

На правах рукописи

ФИЛАТОВА ЮЛИЯ ИГОРЕВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА**

14.01.25 – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж - 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Провоторов Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ

Официальные оппоненты:

Прибылов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета последипломного образования.

Трофимов Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 19 декабря 2017 года в 10.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Бронхиальная астма (БА) является актуальной медико-социальной проблемой. В мире около 300 млн. больных БА, распространенность данного заболевания в различных странах составляет от 1 до 18 % (Global Initiative for Asthma, 2014).

Согласно данным Российского Респираторного Общества, в РФ распространенность БА среди взрослых варьирует от 5,6 до 12,1 %, а среди взрослых – 5,6-7,3 %. Кроме того, в последнее время отмечается рост заболеваемости и тенденция к повышению числа больных с тяжелым течением БА (Хаитова Р.М., Ильина Н.Н., 2012).

Одним из патогенетических механизмов развития БА является активация клеток воспаления, которая сопровождается усилением их оксидантной активности и выработкой избыточного количества активных форм кислорода (АФК) на фоне дисфункции антиоксидантных систем, что приводит к формированию оксидативного стресса (ОС) (Калматов Р.К., 2015; Kato T. et al., 2013; Jiang L. et al., 2014; Ling Y. et al., 2014). Нарушения, вызванные ОС, возникают во всех структурах респираторного тракта (стенки воздухоносных путей, альвеолярный эпителий, легочная паренхима, микроциркуляторное русло), что проявляется вазо- и бронхоконстрикцией, бронхиальной гиперреактивностью, снижением легочных объемов, кашлем с затрудненным отделением мокроты (Соодаева С.К., Климанов И.А., 2009).

Ключевым фактором, лимитирующим образование и патологическое воздействие АФК, является система антиоксидантных ферментов. Данные показатели снижены при БА (Verrills N.M. et al., 2011). Гиперпродукция свободнорадикальных метаболитов на фоне недостаточности антиоксидантной защиты (АОЗ) приводит к формированию персистирующего ОС (Беднякова А.В., 2011), что играет важную роль в повторении эпизодов обструкции дыхательных путей (Al-Harbi N.O. et al., 2015).

Таким образом, повышение уровня АФК имеет важное значение в усилении воспаления при БА. Возможно, именно с этим механизмом связана

резистентность к базисной терапии (Горячкина Л.А., Битеева Д.В., Фомина Д.С., 2012). Однако, чтобы оказать такое влияние, АФК должны преодолеть систему АОЗ. Поэтому применение антиоксидантов может быть эффективным в лечении больных БА (Delfino R.J. et al., 2013).

Главным внеклеточным антиоксидантом крови является церулоплазмин (ЦП), который на 50% снижает перекисное окисление липидов (ПОЛ) вследствие перехватывания и инактивации супероксидного радикала, оказывает противовоспалительный эффект (Коровина Н.А., Захарова И.Н., Обычная Е.Г., 2003; Робаева М.А., Шейко В.И., Боярчук Е.Д., 2012), обладает антигипоксическими свойствами (Ким Л.Б., Калмыкова Е.Ю., 2006). ЦП, связывая медь, тормозит Cu^{2+} -стимулируемое образование АФК (Латышева А.Н., Смирнова С.В., Колпакова А.Ф., 2011). В сыворотке крови данный антиоксидант в сочетании с трансферрином формирует систему, определяющую содержание ионов железа (Мошков К.А. и соавт., 2014). Кроме того, установлено, что ЦП взаимодействует с 5-липоксигеназой и угнетает синтез лейкотриенов в нейтрофилах (Соколов А.В. и соавт., 2010).

Все вышеуказанное свидетельствует о возможности применения антиоксиданта ЦП для коррекции ОС при БА.

Кроме того, в лечении больных БА значительное внимание уделяется немедикаментозным методам (Антипова И.И., Зарипова Т.Н., Синягина М.А., 2013; Кармен Н.Б., Абдуллаева М.А., Токарева Л.В., 2011). Одним из немедикаментозных методов коррекции ОС является использование неполяризованного импульсного красного света (НИКС), который оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие (Кунин А.А., Бабкина З.М., Кунин В.А., 2007).

Степень разработанности темы. В литературе встречаются данные о благоприятном влиянии антиоксидантной терапии на клиническое течение БА (Ключников С.О., 2014; Петрова И.Л. и соавт., 2016; Смолина Ю.А., 2010; Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У., 2012). Однако ранее не рассматривались вопросы эффективности применения ЦП и НИКС в комплексной терапии

больных тяжелой неконтролируемой БА, что обуславливает необходимость дальнейшего исследования в данной области.

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с БА путем коррекции ОС с применением антиоксиданта ЦП и НИКС на фоне стандартной терапии.

Задачи исследования.

1. Изучить состояние ПОЛ и антиоксидантной системы у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА.
2. Оценить динамику показателей ПОЛ и антиоксидантной системы у больных БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС.
3. Изучить динамику клинических проявлений, показателей лабораторных и инструментальных исследований на фоне коррекции ОС с применением ЦП и НИКС.
4. Исследовать качество жизни пациентов с БА на фоне коррекции ОС с применением ЦП и НИКС.

Научная новизна.

В работе получены следующие основные результаты, характеризующиеся научной новизной:

1. Показано корригирующее воздействие ЦП и НИКС на систему «оксиданты-антиоксиданты» у больных тяжелой неконтролируемой БА, заключающееся в снижении ОС.
2. Установлено положительное влияние коррекции ОС с применением ЦП и НИКС на клиническое состояние пациентов с БА.
3. Отмечено улучшение параметров функции внешнего дыхания у больных тяжелой неконтролируемой БА на фоне коррекции ОС с применением ЦП и НИКС.

Практическая значимость. В диссертационной работе показано наличие выраженного ОС при тяжелой неконтролируемой БА. Коррекция ОС у больных БА проводилась с применением ЦП и НИКС, в результате чего отмечена положительная динамика в системе «оксиданты-антиоксиданты», а также

получены дополнительные клинически значимые эффекты: снижение выраженности клинических симптомов БА (приступы удушья, кашель, одышка, заложенность в грудной клетке, мокрота, хрипы в легких), улучшение спирометрических показателей, повышение уровня контроля БА и качества жизни пациентов с тяжелой неконтролируемой БА.

Таким образом, показана целесообразность применения ЦП и НИКС для коррекции ОС при БА. Полученные данные могут повысить возможности оптимизации лечения больных БА.

Методология и методы исследования. Всем пациентам проводилось обследование, включавшее оценку клинических проявлений, изучение спирометрических показателей, уровня контроля БА и качества жизни, определение показателей ПОЛ (малоновый диальдегид (МДА), карбоксигемоглобин, метгемоглобин) и антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза (СОД), сульфгидрильные группы).

Достоверность и обоснованность результатов диссертационного исследования обеспечена количественным и качественным анализом первичного материала, представительностью выборки, последовательностью исследовательских процедур, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У больных с тяжелой неконтролируемой БА отмечается ОС, характеризующийся усилением ПОЛ и снижением АОЗ.

2. Применение ЦП и НИКС оказывает корригирующее воздействие в системе «оксиданты-антиоксиданты» у больных тяжелой неконтролируемой БА, заключающееся в ингибировании ОС.

3. Коррекция ОС с применением ЦП и НИКС на фоне стандартной терапии способствует улучшению клинико-инструментальных и лабораторных показателей у больных БА.

4. Коррекция ОС с применением ЦП и НИКС в комплексной терапии способствует повышению уровня контроля БА и качества жизни больных тяжелой неконтролируемой БА.

Личный вклад автора. Автору принадлежит основная роль в построении и реализации исследования. Автором самостоятельно изучены отечественные и зарубежные литературные источники по теме диссертации, разработан дизайн исследования, осуществлен набор пациентов, распределение больных на группы, проведен анализ полученной клинической информации, статистическая обработка, сформулированы выводы, практические рекомендации. В публикациях, которые выполнены в соавторстве, показаны результаты научных исследований, где доля личного участия составила 90%.

Апробация работы. Основные положения и научные результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях и конгрессах: III Международная научная конференция «Медицина и здравоохранение» (Казань, 2015); XXV национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2015); XXVI национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2016); VI научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа (Грозный, 2016); IV конгресс врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX конференция врачей общей практики (семейных врачей) Юга России «Земская медицина – от традиций к инновациям. К 150-летию земской медицины в России» (Ростов, 2014); V конгресс врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI конференция врачей общей практики (семейных врачей) Юга России «Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику, раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию» (Ростов, 2016).

Внедрение. Результаты работы применяются в практической деятельности пульмонологического отделения БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» г. Воронежа и учебном процессе кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 8 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент № 2603468.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка научной литературы. Работа включает 37 таблиц и 30 рисунков. Список научной литературы содержит 247 источников, из которых 140 отечественных и 107 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе пульмонологических отделений БУЗ ВО «ВГКБСМП №1», МБУЗ ГО г. Воронежа "ГКБ №17", кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России за период 2014-2017 гг.

На начальном этапе было обследовано 120 пациентов с неконтролируемой БА смешанного генеза тяжелого течения. Диагноз БА был установлен на основании анамнестических данных, клинико-лабораторных и инструментальных показателей согласно рекомендациям GINA, пересмотр 2014. Критерии включения: возраст больных от 18 до 65 лет, установленный диагноз БА смешанного генеза, тяжелое течение, неконтролируемая, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 65 лет, БА легкого и среднетяжелого течения, контролируемая и частично контролируемая БА, пневмония, туберкулез, тяжелые сопутствующие заболевания, курение, аллергические реакции на препараты белкового происхождения, отказ пациента от участия в исследовании.

При включении в исследование все больные получали стандартную медикаментозную терапию обострения БА: ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, бронхолитики, кислородотерапия (по показаниям).

Исследуемые пациенты случайным образом были распределены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу, клиническим проявлениям БА:

- Группа 1 – 40 пациентов, получавших стандартную терапию. Препараты с антиоксидантными свойствами пациентам данной группы не назначались.
- Группа 2 – 40 пациентов, в лечении которых кроме стандартной терапии назначали антиоксидантный препарат Церулоплазмин (Федеральное государственное унитарное предприятие, научно-производственное объединение «Микроген», Россия). Препарат назначали в дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 - 10 дней (минимальная длительность госпитализации).
- Группа 3 – 40 пациентов, которые получали ЦП и НИКС на фоне стандартной терапии. Курс лечения составил 7 - 10 дней (минимальная длительность госпитализации).

Контрольную группу (с целью определения показателей ПОЛ) составили 20 соматически здоровых человек.

Проводилось изучение спирометрических показателей, оценка клинических проявлений, уровня контроля БА и качества жизни (с помощью опросника SF-36), определение показателей ПОЛ (МДА, карбоксигемоглобин, метгемоглобин) и антиоксидантной системы (СОД, сульфгидрильные группы). После проведенного лечения проводилось повторное обследование с определением показателей ПОЛ, клинико-инструментальных показателей. Уровень контроля БА и качество жизни оценивали через 4 недели у 117 пациентов (38 пациентов 1 группы, 40 пациентов 2 группы, 39 пациентов 3 группы) с учетом выбытия больных из исследования (в связи с индивидуальными событиями).

