

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Филатова Юлия Игоревна

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

14.01.25 – пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Воронеж – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Современные представления о механизмах развития бронхиальной астмы.....	12
1.2. Патогенетическое значение оксидативного стресса при бронхиальной астме.....	18
1.3. Значение антиоксидантной терапии при бронхиальной астме.....	28
1.4. Характеристика антиоксиданта церулоплазмينا и его применение в пульмонологии.....	31
1.5. О применении методов фототерапии при лечении больных бронхиальной астмой.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Дизайн исследования.....	39
2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	42
2.3. Методы исследования.....	46
2.3.1. Спирометрия.....	46
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	47
2.3.2.1. Метод определения малонового диальдегида.....	47
2.3.2.2. Метод определения супероксиддисмутазы.....	48
2.3.2.3. Метод определения сульфгидрильных групп.....	49
2.3.2.4. Метод определения метгемоглобина.....	50
2.3.2.5. Метод определения карбоксигемоглобина.....	50
2.3.3. Исследование качества жизни пациентов с бронхиальной астмой.....	51
2.3.4. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы.....	53

2.4. Методы антиоксидантной терапии пациентов с бронхиальной астмой.....	53
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1. Оценка показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов с бронхиальной астмой на фоне коррекции оксидативного стресса	58
3.2. Динамика клинических проявлений у пациентов с бронхиальной астмой на фоне коррекции оксидативного стресса.....	69
3.3. Динамика спирометрических показателей пациентов с бронхиальной астмой на фоне коррекции оксидативного стресса.....	82
3.4. Динамика качества жизни больных бронхиальной астмой на фоне коррекции оксидативного стресса.....	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	109
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ – антиоксидантная защита

АФА – активные формы азота

АФК – активные формы кислорода

БА – бронхиальная астма

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЛ – гидроперекиси липидов

ДК – диеновые конъюгаты

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИЛ-4, -5, -9, -13, -33 – интерлейкин-4, -5, -9, -13, -33

КоQ10 – коэнзим Q10

МДА – малоновый диальдегид

МОС – максимальная объемная скорость

НИКС – неполяризованный импульсный красный свет

ОС – оксидативный стресс

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОС – пиковая объемная скорость

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТХУ – трихлоруксусная кислота

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФНО- α – фактор некроза опухолей альфа

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦП – церулоплазмин

АСТ™ – Asthma Control Test™

ВР – Bodily Pain

GINA – Global Initiative for Asthma

GH – General Health

Ig E – иммуноглобулин E

lq – нижний квартиль

Me – медиана

MH – Mental Health

PF – Physical Functioning

RE – Role Emotional

RP – Role-Physical Functioning

SF – Social Functioning

SF-36 – The Short Form-36

uq – верхний квартиль

VT – Vitality

ВВЕДЕНИЕ

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 % [20,241].

Согласно данным Российского Респираторного Общества, в РФ распространенность БА среди детей варьирует от 5,6 до 12,1 %, среди взрослых – от 5,6 до 7,3 %. Кроме того, в последние годы наблюдается рост заболеваемости и тенденция к увеличению числа больных с тяжелым течением БА [3].

Актуальной проблемой является формирование стероидорезистентности [76,192], которая развивается у 5-10% больных БА [72,204].

БА – это хроническое воспалительное заболевание, в патогенезе которого принимают участие многие клетки и структурные элементы бронхов [20]. Согласно данным многочисленных исследований, одним из патогенетических механизмов развития данного заболевания 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) [11,39,152,153,169,211,224]. 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 [123].

Основным фактором, ограничивающим накопление и патологическое воздействие свободных радикалов, является система функционально

взаимосвязанных антиоксидантных ферментов. Данные показатели снижены у больных БА [83,146,188]. Гиперпродукция свободнорадикальных метаболитов на фоне недостаточности антиоксидантной защиты (АОЗ) приводит к формированию персистирующего ОС [8], что играет важную роль в повторении эпизодов обструкции дыхательных путей [219].

Таким образом, повышение уровня АФК имеет важное значение в усилении воспаления при БА. Возможно, именно с этим механизмом связана резистентность к базисной терапии [21]. Однако, чтобы оказать такое влияние, АФК должны преодолеть систему АОЗ. Поэтому применение антиоксидантов может быть эффективным в лечении больных БА [145,197].

Главным внеклеточным антиоксидантом крови является церулоплазмин (ЦП), который на 50% снижает перекисное окисление липидов (ПОЛ) вследствие перехватывания и инактивации супероксидного радикала, оказывает мощный противовоспалительный эффект [52,116], обладает антигипоксическими свойствами [42,115,136]. ЦП, связывая медь, тормозит Cu^{2+} -стимулируемое образование АФК [61]. В сыворотке крови ЦП в сочетании с трансферрином формирует систему, определяющую содержание ионов железа [114,135]. Кроме того, установлено, что ЦП взаимодействует с 5-липоксигеназой и угнетает синтез лейкотриенов в нейтрофилах [18].

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

Кроме того, в лечении больных БА значительное внимание уделяется немедикаментозным методам [32,41,53,80]. Одним из немедикаментозных методов коррекции ОС является использование неполяризованного импульсного красного света (НИКС), который оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие [118].

Степень разработанности темы. В литературе встречаются данные о благоприятном влиянии антиоксидантной терапии на клиническое течение БА [46,69,99,120]. 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.Современные представления о механизмах развития бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) является актуальной медико-социальной проблемой. По данным ВОЗ, в мире около 300 млн. больных БА, при этом заболеваемость продолжает увеличиваться [20]. В Российской Федерации распространенность БА среди детей варьирует от 5,6 до 12,1 %, среди взрослых – от 5,6 до 7,3 % [3].

На современном этапе, несмотря на успехи в терапии БА, контроль заболевания остается на низком уровне. Согласно результатам исследования REALISE (REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience), в Европе у 45,1% больных БА была неконтролируемой [227]. По данным многоцентрового наблюдательного исследования контроля над астмой (НИКА), в России у 42 % больных отмечена неконтролируемая БА [7].

Актуальной проблемой является формирование стероидорезистентности [76,192], которая развивается у 5-10% больных БА [72,204].

Согласно определению экспертов GINA (2014), БА – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и определяющееся наличием респираторных симптомов (хрипы, ощущение заложенности в грудной клетке, затрудненное дыхание, кашель), которые варьируют по времени и интенсивности, а также сопровождаются вариабельной бронхиальной обструкцией. Различают следующие фенотипы БА: аллергическая БА, неаллергическая БА, БА с поздним началом, БА у больных с ожирением, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей [241]. Воспаление дыхательных путей имеет место при всех формах БА и является персистирующим [104]. Кроме того, в стенках бронхов выявляются

структурные изменения, характеризующиеся как процесс ремоделирования [127].

В развитии хронического воспаления участвуют различные клетки и медиаторы [104].

Эозинофилы – центральные эффекторные клетки, участвующие в поражении иммунокомпетентных клеток и эпителия бронхов при БА [87,237]. Они являются источником цитокинов, которые приводят к активации эпителиальных и мезенхимальных клеток, ремоделированию дыхательных путей [194,196], а также продуцируют АФК [175].

Тучные клетки продуцируют провоспалительные медиаторы [195,206]. Гистамин, лейкотриены, простагландин D₂ вызывают бронхоспазм [207]. Различные липидные медиаторы, хемокины, цитокины и ферменты взаимодействуют с гладкомышечными клетками дыхательных путей, вызывая гиперреактивность бронхов при воздействии констриктивных стимулов и пролиферацию [234], имеют важное значение в формировании неконтролируемой тяжелой БА [173,205]. Кроме того, тучные клетки играют роль в структурных изменениях дыхательных путей [156], таких как повышенный ангиогенез бронхов при ремоделировании [161].

Т-лимфоциты – естественные киллеры, экспрессирующие инвариантный рецептор Т-клеток (iNKT-клетки), и Т-хелперы 2 типа [104,154] высвобождают цитокины, которые модулируют воспаление дыхательных путей [177,200]. Считается, что Th-2-воспаление, опосредованное ИЛ-4,-5,-13, является центральным механизмом, лежащим в основе БА [245]. ИЛ-4,-5,-9,-13 способствуют продукции IgE В-лимфоцитами [104]. При изучении содержания естественных натуральных киллеров в крови больных атопической БА было выявлено увеличение количества активированных NK-клеток и достоверный прирост количества активированных В-лимфоцитов [89].

Дендритные клетки играют важную роль в Th2-дифференцировке CD4⁺ Т-клеток в ответ на воздействие аэроаллергенов. Установлено, что они

имеют решающее значение для поддержания эозинофильного воспаления дыхательных путей, а также регулируют накопление и активацию Th-2 клеток в легких [198]. Различают миелоидные и плазмоцитоидные дендритные клетки, различающиеся по экспрессии CD11 и b2-интегрина. В результате исследования содержания дендритных клеток в бронхоальвеолярном лаваже у больных БА установлено, что оба субкласса привлекаются в легкие при контакте с аллергеном, но превалируют плазмоцитоидные [235].

Альвеолярные макрофаги активируются под действием аллергенов при участии рецепторов к IgE и выделяют медиаторы, усиливающие воспаление [20,243]. Тромбоксан, тромбоцитаактивирующий фактор, простагландины, продуцируемые макрофагами, определяют развитие поздней фазы аллергических реакций. Кроме того, свободные радикалы после антигенного воздействия выделяют преимущественно макрофаги, что приводит к повреждению бронхов [119]. Установлено, что данные клетки способны модифицировать функциональную активность (выполнять роль провоспалительных или противовоспалительных агентов) в зависимости от тканевого микроокружения, формируя фенотипы M1 и M2. В патогенезе БА ключевую роль играет фенотип M2, интегрированный в Th-2 иммунный ответ [81,111,245].

Предполагается, что нейтрофилы играют роль при обострении БА и тяжелом течении заболевания, а также обуславливают развитие стероидорезистентности [21,112,155]. Между тем известно, что их повышение может быть обусловлено действием глюкокортикостероидов (ГКС) [247]. Данные клетки могут способствовать развитию гиперреактивности бронхов и значительному повреждению дыхательных путей [90].

Имеются данные об участии тромбоцитов в патогенезе БА [225]. Установлено, что тромбоциты оказывают влияние на активацию и функции клеток иммунной системы при воспалении, продуцируют медиаторы,

влияющие на проницаемость сосудов и тонус гладкой мускулатуры [199], модифицирующие иммунные реакции [119]. К наиболее важным медиаторам относятся тромбоксан, β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4, серотонин. Обнаружены изменения экспрессии поверхностных молекул, агрегации, адгезии тромбоцитов при БА. Установлено, что тромбоциты принимают участие в развитии воспаления, бронхоспазма, гиперреактивности бронхов и ремоделировании дыхательных путей [189].

Структурные элементы бронхов, продуцируя провоспалительные медиаторы, способствуют персистенции воспалительного процесса [104].

Клетки бронхиального эпителия в ответ на раздражающее воздействие вирусов, поллютантов, ингаляционных аллергенов выделяют цитокины, хемокины, липидные медиаторы [104,240], а при воздействии гистамина продуцируют большое количество АФК, что способствует формированию ОС, ассоциированного с БА [185].

Эндотелий сосудов бронхов участвует в миграции клеток воспаления из сосудов в дыхательные пути [104]. Установлено наличие эндотелиальной дисфункции при БА, ассоциированной с системным воспалением, бронхиальной обструкцией и гипоксией [6].

Фибробласты и миофибробласты вырабатывают коллаген и протеогликаны, участвующие в ремоделировании дыхательных путей, а также продуцируют факторы роста тучных и стволовых клеток, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [104].

Установлено, что при БА отмечается значительное увеличение массы гладкомышечных клеток бронхов, которые, дополнительно к сократительным свойствам, способствуют воспалению путем секреции медиаторов, активации воспалительных клеток, таких как тучные клетки и Т-лимфоциты [159,226].

Нервные волокна бронхов высвобождают воспалительные нейропептиды (субстанция Р, нейрокинины, пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интестинальный пептид). Холинэргические

нервы активируются под воздействием триггеров и вызывают бронхоспазм и гиперсекрецию слизи. Вследствие воздействия медиаторов воспаления на чувствительные нервы возникают кашель и ощущение заложенности в грудной клетке [214]. Нейропептиды – важные регуляторы иммунного ответа, которые усугубляют хроническое воспаление в бронхах [2].

Установлено, что уровень цитокинов и хемокинов является предиктором степени тяжести астматического воспаления, уровня контроля над БА, ответа на проводимую терапию [165].

Цитокины играют важную роль в инициации и персистенции воспаления в дыхательных путях, а также определяют выраженность воспалительного ответа при БА [151]. Под действием провоспалительных интерлейкинов происходят динамические морфологические изменения в слизистой оболочке бронхов, такие как утолщение базальной мембраны, разрушение эпителиального пласта, нарушение трофики [63]. К наиболее важным цитокинам относятся ИЛ-1 и ФНО- α , усиливающие воспаление, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, который увеличивает продолжительность жизни эозинофилов в дыхательных путях. К вырабатываемым Th2-клетками цитокинам относятся: ИЛ-5, необходимый для дифференцировки и увеличения продолжительности жизни эозинофилов, ИЛ-4, играющий важную роль в дифференцировке по Th-2-клеточному пути, ИЛ-13, участвующий в образовании IgE [104], ремоделировании дыхательных путей [105]. Кроме того, ИЛ-13 приводит к повышению содержания АФК в бронхах [190]. ИЛ-4 и ИЛ-13 оказывают многостороннее воздействие на молекулярные механизмы развития стероидорезистентности [72]. ИЛ-33 имеет решающее значение в развитии аллергической сенсибилизации и воспаления [167], а также прогрессировании воспаления с участием IgE [187].

Хемокины выделяются преимущественно клетками бронхиального эпителия и участвуют в накоплении клеток воспаления в дыхательных путях [209]. Эотаксин вызывает накопление эозинофилов, тимусаактивирующие

регуляторные хемокины и макрофагальные хемокины способствуют накоплению Т-хелперов 2 типа [112]. Изменения в системе хемокинов при БА могут рассматриваться в качестве биомаркеров данного заболевания [33].

Лейкотриены (ЛТС_4 , ЛТD_4 , ЛТЕ_4) являются мощными бронхоконстрикторными агентами и провоспалительными медиаторами, участвуют в ремоделировании дыхательных путей [181,201,216], способствуют увеличению сосудистой проницаемости [246], вызывают усиление отека и повышение секреции слизи с нарушением клиренса [48]. Лейкотриен A_4 (ЛТА_4) является промежуточным продуктом функционирования ферментной системы 5-липоксигеназы. Это нестабильный эпоксид, который, соединяясь с глутатионом, превращается в цистеиновый лейкотриен C_4 (ЛТС_4) или неэнзиматическим путем переходит в дигидроксикислый лейкотриен B_4 (ЛТВ_4). ЛТС_4 (при помощи g-глутамилтрансферазы) переходит в ЛТD_4 , далее (с помощью дипептидаз) – в ЛТЕ_4 , который затем подвергается метаболизму. К синтезу ЛТС_4 способны базофилы, эозинофилы, альвеолярные макрофаги и тучные клетки [47]. Он превалирует среди продуктов тучных клеток, активированных комплексом «аллерген–IgE» [106,223]. ЛТВ_4 синтезируется преимущественно нейтрофилами. Главное действие ЛТВ_4 состоит в привлечении и активации клеток, которые участвуют в воспалении [47]. ЛТВ_4 играет важную роль в развитии гиперреактивности дыхательных путей при тяжелой БА [144] и является биомаркером воспаления дыхательных путей [202].

Оксид азота синтезируется эпителиальными клетками бронхов [217], может применяться для диагностики БА и оценки эффективности лечения, т. к. доказана его взаимосвязь с наличием воспаления в бронхах [171]. Данное вещество является маркером аллергического воспаления [87], его уровень коррелирует с эозинофильным воспалением дыхательных путей [213].

Простагландин D_2 обладает бронхоконстрикторным действием, вырабатывается преимущественно тучными клетками и участвует в привлечении Т-хелперов 2 типа в дыхательные пути [104].

Важным медиатором в патофизиологии БА является гистамин, который способствует развитию воспаления и бронхоспазма [104,236], а также участвует в ремоделировании дыхательных путей [178,183,184]. Имеются данные, свидетельствующие о включении гистамина в патогенез БА через усиление генерации АФК эпителиальными клетками бронхов [185].

1.2. Патогенетическое значение оксидативного стресса при бронхиальной астме

Современная концепция о значении оксидантно-антиоксидантной системы рассматривает образование АФК как естественный процесс в клетках, необходимый для формирования биологической сигнальной системы – «redox signaling», а также ряда других физиологических функций [137]. При патологических процессах происходит усиление генерации АФК, таких как свободные радикалы (супероксидный анион-радикал, радикалы гидроксила и монооксида азота) и нерадикальные прооксиданты (синглетный кислород, пероксид водорода, гипохлорит, липогидропероксиды), и АФА (оксид азота, пероксинитрит, оксиды азота других валентностей) [123]. Токсическое воздействие прооксидантов предотвращается вследствие функционирования АОЗ [27]. К основным неферментативным антиоксидантам легких относят глутатион, витамины С и Е, бета-каротин, мочевую кислоту, а к ферментативным – СОД, каталазу и пероксидазы [230]. АФК оказывают патологическое воздействие на дыхательные пути при содержании в избыточном количестве и/или при минимизации АОЗ [182,238].

ОС определяется как дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными процессами в дыхательных путях. Это динамичный и непрерывный процесс [186], способствующий развитию многочисленных патологических состояний [223].

Наиболее важную роль ОС играет в молекулярных механизмах заболеваний легких [39,113,147,160,162,179,222,229,233,239]. Высокая подверженность респираторной системы воздействию ОС обусловлена анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, а также экзогенными (микроорганизмы, поллютанты) и эндогенными (макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, митохондриальное и микросомальное окисление, мутации генов, метаболиты арахидоновой кислоты, ксантиноксидаза) факторами активации свободнорадикальных процессов. В легких происходит контакт тканей с кислородом, который является как инициатором, так и участником окисления. Легочная ткань богата ненасыщенными жирными кислотами, являющимися субстратом ПОЛ. При воспалении альвеолярные макрофаги, как и другие фагоцитирующие клетки, активируются и вырабатывают АФК, инициирующие ПОЛ [31,122].

Многие ученые отмечают, что БА - патология, ассоциированная с ОС [152,153,169,211,224,228]. Р.К. Калматов и соавт. (2015) считают, что ОС является ключевым механизмом в развитии БА [39].

ОС у больных БА формируется вследствие инфильтрации дыхательных путей клетками воспаления, нарушений метаболизма, высокого уровня прооксидантов окружающей среды [186]. Воздействие поллютантов вызывает образование АФК [152,166]. Доказано снижение активности СОД в сыворотке под влиянием экспозиции табачного дыма [163]. Выявлена ассоциация между ухудшением течения БА и воздействием твердых частиц сжигаемого ископаемого топлива, которые способствуют формированию ОС, индуцированного АФК [145]. При наличии в окружающей среде солей марганца и ванадия наблюдается интенсификация ПОЛ и минимизация ресурсов антиоксидантной системы у больных БА, что ассоциировано с высоким уровнем сенсibilизации [66]. Воздействие антигенов окружающей среды стимулирует гиперпродукцию АФК через аномальное функционирование ДНК, белков и липидов, что проявляется усилением гиперреактивности и воспаления бронхов [211]. Следует отметить, что у

больных БА отмечается усиленная воспалительная реакция на ОС, индуцированный загрязнением воздуха [150]. Исследования генотипа выявили генетический полиморфизм, обуславливающий индивидуальную чувствительность к поллютантам, вызывающим ОС [166]. Доказано, что ингаляции озона вызывают ОС и повреждение дыхательных путей [191].

Установлена достоверная связь между дефицитом витамина D, ОС и развитием БА [59,141,232]. Предполагается, что ОС, индуцированный ацетилсалициловой кислотой, является патогенетической основой развития аспирина-индуцированной БА [193]. Усиление процессов свободнорадикального окисления является одним из механизмов чрезмерной бронхоконстрикторной реакции на холод, о чем свидетельствует корреляционная связь между степенью сужения дыхательных путей под воздействием холодного воздуха и показателями ОС [131].

ОС является важным фактором инициации и усиления воспаления в дыхательных путях. Под воздействием ОС происходит активация транскрипционного фактора NF-κB – мощного индуктора провоспалительных генов [166]. Кроме того, ОС может модифицировать соотношение ацетилирование/деацетилирование белков-гистонов, обеспечивая доступ для фактора транскрипции ДНК, что ведет к усилению экспрессии генов, контролирующих синтез провоспалительных медиаторов в различных клетках органов дыхания. Таким образом, ОС может привести к изменению баланса между экспрессией генов провоспалительных медиаторов и антиоксидантных ферментов в пользу медиаторов воспаления [230].

При состоянии ОС отмечаются глубокие изменения в метаболизме белков, жиров, нуклеиновых кислот, углеводов, водно-электролитном обмене, которые могут являться причиной тяжелых повреждений тканей [27]. АФК и АФА инактивируют антипротеазы, формируя дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз. Окислительное повреждение гликопротеинов и протеинов приводит к инактивации ферментов, модификации активности

рецепторов. 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 [123]. Установлено, что ОС способствует дисфункции, цитолизу и апоптозу эпителиальных клеток бронхов [90], повышенному высвобождению ЛТС₄ из тучных клеток [223]. АФК активируют чувствительные С-волокна, обуславливая развитие кашля [149].

По современным литературным данным, ОС является одной из причин формирования стероидорезистентности у больных БА [157,218]. Дисбаланс в системе «перекисное окисление - антиоксидантная защита» приводит к снижению активности гистондеацетилазы и повышению образования цитокинов [203]. Перекись водорода снижает ядерную транслокацию глюкокортикоидных рецепторов в эпителиальных клетках дыхательных путей [141].

Воздействие ОС при БА обуславливает формирование генотоксичности, выраженной в следующих системных эффектах: одинарные и двойные разрывы нитей ДНК, оксидативное повреждение ДНК, повреждение белков и образование микроядер. Данные эффекты дестабилизируют хромосомы, что является причиной других заболеваний. Следовательно, у пациентов с БА повышен риск возникновения сопутствующей патологии [190].

Предполагается, что ОС может быть общим патогенетическим механизмом, обуславливающим взаимное отягощение и прогрессирование бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний [79], что детерминирует прогноз и тяжесть БА [103]. Системный ОС обуславливает повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных БА [8,219]. Снижение АОЗ и системное воспаление являются важными факторами, способствующими ремоделированию правого желудочка с развитием его

дилатации. Активация ПОЛ, уменьшение активности СОД, бронхиальная обструкция, гипоксия относятся к значимым факторам риска формирования гипертрофии правого желудочка. Установлено, что ОС способствует развитию диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных среднетяжелой и тяжелой БА при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний [6].

ОС способствует как формированию, так и поддержанию дисфункции эндотелия у больных БА [96]. Показано, что функциональное состояние эндотелия нарушено у 63% больных со среднетяжелым и 74% – с тяжелым течением БА [6].

По данным литературы, в патогенезе БА важное значение имеют изменения структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов, обусловленные гиперактивацией перекисного окисления фосфолипидов мембран [1]. Показана достоверная связь данных изменений и показателей свободнорадикального окисления при БА [129]. Накопление продуктов ПОЛ в мембранах увеличивает микровязкость фосфолипидов, что является основной причиной повышения ригидности мембран. В патогенезе гипоксии при тяжелой БА значительную роль играют выраженные изменения структуры мембран эндотелиальных клеток, что сопровождается формированием трансмембрального барьера при доставке кислорода от гемоглобина эритроцитов к клеткам тканей. В результате исследования, проведенного Н.Б. Кармен и соавт. (2011), было установлено, что как на амбулаторном, так и стационарном этапе базисная терапия не достаточно эффективна в плане коррекции данных нарушений, о чем свидетельствует то, что у некоторых пациентов не удалось достигнуть полного контроля БА [40,41].

На экспериментальной модели показано, что дисбаланс оксидантной и антиоксидантной систем в бронхах возникает на ранних этапах развития БА [50]. Установлено, что ОС участвует как в развитии обострения БА [141,142], так и в персистенции воспаления в бронхах. Гиперпродукция

свободнорадикальных метаболитов на фоне недостаточности АОЗ организма приводит к формированию персистирующего ОС [8], что играет важную роль в повторении эпизодов обструкции дыхательных путей [219].

По наблюдениям специалистов, ОС в дыхательных путях ассоциирован с тяжелым течением БА [186,203]. Кроме того, ОС наблюдается при легкой интермиттирующей БА (после воздействия аллергена) [220]. Отмечено усиление выраженности ОС с увеличением степени тяжести заболевания [232]. Дисбаланс в системе «перекисное окисление-антиоксидантная защита» адекватно отражает степень бронхиальной обструкции при БА [8]. По мнению ряда исследователей, оценка показателей ОС может применяться с целью мониторингирования течения БА [211]. Кроме того, предполагается, что снижение ОС улучшает прогноз заболевания [25].

Установлено, что биохимические нарушения предшествуют морфологическим изменениям в легких. У больных БА по сравнению со здоровыми людьми происходит усиление пероксидации в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Увеличено содержание МДА – конечного продукта ПОЛ. Выявлена активация свободнорадикальных процессов при утяжелении БА, что связано с усилением генерации АФК лейкоцитами, альвеолярными макрофагами, тучными клетками [44]. Выявлено снижение антиоксидантной и повышение прооксидантной активности бронхоальвеолярной лаважной жидкости по мере увеличения степени тяжести заболевания [125].

Об активации ПОЛ при обострении БА свидетельствует повышение концентрации МДА в нейтрофилах. Установлено увеличение концентрации нитрит-анионов при обострении БА в конденсате выдыхаемого воздуха [84], нейтрофилах и мононуклеарах. Накопление промежуточных продуктов ПОЛ сопряжено со снижением активности пероксидазы. Наибольшая степень дестабилизации цитомембранных процессов, в том числе ПОЛ, отмечается при тяжелом течении заболевания. Сохраняющееся повышение уровня МДА в фазу ремиссии указывает на замедленную нормализацию внутриклеточных

биохимических процессов по сравнению с улучшением клинической симптоматики и является структурной базой повышенного потенциального риска развития воспаления даже при минимальном воздействии патологических агентов [35,88].

О. Emin et al. (2015) предположили, что сниженный уровень параоксоназы 1 и повышенный общий оксидантный статус могут являться маркерами неконтролируемой БА у детей [168].

В исследовании S.H. Fatani (2014) отмечено снижение общей антиоксидантной емкости и уровня восстановленного глутатиона при БА, наиболее выраженное при приступах БА. Кроме того, наблюдалось повышение содержания МДА. Выявлено, что уровень общих антиоксидантов крови обратно пропорционален тяжести БА [174].

У больных БА отмечается повышенная концентрация перекиси водорода в конденсате выдыхаемого воздуха, высокий уровень МДА в сыворотке крови при легком персистирующем и среднетяжелом течении БА. Концентрация перекиси водорода в конденсате выдыхаемого воздуха отрицательно коррелирует с MOC_{50} ($r=-0,54$; $p<0,001$) и ОФВ_1 ($r=-0,36$; $p<0,05$). При БА средней тяжести отмечалось увеличение диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов (ГЛ) и снижение уровня ЦП относительно группы здоровых лиц, однако различия статистически не значимы. С увеличением степени тяжести заболевания отмечается повышение уровня перекиси водорода и ДК в выдыхаемом воздухе, МДА в сыворотке крови, снижение содержания витамина Е. Кроме того, при среднетяжелом течении БА отмечалось увеличение показателя соотношения ПОЛ/АОЗ ($\text{ДК+ГЛ+МДА} / \text{Витамин Е+ЦП}$) в сравнении с группой здоровых лиц. Установлена прямая корреляционная связь между ОФВ_1 и уровнем ЦП в сыворотке крови при БА. При изучении зависимости показателей оксидантно-антиоксидантного статуса в зависимости от уровня контроля БА показано, что при неконтролируемой БА отмечается более высокое содержание перекиси водорода в конденсате выдыхаемого воздуха, чем при

частично контролируемой. Выявлен более высокий уровень МДА и более низкое содержание витамина Е, а также увеличение показателя ПОЛ/АОЗ у больных с неконтролируемой БА относительно группы здоровых лиц [45].

Установлено, что интенсификация процессов ПОЛ при тяжелой БА ассоциирована с более высокой реактивностью бронхов и чувствительностью к гистамину, чем при БА средней тяжести [132].

Проводилось исследование, в ходе которого определяли плазменный уровень МДА как индикатора ОС, а также уровень глутатиона как показателя АОЗ. Установлено повышенное содержание МДА и сниженный уровень глутатиона у пациентов с БА относительно группы здоровых лиц, что свидетельствует о выраженном ОС, усиливающимся по мере увеличения степени тяжести заболевания [221].

Сходные данные были получены при исследовании уровня МДА и восстановленного глутатиона в конденсате выдыхаемого воздуха. Отмечено повышение содержания МДА и снижение восстановленного глутатиона у больных БА в сравнении с группой здоровых лиц [222].

Многие авторы указывают, что содержание монооксида углерода в выдыхаемом воздухе является биомаркером ОС и воспаления дыхательных путей. Данный показатель увеличивается при БА, однако его количество лишь частично отражает степень тяжести заболевания и уровень контроля [143,170,176].

М. Jesenac et al. (2014) установили, что содержание монооксида углерода как показателя аллергического воспаления и ОС в выдыхаемом воздухе при БА выше, чем у здоровых, а при обострении выше, чем при контролируемой БА [172].

Другие исследователи определили повышенное содержание 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха как показателя ОС [202,231].

Отмечены сильные и достоверные корреляционные связи уровня метгемоглобина с активностью свободнорадикального окисления [75]. По данным М.Т. Луценко и соавт. (2008), гипоксия тканей слизистой оболочки

бронхов вследствие высокого содержания метгемоглобина при БА приводит к деструктивным процессам и усилению обструкции дыхательных путей [62].

По некоторым данным, наиболее интенсивное ПОЛ отмечается при астматическом статусе и в период приступа астмы при тяжелом течении заболевания, однако обнаруживает тенденцию к снижению после приступа и курса лечения. У больных в состоянии максимального клинического улучшения количество фосфолипидов, липидных перекисей, токоферола, СОД не достигает нормальных величин. Следовательно, усиление ПОЛ участвует в патогенезе не только приступа БА, но и самого заболевания [4].

Согласно результатам исследования Т.А. Мальцевой и соавт. (2014), нарушения в системе «ПОЛ-АОЗ» при БА выражены в повышении уровня МДА, снижении активности СОД, что сопряжено с усилением ОС и свободнорадикальным повреждением дыхательных путей [139].

Отмечено повышение уровня свободных радикалов и метгемоглобина, косвенно характеризующего ПОЛ, на фоне достоверного снижения содержания основных антиоксидантов эритроцитов (каталаза, СОД) и плазмы (ЦП, трансферрин) у больных БА [61]. Индекс «Метгемоглобин/СОД» достоверно повышен у больных атопической БА и аспириновой триадой. Выявлена отрицательная корреляция между содержанием ЦП и С-реактивного белка при БА [51].

У больных БА увеличены базальный и стимулированный показатели генерации АФК альвеолярными макрофагами. Установлено, что при обострении заболевания альвеолярные макрофаги активизируются в большей степени, чем лейкоциты периферической крови [19].

При анализе альвеолярных макрофагов у больных БА были получены следующие данные: супрессия антиоксидантной способности, гиперактивность ПОЛ, проявление процессов генерации перекисей. Во время ремиссии заболевания содержание продуктов ПОЛ снижалось, но не до нормальных величин [31].

Известно, что процессы ПОЛ изменяются фазно с сезоном года. Интенсивность ПОЛ у больных БА ниже в летне-осенний период, но выше нормальных показателей. Развитие обострения сопровождается максимальной активацией ПОЛ и уменьшением активности антиоксидантных ферментов [49].

Система функционально взаимосвязанных антиоксидантных ферментов является основным фактором, который ограничивает патологическое воздействие свободных радикалов. Установлено снижение данных ферментов при БА, при этом общая оксидантная активность плазмы повышена приблизительно в 12 раз. Разнонаправленность изменений общей антиоксидантной активности в эритроцитах и общей оксидантной активности в плазме обуславливает почти 100-кратное повышение оксидантно/антиоксидантного индекса, что является показателем системного ОС у больных БА [83].

