

ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Н.М.Смирнова¹, Ю.М.Перельман¹, А.Г.Приходько¹, Е.А.Бородин², И.З.Баткин³

¹ФГБУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675000,
г. Благовещенск, ул. Горького, 95

³Хабаровский филиал ФГБУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского
отделения РАМН – НИИ охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49

РЕЗЮМЕ

Проведено обследование 66 больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей и 15 практически здоровых добровольцев. Изучена динамика показателей оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха до и после пробы с холодным воздухом, а также после двухнедельного курса стандартной базисной терапии. Установлено, что у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей концентрация H_2O_2 и диеновых конъюгатов в конденсате выдыхаемого воздуха значительно выше, чем в группе контроля. После пробы с холодным воздухом отмечалось увеличение концентрации H_2O_2 , диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов в конденсате выдыхаемого воздуха. После курса стандартной базисной терапии выявлено значительное снижение базового H_2O_2 , при этом сохранялась высокая реактивность бронхов к холодному воздуху и прирост показателей оксидативного стресса после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, оксидативный стресс, холодовая гиперреактивность дыхательных путей; конденсат выдыхаемого воздуха; базисная терапия.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF STANDARD BASE THERAPY ON THE DYNAMICS OF OXIDATIVE STRESS INDICATORS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

N.M.Smironova¹, Yu.M.Perel'man¹, A.G.Prikhod'ko¹,
E.A.Borodin², I.Z.Batkin³

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22
Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of
Physiology and Pathology of Respiration of Siberian
Branch RAMS – Research Institute of Maternity and
Childhood Protection, 49 Voronezhskaya Str.,
Khabarovsk, 680022, Russian Federation

66 patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness and 15 healthy people were examined. The dynamics of oxidative stress indicators in the exhaled breath condensate before and after the test with cold air and also after two-week standard base therapy was studied. It was established that patients with bronchial asthma with cold airway hyperresponsiveness had a much higher concentration of H_2O_2 and diene conjugates in exhaled breath condensate than in the control group. After the test with cold air they had an increase of H_2O_2 , of diene conjugates, of ketodienes and of conjugated trienes in exhaled breath condensate. After standard base therapy there was a significant drop of base H_2O_2 , and there was high bronchi responsiveness to cold air and the growth of oxidative stress indicators after the test of isocapnic hyperventilation with cold air.

Key words: bronchial asthma, oxidative stress, cold airway hyperresponsiveness, exhaled breath condensate, base therapy.

Бронхиальная астма (БА) – широко распространенное заболевание, характеризующееся наличием хронического персистирующего воспаления дыхательных путей. Облигатным признаком БА является наличие бронхиальной гиперреактивности, одного из важнейших патофизиологических компонентов, определяющих нестабильность дыхательных путей. В современном представлении феномен холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) довольно часто (до 70% случаев) регистрируется у больных астмой, включая и легкие формы заболевания. Синдром холодового бронхоспазма имеет сложный патогенетический механизм формирования и развития бронхиальной обструкции под влиянием эндо- и экзогенных факторов [1, 2]. Одним из механизмов бронхиальной гиперреактивности является повреждение эпителия бронхов, в том числе активными формами кислорода, которые образуются в процессе хронического воспаления, аллергических реакций, что облегчает доступ гистамина, ацетилхолина и других биологически активных веществ к нервным рецепторам бронхов и гладких мышц.

Эффективность фармакотерапии астмы в клинической практике рассматривается с позиций значимых изменений симптомов заболевания во взаимосвязи с показателями бронхиальной гиперреактивности. Однако симптомы не всегда точно могут отражать при-

роду и степень воспалительного процесса, а связь между значениями функциональных тестов и маркерами может быть слабо выраженной [4]. Бронхиальная гиперреактивность и клинические проявления болезни на фоне проводимого лечения не всегда совпадают по времени [3, 5]. Поэтому в последнее время уделяется большое внимание определению маркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). В настоящее время недостаточно сведений о том, насколько совпадают изменения выраженности клинических симптомов БА в процессе лечебного периода с уровнем бронхиальной гиперреактивности и содержанием показателей оксидативного стресса в КВВ.