Математическая и статистическая обработка данных

Статистическая обработка проведена с помощью программ STATISTICA 8.0, MS Excel 2010. Проанализированы параметры распределения количественных признаков. Условия нормальности полученных данных и равенства дисперсий распределений признаков в группах проверяли с

применением критерия Шапиро-Уилкса. Так как не все данные имели нормальное распределение и условие равенства дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах не соблюдалось, применяли непараметрические критерии Манна-Уитни для независимых групп с проверкой нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий в группах, вычисляли медиану, верхний и нижний квартили. С целью сравнительной оценки результатов терапии в каждой группе до и после лечения использовали парный критерий Вилкоксона для связанных выборок. Анализ жалоб (качественные признаки) включал подсчет абсолютных и относительных частот для каждого признака. Результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего (Iq) и верхнего (uq) квартилей для данных каждой группы, отмечены показатели, имеющие достоверные различия.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

При сравнении показателей системы «оксиданты-антиоксиданты» больных БА с данными контрольной группы (группа 4) установлено, что у исследуемых пациентов отмечались повышенные показатели МДА, карбоксигемоглобина, метгемоглобина, снижение активности СОД и уровня сульфгидрильных групп, что свидетельствовало о наличии выраженного ОС. Достоверных различий данных показателей между группами пациентов с БА до лечения не отмечалось.

При изучении динамики показателей системы «оксиданты-антиоксиданты» на фоне стандартной терапии (группа 1) выявлено снижение уровня МДА ($p < 0,05$), карбоксигемоглобина ($p < 0,05$), повышение активности СОД ($p < 0,05$), уровня метгемоглобина ($p > 0,05$), сульфгидрильных групп ($p < 0,05$). Отмечены достоверные различия данных показателей у пациентов 1-ой группы после лечения и контрольной группы (табл.1). Таким образом, после проведенного лечения показатели антиоксидантной системы оставались низкими, а ПОЛ – высокими, что свидетельствовало о сохраняющемся ОС.

Таблица 1.

Параметры ПОЛ и антиоксидантной системы на фоне стандартной терапии, Ме (Iq; uq)

Показатель	Группа 1, n=40		Группа 4, n=20
	До лечения	После лечения	
МДА, нМ/мл	17,7(16,4;24,2)	16,43(15,2;22,2)*	10,17(8,8;11,3)**
Метгемоглобин, %	1,6 (1,2;2)	1,7 (1,3;2,2)	0,8 (0,7;1,1)**
Карбоксигемоглобин, %	11,9(10,4;13,1)	11,05 (8,2;12,2)*	2,45(1,6;3,8)**
СОД, УЕ/мл	0,77 (0,6;0,8)	0,78(0,7;0,9)*	1,2 (0,99;1,4)**
Сульфгидрильные группы, мг%	98,55 (86;112,5)	102,28 (88,2;115,5)*	119,41 (116,8;121,3)**

* - $p < 0,05$ (статистически значимые различия при сравнении данных до и после лечения)

** - $p < 0,05$ (статистически значимые различия при сравнении данных контрольной группы и больных БА после лечения)

При включении в комплексную терапию ЦП (группа 2) отмечено статистически значимое снижение уровня МДА ($p < 0,05$), карбоксигемоглобина ($p < 0,05$), метгемоглобина ($p < 0,05$), повышение активности СОД ($p < 0,05$) и содержания сульфгидрильных групп ($p < 0,05$) (табл.2).

Таблица 2.

Параметры ПОЛ и антиоксидантной системы на фоне терапии ЦП, Ме (Iq; uq)

Показатель	Группа 2, n=40		Группа 4, n=20
	До лечения	После лечения	
МДА, нМ/мл	20,22(17,4;24,2)	15,17(10,4;15,7)*	10,17 (8,8;11,3)**
Метгемоглобин, %	1,6 (1,2;1,9)	1,1 (0,8;1,4)*	0,8 (0,7;1,1)**
Карбоксигемоглобин, %	11,8 (10,5;13)	9,6 (8,6;10,4)*	2,45 (1,6;3,8)**
СОД, УЕ/мл	0,74 (0,7;0,8)	1,12 (0,9;1,3)*	1,2 (0,99;1,4)
Сульфгидрильные группы, мг%	96,49 (85;109,3)	111,38 (96;118,2)*	119,41 (116,8;121,3)**

* - $p < 0,05$ (статистически значимые различия при сравнении данных до и после лечения)

** - $p < 0,05$ (статистически значимые различия при сравнении данных контрольной группы и больных БА после лечения)

При включении в комплексную терапию ЦП и НИКС (группа 3) отмечено статистически значимое снижение уровня МДА ($p < 0,05$), карбоксигемоглобина ($p < 0,05$), метгемоглобина ($p < 0,05$), повышение активности СОД ($p < 0,05$), содержания сульфгидрильных групп ($p < 0,05$) (табл.3).

Таблица 3.

Параметры ПОЛ и антиоксидантной системы на фоне терапии ЦП и НИКС, Ме (lq; uq)

Показатель	Группа 3, n=40		Группа 4, n=20
	До лечения	После лечения	
МДА, нМ/мл	20,22 (16,4;23)	10,39 (9,2;14)*	10,17 (8,8;11,3)
Метгемоглобин, %	2,1 (1,2;3,2)	1,32 (0,8;1,9)*	0,8 (0,7;1,1)**
Карбоксигемоглобин, %	10,6 (9,3;12,4)	6,4 (5,8;7,5)*	2,45 (1,6;3,8)**
СОД, УЕ/мл	0,74 (0,7;0,8)	1,19 (0,9;1,4)*	1,2 (0,99;1,4)
Сульфгидрильные группы, мг%	98,76 (83,5;105,6)	117,27 (108,4;121,2)*	119,41 (116,8;121,3)

