

УДК 612.443.451(616.248+616.441-008.64):616.2-001.19

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-62-69

ТИРЕОИДНАЯ И ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЭНДЕМИЧЕСКИМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ ПРИ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ХОЛОДОВОЙ СТИМУЛ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Т.А.Мальцева, В.П.Колосов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. У больных неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) увеличена стресс-индуцированная продукция глюкокортикостероидов в ответ на холодовую бронхопровокационную пробу, что сопряжено с повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ), характерным для синдрома субклинического гипотиреоза (СГ). Особенности метаболизма тиреоидных гормонов и изменения гипофизарно-надпочечникового гомеостаза, развивающиеся при БА на эндемичной по зобу территории под воздействием на дыхательную систему факторов холодового стресса, мало изучены. **Цель.** Оценить активность гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой систем в ответ на бронхопровокацию холодным воздухом у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) и СГ, проживающих в условиях зобной эндемии на территории Амурской области. **Материалы и методы.** У 34 больных БА с ХГДП, без симптомов заболеваний щитовидной железы, проводилась оценка уровня контроля болезни по вопроснику Asthma Control Test (АСТ), функции внешнего дыхания; реакции дыхательных путей ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$) на холодовую стимул при 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). Методами иммунологической диагностики в крови больных до и после пробы ИГХВ измерялись концентрации тиреотропного (ТТГ) и адренокортикотропного (АКТГ) гормонов, общих и активных форм тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), тиреоглобулина (ТГ), аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), кортизола. В лейкоцитах определяли содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). **Результаты.** Больные были распределены в две группы: в 1 группу включены 25 пациентов с исходно низким ($<4,0$) уровнем ТТГ ($2,39 \pm 0,18$ мЕд/л), во 2 группу – 9 больных с исходно высоким ($>4,0$) уровнем ТТГ ($4,80 \pm 0,46$ мЕд/л, $p < 0,0001$). Уровень контроля по АСТ в 1 и 2 группах составил $16,6 \pm 1,0$ и $15,3 \pm 1,5$ баллов ($p > 0,05$), базовый ОФВ_1 $95,8 \pm 3,3$ и $81,0 \pm 5,4\%$ ($p = 0,026$), $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$ $-11,9 \pm 0,96$ и $-13,5 \pm 2,7$ ($p > 0,05$), соответственно. В 1 группе в ответ на ИГХВ уровень свободного Т4 возрастал с $14,2 \pm 0,70$ до $15,2 \pm 0,71$ пмоль/л ($p < 0,05$), свободного Т3 с $3,73 \pm 0,24$ до $4,15 \pm 0,21$ нмоль/л ($p < 0,05$). Во 2 группе регистрировался более низкий уровень свободного Т4, как до ($12,2 \pm 1,52$ пмоль/л), так и после ИГХВ ($11,6 \pm 1,60$ пмоль/л, $p = 0,041$). Кроме того у больных 2 группы содержание кортизола исходно и после ИГХВ ($516,6 \pm 31,6$ и $397,4 \pm 40,4$ нмоль/л, $p < 0,05$) было значимо ниже, чем в 1 группе ($628,3 \pm 27,5$ и $608,3 \pm 34,1$ нмоль/л, $p = 0,042$; $p = 0,002$, соответственно). Найдена тесная корреляция $\Delta\text{ОФВ}_1$ с уровнем Т4 до ($r = 0,54$; $p < 0,01$) и после пробы ($r = 0,41$; $p < 0,05$), с количеством цАМФ до ($r = 0,58$; $p = 0,008$) и после пробы ($r = 0,47$; $p = 0,009$), в также корреляция между $\Delta\text{МОС}_{50}$ и исходным уровнем кортизола в сыворотке крови ($r = 0,50$; $p = 0,002$). **Заключение.** У больных БА с ХГДП, проживающих в регионе холодного климата и зобной эндемии, наличие СГ может рассматриваться в качестве прогностического признака развития дизадаптации дыхательной системы к холодовому воздействию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, субклинический гипотиреоз, адаптивная тиреоидная и адренокортикальная активность.

