

УДК 616.248:612.453:616.432

ВЛИЯНИЕ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**Т.А.Мальцева, В.П.Колосов, А.Б.Пирогов***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Целью работы явилось определение характера и выраженности взаимопосредованного влияния стероидов на функциональную активность гипотизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой. В исследовании участвовали 54 пациентов с неконтролируемым течением бронхиальной астмы и 12 здоровых лиц, без клинических и ультразвуковых проявлений патологии щитовидной железы. Обследование проводили по окончании 24 часов после выполнения стандартной холодовой бронхопровокационной пробы. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрации тиреотропного гормона, общего тироксина, общего трийодтиронина, свободных фракций этих гормонов, кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата. Установлено, что у 72% больных неконтролируемой бронхиальной астмой в ответ на холодовой стимул происходит снижение уровней общего и свободного тироксина, снижение уровня свободного трийодтиронина, ассоциируемое с реактивностью бронхов, независимое от содержания тиреотропного гормона. Выявленные особенности функциональной активности щитовидной железы тесно сопряжены с повышенным стресс-индуцируемым уровнем глюкокортикостероидов и сниженным лимитирующим стресс-реактивность эффектом дегидроэпиандростерон-сульфата.

Ключевые слова: гормоны коры надпочечников, гипотизарно-тиреоидная система, бронхиальная астма.

SUMMARY**THE INFLUENCE OF STEROID HORMONES OF ADRENAL GLAND CORTEX ON THE FUNCTIONAL STATE OF HYPOPHYSIAL-THYROIDAL SYSTEM OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA****T.A.Mal'tseva, V.P.Kolosov, A.B.Pirogov***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 work is to define the character and intensity of mutually mediated influence of steroids on the functional activity of hypophysial-thyroidal system in patients with bronchial asthma. 54 patients with uncontrolled bronchial asthma and 12 healthy people without clinical and ultrasonic manifestations of thyroid gland pathology took part in the research. The ex-

amination was held 24 hours later after standard cold bronchoprovocation test. The concentration of thyroid stimulating hormone, total thyroxine, total triiodothyronine, free fractions of these hormones, cortisol, dehydroepiandrosterone-sulfate was fixed in the blood serum by immune-enzyme analysis. It is established that 72% of patients with uncontrolled bronchial asthma as a response to cold stimulus had a drop of total and free thyroxine, a fall of free triiodothyronine level which is associated with bronchi responsiveness and which is independent from thyroid stimulating hormone quantity. Identified features of thyroid gland functional activity are closely connected with a high stress-induced level of glucocorticosteroids and a low effect of dehydroepiandrosterone-sulfate which limits stress-responsiveness.

Key words: hormones of adrenal gland cortex, hypophysial-thyroidal system, bronchial asthma.

В последнее десятилетие получены факты, позволяющие постулировать патофизиологическую значимость дезинтеграции отдельных звеньев гипотизарно-тиреоидной системы в особенностях развития, клиники и течения бронхиальной астмы (БА): изменения функционального состояния щитовидной железы, даже их субклинические формы, у больных БА ассоциируются с повышенным риском нарастания бронхоспастического компонента бронхиальной обструкции и утяжеления течения заболевания [2]. Подобные утверждения базируются на установленных ассоциативных связях между гормонами щитовидной железы и стероидами надпочечников. Последним принадлежит ключевая роль в контроле процессов обеспечения бронхиальной проходимости. Между тем, сведения о физиологической функции другого адренокортикального гормона – дегидроэпиандростерона (ДЭА) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭАС), продуцируемого сетчатой зоной коры надпочечников в количествах, превышающих секрецию прочих стероидов [9], у больных БА довольно ограничены [8]. В данном случае речь идёт не только о взаимоотношениях ДЭА с базальным глюкокортикостероидом у больных астмой, но и гормонами другого эндокринного органа – щитовидной железы. При этом целесообразно обратить внимание на изучение наиболее метаболически активного тиреоидного полипептида – трийодтиронина (Т3), участвующего в регуляции энергетических и биосинтетических процессов гомеостаза – от центрального нейрорегуляторного до периферического клеточно-молекулярного механизмов [1, 3]. Выполнение подобного исследования может оказаться перспективным путём для расширения существующих

представлений о роли стероидов надпочечников в «настройке» гипоталамо-гипофизарно-тиреоидного комплекса в обеспечении оптимального функционирования дыхательной системы, как в норме, так и при патологии.

Цель работы – определение характера и выраженности организации взаимопосредованного влияния ДЭАС и базального глюкокортикостероида на функциональную активность гипофизарно-тиреоидной системы у больных БА.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 54 больных БА с диффузным нетоксическим (эутиреоидным) зобом (Е.01.0) без клинических проявлений патологии. Контрольную группу составили 12 здоровых лиц в возрасте от 18 до 40 лет, отобранные в результате скринингового ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы с отсутствием клинических данных о наличии заболеваний щитовидной железы и нормальной оценкой результатов УЗИ.

Критерии включения:

- лица мужского или женского пола в возрасте ≥ 18 лет и ≤ 45 лет;
- документально подтверждённый диагноз персистирующей кортикочувствительной БА с длительностью не менее 24 недель, стандартная базисная терапия (GINA, 2008) не менее 12 недель на момент включения в исследование;
- показатель объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\geq 60\%$ от должного значения;
- уровень контроля астмы согласно опроснику «Asthma Control Taste» (ACT) ≥ 10 и ≤ 19 баллов (отсутствие контроля);
- тиреоидный статус: увеличение объёма щитовидной железы по данным пальпации (критерии ВОЗ, 2001) и УЗИ (более 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин), отсутствие узловых образований и гипоехогенности структуры по данным УЗИ.

Обследование пациентов, проводившееся по окончании 24 часов после выполнения холодовой бронхопровокационной пробы в 10-дневном вводном периоде

включало:

- измерение в сыворотке крови уровней тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т4) и общего трийодтиронина (Т3), свободных фракций этих гормонов (сТ4 и сТ3) и антител к тиреопероксидазе методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов в соответствии с рекомендациями производителя;
- оценку функции внешнего дыхания: анализ кривой «поток-объём» и показателей спирометрии на аппарате «Флоускрин» (Erich Jaeger, Германия) по стандартной методике;
- определение уровней ДЭАС и базального кортизола в сыворотке крови с использованием стандартных наборов реагентов «Стероид-ИФА-ДГЭА-сульфат» и «Стероид-ИФА-кортизол» (Алкор-Био, Россия).

Статистический анализ данных проводили с помощью экспертной системы «Автоматизированная пульмонологическая клиника» [7]. При сравнении частот распределения качественных признаков использовали критерий χ^2 К.Пирсона. Для оценки достоверности различий количественных признаков, не имеющих приближенно-нормального распределения, использовали непараметрические критерии Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

У большинства больных (в 72%) по отношению к контрольной группе было установлено снижение концентрации тиреоидных гормонов без существенных изменений содержания ТТГ. Отрицательная корреляция (принцип обратной связи в системе гипофиз–щитовидная железа) у этих пациентов отсутствовала. Уровни Т4 и сТ4 в сыворотке крови имели однонаправленный характер изменений в виде уменьшения величин в пределах 60-80%. Одновременно обнаруживались довольно выраженные изменения в концентрациях сТ3. Кластерный анализ позволил определить 2 подгруппы в зависимости от степени изменений параметров гормона: с «нормальными» – подгруппа А (n=24) и статистически достоверно сниженными – подгруппа Б (n=15) показателями сТ3 (табл. 1).