*- $p < 0,05$ (статистически значимые различия при сравнении данных до и после лечения)

** - $p < 0,05$ (статистически значимые различия при сравнении данных контрольной группы и больных БА после лечения)

При сравнительной оценке влияния различных методов коррекции ОС на данные показатели наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась на фоне применения ЦП и НИКС в комплексе со стандартной терапией. Отмечены статистически значимые различия показателей системы «оксиданты-антиоксиданты» после лечения у пациентов 1-ой и 2-ой групп, 1-ой и 3-й групп. Отмечены достоверные различия показателей МДА, карбоксигемоглобина и сульфгидрильных групп у больных 2-ой и 3-й групп после лечения ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования и статистической обработки полученных данных показали, что у пациентов 1-ой группы на фоне проведенного лечения отмечены достоверные различия при оценке жалоб на приступы удушья, кашель, одышку, отхождение мокроты, хрипы в легких до и после лечения. При оценке жалоб на заложенность в грудной клетке статистически значимых различий не наблюдалось (рис. 1).

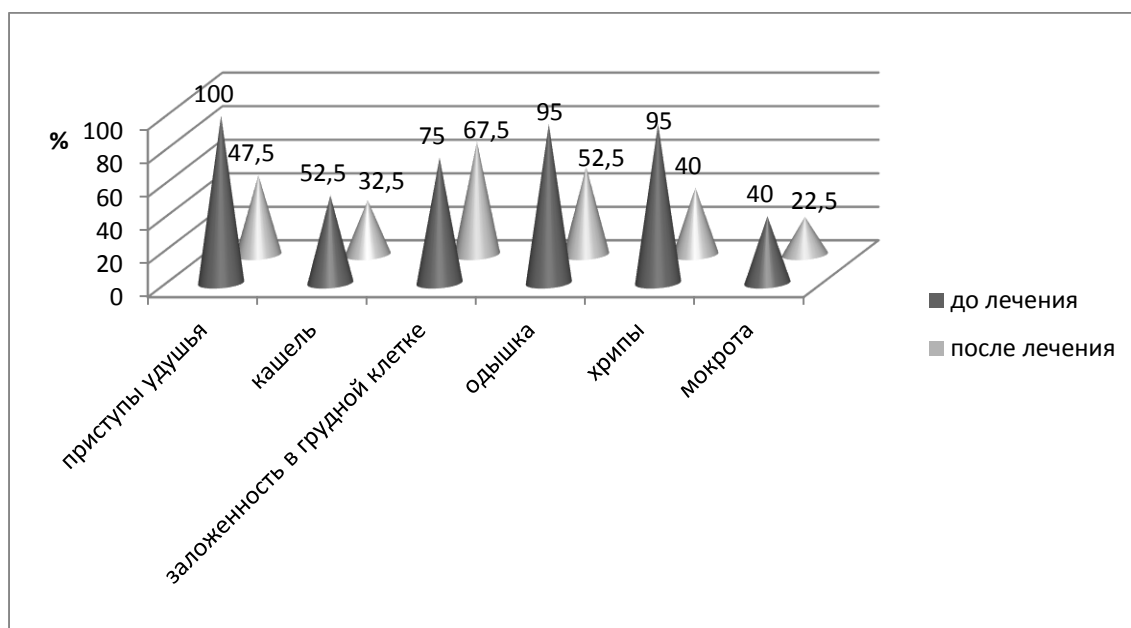


Рис. 1. Динамика клинических проявлений у пациентов с БА на фоне стандартной терапии

При оценке клинических показателей у больных БА на фоне терапии с применением ЦП отмечены статистически значимые различия по исследуемым признакам (рис.2).

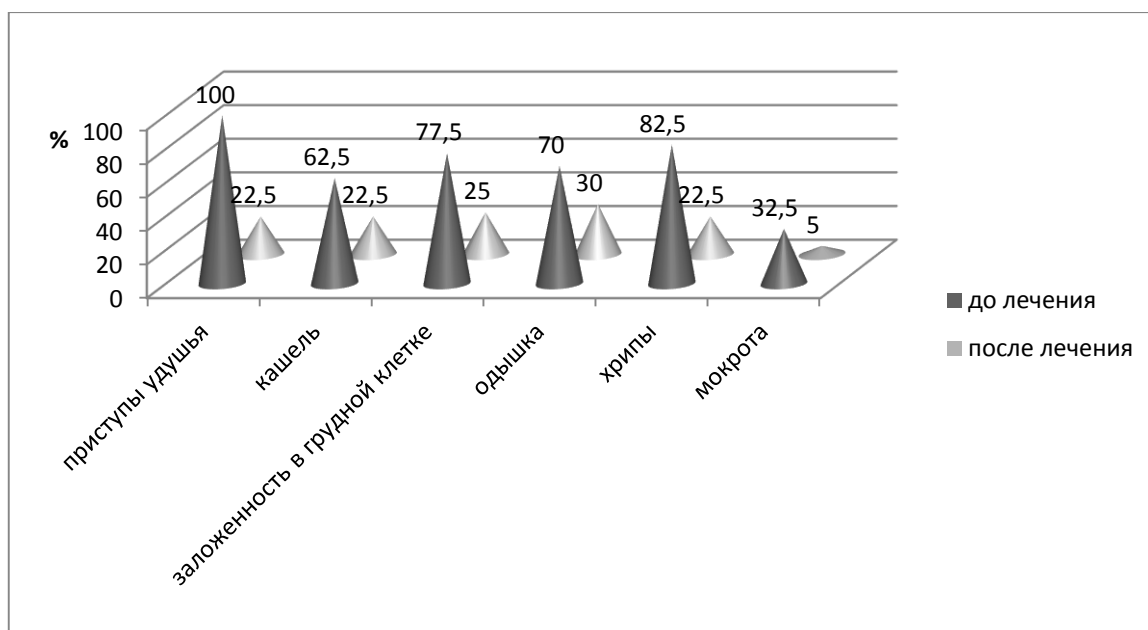


Рис. 2. Динамика клинических проявлений у пациентов с БА на фоне терапии с применением ЦП

У пациентов с БА на фоне комплексного лечения с применением ЦП и НИКС отмечены статистически значимые различия по изучаемым показателям (рис.3).

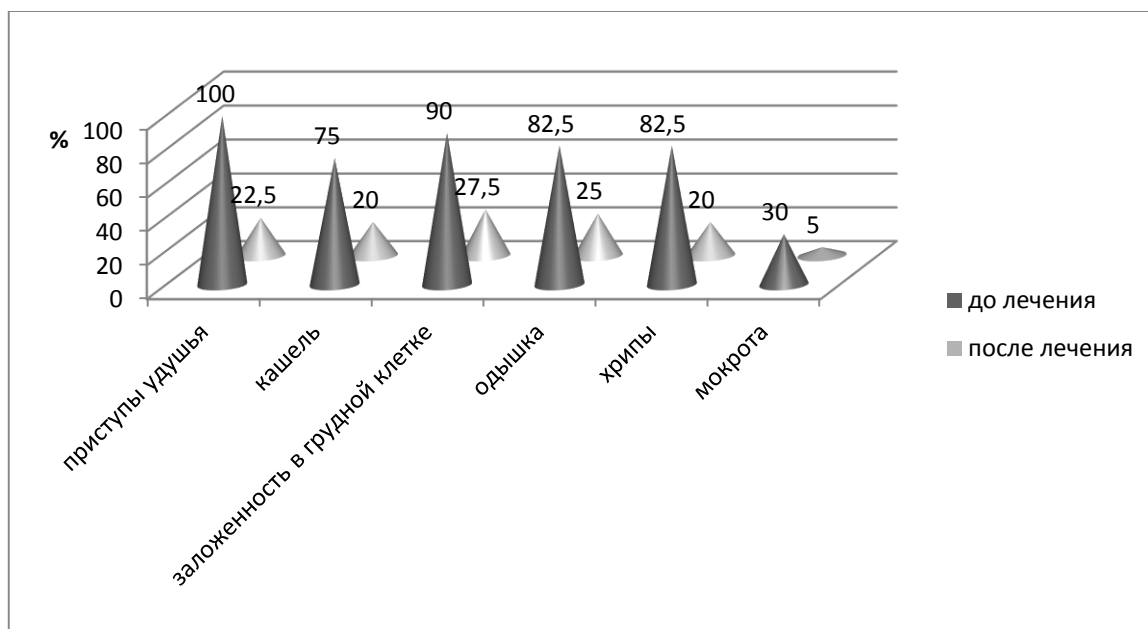


Рис. 3. Динамика клинических проявлений у пациентов с БА на фоне терапии с применением ЦП и НИКС

При сравнительной оценке клинических проявлений у больных БА 1-ой, 2-ой и 3-й групп наиболее выраженная положительная динамика (снижение количества приступов удушья, уменьшение одышки, кашля, мокроты,

заложенности в грудной клетке, хрипов в легких) отмечена на фоне антиоксидантной терапии с применением ЦП и НИКС (2-ая и 3-я группы) относительно пациентов, получающих стандартное лечение (1-я группа). Статистически значимых различий клинических признаков на фоне проведенного лечения между 2-ой и 3-й группами не отмечено.

На фоне стандартной терапии контролируемая БА через 4 недели после лечения отмечалась у 26,3% пациентов, частично контролируемая – у 57,9%, неконтролируемая – у 15,8%. На фоне терапии с применением ЦП контролируемая БА через 4 недели после лечения отмечалась у 60 % пациентов, частично контролируемая – у 40 %. На фоне терапии с применением ЦП и НИКС контролируемая БА через 4 недели после лечения отмечалась у 87,2 % пациентов, частично контролируемая – у 12,8 %.

При изучении динамики показателей ФВД у пациентов с БА на фоне стандартной терапии (группа 1) отмечено повышение ЖЕЛ ($p>0,05$), ФЖЕЛ ($p>0,05$), ОФВ₁ ($p<0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p<0,05$), ПОС ($p<0,05$), МОС₂₅ ($p>0,05$), МОС₅₀ ($p>0,05$), МОС₇₅ ($p>0,05$) (табл.4).

Таблица 4.

Показатели ФВД пациентов с БА на фоне стандартной терапии, Me (Iq; uq)

Показатель	Группа 1, n=40	
	До лечения	После лечения
ЖЕЛ, % от должного	64,28 (54,3;73,9)	68,79 (58,8;76,9)
ФЖЕЛ, % от должного	58,35 (48,3;65,2)	61,14 (53,2;67,9)
ОФВ ₁ , % от должного	41,13 (38;45,4)	48,35 (40,8;53,6)*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	72,7 (65,8;78,3)	75,49 (68,8;82,4)*
ПОС, % от должного	39,15 (34,9;47,7)	49,12 (43,9;55,8)*
МОС ₂₅ , % от должного	38,7 (32,8;42)	44,59 (40,8;48,3)
МОС ₅₀ , % от должного	37,7 (34;41)	42,09 (37,2;46,1)
МОС ₇₅ , % от должного	35,4 (28,3;39)	38,15 (34;42,1)

* - различия статистически значимы при $p<0,05$

При исследовании динамики ФВД у пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП (группа 2) отмечено возрастание ЖЕЛ ($p<0,05$),

ФЖЕЛ ($p < 0,05$), ОФВ₁ ($p < 0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p < 0,05$), ПОС ($p < 0,05$), МОС₂₅ ($p < 0,05$), МОС₅₀ ($p < 0,05$), МОС₇₅ ($p < 0,05$) (табл.5).