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Мальцева Т.А., Колосов В.П. Тиреоидная и гипофизарно-надпочечниковая активность у больных бронхиальной астмой и эндемическим субклиническим гипотиреозом при реакции дыхательных путей на холодовую стимул // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.62–69. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-62-69

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Mal'tseva T.A., Kolosov V.P. Thyroid and pituitary-adrenal activity in patients with asthma and endemic subclinical hypothyroidism in response of respiratory tract to a cold stimulus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):62–69 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-62-69

THYROID AND PITUITARY-ADRENAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH ASTHMA AND ENDEMIC SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN RESPONSE OF RESPIRATORY TRACT TO A COLD STIMULUS

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, T.A.Mal'tseva, V.P.Kolosov

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

SUMMARY. Introduction. In patients with uncontrolled asthma, the stress-induced production of glucocorticosteroids in response to a cold bronchoprovocation test is increased, which is associated with an increase in the level of thyroid-stimulating hormone (TSH), characteristic of the syndrome of subclinical hypothyroidism (SH). The peculiarities of thyroid hormone metabolism and changes in pituitary-adrenal homeostasis that develop in asthma in a goiter-endemic region under the influence of cold stress factors on the respiratory system are poorly studied. **Aim.** To assess the activity of the pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems in response to bronchoprovocation with cold air in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness (CAHR) and SH living in conditions of goiter endemic in the Amur Region. **Materials and methods.** In 34 asthma patients with CAHR, without symptoms of thyroid diseases, the level of disease control was assessed using the Asthma Control Test (ACT) questionnaire. Lung function and airway reaction to a cold stimulus (ΔFEV_{1IHC}) during 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA) were measured. Methods of immunological diagnostics in the blood of patients before and after the IHCA test were used to measure the concentrations of thyroid-stimulating (TSH) and adrenocorticotrophic (ACTH) hormones, common and active forms of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), thyroglobulin (TG), autoantibodies to thyroperoxidase (AB-TPO), cortisol. The content of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) was determined in leukocytes. **Results.** The patients were divided into two groups: group 1 included 25 patients with an initially low (<4.0) TSH level (2.39 ± 0.18 mU/L), group 2 included 9 patients with an initially high (>4.0) TSH level (4.80 ± 0.46 mU/L, $p < 0.0001$). The ACT control level in groups 1 and 2 was 16.6 ± 1.0 and 15.3 ± 1.5 points ($p > 0.05$), base FEV_1 was 95.8 ± 3.3 and $81.0 \pm 5.4\%$ ($p = 0.026$), ΔFEV_{1IHC} -11.9 ± 0.96 and -13.5 ± 2.7 ($p > 0.05$), respectively. In group 1, in response to IHCA, the level of free T4 increased from 14.2 ± 0.70 to 15.2 ± 0.71 pmol/L ($p < 0.05$), free T3 from 3.73 ± 0.24 to 4.15 ± 0.21 nmol/L ($p < 0.05$). In group 2, a lower level of free T4 was recorded, both before (12.2 ± 1.52 pmol/L) and after IHCA (11.6 ± 1.60 pmol/L, $p = 0.041$). In addition, in group 2 patients, the cortisol concentration at baseline and after IHCA (516.6 ± 31.6 and 397.4 ± 40.4 nmol/L, $p < 0.05$) was significantly lower than in group 1 (628.3 ± 27.5 and 608.3 ± 34.1 nmol/L, $p = 0.042$; $p = 0.002$, respectively). A close correlation was found between ΔFEV_1 and the T4 level before ($r = 0.54$; $p < 0.01$) and after the test ($r = 0.41$; $p < 0.05$), with the amount of cAMP up to ($r = 0.58$; $p = 0.008$) and after the test ($r = 0.47$; $p = 0.009$), as well as the correlation between ΔMEF_{50} and the initial level of cortisol in the blood serum ($r = 0.50$; $p = 0.002$). **Conclusion.** In asthma patients with CAHR living in the region of cold climate and goiter endemic, the presence of SH can be considered as a prognostic sign of the development of dysadaptation of the respiratory system to cold exposure.

Key words: asthma, cold airway hyperresponsiveness, subclinical hypothyroidism, adaptive thyroid and adrenocortical activity.

К территориям с длительной историей зобной эндемии относится дальневосточный регион России [1], в котором природный дефицит йода, стимулирующий развитие компенсаторной гиперплазии тиреоидных фолликулов, эутиреоидного и гипотиреоидного зоба [2], сочетается с неблагоприятным воздействием на организм низких температур атмосферного воздуха. Регион характеризуется значительным уровнем распространенности среди населения заболеваний органов дыхания и высокой частотой встречаемости у больных бронхиальной астмой (БА) холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) [3]. В условиях холодного климата и зобной эндемии традиционная для астматиков проблема адаптационного взаимодействия гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем [4], без сомнения, актуализируется. Это подтверждается данными об увеличении у больных неконтролируемой БА стресс-индуцированной продукции глюкокортикостероидов в ответ на холодовую бронхопровокационную

пробу, что у 72% пациентов сопряжено с повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ), характерным для синдрома субклинического гипотиреоза (СГ) [5].

Проблема СГ как предмета научных дискуссий неразрывно связана с предложениями о сужении референсного интервала для уровня ТТГ, выдвинутыми рядом авторов на основании исключения из референтной популяции, тестируемой на определение показателей тиреотропина, лиц с лёгкими, своевременно не выявленными формами заболевания щитовидной железы [6]. Действительно, при исключении из референтной выборки лиц, являющихся носителями антител к щитовидной железе или имеющих ближайших родственников с тиреоидной патологией, оказывается, что у 95% пациентов полученной выборки уровень ТТГ не превышает 2,5-3,0 мЕд/л [7, 8]. Тем не менее, в общей популяции распространённость различных концентраций ТТГ в крови характеризуется логнормальным распределением: у 70-80% людей уровень тиротропина находится в диапазоне 0,3 и 2 мЕд/л, при этом у 97%

тестируемых лиц верхний предел уровня гормона ограничивается 5,0 мЕд/л [8].

В настоящее время тиреоидную дисфункцию, протекающую в виде синдрома СГ, ассоциируют с лабораторным феноменом «высоконормального» уровня ТТГ, при котором нормальному уровню тироксина и трийодтиронина соответствует достаточно умеренное (до 4,5–10 мЕд/л) повышение уровня ТТГ [8–10]. При этом в аспекте роли СГ как предиктора манифестного гипотиреоза, а также в свете риска развития при СГ дислипотеинемии, гиперхолестеринемии и сердечно-сосудистой патологии [8, 11] рассматривается необходимость контролируемых клинических исследований пациентов (в идеале носителей антител к щитовидной железе) с показателями ТТГ периферической крови от 3,0 до 5,0 мЕд/л [8].

В данной связи представляет интерес изучение влияния СГ как йоддефицитной тиреоидной патологии, обуславливающей особенности метаболизма тиреоидных гормонов, на изменения гипотизарно-надпочечникового гомеостаза, развивающиеся у больных БА на эндемичной по зобу территории под воздействием на дыхательную систему факторов холодного стресса.

Цель работы – оценить активность гипотизарно-тиреоидной и гипотизарно-надпочечниковой систем в ответ на бронхопровокацию холодным воздухом у больных БА с ХГДП и синдромом СГ, проживающих в условиях зобной эндемии региона Дальнего Востока.

Материалы и методы исследования

Проведено наблюдательное исследование с участием 34 пациентов, постоянно проживающих на территории Амурской области и наблюдающихся в клинике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД) не менее одного года, с диагнозом персистирующей БА неаллергического фенотипа (GINA, 2018) [12], с ранее установленной ХГДП, без клинических симптомов заболеваний щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования средний объем щитовидной железы больных составлял $14,3 \pm 5,39$ см³, наличие гиперплазированных фолликулов оценивалось в $1,44 \pm 0,25$ балла. Показатель аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) соответствовал референсным значениям ($<5,6$) $1,7 \pm 0,39$ Ед/мл.

В течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, больные получали базовую стандартную противовоспалительную терапию беклометазона дипропионатом (640 мг/сутки), для купирования бронхоспазма применялся короткодействующий селективный β_2 -агонист сальбутамол (100 мкг до 5–6 раз в сутки).

В соответствии с протоколом исследования пациентам проводили:

- мониторинг клинических симптомов астмы с оценкой уровня контроля заболевания при помощи

вопросника Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002);

- базовое исследование функции внешнего дыхания методом спирографии на аппарате Easy on PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария) с анализом кривой поток-объем форсированного выдоха (ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₅₀) с последующей оценкой проходимости бронхов (Δ ОФВ_{1Б}) после ингаляции β_2 -агониста короткого действия.

- выявление реакции дыхательных путей на холодный стимул (Δ ОФВ_{1ИГХВ}, Δ ФЖЕЛ_{ИГХВ}, Δ МОС_{50ИГХВ}) путём проведения стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) с определением сатурации кислородом (SaO₂) периферической крови при пульсоксиметрии и температуры кожного покрова среднего пальца левой руки при термометрии ($^\circ\text{C}$) во время и после проведения пробы [3];

- исследование показателей активности гипотизарно-тиреоидной и гипотизарно-надпочечниковой систем в периферической венозной крови методами иммунологической диагностики. Для этой цели в утренние часы натощак за день до проведения пробы ИГХВ и через 60 минут после проведения пробы у пациентов производился забор крови из локтевой вены.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, «сэндвич»-метод) с использованием наборов специфических реагентов фирмы ЗАО «Алкор Био» в сыворотке крови выявляли концентрацию ТТГ (мЕд/л), общего тироксина (Т4, нмоль/л), свободного тироксина (свТ4, пмоль/л), общего трийодтиронина (Т3, нмоль/л), свободного трийодтиронина (свТ3, пмоль/л), тиреоглобулина (ТГ, нг/мл), адренокортикотропного гормона (АКТГ, пг/мл) и кортизола (нмоль/л).

Радиоиммунологическим методом с использованием наборов специфических реагентов фирмы «Amersham» (Великобритания) в лейкоцитах крови определяли концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ, в пикомолях), расчет содержания нуклеотида производили на 10^6 клеток (пмоль/ 10^6 лейкоцитов).

Условия проведения функциональных исследований соблюдались в соответствии с международными стандартами проведения спирометрического исследования (АТС/ЕРС, 2005) [13].

Работа выполнена с соблюдением норм и требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта) и одобрения локального Комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента). Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего ариф-

метического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Анализ распространённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводился по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырёхпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами использовался классический корреляционный анализ по Пирсону (r) и непараметрический по Спирмену (R). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с уровнем базовой концентрации гормонов обследованные больные были распределены в две группы: в 1 группу вошли лица ($n=25$) с исходно низким (менее 4,0) уровнем ТТГ, во 2 группу ($n=9$) – с исходно высоким (более 4,0) уровнем ТТГ ($2,39 \pm 0,18$ и $4,80 \pm 0,46$ мЕд/л, соответственно, $p < 0,001$). Показатели базового содержания тиреоидных гормонов в группах не выходили за пределы референсного интервала, составляя 2,95 (2,09; 4,01), среднее значение по общей группе $3,03 \pm 0,25$ мЕд/л. Отсюда исходно высокий уровень ТТГ во 2 группе расценивался как облигатный признак синдрома СГ. Больные не отличались по основным антропометрическим параметрам (табл. 1).