Таблица 1

Концентрации тиреотропного и тиреоидных гормонов в сыворотке крови у больных БА через 1 сутки после холодовой бронхопровокационной пробы ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Подгруппы больных БА с различным уровнем сТ3	
		А	Б
ТТГ, мЕД/мл	1,84 $\pm$ 0,21	3,48 $\pm$ 0,17**	4,35 $\pm$ 0,24**
Т4, нмоль/л	105,3 $\pm$ 8,6	89,2 $\pm$ 3,8	96,4 $\pm$ 3,8
сТ4, пмоль/л	24,4 $\pm$ 1,4	25,6 $\pm$ 2,7	20,4 $\pm$ 2,1
Относительное содержание сТ4, %	0,021 $\pm$ 0,004	0,030 $\pm$ 0,003*	0,020 $\pm$ 0,002
Т3, нмоль/л	2,44 $\pm$ 0,19	2,14 $\pm$ 0,15	2,17 $\pm$ 0,14
сТ3, пмоль/л	4,51 $\pm$ 0,26	4,84 $\pm$ 0,19	3,88 $\pm$ 0,21 [#]
Относительное содержание сТ3, %	0,24 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,02 [#]

Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – уровень значимости различий показателей с контрольной группой; [#] – статистически достоверные различия показателей в сравнении с подгруппой А ($p < 0,05$).

Полученная картина гормональных гипофизарно-тиреоидных взаимоотношений в обеих подгруппах укладывается в рамки представленного в литературе феномена синдрома эутиреоидной патологии – низкий уровень Т4 по типу транзиторного гипотиреоза, характеризующегося обратимым снижением тиреоидных гормонов при многих соматических заболеваниях. Очевидно, наблюдаемое снижение функциональной активности щитовидной железы у больных БА развивается в ответ на основную и обязательный этиопатогенетический фактор – гиперреактивность бронхов. Механизмы формирования, как и восстановления изменённого тиреоидного статуса у больных с бронхолегочной патологией, изучены недостаточно [9, 10, 11]. С этих позиций обращает на себя внимание тот факт, что в структуре изменённого тиреоидного профиля у обследованных больных существенный удельный вес (38,5%) принадлежал подгруппе Б. При этом низкое содержание в крови сТЗ, как правило, ассоциировалось с долей больных с холодовой бронхиальной гиперреактивностью. Так, частота выявленных пациентов с холодовой гиперреактивностью в подгруппе Б была существенно выше, чем в подгруппе А (80 и 33,1%, соответственно, $p\chi^2 < 0,01$). При расчете показателя отношения шансов (OR) было выявлено, что вероятность развития субклинического гипотиреоза у больных БА с наличием холодовой бронхиальной гиперреактивности и сниженным уровнем сТЗ более чем в три раза выше относительно больных с от-

сутствием бронхоспастической реакции на холодовой стимул (OR 3,88; 95% CI 2,01-10,56).

Поддержание нормального уровня ТЗ в сыворотке крови экстратиреоидного генеза у пациентов обеих подгрупп обеспечивалось сохранностью высокой активности периферических дейодиназ. Так, на фоне установленного статистически значимого снижения Т4 и сТ4, процентное отношение концентраций сТ4 к Т4 (тиреоидный индекс) в подгруппе А в сравнении с контрольной группой увеличивалось. В подгруппе Б указанный тиреоидный индекс не отличался от контрольных значений. Одновременно в этой же подгруппе, в отличие от больных подгруппы А, выявлено достоверно значимое снижение значений процентного отношения концентраций сТЗ к ТЗ и параметра сТЗ. Отмеченное снижение сТЗ, по всей вероятности, обусловлено повышенной потребностью клеток-мишеней в тиреоидных гормонах преимущественно у больных БА с наличием холодовой бронхиальной гиперреактивности. Действительно при сравнительном анализе сформированные подгруппы статистически достоверно различались по исходным показателям АСТ, дозе препарата базисной терапии бекламетазона дипропионата «Беклазон Эко Лёгкое Дыхание» и показателю ОФВ₁. Пациенты подгруппы Б имели более низкие показатели контроля заболевания и значения ОФВ₁, получали меньшую дозу препарата базисной противовоспалительной терапии в сравнении с пациентами подгруппы А (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная клиническая характеристика больных БА (M±m)