Таблица 5.

Показатели ФВД пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП, Ме (Iq; uq)

Показатель	Группа 2, n=40	
	До лечения	После лечения
ЖЕЛ, % от должного	66,08 (54,7;74)	76,79 (68,4;81,1)*
ФЖЕЛ, % от должного	59,61 (49,4;66,8)	74,22 (67,5;77,5) *
ОФВ ₁ , % от должного	41,67 (37,7;46,7)	69,43 (64,2;74) *
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	71,14 (66;80,9)	80,72 (77;85)*
ПОС, % от должного	41,63 (38,4;46,2)	67,27 (61,8;71,7)*
МОС ₂₅ , % от должного	40,81 (37,3;44,7)	64,14 (58,4;71,8)*
МОС ₅₀ , % от должного	38,38 (34,5;43,5)	62,42 (51,9;71,6) *
МОС ₇₅ , % от должного	37,5 (33,7;40,9)	61,25 (53,1;70,5)*

* - различия статистически значимы при $p < 0,05$

На фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС (группа 3) отмечено повышение ЖЕЛ ($p < 0,05$), ФЖЕЛ ($p < 0,05$), ОФВ₁ ($p < 0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p < 0,05$), ПОС ($p < 0,05$), МОС₂₅ ($p < 0,05$), МОС₅₀ ($p < 0,05$), МОС₇₅ ($p < 0,05$) (табл.6).

Таблица 6.

Показатели ФВД пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС, Ме (Iq; uq)

Показатель	Группа 3, n=40	
	До лечения	После лечения
ЖЕЛ, % от должного	64,28 (53,3;74,3)	78,25 (72,6;82,5)*
ФЖЕЛ, % от должного	57,94 (48,6;65,3)	74,23 (70,4;78,6)*
ОФВ ₁ , % от должного	40,37 (37,1;44,9)	69,68 (64,9;75,9)*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	70,96 (64,5;78,7)	82,44 (79,9;83,4)*
ПОС, % от должного	38,88 (36,3;45,5)	67,55 (61,8;75,1)*
МОС ₂₅ , % от должного	39,53 (37,7;45)	65,08 (58;70,3)*
МОС ₅₀ , % от должного	38,29 (33,3;41,5)	62,58 (58,2;67,8)*
МОС ₇₅ , % от должного	36,1 (31,7;38,6)	61,66 (54,1;68)*

*-различия статистически значимы при $p < 0,05$

При сравнительном анализе показателей ФВД пациентов 1-ой и 2-ой групп наблюдались статистически значимые различия после лечения по показателям ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ ($p < 0,05$). Также отмечены статистически значимые различия после лечения по данным показателям у пациентов 1-ой и 3-й групп ($p < 0,05$). При сравнении показателей ФВД пациентов 2-ой и 3-й групп статистически значимых различий не выявлено.

Оценка качества жизни больных БА проводилась при помощи опросника SF-36. До начала терапии достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено (рис.4).

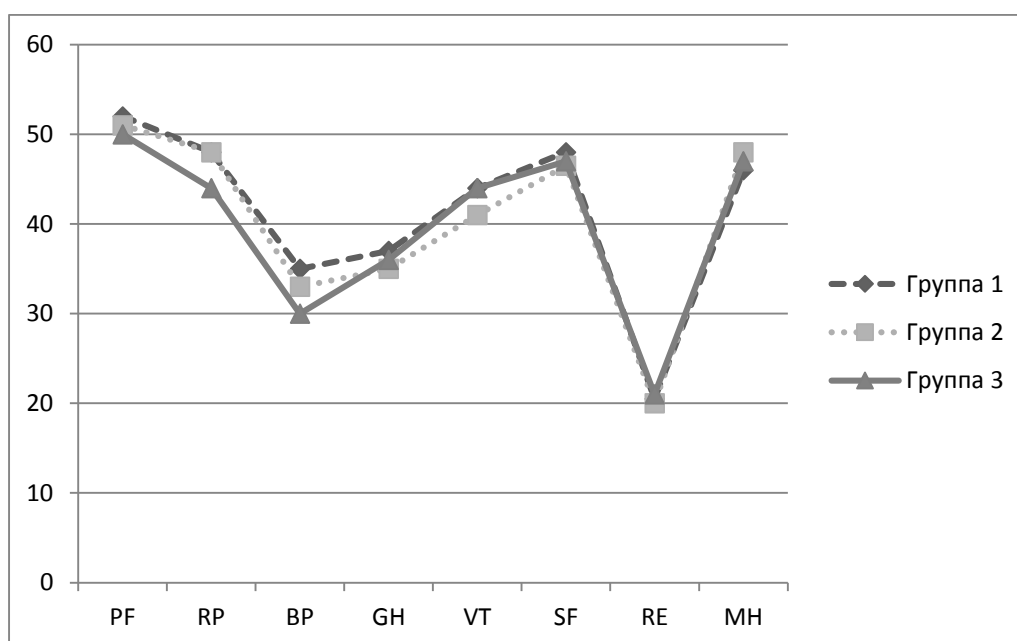


Рис. 4. Исходные показатели качества жизни пациентов с БА

При сравнении показателей качества жизни пациентов 1-ой и 2-ой, 1-ой и 3-й групп отмечены статистически значимые различия после лечения по исследуемым шкалам SF-36. При сравнительной оценке параметров качества жизни пациентов 2-ой и 3-й групп отмечены более высокие показатели по шкалам физического функционирования (PF) и социального функционирования (SF) ($p > 0,05$), однако статистически значимых различий между группами не выявлено. Таким образом, результаты исследования и статистической обработки данных показали более высокие показатели качества жизни больных БА на фоне

комплексного лечения с включением ЦП и НИКС относительно пациентов, получающих стандартную терапию (рис.5).