Согласно результатам мониторингирования симптомов

БА, больные обеих групп характеризовались плохо контролируемым течением болезни (менее 20 баллов по вопроснику АСТ), обусловленным, по-видимому, неполным корригирующим воздействием монотерапии беклометазоном, эффективность которой, как доказано многочисленными клиническими исследованиями, уступает в достижении хорошего контроля над астмой комбинированной терапии с применением фиксированных комплексов ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов в стабильной дозе. Базовые значения $ОФВ_1$ во 2 группе были достоверно ниже, чем в 1 группе (табл. 1), свидетельствуя о более выраженном нарушении функции внешнего дыхания у пациентов с «высоконормальным» уровнем ТТГ. Выявлена тесная связь между базовым содержанием ТТГ в крови и исходной величиной $ОФВ_1$ ($r = -0,66$; $p < 0,0001$). У больных 2 группы по сравнению с 1 группой регистрировалась более выраженная реакция бронхов на пробу ИГХВ, а также более значимый прирост $ОФВ_1$ на ингаляцию короткодействующего бронхолитика после купирования холодового бронхоспазма $\Delta ОФВ_1$ – 27,5 (13,3; 33,3) и 18,95 (11,1; 22,8)%, соответственно (табл. 1). Обращает на себя внимание, что больные 2 группы имели менее значимое снижение периферических SaO_2 и температуры кожного покрова после проведения пробы по сравнению с больными 1 группы.

Таблица 1

Основные клинико-функциональные параметры больных БА с ХГДП ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	p
Пол (ж/м)	12/13	5/4	>0,05
Возраст, лет	35,3 \pm 2,3	41,3 \pm 4,1	0,20
Вес, кг	76,4 \pm 4,0	74,2 \pm 4,1	0,75
$ОФВ_1$, % долж.	95,8 \pm 3,3	81,0 \pm 5,4	0,026
$ОФВ_1$ /ЖЕЛ, %	73,2 \pm 16	70,2 \pm 3,2	0,41
$МОС_{50}$, % долж.	67,7 \pm 5,2	52,5 \pm 7,5	0,13
$\Delta ОФВ_{1Б}$, %	8,3 \pm 2,32	15,7 \pm 3,3	0,15
$\Delta ОФВ_{1ИГХВ}$, %	-11,9 \pm 0,96	-13,5 \pm 2,7	0,47
$\Delta ФЖЕЛ_{ИГХВ}$, %	-7,2 \pm 0,8	-12,4 \pm 1,9	0,006
$\Delta МОС_{50ИГХВ}$, %	-19,8 \pm 2,5	-26,1 \pm 2,8	0,18
АСТ, баллы	16,6 \pm 1,0	15,3 \pm 1,5	0,76
T, °C	29,6 \pm 0,99	30,5 \pm 0,85	0,64
ΔT , °C	-1,54 \pm 0,39**	-1,16 \pm 0,61	>0,05
$SaO_{2, ИСХ}$, %	94,6 \pm 0,54	96,3 \pm 0,71	0,088
ΔSaO_2	2,0 \pm 0,7*	1,8 \pm 0,49*	>0,05

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий показателя между больными 1 и 2 групп; * – достоверность различий показателя до и после пробы ИГХВ (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); T – температура исходная и после пробы ИГХВ (Δ); $SaO_{2, ИСХ}$ – уровень насыщения крови кислородом; ΔSaO_2 – разность значений показателя между исходными данными и в конце пробы ИГХВ (3 мин).

Как показал анализ изменений гипофизарно-тиреоидного профиля исследуемых больных в ответ на пробу ИГХВ, холодовой стимул не оказывал влияния на уровень ТТГ: в 1 группе концентрация тиротропина оставалась на низком, во 2 группе – на «высоконормальном» уровне (табл. 2). Показатели базового содержания Т4 в сыворотке крови, а также после пробы ИГХВ в 1 и 2 группах были сопоставимы и не имели значимых различий (табл. 2). В то же время, под воздействием холодового стимула во 2 группе отмечалось увеличение концентрации Т4 в сыворотке крови, тогда как в 1 группе динамика отсутствовала. Нами не найдено межгрупповых различий в базовом содержании Т3, его концентрация после пробы оставалась в обеих группах на прежнем уровне (табл. 2). Оценивая исходные показатели свТ4 и свТ3 в обеих группах, мы не нашли значимых межгрупповых различий. В ответ на пробу ИГХВ наблюдалось разнонаправленное поведение гормонов в группах с исходно низким и исходно высоким уровнем ТТГ. Если в 1 группе уровень свободных фракций Т4 и Т3 возрастал, то во 2 группе имела небольшая тенденция к снижению свТ4 и уменьшению свТ3 (табл. 2). Обращает на себя внимание, что после пробы ИГХВ содержание свТ4 у больных 2 группы было на 25,3% ниже, чем у больных 1 группы. Концентрация прогормона ТГ в ответ на холодовой стимул в 1 группе значимо снижалась, во 2