Установлено, что усиление ПОЛ и снижение антиоксидантной активности способствуют ухудшению бронхиальной проходимости [94]. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА были выявлены статистически значимые отрицательные корреляции уровня МДА и показателей ФВД [44].

Аналогичные результаты были получены при выполнении корреляционного анализа между параметрами ПОЛ и степенью обструкции по показателям спирографии. Данные свидетельствовали о существенном влиянии процессов ПОЛ в альвеолярных макрофагах на выраженность бронхообструктивного синдрома [31].

Кроме того, показано, что общая антиоксидантная активность сыворотки крови коррелирует с $ОФВ_1$. Исследователи предполагают, что высокий уровень антиоксидантов крови может служить маркером благоприятного прогноза у больных БА [242].

Другое исследование показало статистически значимые различия между показателями альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина, ЦП,

гемопексина между группами пациентов с БА, ХОБЛ и в контрольной группе. Данные биомаркеры могут быть дополнением к диагностике и лечению респираторных заболеваний [188].

По некоторым данным, у больных БА отмечается снижение уровня глутатионпероксидазы, восстановленного глутатиона, альфа-токоферола и повышение СОД, липидных перекисей, общих нитратов, 8-оксидеоксигуанина как маркера повреждения ДНК. Полученные данные подтверждают наличие ОС, который, по мнению исследователей, является первичным причинным фактором в патогенезе БА [146].

Таким образом, ОС играет важную роль в патогенезе БА. Однако, чтобы оказать такое влияние, АФК должны преодолеть систему антиоксидантной защиты. Поэтому применение антиоксидантов может быть эффективным в лечении больных БА [197].

1.3. Значение антиоксидантной терапии при бронхиальной астме

В литературе значительное внимание уделяется оптимизации терапии БА и возможности повышения качества жизни пациентов [13,14,38,101,102]. Многие ученые отмечают, что лечение, направленное на нормализацию окислительно-восстановительных процессов, является потенциальной стратегией для уменьшения воспаления дыхательных путей, индуцированного ОС [211] и восстановления функции ГКС [160].

Отмечена ассоциация между низким потреблением антиоксидантов и высокой распространенностью аллергии и БА [212].

Е.К. Larkin et al. (2015) провели проспективное исследование, направленное на изучение взаимосвязи между состоянием АОЗ и БА, впервые возникшей у взрослых. Установлено, что содержание в пределах нормальных референсных значений альфа-токоферола и ферментативной активности ацетилгидролазы фактора активации тромбоцитов ассоциированы со снижением риска развития БА. Авторы предполагают, что

данные модифицируемые факторы риска могут быть эффективной стратегией для первичной профилактики БА у взрослых [215].

Многие ученые отмечают, что применение антиоксидантных препаратов в комплексной терапии БА способствует нормализации показателей оксидантно-антиоксидантной системы и улучшению клинического течения заболевания [5,15,93,98,99,130].

Включение в комплексную терапию больных БА мексидола способствует раннему улучшению клинико-лабораторных признаков воспаления, повышению бронхиальной проходимости, оказывает иммуномодулирующее действие. Данные эффекты обусловлены как противоотечным и противовоспалительным действием мексидола, так и его способностью вызывать десенситизацию β -адренорецепторов, повышение насыщения гемоглобина кислородом, модулирование показателей перекисного гомеостаза. Применение мексидола способствует уменьшению частоты обострений БА и длительности госпитализации [15].

По наблюдениям специалистов, терапия с применением N-ацетилцистеина у больных БА с гиперчувствительностью к пыльце деревьев уменьшает выраженность окислительного стресса, препятствуя генерации АФК и АФА в ответ на экспозицию аллергенов [123]. Перспективным направлением является применение N-ацетилцистеина с целью коррекции неблагоприятного воздействия аэрополлютантов окружающей среды на респираторную систему [124].

При включении в комплексную терапию БА эмоксипина отмечается положительная динамика баланса в системе «оксиданты-антиоксиданты» (увеличение содержания витамина Е, снижение уровня ДК и ГЛ), улучшаются параметры ФВД, уменьшается частота приступов удушья, кашля, одышки. Кроме того, отмечено снижение частоты обострений БА [120].

Значительный интерес представляют исследования эффективности коэнзима Q10 (КоQ10) в комплексной терапии БА. КоQ10 является

уникальным антиоксидантом, способным к восстановлению антиоксидантной активности. Показано, что КоQ10 способен предотвращать оксидативное повреждение белков, липидов, ДНК и биологических мембран. Включение КоQ10 в комплексное лечение больных БА способствует снижению дозы применяемых ГКС [43,46].

На фоне комплексной терапии с применением аскорбиновой кислоты, токоферола, мексидола, адекватной диспансеризации и реабилитации отмечено улучшение функциональных показателей кардиореспираторной системы, повышение качества жизни, профилактика респираторных и нереспираторных осложнений у больных БА [69].

Перспективным направлением является сочетание антиоксидантных и фосфолипидных препаратов. Обладая высоким сродством к биомембране клеток, фосфолипиды способны встраиваться в нее, восстанавливая поврежденные участки. Кроме того, увеличивается биодоступность антиоксидантов за счет их включения в липидные комплексы [25,36].

Значительный интерес представляют данные о влиянии дефицита витаминов на клиническое течение БА. Отмечено, что дефицит витамина С ассоциирован с более выраженной симптоматикой БА, снижением показателей ФВД, повышенной реактивностью дыхательных путей [60]. Анализ питания больных впервые выявленной БА с поздним началом показал меньшее потребление водорастворимых и жирорастворимых витаминов, а также микро- и макроэлементов [121]. Отмечено улучшение контроля над БА при назначении диет с антиоксидантами [148,179,180,212], витаминами и донорами метильных групп [164,208].

В эксперименте 5-аминосалициловая кислота уменьшает ОС при БА [142]. Проведено клиническое исследование, которое показало, что комплексная терапия с включением холина способствует снижению ОС при БА [158]. Интервальная гипоксическая тренировка и энтеральная оксигенотерапия улучшает состояние больных БА, способствует уменьшению ПОЛ и активирует антиоксидантную систему, что

подтверждается снижением содержания МДА, увеличением СОД и глутатионпероксидазы в крови [12].

Установлено, что генетические вариации могут влиять на восприимчивость больных БА к ОС и на то, в какой степени могут быть эффективны антиоксиданты в лечении конкретного пациента [210,212].

1.4. Характеристика антиоксиданта церулоплазмينا и его применение в пульмонологии

ЦП – это медьсодержащий фермент, относящийся к альфа-2-глобулиновой фракции крови [16,116,136]. ЦП связывает 95% общего количества меди сыворотки [65]. Печень является главным депо этого элемента и местом синтеза ЦП [116].

Физиологическая роль ЦП связана с его участием в метаболизме железа, транспорте меди, регуляции агрегационных свойств тромбоцитов, кроветворении. Защитная функция ЦП заключается в антиоксидантной, антирадикальной и антигипоксической роли, что, в итоге, реализуется в антигипоксическом эффекте [42].

ЦП – основной внеклеточный антиоксидант крови, который ингибирует ПОЛ на 50% вследствие инактивации супероксидного радикала; оказывает противовоспалительное действие, являясь антиоксидантом-перехватчиком в очаге воспаления, где фагоцитирующие клетки выделяют большое количество АФК; осуществляет транспорт меди, доставляя ее в ткани для синтеза цитохром-С-оксидазы и других ферментов; участвует в регуляции функций биогенных аминов; является стимулятором кроветворения [52,116].

Установлено, что повреждения, инициированные АФК, преимущественно локализуются в местах нахождения ионов металлов с переходной валентностью, в первую очередь, железа и меди [64]. По некоторым данным, ионы меди являются катализаторами

свободнорадикальных процессов. ЦП, связывая медь, тормозит Cu^{2+} -стимулируемое образование АФК [61]. В сыворотке крови ЦП в сочетании с трансферрином формирует антиоксидантную систему, которая регулирует содержание восстановленных ионов железа. Общая антиокислительная активность сыворотки в отношении Fe-индуцированного ПОЛ, в основном, определяется содержанием данных ферментов. Из трансферрина, связанного с трансферриновым рецептором (при наличии восстановителей) высвобождается Fe^{2+} , которое поступает в пул свободного железа и затем, окисляясь, депонируется в ферритине. Ионы Fe^{2+} окисляются церулоплазмином в Fe^{3+} , связываются апоферритином и транспортируются в крови [114,135].

ЦП является поливалентным окислителем (оксидазой) [17]. При этом окисление происходит без выброса потенциально токсичных промежуточных форм кислорода [244].

Показано дозозависимое действие препарата на ПОЛ плазмы крови здоровых доноров, выражающееся как в ингибирующем, так и в стимулирующем эффекте. Так, при внесении в реакционную систему церулоплазмينا в низких концентрациях (50, 100, 200 мкг/мл) наблюдалось снижение хемилюминесцентного сигнала соответственно на 8,6; 11,7; 17,1% по отношению к контролю. Однако в более высокой дозе – 250 мкг/мл – препарат вызывает увеличение интенсивности ПОЛ на 6,3% по сравнению с контролем [95]. Вместе с тем, в литературе есть указания на отсутствие корреляции между количеством введенного ЦП и ферментативной активностью плазмы. Установлено, что после введения ЦП внутривенно оксидазная активность плазмы увеличивается, но через 4 ч после инъекции наблюдается ее резкое снижение. Активность плазмы не зависит от присутствия экзогенного ЦП. Таким образом, наблюдается регуляция ферментативной активности ЦП. Предполагается, что существует оптимальный физиологический уровень этого параметра, превышение которого является потенциально вредным для организма [26].

Проводилось исследование образования комплексов ЦП с белками серпроцединами: азуроцидином, нейтрофильной эластазой, катепсином G и протеиназой-3. Показано, что серпроцедины угнетают оксидазную активность ЦП, при этом наибольшее влияние оказывает азуроцидин [37]. Комплексы с ЦП также образуют лактоферрин и миелопероксидаза [34].

Установлено, что ЦП взаимодействует с 5-липоксигеназой (ключевым ферментом образования лейкотриенов) и в дозе выше 50 мкг/мл угнетает синтез лейкотриенов в нейтрофилах [18].

На основе взаимодействия ЦП с неомицином предложен двухстадийный хроматографический метод, позволяющий получить данный препарат из плазмы крови [23].

В литературе имеются указания на эволюционную связь медьсодержащих белков, в том числе ЦП, с воспалением и коагуляцией [9].

Показано снижение проагрегантных свойств тромбоцитов и стабилизация мембран эритроцитов при воздействии ЦП [28-30,134].

ЦП, оказывая влияние на интенсивность процессов свободнорадикального окисления в тромбоцитах, может прямо или косвенно изменять их функциональную способность. Изучение липопероксидации под действием ЦП показало достоверное уменьшение уровня общих и промежуточных продуктов ПОЛ, снижение содержания МДА. Общая антиокислительная активность имела тенденцию к увеличению. Введение ЦП достоверно повышало активность СОД по сравнению с контролем [70].

Установлено изменение концентрации ЦП в сыворотке крови в зависимости от степени синдрома эндогенной интоксикации. У пациентов с легкой степенью данного синдрома отмечается статистически значимое повышение содержания ЦП, связанное с активацией АОЗ. С увеличением тяжести синдрома эндогенной интоксикации концентрация изучаемого антиоксиданта снижается, что обусловлено его потреблением в процессах инактивации свободных радикалов [82].

Показано угнетение ЦП на фоне гриппа с максимальным снижением в период разгара и последующим повышением [10,78].

По некоторым данным, уровень ЦП снижается при БА вследствие нарушений в антиоксидантной системе [40]. Многие исследователи отмечают, что интенсификация ПОЛ сопровождается дисфункцией антиоксидантных систем, что подтверждается снижением концентрации ЦП с уменьшением оксидазной активности [61]. В литературе описаны примеры снижения уровня ЦП и активности каталазы при обострении БА, которое приближается к норме при включении в терапию дерината [24], полиоксидония [98], эмоксипина [128].

Проведенные исследования показали, что ЦП обладает антигипоксическим эффектом и может применяться при различных патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей. Положительный эффект препарата также был продемонстрирован в неврологической практике – при вертебробазилярной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатии, при лечении анемий различного генеза, онкологических заболеваний [115,136], хронического гепатита С [107], тяжелых гнойно-септических осложнений в онкохирургии [97].

Применение в комплексной терапии ЦП оказывает положительное влияние на биоэлектрическую активность мозга и функциональное состояние центральной нервной системы, улучшает память и работоспособность, расширяет диапазон метаболической реактивности мозговых сосудов по данным ультразвукового доплеровского исследования [86,108].

Полифункциональность и нетоксичность ЦП позволяют применять данный препарат с целью ранней профилактики и лечения при острых и хронических воспалительных процессах, радиационных поражениях, анемии, ожоговой болезни, аллергических реакциях, в комплексном лечении больных БА [52].

Учитывая развитие тканевой гипоксии при БА, целесообразно включение ЦП в комплекс терапевтических мероприятий в качестве окислительно-восстановительного фермента. Наблюдение показало положительный эффект после применения ЦП – повышение эффективности терапии и исчезновение приступообразной экспираторной одышки ночью у больных с atopической БА [74].

Другие исследователи также отмечают благоприятное влияние ЦП на выраженность клинической картины при БА и связывают этот эффект с антиоксидантным действием данного препарата [110].

Проводилось исследование влияния ЦП на генерацию АФК и течение заболевания у больных БА. Установлено, что применение данного препарата снижает образование АФК в крови, устраняет проявления эндотоксикоза и повышает эффективность лечения [99].

С другой стороны, не только антиоксидантное, но и иммуномодулирующее действие ЦП оказывает благоприятное влияние на клиническое течение БА. Проведение курса терапии ЦП у больных atopической БА сопровождалось положительной динамикой содержания иммуноглобулина G в плазме и улучшением клинической картины заболевания (исчезновением приступов экспираторной одышки, повышением эффективности базисной терапии) [73].

Сходные данные были получены У. Р. Фархутдиновым и соавт. (2012). Применение ЦП в комплексном лечении больных БА привело к снижению хемилюминесценции крови и нормализации иммунного статуса, позволило достичь быстрой ремиссии заболевания [5,100,130].

Таким образом, по данным литературы, применение ЦП у больных БА показало высокую эффективность и безопасность. Все вышеуказанное свидетельствует о целесообразности и обоснованности включения ЦП в комплексную терапию пациентов с БА.

1.5. О применении методов фототерапии при лечении больных бронхиальной астмой

В настоящее время в лечении больных БА значительное внимание уделяется немедикаментозным методам [32,41,53,80].

Фототерапия (светолечение) – это дозированное воздействие на организм инфракрасного, видимого и ультрафиолетового излучения.

Хромотерапия – это раздел фототерапии, в котором используются различные спектры видимого излучения [54].

Электромагнитное излучение оптического диапазона способствует возникновению изменений на следующих уровнях организма:

1. Субклеточном – изменяется кислородный баланс и активность окислительно-восстановительных процессов, образуются свободные радикалы, увеличивается скорость синтеза РНК, ДНК, белка, коллагена, возникает возбужденное состояние и стереохимическая перестройка молекул.

2. Клеточном – стимулируются функции ядерного аппарата, изменяется мембранный потенциал клетки и заряд электрического поля, повышается митотическая и пролиферативная активность клетки, усиливаются процессы репаративной регенерации.

3. Тканевом – повышается поглощение тканями кислорода, рН межклеточной жидкости изменяется в щелочную сторону, усиливаются микроциркуляция и морфофункциональная активность.

4. Органном – происходит нормализация функций различных органов.

5. Системном и организменном – активация симпатoadреналовой и иммунной систем, ответные адаптационные нервно-гуморальные и нервно-рефлекторные реакции [56].

Воздействие оптического излучения активирует фотохимические реакции в крови, не создавая при этом условия для истощения энергетических ресурсов в биологических структурах [58]. Реакция

организма сопровождается устранением дисбаланса в механизмах регуляции, возрастанием энергообмена в клетках, повышением регионарного кровообращения, усилением синтеза структурных белков и ферментов, улучшением микроциркуляции и трофики в тканях, нормализацией гемодинамики, повышением эритропоэза, иммуномодулирующим и нейротропным действием [54].

В настоящее время в практической фототерапии происходит переход от использования лазеров к применению неполяризованных светодиодных источников [85], которые обладают высокой интенсивностью свечения, простотой, надежностью, долговечностью, а также удобны в применении как в стационарах, так и в поликлинических условиях [54].

Показана клиническая эффективность применения светодиодной хромотерапии зеленым и синим светом в комплексном лечении пациентов с БА [55,57].

Кроме того, в терапевтической практике применяются устройства локального облучения красным светом [71]. Доказано, что воздействие низкоинтенсивного светового излучения улучшает реологические, гемостатические свойства крови и микроциркуляцию, уменьшает острые воспалительные реакции и экссудацию, активирует репаративные процессы в тканях, оказывает антибактериальный эффект [85]. Кроме того, НИКС оказывает антиоксидантное воздействие, а также положительное влияние на иммунную и нейроэндокринную системы [118].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение низкоинтенсивного некогерентного красного света после воздействия ионизирующего излучения снижает накопление продуктов ПОЛ и окислительной модификации белков [140]. Установлено повышение активности антиоксидантных ферментов под действием широкополосного красного света [138].

При лечении больных БА отмечено противовоспалительное и противоотечное действие концентрированного импульсного света в

комплексной терапии. Данный метод способствует улучшению клинической картины, повышению ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, уменьшает прогрессирование заболевания [133].

Все вышеуказанное свидетельствует о возможности и целесообразности коррекции ОС при БА с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов антиоксидантной терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Дизайн исследования

Исследование проведено на базе пульмонологических отделений бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», муниципального бюджетного учреждения здравоохранения городского округа г. Воронеж "Городская клиническая больница №17", кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации за период 2014-2017 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все исследуемые больные были ознакомлены со структурой работы, целью, задачами исследования. Обязательным условием включения в исследование являлось подписанное добровольное информированное согласие пациентов.

Этапы проведенного исследования представлены на рис.1. На начальном этапе было обследовано 120 пациентов с неконтролируемой БА смешанного генеза тяжелого течения. Проводилось изучение спирометрических показателей, оценка клинических проявлений, уровня контроля БА и качества жизни, определение показателей ПОЛ. Далее исследуемые пациенты случайным образом были распределены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболевания. После проведенного лечения проводилось повторное обследование с определением показателей ПОЛ, клинико-инструментальных показателей, уровня контроля БА и качества жизни.

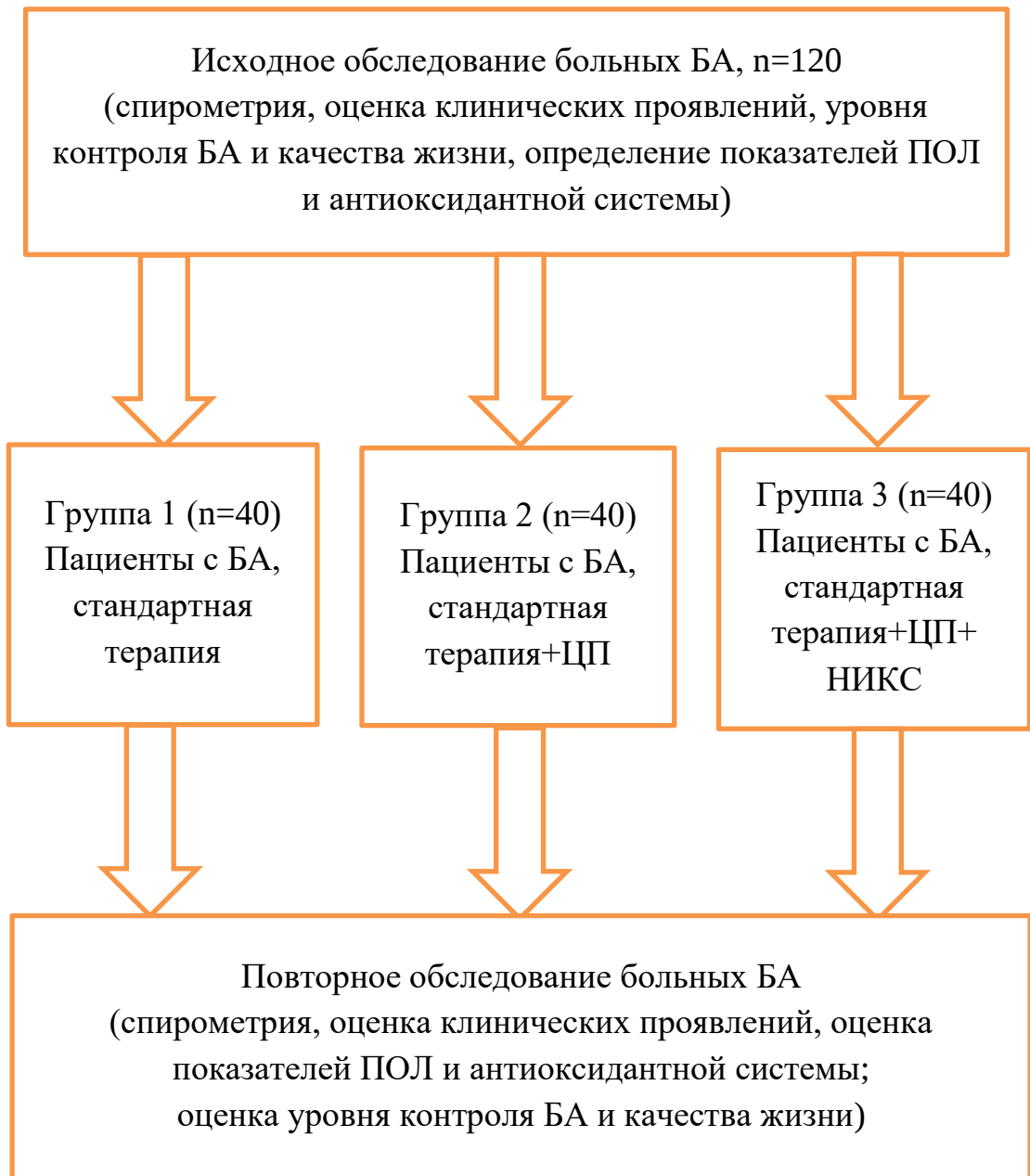


Рис. 1. Этапы проведенного исследования

Диагноз БА был установлен на основании данных анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных показателей согласно рекомендациям GINA, пересмотр 2014.

Критерии включения в исследование:

- возраст больных от 18 до 65 лет,
- установленный диагноз БА смешанного генеза, тяжелое течение, неконтролируемая,

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- 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: бронхолитики, ингаляционные и системные ГКС, кислородотерапия по показаниям.

Пациенты с БА были разделены на группы, сопоставимые по возрасту, полу и 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.

У всех больных проводили осмотр, клинико-лабораторные и инструментальные исследования исходно, в процессе лечения, после проведенной терапии. 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).

2.2. Клиническая характеристика пациентов

В исследование включено 52 (43,3%) мужчин и 68 (56,7%) женщин с тяжелой неконтролируемой БА смешанной формы в возрасте от 18 до 65 лет (рис.2).

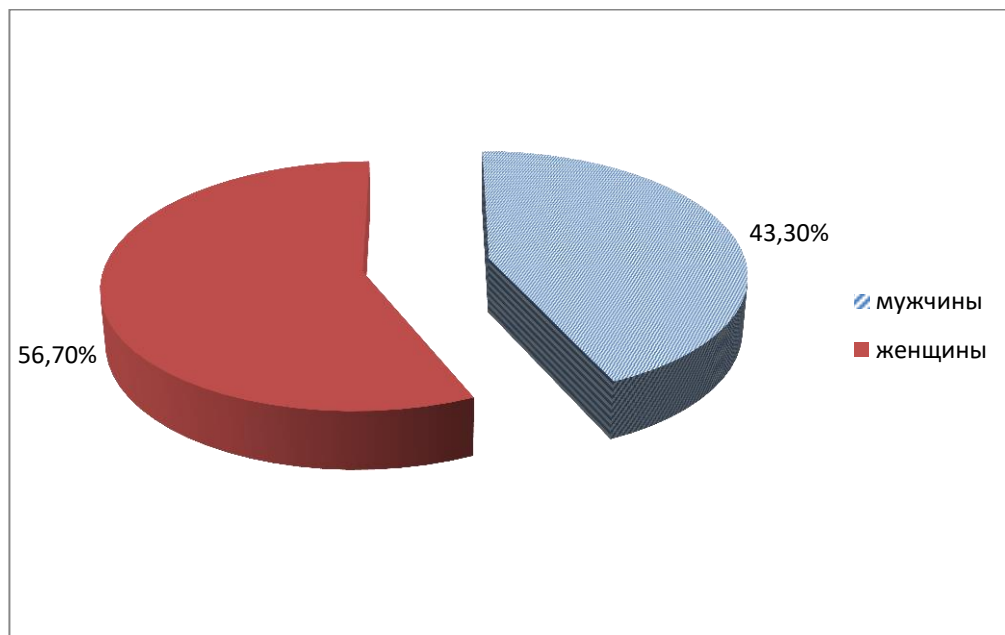


Рис.2. Соотношение мужчин и женщин, включенных в исследование

Распределение больных БА по полу и возрасту в исследуемых группах представлено в табл.1.

Таблица 1.

Распределение больных БА по полу и возрасту

	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	17	42,5	17	42,5	18	45
Женщины	23	57,5	23	57,5	22	55
Возраст	47,5 (38; 53)		48 (31,5; 60)		46,5 (34; 56)	

Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах представлено на рис.3.

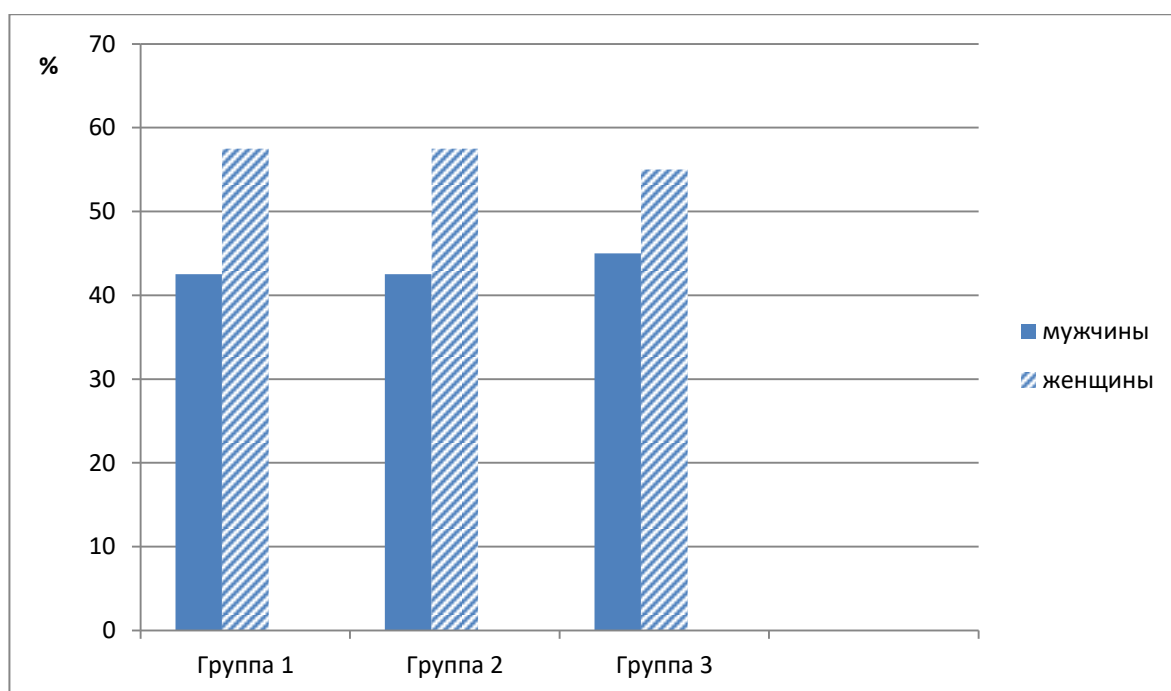


Рис. 3. Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах

Уровень образования пациентов с БА представлен в таблице 2.

Таблица 2

Уровень образования у больных БА

Уровень образования	Больные с БА, n=120	
	Абс.	%
Среднее	6	5
Среднее специальное	32	26,7
Высшее	82	68,3

Данные о профессиональной деятельности исследуемых пациентов представлены в табл.3.

Таблица 3

Профессиональная деятельность больных БА

Профессиональная деятельность	Больные с БА, n=120	
	Абс.	%
Работающие	71	59,2
Неработающие	49	40,8

Группы пациентов с БА до лечения были сопоставимы по клиническим проявлениям заболевания. У больных отмечались жалобы на приступы удушья (100%), одышку (82,5%), кашель (63,3%), ощущение заложенности в грудной клетке (80,8%), отхождение мокроты (34,2%), наблюдались хрипы в легких при аускультации (93,3%) (табл. 4).

Таблица 4

Клинические проявления у больных БА

Клинические проявления БА	Больные с БА, n=120	
	Абс.	%
Приступы удушья	120	100
Одышка	99	82,5
Кашель	76	63,3
Ощущение заложенности в грудной клетке	97	80,8
Наличие хрипов	104	86,7
Отхождение мокроты	41	34,2

У всех пациентов наблюдались характеристики неконтролируемой БА (ограничения активности, дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю, ночные симптомы\пробуждения из-за БА, потребность в препаратах для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю) (табл. 5).

Таблица 5

Характеристики уровня контроля БА

Характеристики	Пациенты с БА, n=120	
	Абс.	%
Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	118	98,3
Ночные пробуждения из-за БА	120	100
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю	120	100
Ограничение активности из-за БА	120	100

2.3. Методы исследования

2.3.1. Спирометрия

Исследование ФВД проводили на спирографе «Диамант» (Россия). Бронхолитические препараты рекомендовалось отменить в соответствии с их фармакокинетикой: β -2 агонисты короткого действия и комбинированные препараты, включающие β -2 агонисты короткого действия, – за 6 часов до исследования, длительно действующие β -2 агонисты – за 12 часов, пролонгированные теофиллины – за 24 часа.

Перед исследованием проводился подробный инструктаж пациента. Исследование ФВД проводилось в положении больного сидя. На нос пациенту накладывали зажим, чтобы предотвратить утечку воздуха. Пациент плотно прижимал мундштук к губам, делал максимально глубокий выдох. Затем больной дышал спокойно, далее делал глубокий вдох и максимально быстрый выдох.

Анализировались следующие показатели:

- ЖЕЛ – жизненная емкость легких,
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких,
- $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра ФЖЕЛ выдоха,
- $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – относительная по отношению к ФЖЕЛ выдоха величина $ОФВ_1$, выражающаяся в процентах,
- ПОС – пиковая объемная скорость,
- $МОС_{25}$ - максимальная объемная скорость на уровне 25% объема ФЖЕЛ,
- $МОС_{50}$ - максимальная объемная скорость на уровне 50% объема ФЖЕЛ,
- $МОС_{75}$ - максимальная объемная скорость на уровне 75% объема ФЖЕЛ.

Показатели определялись в процентах от должных величин, зависящих от возраста, пола, роста, веса пациента.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования проводили на базе научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Исследования проводили на биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Испания).

2.3.2.1. Метод определения малонового диальдегида

Метод определения содержания МДА основана на том, что при высокой температуре в кислой среде МДА реагирует с тиобарбитуровой кислотой (2-ТБК), при этом образуется окрашенный триметилловый комплекс с максимумом поглощения при 532 нм. Для опытной пробы в химические пробирки к 0,3 мл образца добавляли 3 мл 30% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). К образующемуся осадку добавляли 1 мл 0,65% ТБК, перемешивали и добавляли 2,5 мл 0,05 М сульфата натрия. Пробирки закрывали пробками (фольгой) и помещали на 15 мин на кипящую водяную баню, охлаждали (под проточной водой). Пробирки центрифугировали на 3000 об/мин. После появления розовой окраски измеряли коэффициент пропускания света (Т%) против контроля (вместо пробы (биоматериала) использовали дистиллированную воду) при длине волны 532 нм.

Приготовление реактивов:

0,65% ТБК – 65 мг ТБК растворяли в 100 мл дистиллированной воды при нагревании, охлаждали и довели объем до 10 мл ледяной уксусной кислоты. Готовили перед постановкой реакции.

30% ТХУ – 30 г ТХУ растворяли в 100 мл дистиллированной воды.

Интерпретация результатов: содержание МДА (С, концентрация ТБК активных продуктов) в опытной пробе рассчитывали по формуле:

$$C = T\% * E, \quad (2.1)$$

где

$T\%$ - коэффициент пропускания света;

$E=15,8 \cdot M^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ - коэффициент молярной экстинкции

Данные сравнивали с величинами контрольной группы. Возрастание уровня МДА (конечного продукта ПОЛ) свидетельствует об интенсификации процессов свободнорадикального окисления [126].

2.3.2.2. Метод определения супероксиддисмутазы

Определение активности СОД основано на ингибировании скорости восстановления тетразолия нитросинего (НСТ) в неэнзиматической системе феназинметасульфат (ФМС)–НАДН. За единицу активности фермента принимали количество фермента, необходимого для 50% ингибирования восстановления НСТ. В качестве среды инкубации использовали 0,1 М К-Р буфер, рН 7,8, содержащий 0,33 мМ ЭДТА, 0,41 мМ НСТ, 0,01 мМ ФМС, 0,8 мМ НАДН. Биопробу вносили в количестве 0,03 (30 мкл) мл на 1 мл среды инкубации. Реакцию запускали добавлением НАДН. Регистрировался прирост оптической плотности за 1 мин и 5 мин при длине волны 540 нм.

Приготовление 0,1 М калий-фосфатного буфера рН 7,8:

688,9 мг KH_2PO_4 развести в 19 мл дистиллированной воды

3,892 г K_2HPO_4 в 81 мл дистиллированной воды.

Добавляли меньший объем к большему, пока рН не становился соответствующий (рН 7,8). Доводили до 200 мл.

Интерпретация результатов: активность регистрировали спектрофотометрически по приросту экстинкции через 1 мин и 5 мин (СФ - 56) при $\lambda = 540$ нм. За единицу активности фермента принимали количество фермента, необходимого для 50% ингибирования восстановления НСТ.

Расчет производили по формуле:

$$[\text{усл. ед./мг белка}] = ((100 - E_0 \cdot 100 / E_k) / 50) / \text{мг белка}, \quad (2.2)$$

где

E_0 и E_k – среднее значение прироста экстинкции за 1 мин. ($E/5$ мин) соответственно в опытной и контрольной пробах, когда скорость реакции была близка к линейной [67].

2.3.2.3. Метод определения сульфгидрильных групп

Сульфгидрильные группы являются неферментативным звеном системы АОЗ. Методика их определения основана на том, что в результате взаимодействия п-хлормеркурибензоата с SH-соединениями при образовании меркаптида оптическая плотность раствора возрастает с максимумом при 255 мкм. Для определения количества сульфгидрильных групп была использована стандартная кривая с глутатионом. Кровь в количестве 0,1 мл гемолизировали разведением водой в 30 раз. Депротеинизацию гемолизированной крови производили добавлением к 4 мл разведенной в 8 раз крови 1 мл 10% метафосфорной кислоты и последующим центрифугированием. В прозрачном центрифугате, предварительно нейтрализованном NaHCO_3 до pH 7, определяли сульфгидрильные группы, не связанные с белком. К 1 мл 5М раствора п-хлормеркурибензоата добавляли определенный объем цельной гемолизированной или депротеинизированной крови и соответствующее количество ацетатного буфера до объема 10 мл. Смесь инкубировали 15 мин. при комнатной температуре. В контрольный раствор при спектрофотометрировании брали те же компоненты, но вместо п-хлормеркурибензоата – 1 мл воды. Интерпретация результатов: содержание сульфгидрильных групп выражали в мкг (градуировка по глутатиону), затем пересчитывали на мг% [117].

2.3.2.4. Метод определения метгемоглобина

Уровень метгемоглобина повышается при интенсификации свободнорадикального окисления [80]. Метод определения метгемоглобина основан на фотометрическом определении разницы светопоглощения растворов окси- и метгемоглобина [68]. В две пробирки наливали по 3,5 и 7,3 мл раствора аммиака и в каждую из них вносили по 0,2 мл крови. Во вторую пробирку, предназначенную для определения общего гемоглобина, добавляли одну каплю раствора красной кровяной соли (перевод всего гемоглобина в метгемоглобин) и оставляли пробу на 1 час для завершения реакции. Через час фотометрировали обе пробы в кюветах 10 мм против дистиллированной воды при светофильтре № 3 (М-61, эффективная длина волны 619 мкм). Содержание метгемоглобина вычисляли по формуле:

$$\% \text{ МНб} = 59 \times \frac{\text{Е исследуемого НbO}_2 + \text{MtНb}}{\text{Е общего Нb}} - 18 \quad (2.3)$$

2.3.2.5. Метод определения карбоксигемоглобина

Уровень карбоксигемоглобин повышается при интенсификации ПОЛ [77]. Метод определения содержания карбосигемоглобина основан на фотометрическом определении разницы светопоглощения растворов НbO₂ и СОНб после денатурации их щелочью [68]. В две пробирки наливали по 4,9 и 5,9 мл 0,04% раствора аммиака, после чего в каждую из них вносили по 0,1 мл крови. В первую пробирку, предназначенную для определения светопоглощения исходной денатурированной крови, содержащей искомое количество СОНб и НbO₂, быстро добавляли 5 мл раствора щелочи, быстро перемешивали пробу двукратным опрокидыванием на пробку и фотометрировали через минуту после внесения щелочи (50 – 70 сек.) при светофильтре № 5 (М-55, эффективная длина волны пропускаемого света 550 мкм). Содержимое второй пробирки, в которой определяли общее количество

гемоглобина, прямо фотометрировали при светофильтре №6 (М-50, 496 мкм). Фотометрирование проводилось в кюветах 10 мм против дистиллированной воды. При использовании светофильтра №5 (М-55) содержание СОНб вычисляли по формуле:

$$\% \text{СОНб} = 132 \times \frac{\text{Е денатурированного HbO}_2 + \text{СОНб}}{\text{Е общего Hb}} - 81 \quad (2.4)$$

2.3.3. Исследование качества жизни пациентов с бронхиальной астмой

Изучение качества жизни проводилось с помощью опросника Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36). Данный опросник широко распространен при проведении исследований качества жизни. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург).

Пункты опросника сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE), психическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы составляют от 0 до 100 баллов, где 100 представляет полное здоровье. Полученные результаты представляются в виде оценок по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка соответствует более высокому уровню качества жизни. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF) отражает степень, в которой выполнение физических нагрузок (самообслуживание, переноска тяжестей, подъем по лестнице, ходьба и др.) ограничено физическим состоянием. Низкие показатели данной шкалы свидетельствуют

о том, что состояние здоровья пациента значительно ограничивает физическую активность.

2. Ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning - RP) – предполагает оценку влияния физического состояния на обычную ролевую деятельность (выполнение повседневных обязанностей, работу). Низкие баллы по данной шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничивается физическим состоянием больного.

3. Интенсивность боли (Bodily Pain - BP) и ее воздействие на способность выполнять повседневную деятельность, включая работу по дому, а также вне дома. Низкие показатели данной шкалы свидетельствуют о том, что активность пациента значительно ограничена болью.

4. Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка пациентом состояния здоровья в настоящий момент, а также перспектив лечения. Чем ниже баллы по данной шкале, тем ниже оценка своего состояния здоровья.

5. Жизненная активность (Vitality - VT) - ощущение пациента полным энергией и сил или, напротив, обессиленным. Низкие показатели по данной шкале свидетельствуют о снижении жизненной активности и утомлении пациента.

6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF) определяется степенью, в которой социальная активность ограничена эмоциональным или физическим состоянием больного. Низкие показатели по данной шкале свидетельствуют о снижении уровня общения, ограничении социальных контактов, обусловленном ухудшением физического или эмоционального состояния.

7. Ролевое эмоциональное функционирование (Role-Emotional - RE) отражает степень, в которой эмоциональное состояние мешает заниматься повседневной деятельностью (включая большие затраты времени, уменьшение объема, снижение качества работы и др.). Низкие баллы по данной шкале свидетельствуют об ограничении в выполнении повседневной деятельности, обусловленном ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health - МН) отражает настроение, наличие тревоги, депрессии, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии тревоги, депрессии, психическом неблагополучии.

2.3.4. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы

Уровень контроля БА оценивали в соответствии с критериями GINA [20].

АСТ™ – Asthma Control Test. Шкала АСТ включает в себя 5 пунктов для самостоятельного заполнения пациентом; каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются. Общая сумма 25 баллов соответствует контролируемой БА в течение последних 4-х недель; от 20 до 24 баллов – частично контролируемой БА в течение последних 4-х недель; менее 20 баллов – неконтролируемой БА в течение последних 4-х недель.

2.4. Методы антиоксидантной терапии пациентов с бронхиальной астмой

В качестве антиоксидантного средства применяли ЦП, производитель - Федеральное государственное унитарное предприятие, научно-производственное объединение «Микроген», Россия. ЦП является основным антиоксидантом крови, препарат «Церулоплазмин» идентичен эндогенному гликопротеиду. В системе *in vitro* установлено, что ЦП значительно превышает по своим антиоксидантным свойствам α -токоферол, аскорбиновую кислоту, рутин, ретинола ацетат. Наряду с высокой антиоксидантной активностью преимуществами препарата «Церулоплазмин» являются полная биосовместимость с организмом человека и высокая биодоступность, обусловленная растворимостью препарата в водной среде [91]. Содержимое 1 ампулы растворяли в 200 мл изотонического раствора

натрия хлорида, вводили внутривенно со скоростью 30 капель в минуту. Препарат назначали в дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение 7-10 дней – минимальная длительность стационарного лечения.

В качестве дополнительного средства коррекции ОС применяли НИКС с помощью прибора «Свет-актив», длина волны – 624 ± 6 нм [92]. Основными узлами прибора являются излучатель света и блок питания. После включения прибора в электрическую сеть в течение двух секунд нарастала скорость световых импульсов. Прибор готов к работе через 3 секунды после включения – излучатель начинал давать стабильный и яркий поток красного света, после чего можно было приступать к проведению процедур. Прибор выполнял одновременно физиотерапевтическую и рефлексотерапевтическую функции. Поля воздействия: паравертебрально справа и слева на уровне 3-9 ребер, время воздействия на одно поле – 3 мин. Курс лечения составил 7-10 дней – минимальная длительность стационарного лечения.

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных диссертационного исследования была проведена с помощью программ STATISTICA 8.0, MS Excel 2010 для персонального компьютера в системе Windows в соответствии с современными принципами доказательной медицины (О.Ю. Реброва, 2002; Т. Гринхальх, 2004), которые включают следующие обязательные этапы:

- 1) планирование исследования;
- 2) подготовка и проверка исходных данных;
- 3) распределение и идентификация объектов исследования по группам;
- 4) описание изучаемых количественных и качественных признаков;
- 5) анализ соответствия вида распределения признаков нормальному закону, проверка статистических гипотез, сравнение групп по изучаемым признакам;

- 6) выявление статистической и клинической значимости полученных результатов;
- 7) оформление результатов статистической обработки данных.

Первичные количественные данные были введены в пакет MS Excel в виде таблиц, включающих данные 120 пациентов, разделенных на 3 группы, и затем проанализированы средствами модулей "Описательная статистика" пакета STATISTICA.

В качестве порогового уровня статистической значимости принято значение $\alpha=0,05$, а для преодоления проблем, связанных с множественными сравнениями, применяли метод Хольма-Бонферрони, который основан на алгоритме, включающем следующие шаги.

Исходные p -значения упорядочиваются по возрастанию: $p_{(1)} \leq p_{(2)} \leq \dots \leq p_{(m)}$, что соответствует проверяемым гипотезам $H_{(1)}$, $H_{(2)}$, $\dots H_{(m)}$.

Если $p_{(1)} \geq \alpha/m$, все нулевые гипотезы $H_{(1)}$, $H_{(2)}$, $\dots H_{(m)}$ принимаются и процедура останавливается. Иначе следует отвергнуть гипотезу $H_{(1)}$ и продолжить. Если $p_{(2)} \geq \alpha/(m-1)$, нулевые гипотезы $H_{(2)}$, $H_{(3)}$, $\dots H_{(m)}$ принимаются и процедура останавливается. Иначе гипотеза $H_{(2)}$ отвергается и процедура продолжается. Если $p_{(m)} \geq \alpha$, нулевая гипотеза $H_{(m)}$ принимается и процедура останавливается.

Описанная процедура является нисходящей: она начинается с наименьшего p -значения в упорядоченном ряду и последовательно "спускается" вниз к более высоким значениям. На каждом шаге соответствующее значение $p_{(i)}$ сравнивается со скорректированным уровнем значимости $\alpha/(m-i+1)$.

Исходными данными для статистической обработки являлись количественные данные, бинарные данные и качественные признаки, выраженные в баллах.

Проанализированы параметры распределения количественных признаков. Критерий нормальности позволяет проверить следующую

нулевую гипотезу: распределение признака не отличается от нормального распределения, альтернативная гипотеза – распределение признака отличается от нормального. Условия нормальности анализируемых данных и равенства дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах проверялись с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Если полученное значение p больше заданного $p > 0,05$, то распределение исследуемого признака можно считать нормальным.

Если исследуемые признаки распределены в соответствии с нормальным законом, то в качестве наиболее типичного значения для выборки выбирается среднее значение (M), в качестве меры рассеяния – среднее квадратическое отклонение (s).

Если исследуемые признаки не подчиняются нормальному закону, то в качестве меры центральной тенденции и меры рассеяния используется медиана и интерквартильный отрезок. Медиана равна значению признака, разделяющего пополам распределение наблюдаемых величин на интервале значений и применяется для описания центральной тенденции распределений количественных признаков независимо от закона распределения исходных данных. Интерквартильный отрезок используется вместе с медианой для описания данных, имеющих распределение отличное от нормального, содержит центральные 50% признака между нижним (25%) и верхним (75%) квартилями.

Так как не все данные имели нормальное распределение и условие равенства дисперсий распределений признаков в сравниваемых группах не соблюдалось, использовали непараметрические критерии Манна-Уитни для независимых групп с проверкой нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий в группах, вычисляли медиану, верхний и нижний квартили.

Полученные результаты интерпретировались следующим образом.

- Если $p > 0,05$, то нулевая гипотеза об отсутствии различий групп по изучаемому признаку не отклоняется.

- Если $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется, и принимается альтернативная гипотеза о существовании различий групп по изучаемому признаку.

В итоге была принята нулевая гипотеза об отсутствии различий групп до лечения и альтернативная гипотеза о существовании различий в независимых группах после лечения.

Для сравнительной оценки результатов лечения в каждой из групп (до и после лечения) использовали парный критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Анализ жалоб (качественные признаки) включал подсчет абсолютных и относительных частот для каждого признака. По результатам подсчета проводилось сравнение групп путем проверки нулевой гипотезы о равенстве относительных частот с помощью "Вероятностного калькулятора" пакета прикладных программ STATISTICA с использованием двустороннего критерия статистической значимости.

Результаты, полученные с помощью непараметрических методов, представлены в тексте диссертационной работы в виде таблиц, в которых указаны количество больных (n) для каждой из групп, медиана (Me), нижний (lq) и верхний (uq) квартили для данных каждой группы, отмечены признаки, имеющие статистически значимые различия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов с бронхиальной астмой на фоне коррекции оксидативного стресса

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 (табл.6).

Таблица 6.

Показатели системы «оксиданты-антиоксиданты» пациентов с БА до лечения, Ме (lq; uq)

Показатель	Группа 1, n=40	Группа 2, n=40	Группа 3, n=40	Группа 4, n=20
МДА, нМ/мл	17,7 (16,4;24,2)*	20,22 (17,4;24,2)*	20,22 (16,4;23)*	10,17 (8,8;11,3)
СОД, УЕ/мл	0,77 (0,6;0,8)*	0,74 (0,7;0,8)*	0,74 (0,7;0,8)*	1,2 (0,99;1,4)
Карбоксигемоглобин, %	11,9 (10,4;13,1)*	11,8 (10,5;13)*	10,6 (9,3;12,4)*	2,45 (1,6;3,8)
Метгемоглобин, %	1,6 (1,2;2)*	1,6 (1,2;1,9)*	2,1 (1,2;3,2)*	0,8 (0,7;1,1)
Сульфгидрильные группы, мг%	98,55 (86;112,5)*	96,49 (85;109,3)*	98,76 (83,5;105,6)*	119,41 (116,8;121,3)

* - $p < 0,05$ (статистически значимые различия при сравнении с группой 4)

При изучении динамики показателей системы «оксиданты-антиоксиданты» на фоне стандартной терапии (группа 1) выявлено снижение уровня МДА с 17,7 (16,4;24,2) до 16,43 (15,2;22,2) нМ\мл ($p<0,05$), карбоксигемоглобина с 11,9 (10,4;13,1) до 11,05 (8,2;12,2) % ($p<0,05$), повышение активности СОД с 0,77 (0,6;0,8) до 0,78 (0,7;0,9) УЕ/мл ($p<0,05$), уровня метгемоглобина с 1,6 (1,2;2) до 1,7 (1,3;2,2) % ($p>0,05$), сульфгидрильных групп с 98,55 (86;112,5) до 102,28 (88,2;115,5) мг% ($p<0,05$). Отмечены достоверные различия данных показателей у пациентов 1-ой группы после лечения и контрольной группы (табл.7). Таким образом, после проведенного лечения показатели ПОЛ оставались высокими, а АОЗ – низкими, что свидетельствовало о сохраняющемся ОС.

Таблица 7.

Параметры ПОЛ и антиоксидантной системы на фоне стандартной терапии, Ме (lq; 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 с 20,22 (17,4;24,2) до 15,17 (10,4;15,7) нМ\мл ($p<0,05$), карбоксигемоглобина с 11,8 (10,5;13) до 9,6 (8,6; 10,4) % ($p<0,05$), метгемоглобина с 1,6 (1,2;1,9) до 1,1 (0,8;1,4) % ($p<0,05$), повышение активности СОД с 0,74 (0,7;0,8) до 1,12 (0,9;1,3) УЕ\мл ($p<0,05$) и содержания сульфгидрильных групп с 96,49 (85;109,3) до 111,38 (96;118,2) мг% ($p<0,05$) (табл.8).

Таблица 8.

Параметры ПОЛ и антиоксидантной системы на фоне терапии ЦП,
Me (lq; 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 с 20,22 (16,43;23) до 10,39 (9,2;14) нМ\мл ($p<0,05$), карбоксигемоглобина с 10,6 (9,3;12,4) до 6,4 (5,8;7,5) % ($p<0,05$), метгемоглобина с 2,1 (1,2;3,2) до 1,32 (0,8;1,9) %

($p < 0,05$), повышение активности СОД с 0,74 (0,7;0,8) до 1,19 (0,9;1,4) УЕ\мл ($p < 0,05$), содержания сульфгидрильных групп с 98,76 (83,5;105,6) до 117,27 (108,4;121,2) мг% ($p < 0,05$) (табл.9).

Таблица 9.

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 показателей системы «оксиданты-антиоксиданты» у больных БА на фоне стандартной терапии и при назначении ЦП отмечены достоверные различия уровней МДА, метгемоглобина, карбоксигемоглобина, сульфгидрильных групп и активности СОД у пациентов 1-ой и 2-ой групп после лечения (табл. 10).

Таблица 10.

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

Показатель	Группа 1, n=40	Группа 2, n=40
МДА до лечения, нМ/мл	17,7 (16,4;24,2)	20,22 (17,4;24,2)
МДА после лечения, нМ/мл	16,43 (15,2;22,2)	15,17 (10,4;15,7)*
СОД до лечения, УЕ\мл	0,77 (0,6;0,8)	0,74 (0,7;0,8)
СОД после лечения, УЕ\мл	0,78 (0,7;0,9)	1,12 (0,9;1,3)*
Карбоксигемоглобин до лечения, %	11,9 (10,4;13,1)	11,8 (10,5;13)
Карбоксигемоглобин после лечения, %	11,05 (8,2;12,2)	9,6 (8,6;10,4)*
Метгемоглобин до лечения, %	1,6 (1,2;2)	1,6 (1,2;1,9)
Метгемоглобин после лечения, %	1,7 (1,3;2,2)	1,1 (0,8;1,4)*
Сульфгидрильные группы до лечения, мг%	98,55 (86;112,5)	96,49 (85;109,3)
Сульфгидрильные группы после лечения, мг%	102,28 (88,2;115,5)	111,38 (96;118,2)*

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

При сравнении исследуемых показателей системы «оксиданты-антиоксиданты» больных БА 1-ой и 3-й групп отмечены статистически значимые различия уровней МДА ($p < 0,05$), СОД ($p < 0,05$), метгемоглобина ($p < 0,05$), карбоксигемоглобина ($p < 0,05$), сульфгидрильных групп ($p < 0,05$) после лечения (табл.11).

Таблица 11.

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

Показатель	Группа 1, n=40	Группа 3, n=40
МДА до лечения, нМ/мл	17,7 (16,4;24,2)	20,22 (16,4;23)
МДА после лечения, нМ/мл	16,43 (15,2;22,2)	10,39 (9,2;14)*
СОД до лечения, УЕ\мл	0,77 (0,6;0,8)	0,74 (0,7;0,8)
СОД после лечения, УЕ\мл	0,78 (0,7;0,9)	1,19 (0,9;1,4)*
Карбоксигемоглобин до лечения, %	11,9 (10,4;13,1)	10,6 (9,3;12,4)
Карбоксигемоглобин после лечения, %	11,05 (8,2;12,2)	6,4 (5,8;7,5)*
Метгемоглобин до лечения, %	1,6 (1,2;2)	2,1 (1,2;3,2)
Метгемоглобин после лечения, %	1,7 (1,3;2,2)	1,32 (0,8;1,9)*
Сульфгидрильные группы до лечения, мг%	98,55 (86;112,5)	98,76 (83,5;105,6)
Сульфгидрильные группы после лечения, мг%	102,28 (88,2;115,5)	117,27 (108,4;121,2)*

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

С целью оценки влияния различных методов антиоксидантной терапии на показатели системы «оксиданты-антиоксиданты» пациентов с БА проведено сравнение изучаемых показателей у пациентов 2-ой группы (получающих ЦП в комплексной терапии) и 3-й группы (получающих ЦП и НИКС в комплексной терапии). Отмечены достоверные различия показателей МДА, карбоксигемоглобина и сульфгидрильных групп у больных 2-ой и 3-й групп после лечения ($p < 0,05$) (табл.12)

Таблица 12.

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

Показатель	Группа 2, n=40	Группа 3, n=40
МДА до лечения, нМ/мл	20,22 (17,4;24,2)	20,22 (16,4;23)
МДА после лечения, нМ/мл	15,17 (10,4;15,7)	10,39 (9,2;14)*
СОД до лечения, УЕ\мл	0,74 (0,7;0,8)	0,74 (0,7;0,8)
СОД после лечения, УЕ\мл	1,12 (0,9;1,3)	1,19 (0,9;1,4)
Карбоксигемоглобин до лечения, %	11,8 (10,5;13)	10,6 (9,3;12,4)
Карбоксигемоглобин после лечения, %	9,6 (8,6;10,4)	6,4 (5,8;7,5)*
Метгемоглобин до лечения, %	1,6 (1,2;1,9)	2,1 (1,2;3,2)
Метгемоглобин после лечения, %	1,1 (0,8;1,4)	1,32 (0,8;1,9)
Сульфгидрильные группы до лечения, мг%	96,49 (85;109,3)	98,76 (83,5;105,6)
Сульфгидрильные группы после лечения, мг%	111,38 (96;118,2)	117,27 (108,4;121,2)*

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

При сравнительной оценке влияния различных методов лечения пациентов с БА на уровень МДА наименьшее значение данного показателя отмечено у пациентов 3-й группы (на фоне применения ЦП и НИКС в составе комплексной терапии) (рис.4).

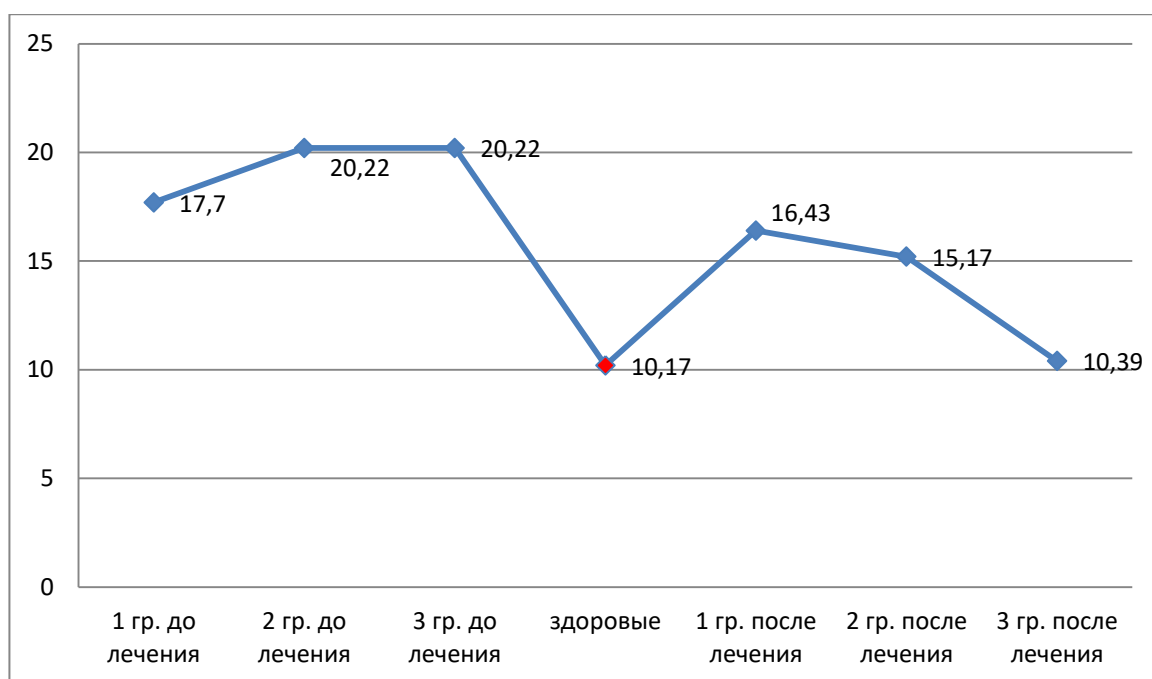


Рис. 4. Динамика уровня МДА на фоне различных видов терапии

При сравнительной оценке влияния различных методов лечения пациентов с БА на активность СОД наибольшее значение данного показателя отмечено у пациентов 3-й группы (на фоне применения ЦП и НИКС в составе комплексной терапии) (рис.5).

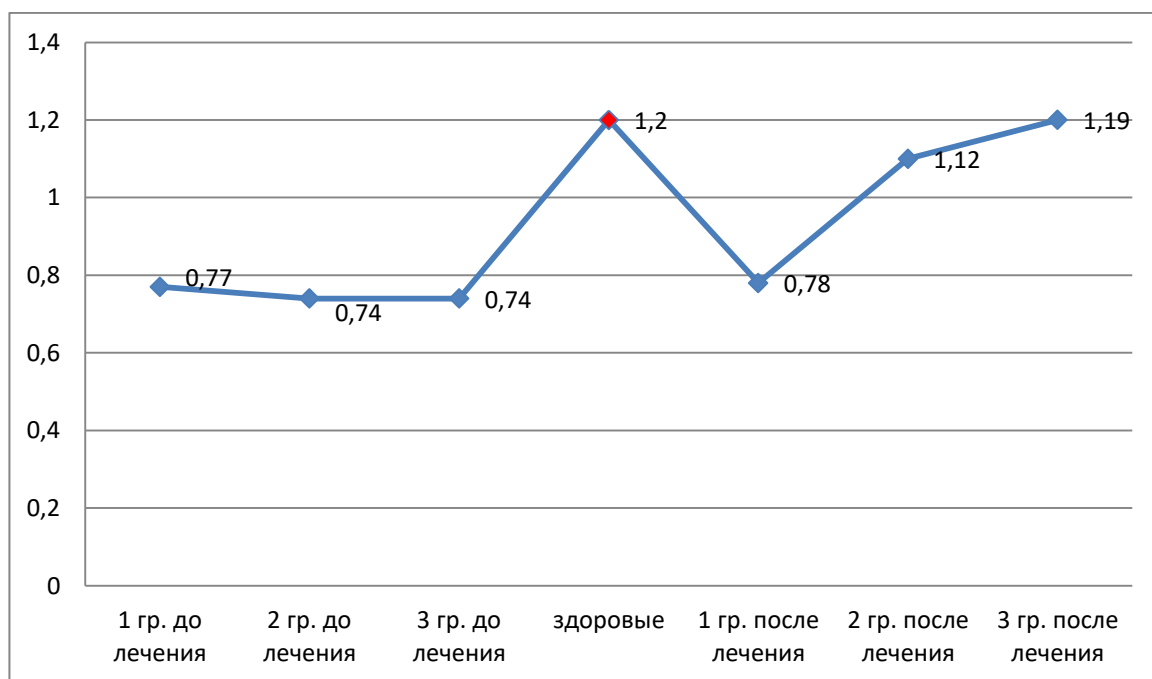


Рис. 5. Динамика активности СОД на фоне различных видов терапии

При сравнительной оценке влияния различных методов лечения пациентов с БА на уровень метгемоглобина наименьшее значение данного показателя отмечено у пациентов 2-ой группы (на фоне применения ЦП в составе комплексной терапии) (рис.6).

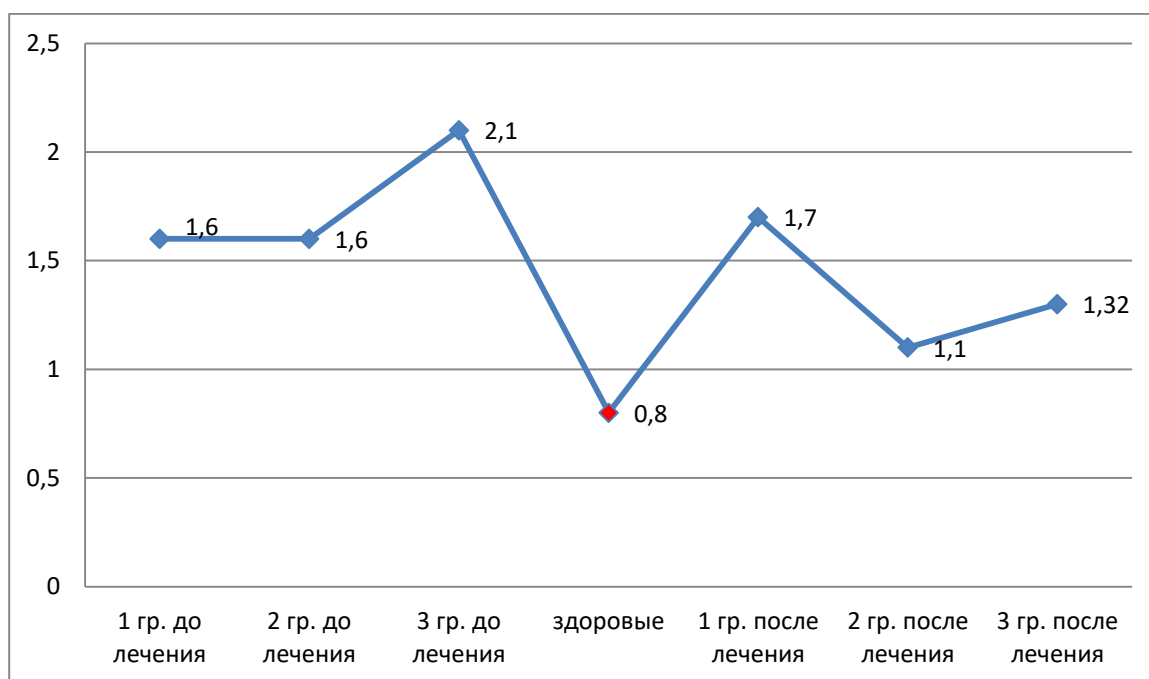


Рис. 6. Динамика уровня метгемоглобина на фоне различных видов терапии

При сравнительной оценке влияния различных методов лечения пациентов с БА на уровень карбоксигемоглобина наименьшее значение данного показателя отмечено у пациентов 3-й группы (на фоне применения ЦП и НИКС в составе комплексной терапии) (рис.7).

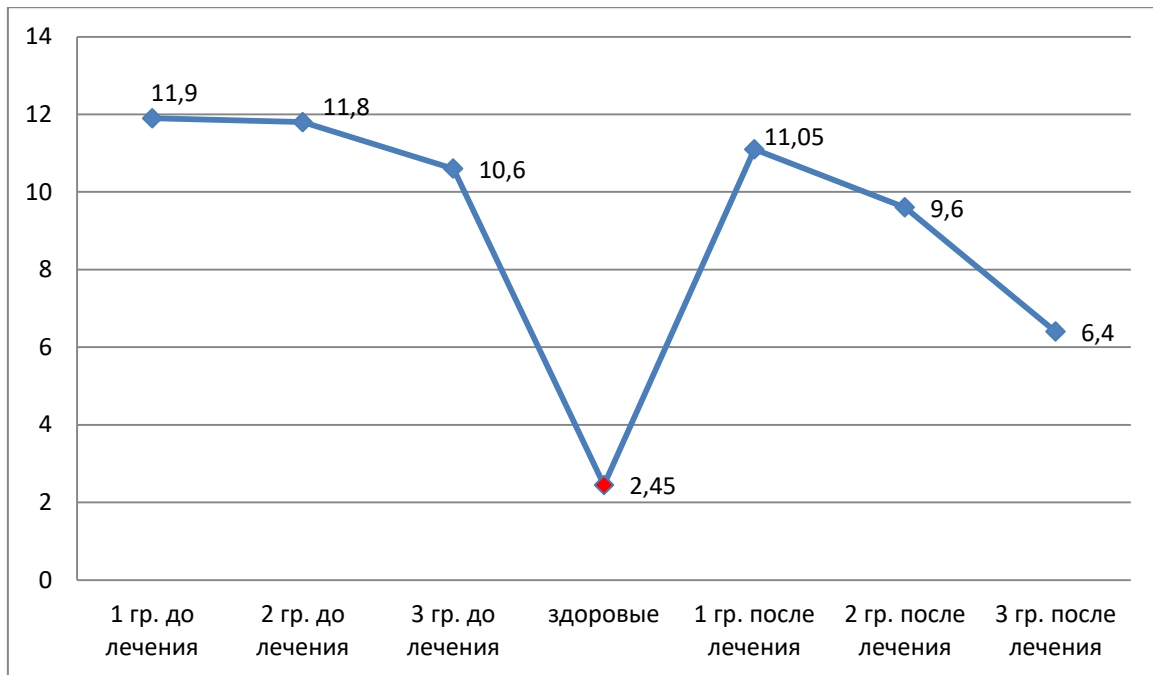


Рис. 7. Динамика уровня карбоксигемоглобина на фоне различных видов терапии

При сравнительной оценке влияния различных методов лечения пациентов с БА на уровень сульфгидрильных групп наибольшее значение данного показателя отмечено у пациентов 3-й группы (на фоне сочетанного применения ЦП и НИКС в составе комплексной терапии) (рис.8).

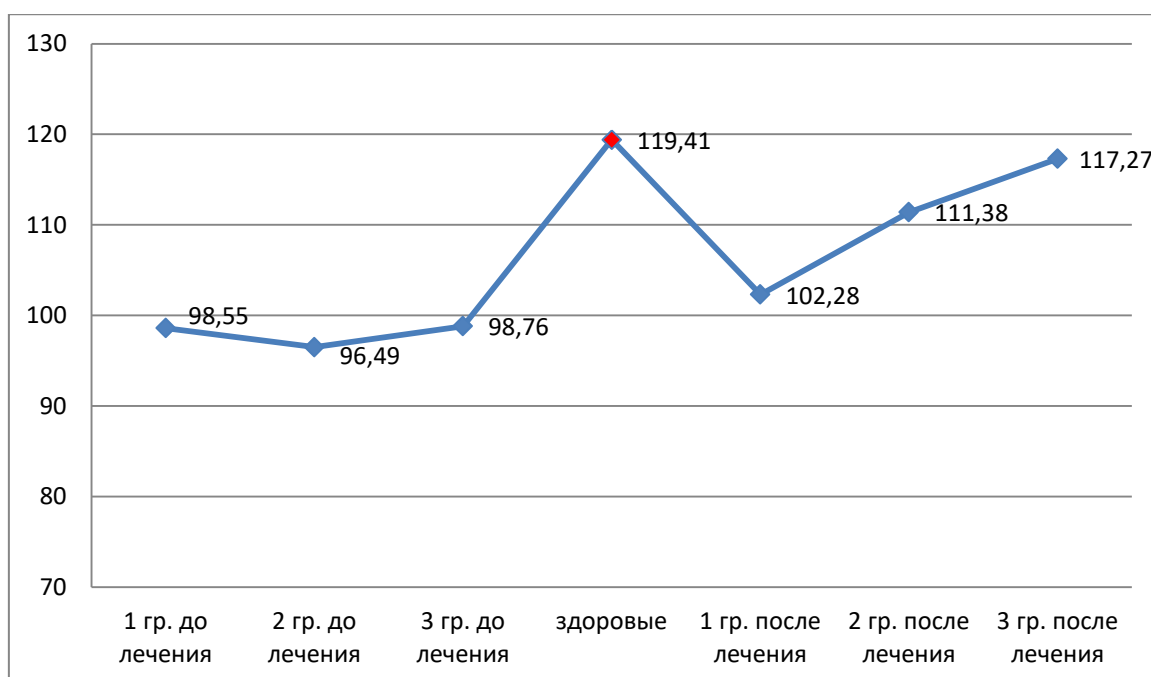


Рис. 8. Динамика уровня сульфгидрильных групп на фоне различных видов терапии

Таким образом, у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА наиболее выраженная положительная динамика показателей системы «оксиданты-антиоксиданты» (снижение уровней МДА, карбоксигемоглобина, повышение активности СОД и уровня сульфгидрильных групп) наблюдалась на фоне сочетанного применения ЦП и НИКС в комплексе со стандартной терапией.

3.2. Динамика клинических проявлений у пациентов с бронхиальной астмой на фоне коррекции оксидативного стресса

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 (табл.14, рис.10).

Таблица 14.

Динамика клинических проявлений у пациентов с БА на фоне стандартной терапии

Показатель	Группа 1, n=40			
	До лечения,		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
жалобы на приступы удушья	40	100	19	47,5*
жалобы на кашель	21	52,5	13	32,5*
жалобы на заложенность в грудной клетке	30	75	27	67,5
жалобы на одышку	38	95	21	52,5*
хрипы в легких	38	95	16	40*
мокрота	16	40	9	22,5*

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

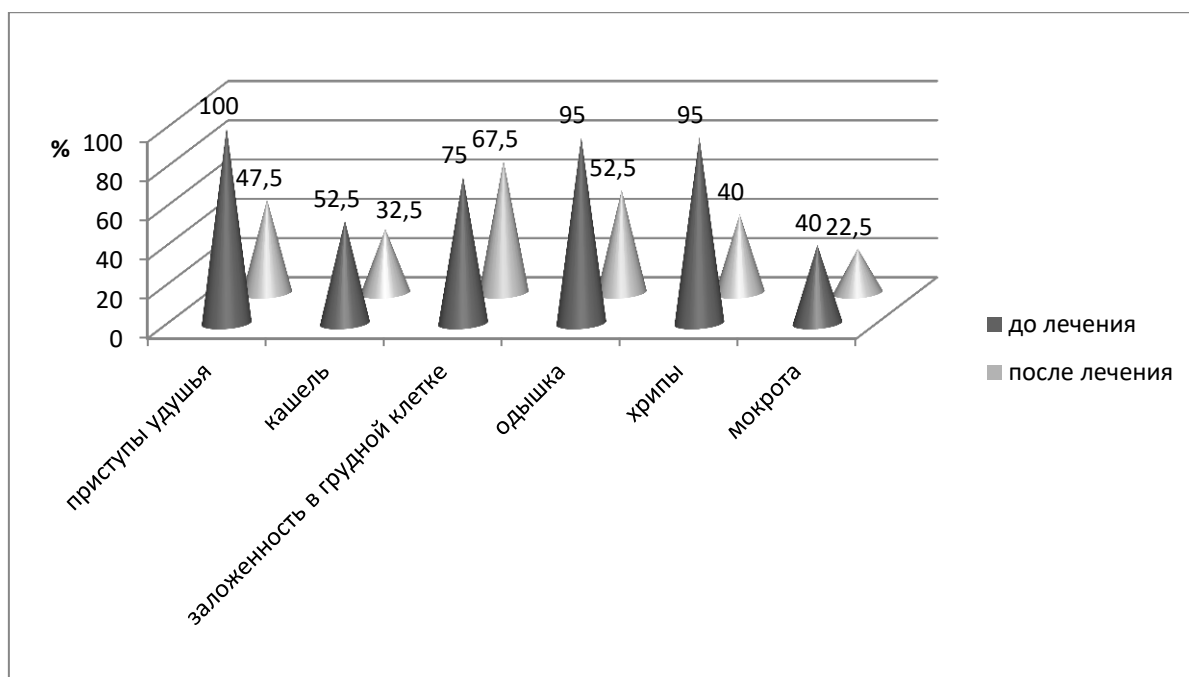


Рис. 10. Динамика клинических проявлений у пациентов с БА на фоне стандартной терапии

При оценке клинических показателей у больных БА на фоне терапии с применением ЦП отмечены статистически значимые различия по исследуемым признакам (табл.15, рис.11).

Таблица 15.

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

Показатель	Группа 2, n=40			
	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
жалобы на приступы удушья	40	100	9	22,5*
жалобы на кашель	25	62,5	9	22,5*
жалобы на заложенность в грудной клетке	31	77,5	10	25*
жалобы на одышку	28	70	12	30*
хрипы в легких	33	82,5	9	22,5*
мокрота	13	32,5	2	5*

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

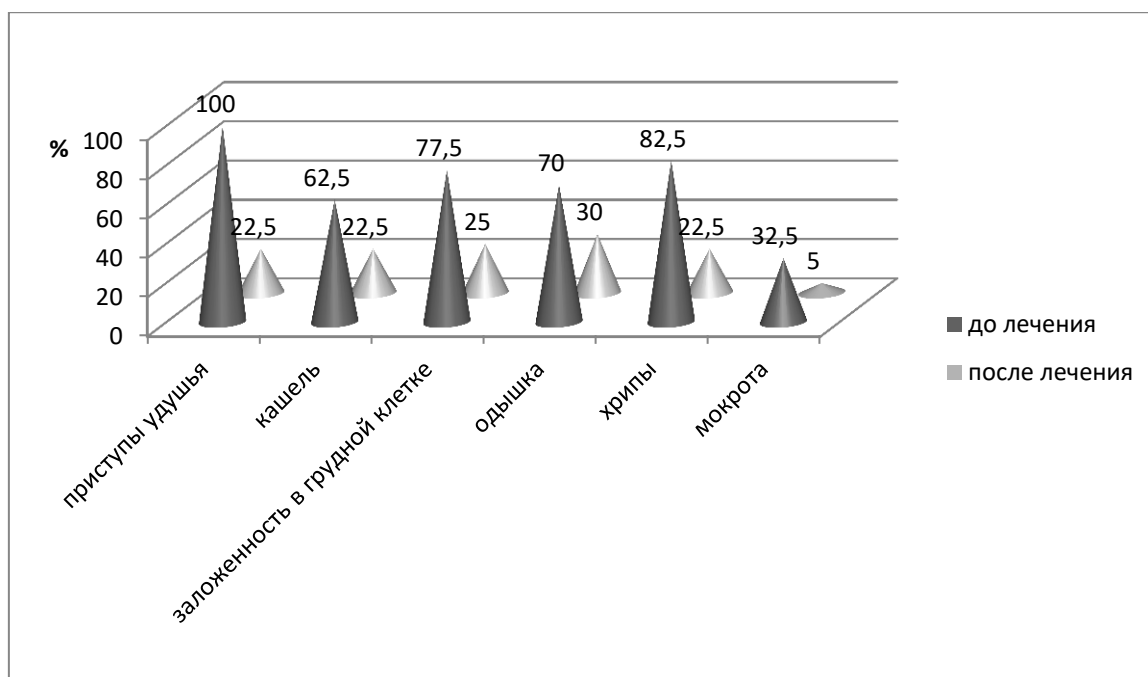


Рис. 11. Динамика клинических проявлений у пациентов с БА на фоне терапии с применением ЦП

У пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС отмечены статистически значимые различия по изучаемым показателям (табл.16, рис.12).

Таблица 16.

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

Показатель	Группа 3, n=40			
	До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%
жалобы на приступы удушья	40	100	9	22,5*
жалобы на кашель	30	75	8	20*
жалобы на заложенность в грудной клетке	36	90	11	27,5*
жалобы на одышку	33	82,5	10	25*
хрипы в легких	33	82,5	8	20*
мокрота	12	30	2	5*

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

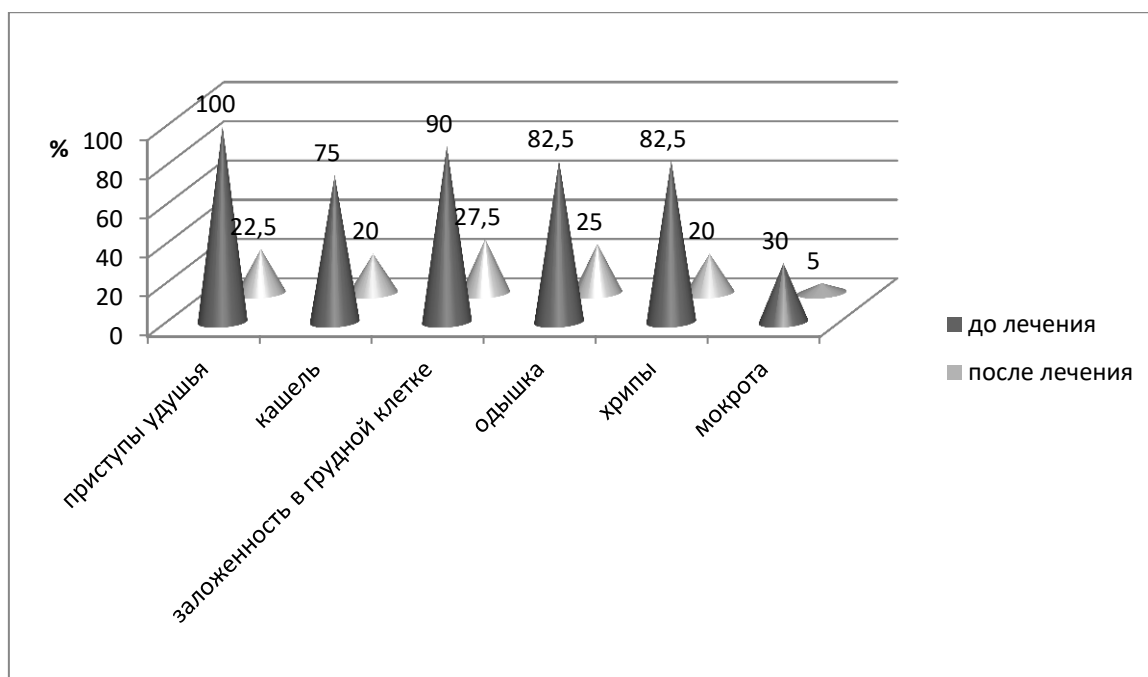


Рис. 12. Динамика клинических проявлений у пациентов с БА на фоне терапии с применением ЦП и НИКС

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.

При оценке результатов АСТ-теста у пациентов 1-ой группы (до начала терапии и через 4 недели после лечения) отмечено увеличение значений от 10 (6; 11) до 15,5 (10; 20) баллов, у пациентов 2-ой группы – от 9,5 (6,5; 12) до 20 (19; 24), у пациентов 3-й группы – от 10,0 (6; 12) до 20 (18; 24) баллов (рис.13).

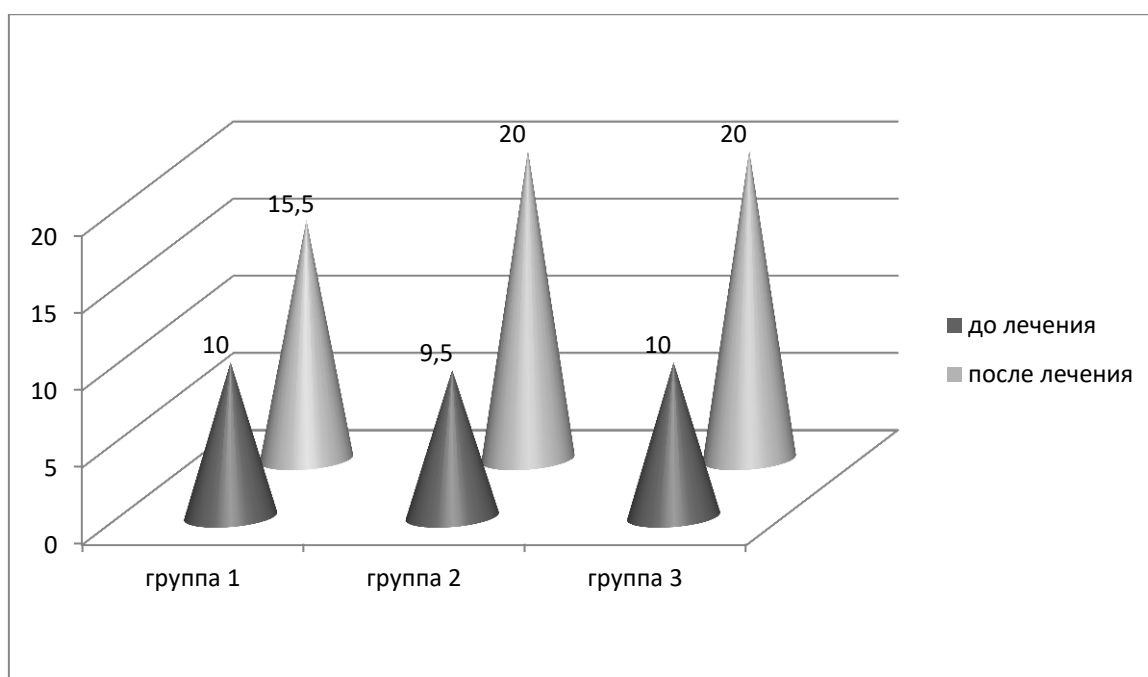


Рис. 13. Показатели АСТ-теста у пациентов с БА на фоне различных вариантов терапии

Отмечены статистически значимые различия показателей АСТ-теста после лечения у пациентов 1-ой и 2-ой групп (табл. 17).

Таблица 17.

Показатели АСТ-теста пациентов с БА на фоне стандартной терапии и лечения ЦП, Ме (lq; uq)

Показатели	Группа 1, n=38	Группа 2, n=40
АСТ до лечения, баллы	10 (6; 11)	9,5 (6,5; 12)
АСТ после лечения, баллы	15,5 (10; 20)	20 (19; 24)*

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

Отмечены статистически значимые различия показателей АСТ-теста после лечения у пациентов 1-ой и 3-й групп (табл. 18).

Таблица 18.

Показатели АСТ-теста пациентов с БА на фоне стандартной терапии и лечения ЦП+НИКС, Ме (lq; uq)

Показатели	Группа 1, n=38	Группа 3, n=39
АСТ до лечения, баллы	10 (6; 11)	10,0 (6; 12)
АСТ после лечения, баллы	15,5 (10; 20)	20 (18; 24) *

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

При сравнительном анализе показателей АСТ-теста у пациентов 2-ой и 3-й групп статистически значимых различий не выявлено (табл. 19).

Таблица 19.

Показатели АСТ-теста пациентов с БА на фоне терапии с применением ЦП и ЦП+НИКС, Ме (lq; uq)

Показатели	Группа 2, n=40	Группа 3, n=39
АСТ до лечения, баллы	9,5 (6,5; 12)	10,0 (6; 12)
АСТ после лечения, баллы	20 (19; 24)	20 (18; 24)

При оценке клинических показателей контроля симптомов БА (согласно критериям GINA) у пациентов 1-ой группы отмечено статистически значимое уменьшение количества больных с дневными симптомами чаще 2 раз в неделю, ночными пробуждениями из-за БА, снижение потребности в препаратах для купирования симптомов и ограничений активности из-за БА (табл. 20, рис.14).

Таблица 20.

Показатели уровня контроля БА на фоне стандартной терапии

Показатели	До лечения, n=40		После лечения, n=38	
	Абс.	%	Абс.	%
Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	40	100	19	50*
Ночные пробуждения из-за БА	40	100	13	34,2*
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю	40	100	17	44,7*
Ограничение активности из-за БА	40	100	18	47,4*

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

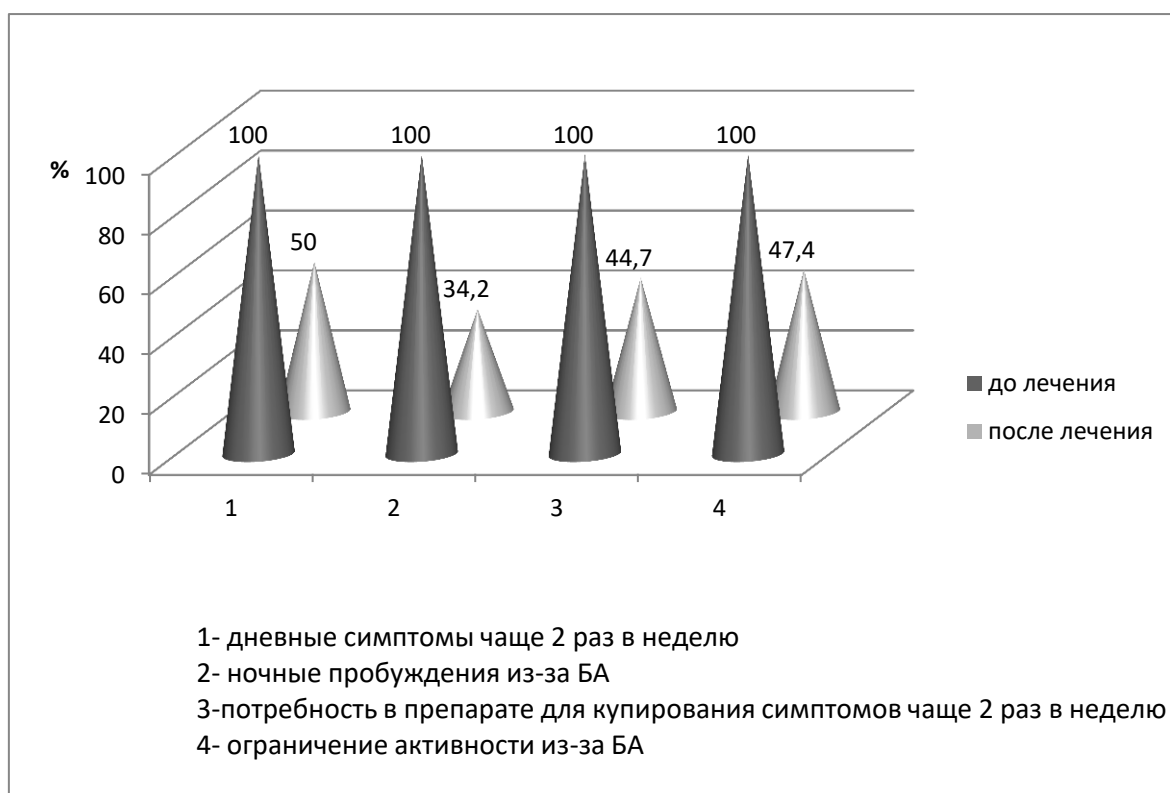


Рис. 14. Динамика показателей контроля у пациентов с БА на фоне стандартной терапии

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% (табл.21, рис.15).

Таблица 21.

Динамика уровня контроля над БА на фоне стандартной терапии

Показатели	До лечения, n=40		После лечения, n=38	
	Абс.	%	Абс.	%
Контролируемая БА	-	-	10	26,3*
Частично контролируемая БА	-	-	22	57,9*
Неконтролируемая БА	40	100	6	15,8*

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

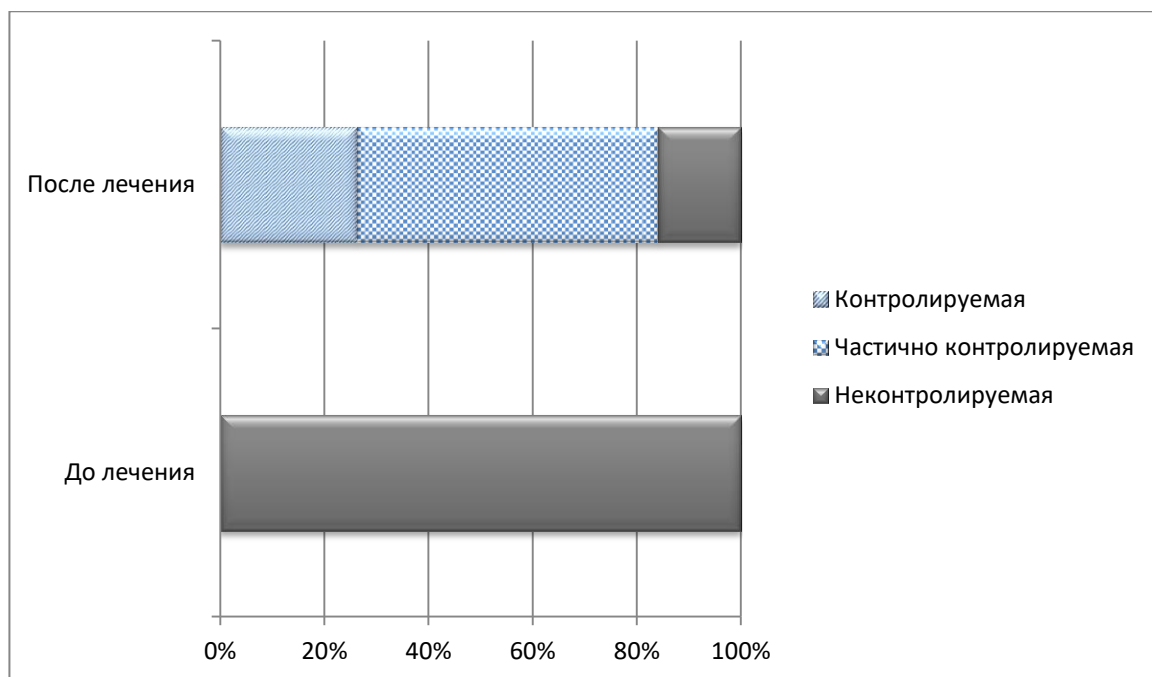


Рис. 15. Уровень контроля БА на фоне стандартной терапии

При оценке клинических показателей контроля симптомов БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП отмечено статистически значимое уменьшение количества больных с дневными симптомами чаще 2 раз в неделю, ночными пробуждениями из-за БА, снижение потребности в

препаратах для купирования симптомов и ограничений активности из-за БА (табл.22, рис. 16).

Таблица 22.

Показатели уровня контроля БА на фоне терапии с применением ЦП

Показатели	До лечения, n=40		После лечения, n=40	
	Абс.	%	Абс.	%
Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	39	97,5	7	17,5*
Ночные пробуждения из-за БА	40	100	9	22,5*
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю	40	100	9	22,5*
Ограничение активности из-за БА	40	100	7	17,5*

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

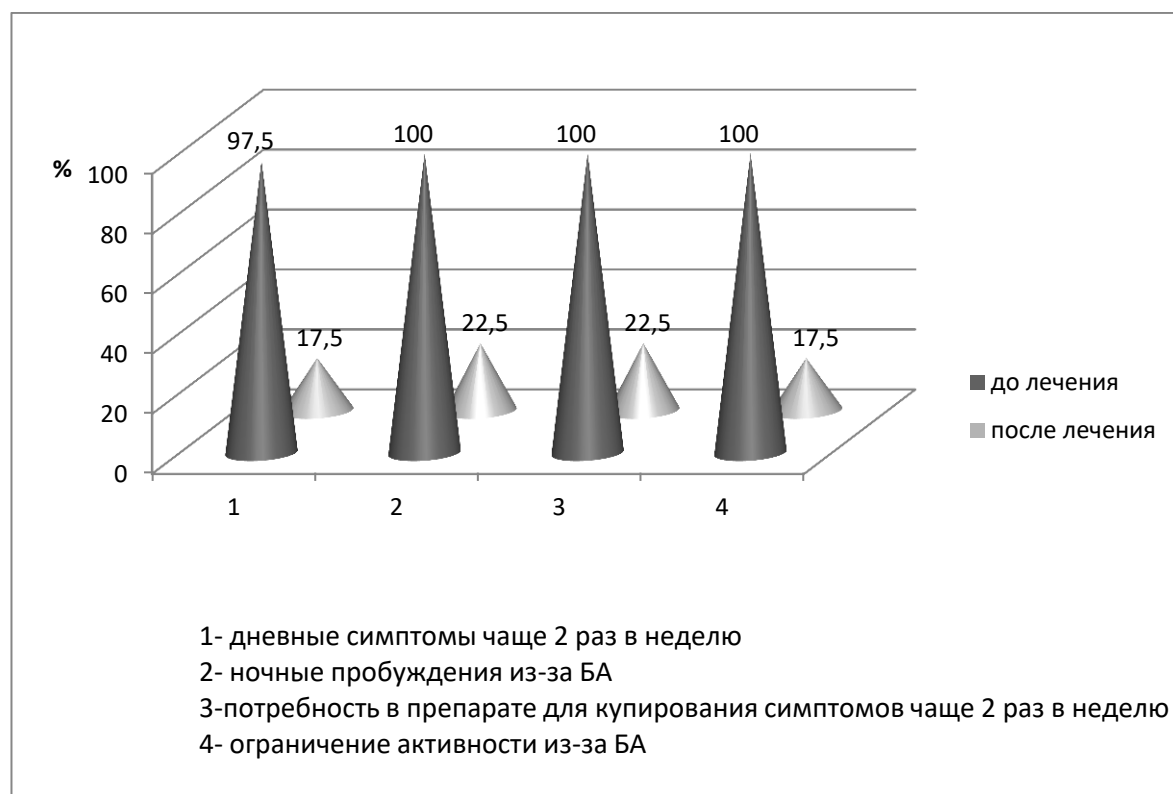


Рис. 16. Динамика показателей контроля у пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП

На фоне терапии с применением ЦП контролируемая БА через 4 недели после лечения отмечалась у 60 % пациентов, частично контролируемая – у 40 % (табл.23, рис.17).

Таблица 23.

Динамика уровня контроля над БА на фоне терапии с применением ЦП

Показатели	До лечения, n=40		После лечения, n=40	
	Абс.	%	Абс.	%
Контролируемая БА	-	-	24	60*
Частично контролируемая БА	-	-	16	40*
Неконтролируемая БА	40	100	-	-*

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

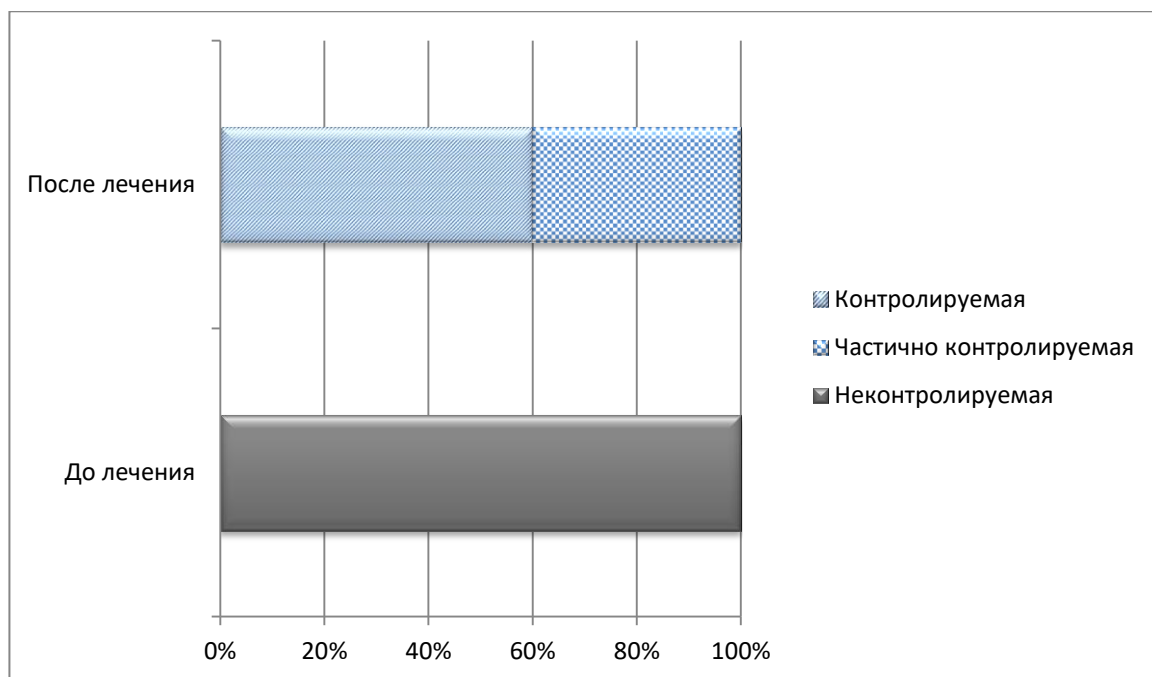


Рис. 17. Уровень контроля БА на фоне терапии с применением ЦП

На фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС (3 группа) отмечено статистически значимое уменьшение количества больных с дневными симптомами чаще 2 раз в неделю, ночными пробуждениями из-за

БА, снижение потребности в препаратах для купирования симптомов и ограничений активности из-за БА (табл.24, рис. 18).