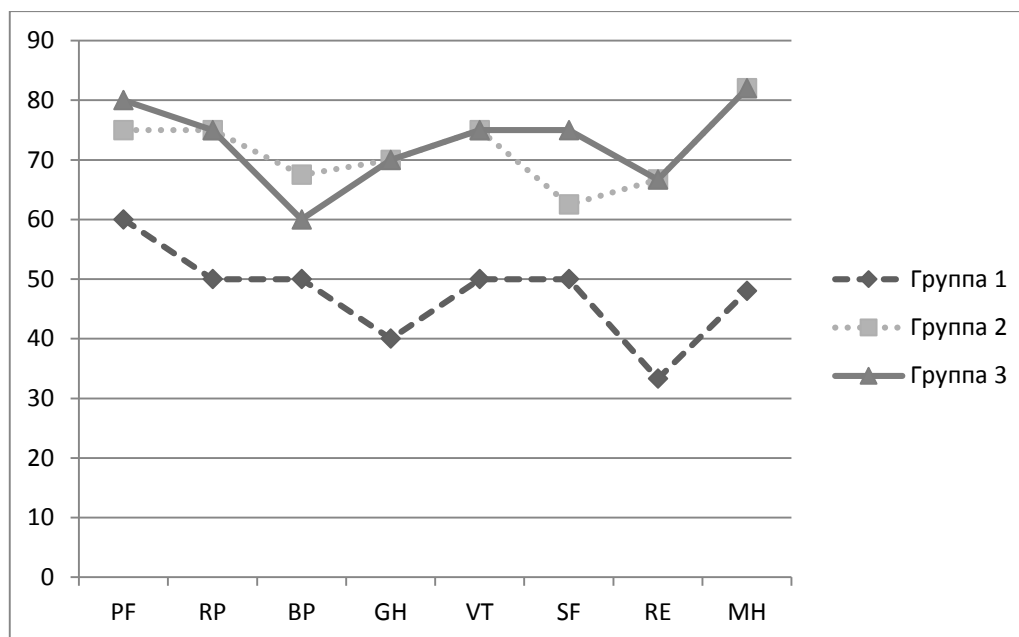


Рис. 5. Показатели качества жизни пациентов с БА после лечения

Таким образом, применение ЦП и НИКС с целью коррекции ОС приводит к снижению интенсивности свободнорадикального окисления и повышению антиоксидантной активности. Данный результат обусловлен способностью ЦП к инаktivации супероксидного радикала, а также регулированию содержание ионов меди (Cu^{2+}) и железа (Fe^{2+}), обладающих прооксидантными свойствами. Коррекция ОС у больных БА способствует повышению эффективности проводимого лечения и улучшению качества жизни пациентов, что объясняется ингибированием ОС, противовоспалительным и антигипоксическим эффектом ЦП. Назначение НИКС дополнительно к ЦП и стандартной терапии приводило к положительной динамике показателей оксидантно-антиоксидантной системы крови, но не оказывало значимого воздействия на клинико-функциональные показатели в сравнении с применением ЦП на фоне стандартной терапии, что, вероятно, объясняется преимущественным воздействием ЦП на изучаемые параметры и более выраженным антиоксидантным действием относительно НИКС.

Проведенное исследование показало, что применение ЦП и НИКС на фоне стандартной терапии БА способствует ингибированию ОС, что сопровождается повышением клинической эффективности лечения пациентов с тяжелой неконтролируемой БА.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой отмечается дисбаланс в системе «оксиданты-антиоксиданты», характеризующийся повышением содержания малонового диальдегида в 1,9 раз ($p<0,05$), карбоксигемоглобина – в 4,7 раз ($p<0,05$), метгемоглобина – в 2,3 раза ($p<0,05$), снижением активности супероксиддисмутазы в 1,6 раз ($p<0,05$) и уровня сульфгидрильных групп - в 1,2 раза ($p<0,05$) в сравнении с показателями соматически здоровых лиц, что свидетельствует о наличии оксидативного стресса.

2. Применение церулоплазмина и неполяризованного импульсного красного света на фоне стандартной терапии оказывает корригирующее воздействие в системе «оксиданты-антиоксиданты» у больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой, характеризующееся снижением уровня малонового диальдегида на 49% ($p<0,05$), карбоксигемоглобина – на 40% ($p<0,05$), метгемоглобина – на 37% ($p<0,05$), а также повышением активности супероксиддисмутазы на 61% ($p<0,05$), уровня сульфгидрильных групп – на 19% от исходных величин ($p<0,05$).

3. Коррекция оксидативного стресса с применением церулоплазмина и неполяризованного импульсного красного света способствует достоверному уменьшению клинических проявлений бронхиальной астмы (количество пациентов с жалобами на приступы удушья уменьшилось на 77,5%, одышку – на 57,5%, кашель – на 55%, заложенность в грудной клетке – на 62,5%). На фоне стандартной терапии количество пациентов с жалобами на приступы удушья уменьшилось на 52,5%, одышку – на 42,5%, кашель – на 20%, заложенность в грудной клетке – на 7,5%

4. На фоне коррекции оксидативного стресса с применением церулоплазмина и неполяризованного импульсного красного света отмечено выраженное улучшение спирометрических показателей (повышение ОФВ₁ на 29%, ФЖЕЛ – на 16%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – на 11% от должного) в сравнении с пациентами, получавшими стандартное лечение (повышение ОФВ₁ на 7,2%, ФЖЕЛ – на 2,8%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – на 2,8% от должного).