группе не изменялась (табл. 2). Найдена тесная корреляция $\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}}$ с уровнем Т4 до ($r=0,54$; $p<0,01$) и после пробы ($r=0,41$; $p<0,05$), а также с исходным содержанием Т3 ($r=0,42$; $p<0,05$).

Динамика гипофизарно-надпочечникового статуса пациентов после холодового бронхоспазма выражалась изменениями уровня кортизола и прослеживалась только у больных 2 группы. Холод-индуцированной активации кортикотропной оси у больных обеих групп не отмечалось. Показатели уровня АКТГ, сопоставимые в 1 и 2 группах как исходно, так и после пробы ИГХВ, в ответ на пробу не изменялись (табл. 3).

Базовые значения концентрации кортизола в обеих группах, а также значения уровня гормона после пробы ИГХВ в 1 группе были выше верхнего предела референсного интервала (166-507 нмоль/л). Концентрация кортизола исходно и в ответ на пробу во 2 группе была значимо ниже, чем в 1 группе (табл. 3). Вместе с тем исходные показатели содержания внутриклеточного цАМФ в 1 и 2 группах не различались (табл. 3). После проведения пробы во 2 группе уровень кортизола падал еще больше, снижаясь по сравнению с исходным, в 1 группе уровень гормона достоверно не изменялся. Одновременно в лейкоцитах пациентов обеих групп регистрировалось уменьшение концентрации цАМФ (табл. 3).

Таблица 2

Динамика показателей уровней ТТГ, Т4, Т3, свободного Т4, свободного Т3, ТГ, АТ-ТПО у больных БА с ХГДП при ответной реакции дыхательных путей на холодовой стимул ($M \pm m$)

Показатель	1 группа		2 группа		p	
	базовый	после ИГХВ	базовый	после ИГХВ	базовый	после ИГХВ
ТТГ	2,39±0,18	2,62±0,21	4,80±0,46	4,80±0,47	<0,00001	0,0003
Т4	111,0±5,98	112,3±5,42	113,1±5,2	123,0±6,0*	0,78	0,47
Т3	1,54±0,07	1,63±0,09	1,36±0,08	1,39±0,07	0,12	0,097
свТ4	14,2±0,70	15,2±0,71*	12,2±1,52	11,6±1,60	0,17	0,041
свТ3	3,73±0,24	4,15±0,21*	3,78±0,15	3,51±0,49	0,92	0,32
ТГ	28,1±1,90	23,5±1,89**	24,6±2,67	24,3±2,75	0,31	0,90

Таблица 3

Динамика показателей уровней АКТГ, кортизола, цАМФ у больных БА с ХГДП при ответной реакции дыхательных путей на холодовой стимул ($M \pm m$)

Показатель	1 группа		2 группа		p	
	базовый	после ИГХВ	базовый	после ИГХВ	базовый	после ИГХВ
АКТГ	17,1±1,13	17,0±1,31	16,3±1,99	15,9±3,88	0,72	0,97
Кортизол	628,3±27,5	608,3±34,1	516,6±31,6	397,4±40,4*	0,042	0,002
цАМФ	66,7±3,25	58,8±4,4**	55,8±3,99	51,8±8,48	0,047	0,42

Следовательно, у пациентов 2 группы реакция дыхательных путей на холодовой стимул сопровождалась снижением концентрации кортизола в периферической крови и достоверно более низким, чем у пациентов 1 группы, содержанием внутриклеточного цАМФ. Нами найдена тесная связь между реакцией бронхов (ОФВ_{1ИГХВ}) на пробу ИГХВ и количеством цАМФ до ($r=0,58$; $p=0,008$) и после пробы ($r=0,47$; $p=0,009$), а также между $\Delta\text{МОС}_{50\text{ИГХВ}}$ и исходным уровнем кортизола в сыворотке крови ($r=0,50$; $p=0,002$).