Таблица 24.

Показатели уровня контроля БА на фоне терапии с применением
ЦП+НИКС

Показатели	До лечения, n=40		После лечения, n=39	
	Абс.	%	Абс.	%
Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	39	97,5	2	5*
Ночные пробуждения из-за БА	40	100	3	7,5*
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю	40	100	3	7,5*
Ограничение активности из-за БА	40	100	3	7,5*

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

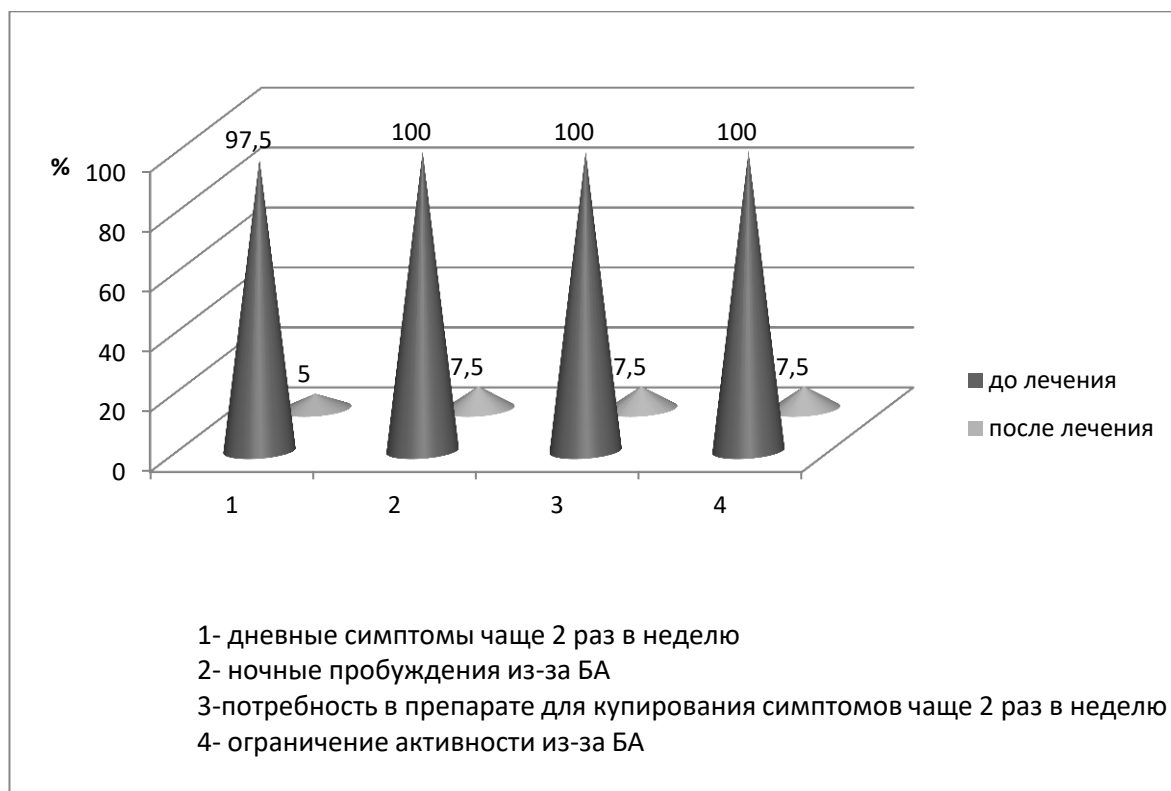


Рис. 18. Динамика показателей контроля у пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС

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 % (табл.25, рис.19).

Таблица 25.

Динамика уровня контроля над БА на фоне терапии с применением ЦП+НИКС

Показатели	До лечения, n=40		После лечения, n=39	
	Абс.	%	Абс.	%
Контролируемая БА	-	-	34	87,2*
Частично контролируемая БА	-	-	5	12,8*
Неконтролируемая БА	40	100	-	-*

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

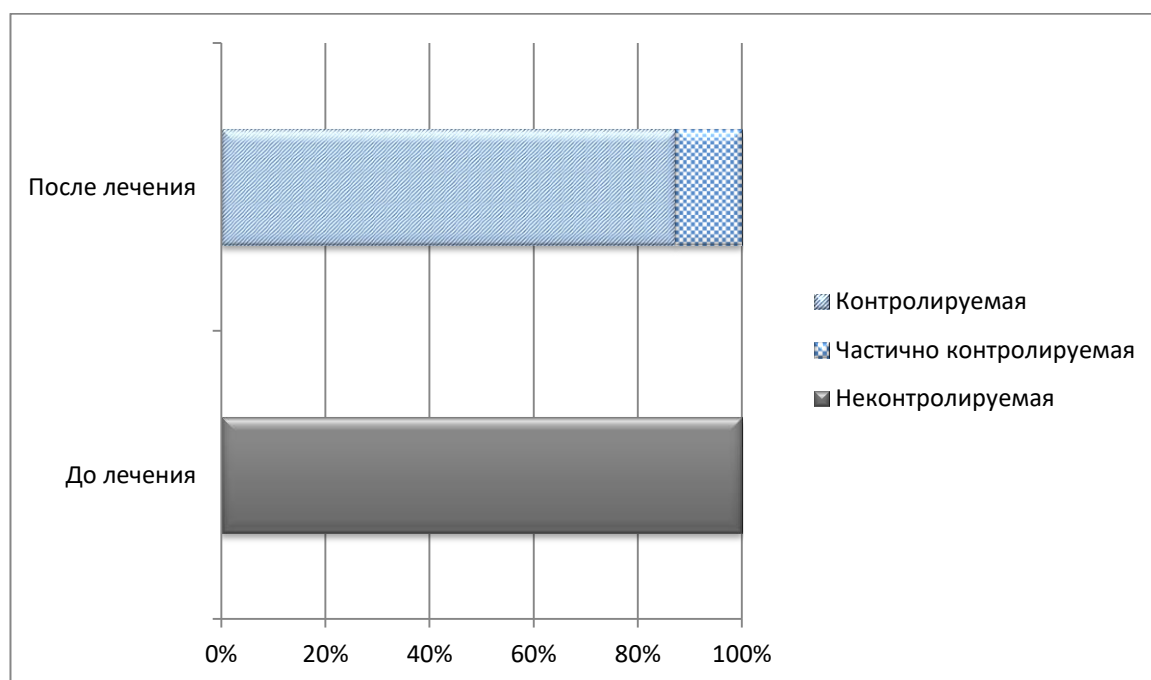


Рис. 19. Уровень контроля БА на фоне терапии с применением ЦП+НИКС.

Таким образом, на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС отмечен более высокий уровень контроля БА в сравнении с пациентами, получающими стандартное лечение (рис. 20).

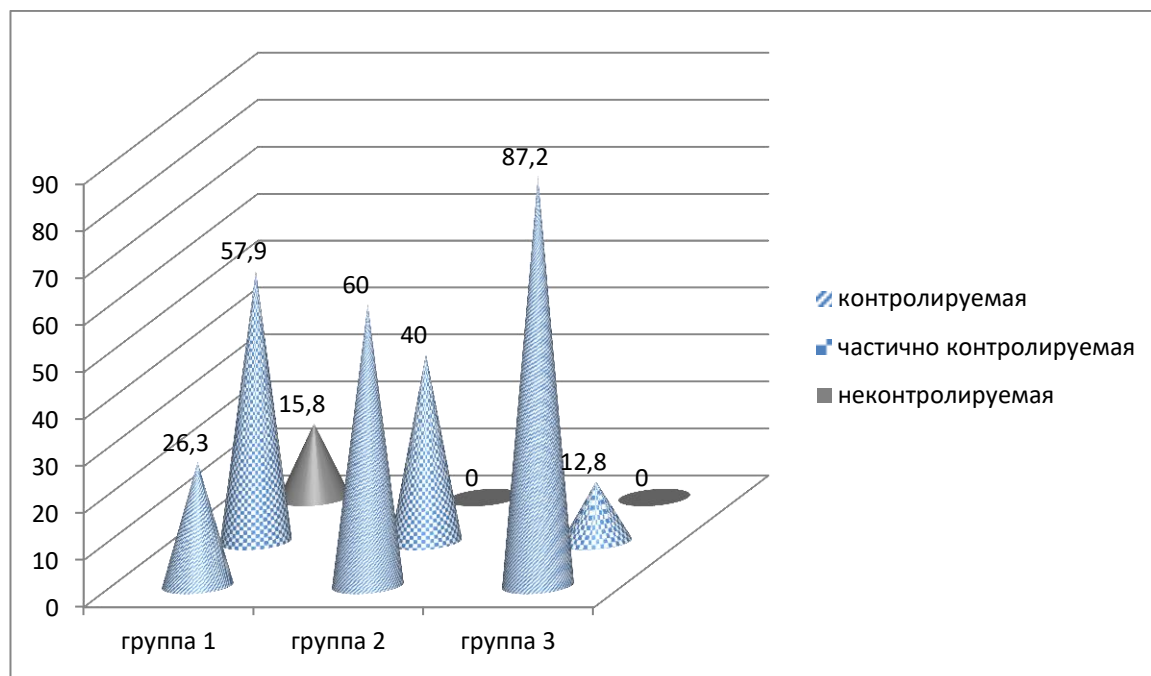


Рис. 20. Уровень контроля БА после проведенного лечения

3.3. Динамика спирометрических показателей пациентов с бронхиальной астмой на фоне коррекции оксидативного стресса

При изучении динамики показателей ФВД у пациентов с БА на фоне стандартной терапии (группа 1) отмечено повышение ЖЕЛ от 64,28 (54,3; 73,9) до 68,79 (58,8;76,9) % от должного ($p>0,05$), ФЖЕЛ от 58,35 (48,3;65,2) до 61,14 (53,2;67,9) % от должного ($p>0,05$), ОФВ₁ от 41,13 (38;45,4) до 48,35 (40,8;53,6) % от должного ($p<0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ от 72,7 (65,8;78,3) до 75,49 (68,8;82,4) % ($p<0,05$), ПОС от 39,15 (34,9;47,7) до 49,12 (43,9;55,8) % от должного ($p<0,05$), МОС₂₅ от 38,7 (32,8;42) до 44,59 (40,8;48,3) % от должного ($p>0,05$), МОС₅₀ от 37,7 (34;41) до 42,09 (37,2;46,1) % от должного ($p>0,05$), МОС₇₅ от 35,4 (28,3;39) до 38,15 (34;42,1) % от должного ($p>0,05$) (табл.26, рис.21).

Таблица 26.

Показатели ФВД пациентов с БА на фоне стандартной терапии,
Me (lq; 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 $p<0,05$

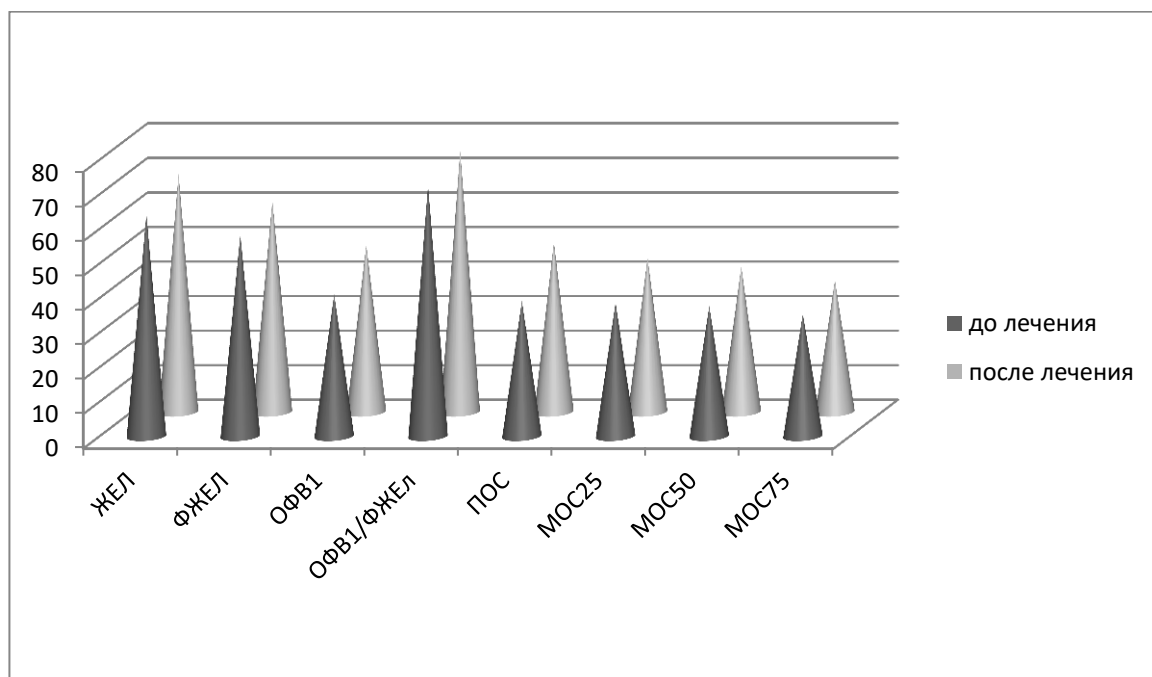


Рис. 21. Динамика ФВД пациентов с БА на фоне стандартной терапии

При исследовании динамики ФВД у пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП (группа 2) отмечено возрастание ЖЕЛ от 66,08 (54,7;74) до 76,79 (68,4;81,1) % от должного ($p<0,05$), ФЖЕЛ от 59,61 (49,4;66,8) до 74,22 (67,5;77,5) % от должного ($p<0,05$), ОФВ₁ от 41,67 (37,7;46,7) до 69,43 (64,2;74) % от должного ($p<0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ от 71,14 (66;80,9) до 80,72 (77;85) % ($p<0,05$), ПОС от 41,63 (38,4;46,2) до 67,27 (61,8;71,7) % от должного ($p<0,05$), МОС₂₅ от 40,81 (37,3;44,7) до 64,14 (58,4;71,8) % от должного ($p<0,05$), МОС₅₀ от 38,38 (34,5;43,5) до 62,42 (51,9;71,6) % от должного ($p<0,05$), МОС₇₅ от 37,5 (33,7;40,9) до 61,25 (53,1;70,5) % от должного ($p<0,05$) (табл.27, рис.22).

Таблица 27.

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 $p < 0,05$

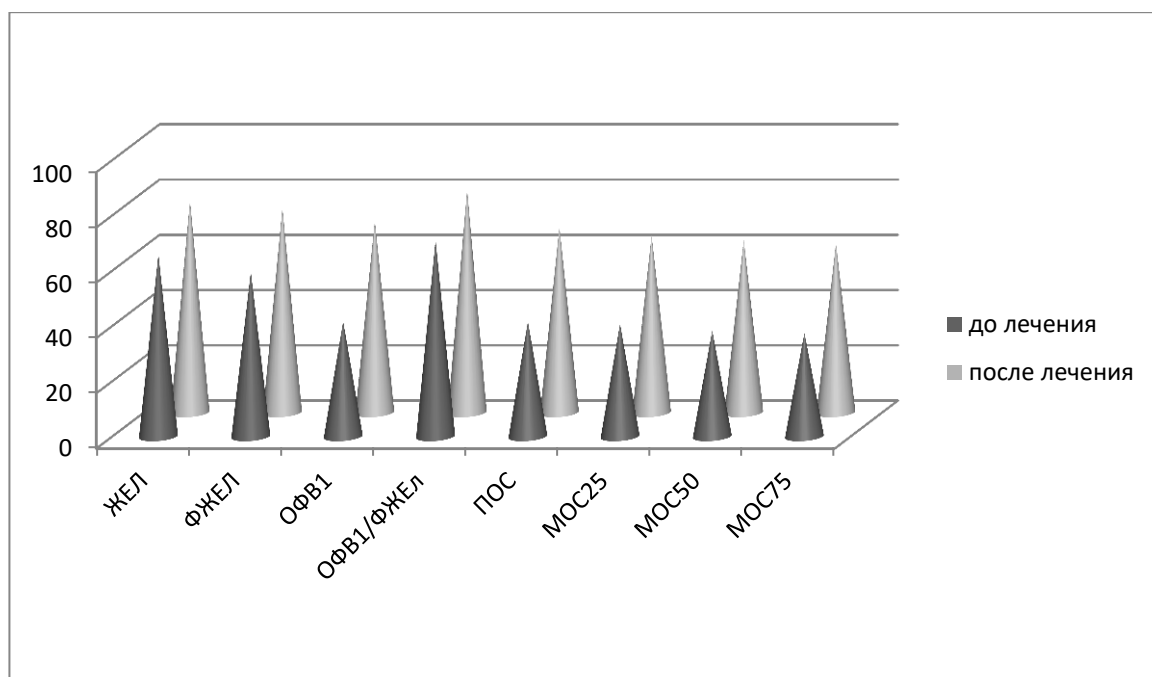


Рис. 23. Динамика ФВД пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП

На фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС (группа 3) отмечено повышение ЖЕЛ от 64,28 (53,3;74,3) до 78,25 (72,6;82,5) % от должного ($p<0,05$), ФЖЕЛ от 57,94 (48,6;65,3) до 74,23 (70,4;78,6) % от должного ($p<0,05$), ОФВ₁ от 40,37 (37,1;44,9) до 69,68 (64,9;75,9) % от должного ($p<0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ от 70,96 (64,5;78,7) до 82,44 (79,9;83,4) % ($p<0,05$), ПОС от 38,88 (36,3;45,5) до 67,55 (61,8;75,1) % от должного ($p<0,05$), МОС₂₅ от 39,53 (37,7;45) до 65,08 (58;70,3) % от должного ($p<0,05$), МОС₅₀ от 38,29 (33,3;41,5) до 62,58 (58,2;67,8) % от должного ($p<0,05$), МОС₇₅ от 36,1 (31,7;38,6) до 61,66 (54,1;68) % от должного ($p<0,05$) (табл.28, рис.24).

Таблица 28.

Показатели ФВД пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС, Ме (lq; 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 $p<0,05$

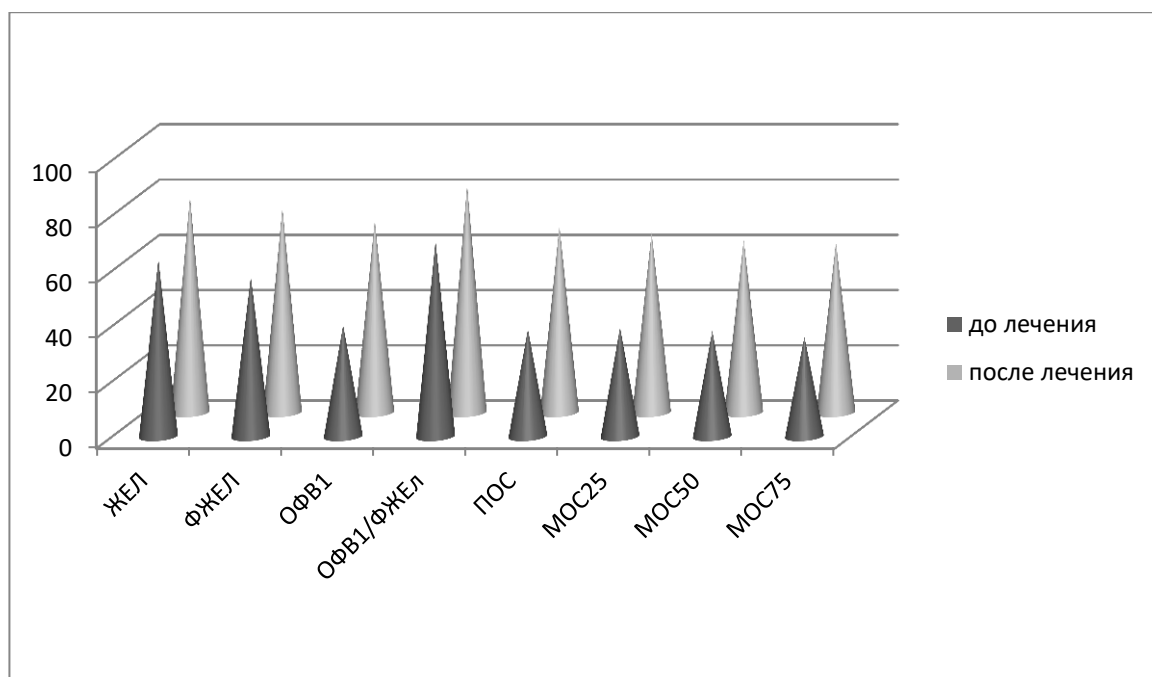


Рис. 24. Динамика ФВД пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС

При сравнении показателей ФВД пациентов 1-ой и 2-ой групп отмечены статистически значимые различия после лечения по показателям ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ (табл.29).

Таблица 29.

Параметры ФВД пациентов с БА на фоне стандартной терапии и лечения ЦП,
Me (lq; uq)

Показатели	Группа 1, n=40	Группа 2, n=40
ЖЕЛ до лечения, % от должного	64,28 (54,3;73,86)	66,08 (54,7;74)
ЖЕЛ после лечения, % от должного	68,79 (58,8;76,9)	76,79 (68,4;81,1)*
ФЖЕЛ до лечения, % от должного	58,35 (48,3;65,2)	59,61 (49,4;66,8)
ФЖЕЛ после лечения, % от должного	61,14 (53,2;67,9)	74,22 (67,5;77,5) *
ОФВ1 до лечения, % от должного	41,13 (38;45,4)	41,67 (37,7;46,7)
ОФВ1 после лечения, % от должного	48,35 (40,8;53,6)	69,43 (64,2;74)*
ОФВ1/ФЖЕЛ до лечения	72,7 (65,8;78,3)	71,14 (66;80,9)
ОФВ1/ФЖЕЛ после лечения	75,49 (68,8;82,4)	80,72 (77;85)*
ПОС до лечения, % от должного	39,15 (34,9;47,7)	41,63 (38,4;46,2)
ПОС после лечения, % от должного	49,12 (43,9;55,8)	67,27 (61,8;71,7)*
МОС ₂₅ до лечения, % от должного	38,7 (32,8;42)	40,81 (37,3;44,7)
МОС ₂₅ после лечения, % от должного	44,59 (40,8;48,3)	64,14 (58,4;71,8)*
МОС ₅₀ до лечения, % от должного	37,7 (34;41)	38,38 (34,5;43,5)
МОС ₅₀ после лечения, % от должного	42,09 (37,2;46,1)	62,42 (51,9;71,6) *
МОС ₇₅ до лечения, % от должного	35,4 (28,3;39)	37,5 (33,7;40,9)
МОС ₇₅ после лечения, % от должного	38,15 (34;42,1)	61,25 (53,1;70,5)*

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

При сравнении показателей ФВД пациентов 1-ой и 3-й групп отмечены статистически значимые различия после лечения по показателям ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ (табл.30).

Таблица 30.

Параметры ФВД пациентов с БА на фоне стандартной терапии и лечения ЦП и НИКС, Me (Iq; uq)

Показатели	Группа 1, n=40	Группа 3, n=40
ЖЕЛ до лечения, % от должного	64,28 (54,3;73,86)	64,28 (53,3;74,3)
ЖЕЛ после лечения, % от должного	68,79 (58,8; 6,9)	78,25 (72,6;82,5)*
ФЖЕЛ до лечения, % от должного	58,35 (48,3;65,2)	57,94 (48,6;65,3)
ФЖЕЛ после лечения, % от должного	61,14 (53,2;67,9)	74,23 (70,4;78,6)*
ОФВ ₁ до лечения, % от должного	41,13 (38;45,4)	40,37 (37,1;44,9)
ОФВ ₁ после лечения, % от должного	48,35 (40,8;53,6)	69,68 (64,9;75,9)*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ до лечения	72,7 (65,8;78,3)	70,96 (64,5;78,7)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после лечения	75,49 (68,8;82,4)	82,44 (79,9;83,4)*
ПОС до лечения, % от должного	39,15 (34,9;47,7)	38,88 (36,3;45,5)
ПОС после лечения, % от должного	49,12 (43,9;55,8)	67,55 (61,8;75,1)*
МОС ₂₅ до лечения, % от должного	38,7 (32,8;42)	39,53 (37,7;45)
МОС ₂₅ после лечения, % от должного	44,59 (40,8;48,3)	65,08 (58;70,3)*
МОС ₅₀ до лечения, % от должного	37,7 (34;41)	38,29 (33,3;41,5)
МОС ₅₀ после лечения, % от должного	42,09 (37,2;46,1)	62,58 (58,2;67,8)*
МОС ₇₅ до лечения, % от должного	35,4 (28,3;39)	36,1 (31,7;38,6)
МОС ₇₅ после лечения, % от должного	38,15 (34;42,1)	61,66 (54,1;68)*

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

При сравнении показателей ФВД пациентов 2-ой и 3-й групп статистически значимых различий не выявлено (табл.31).

Таблица 31.

Параметры ФВД пациентов с БА на фоне лечения ЦП и ЦП+НИКС,
Me (lq; uq)

Показатели	Группа 2, n=40	Группа 3, n=40
ЖЕЛ до лечения, % от должного	66,08 (54,7;74)	64,28 (53,3;74,3)
ЖЕЛ после лечения, % от должного	76,79 (68,4;81,1)	78,25 (72,6;82,5)
ФЖЕЛ до лечения, % от должного	59,61 (49,4;66,8)	57,94 (48,6;65,3)
ФЖЕЛ после лечения, % от должного	74,22 (67,5;77,5)	74,23 (70,4;78,6)
ОФВ1 до лечения, % от должного	41,67 (37,7;46,7)	40,37 (37,1;44,9)
ОФВ1 после лечения, % от должного	69,43 (64,2;74)	69,68 (64,9;75,9)
ОФВ1/ФЖЕЛ до лечения	71,14 (66;80,9)	70,96 (64,5;78,7)
ОФВ1/ФЖЕЛ после лечения	80,72 (77;85)	82,44 (79,9;83,4)
ПОС до лечения, % от должного	41,63 (38,4;46,2)	38,88 (36,3;45,5)
ПОС после лечения, % от должного	67,27 (61,8;71,7)	67,55 (61,8;75,1)
МОС ₂₅ до лечения, % от должного	40,81 (37,3;44,7)	39,53 (37,7;45)
МОС ₂₅ после лечения, % от должного	64,14 (58,4;71,8)	65,08 (58;70,3)
МОС ₅₀ до лечения, % от должного	38,38 (34,5;43,5)	38,29 (33,3;41,5)
МОС ₅₀ после лечения, % от должного	62,42 (51,9;71,6)	62,58 (58,2;67,8)
МОС ₇₅ до лечения, % от должного	37,5 (33,7;40,9)	36,1 (31,7;38,6)
МОС ₇₅ после лечения, % от должного	61,25 (53,1;70,5)	61,66 (54,1;68)

Таким образом, результаты исследования и статистической обработки полученных данных показали более высокие показатели ФВД у больных БА

на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС относительно пациентов, получавших только стандартное лечение (рис.25).

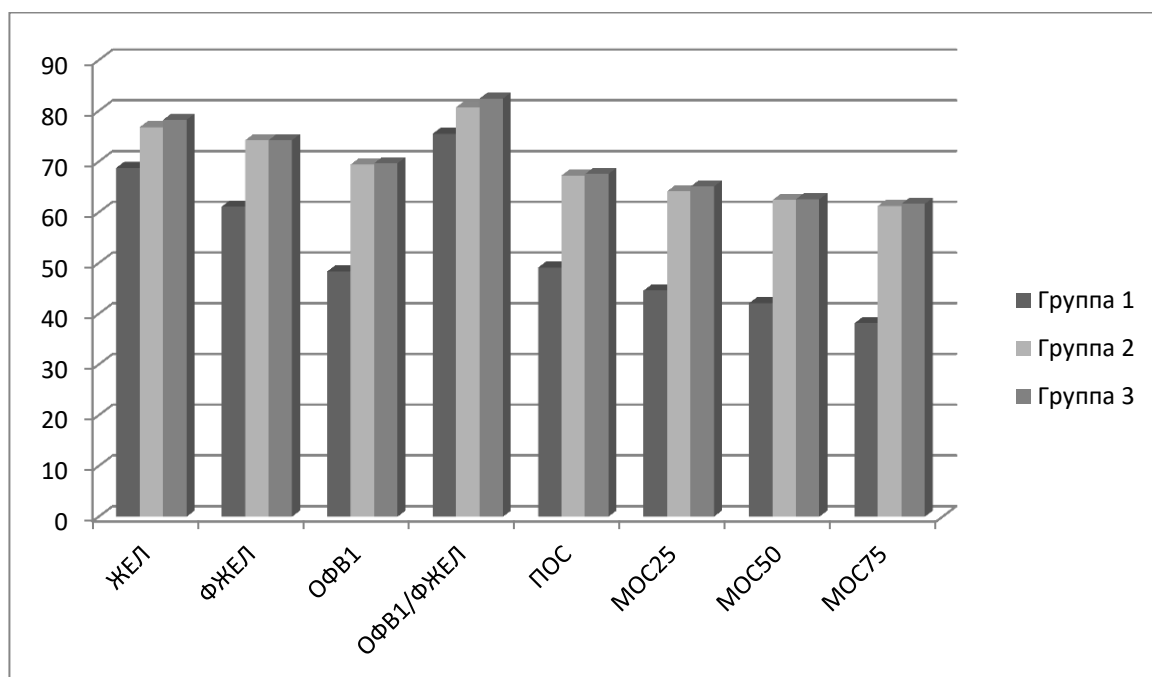


Рис. 25. Показатели ФВД пациентов с БА после лечения

3.4. Динамика качества жизни больных бронхиальной астмой на фоне коррекции оксидативного стресса

Оценка качества жизни больных БА проводилась с помощью опросника SF-36. Изучали следующие показатели:

- физическое функционирование (PF),
- ролевое физическое функционирование (RP),
- интенсивность боли (BP),
- общее состояние здоровья (GH),
- жизненная активность (VT),
- социальное функционирование (SF),
- ролевое эмоциональное функционирование (RE),
- психическое здоровье (MH).

До начала терапии статистически значимых различий между исследуемыми группами не отмечено (рис.26).