5. Включение в комплексную терапию церулоплазмина и неполяризованного импульсного красного света с целью коррекции оксидативного стресса способствует достоверному повышению уровня контроля (контролируемая бронхиальная астма отмечалась у 87,5%, частично контролируемая – у 12,5% пациентов, на фоне стандартной терапии контролируемая бронхиальная астма наблюдалась у 26,3% пациентов, частично контролируемая – у 57,9%, неконтролируемая – у 15,8%), оказывает положительное влияние на качество жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие оксидативного стресса у больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой является основанием для включения антиоксидантов в комплексную терапию с целью повышения клинической эффективности лечения. Рекомендуется назначение антиоксидантного препарата «Церулоплазмин» в дозе 100 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 7 дней. Содержимое 1 ампулы растворить в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводить капельно со скоростью 30 капель в минуту.

2. Дополнительным средством коррекции оксидативного стресса у больных бронхиальной астмой может быть применение неполяризованного импульсного красного света (в сочетании с церулоплазмином и стандартной терапией) с длиной волны 624 ± 6 нм 1 раз в сутки в течение 7 дней. Поля воздействия: паравертебрально справа и слева на уровне 3-9 ребер, время воздействия на одно поле – 3 мин.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Провоторов В.М. Клинические проявления бронхиальной астмы под влиянием комплексной терапии с применением церулоплазмина / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Ю.И. Филатова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. № 3. – С. 36–39.
2. Антиоксидантная терапия при бронхиальной астме / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Ю.И. Филатова, М.В. Перфильева // Клиническая медицина. – 2015. – №8. – С. 19–22.
3. Провоторов В.М. Динамика показателей перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой при лечении церулоплазмином / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 461–465.
4. Динамика параметров прооксидантно–антиоксидантной системы при лечении пациентов с бронхиальной астмой с применением церулоплазмина / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова, Ю.В. Шегеда, В.В. Провоторов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 724–727.
5. Провоторов В.М. Коррекция перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой с применением церулоплазмина и импульсного красного излучения / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова // Лечащий врач. – 2016. – № 3. – С. 94–95.
6. Провоторов В.М. Влияние церулоплазмина на качество жизни больных бронхиальной астмой / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова // Перспективы науки. – 2016. – № 6 (81). – С. 32–35.
7. Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса / Л.Н. Цветикова, А.В. Будневский, В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова // Лечащий врач. – 2017. – №2. – С. 79–81.
8. Efficacy of Oxidative Stress Correction During Asthma Treatment / A.V. Budnevsky, V.M. Provotorov, E.S. Ovsyannikov, Y.I. Filatova // International Journal of Biomedicine. – 2017. - №. 7(2). – P. 104-107.

9. Филатова Ю.И. Значение перекисного окисления липидов в механизме хронического воспалительного процесса при бронхиальной астме / Ю.И. Филатова, В.В. Провоторов // Медицина и здравоохранение: материалы III Междунар. науч. конф. (г. Казань, 2015 г.). — Казань: Бук, 2015. — С. 57–60.

10. Провоторов В.М. Динамика клинических проявлений при лечении бронхиальной астмы с применением церулоплазмина / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова // Молодой ученый. — 2015. — № 9(89). — С. 421–423.

11. Провоторов В.М. Параметры окислительного процесса у больных неконтролируемой бронхиальной астмой / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова // сб. статей Международна научна школа "Парадигма". Лято – 2015 (Варна, 2015). — С. 262–266.

12. Провоторов В.М. Антиоксидантная терапия у больных бронхиальной астмой / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2015. — № 1(71). — С.81–83.

13. Провоторов В.М. Роль оксидативного стресса в патогенезе бронхиальной астмы / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова, А.В. Чернов // Прикладные информационные аспекты медицины. — 2015. — Т. 18, № 4. — С. 43–49.

14. Провоторов В.М. Об использовании антиоксиданта церулоплазмина при лечении больных с терапевтически резистентной бронхиальной астмой / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова, Е.В. Зиземская // сб. трудов XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. — 2015. — С. 56–57.

15. Обоснование применения церулоплазмина у пациентов с бронхиальной астмой / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова, Л.Н. Цветикова, М.В. Багмутова // Молодой ученый. — 2016. — № 1. — С. 86–89.

16. Провоторов В.М. Применение церулоплазмина для коррекции перекисного окисления липидов у больных трудно контролируемой бронхиальной астмой / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова // Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику,

раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию: сб. статей V конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 230–234.

17. Филатова Ю.И. Влияние антиоксидантной терапии на качество жизни пациентов с бронхиальной астмой / Ю.И. Филатова, В.М. Провоторов // сб. трудов VI научно–образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (г. Грозный, 2016 г.). – С.158.

18. Филатова Ю.И. Перспективы использования антиоксидантов в терапии бронхиальной астмы / Ю.И. Филатова // Молодой ученый. — 2014. — №17. — С. 213–217.

19. Провоторов В.М. Влияние антиоксидантной терапии на перекисное окисление липидов у пациентов с бронхиальной астмой / В.М. Провоторов, Ю.И. Филатова // сб. трудов XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания, 2016.– С. 23–24.

20. Антиоксидантная терапия у больных терапевтически резистентной бронхиальной астмой / Провоторов В.М., Будневский А.В., Филатова Ю.И. // Земская медицина – от традиций к инновациям. К 150–летию земской медицины в России: сб. статей IV Конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX конф. врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 266–269.

21. Патент № 2603468 Российская Федерация. Способ выбора длительности курса терапии церулоплазмином у пациентов с бронхиальной астмой. Патент на изобретение / В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Ю.И. Филатова; патентообладатель ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Заявл. 10.08.2015;опубл.27.11.2016 // Бюл. № 33.