Поскольку базовая концентрация кортизола во 2 группе была меньше, чем в 1 группе, но при этом ни до, ни после пробы ИГХВ уровень АКТГ, в соответ-

ствии с принципом отрицательной обратной связи, не увеличивался, то механизм ещё большего снижения уровня кортизола после пробы, скорее всего, заключался в усиленной утилизации гормона в клетках-мишенях бронхов. Интенсификация потребления кортизола была связана с восполнением пластического и энергетического клеточного баланса дыхательных путей, нарушенного в результате холодового бронхоспазма. Индуктором такого процесса могла стать дисфункция щитовидной железы в виде синдрома СГ, проявлявшаяся минимальной тиреоидной недостаточностью при реализации ХГДП, о чем свидетельствуют данные, приведенные в таблице 4.

Таблица 4

Корреляционные взаимоотношения между уровнем ТТГ, кортизолом и цАМФ у больных БА с ХГДП

Параметры	Кортизол базовый	Кортизол после ИГХВ	цАМФ базовый
ТТГ базовый	$r=-0,41$; $p=0,015$	$r=-0,42$; $p=0,0146$	$R_s=-0,43$; $p=0,018$
ТТГ после ИГХВ	$r=-0,44$; $p=0,009$	$r=-0,42$; $p=0,016$	$r=-0,37$; $p=0,044$

Как можно предположить, у больных 2 группы, как и у больных 1 группы, в ответ на пробу ИГХВ происходила изначальная активация секреторной функции коры надпочечников с целью адаптивного протеиносинтеза и потенцирования глюкокортикоидами катехоламиновой мобилизации углеводных и жировых ресурсов, обеспечивающей регуляцию энергетического метаболизма при стрессе [14]. Однако активация функции коры надпочечников у больных 2 группы не поддерживалась активацией функции щитовидной железы в той должной мере, при которой тиреоидный гомеостаз удовлетворял бы потребностям срочной адаптации организма к холодовому стрессу. Доказательством такого утверждения служит отсутствие у больных 2 группы адаптационного увеличения продукции свободных форм Т3 и Т4, в отличие от больных 1 группы, у которых в ответ на пробу ИГХВ их уровни возрастали без уменьшения уровня кортизола в крови.

Таким образом, наличие синдрома СГ у больных БА с ХГДП можно трактовать как фактор, оказывающий негативное влияние на синхронизацию тиреоидной и адренкортикальной активности, направленной на переход клеточных энергопродуцирующих систем на новый уровень функционирования при холодовом стрессе. Так как пациенты с СГ при реакции дыхательных путей на холодовой стимул не показали способности к эскалации синтеза и секреции активных форм тиреоидных гормонов, наиболее вероятно, что вызванная стрессом потребность в увеличении энергетического резерва дыхательной системы компенсировалась за счет перенапряжения функции коры надпочечников, усиленного расходования кортизола и его внутриклеточного посредника – цАМФ.

Выводы

1. У больных БА с ХГДП с «высоконормальным» уровнем ТТГ реакция дыхательных путей на холодовой стимул сопровождалась значимым снижением концентрации кортизола и внутриклеточного содержания цАМФ при отсутствии динамики со стороны активных фракций тироксина и трийодтиронина.

2. Снижение уровня кортизола крови под влиянием холодового стимула связано с напряжением функции коры надпочечников и усиленной утилизацией гормона в клетках-мишенях, компенсирующими дефицит холод-индуцированной активности щитовидной железы, недостаточной для удовлетворения потребностей срочной адаптации организма к холодовому стрессу.