Показатели	Контрольная группа	Подгруппы больных БА с различным уровнем сТЗ	
		А	Б
ДЭАС, мкг/мл	2,52±0,18	3,82±0,17*	3,03±0,15 [#]
Кортизол, нмоль/л	524±32,5	685±39,9*	797±47,2**
ОФВ ₁ , % долж.	98,1±2,1	84,7±1,8*	70,3±1,4 [#]
АСТ, баллы	-	16,5±0,2	14,8±0,4 [#]
Доза бекламетазона дипропионата (мкг/сут)	-	783±11,2	689±9,7 [#]

Значимые отличия между подгруппами наблюдались и со стороны содержания в сыворотке крови стероидных гормонов коры надпочечников. Больные в подгруппе Б по отношению к здоровым лицам и в отличие от подгруппы А имели существенно более высокие показатели содержания кортизола, однако такое увеличение в меньшей мере сопровождалось повышением значений параметров ДЭА относительно контрольных значений. В подгруппе А происходило однонаправленное увеличение концентрации как кортизола, так и ДЭАС.

При анализе межсистемных связей между состоянием надпочечниковых стероидов и изменениями тиреоидного статуса у исследованных больных БА были

получены следующие данные: дисбаланс в интенсивности продукции глюкокортикостероидов и ДЭАС относительно уровней стероидов у здоровых пациентов повышает вероятность снижения функциональной активности щитовидной железы более чем в три раза (OR 3,76; 95 CI 1,48-5,96). Известно, что глюкокортикостероиды, экзогенные или эндогенные, являются мощными ингибиторами продукции ТТГ и изменяют его секрецию на тиреотропин-релизинг-гормон. В свою очередь, гипоталамическая кортиколиберинергическая система находится под контролем ДЭАС, обладающего способностью в качестве нейропептида моделировать функцию гипофизарно-адренкортикального комплекса [4, 6] и, тем самым, оказывать ан-

тиглюкокортикоидные эффекты [4]. Известны и некоторые проявления ингибирующего действия ДЭАС на глюкокортикостероидогенез и стимулирующее влияние на тиреоидную систему [5]. Чрезмерно высокие уровни ДЭАС у больных БА по отношению к глюкокортикоидам нивелируют отрицательное влияние последних на стабильность тиреоидного статуса.

Выводы

1. У большинства больных неконтролируемой БА (в 72%) в ответ на холодовую бронхопровокационную пробу наблюдается повышение уровня ТТГ, характерное для ранней фазы или субклинического гипотиреоза.

2. Состояние тиреоидного статуса у больных БА тесно сопряжено с уровнем стероидов гормонов коры надпочечников. Превалирование продукции ДЭАС по отношению к другому адренкортикальному стероиду – кортизолу, является одним из компонентов, определяющих оптимальное функционирование гипотиреоидно-тиреоидной системы в ответ на вдыхание холодного воздуха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городецкая И.В. Тиреоидные гормоны и антистресс-система организма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2006. 41 с.
2. Ильина О.Ю. Особенности развития, клинического течения бронхиальной астмы в сочетании с патологией щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 19 с.
3. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение). Благовещенск: АГМА, 2006. 169 с.
4. Обут Т.А., Овсюкова М.В., Черкасова О.П. Пролонгированный лимитирующий стресс-реактивность эффект дегидроэпиандростерон-сульфата // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2006. Т.141, №5. С.507–510.
5. Влияние дегидроэпиандростерон-сульфата на уровни тироксина и трийодтиронина у крыс при однократном и многократно повторяющемся холодовом воздействии / С.К.Сарыг [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2009. Т.147, №5. С.492–495.
6. Избирательное влияние дегидроэпиандростерон-сульфата на тревожность, вызванную кортиколиберин-ом / О.Г.Семёнова [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2010. Т.96, №10. С.988–998.
7. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания. Новосибирск: Наука, 1993. 246 с.
8. Чарикова Е.И., Шутов А.М. Функция внешнего дыхания и андрогенная функция надпочечников у больных бронхиальной астмой // Клин. мед. 2008. Т.86, №11. С.32–34.
9. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration as an indicator of adrenocortical suppression during inhaled steroid therapy in adult asthmatic patients / S.Kannisto [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol.150, №5. P.687–690.
10. Significance of increased lipid peroxidation in crit-