Цель настоящего исследования состояла в оценке содержания продуктов перекисного окисления липидов и факторов антиоксидантной защиты в КВВ и сыворотке крови у больных БА при поступлении в стационар и после курса стандартной базисной терапии, а также выявление их взаимосвязи с клиническими и функциональными показателями заболевания.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 123 человека, из них 15 практически здоровых добровольцев и 108 больных БА, в том числе 84 (79%) пациента с неконтролируемой и 19 (16%) – с частично контролируемой астмой. Группу 1 составили 66 больных с наличием ХГДП (средний возраст обследуемых составил $36,1 \pm 2,1$ лет, рост – $169,8 \pm 1,02$ см, вес – $76,9 \pm 1,8$ кг), группу 2 составили 42 пациента без признаков ХГДП (средний возраст обследуемых $35,2 \pm 2,4$ лет, рост – $168,2 \pm 1,3$ см, вес – $78,0 \pm 2,2$ кг). Контрольную группу составили 15 практически здоровых добровольцев (средний возраст $32,4 \pm 2,9$ лет, рост $168,91 \pm 2,0$ см, вес $69,0 \pm 3,9$ кг). Различий между группами по антропометрическим данным не выявлено.

Клинико-функциональное обследование пациентов, проводившееся исходно и по окончании 2-недельного курса терапии, предусматривало мониторингирование клинических симптомов, оценку функции внешнего дыхания по данным спирографического исследования на аппарате «Флоускрин» (Erich Jaeger, Германия), выполнение бронхопровокационного теста методом изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ), сбор КВВ с определением показателей оксидативного стресса до и после пробы ИГХВ.

Сбор КВВ проводили с помощью аппарата

«ECoScreen II» (Erich Jaeger, Германия), снабженного клапанной системой, которая позволяет осуществлять вдох из окружающей атмосферы, а выдох – в устройство с конденсатором паров выдыхаемого воздуха. Вещества охлаждаются приблизительно до -15°C . В день исследования исключались курение, прием лекарственных препаратов, а именно: симпатомиметиков, блокаторов М-холинорецепторов, комбинированных препаратов, нитратов, ингаляционных глюкокортикостероидов. Сбор КВВ проводился в положении сидя, в утренние часы, после двукратного ополаскивания ротовой полости водой, в течение 20 минут при спокойном дыхании обследуемого, до и после трехминутной ИГХВ. Забор венозной крови производился также до и после ИГХВ в сухую чистую пробирку в количестве 5 мл.

Содержание пероксида водорода (H_2O_2) в КВВ определяли электрохимическим методом с помощью биоанализатора «БИО 3» (Практик НЦ, Зеленоград, Россия). В качестве сенсора использовали электроды на основе берлинской лазури. Диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены в КВВ определяли спектрально в хлороформной фазе липидного экстракта.

Все пациенты в течении двух недель получали в качестве базисной терапии бекламетазона дипропионат («Беклазон Эко®», Norton Healthcare, Великобритания) в дозе 500-1000 мкг/сут. Симптоматическая терапия осуществлялась комбинированным бронходилататором короткого действия ипратропия бромид+фенотерол («Беродуал Н®», Boehringer Ingelheim, Германия) по требованию.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью стандартных методов вариационной статистики. Уровень значимости различий определялся посредством парного и непарного критериев Стьюдента. Значимость результатов корреляционного анализа определяли по критерию Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ параметров вентиляционной функции легких продемонстрировал статистически значимые различия показателей в исследуемых группах (табл. 1). Больные БА имели более низкие значения параметров бронхиальной проходимости в сравнении с группой здоровых, при этом у пациентов с ХГДП показатели вентиляционной функции легких были снижены в сравнении с больными без признаков ХГДП.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей вентиляционной функции легких ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	Здоровые	p
ОФВ ₁ , % долж.	$90,36 \pm 1,95^{**}$	$99,85 \pm 2,02$	$103,66 \pm 4,33$	$p < 0,01$
ФЖЕЛ, % долж.	$90,36 \pm 1,95^{**}$	$108,71 \pm 2,11$	$103,08 \pm 3,59$	$p > 0,05$
МОС ₂₅ , % долж.	$58,90 \pm 3,57^{***}$	$77,47 \pm 3,64^{*}$	$102,90 \pm 9,92$	$p < 0,001$
МОС ₅₀ , % долж.	$61,26 \pm 2,72^{***}$	$77,47 \pm 3,37^{*}$	$101,53 \pm 9,12$	$p < 0,001$
МОС ₇₅ , % долж.	$54,95 \pm 2,83^{***}$	$67,21 \pm 3,01^{*}$	$99,161 \pm 1,76$	$p < 0,01$
ПОС, % долж.	$97,57 \pm 2,33$	$105,21 \pm 3,79$	$103,52 \pm 6,58$	$p > 0,05$
ИТ, %	$86,42 \pm 1,31^{***}$	$93,41 \pm 1,20^{**}$	$102,93 \pm 3,17$	$p < 0,001$

Примечание: p – уровень значимости различий между группами больных; * – уровень значимости различий в сравнении с группой здоровых (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).

При проведении холодовой бронхопровокационной пробы среднее падение $ОФВ_1$ в 1 группе составило $14,03 \pm 1,33\%$, во 2 группе только $2,98 \pm 0,58\%$ ($p < 0,001$).

При исследовании показателей оксидативного стресса установлено, что базовый уровень H_2O_2 , диеновых конъюгатов и кетодиенов в КВВ в 1 и 2 группах не имел существенных различий. Однако при проведении сравнительного анализа в трех группах, установлено, что концентрации H_2O_2 и диеновых конъюгатов в КВВ у больных БА превышали аналогичные показатели в группе здоровых, причем в достоверно большей степени у больных 1 группы (табл. 2).

Таблица 2
Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	Здоровые
H_2O_2 , нмоль/мл	$1,03 \pm 0,05^{**}$	$0,94 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,09$
Диеновые конъюгаты, E_{233} /мл	$0,47 \pm 0,01^{**}$	$0,48 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,02$
Кетодиены и сопряженные триены, E_{278} /мл	$0,09 \pm 0,009$	$0,1 \pm 0,009$	$0,08 \pm 0,007$

Примечание: * – уровень значимости различий в сравнении с группой здоровых лиц (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

После пробы ИГХВ у пациентов повторно проводился забор КВВ и венозной крови. После холодовой бронхопровокации уровень H_2O_2 в КВВ в 1 группе вырос на $30,4 \pm 6,2\%$, во 2 группе прирост составил лишь $5,8 \pm 3,8\%$ ($p < 0,01$). Среднее его значение увеличилось в 1 группе с $1,03 \pm 0,05$ до $1,29 \pm 0,06$ нмоль/мл ($p < 0,001$), во 2 группе – практически не изменилось ($0,94 \pm 0,06$ и $0,99 \pm 0,07$ нмоль/мл, $p < 0,05$). Содержание диеновых конъюгатов и кетодиенов в КВВ также возросло после пробы ИГХВ в группе больных БА с ХГДП. Прирост диеновых конъюгатов составил $15,2 \pm 2,8\%$, а его значение увеличилось с $0,47 \pm 0,01$ до $0,53 \pm 0,02$ E_{233} /мл ($p < 0,001$), прирост кетодиенов составил $16,2 \pm 4,7\%$, абсолютное их значение выросло с $0,09 \pm 0,009$ до $0,11 \pm 0,009$ E_{278} /мл ($p < 0,05$).

После двухнедельного курса стандартной базисной терапии у больных БА с ХГДП статистически значимо увеличились $ОФВ_1$ и ПОС. В группе больных без признаков ХГДП отмечалась тенденция к увеличению $ОФВ_1$ и статистически значимый прирост ПОС (табл. 3).

У пациентов с ХГДП реакция к холодному воздуху сохранялась, изменение $\Delta ОФВ_1$ составило всего $1,25\%$, свидетельствуя о сохраняющейся высокой реактивности дыхательных путей у пациентов 1 группы, несмотря на проводимое лечение.

На фоне стандартной базисной терапии нами были отмечены значительные изменения показателей оксидативного стресса у пациентов с ХГДП. После проведенного лечения у пациентов с ХГДП наблюдалось статистически значимое снижение базового уровня H_2O_2 с $1,03 \pm 0,05$ до $0,88 \pm 0,04$ нмоль/мл ($p < 0,01$).

Таблица 3
Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных БА с ХГДП до и после проведенного курса лечения ($M \pm m$)

Показатели, %	1 группа		2 группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
$ОФВ_1$, % долж.	$90,66 \pm 2,1$	$95,02 \pm 1,86^*$	$99,5 \pm 2,21$	$101,39 \pm 2,28$
ФЖЕЛ, % долж.	$105,68 \pm 1,92$	$107,6 \pm 1,72$	$108,71 \pm 2,11$	$109,81 \pm 2,38$
$МОС_{25}$, % долж.	$60,29 \pm 3,81$	$61,87 \pm 3,04$	$77,22 \pm 4,28$	$76,16 \pm 3,63$
$МОС_{50}$, % долж.	$61,09 \pm 2,93$	$62,93 \pm 2,75$	$76,49 \pm 3,76$	$76,03 \pm 4,06$
$МОС_{75}$, % долж.	$54,55 \pm 3,04$	$54,35 \pm 2,65$	$66,56 \pm 3,29$	$63,58 \pm 3,24$
ПОС, % долж.	$97,74 \pm 2,51$	$101,93 \pm 2,64^*$	$106,07 \pm 4,2$	$113,03 \pm 3,47^{**}$
ИТ, %	$85,9 \pm 1,41$	$85,34 \pm 1,4$	$93,05 \pm 1,35$	$91,55 \pm 1,2$
$\Delta ОФВ_{1хв}$, %	$-14,03 \pm 1,33$	$-12,78 \pm 1,9$	$-4,10 \pm 2,20$	$-6,40 \pm 3,60$

Примечание: * – статистическая значимость различий в группах до и после лечения (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$); $\Delta ОФВ_{1хв}$ – динамика $ОФВ_1$ после пробы с холодным воздухом.

При этом содержание диеновых конъюгатов достоверно не изменялось как в 1 группе (с $0,47 \pm 0,01$ до $0,45 \pm 0,02$ E_{233} /мл, $p > 0,05$), так и во 2 группе (с $0,48 \pm 0,02$ до $0,46 \pm 0,02$ E_{233} /мл, $p > 0,05$). На фоне тера-

пии у пациентов 1 группы отмечалось снижение концентрации H_2O_2 (с $1,29 \pm 0,06$ до $1,05 \pm 0,09$ нмоль/мл, соответственно; $p < 0,05$) и диеновых конъюгатов после пробы ИГХВ (с $0,53 \pm 0,02$ до $0,50 \pm 0,02$ E_{233} /мл, соот-

ветственно; $p < 0,05$). При этом динамики снижения прироста данных показателей после холодовой бронхопровокации у больных с ХГДП не наблюдалось. Прирост H_2O_2 до лечения составил $30,4 \pm 6,2\%$, после лечения – $27,25 \pm 11,4\%$ ($p < 0,05$); прирост диеновых конъюгатов до лечения составил $15,2 \pm 2,8\%$, после – $12,8 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$).

Суммируя полученные данные, можно отметить, что после проведенного курса стандартной базисной терапии адекватными дозами ИГКС нами зафиксирована положительная динамика функциональных показателей легких, значимое снижение концентрации показателей оксидативного стресса в КВВ. Сохраняющаяся высокая степень холодовой реактивности бронхов отображается значимым приростом H_2O_2 и показателей ПОЛ в КВВ после пробы ИГХВ, несмотря на проводимую терапию.

Выводы

1. Холодовое воздействие влияет на активность процессов перекисного окисления липидов, увеличивая концентрацию H_2O_2 и диеновых конъюгатов в КВВ. Оксидативный стресс можно рассматривать как одну из важных составляющих механизма формирования ХГДП.

2. Двухнедельная базисная терапия бекламетазона дипропионатом оказывает влияние на активность процессов перекисного окисления липидов, уменьшая концентрацию H_2O_2 и диеновых конъюгатов в КВВ у больных БА с ХГДП.

3. Сохраняющаяся высокая реактивность бронхов к холодовому воздействию сопровождается значимым приростом в КВВ содержания H_2O_2 и диеновых конъюгатов после пробы ИГХВ, несмотря на проводимое лечение.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант №12-04-91162).

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакотерапевтическая эффективность дости-

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

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

3. Optimal asthma control, starting with high doses inhaled budesonide / H.K.Reddel [et al.] // Eur. Respir. J. 2000. Vol.16, №2. P.226–235.

4. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma / C.M.Robroeks [et al.] // Clin. Exp. Allergy. 2007. Vol.37, №9. P.1303–1311.

5. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma / C.Ward [et al.] // Thorax. 2002. Vol.57, №4. P.309–316.

REFERENCES

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

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

3. Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B., Ware S.I., Xuan W., Salome C.M., Badcock C.A., Woolcock A.J. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur. Respir. J.* 2000; 16(2):226–235.

4. Robroeks C.M., van de Kant K.D., Jöbsis Q., Hendriks H.J., van Gent R., Wouters E.F., Damoiseaux JG, Bast A., Wodzig W.K., Dompeling E. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma *Clin. Exp. Allergy* 2007; 37(9):1303–1311.

5. Ward C., Pais M., Bish R., Reid D., Feltis B., Johns D., Walters E H. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57(4):309–316.

Поступила 02.12.2011

Контактная информация

Нелли Михайловна Смирнова,

асп. лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: cfpd@amur.ru

Correspondence should be addressed to

Nelli M. Smirnova,

Post-graduate student of Laboratory of Functional Research of Respiratory System,
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: cfpd@amur.ru