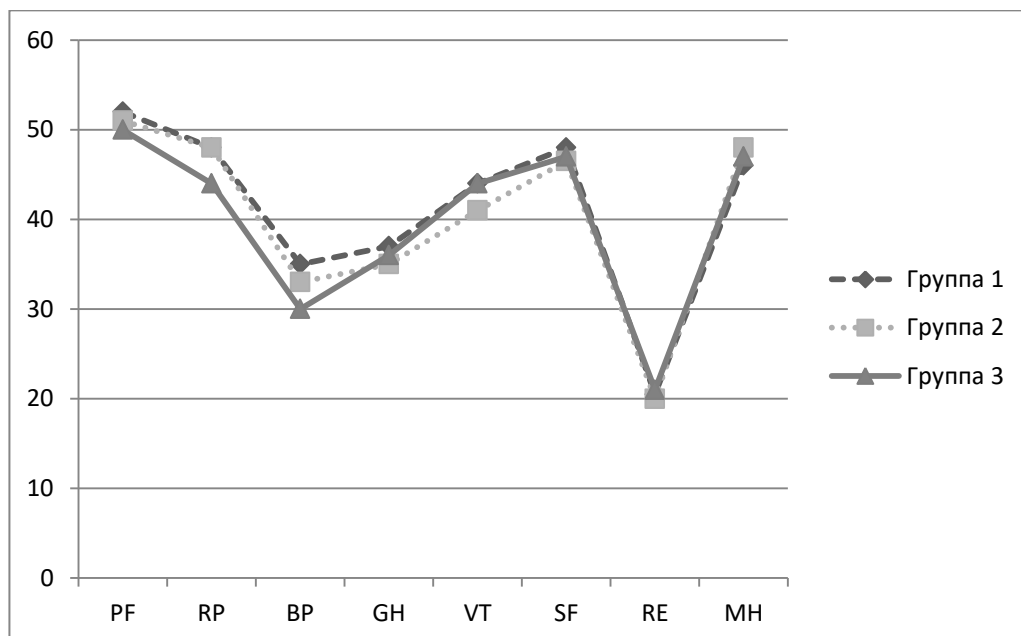


Рис. 26. Исходные показатели качества жизни пациентов с БА

Результаты проведенного исследования и статистической обработки полученных данных показали, что у пациентов 1-ой группы (на фоне стандартной терапии) отмечается улучшение по шкалам физического функционирования (PF) от 47,5 (35;55) до 60 (60;60) баллов ($p<0,05$), жизненной активности (VT) – от 45 (35;45) до 50 (50;50) баллов ($p<0,05$), интенсивности боли (BP) – от 40 (40;55) до 50 (40;50) баллов ($p>0,05$), ролевого физического функционирования (RP) – от 37,5 (25;50) до 50 (25;75) баллов ($p>0,05$), общего состояния здоровья (GH) – от 35 (35;50) до 40 (35;45) баллов ($p>0,05$), социального функционирования (SF) – от 49 (45;75) до 50 (37,5;62,5) баллов ($p>0,05$). Не отмечено положительной динамики по шкалам психического здоровья (MH) – от 54 (45;63) до 48 (44;72) баллов ($p>0,05$), ролевого эмоционального функционирования (RE) – от 33,3 (33,3;66,7) до 33,3 (33,3;66,7) баллов ($p>0,05$) (табл.32, рис.27).

Таблица 32.

Качество жизни пациентов с БА на фоне стандартной терапии,
Me (lq; uq)

Шкалы SF-36	Группа 1, n=38	
	До лечения	После лечения
Физическое функционирование (PF)	47,5 (35;55)	60 (60;60)*
Ролевое физическое функционирование (RP)	37,5 (25;50)	50 (25;75)
Интенсивность боли (BP)	40 (40;55)	50 (40;50)
Общее состояние здоровья (GH)	35 (35;50)	40 (35;45)
Жизненная активность (VT)	45 (35;45)	50 (50;50)*
Социальное функционирование (SF)	49 (45;75)	50 (37,5;62,5)
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	33,3 (33,3;66,7)	33,3 (33,3;66,7)
Психическое здоровье (MH)	54 (45;63)	48 (44;72)

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

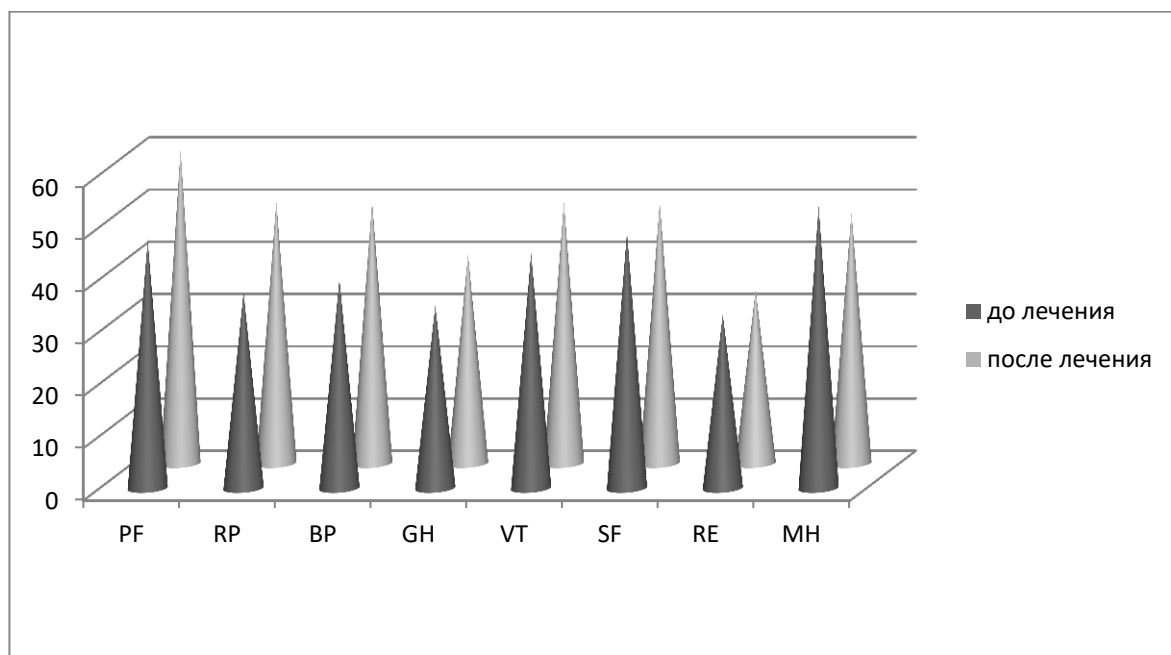


Рис. 27. Динамика качества жизни пациентов с БА на фоне стандартной терапии

При изучении качества жизни пациентов на фоне комплексной терапии с применением ЦП отмечено улучшение по шкалам физического функционирования (PF) от 45 (35;52,5) до 75 (70;80) баллов ($p<0,05$), интенсивности боли (BP) – от 40 (40;55) до 67,5 (50;80) баллов ($p<0,05$), ролевого физического функционирования (RP) – от 50 (25;50) до 75 (62,5;100) баллов ($p<0,05$), общего состояния здоровья (GH) – от 35 (32,5;45) до 70 (60;80) баллов ($p<0,05$), жизненной активности (VT) – от 45 (35;52,5) до 75 (60;80) баллов ($p<0,05$), психического здоровья (MN) – от 56 (44;67) до 82 (72;84) баллов ($p<0,05$), ролевого эмоционального функционирования (RE) – от 33,3 (33,3;66,7) до 66,7 (58,4;66,7) баллов ($p<0,05$), социального функционирования (SF) – от 50 (37,5;56,3) до 62,5 (62,5;81,3) баллов ($p<0,05$) (табл.33, рис.28).

Таблица 33.

Качество жизни пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП, Ме (lq; uq)

Шкалы SF-36	Группа 2, n=40	
	До лечения	После лечения
Физическое функционирование (PF)	45 (35;52,5)	75 (70;80)*
Роль физическое функционирование (RP)	50 (25;50)	75 (62,5;100)*
Интенсивность боли (BP)	40 (40;55)	67,5 (50;80)*
Общее состояние здоровья (GH)	35 (32,5;45)	70 (60;80)*
Жизненная активность (VT)	45 (35;52,5)	75 (60;80)*
Социальное функционирование (SF)	50 (37,5;56,3)	62,5 (62,5;81,3)*
Роль эмоциональное функционирование (RE)	33,3 (33,3;66,7)	66,7 (58,4;66,7)*
Психическое здоровье (MH)	56 (44;67)	82 (72;84)*

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

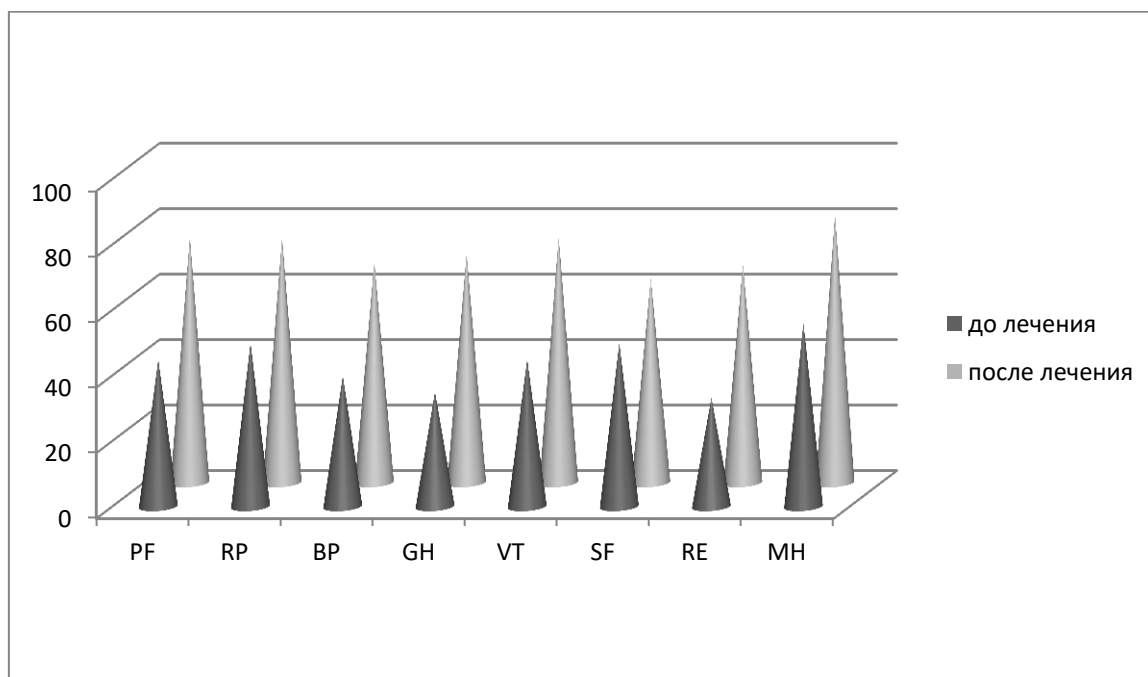


Рис. 28. Динамика качества жизни пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП

При исследовании качества жизни пациентов 3-й группы (на фоне стандартной терапии, ЦП и НИКС) отмечено улучшение по шкалам физического функционирования (PF) от 45 (45;57,5) до 80 (70;80) баллов ($p<0,05$), интенсивности боли (BP) – от 45 (35;45) до 60 (60;70) баллов ($p<0,05$), ролевого физического функционирования (RP) – от 37,5 (25;50) до 75 (50;75) баллов ($p<0,05$), общего состояния здоровья (GH) – от 37,5 (30;40) до 70 (57,5;70) баллов ($p<0,05$), жизненной активности (VT) – от 50 (45;60) до 75 (65; 75) баллов ($p<0,05$), психического здоровья (MH) – от 53,5 (37;59) до 82 (64;84) баллов ($p<0,05$), ролевого эмоционального функционирования (RE) – от 33,3 (33,3;66,7) до 66,7 (66,7;66,7) баллов ($p<0,05$), социального функционирования (SF) – от 50 (50;75) до 75 (62,5;75) баллов ($p<0,05$) (табл.34, рис.29).

Таблица 34.

Качество жизни пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС, Me (lq; uq)

Шкалы SF-36	Группа 3, n=39	
	До лечения	После лечения
Физическое функционирование (PF)	45 (45;57,5)	80 (70;80)*
Ролевое физическое функционирование (RP)	37,5 (25;50)	75 (50;75)*
Интенсивность боли (BP)	45 (35;45)	60 (60;70)*
Общее состояние здоровья (GH)	37,5 (30;40)	70 (57,5;70)*
Жизненная активность (VT)	50 (45;60)	75 (65;75)*
Социальное функционирование (SF)	50 (50;75)	75 (62,5;75)*
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	33,3 (33,3;66,7)	66,7 (66,7;66,7)*
Психическое здоровье (MH)	53,5 (37;59)	82 (64;84)*

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

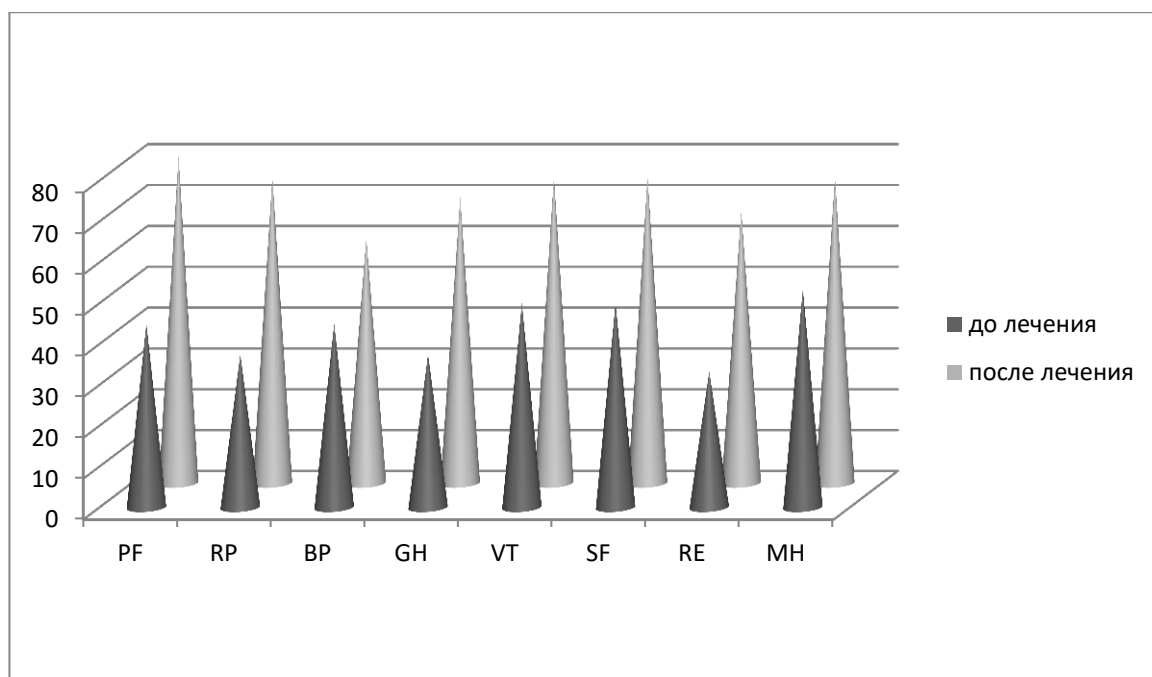


Рис. 29. Динамика качества жизни пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС

При сравнении показателей качества жизни пациентов 1-ой и 2-ой групп отмечены статистически значимые различия после лечения по исследуемым шкалам SF-36 (табл.35).

Таблица 35.

Параметры качества жизни пациентов с БА на фоне стандартной терапии и лечения ЦП, Ме (lq;uq)

Шкалы SF-36	Группа 1, n=38	Группа 2, n=40
PF до лечения	47,5 (35;55)	45 (35;52,5)
PF после лечения	60 (60;60)	75 (70;80)*
RP до лечения	37,5 (25;50)	50 (25;50)
RP после лечения	50 (25;75)	75,0 (62,5;100)*
BP до лечения	40 (40;55)	40 (40;55)
BP после лечения	50 (40;50)	67,5 (50;80)*
GH до лечения	35 (35;50)	35 (32,5;45)
GH после лечения	40 (35;45)	70 (60;80)*
VT до лечения	45 (35;45)	45 (35;52,5)
VT после лечения	50 (50;50)	75,0 (60,0;80,0)*
SF до лечения	49 (45;75)	50 (37,5;56,3)
SF после лечения	50 (37,5; 62,5)	62,5 (62,5;81,3)*
RE до лечения	33,3 (33,3;66,7)	33,3 (33,3;66,7)
RE после лечения	33,3 (33,3;66,7)	66,7 (58,4;66,7)*
MH до лечения	54 (45;63)	56 (44;67)
MH после лечения	48 (44;72)	82 (72;84)*

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

При сравнении показателей качества жизни пациентов 1-ой и 3-й групп отмечены статистически значимые различия после лечения по шкалам физического функционирования (PF) ($p < 0,05$), ролевого физического функционирования (RP) ($p < 0,05$), интенсивности боли (BP) ($p < 0,05$), общего состояния здоровья (GH) ($p < 0,05$), жизненной активности (VT) ($p < 0,05$), социального функционирования (SF) ($p < 0,05$), ролевого эмоционального

функционирования (RE) ($p < 0,05$), психического здоровья (MH) ($p < 0,05$) (табл.36).

Таблица 36.

Параметры качества жизни пациентов с БА на фоне стандартной терапии и лечения ЦП+НИКС, Ме (lq; uq)

Шкалы SF-36	Группа 1, n=38	Группа 3, n=39
PF до лечения	47,5 (35;55)	45 (45;57,5)
PF после лечения	60 (60;60)	80 (70;80)*
RP до лечения	37,5 (25;50)	37,5 (25;50)
RP после лечения	50 (25;75)	75 (50;75)*
BP до лечения	40 (40;55)	45 (35; 45)
BP после лечения	50 (40;50)	60 (60;70)*
GH до лечения	35 (35;50)	37,5 (30;40)
GH после лечения	40 (35;45)	70 (57,5;70)*
VT до лечения	45 (35;45)	50 (45;60)
VT после лечения	50 (50;50)	75 (65;75)*
SF до лечения	49 (45;75)	50 (50;75)
SF после лечения	50 (37,5; 62,5)	75 (62,5;75)*
RE до лечения	33,3 (33,3;66,7)	33,3 (33,3;66,7)
RE после лечения	33,3 (33,3;66,7)	66,7 (66,7;66,7)*
MH до лечения	54 (45;63)	53,5 (37;59)
MH после лечения	48 (44;72)	82 (64;84)*

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

При сравнительной оценке параметров качества жизни пациентов 2-ой и 3-й групп отмечены более высокие показатели по шкалам физического функционирования (PF) ($p > 0,05$) и социального функционирования (SF)

($p>0,05$), однако достоверных различий между группами не выявлено (табл.37).

Таблица 37.

Параметры качества жизни пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и ЦП+НИКС, Ме (lq; uq)

Шкалы SF-36	Группа 2, n=40	Группа 3, n=39
PF до лечения	45 (35;52,5)	45 (45;57,5)
PF после лечения	75 (70;80)	80 (70;80)
RP до лечения	50 (25;50)	37,5 (25;50)
RP после лечения	75,0 (62,5;100)	75 (50;75)
BP до лечения	40 (40;55)	45 (35;45)
BP после лечения	67,5 (50;80)	60 (60;70)
GH до лечения	35 (32,5;45)	37,5 (30;40)
GH после лечения	70 (60;80)	70 (57,5;70)
VT до лечения	45 (35;52,5)	50 (45;60)
VT после лечения	75,0 (60,0;80,0)	75 (65;75)
SF до лечения	50 (37,5;56,3)	50 (50;75)
SF после лечения	62,5 (62,5;81,3)	75 (62,5;75)
RE до лечения	33,3 (33,3;66,7)	33,3 (33,3;66,7)
RE после лечения	66,7 (58,4;66,7)	66,7 (66,7;66,7)
MH до лечения	56 (44;67)	53,5 (37;59)
MH после лечения	82 (72;84)	82 (64;84)

Таким образом, результаты исследования и статистической обработки данных показали более высокие показатели качества жизни больных БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС относительно пациентов, получающих стандартное лечение (рис. 30).

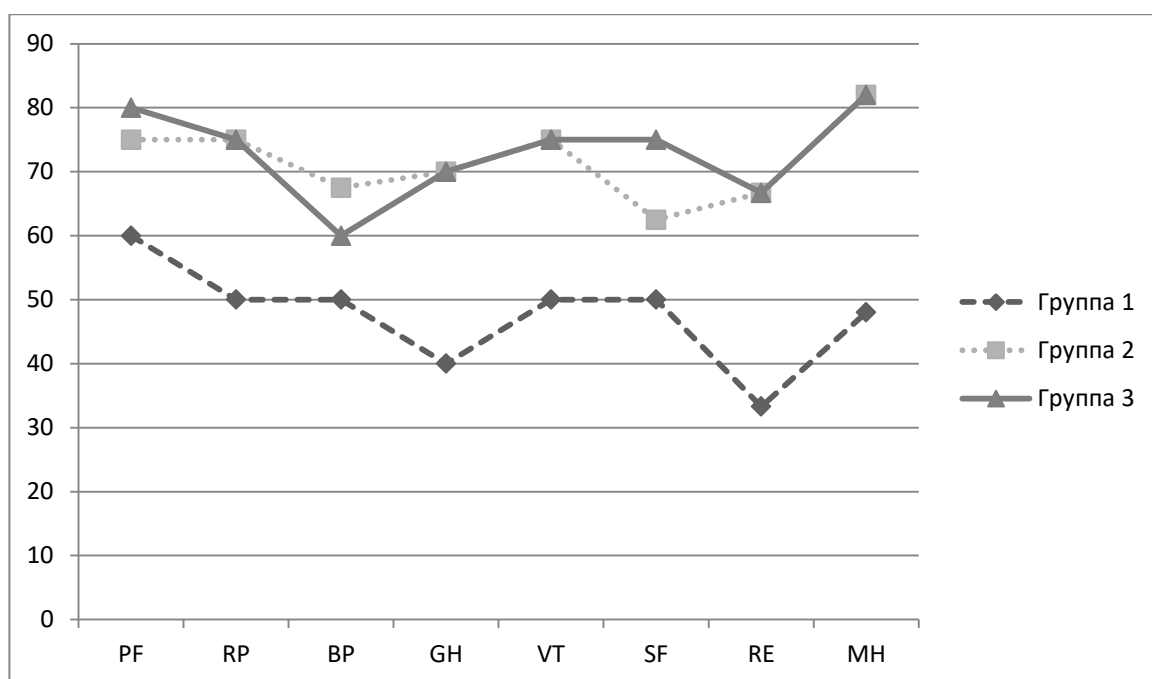


Рис. 30. Показатели качества жизни пациентов с БА после лечения

Далее приведены клинические примеры, демонстрирующие повышение эффективности лечения больных БА на фоне коррекции ОС.

Клинический пример 1.

Пациентка Б., 57 лет. Поступила в пульмонологическое отделение БУЗ ВО "ВГКБСМП №1" с диагнозом «Бронхиальная астма смешанного генеза, тяжелое течение, неконтролируемая, обострение. ДН II».

Больная предъявляла жалобы на приступы удушья до 5 раз в сутки, в ночное и утреннее время, одышку при незначительной физической нагрузке, периодический сухой кашель, ощущение заложенности в грудной клетке.

Анамнез заболевания. Страдает БА в течение 9 лет, постоянно принимает серетид 2 ингаляции 2 раза в сутки, беротек при приступах удушья. Настоящее ухудшение в течение недели, когда усилилась одышка, участились приступы удушья.

Наследственность – БА у отца. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, питание повышенное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 22 в мин. Перкуторно: легочный звук коробочный. Аускультативно: дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы по всем легочным полям. Сатурация – 94%. Пульс - 94 в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД 140/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный.

Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты $4,33 \cdot 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,9, ретикулоциты 6%, лейкоциты $5,8 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $368 \cdot 10^9/л$, СОЭ 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови: креатинин 0,09 ммоль/л, протромбин 93%, фибриноген весовой 3,1 г/л, мочевины 5,9 ммоль/л, С-реактивный белок 6 мг/л, общий билирубин 9 мкмоль/л, глюкоза 4,7 ммоль/л, общий белок 79 г/л, АЛАТ 16 ед/л, АСАТ 21 ед/л.

Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы: МДА 22,91 нМ\мл, СОД 0,706 УЕ\мл, карбоксигемоглобин – 10,4%, метгемоглобин 4,1%, сульфгидрильные группы 94,37 мг%.

Общий анализ мочи: прозрачная, реакция кислая, плоский эпителий – единичный, лейкоциты 0-2.

Рентгенография органов грудной клетки: прозрачность легочных полей снижена за счет уплотнения и деформации легочного рисунка.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

ФВД: ЖЕЛ – 65,81% от должного, ФЖЕЛ – 56,67% от должного, ОФВ₁ – 41,29% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 72,86%, ПОС – 42,37% от должного, МОС₂₅ – 39,02% от должного, МОС₅₀ – 36,88% от должного, МОС₇₅ – 31,03% от должного.

АСТ-тест: 12 баллов.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 40, RP 25, BP 20, GH 45, VT 55, SF 62,5, RE 0, MH 58.

Данной пациентке дополнительно к стандартной терапии был назначен ЦП внутривенно в дозе 100 мг 1 раз в сутки и НИКС 1 раз в сутки в течение 7 дней.

После проведенного лечения пациентка отмечала улучшение самочувствия, приступы удушья не беспокоили, одышка уменьшилась, сохранялся редкий сухой кашель.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, питание повышенное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 16 в мин. Перкуторно: ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное. Сатурация – 99%. Пульс - 68 в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД 140/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный.

Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты $4,4 \cdot 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,9, ретикулоциты 6%, лейкоциты $5,1 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $368 \cdot 10^9/л$, СОЭ 16 мм/ч.

Биохимический анализ крови: креатинин 0,08 ммоль/л, протромбин 93%, фибриноген весовой 3,1 г/л, мочевины 5,9 ммоль/л, С-реактивный белок 3 мг/л, общий билирубин 9 мкмоль/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, общий белок 80 г/л, АЛАТ 12 ед/л, АСАТ 16 ед/л.

Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы: МДА 12,3 нМ\мл, СОД 1,193 УЕ\мл, карбоксигемоглобин – 7,4%, метгемоглобин 1,5%, сульфгидрильные группы 104,73 мг%.

Общий анализ мочи: прозрачная, реакция кислая, плоский эпителий – единичный, лейкоциты 0-1.

Рентгенография органов грудной клетки: прозрачность легочных полей снижена за счет уплотнения и деформации легочного рисунка.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

ФВД: ЖЕЛ – 76,15% от должного, ФЖЕЛ – 74,65% от должного, ОФВ₁ – 68,4% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 91,63%, ПОС – 68,21% от должного, МОС₂₅ – 65,85% от должного, МОС₅₀ – 61,42% от должного, МОС₇₅ – 53,36% от должного.

АСТ-тест: 25 баллов.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 80, RP 75, BP 80, GH 60, VT 75, SF 62,5, RE 66,7, MH 80.

Клинический пример 2.

Пациентка Л., 56 лет. Поступила в пульмонологическое отделение БУЗ ВО "ВГКБСМП №1" с диагнозом «Бронхиальная астма смешанного генеза, тяжелое течение, неконтролируемая, обострение. ДН II».

Больная предъявляла жалобы на приступы удушья до 3 раз в сутки, преимущественно в ночное время, одышку в покое, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, периодический кашель с трудноотделяемой мокротой, ощущение заложенности в грудной клетке.

Анамнез заболевания. Страдает БА в течение 15 лет, постоянно принимает симбикорт 2 ингаляции 2 раза в сутки, беродуал при приступах удушья. Настоящее ухудшение в течение 10 дней, когда усилилась одышка, участились приступы удушья до 4 раз в сутки.

Наследственность – БА у матери. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, питание удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не

увеличена. ЧДД 26 в мин. Перкуторно: легочный звук коробочный. Аускультативно: дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы по всем легочным полям. Сатурация – 95%. Пульс - 78 в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД 135/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный.

Общий анализ крови: гемоглобин 140 г/л, эритроциты $4,56 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,9, ретикулоциты 6%, лейкоциты $7,8 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $419 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 15 мм/ч.

Биохимический анализ крови: креатинин 0,098 ммоль/л, протромбин 94%, фибриноген весовой 3,5 г/л, мочевины 6,9 ммоль/л, С-реактивный белок 6 мг/л, общий билирубин 13 мкмоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, общий белок 80 г/л, АЛАТ 18 ед/л, АСАТ 20 ед/л.

Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы: МДА 18,96 нМ\мл, СОД 0,985 УЕ\мл, карбоксигемоглобин – 9,2%, метгемоглобин 1,48%, сульфгидрильные группы 95,21 мг%.

Общий анализ мочи: прозрачная, реакция кислая, плоский эпителий – единичный, лейкоциты 2-4.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок деформирован по типу пневмосклероза.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

ФВД: ЖЕЛ – 74,33% от должного, ФЖЕЛ – 62,48% от должного, ОФВ₁ – 56,62% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 90,62%, ПОС – 59,02% от должного, МОС₂₅ – 55,69% от должного, МОС₅₀ – 44,14% от должного, МОС₇₅ – 42,49% от должного.

АСТ-тест: 8 баллов.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 45, RP 25, BP 65, GH 35, VT 60, SF 50, RE 33,3, MH 38.

Данной пациентке дополнительно к стандартной терапии был назначен ЦП внутривенно в дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней.

После проведенного лечения пациентка отмечала улучшение самочувствия, приступы удушья не беспокоили, одышка уменьшилась.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, питание удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 15 в мин. Перкуторно: ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное. Сатурация – 99%. Пульс - 76 в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный.

Общий анализ крови: гемоглобин 140 г/л, эритроциты $4,56 \cdot 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,9, ретикулоциты 6%, лейкоциты $7,2 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $390 \cdot 10^9/л$, СОЭ 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: креатинин 0,088 ммоль/л, протромбин 94%, фибриноген весовой 3,5 г/л, мочевины 6,4 ммоль/л, С-реактивный белок 2 мг/л, общий билирубин 13 мкмоль/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, общий белок 80 г/л, АЛАТ 18 ед/л, АСАТ 20 ед/л.

Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы: МДА 12,36 нМ\мл, СОД 1,314 УЕ\мл, карбоксигемоглобин – 7,3%, метгемоглобин 0,82%, сульфгидрильные группы 116,25 мг%.

Общий анализ мочи: прозрачная, реакция кислая, плоский эпителий – единичный, лейкоциты 2-4.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок деформирован по типу пневмосклероза.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

ФВД: ЖЕЛ – 78,56% от должного, ФЖЕЛ – 76,51% от должного, ОФВ₁ – 69,18% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 90,42%, ПОС – 72,21% от должного, МОС₂₅ – 68,24% от должного, МОС₅₀ – 64,58% от должного, МОС₇₅ – 62,47% от должного.

АСТ-тест: 20 баллов.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 80, RP 75, BP 70, GH 80, VT 75, SF 62,5, RE 66,7, MH 44.

Клинический пример 3.

Пациент С., 36 лет. Поступил в пульмонологическое отделение БУЗ ВО "ВГКБСМП №1" с диагнозом «Бронхиальная астма смешанного генеза, тяжелое течение, неконтролируемая, обострение. ДН II».

Больной предъявлял жалобы на приступы удушья до 4 раз в сутки, преимущественно в ночное время, одышку при физической нагрузке, ощущение заложенности в грудной клетке.

Анамнез заболевания. Страдает БА в течение 10 лет, постоянно принимает серетид 2 ингаляции 2 раза в сутки, беродуал при приступах удушья. Настоящее ухудшение в течение недели, когда усилилась одышка, участились приступы удушья до 4 раз в сутки.

Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, питание удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 28 в мин. Перкуторно: легочный звук коробочный. Аускультативно: дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы по всем легочным полям. Сатурация – 96%. Пульс - 82 в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД 125/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Поколачивание по поясничной области

безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный.

Общий анализ крови: гемоглобин 124 г/л, эритроциты $4,1 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,9, ретикулоциты 8%, лейкоциты $5,8 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $246 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 8 мм/ч.

Биохимический анализ крови: креатинин 0,08 ммоль/л, протромбин 94%, фибриноген весовой 3,5 г/л, мочевины 4,2 ммоль/л, С-реактивный белок 5 мг/л, общий билирубин 9 мкмоль/л, глюкоза 4 ммоль/л, общий белок 65 г/л, АЛАТ 14 ед/л, АСАТ 25 ед/л.

Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы: МДА 27,02 нМ\мл, СОД 0,578 УЕ\мл, карбоксигемоглобин – 14,8%, метгемоглобин 1,2%, сульфгидрильные группы 78,13 мг%.

Общий анализ мочи: прозрачная, реакция кислая, плоский эпителий – единичный, лейкоциты 0-1.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок деформирован по типу пневмосклероза.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

ФВД: ЖЕЛ – 74,59% от должного, ФЖЕЛ – 62,06% от должного, ОФВ₁ – 42,14% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 67,9%, ПОС – 46,29% от должного, МОС₂₅ – 43,64% от должного, МОС₅₀ – 41,08% от должного, МОС₇₅ – 38,94% от должного.

АСТ-тест: 10 баллов.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 55, RP 25, BP 70, GH 40, VT 40, SF 37,5, RE 33,3, MH 46.

Данному пациенту дополнительно к стандартной терапии был назначен ЦП внутривенно в дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней.

После проведенного лечения пациент отмечал улучшение самочувствия, приступы удушья не беспокоили, одышка уменьшилась.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое, питание удовлетворительное. Кожные покровы обычной

окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. ЧДД 16 в мин. Перкуторно: ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное. Сатурация – 98%. Пульс - 64 в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный.

Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,9, ретикулоциты 6%, лейкоциты $5,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $250 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 6 мм/ч.

Биохимический анализ крови: креатинин 0,08 ммоль/л, протромбин 94%, фибриноген весовой 3,5 г/л, мочевины 4 ммоль/л, С-реактивный белок 5 мг/л, общий билирубин 10 мкмоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, общий белок 70 г/л, АЛАТ 14 ед/л, АСАТ 22 ед/л.

Показатели ПОЛ и антиоксидантной системы: МДА 9,5 нМ\мл, СОД 1,314 УЕ\мл, карбоксигемоглобин – 7,4%, метгемоглобин 0,7%, сульфгидрильные группы 120,52 мг%.

Общий анализ мочи: прозрачная, реакция кислая, лейкоциты 0-1.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок деформирован по типу пневмосклероза.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

ФВД: ЖЕЛ – 80,36% от должного, ФЖЕЛ – 76,31% от должного, ОФВ₁ – 71,16% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 93,25%, ПОС – 70,24% от должного, МОС₂₅ – 65,75% от должного, МОС₅₀ – 65,37% от должного, МОС₇₅ – 61,39% от должного.

АСТ-тест: 25 баллов.

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36: PF 80, RP 75, BP 60, GH 70, VT 65, SF 62,5, RE 66,7, MH 84.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

БА – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, а также сопровождаются вариабельной бронхиальной обструкцией. По данным ВОЗ, в мире около 300 млн. больных БА, при этом заболеваемость продолжает увеличиваться. Распространенность БА в различных странах составляет от 1 до 18% [20,241]. По результатам исследования REALISE, только 20% пациентов достигают полного контроля заболевания [227]. По данным исследования НИКА, проведенного в 26 амбулаторных лечебных учреждений 12 городов России, неконтролируемая БА отмечалась у 42% больных [7]. Актуальной проблемой является формирование стероидорезистентности [76,192], которая развивается у 5-10% больных БА [72,204]. Эти особенности обуславливают необходимость дальнейшего поиска методов повышения эффективности терапии.

Одним из ведущих механизмов патогенеза БА является ОС [152,153,169,211,224,228]. ОС определяется как дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными процессами [186]. При патологических процессах происходит усиление АФК (свободные радикалы (супероксидный анион-радикал, радикалы гидроксила и монооксида азота) и нерадикальные прооксиданты (синглетный кислород, пероксид водорода, гипохлорит, липогидропероксиды)) и АФА (оксид азота, пероксинитрит, оксиды азота других валентностей). АФК и АФА инактивируют антипротеазы, формируя дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз. Окислительное повреждение гликопротеинов и протеинов приводит к инактивации ферментов, модификации активности рецепторов [123].

ОС играет важную роль в инициации и усилении воспалительного процесса в бронхах. Под воздействием ОС происходит активация

транскрипционного фактора NF-κB – мощного индуктора провоспалительных генов [166]. На современном этапе ОС рассматривается как один из факторов формирования стероидорезистентности при БА [157, 218].

На экспериментальной модели выявлено, что дисбаланс в системе «оксиданты-антиоксиданты» в бронхах формируется на ранних этапах развития БА [50]. Установлено, что ОС способствует как развитию обострения БА [141,142], так и персистенции воспаления в бронхах. Гиперпродукция свободнорадикальных метаболитов на фоне недостаточности АОЗ приводит к формированию персистирующего ОС [8], что играет важную роль в повторении эпизодов обструкции дыхательных путей [219]. По некоторым данным, наиболее интенсивное ПОЛ отмечается при астматическом статусе и в период приступа астмы при тяжелом течении заболевания, однако обнаруживает тенденцию к снижению после приступа и курса лечения. У больных в состоянии максимального клинического улучшения количество фосфолипидов, липидных перекисей, токоферола, СОД не достигает нормальных величин [4]. Нарушения в системе «перекисное окисление-антиоксидантная защита» при БА (увеличение содержания МДА и снижение активности СОД) сопряжены с прогрессированием ОС и свободнорадикальным повреждением бронхов [139].

Установлено, что интенсификация процессов ПОЛ при тяжелой БА ассоциирована с более высокой реактивностью бронхов и чувствительностью к гистамину, чем при БА средней тяжести [132].

Кроме того, в патогенезе БА важное значение имеют изменения структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов, обусловленные гиперактивацией перекисного окисления фосфолипидов мембран [1], а также изменения структуры мембран эндотелиальных клеток, что сопровождается формированием барьера при доставке кислорода от гемоглобина эритроцитов к клеткам тканей [40,41].

Наличие зависимости усиления перекисного окисления от активности аллергического воспаления, длительности и тяжести заболевания свидетельствует о существенной роли нарушений оксидантно-антиоксидантной системы в патогенезе БА [4].

Основным фактором, ограничивающим накопление и патологическое влияние свободных радикалов, является система антиоксидантных ферментов. Данные показатели снижены у больных бронхиальной астмой [83]. Повышение интенсивности ПОЛ на фоне снижения антиоксидантной активности способствует ухудшению бронхиальной проходимости [94].

Таким образом, повышение уровня АФК играет важную роль в усилении воспалительной реакции при БА. Возможно, именно с этим механизмом связана резистентность к базисной терапии [40,41]. Однако, чтобы оказать такое влияние, АФК должны преодолеть систему АОЗ. Поэтому применение антиоксидантов может быть эффективным в лечении больных БА [197].

Многие ученые отмечают, что применение антиоксидантных препаратов в комплексной терапии БА способствует нормализации показателей оксидантно-антиоксидантной системы и улучшению клинического течения заболевания [5,15,93,98,99,130]. Основным внеклеточным антиоксидантом крови является ЦП, который ингибирует ПОЛ на 50% вследствие перехвата и инактивации супероксидного радикала, а также оказывает противовоспалительное действие [52,116], обладает антигипоксическими свойствами [115,136]. Установлено, что повреждения, инициированные АФК, преимущественно локализуются в местах нахождения ионов металлов с переходной валентностью, в первую очередь, железа и меди [64]. ЦП, связывая медь, тормозит Cu^{2+} -стимулируемое образование активных форм кислорода [61]. В сыворотке крови данный антиоксидант в сочетании с трансферрином формирует систему, определяющую содержание ионов железа [114, 135]. Кроме того, установлено, что ЦП взаимодействует с 5-липоксигеназой (ключевым

ферментом образования лейкотриенов) и в дозе выше 50 мкг/мл угнетает синтез лейкотриенов в нейтрофилах [18].

Интенсификация ПОЛ сопровождается дисфункцией антиоксидантных систем, что подтверждается уменьшением концентрации ЦП [61]. В литературе описаны примеры снижения уровня ЦП при обострении БА [24,40,61,98,128]. Препарат «Церулоплазмин» идентичен эндогенному гликопротеиду. Наряду с высокой антиоксидантной активностью преимуществами данного препарата являются полная биосовместимость с организмом человека и высокая биодоступность, обусловленная растворимостью препарата в водной среде [91]. Все вышеуказанное свидетельствует о возможности применения антиоксиданта ЦП для коррекции ОС у больных БА.

В настоящее время в лечении больных БА значительное внимание уделяется немедикаментозным методам [32,41,53,80]. Электромагнитное излучение оптического диапазона вызывает изменения на всех уровнях организма (субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном, организменном [56]. Воздействие оптического излучения активирует фотохимические реакции в крови, не создавая при этом условия для истощения энергетических ресурсов в биологических структурах [58]. Реакция организма сопровождается устранением дисбаланса в механизмах регуляции, повышением синтеза структурных белков и ферментов, возрастанием энергообмена в клетках, улучшением микроциркуляции и трофики в тканях, усилением регионарного кровообращения, повышением эритропоза, нормализацией гемодинамики, иммуномодулирующим и нейротропным действием [54]. Известно, что антиоксидантное воздействие оказывает НИКС [118].

Цель проведенного исследования – повышение эффективности лечения пациентов с БА путем коррекции ОС с применением антиоксиданта ЦП и НИКС на фоне стандартной терапии.

В задачи исследования входило изучение динамики ПОЛ и антиоксидантной системы у больных БА, оценка клинико-инструментальных показателей, качества жизни и уровня контроля БА на фоне коррекции ОС. Проведен сравнительный анализ результатов обследования и лечения 120 пациентов с тяжелой неконтролируемой БА смешанного генеза в возрасте от 18 до 65 лет.

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).

Пациенты с БА были разделены на группы, сопоставимые по возрасту, полу и 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 дополнительно к стандартной терапии назначали ЦП в дозе 100 мг 1 раз в сутки в течение 7-10 дней; группа 3 – 40 пациентов, которые получали ЦП и НИКС на фоне стандартной терапии в течение 7-10 дней.

Проводилась оценка динамики клинических проявлений, лабораторных и 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).

Результаты исследования системы «оксиданты-антиоксиданты» больных БА до лечения согласуются с современными литературными данными о наличии выраженного ОС при БА [152,153,169,211,224,228]. Установлено повышение содержания МДА, карбоксигемоглобина, метгемоглобина, снижение активности СОД и уровня сульфгидрильных групп у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА в сравнении с группой соматически здоровых лиц. На фоне проведенного лечения наблюдалось уменьшение дисбаланса в системе «оксиданты-антиоксиданты» (снижение повышенных показателей МДА, метгемоглобина, карбоксигемоглобина, увеличение активности СОД и уровня сульфгидрильных групп), однако данные показатели отличались от результатов в группе соматически здоровых лиц (уровень МДА – 10,17 (8,8;11,3) нМ\мл, карбоксигемоглобина – 2,45 (1,6;3,8) %, метгемоглобина – 0,8 (0,7;1,1) %, сульфгидрильных групп – 119,41 (116,8;121,3) мг%, активность СОД – 1,2 (0,99;1,4) УЕ\мл). На фоне стандартной терапии отмечено снижение уровня МДА с 17,7 (16,4;24,2) до 16,43 (15,2;22,2) нМ\мл ($p<0,05$), карбоксигемоглобина с 11,9 (10,4;13,1) до 11,05 (8,2;12,2) % ($p<0,05$), повышение активности СОД с 0,77 (0,6;0,8) до 0,78 (0,7;0,9) ($p<0,05$), уровня метгемоглобина с 1,6 (1,2;2) до 1,7 (1,3;2,2) % ($p>0,05$), сульфгидрильных групп с 98,55 (86;112,5) до 102,28 (88,2;115,5) мг% ($p<0,05$). На фоне комплексной терапии с применением ЦП наблюдалось снижение уровня МДА с 20,22 (17,4;24,2) до 15,17 (10,4;15,7) нМ\мл ($p<0,05$), карбоксигемоглобина с 11,8 (10,5;13) до 9,6 (8,6;10,4) % ($p<0,05$), метгемоглобина с 1,6 (1,2;1,9) до 1,1 (0,8;1,4) % ($p<0,05$), повышение активности СОД с 0,74 (0,7;0,8) до 1,12 (0,9;1,3) УЕ\мл ($p<0,05$), и содержания сульфгидрильных групп с 96,49 (85;109,3) до 111,38 (96;118,2) мг% ($p<0,05$). У пациентов 3-й группы отмечено снижение уровня МДА с 20,22 (16,4;23) до 10,39 (9,2;14) нМ\мл ($p<0,05$), карбоксигемоглобина с 10,6 (9,3;12,4) до 6,4 (5,8;7,5) % ($p<0,05$), метгемоглобина с 2,1 (1,2;3,2) до 1,32 (0,8;1,9) % ($p<0,05$), повышение активности СОД с 0,74 (0,7;0,8) до 1,19 (0,9;1,4) УЕ\мл ($p<0,05$), содержания сульфгидрильных групп с 98,76

(83,5;105,6) до 117,27 (108,4;121,2) мг% ($p<0,05$). При сравнительной оценке влияния различных методов коррекции ОС на данные показатели наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась на фоне сочетанного 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-й и 3-й групп. Отмечены достоверные различия показателей МДА, карбоксигемоглобина и сульфгидрильных групп у больных 2-ой и 3-й групп после лечения.

При сравнительной оценке динамики клинических проявлений у наблюдаемых больных БА наиболее выраженная положительная динамика (снижение количества приступов удушья, уменьшение одышки, кашля, мокроты, заложенности в грудной клетке, хрипов в легких) отмечена на фоне комплексной терапии с применением ЦП (2-ая группа), ЦП и НИКС (3-я группа) относительно пациентов, получающих стандартное лечение (1-ая группа). После проведенного лечения в 3-й группе жалобы на приступы удушья наблюдались у 22,5 % пациентов, кашель – у 20%, заложенность в грудной клетке – у 27,5 %, одышку – у 25 %, хрипы в легких – у 20%, мокрота – у 5 %. После проведенной комплексной терапии с применением ЦП жалобы на приступы удушья наблюдались у 22,5 % пациентов, кашель – у 22,5 %, заложенность в грудной клетке – у 25 %, одышку – у 30 %, хрипы в легких – у 22,5%, мокрота – у 5 %. Статистически значимых различий клинических признаков на фоне проведенного лечения между 2 и 3 группами не отмечено. На фоне стандартной терапии жалобы на приступы удушья сохранялись у 47,5 % пациентов, кашель – у 32,5 %, заложенность в грудной клетке – у 67,5 %, одышку – у 52,5 %, хрипы в легких – у 40 %, мокрота – у 22,5 %.

На фоне комплексной терапии с применением ЦП (2-ая группа), ЦП и НИКС (3-я группа) отмечен более высокий уровень контроля БА в сравнении с пациентами, получающими стандартное лечение. У пациентов 3-й группы

отмечено улучшение данного показателя в сравнении с пациентами 2-ой группы. У 24 (60%) пациентов 2-ой группы (с применением ЦП) через 4 недели отмечалась контролируемая БА. У 16 (40%) пациентов БА стала частично контролируемой. На фоне комплексной терапии с включением ЦП и НИКС контролируемая БА отмечалась у 34 (87,2%) пациентов, частично контролируемая – у 5 (12,8%) больных БА. На фоне стандартной терапии у 10 (26,3%) пациентов отмечалась контролируемая БА, у 22 (57,9%) – частично контролируемая. У 6 (15,8%) больных отмечалась неконтролируемая БА.

Результаты исследования показали более высокие значения ФВД больных БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП (2-ая группа), ЦП и НИКС (3-я группа) относительно пациентов, получающих стандартное лечение, различия данных показателей 2-ой и 3-й групп были недостоверными. При изучении динамики показателей ФВД у пациентов с БА на фоне стандартной терапии (группа 1) отмечено повышение ЖЕЛ от 64,28 (54,3;73,9) до 68,79 (58,8;76,9) % от должного ($p>0,05$), ФЖЕЛ от 58,35 (48,3;65,2) до 61,14 (53,2;67,9) % от должного ($p>0,05$), ОФВ₁ от 41,13 (38;45,4) до 48,35 (40,8;53,6) % от должного ($p<0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ от 72,7 (65,8;78,3) до 75,49 (68,8;82,4) % ($p<0,05$), ПОС от 39,15 (34,9;47,7) до 49,12 (43,9;55,8) % от должного ($p<0,05$), МОС₂₅ от 38,7 (32,8;42) до 44,59 (40,8;48,3) % от должного ($p>0,05$), МОС₅₀ от 37,7 (34;41) до 42,09 (37,2;46,1) % от должного ($p>0,05$), МОС₇₅ от 35,4 (28,3;39) до 38,15 (34;42,1) % от должного ($p>0,05$). На фоне комплексной терапии с применением ЦП (группа 2) отмечено возрастание ЖЕЛ от 66,08 (54,7;74) до 76,79 (68,4;81,1) % от должного ($p<0,05$), ФЖЕЛ от 59,61 (49,4;66,8) до 74,22 (67,5;77,5) % от должного ($p<0,05$), ОФВ₁ от 41,67 (37,7;46,7) до 69,43 (64,2;74) % от должного ($p<0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ от 71,14 (66;80,9) до 80,72 (77;85) % ($p<0,05$), ПОС от 41,63 (38,4;46,2) до 67,27 (61,8;71,7) % от должного ($p<0,05$), МОС₂₅ от 40,81 (37,3;44,7) до 64,14 (58,4;71,8) % от должного ($p<0,05$), МОС₅₀ от 38,38 (34,5;43,5) до 62,42 (51,9;71,6) % от должного

($p < 0,05$), MOC_{75} от 37,5 (33,7;40,9) до 61,25 (53,1;70,5) % от должного ($p < 0,05$). На фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС (группа 3) отмечено повышение ЖЕЛ от 64,28 (53,3;74,3) до 78,25 (72,6;82,5) % от должного ($p < 0,05$), ФЖЕЛ от 57,94 (48,6;65,3) до 74,23 (70,4;78,6) % от должного ($p < 0,05$), $ОФВ_1$ от 40,37 (37,1;44,9) до 69,68 (64,9;75,9) % от должного ($p < 0,05$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ от 70,96 (64,5;78,7) до 82,44 (79,9;83,4) % ($p < 0,05$), ПОС от 38,88 (36,3;45,5) до 67,55 (61,8;75,1) % от должного ($p < 0,05$), MOC_{25} от 39,53 (37,7;45) до 65,08 (58;70,3) % от должного ($p < 0,05$), MOC_{50} от 38,29 (33,3;41,5) до 62,58 (58,2;67,8) % от должного ($p < 0,05$), MOC_{75} от 36,1 (31,7;38,6) до 61,66 (54,1;68) % от должного ($p < 0,05$). При сравнительном анализе показателей ФВД пациентов 1-ой и 2-ой групп наблюдались статистически значимые различия после лечения по показателям ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $ОФВ_1$, ПОС, MOC_{25} , MOC_{50} , MOC_{75} ($p < 0,05$). 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 ($p > 0,05$).

При изучении качества жизни больных БА отмечено, что у пациентов на фоне стандартной терапии отмечается улучшение по шкалам физического функционирования от 47,5 (35;55) до 60 (60;60) баллов ($p < 0,05$), жизненной активности – от 45 (35;45) до 50 (50;50) баллов ($p < 0,05$), интенсивности боли – от 40 (40;55) до 50 (40;50) баллов ($p > 0,05$), ролевого физического функционирования – от 37,5 (25;50) до 50 (25;75) баллов ($p > 0,05$), общего состояния здоровья – от 35 (35;50) до 40 (35;45) баллов ($p > 0,05$), социального функционирования – от 49 (45;75) до 50 (37,5;62,5) баллов ($p > 0,05$). Не отмечено положительной динамики по шкалам психического здоровья – от 54 (45;63) до 48 (44;72) баллов ($p > 0,05$), ролевого эмоционального функционирования – от 33,3 (33,3;66,7) до 33,3 (33,3;66,7) баллов ($p > 0,05$). При включении в комплексную терапию ЦП (пациенты 2-ой группы) получено улучшение по шкалам физического функционирования от 45

(35;52,5) до 75 (70;80) баллов ($p<0,05$), интенсивности боли – от 40 (40;55) до 67,5 (50;80) баллов ($p<0,05$), ролевого физического функционирования – от 50 (25;50) до 75,0 (62,5;100) баллов ($p<0,05$), общего состояния здоровья – от 35 (32,5;45) до 70 (60;80) баллов ($p<0,05$), жизненной активности – от 45 (35;52,5) до 75 (60;80) баллов ($p<0,05$), психического здоровья – от 56 (44;67) до 82 (72;84) баллов ($p<0,05$), ролевого эмоционального функционирования – от 33,3 (33,3;66,7) до 66,7 (58,4;66,7) баллов ($p<0,05$), социального функционирования – от 50 (37,5;56,3) до 62,5 (62,5;81,3) баллов ($p<0,05$). При изучении качества жизни пациентов на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС отмечено улучшение по шкалам физического функционирования от 45 (45;57,5) до 80 (70;80) баллов ($p<0,05$), интенсивности боли – от 45 (35;45) до 60 (60;70) баллов ($p<0,05$), ролевого физического функционирования – от 37,5 (25;50) до 75 (50;75) баллов ($p<0,05$), общего состояния здоровья – от 37,5 (30;40) до 70 (57,5;70) баллов ($p<0,05$), жизненной активности – от 50 (45;60) до 75 (65; 75) баллов ($p<0,05$), психического здоровья – от 53,5 (37;59) до 82 (64;84) баллов ($p<0,05$), ролевого эмоционального функционирования – от 33,3 (33,3;66,7) до 66,7 (66,7;66,7) баллов ($p<0,05$), социального функционирования – от 50 (50;75) до 75 (62,5;75) баллов ($p<0,05$). Полученные результаты исследования и статистической обработки данных показали более высокие значения качества жизни больных БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС относительно пациентов, получающих стандартное лечение.

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 инактивации супероксидного радикала, а также регулированию содержания ионов меди (Cu^{2+}) и железа (Fe^{2+}), обладающих прооксидантными свойствами [61,114,135]. 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.

Таким образом, 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева М.А. Чрескожная нейрорадаптивная электростимуляция в лечении неконтролируемой бронхиальной астмы / М.А. Абдуллаева, Э.Х. Анаев, Н.Б. Кармен // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 52-56.
2. Алеманова Г.Д. Концепция нейрогенного воспаления в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Г.Д. Алеманова // Интеллект. Инновации. Инвестиции. – 2011. – № 2. – С. 249-251.
3. Аллергология и иммунология : нац. рук-во, кратк. изд-е / Р.М. Хаитова, Н.Н. Ильина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.
4. Аматауни В.Г. Роль перекисного окисления липидов мембран и антирадикальной защиты в патогенезе бронхиальной астмы / В.Г. Аматауни // Терапевтический архив. – 1992. – № 3. – С. 96-100.
5. Антиоксидант церулоплазмин в лечении бронхиальной астмы / У.Р. Фархутдинов [и др.] // Сборник трудов XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2013. – С. 56.
6. Артериальная дисфункция и системное воспаление у больных бронхиальной астмой / Е.А. Собко [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 42-49.
7. Архипов В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – № 11. – С. 87-93.
8. Беднякова А.В. Клинико-диагностическое значение исследования оксидативного стресса, урикемии и цитокинового статуса при бронхиальной астме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Беднякова ; ГБОУ ВПО Астраханская государственная мед. акад. Минздрава РФ. – Астрахань, 2011. – 23 с.

9. Белок–белковое взаимодействие церулоплазмينا и тромбина, и его участие в развитии воспалительного процесса / А.В. Соколов [и др.] // *Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье : тез. XVI Всерос. медико-биологической конф. молодых исследователей (с междунар. участ).* – Санкт-Петербург : Изд-во СПбГУ, 2013. – 512 с. С. 377-378.
10. Бецукова А.М. Состояние антиоксидантной защиты у больных гриппом А (H₁N₁) / А.М. Бецукова // *Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН.* – 2012. – № 4. – С. 237-240.
11. Болевич С.Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). – Москва : Медицина, 2006. – 256 с.
12. Борукаева И.Х. Изменение показателей конденсата выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой после интервальной гипоксической тренировки и энтеральной оксигенотерапии / И.Х. Борукаева, Р.М. Арамисова // *Известия Кабардино-Балкарского научного центра.* – 2011. – Т. 41, № 3. – С. 218-224.
13. Будневский А.В. Терапевтические подходы к контролю воспаления на уровне мелких бронхов при бронхиальной астме / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, И.А. Олышева // *Российский аллергологический журнал.* – 2010. – № 4. – С. 85-94.
14. Бурлачук В.Т. Современные возможности повышения уровня контроля и качества жизни больных бронхиальной астмой / В.Т. Бурлачук, И.А. Олышева, А.В. Будневский // *Прикладные информационные аспекты медицины.* – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 31-36.
15. Васильева Л.В. Мексидол в терапии бронхиальной астмы / Л.В. Васильева, Е.В. Орлова, М.А. Золотарева // *Фарматека.* – 2007. – № 17. – С. 80-86.
16. Ващенко В.И. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии / В.И. Ващенко, Т.Н. Ващенко //

- Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 31-44.
17. Вельков В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – № 2 (21). – С. 37-48.
 18. Взаимодействие церулоплазмина и 5-липоксигеназы / А.В. Соколов [и др.] // Биохимия. – 2010. – Т. 75, № 12. – С.1687-1694.
 19. Генерация активных форм кислорода альвеолярными макрофагами у больных бронхиальной астмой / И.Г. Даниляк [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1993. – № 4. – С. 55-57.
 20. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.С. Белевского. – Москва : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
 21. Горячкина Л.А. Основные маркеры нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме тяжелого течения / Л.А. Горячкина, Д.В. Битеева, Д.С. Фомина // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 21-28.
 22. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 240 с.
 23. Двухстадийный метод получения церулоплазмина на основе его взаимодействия с неомицином / А.В. Соколов [и др.] // Биохимия. – 2012. – Т. 77. – № 6. – С. 775-784.
 24. «Деринат» в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей [Электронный ресурс] / Т.Б. Ахвердиева [и др.]. – URL: <http://rae.ru/forum2012/9/1724> (дата обращения: 26.06.15).
 25. Динамика биомаркеров оксидативного стресса у пациентов с бронхиальной астмой при ингаляционной терапии фосфолипидными наночастицами / А.В. Лисица [и др.] // Лечебное дело. – 2014. – № 4. – С. 75-83.

26. Динамика изменения оксидазной активности плазмы при различных способах введения препарата церулоплазмин / Т.А. Крайнова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 6. – С. 58-60.
27. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561-581.
28. Ермолаева Е.Н. Влияние церулоплазмينا на количество, адгезию, агрегацию и реакцию освобождения тромбоцитов / Е.Н. Ермолаева, Л.В. Кривохижина, С.А. Кантюков // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 25-28.
29. Ермолаева Е.Н. Влияние церулоплазмينا на состояние мембран эритроцитов при острых экстремальных воздействиях / Е.Н. Ермолаева, Е.Ф. Сурина-Малышева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2. – С. 11.
30. Ермолаева Е.Н. Влияние церулоплазмينا на тромбоцитарное звено гемостаза при острой физической нагрузке / Е.Н. Ермолаева, Л.В. Кривохижина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2. – С. 10-11.
31. Жмуров В.А. Состояние окислительного метаболизма и антиоксидантной защитной системы в альвеолярных макрофагах у больных бронхиальной астмой / В.А. Жмуров, С.В. Лапик, Т.В. Попова // Пульмонология. – 1995. – № 4. – С. 60-63.
32. Зарипова Т.Н. Новый подход к лечению больных бронхиальной астмой с сопутствующим аллергическим ринитом / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, М.А. Синягина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – Т. 90, № 5. – С. 23-28.

33. Значимость определения некоторых хемокинов и их рецепторов у больных бронхиальной астмой / А.А. Бибкова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 109-118.
34. Идентификация комплексов церулоплазмينا с матриксными металлопротеиназами 2 и 12 / А.В. Соколов [и др.] // Биохимия. – 2009. – № 12. – С. 1703-1708.
35. Изменения свойств тромбоцитов и показателей гемостаза при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей / Т.Г. Глазова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 4. – С. 566-568.
36. Использование препаратов, созданных на фосфолипидной основе, в пульмонологической практике [Электронный ресурс] / А.В. Лисица [и др.]. – URL: <http://mfvt.ru/ispolzovanie-preparatov-sozdannyx-na-fosfolipidnoj-osnove-v-pulmonologicheskoy-praktike/> (дата обращения: 26.06.15).
37. Исследование взаимодействия церулоплазмينا с серпроцединами / А.В. Соколов [и др.] // Биохимия. – 2010. – Т. 75, № 11. – С. 1544-1552.
38. Исследование эффективности метода экстракорпоральной модификации лимфоцитов глюкокортикостероидами и ультрафиолетовым облучением в терапии бронхиальной астмы / В.М. Провоторов [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 95-98.
39. Калматов Р.К. Роль механизмов свободнорадикального окисления в патогенезе локального поражения верхних дыхательных путей / Р.К. Калматов, С.Т. Жолдошев // Молодой учёный. – 2015. – № 10 (90). – С. 417-422.
40. Кармен Н.Б. Окислительный стресс в формировании гипоксии при тяжелой бронхиальной астме [Электронный ресурс] / Н.Б. Кармен, М.А. Абдуллаева, Л.В. Токарева // Medline.ru. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 665-678. – URL: http://www.medline.ru/public/pdf/12_055.pdf (дата обращения: 26.04.2015).

41. Кармен Н.Б. Электроимпульсная терапия в лечении тяжелой бронхиальной астмы / Н.Б. Кармен, М.А. Абдуллаева, Л.В. Токарева [Электронный ресурс] // Medline.ru. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 679-689. – URL: http://www.medline.ru/public/pdf/12_056.pdf (дата обращения: 26.04.2015).
42. Ким Л.Б. Диагностическое и прогностическое значение сывороточного церулоплазмينا / Л.Б. Ким, Е.Ю. Калмыкова // Клиническая лабораторная диагностика – 2006. – № 5. – С. 13-19.
43. Климанов И.А. Перспективы применения Коэнзима Q10 в пульмонологии / И.А. Климанов, С.К. Соодаева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 2. – С. 43-45.
44. Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме / О.В. Козина [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 52-57.
45. Клиническое значение определения показателей оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой / Н.М. Горячкина [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 42. – С. 8-12.
46. Ключников С.О. Коэнзим Q10. Перспективы клинического применения / С.О. Ключников // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2014. – № 3. – С. 84-88.
47. Княжеская Н.П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов / Н.П. Княжеская // Российский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 2. – С. 505-509.
48. Княжеская Н.П. Диагностика и лечение фенотипа бронхиальной астмы с повышенным метаболизмом лейкотриенов / Н.П. Княжеская // Врач. – 2013. – № 3. – С. 82-86.
49. Кокосов А.Н. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования хронического бронхита и бронхиальной астмы / А.Н.

- Кокосов, Ю.М. Гольденберг, В.П. Мищенко // Пульмонология. – 1995. – № 1. – С. 38-43.
50. Колішецька М.А. Роль порушень процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в бронхах морських свинок у ранній період формування експериментальної бронхіальної астми / М.А. Колішецька // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4, Т. 1 (104). – С. 143-146.
 51. Колпакова А.Ф. Особенности окислительно-восстановительного статуса больных различными клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы и начальной стадией хронической обструктивной болезни легких / А.Ф. Колпакова, А.Н. Латышева, Н.Г. Максимов // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 61, № 1. – С. 19-22.
 52. Коровина Н.А. Применение антиоксидантов в педиатрической практике / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Е.Г. Обыночная // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2003. – Т. 5, № 9. – С. 47-52.
 53. Корригирующие технологии у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и бронхиальной астмой / Е.С. Иванова [и др.] // CardioСоматика. – 2013. – № S1. – С. 41-42.
 54. Крючкова А.В. Влияние светодиодной хромотерапии на качество жизни больных бронхиальной астмой / А.В. Крючкова, Н.М. Семьнина // Научный альманах. – 2015. – № 1(3). – С. 104-109.
 55. Крючкова А.В. Возможности применения нелазерных источников света в комплексном лечении больных бронхиальной астмой / А.В. Крючкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 206-210.
 56. Крючкова А.В. Клиническая эффективность лазеро- и хромотерапии при лечении больных с заболеваниями внутренних органов / А.В. Крючкова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 180-186.

57. Крючкова А.В. Современные представления о вопросе светолечения больных бронхиальной астмой (обзор литературы) / А.В. Крючкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 2. – С. 289-293.
58. Кузнецов С.И. Действие низкоинтенсивного лазерного излучения на биологические организмы / С.И. Кузнецов, Ю.В. Широких // Вестник ВГУ. Серия : Химия. Биология. Фармация. – 2007. – № 1. – С. 80-85.
59. Купаев В.И. Бронхиальная астма и витамин D: современный взгляд на проблему / В.И. Купаев, М.С. Горемыкина // Астма и аллергия. – 2015. – № 4. – С. 5-8.
60. Купаев В.И. Диета и бронхиальная астма, роль витаминной недостаточности в контроле заболевания / В.И. Купаев, М.С. Горемыкина, О.В. Сазонова // Практическая медицина. – 2016. – № 3 (95). – С. 18-21.
61. Латышева А.Н. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: особенности системы оксидант-антиоксидант / А.Н. Латышева, С.В. Смирнова, А.Ф. Колпакова. – Красноярск : КраГМУ, 2011. – 110 с.
62. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика слизистой бронхов при бронхиальной астме на фоне гипоксии / М.Т. Луценко, Е.В. Надточий // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. – № 28. – С. 38-43.
63. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме / М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 53. – С. 57-62.
64. Луцак В.И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него у бактерий / В.И. Луцак // Биохимия. – 2001. – Т. 66. – С. 592-609.
65. Мазаев В.П. Белки острой фазы и риск рестеноза коронарных артерий у больных ИБС / В.П. Мазаев, А.Д. Шевченко // Лаборатория. – 2001. – № 4. – С. 3-5.

66. Маклакова О.А. Особенности неконтролируемых форм бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия соединений металлов (марганец, ванадий) / О.А. Маклакова, О.Ю. Устинова, С.Л. Валина // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-4. – С. 739-742.
67. Матюшин Б.Н. Определение супероксиддисмутазной активности в материалах пункционной биопсии печени при её хроническом поражении / Б.Н. Матюшин, А.С. Логинов, В.Д. Ткачев // Лабораторное дело. – 1991. – № 7. – С. 16-19.
68. Методы лабораторных исследований, используемые при диспансеризации рабочих с вредными условиями труда : метод. рекомендации. – Москва, 1980. – 75 с.
69. Методы повышения качества жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ с коморбидными состояниями на севере / И.Л. Петрова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – № 1. – С. 21-24.
70. Механизм антиагрегационного действия церулоплазмينا / Е.Н. Ермолаева [и др.] // Эфферентная терапия. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 39-42.
71. Механизм действия и терапевтические эффекты модулированного светового излучения / П.А. Лукьянович [и др.] // Журнал теоретической и практической медицины. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 284-288.
72. Миронова Ж.А. Молекулярные механизмы стероидорезистентности при бронхиальной астме: роль интерлейкинов 4 и 13 / Ж.А. Миронова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 6. – С. 880-882.
73. Митина Т.В. Церулоплазмин в терапии бронхиальной астмы / Т.В. Митина, А.А. Невзгода // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов, 1984. – С. 33-34.
74. Митина Т.В. Церулоплазмин как фактор неспецифической иммуномодуляции при бронхиальной астме / Т.В. Митина, А.А.

- Невзгода, Н.И. Скороход // Иммунодефициты и аллергия : тез. докл. конф. – Москва, 1986. – С. 262.
75. Мишина Н.А. Особенности структурно–функциональных свойств эритроцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Н.А. Мишина ; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2011. – 26 с.
 76. Молекулярные механизмы развития стероидорезистентности при бронхиальной астме: Р–гликопротеин и CD38 как новые мишени для фармакологической коррекции / Л.И. Каптюк [и др.] // Молекулярная медицина. – 2012. – № 2. – С. 11-16.
 77. Мошинская О.В. О роли дериватов гемоглобина в активации процессов перекисного окисления липидов и развитии анемии у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста / О.В. Мошинская, М.Ю. Аношина, Н.М. Пясецкая // Украинский медицинский журнал. – 1999. – № 3(11). – С. 115-120.
 78. Нагоев Б.С. Состояние антиоксиданта церулоплазмينا у больных постгриппозной пневмонией / Б.С. Нагоев, Ф.А. Хачетлова // Вестник ДГМА. – 2014. – № 1 (10). – С. 28-30.
 79. Назаров Б.М. Изучение безопасности и эффективности лечения селективным β –адреноблокатором больных с сердечно–сосудистыми заболеваниями в сочетании с бронхообструктивными заболеваниями : дис. ... канд. мед наук / Б.М. Назаров ; НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно–производственный комплекс» МЗ РФ. – Москва, 2014. – 130 с.
 80. Низкоинтенсивное лазерное излучение в терапии социально значимых заболеваний внутренних органов / М.Ф. Алешина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 91-94.
 81. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора

- репрограммирования макрофагов / С.В. Лямина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 1. – С. 90-97.
82. О маркерах степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации при воспалительных заболеваниях органов малого таза в гинекологии / О.П. Виноградова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 60-63.
 83. Оксидантно-антиоксидантный статус больных бронхиальной астмой при ингаляционной и системной глюкокортикоидной терапии / Б.Я. Варшавский [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. – № 3. – С. 21-24.
 84. Определение нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с бронхиальной астмой / Е.А. Старовойтова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2006. – № S22. – С. 50.
 85. Оптимизация импульсного режима в фототерапии / В.М. Вахтель [и др.] // Медицинская физика. – 2015. – № 3. – С. 55-61.
 86. Организационные аспекты и результаты лечения начальных форм цереброваскулярных заболеваний церулоплазмином / А.С. Рахимкулов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 2. – С. 72-74.
 87. Особенности воспаления у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких и маркеры воспаления / Г.Б. Федосеев [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 44-58.
 88. Особенности изменений параметров метаболизма плазматических мембран лейкоцитов и перекисного окисления липидов при бронхиальной астме у детей / Т.Г. Глазова [и др.] // Медицинский Альманах. – 2011. – № 6 (19). – С. 199-201.
 89. Особенности иммунного воспаления у больных с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / А.Е. Шуганов [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 3 (23). – С. 56-62.
 90. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой

- бронхиальной астме / И.В. Демко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 5. – С. 47-52.
91. Пат. 2199337 Российская Федерация, МПК А61К 38/00. Способ лечения послеоперационных осложнений / В.И. Чиссов, Н.А. Осипова, Р.И. Якубовская, Н.В. Эделева, Е.Р. Немцова, Т.В. Сергеева ; заявитель и патентообладатель Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. – № 2001118105/14 ; заявл. 29.06.01 ; опубл. 27.02.03, Бюл. № 6.
 92. Пат. 2429889 Российская Федерация, МПК А61N 5/06, А61N 5/067. Способ физиотерапии с применением импульсного света / Б.А. Зон, А.А. Кунин, П.А. Лукьянович, В.И. Наскидашвили, Г.В. Пахомов ; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Роспромформ». – № 2010106784/14 ; заявл. 24.02.10 ; опубл. 27.09.11, Бюл. № 27.
 93. Перспективы антиоксидантной терапии у больных бронхиальной астмой / У.Р. Фархутдинов [и др.] // Сборник трудов конгресса. XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2014. – С. 60.
 94. Победенная Г.П. Механизмы регуляции бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой / Г.П. Победенная, Ю.Ю. Чумак // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 67-71.
 95. Полифункциональность церулоплазмина, обоснование применения / Н.А. Добротина [и др.] // Успехи современной биологии. – 1999. – Т. 119, № 4. – С. 375-379.
 96. Полунина О.С. Роль оксидативного стресса в развитии дисфункции эндотелия при бронхиальной астме / О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 5 (128). – С. 127-131.
 97. Препараты церулоплазмин и лапрот в комплексном лечении тяжелых послеоперационных гнойно-септических осложнений в онкохирургии /

- Н.В. Эделева [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 6. – С. 34-39.
98. Применение полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей [Электронный ресурс] / Н.Г. Герасимова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5. – URL: www.science-education.ru/99-4913 (дата обращения: 27.06.2015).
 99. Применение церулоплазмина у больных бронхиальной астмой / У.Р. Фархутдинов [и др.] // Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2012. – С. 63.
 100. Применение церулоплазмина у больных бронхиальной астмой / У.Р. Фархутдинов [и др.] // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : ДизайнПресс, 2011. – С. 434.
 101. Провоторов В.М. Клиническая эффективность лечения больных бронхиальной астмой и приобретенным андрогенодефицитом с применением андриола / В.М. Провоторов, М.А. Никитин // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 99-102.
 102. Провоторов В.М. Клиническая эффективность метода экстракорпоральной модификации лимфоцитов глюкокортикостероидами и УФ-облучением в терапии бронхиальной астмы / В.М. Провоторов, Л.С. Свекло, И.А. Скоркина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 296-299.
 103. Прогнозирование ремоделирования миокарда при бронхиальной астме [Электронный ресурс] / Л.П. Воронина [и др.]. – URL: http://astmedj.ru/Content/journal/2014_4_12.pdf (дата обращения: 27.06.2015).
 104. Пульмонология : нац. рук-во / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.

105. Пыцкий В.И. Ремоделирование органов – типовой патологический процесс / В.И. Пыцкий // Астма. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 65-74.
106. Раскина Е.В. Лейкотриеновый путь воспаления при бронхиальной астме у детей и методы его коррекции / Е.В. Раскина, С.Н. Недельская // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 111-113.
107. Ратникова Л.И. Антиоксидантная терапия при хроническом гепатите С / Л.И. Ратникова, А.Б. Колесников // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 35-36.
108. Рахимкулов А.С. Организационные аспекты и результаты лечения цереброваскулярных заболеваний церулоплазмином, церебролизатом и танаканом / А.С. Рахимкулов, Н.А. Борисова, Г.Н. Аверцев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 3. – С. 35-38.
109. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
110. Регеда М.С. Терапия модельного процесса бронхиальной астмы антиоксидантами / М.С. Регеда // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов, 1989. – С. 35-36.
111. Репрограммирование альвеолярных макрофагов – новая возможность управления иммунным ответом / С.В. Лямина [и др.] // Вестник ВолгМУ. – 2011. – № 4 (40). – С. 42-46.
112. Респираторная медицина : в 2-х т. / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.
113. Роль активных форм кислорода и азота в развитии бронхиальной астмы / У.О. Шерматов [и др.] // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. – 2013. – Т. XIX, № 2-3. – С. 182-189.
114. Роль железосвязывающих белков в антиоксидантной защите и их связь с генитальным эндометриозом / Л.В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 37-41.

115. Роль церулоплазмينا при развитии неопластических процессов / Т.П. Вавилова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, № 3. – С. 263-275.
116. Ропаета М.А. Влияние адаптационных реакций на системный иммунитет и гомеостаз / М.А. Ропаета, В.И. Шейко, Е.Д. Боярчук // Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. – 2012. – № 17 (252). – С. 133-137.
117. Рубина Х.М. Количественное определение SH-групп в цельной и депротеинизированной крови спектрофотометрическим методом / Х.М. Рубина, Л.А. Романчук // Вопросы медицинской химии. – 1961. – Т. VII, Вып. 1. – С. 652-655.
118. Свет-актив. Рекомендации по применению / под ред. А.А. Кунина, З.М. Бабкиной, В.А. Кунина. – Москва : Роспромформ, 2007. – 62 с.
119. Смирнова О.В. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы / О.В. Смирнова, Л.Р. Выхристенко // Медицинские новости. – 2011. – № 5. – С. 14-19.
120. Смолина Ю.А. Клинико-экономическая эффективность эмоксипина, полиоксидония и циклоферона при лечении бронхиальной астмы на фоне базисной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Смолина ; Амурская государственная медицинская академия. – Благовещенск, 2010. – 23 с.
121. Современные особенности питания пациентов с бронхиальной астмой с поздним началом / М.С. Горемыкина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 22-26.
122. Соодаева С.К. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты / С.К. Соодаева, Л.Ю. Никитина, И.А. Климанов // Пульмонология. – 2015. – № 6. – С. 736-742.
123. Соодаева С.К. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к

- антиоксидантной терапии / С.К. Соодаева, И.А. Климанов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2009. – № 1. – С. 34-38.
124. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5-10.
 125. Сравнительная оценка состояния про- и антиоксидантной активности бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных бронхиальной астмой, проживающих в Западной Сибири, на Дальнем Востоке и в Якутии / Е.Л. Лазуткина [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 47. – С. 20-25.
 126. Стальная И.Д. Методы определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – Москва : Медицина, 1977. – С. 392.
 127. Стройкова Т.Р. Проблема хронического воспаления при бронхиальной астме у детей / Т.Р. Стройкова, В.И. Григанов // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 52-55.
 128. Струнина Ю.З. Эмоксипин в лечении хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / Ю.З. Струнина. – URL: <http://www.emoxipine.ru/pr/emoksipin-v-lechenii-hronicheskoiobstruktivnoi-bolezni-legkih.html> (дата обращения: 26.06.15).
 129. Супрун С.В. Активация свободнорадикального окисления как фактор риска повреждения клеточных мембран эритроцитов при осложненном течении беременности / С.В. Супрун, О.А. Лебедько, В.К. Козлов // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 231-234.
 130. Фархутдинов У.Р. Эффективность церулоплазмина у больных бронхиальной астмой / У.Р. Фархутдинов, Ш.У. Фархутдинов // Терапевтический архив. – 2012. – № 12. – С. 45-48.

131. Фенотипические различия и особенности воспаления у больных бронхиальной астмой с изолированной и сочетанной реакцией дыхательных путей на холодный воздух и дистиллированную воду / А.Г. Приходько [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 54. – С. 8-16.
132. Фещук О.Е. Показатели воспаления и гипервосприимчивости бронхов у школьников с тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмой / О.Е. Фещук // Клиническая медицина Казахстана – 2015. – Т. 35, № 1. – С. 26-29.
133. Хамидова З.Н. Применение электромагнитных волн концентрированного импульсного света на этапе реабилитации больных бронхиальной астмой / З.Н. Хамидова, К.Т. Тухтаев, З.Б. Жабборова // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 1. – С. 32-33.
134. Церулоплазмин – эндогенный регулятор функционального состояния тромбоцитов / Е.Н. Ермолаева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 492-495.
135. Церулоплазмин: внутримолекулярный перенос и ферроксидазная активность / К.А. Мошков [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – №3. – С. 104-108.
136. Церулоплазмин: новые свойства препарата крови / Т.А. Крайнова [и др.] // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2003. – № 1. – С. 48.
137. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 111-115.
138. Широкополосный красный свет как фактор, регулирующий свободнорадикальное окисление после облучения мышечной ткани крыс мощным лазером / А.П. Баврина [и др.] // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2014. – № 2 (1). – С. 112-115.
139. Эффективность режимов противовоспалительной терапии у больных бронхиальной астмой с холодовой бронхиальной гиперреактивностью в

- сочетании с субклиническим гипотиреозом / Т.А. Мальцева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 52. – С. 16-22.
140. Эффекты последовательного воздействия гамма-излучением и низкоинтенсивным красным светом на мышечные ткани крыс / А.П. Баврина [и др.] // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2013. – № 2 (1). – С. 113-117.
 141. 25-Hydroxyvitamin D3-deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation [Electronic resource] / N. Ian [et al.] // PLoS One. – 2014. – V. 9, № 11. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0111599>.
 142. 5-Aminosalicylic acid attenuates allergen-induced airway inflammation and oxidative stress in asthma / K.R. Raju [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2014. – V. 29, № 2. – P. 209–216.
 143. A meta-analysis of the association of exhaled carbon monoxide on asthma and allergic rhinitis / Y. Shaoqing [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2011. – V. 41, № 1. – P. 67–75.
 144. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma / R.K. Singh [et al.] // J. Asthma. – 2013. – V. 50, № 9. – P. 922–931.
 145. Airway inflammation and oxidative potential of air pollutant particles in a pediatric asthma panel / R.J. Delfino [et al.] // J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. – 2013. – V. 23, № 5. – P. 466–473.
 146. Al-Afaleg N.O. Oxidative stress and antioxidant status in Saudi asthmatic patients / N.O. Al-Afaleg, A. Al-Senaidy, A. El-Ansary // Clin. Biochem. – 2011. – V. 44, № 8–9. – P. 612–617.
 147. Antioxidants, oxidative stress, and pulmonary function in individuals diagnosed with asthma or COPD / H.M. Ochs-Balcom [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2000. – V. 60, № 8. – P. 991–999.
 148. Antioxidant intake and allergic disease in children / H. Rosenlund [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2012. № 42(10). – P. 1491–1500.

149. Asthmatic cough and airway oxidative stress / H.O. Koskela [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2012. – V. 181, № 3. – P. 346–350.
150. Auerbach A. The effect of environmental oxidative stress on airway inflammation / A. Auerbach, M.L. Hernandez // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – V. 12, № 2. – P. 133–139.
151. Barnes P.J. Cytokine modulators as novel therapies for asthma / P.J. Barnes // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2002. – № 42. – P. 81–98.
152. Bowler R.P. Oxidative stress in the pathogenesis of asthma / R.P. Bowler // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2004. – V. 4, № 2. – P. 116–122.
153. Bowler R.P. Oxidative stress in allergic respiratory diseases / R.P. Bowler, J.D. Crapo // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – V. 110, № 3. – P. 349–356.
154. Bratke K. Invariant natural killer T cells in obstructive pulmonary diseases / K. Bratke, P. Julius, J.C. Virchow // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – V. 357, № 2. – P. 194–195.
155. Bruijnzeel P.L. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? / P.L. Bruijnzeel, M. Uddin, L. Koenderman // *J. Leukoc. Biol.* – 2015. – V. 98, № 4. – P. 549–556.
156. Carter R.J. The role of mast cells in the structural alterations of the airways as a potential mechanism in the pathogenesis of severe asthma / R.J. Carter, P. Bradding // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – V. 17, № 7. – P. 685–698.
157. Children with severe asthma have unique oxidative stress associated metabolomic profiles / Anne M. Fitzpatrick [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – V. 133, № 1. – P. 258–261.
158. Choline attenuates immune inflammation and suppresses oxidative stress in patients with asthma / A.K. Mehta [et al.] // *Immunobiology.* – 2010. – V. 215, № 7. – P. 527–534.
159. Chung K.F. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation / K.F. Chung // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 15, № 5. – P. 961–968.

160. Chung K.F. Molecular mechanisms of oxidative stress in airways and lungs with reference to asthma and chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung, J.A. Marwick // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – № 1203. – P. 85–91.
161. Chymase-positive mast cells play a role in the vascular component of airway remodeling in asthma / A. Zanini [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – V.120, №2. – P. 329–333.
162. Clusterin expression level correlates with increased oxidative stress in asthmatics / H.S. Kwon [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – V. 112, № 3. – P. 217–221.
163. Detrimental Effects of Environmental Tobacco Smoke in Relation to Asthma Severity [Electronic resource] / Suzy A. A. Comhair [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – V. 6, № 5. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018574>.
164. Diet and asthma: vitamins and methyl donors / Y.Y. Han [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2013. – № 1(10). – P. 813–822.
165. Differential serum protein markers and the clinical severity of asthma / N. Meyer [et al.] // *Journal of Asthma and Allergy.* – 2014. – № 7. – P. 67–75.
166. Dozor A.J. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma / A.J. Dozor // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – № 1203. – P. 133–137.
167. Eiwegger T. IL-33 links tissue cells, dendritic cells and Th2 cell development in a mouse model of asthma / T. Eiwegger, C.A. Akdis // *Eur. J. Immunol.* – 2011. – V. 41, № 6. – P. 1535–1538.
168. Emin O. Plasma paraoxonase, oxidative status level, and their relationship with asthma control test in children with asthma / O. Emin, A. Hasan, D.M. Rusen // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 2015. – V. 43, № 4. – P. 346–352.
169. Endocrine disruptors found in food contaminants enhance allergic sensitization through an oxidative stress that promotes the development of allergic airway inflammation / T. Kato [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2013. – V. 273, № 1. – P. 10–18.

170. Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis [Electronic resource] / J. Zhang [et al.] // *Respir Res.* – 2010. – URL: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-11-50>.
171. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review / P.J. Barnes [et al.] // *Chest* – 2010. – V.138, № 3. – P. 682–692.
172. Factors influencing the levels of exhaled carbon monoxide in asthmatic children / M. Jesenak [et al.] // *J. Asthma.* – 2014. – V. 51, № 9. – P. 900–906.
173. Fajt M.L. Mast cells, their subtypes, and relation to asthma phenotypes / M.L. Fajt, S.E. Wenzel // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2013. – № 10. – P. 158–164.
174. Fatani S.H. Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma / S.H. Fatani // *J. Asthma.* – 2014. – V. 51, № 6. – P. 578–584.
175. Functional activity of peripheral blood eosinophils in allergen-induced late-phase airway inflammation in asthma patients [Electronic resource] / S. Lavinskiene [et al.] // *Journal of Inflammation.* – 2015. – № 12. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4379944>.
176. Gajdócsy R. Exhaled carbon monoxide in airway diseases: from research findings to clinical relevance [Electronic resource] / R. Gajdócsy, I. Horváth // *J. Breath. Res.* – 2010. – V. 4, № 4. – URL: <https://hungary.pure.elsevier.com/en/publications/exhaled-carbon-monoxide-in-airway-diseases-from-research-findings>.
177. Gauvreau G.M. Allergen-induced airway responses / G.M. Gauvreau, A.I. El-Gammal, P.M. O'Byrne // *Eur. Respir. J.* – 2015. – V.46, №3. – P. 819–831.
178. Genetic variation within the histamine pathway among patients with asthma – a pilot study / N. Raje [et al.] // *J. Asthma.* – 2015. – V. 52, № 4. – P. 353–362.
179. Grieger J.A. Improving asthma during pregnancy with dietary antioxidants: the current evidence / J.A. Grieger, L.G. Wood, V.L. Clifton // *Nutrients.* – 2013. – V. 5, № 8. – P. 3212–3234.

180. Gupta K.B. Nutrition and asthma / K.B. Gupta, V. Manish // Lung India. — 2007. — V.24, № 3. — P. 105–114.
181. Hallstrand T.S. An update on the role of leukotrienes in asthma / T.S. Hallstrand, W.R. Henderson // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — V. 10, № 1. — P. 60–66.
182. Henricks P.A. Reactive oxygen species as mediators in asthma / P.A. Henricks, F.P. Nijkamp // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2001. — V. 14, №6, — P. 409–420.
183. Histamine induces human lung fibroblast-mediated collagen gel contraction via histamine H1 receptor / M. Horie [et al.] // Exp. Lung. Res. — 2014. — V. 40, № 5. — P. 222–236.
184. Histamine may induce airway remodeling through release of epidermal growth factor receptor ligands from bronchial epithelial cells / N. Hirota [et al.] // FASEB J. — 2012. — V. 26, № 4. — P. 1704–1716.
185. Histamine stimulates hydrogen peroxide production by bronchial epithelial cells via histamine H1 receptor and dual oxidase / B. Rada [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2014. — V. 50, № 1. — P. 125–134.
186. Holguin F. Oxidative stress in airway diseases / F. Holguin // Ann. Am. Thorac. Soc. — 2013. — № 10. — P. 150–157.
187. Hsu C.L. IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE-dependent inflammation [Electronic resource] / C.L. Hsu, C.V. Neilsen, P.J. Bryce // PLoS One. — 2010. — V. 5, № 8. — URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011944>.
188. Identification of novel diagnostic biomarkers for asthma and chronic obstructive pulmonary disease / N.M. Verrills [at al.] // Am. J. Crit. Care Med. — 2011. — V. 183, №12. — P. 1633–1643.
189. Idzko M. Role of platelets in allergic airway inflammation / M. Idzko, S. Pitchford, C. Page // J. Allergy Clin. Immunol. — 2015. — V. 135, № 6. — P. 1416–1423.

190. IL-13 overexpression in mouse lungs triggers systemic genotoxicity in peripheral blood / A.M. Chapman [et al.] // *Mutat. Res.* – 2014. – V. 769. – P. 100–107.
191. Inflammatory and repair pathways induced in human bronchoalveolar lavage cells with ozone inhalation [Electronic resource] / P. Leroy [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, № 6. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0127283>.
192. Jang An-Soo Steroid Response in Refractory Asthmatics / An-Soo Jang // *Korean J. Intern. Med.* – 2012. – V. 27. – P. 143–148.
193. Kacprzak D. Does aspirin-induced oxidative stress cause asthma exacerbation? / D. Kacprzak, R. Pawliczak // *Arch. Med. Sci.* – 2015. – V. 11, № 3. – P. 494–504.
194. Kariyawasam H.H. The role of eosinophils in airway tissue remodeling in asthma / H.H. Kariyawasam, D.S. Robinson // *Curr. Opin. Immunol.* – 2007. – Vol. 19, № 6. – P. 681–686.
195. Kawakami T. Histamine-releasing factor and immunoglobulins in asthma and allergy / T. Kawakami, J. Kashiwakura, Y. Kawakami // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2014. – V. 6, № 1. – P. 6–12.
196. Kay A.B. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma / A.B. Kay, S. Philips, D.S. Robinson // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 477–482.
197. Kirkham P. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy / P. Kirkham, I. Rahman // *Pharmacol. Ther.* – 2006. – V. 111, № 2. – P. 476–494.
198. Kuipers H. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma / H. Kuipers, B.N. Lambrecht // *Curr. Opin. Immunol.* – 2004. – Vol. 16, № 6. – P. 702–708.
199. Laidlaw T.M. Platelets in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease / T.M. Laidlaw, J.A. Boyce // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – V. 135, № 6. – P. 1407–1414.

200. Larche M. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma / M. Larche, D.S. Robinson, A.B. Kay // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 111, № 3. – P. 450–463.
201. Leff A.R. Regulation of leucotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy // *Annu. Rev. Med.* – 2001. – № 52. – P. 1–14.
202. Leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with episodic and persistent asthma / S. Caballero Balanzá [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2010. – V. 20, № 3 – P. 237–243.
203. Low-level laser therapy suppresses the oxidative stress-induced glucocorticoids resistance in U937 cells: relevance to cytokine secretion and histone deacetylase in alveolar macrophages / N.H. Souza [et al.] // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2014. – № 130. – P. 327–336.
204. Luhadia S.K. Steroid resistant asthma / S.K. Luhadia // *J. Assoc. Physicians India.* – 2014. – V. 62, № 3. – P. 38–40.
205. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma. Data from the Severe Asthma Research Program / S. Balzar [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – V. 183, № 3. – P. 299–309.
206. Mast cells and inflammation / T.C. Theoharides [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – V. 1822, № 1. – P. 21–33.
207. Mast cells as tunable effector and immunoregulatory cells: recent advances / S.J. Galli [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – V. 23, № 7. – P. 49–86.
208. Milan S.J. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction [Electronic resource] / J.S. Milan, A. Hart, M. Wilkinson // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. – URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010391.pub2/abstract>
209. Miller A.L. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease / A.L. Miller, N.W. Lukas // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2004. – V.24, № 4. – P.667–683.

210. Misso N.L., Thompson P.J. Oxidative stress and antioxidant deficiencies in asthma: potential modification by diet / N.L. Misso, P.J. Thompson // *Redox Rep.* – 2005. – V.10, №5. – P. 247–255.
211. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma / L. Jiang [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – V. 113, № 2. – P. 137–142.
212. Moreno–Macias H. Effects of antioxidant supplements and nutrients on patients with asthma and allergies / H. Moreno–Macias, I. Romieu // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – V. 133, № 5. – P. 1237–1244.
213. Nagase H. The role of fractional nitric oxide in exhaled breath (FeNO) in clinical practice of asthma / H. Nagase // *Rinsho Byori.* – 2014. – V. 62, № 12. – P. 1226–1233.
214. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases / D.A. Groneberg [et al.] // *Allergy* – 2004. – Vol. 59, № 11. – P. 1139–1152.
215. New risk factors for adult–onset incident asthma. A nested case–control study of host antioxidant defense / E.K. Larkin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – V. 191, № 1. – P. 45–53.
216. Niimi A. Cough, asthma, and cysteinyl–leukotrienes / A. Niimi // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2013. – V. 26, № 5. – P. 514–519.
217. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system / F.L. Ricciardolo [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2004. – V.84, №3. – P. 731–765.
218. Oxidant–induced corticosteroid unresponsiveness in human bronchial epithelial cells / I. Heijink [et al.] // *Thorax.* – 2014. – V. 69, № 1. – P. 5–13.
219. Oxidative airway inflammation leads to systemic and vascular oxidative stress in a murine model of allergic asthma / N.O. Al–Harbi [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2015. – V. 26, № 1. – P. 237–245.
220. Oxidative stress and airway inflammation after allergen challenge evaluated by exhaled breath condensate analysis / L. Brussino [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2010. – V. 40, № 11. – P. 1642–1647.

221. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma / H. Ercan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006 – V.118, №5. – P. 1097–1104.
222. Oxidative stress in the airways of children with asthma and allergic rhinitis / M. Celic [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2012. – V. 23, № 6. – P. 556–561.
223. Oxidative stress potentially enhances FcεRI-mediated leukotriene C4 release dependent on the late-phase increase of intracellular glutathione in mast cells / K. Seki [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – V. 439, № 3. – P. 357–362.
224. Oxidative stress status in umbilical cord blood from neonates born to mothers with atopic asthma / Y. Ling [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2014. – V. 27, № 2. – P. 192–196.
225. Page C. Platelets and allergic inflammation / C. Page, S. Pitchford // *Clin. Exp. Allergy.* – 2014. – V. 44, № 7. – P. 901–913.
226. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma / I. Bara [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – V. 36, № 5. – P. 1174–1184.
227. Price D. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey [Electronic resource] / D. Price, M. Fletcher, T. van der Molen // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2014. – № 24. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4373302/>.
228. Procaterol but not dexamethasone protects 16HBE cells from H₂O₂-induced oxidative stress / Z. Deng [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2014. – V. 125, № 1 – P. 39–50.
229. Rahman I. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets / I. Rahman // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy* – 2002. – V. 1, №3. – P. 291–315.

230. Rahman I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S.K. Biswas, A. Kode // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – V. 533, № 1–3. – P. 222–239.
231. Relationship between exhaled leukotriene and 8-isoprostane levels and asthma severity, asthma control level and asthma control test score / O. Keskin [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. – 2014. – Vol. 42, № 3. – P. 191–197.
232. Relationship between Vitamin D and Childhood Asthma: A Case–Control Study / G. Hatami [et al.] // *Iran. J. Pediatr.* – 2014. – V. 24, № 6. – P. 710–714.
233. Riedl M.A. Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma / M.A. Riedl, A.E. Nel // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – V. 8, № 1. – P. 49–56.
234. Robinson D.S. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle / D.S. Robinson // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – V. 114, № 1. – P. 58 – 65.
235. Role of plasmacytoid dendritic cell subsets in allergic asthma / H. Maazi [et al.] // *Allergy*. – 2013. – V. 68, № 6. – P. 695–701.
236. Roles of histamine in the pathogenesis of bronchial asthma and reevaluation of the clinical usefulness of antihistamines / K. Yamauchi [et al.] // *Yakugaku Zasshi*. – 2011. V. 131, № 2. – P. 185–191.
237. Saglani S. Eosinophils in the pathogenesis of paediatric severe asthma / S. Saglani, C.M. Lloyd // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – V. 14, № 2. – P. 143–148.
238. Sugiura H., Ichinose M. Oxidative and nitrative stress in bronchial asthma / H. Sugiura // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2008. – V. 10, № 4. – P. 785–797.
239. Sustained elevation of systemic oxidative stress and inflammation in exacerbation and remission of asthma [Electronic resource] / J.C. Mak [et al.] // *ISRN Allergy*. – 2013. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/561831>.
240. The airway epithelium: more than just a structural barrier / A. Tam [et al.] // *Ther Adv Respir Dis*. – 2011. – № 5(4). – P. 255–273.

241. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) [Electronic resource]. 2015. URL: <http://www.ginasthma.org/>.
242. The impact of total antioxidant capacity on pulmonary function in asthma patients / S.Y. Yoon [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2012. – V.16, №11. – P.1544–1550.
243. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma / L.G. Wood [et al.] // *Chest.* – 2012. – V. 142, № 1. – P. 86–93.
244. The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach / G. Floris [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2000. – V. 60, № 12. – P.1735–1741.
245. T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma / P. G. Woodruff [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – V. 180. – P. 388–395.
246. Vascular endothelial growth factor and cysteinyl leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma / G. Papadaki [et al.] // *Respir. Med.* – 2013. – V. 107, № 9. – P. 1339–1345.
247. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma / S. Wenzel // *Clin. Exp. Allergy.* – 2003. – V. 33, № 12. – P. 1622–1628.