ically ill patients / M.Karbownik-Lewińska [et al.] // Neuro Endocrinol. Lett. 2007. Vol.28, №4. P.367–381.

11. Low triiodothyronine (T3) state and bronchial responsiveness to cold air provocation in patients with bronchial asthma / V.P.Kolosov [et al.] // Eur. Respir. J. 2009. Vol.34, Suppl.53. P.713 (P3986).

12. Low triiodothyronine (T3) state: a predictor of outcome in respiratory failure? Results of a clinical pilot study / E.Scoscia [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol.151, №5. P.557–560.

REFERENCES

1. 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.
2. Il'ina O.Yu. *Osobennosti razvitiya, klinicheskogo techeniya bronkhial'noy astmy v sochetanii s patologiei shchitovidnoy zhelezy: avtoreferat dissertatsii doctora meditsinskikh nauk* [Features of bronchial asthma development and clinical course in combination with thyroid gland pathology: abstract of thesis...candidate of medical sciences]. St. Petersburg; 2006.
3. Landyshev Yu.S. *Bronkhial'naya astma (neyroendokrin'naya sistema, immunitet, klinika, diagnostika, lechenie)* [Bronchial asthma (neuroendocrine system, immunity, clinical picture of the disease, diagnostics, treatment)]. Blagoveshchensk: AGMA; 2006.
4. Obut T.A., Ovsyukova M.V., Cherkasova O.P. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2006; 141(5):507–510.
5. Saryg S.K., Grigor'eva T.A., Obut T.A., Dement'eva T.Yu. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2009; 147(5):492–495.
6. Semenova O.G., Rakitskaya V.V., Vershinina E.A., Ordyan N.E., Shalyapina V.G. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova* 2010; 96(10):988–998.
7. Ul'yanychev N.V. *Avtomatizirovannaya sistema dlya nauchnykh issledovaniy v oblasti fiziologii i patologii dykhaniya* [Automatic system for scientific researches in the area of physiology and respiration pathology]. Novosibirsk: Nauka; 1993.
8. Charikova E.I., Shutov A.M. *Klinicheskaya meditsina* 2008; 86(11):32–34.
9. Kannisto S., Laatikainen A., Taivainen A., Savolainen K., Tukiainen H., Voutilainen R. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration as an indicator of adrenocortical suppression during inhaled steroid therapy in adult asthmatic patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150(5):687–690.
10. Karbownik-Lewińska M., Kokoszko A., Jozefiak M., Lewiński A. Significance of increased lipid peroxidation in critically ill patients. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2007; 28(4):367–381.
11. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Naryshkina S.V., Maltseva T.A., Perelman J.M. Low triiodothyronine (T3) state and bronchial responsiveness to cold air provocation in patients with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.*

2009; 34 (Suppl.53):713(P3986).

12. Scoscia E., Baglioni S., Eslami A., Iervasi G.,
Monti S., Todisco T. Low triiodothyronine (T3) state: a

predictor of outcome in respiratory failure? Results of a
clinical pilot study. *Eur. J. Endocrinol.* 2004;
151(5):557–560.

Поступила 12.03.2012

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: cfpd@amur.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: cfpd@amur.ru