3. Наличие синдрома СГ как йоддефицитной патологии у больных БА, проживающих в регионе холодного климата и зубной эндемии, может рассматриваться в качестве прогностического признака развития дизадаптации дыхательной системы к холодным воздействиям, стимулированной минимальной тиреоидной недостаточностью.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаренко Р.В., Сиротин Б.З. К истории изучения зубной болезни на Дальнем Востоке // Проблемы эндокринологии. 2004. Т.50, №2. С.54–55. <https://doi.org/10.14341/probl11396>

2. Балаболкин М.И. Решённые и нерешённые вопросы эндемического зоба и йоддефицитных состояний (лекция) // Проблемы эндокринологии. 2005. Т.51, №4. С.31–37. <https://doi.org/10.14341/probl200551431-37>
3. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
4. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение). Благовещенск: АГМА, 2006. 169 с.
5. Мальцева Т.А., Колосов В.П., Пирогов А.Б. Влияние стероидных гормонов коры надпочечников на функциональное состояние гипотизарно-тиреоидной системы у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.44. С.41–45.
6. Бекетт Г. Оценка функции щитовидной железы и референсные пределы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006. Т.2, №2. С. 56–58.
7. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W. D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol.87, №2. P.489–499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
8. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т.5, №2. С.4–16. <https://doi.org/10.14341/ket2009524-16>
9. Col N.F., Surks M.I., Daniels G.H. Subclinical thyroid disease: clinical applications // JAMA. 2004. Vol.291, №2. P.239–243. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.239>
10. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H., Franklyn J.A., Hershman J.M., Burman K.D., Denke M.A., Gorman C., Cooper R.S., Weissman N.J. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // JAMA. 2004. Vol.291, №2. P.228–238. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228>
11. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз // Проблемы эндокринологии. 2002. Т.48, №2. С.13–22. <https://doi.org/10.14341/probl11502>
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). URL: www.ginasthma.com
13. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26. P.948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
14. Панин Л.Б. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. 232 с.

REFERENCES

1. Zakharenko R.V., Sirotin B.Z. On the history of the study of goiter in the Far East. *Problems of Endocrinology* 2004; 50(2):54–55 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl11396>
2. Balabolkin M.I. Developed and unsolved issues of endemic goiter and iodhythic states (lecture). *Problems of Endocrinology* 2005; 51(4):31–37 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl200551431-37>
3. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
4. Landyshev Yu.S. Bronchial asthma (neuroendocrine system, immunity, clinic, diagnosis, treatment). Blagoveshchensk: AGMA, 2006 (in Russian).
5. Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Pirogov A.B. The influence of steroid hormones of adrenal gland cortex on the functional state of hypophisial-thyroidal system of patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2012; (44):41–45 (in Russian).
6. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. London: Association of Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, and British Thyroid Foundation; 2006. Available at: https://www.british-thyroid-association.org/sandbox/bta2016/uk_guidelines_for_the_use_of_thyroid_function_tests.pdf
7. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W. D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(2):489–499. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
8. Podzolkov A.V., Fadeyev V.V. Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, High-normal TSH-level. *Clinical and experimental thyroidology* 2009; 5(2):4–16 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/ket2009524-16>
9. Col N.F., Surks M.I., Daniels G.H. Subclinical thyroid disease: clinical applications. *JAMA* 2004; 291(2):239–243. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.239>
10. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G.H., Sawin C.T., Col N.F., Cobin R.H., Franklyn J.A., Hershman J.M., Burman K.D., Denke M.A., Gorman C., Cooper R.S., Weissman N.J. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291(2):228–238. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228>

11. Levchenko I.A., Fadeev V.V. Subclinical hypothyroidism. *Problems of Endocrinology* 2002; 48(2):13–22 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl11502>
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). Available at: www.ginasthma.com
13. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
14. Panin L.B. Biochemical stress mechanisms. Novosibirsk: Nauka; 1983 (in Russian).

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Татьяна Анатольевна Мальцева, канд. мед. наук, врач-пульмонолог, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolosov@amur.ru

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Anna G. Prihodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Tatiana A. Mal'tseva, MD, PhD (Med.), Pulmonologist, Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Victor P. Kolosov, Academician of RAS, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Scientific Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: kolosov@amur.ru

Поступила 15.07.2021
Принята к печати 29.07.2021

Received July 15, 2021
Accepted July 29, 2021
