Q., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 46:19–24.

11. Mal'tseva T.A., Pirogov A.B. *Voprosy sokhraneniya i razvitiya zdorov'ya naseleniya Severa i Sibiri: materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii* (Scientific-practical conference «The questions of the maintenance and development of the health of the population of the North and Siberia»). Krasnoyarsk; 2013:50–51.

12. Mal'tseva T.A., Pirogov A.B. *Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Dni immunologii v Sibiri»* (All-Russian scientific-practical conference «The days of immunology in Siberia»). Kyzyl; 2013:79–80.

13. Pirogov A.B., Semirech Yu.O. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2009; 33:27–29.

14. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. *Giperreaktivnost' dykhatel'nykh putey* [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011.

15. Rogaleva A.V., Kravets E.B., Urazova O.I., Novitskii V.V., Sinukova O.A., Budkina T.E., Nedosekova U.V., Kuznetsova V.N. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2008;83(8):43–46.

16. Soodaeva S.K. *Pul'monologiya*. 2012;1:5–10.

17. Ul'yanychev N.V., Ul'yanycheva V.F., Kolosov V.P., Perelman J.M., *Informatika i sistemy upravleniya* 2009; 4:13–15.

18. Ushakov V.F., Zavalovskaya L.I., Dorovskikh V.A., Bashkatov V.A., Goborov N.D. *Problemy severnoy pul'monologii (ot znaniya – k deystviyu)* [Problems of Northern pulmonology (from knowledge – to action)]. Surgut: SurGU; 2006.

19. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B., Demers L.M., Feldt-Rasmussen U., Henry J.F., LiVosli V.A., Niccoli-Sire P., John R., Ruf J., Smyth P.P., Spencer C.A., Stockigt J.R. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13(1):3–126.

20. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Perelman J.M., Naryshkina S.V., Maltseva T.A. Achievement of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness at different variants of basic therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(Suppl.57); 400s.

Поступила 05.05.2014

Контактная информация

Татьяна Анатольевна Мальцева,
аспирант лаборатории профилактики НЗЛ,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Tat'yana A. Mal'tseva,

MD, Postgraduate student of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases,
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru