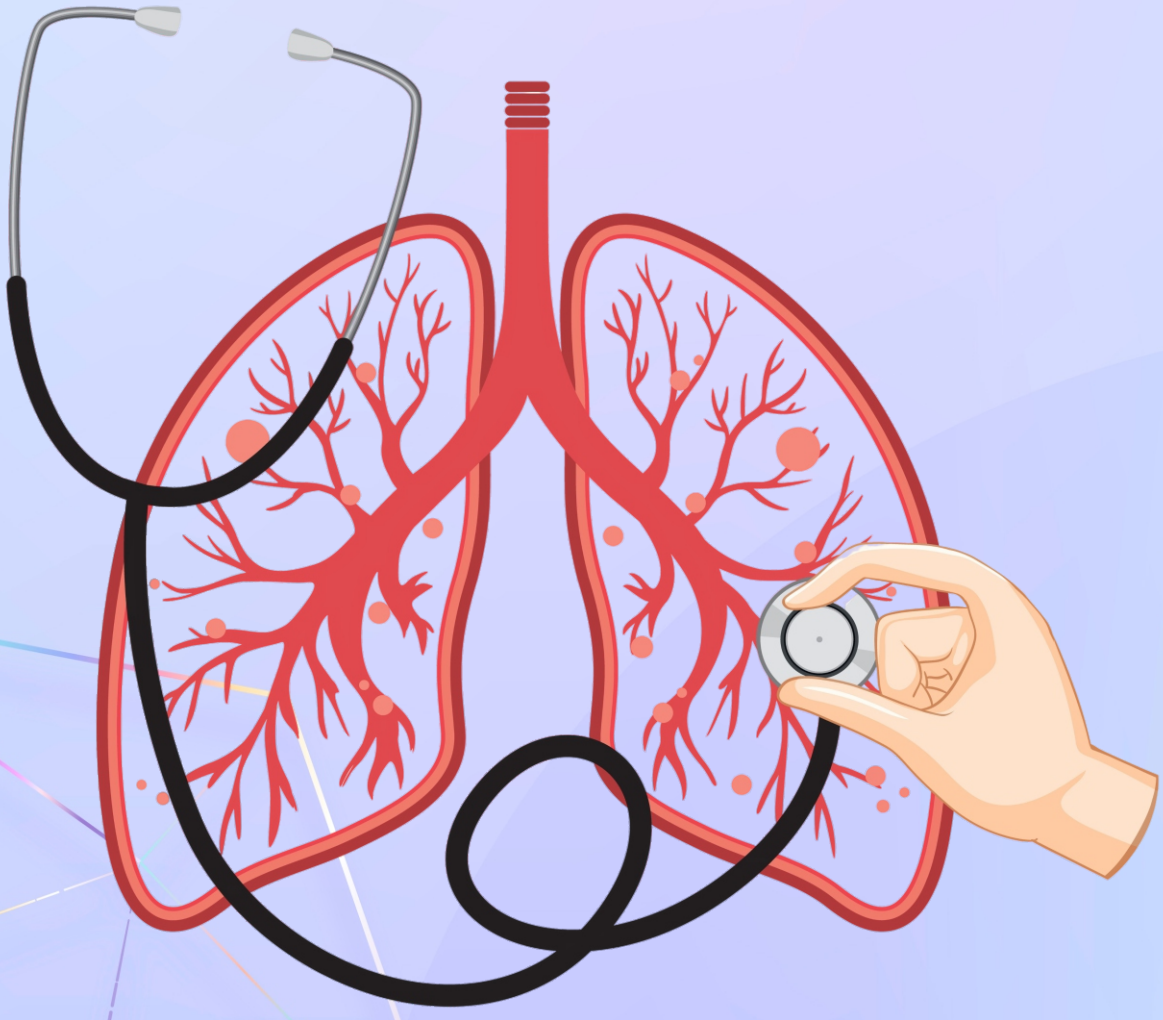
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
АО «ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

**Б.А. АШИРОВ**

# ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ

**Монография**



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
**РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**
**АО «ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»**

Б.А. АШИРОВ

# ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ

Монография

**Шымкент, 2026**

**УДК: 616.248-092-08**
**ББК 54.12**
**А**

**Рецензенты:**
1. Касаева Лаззат Татибековна – к.м.н., заведующая кафедрой фтизиопульмонологии и радиологии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
2. Уразалина Жанар Маратовна – к.м.н., ассоциированный профессор кафедры неотложной медицины НАО «Медицинский университет Семей»

**Автор:**
1. Аширов Болат Анварович – кандидат медицинских наук, кафедры терапии и кардиологии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»

**Тяжелая бронхиальная астма: клинико-патогенетические аспекты и оптимизация терапии. Монография. Аширов Б.А. – Шымкент. -2026. – 128 с.**
**ISBN 978-601-82426-1**

В монографии рассматриваются современные представления о патогенезе бронхиальной астмы с позиций системного воспаления, нарушений микроциркуляции, иммунной дисрегуляции и окислительного стресса. Показана значимость патогенетически обоснованных подходов в комплексной терапии бронхиальной астмы, включая медикаментозные и эфферентные методы лечения. Освещены механизмы влияния указанных вмешательств на воспалительный процесс, систему гемостаза и ремоделирование дыхательных путей. Изучены клинико-патогенетические аспекты применения дополнительных терапевтических стратегий у пациентов с тяжёлыми и трудно контролируемыми формами заболевания. Монография предназначена для врачей-пульмонологов, терапевтов, аллергологов, врачей общей практики, научных сотрудников, а также для обучающихся в интернатуре и резидентуре.

Утверждено и разрешено к печати решением Ученого совета АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» Протокол №12 от 28.04.2026 г.

**ISBN 978-601-82426-1**

**©Аширов Б.А., 2026**

**СОДЕРЖАНИЕ**

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ 5
ВВЕДЕНИЕ 7
1 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 10
1.1 Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения бронхиальной астмы 10
1.1.1 Контроль заболевания, приверженность лечению и стратегические принципы 12
1.1.2 Фармакотерапевтические принципы и доказательная база 12
1.1.3 Роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе бронхиальной астмы 16
1.1.4 Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита в патогенезе бронхиальной астмы 18
1.1.5 Роль иммунной системы в патогенезе бронхиальной астмы 20
1.2 Пути достижения контроля над бронхиальной астмой. Современные аспекты противовоспалительной терапии бронхиальной астмы 23
1.3 Влияние эфферентных методов лечения с позиции патогенеза бронхиальной астмы 27
1.4 Патогенетическое обоснование применения пентоксифиллина в лечении бронхиальной астмы 29
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 31
2.1 Клиническая характеристика больных 31
2.2 Методы исследования 38
2.2.1 Исследование функции внешнего дыхания 38
2.2.2 Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза 38
2.2.3 Методы определения продуктов перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной защиты 43
2.2.4 Методы определения иммунологических показателей 45

2.2.5 Статистические методы исследования 46
3 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ 48
3.1 Клинико-эпидемиологический анализ частоты, структуры, особенностей клинического течения и лечения бронхиальной астмы 48
3.2 Особенности состояния системы гемостаза у больных бронхиальной астмой тяжелого течения 55
3.3 Состояние липопероксидации, антиоксидантной защиты и некоторых показателей иммунной системы у больных бронхиальной астмой тяжелого течения 59
3.4 Показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой тяжелого течения и корелляционные взаимосвязи с показателями гемостаза, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и иммунного статуса 62
4 ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ 69
4.1 Динамика показателей системы гемостаза (сосудистотромбоцитарного звена) у больных бронхиальной астмой неконтролируемого течения при различных методах лечения 70
4.2 Динамика показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и некоторых показателей иммунной реактивности в ходе терапии стероидозависимой бронхиальной астмы неконтролируемого течения 80
4.3 Анализ клинико-функциональной эффективности лечения больных стероидозависимой бронхиальной астмой неконтролируемого течения 88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 106
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 117

# ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АОЗ – антиоксидантная защита
АОС – антиоксидантная система
АСТ-тест – Astma Control Test
АФК – активные формы кислорода
БА – бронхиальная астма
БАДД – $\beta_2$-агонисты длительного действия
БАЛТ – бронхиальная астма легкого течения
БАСТ – бронхиальная астма средней тяжести
БАТТ – бронхиальная астма тяжелого течения
БГР – бронхиальная гиперреактивность
БСМП – Больница скорой медицинской помощи
БТ – базисная терапия
ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ГАТ – гемолизат-агрегационный тест
ГКС – глюкокортикостероиды
ДК – диеновые конъюгаты
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДП – дыхательные пути
ЖЕЛ – жизненная емкость легких (л)
ИА – индекс агглютинации
ИАТ – индекс агрегации тромбоцитов
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИДТ – индекс дезагрегации тромбоцитов
ИЛ – интерлейкин
ИНФα – интерферон α
ЛПО – липопероксидация
ЛТ – лазерная терапия
МДА – малоновый диальдегид
МОС25 – максимальная объемная скорость потока при 25% ФЖЕЛ (л/с)
МОС50 – максимальная объемная скорость потока при 50% ФЖЕЛ (л/с)
МОС75 – максимальная объемная скорость потока при 75% ФЖЕЛ (л/с)
НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение
НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
НСТ-тест – тест с нитросиним тетразолием
ОБО – обратимость бронхиальной обструкции
ОС – окислительный стресс
$ОФВ_{0,5}$ – объем форсированного выдоха за 0,5 с
$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1 с
ОЦП – объем циркулирующей плазмы
ПА – плазмаферез

ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПОС – пиковая объемная скорость выдоха
ПСВ – пиковая скорость выдоха
ПФ – пентоксифиллин
ПЭГ – полиэтиленгликоль
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
РПДФ – ранние продукты деградации фибрина
РТ – респираторный тракт
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СА – скорость агрегации тромбоцитов
СГКС – системные глюкокортикостероиды
СЗБА – стероидозависимая бронхиальная астма
СИАТ – суммарный индекс агрегации тромбоцитов
СОД – супероксиддисмутаза
ФАТ – фактор активации тромбоцитов
ФВ – фактор Виллебранда
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ХОБ – хронический обструктивный бронхит
ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШО – Шиффовы основания
GINA – Глобальная инициатива по профилактике и лечению БА
IgA – иммуноглобулин А
IgE – иммуноглобулин Е
IgG – иммуноглобулин G
LT – лейкотриены

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, которое имеет сложный и многофакторный патогенез. Сочетание иммунологических и неиммунологических механизмов лежит в основе данной патологии, которое включает как аллергические, так и неаллергические пути активации воспаления. Независимо от пускового фактора, ключевым патогенетическим звеном является высвобождение медиаторов воспаления, которое приводит к повреждению бронхиальной стенки, нарушению бронхиальной проходимости и формированию бронхиальной гиперреактивности (1,2). В связи с высокой распространённостью БА, а также выраженного ее влияния на качество жизни и трудоспособность пациентов, значимого вклада в показатели смертности, БА является актуальной проблемой современной пульмонологии (3).

Распространённость БА среди взрослого населения, по данным эпидемиологических исследований, составляет 6–9 % (4). В Казахстане бронхиальная астма – одно из наиболее распространённых хронических заболеваний органов дыхания. Официальные статистические данные указывают, что эпидемиологическая значимость БА сохраняется, а также на её вклад в структуру смертности от респираторных заболеваний, где она занимает одно из ведущих мест после пневмонии и хронической обструктивной болезни лёгких (5). Тяжёлая бронхиальная астма по сей день остаётся важной медицинской и социально-экономической проблемой, несмотря на развитие современной фармакотерапии (6,7).

При тяжёлой форме БА наблюдаются частые обострения, которые угрожают жизни, повышают риск летальных исходов и необходимость индивидуальной коррекции терапии в зависимости от динамики клинических показателей (8,9). В современных международных клинических рекомендациях, включая документы GINA, остаются недостаточно детализированными вопросы патогенетически обоснованного ведения пациентов с тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмой. В патогенезе заболевания

существенную роль играет активация клеток-эффекторов аллергического воспаления — тучных клеток, эозинофилов и тромбоцитов — а также высвобождение медиаторов, поддерживающих персистирующее воспаление и бронхиальную гиперреактивность (10,11). В исследованиях установлено, что повреждение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и микроциркуляции ассоциируется со степенью тяжести бронхиальной астмы, проявлением чего является выраженность воспалительного процесса, показатели которых могут быть объективными критериями эффективности терапии (12).

Существенный вклад в поддержание и формирование вносит Активация процессов перекисного окисления липидов имеют выраженное значение в развитии хронического воспалительного процесса и резистентности к ГКС, также как и нарушение функции антиоксидантной системы, и уменьшение активности гистондезацетилазы-2 (HDAC-2). Это приводит к снижению противовоспалительного эффекта ГКС, развитию трудно контролируемой формы бронхиальной астмы. В связи с этим пациентам необходимо увеличивать дозы противовоспалительных препаратов (13–16).

Несмотря на использование современных $\beta_2$-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов, проблема подбора рациональной терапии стероидозависимой бронхиальной астмы (СЗБА) остаётся актуальной (17). Снижение эффективности стандартного лечения может быть связано с длительным приёмом лекарственных средств, формированием гормональной зависимости, нарастанием аллергической сенсибилизации, а также индивидуальной непереносимостью препаратов. Учитывая вышесказанное, в последние годы внимание к применению экстракорпоральных и физических методов лечения повышается. Одним из таких методов является терапевтический плазмаферез (18–20).

Механизмы их лечебного действия связывают с нормализацией окислительно-восстановительных процессов, регуляцией системного воспаления, улучшением микроциркуляции, модуляцией иммунного ответа и состояния гемостаза. Изучение указанных механизмов и разработка на их основе

рациональных терапевтических подходов имеют существенное научное и практическое значение.

Таким образом, необходимо проведение патогенетически ориентированного исследования, целью которого является оптимизация лечения тяжёлых и трудно контролируемых форм бронхиальной астмы, на основе применения комплексных методов коррекции метаболических и иммуновоспалительных нарушений.

# 1 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит хроническое воспаление дыхательных путей, сопровождающееся формированием бронхиальной гиперреактивности и эпизодами обратимой бронхиальной обструкции. Указанные нарушения обусловливают развитие типичных клинических проявлений заболевания — свистящих хрипов, одышки и кашля, приводят к ограничению физической активности и снижению качества жизни пациентов. По мере прогрессирования воспалительного процесса формируется ремоделирование бронхиальной стенки, что сопровождается уменьшением обратимости обструкции и утяжелением течения заболевания. В связи с этим патогенетически обоснованная фармакотерапия должна быть направлена не только на купирование симптомов, но и на подавление воспаления, снижение бронхиальной гиперреактивности и замедление процессов ремоделирования дыхательных путей (1,21,22).

## 1.1 Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения БА

Бронхиальная астма продолжает оставаться одной из значимых проблем общественного здравоохранения во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. астмой страдали около 262 млн человек, при этом уровень связанной с заболеванием смертности сохраняется на клинически значимом уровне. Указанные показатели отражают масштаб распространённости заболевания и обосновывают необходимость дальнейшего совершенствования мер профилактики и лечебных подходов на различных этапах ведения пациентов (4).

Распространённость бронхиальной астмы существенно варьирует между странами и популяциями. По данным крупных международных эпидемиологических исследований, доля диагностированной бронхиальной астмы среди взрослого населения колеблется от менее 1 % до более 20 % в отдельных регионах. Использование различных диагностических критериев

(симптомный клинический диагноз, бронхиальная астма, установленная врачом, и др.) приводит к получению неоднородных оценок распространённости, что ограничивает возможность прямого сопоставления эпидемиологических показателей между исследованиями и странами (23).

Тяжёлые и неконтролируемые формы бронхиальной астмы, несмотря на относительно меньшую распространённость, вносят наибольший вклад в структуру клинических исходов заболевания. Именно на эту категорию пациентов приходится основная доля госпитализаций, медицинских затрат и летальных исходов. По данным эпидемиологических наблюдений, в ряде стран, включая государства Европы, доля тяжёлых форм бронхиальной астмы достигает двузначных значений среди зарегистрированных случаев, при этом у значительной части больных контроль заболевания остаётся недостаточным (9,24,25).

Клиническая картина тяжёлой бронхиальной астмы характеризуется постоянными выраженными симптомами, ограничением физической активности, частыми ночными проявлениями и рецидивирующими жизнеугрожающими обострениями. С функциональной точки зрения заболевание сопровождается снижением объёма форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и высокой суточной вариабельностью показателей пиковой скорости выдоха (PEF). У части пациентов формируется частично или полностью необратимая бронхиальная обструкция, обусловленная ремоделированием стенки дыхательных путей (1,26).

Существуют клинические подтипы тяжёлой астмы — в том числе «brittle (хрупкая) asthma», характеризующаяся высокой вариабельностью ПСВ и частыми тяжёлыми приступами, несмотря на интенсивную терапию; этот фенотип традиционно рассматривается как одна из форм терапевтически резистентной БА (27–31).

Этиологическая картина БА мультифакторна: взаимодействуют генетическая предрасположенность, экзогенные факторы (аллергены, инфекции, загрязнение воздуха, курение), коморбидные состояния и социально-

экономические детерминанты. Современные клинические руководства, включая рекомендации GINA, отмечают гетерогенность бронхиальной астмы и необходимость индивидуализированного подхода к диагностике и терапии заболевания (1).

### 1.1.1 Контроль заболевания, приверженность лечению и стратегические принципы

Основными целями терапии бронхиальной астмы являются достижение контроля над симптомами, поддержание или восстановление функции лёгких, профилактика обострений и минимизация побочных эффектов лечения. В соответствии с международными рекомендациями применяется ступенчатый («stepwise») подход к ведению пациентов, предусматривающий увеличение объёма терапии в зависимости от тяжести заболевания и степени контроля (1).

Одним из ключевых факторов эффективности терапии бронхиальной астмы является приверженность пациента назначенному лечению (adherence/compliance). По данным Всемирной организации здравоохранения, низкий уровень приверженности представляет собой глобальную проблему при хронических заболеваниях, включая бронхиальную астму, и существенно снижает эффективность длительной терапии, а также профилактики обострений (32).

### 1.1.2 Фармакотерапевтические принципы и доказательная база

Комбинированная терапия «ингаляционный глюкокортикоид (ИГКС) + β2-агонист длительного действия (БАДД/LABA)» доказала свою эффективность в улучшении контроля симптомов и функции лёгких у пациентов с персистирующей БА по сравнению с повышением дозы ИГКС у пациентов, недостаточно контролируемых на низкой/средней дозе ИГКС. Классическим примером служит исследование GOAL, в котором сравнивались эффекты комбинации сальметерол/флутиказон и монотерапии флутиказоном. Результаты показали преимущество комбинации в достижении контрольных конечных точек

заболевания. Данные систематических обзоров и мета-анализов, включая публикации Cochrane, подтверждают клиническую эффективность добавления длительно действующих $\beta_2$-агонистов (LABA) к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) в ряде клинических ситуаций, при этом отмечается необходимость регулярного мониторинга безопасности терапии (33).

Таким образом, современные рекомендации базируются не только на купировании бронхоспазма (бронходилататоры), но и на контроле воспаления (ИКС), коррекции ремоделирования и учёте фенотипов/эндотипов астмы при выборе терапии (включая биологическую терапию при Т2-высоком воспалении и другие таргетные подходы) (34).

Стратегия достижения и поддержания контроля симптомов бронхиальной астмы базируется на ступенчатом подходе (таблица 1), при котором объём проводимой терапии определяется тяжестью заболевания. При этом эффективное достижение и поддержание контроля возможно лишь при активном участии пациентов в реализации назначенного лечебного плана, когда они становятся полноценными партнёрами медицинского персонала в процессе ведения болезни (1,35,35–37).

Таблица 1 – Ступенчатый подход к терапии бронхиальной астмы (по GINA-2024)

| **Ступень 1** | **Ступень 2** | **Ступень 3** | **Ступень 4** | **Ступень 5** |
|---|---|---|---|---|
| Обучение пациентов, контроль факторов окружающей среды, коррекция коморбидных состояний. | То же + регулярная оценка контроля и техники ингаляции. | То же. Рассмотреть фенотип астмы и комплаентность. | То же. Рассмотреть направление к специалисту. | То же. Обязательная консультация специалиста по тяжелой астме. |
| Базисная терапия: АС-формотерол низкой дозы «по потребности» (ингаляционный ГКС + $\beta_2$-агонист быстрого действия) (Track 1 – предпочтительный вариант) | АС-формотерол низкой дозы регулярно или по потребности. | АС-формотерол низкой дозы в качестве контролирующей и купирующей терапии (MART). | АС-формотерол средней дозы (MART). | Добавить тиотропий (LAMA) или биологическую терапию (анти-IgE, анти-IL-5/5R, анти-IL-4Rα, анти-TSLP). |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Альтернатива (Track 2): $\beta_2$-агонист короткого действия (Сальбутамол) + низкая доза ИГКС при каждом использовании. | Регулярные низкие дозы ИГКС + $\beta_2$-агонист короткого действия по потребности. | Низкие дозы ИГКС/БАДД регулярно + $\beta_2$-агонист короткого действия по потребности. | Средние/высокие дозы ИГКС/БАДД. | Добавить низкие дозы пероральных ГКС (по необходимости, минимальная эффективная доза). |
| Дополнительные варианты: антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст) – при непереносимости ИГКС или наличии аспириновой астмы. | То же. | То же + теофиллин медленного высвобождения (редко, при невозможности ИГКС/БАДД). | То же. | Анти-IgE (омализумаб), анти-IL-5 (меполизумаб, реслизумаб), анти-IL-5R (бенрализумаб), анти-IL-4Rα (дупилумаб), анти-TSLP (тезепелумаб). |
| • Примечания:<br>1. Основная концепция GINA-2024 – отказ от монотерапии $\beta_2$-агонистами короткого действия (SABA) из-за повышенного риска обострений и смертности.<br>2. Предпочтительная стратегия (Track 1) – использование комбинации ингаляционного ГКС + формотерол как для купирования, так и для контроля симптомов (режим MART).<br>3. Альтернативная стратегия (Track 2) – применение SABA + ИГКС только в качестве временной схемы.<br>4. Биологическая терапия (ступень 5) показана при тяжелой эозинофильной или аллергической астме, резистентной к стандартным ИГКС/БАДД. | | | | |

У части пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой формируется прогрессирующая обструкция дыхательных путей, частично или полностью необратимая под воздействием стандартной терапии. Основой этих изменений служат структурные преобразования бронхиальной стенки — ремоделирование, включающее утолщение базальной мембраны, гипертрофию и гиперплазию гладкой мускулатуры, сужение просвета бронхов вследствие деструкции мелких дыхательных путей и утраты эластичности лёгочной ткани (38,39).

У части больных астма проявляется как форма, трудно поддающаяся терапии — с относительной нечувствительностью к глюкокортикостероидной терапии (ГКС). Механизмы этого фенотипа включают:

- преобладание нейтрофильного воспаления (40,41);

- активацию каналов, таких как p38 MAPK, уменьшение активности гистогистондеацетилазы-2 (HDAC-2), изменение соотношения изоформ глюкокортиоидного рецептора (GR-α/GR-β) (42,43);
- усиленные сигнальные пути шестигранников, например, Th17/IL-17-опосредованные (44).

У таких пациентов обструкция часто развивается не как прогресс из более лёгкой формы, а может быть выражена с самого начала течения болезни. Морфологически она сопровождается образованием «воздушных ловушек» (air trapping), гиперинфляцией, поражением мелких дыхательных путей (small airways disease) и более выраженной нейтрофилией в секрете и тканях (39,43). Курение значительно усложняет контроль астмы: оно способствует снижению функции лёгких, ускоренному её снижению с возрастом, увеличению числа обострений и госпитализаций, а также уменьшению эффективности ГКС-терапии. У пациентов с бронхиальной астмой, ведущих курящий образ жизни, наблюдается более высокая частота обострений и выраженность симптомов, а контроль заболевания остаётся хуже, даже при проведении адекватной терапии (45,46). Исследования показывают, что курение изменяет характер воспалительной реакции у пациентов с бронхиальной астмой: наблюдается уменьшение числа эозинофилов и увеличение доли нейтрофилов, ослабление ответа на ингаляционные глюкокортикостероиды, а также снижение восстановления функции лёгких после терапии (38,40,45).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости внедрения новых терапевтических подходов при тяжёлой, резистентной к стандартной терапии бронхиальной астме. К ним относятся индивидуализация лечения с учётом фенотипа и эндотипа заболевания (нейтрофильный или эозинофильный), применение биологических препаратов, а также перспективные стратегии таргетированной терапии, направленные на пути Th17/IL-17. Дополнительно следует учитывать меры коррекции изменений, ассоциированных с курением, включая прекращение курения, лечение респираторных сопутствующих заболеваний и защиту мелких дыхательных путей.

### 1.1.3 Роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе бронхиальной астмы

В патогенезе бронхиальной астмы тромбоцитарная активация и дисфункция системы гемостаза рассматриваются как модифицирующие факторы, усиливающие воспаление дыхательных путей и способствующие формированию стойкой обструкции. Тромбоциты участвуют в ранних стадиях аллергического ответа, образуя комплексы с лейкоцитами, включая эозинофилы и нейтрофилы, мигрируют в лёгочную ткань и высвобождают медиаторы (PF4, β-тромбоглобулин, P-селектин и другие), которые усиливают клеточную инфильтрацию, вазоактивность и бронхоконстрикцию. Эти механизмы подтверждаются современными экспериментальными и клиническими исследованиями (47,48).

Нарушения коагуляции и фибринолиза при бронхиальной астме описаны в ряде клинических исследований. У пациентов в период обострений отмечаются признаки повышенного тромбообразования, включая усиление тромбинаобразования и повышение уровней D-димеров, фактора VIII и фактора фон Виллебранда (vWF), а также одновременное снижение активности фибринолитической системы за счёт уменьшения активности белков, участвующих в расщеплении фибрина. Эти изменения способствуют образованию микротромбов в капиллярной сети лёгких, ухудшают микроциркуляцию и оксигенацию тканей, что усиливает локальную гипоксию и поддерживает воспалительный процесс (49–51).

Важную роль в интерфейсе воспаление–гемостаз играет PAF (Platelet-Activating Factor) — мощный медиатор, индуцирующий агрегацию тромбоцитов, повышение сосудистой проницаемости и бронхоспазм. Фактор активации тромбоцитов (PAF) активирует как тромбоциты, так и клетки иммунной системы. Повышенные уровни PAF или усиление его сигнальной активности регистрируются при аллергическом и тяжёлом течении бронхиальной астмы. Современные исследования показывают также взаимодействие PAF-рецептора с другими сигнальными путями (например, PAR2), что усиливает нейтрофильную

инфильтрацию и активность макрофагов — механизмы, релевантные для нейтрофильных и стероидорезистентных фенотипов БА (52–54).

Клиническими проявлениями нарушений гемостаза при бронхиальной астме являются повышение маркеров активации эндотелия, таких как фактор фон Виллебранда (vWF), повышение уровней D-димеров, а также изменения антикоагулянтной активности, включая снижение активности белка С и других компонентов системы. Эти изменения наиболее выражены в период обострения заболевания. Более того, в отдельных когортах отмечено, что выраженные протромботические изменения ассоциируются с тяжелым течением, частотой обострений и риском госпитализаций; однако данные пока неоднородны и требуют крупномасштабных проспективных исследований для подтверждения прогностической значимости (51,55,56).

Практическое значение выявления активации тромбоцитов и нарушений коагуляции (P-селектин, PF4, vWF, D-димер, маркеры фибринолиза) заключается в возможности дополнения оценки тяжести и активности бронхиальной астмы. Теоретически коррекция протромботического состояния и нормализация микроциркуляции могут способствовать снижению тяжести обострений и улучшению оксигенации тканей. Однако клинические данные о применении антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов с бронхиальной астмой ограничены и противоречивы. Риск кровотечений и наличие противопоказаний, включая аспириновую чувствительность и аспирин-ассоциированную респираторную болезнь (AERD) у части пациентов, ограничивают широкое использование таких подходов (51,54,57).

Таким образом, сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза играет значимую, хотя пока не полностью изученную роль в патогенезе бронхиальной астмы. Для внедрения полученных данных в клиническую практику необходимы: 1) стандартизированные методы измерения маркеров гемостаза в крупных когортных исследованиях; 2) проспективные исследования, оценивающие прогностическую значимость этих маркеров; 3) рандомизированные клинические исследования, направленные на оценку

безопасности и эффективности таргетированной модификации гемостаза при строгом отборе пациентов и контроле потенциальных осложнений (49–52,55).

### 1.1.4 Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита в патогенезе бронхиальной астмы

Окислительный стресс (ОС) играет ключевую роль в патогенезе большинства заболеваний дыхательных путей, включая бронхиальную астму (БА) (58,59). У больных БА выявляется повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови, конденсате выдыхаемого воздуха и бронхоальвеолярном лаваже, что сопровождается снижением активности антиоксидантных ферментов (60,61). Дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными системами способствует активации воспалительных транскрипционных факторов, таких как NF-κB, и усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов (62,63).

В норме баланс между активностью прооксидантных и антиоксидантных систем поддерживается на физиологическом уровне. Под воздействием ксенобиотиков, инфекционных агентов и загрязнителей воздуха возникает избыточная генерация активных форм кислорода (АФК) и активация перекисного окисления мембранных липидов (64). Продукты перекисного окисления липидов обладают выраженным цитотоксическим действием, приводят к повреждению клеточных структур и способствуют поддержанию хронического воспаления дыхательных путей (65). Хронический воспалительный процесс в лёгких приводит к прогрессирующей бронхиальной обструкции и ремоделированию дыхательных путей. У пациентов с тяжёлым течением бронхиальной астмы наблюдается выраженный дисбаланс антиоксидантной системы (АОС) с уменьшением активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (66,67). Эти изменения носят системный характер и выявляются не только в бронхиальном эпителии, но и в эритроцитах, эндотелиальных клетках и других тканях (68).

Дефицит антиоксидантных ферментов, развивающийся при бронхиальной астме, приводит к переходу физиологической продукции кислородзависимых радикалов в патологическую гиперпродукцию. Это проявляется повреждением эпителиальных клеток, деградацией сурфактанта и усилением бронхоконстрикции (69). Снижение антипротеолитического потенциала, в частности в связи с дефицитом α1-антитрипсина, дополнительно усиливает воспаление и способствует ремоделированию бронхиальной стенки (70).

Основной причиной ОС является дисбаланс в системе «оксиданты–антиоксиданты», при котором усиливается генерация АФК и снижается эффективность антиоксидантной защиты. Органы дыхания особенно чувствительны к воздействию окислительного стресса, поскольку постоянно контактируют с экзогенными оксидантами, такими как табачный дым, промышленные загрязнители воздуха, озон и оксиды азота (71). Эти вещества индуцируют активацию фагоцитов, которые продуцируют большое количество активных форм кислорода, что приводит к повреждению ДНК, липидов и белков, а также к активации NF-κB с последующей экспрессией провоспалительных медиаторов, таких как TNF-α, IL-6 и IL-8 (72,73).

В физиологических условиях активные формы кислорода выполняют важные функции: участвуют в регуляции биоэнергетики, защите организма от патогенов, а также модулируют апоптоз и клеточную пролиферацию. При нарушении работы антиоксидантной системы наблюдается лавинообразное накопление АФК, что приводит к структурным и функциональным повреждениям лёгочной ткани (74).

Развитие окислительного стресса в дыхательных путях приводит к активации нейтрофилов, повышению секреции слизи, вазоконстрикции и бронхоконстрикции, что усиливает гипоксию и замыкает патологический круг воспаления (75). Наряду с этим, оксиданты стимулируют образование тромбоксана, повреждают фибробласты, увеличивают проницаемость эпителия и эндотелия, способствуют гиперсекреции и развитию ремоделирования бронхиального дерева (75,76).

Развитие оксидативного стресса в респираторном тракте нарушает работу ряда ключевых систем и функций (рисунок 1). Оксиданты активируют ядерный фактор κB (NF-κB), который регулирует экспрессию генов, ответственных за синтез TNF-α, IL-8 и других провоспалительных цитокинов, что приводит к рекрутированию нейтрофилов и усилению генерации активных форм кислорода (77,78).

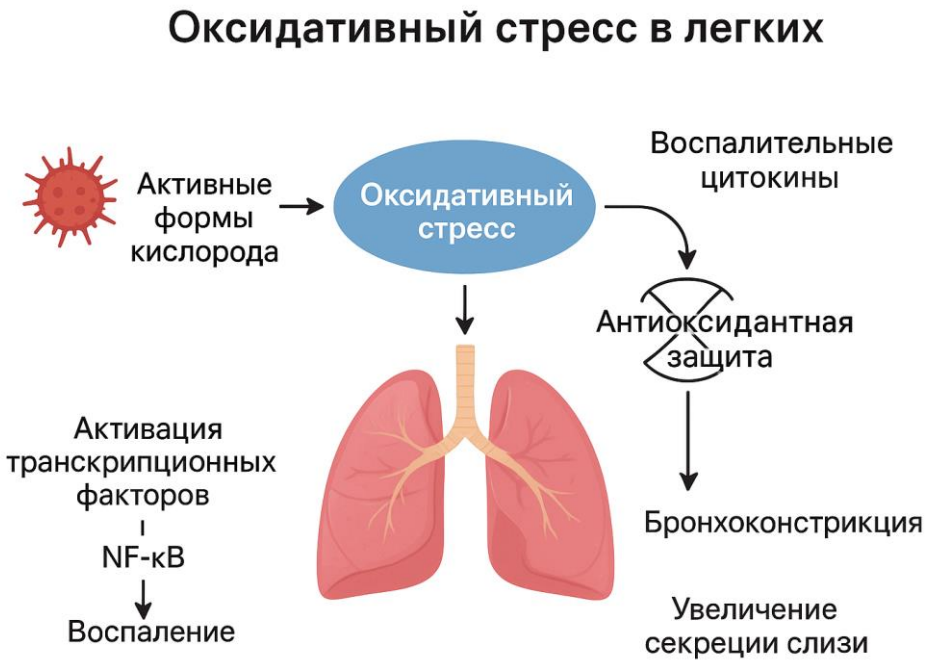



Рисунок 1 — Оксидативный стресс в лёгких

Таким образом, окислительный стресс представляет собой системное патогенетическое звено бронхиальной астмы, определяющее тяжесть течения заболевания, резистентность к глюкокортикостероидам и эффективность проводимой терапии. В связи с этим изучение состояния антиоксидантной защиты и коррекция окислительно-восстановительного баланса представляют важное направление в персонализированной терапии БА.

### 1.1.5 Роль иммунной системы в патогенезе бронхиальной астмы

Современные исследования подтверждают, что иммунная система играет ключевую роль в формировании аллергического воспаления дыхательных путей,

лежащего в основе приступов бронхиальной астмы (79,80). Данное воспаление характеризуется двумя основными признаками:

1. Аллергический характер (на фоне сенсибилизации), а не инфекционный — доминанта Т-лимфоцитов, эозинофилов, тучных клеток;
2. Персистентность, когда субклиническое воспаление сохраняется и может рецидивировать при воздействии триггеров (80,81).

Даже при кажущемся клиническом благополучии сохраняется латентное воспаление, которое под воздействием провоцирующих факторов (аллергенов, инфекций, загрязнения воздуха) может активироваться и проявляться характерными симптомами. На поздних стадиях хроническое воспаление способствует ремоделированию бронхиальной стенки, её утолщению и снижению обратимости обструкции (81–83). Иммунный ответ при бронхиальной астме реализуется через гуморальные и клеточные механизмы. В В-лимфоцитах формируется IgE-ответ под воздействием цитокинов IL-4 и IL-13, тогда как Т-лимфоциты участвуют как в регуляции активности В-клеток, так и в продукции цитокинов, поддерживающих воспаление, включая подтипы CD4+ Th2, CD8+ и другие (79,84).

У многих пациентов БА (особенно детей и молодых взрослых) доминирует IgE-опосредованный, атопический механизм: при сенсибилизации к аллергену возрастает продукция специфического IgE, связывающегося с тучными клетками, базофилами и другими клетками. При повторном воздействии аллергена происходит связывание IgE на поверхности эффекторных клеток, что сопровождается их активацией и высвобождением медиаторов аллергической реакции, в том числе гистамина (85,86). Взаимодействие IL-4 и IL-13 с В-клетками, стимулирующее классовое переключение на синтез IgE, играет центральную роль в развитии аллергического воспаления (81,87).

Аллерген-специфический IgE взаимодействует с высокоаффинными (FcεRI) и низкоаффинными (FcεRII/CD23) рецепторами. Кросс-связывание этих рецепторов запускает как немедленную, так и позднюю фазы аллергической реакции, включая дегрануляцию медиаторов и активацию цитокинов и

хемокинов (85,86). Современные исследования показывают, что у части пациентов локальный синтез IgE в слизистой оболочке бронхов может происходить даже при нормальных уровнях сывороточного IgE, что объясняет явления «локального аллергического ответа» (85,88).

Основными клеточными драйверами аллергического ответа являются Th2-лимфоциты и ILC2 (innate lymphoid cells type 2). При повреждении эпителиальные клетки выделяют «alarmins» — TSLP, IL-25 и IL-33, которые стимулируют поляризацию Th0-клеток в Th2 и активацию ILC2. Th2-лимфоциты и ILC2 продуцируют цитокины IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, регулирующие продукцию IgE, эозинофилию, гиперпродукцию слизи и ремоделирование бронхов (21,81). В последние годы модель “T2-high/T2-low астма” стала основой персонализированной терапии, включая таргетные моноклональные антитела (80,82).

В тканях бронхов пациентов с БА обнаруживаются активированные Т-клетки, эозинофилы и тучные клетки, что подтверждается данными биопсий. Эозинофильная инфильтрация дыхательных путей коррелирует с уровнем экспрессии IL-5 и маркеров активации как Т-лимфоцитов, так и эозинофилов (21,83).

У больных с тяжёлым течением бронхиальной астмы отмечаются нарушения механизмов апоптоза иммунных клеток, в частности повышение экспрессии Bcl-2, что ассоциировано с персистированием воспалительного процесса в дыхательных путях (82).

Таким образом, терапевтические подходы должны быть нацелены не просто на подавление симптомов, но на модуляцию иммунного ответа — подавление Th2/ILC2 активации, ингибирование IgE, блокада ключевых цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13), восстановление апоптотического контроля. Эти механизмы лежат в основе современных подходов биологической терапии тяжёлой бронхиальной астмы (80,82).

## 1.2 Пути достижения контроля над бронхиальной астмой. Современные аспекты противовоспалительной терапии бронхиальной астмы

В настоящее время установлено, что адекватная терапия позволяет достигать контроля над клиническими проявлениями бронхиальной астмы (БА), включая купирование дневных и ночных симптомов, снижение ограничений повседневной активности, нормализацию функции лёгких и уменьшение потребности в препаратах неотложной помощи. При достижении контроля над БА частота симптомов не превышает двух эпизодов в неделю, а тяжёлые обострения возникают крайне редко (21,89).

Цель терапии бронхиальной астмы заключается в достижении и поддержании контроля над заболеванием при минимально возможной нагрузке терапии и оптимальной переносимости препаратов. Согласно стратегии GINA (2025), контроль подразумевает подавление симптомов, предупреждение обострений и восстановление нормальной функции лёгких (89).

Понятие «контроль бронхиальной астмы» включает не только купирование клинических симптомов, но и, по возможности, нормализацию воспалительных и функциональных показателей дыхательных путей. Следует отметить, что прямые методы оценки воспаления — такие как эндобронхиальная биопсия, определение эозинофилов в мокроте или измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе — обладают высокой информативностью, однако их широкое применение в клинической практике ограничено из-за сложности процедур и высокой стоимости. Важно подчеркнуть, что при принятии терапевтических решений врачу приходится сочетать объективные данные с клиническим опытом и индивидуальными особенностями пациента. Таким образом, мониторинг контроля БА требует интеграции нескольких параметров, а не опоры исключительно на лабораторно-инструментальные показатели (90,91). В реальной клинической практике основной упор делается на достижении контроля над симптомами заболевания и поддержании адекватной

функции лёгких, что позволяет пациенту сохранять активность и снижает риск обострений (92).

Результаты крупных исследований, таких как SMART и GOAL, демонстрируют, что пошаговое наращивание терапии до достижения полного контроля заболевания у большинства пациентов позволяет существенно снизить выраженность симптомов, восстановить функцию лёгких и уменьшить частоту обострений. Следует подчеркнуть, что такая стратегия требует постоянного мониторинга и индивидуального подхода к каждому пациенту. Таким образом, пошаговое регулирование терапии выступает не просто алгоритмом, а инструментом персонализированной медицины при бронхиальной астме (93,94). Тем не менее, полный контроль над бронхиальной астмой удаётся достигнуть лишь у 15–25 % пациентов. Это свидетельствует о том, что существующие подходы к фармакотерапии требуют дальнейшей оптимизации и более индивидуализированного подбора терапии. Следовательно, даже при современной медикаментозной базе остаётся актуальной задача совершенствования лечебных стратегий (7).

Критерии, позволяющие классифицировать бронхиальную астму как контролируемую, частично контролируемую или неконтролируемую, приведены в таблице 2 (GINA, 2025). Следует отметить, что данная схема носит рабочий характер и основана на консенсусе экспертов. Таким образом, она служит наглядным инструментом для отражения ключевых патогенетических процессов — активации эозинофилов, повышения продукции реактивных форм кислорода и формирования устойчивости к глюкокортикостероидам, что имеет практическое значение при оценке эффективности терапии и выборе стратегий лечения (95).

Полный контроль над БА достигается с помощью базисной терапии, преимущественно ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), при необходимости — в комбинации с длительнодействующими $\beta_2$-агонистами (ДДБА) (21,96).

Глюкокортикостероиды (ГКС) продолжают оставаться препаратами первой линии при обострениях и тяжёлом течении бронхиальной астмы. Следует подчеркнуть, что рандомизированные контролируемые исследования демонстрируют их способность ускорять разрешение бронхиальной обструкции, а также снижать риск рецидивов после госпитализации и уменьшать смертность при тяжёлых обострениях. Важно отметить, что эффективность терапии системными ГКС подтверждена как клиническими, так и функциональными показателями (97–100). По данным международных регистров, следует отметить, что системные ГКС применяются у 60–70 % пациентов с тяжёлым обострением бронхиальной астмы. Примечательно, что около 70 % получают препараты перорально, тогда как примерно 30 % — внутривенно, что отражает индивидуализированный подход к тяжести состояния и клиническим показаниям (101,102). ГКС оказывают многоуровневое противовоспалительное действие: подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов, восстанавливают чувствительность $\beta_2$-рецепторов бронхов, уменьшают отёк слизистой и секрецию слизи, улучшая проходимость дыхательных путей (103,104).

Ряд исследований доказывает, что высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), вводимых через аэрозоль или небулайзер, могут служить альтернативой системным ГКС при лёгких и умеренных обострениях бронхиальной астмы, при этом достигается сопоставимая эффективность терапии с улучшенным профилем безопасности, что особенно актуально для снижения системных побочных эффектов (96,105,106). Однако следует учитывать, что у части пациентов отмечается сниженная чувствительность к ингаляционным ГКС. В таких случаях системное применение глюкокортикостероидов остаётся необходимым для достижения адекватного контроля заболевания, особенно при тяжёлых или неконтролируемых обострениях (107–109). Длительное и частое применение системных глюкокортикостероидов ассоциируется с повышенным риском развития побочных эффектов, включая нарушения обмена веществ, снижение

иммунной защиты и поражения опорно-двигательного аппарата (110). В связи с этим одной из приоритетных задач при ведении пациентов с тяжёлой БА является сокращение дозы и продолжительности системной терапии, чтобы снизить риск осложнений и сохранить эффективность лечения (111).

К препаратам, обладающим стероидосберегающим эффектом, относят метотрексат, циклоспорин, внутривенный иммуноглобулин, дапсон и другие. Однако клиническая эффективность этих средств ограничена, а потенциальная токсичность требует осторожного применения и строгого мониторинга пациентов (112). У некоторых больных развивается кортикорезистентность, проявляющаяся стойким отсутствием адекватного ответа на терапию глюкокортикостероидами, что существенно осложняет ведение заболевания (113,114). Данная форма БА представляет собой клинико-патогенетический фенотип тяжёлого течения, характеризующийся частыми обострениями, госпитализациями и значительной зависимостью от системных глюкокортикостероидов. Согласно современным рекомендациям ERS/ATS (2023) и GINA (2025), в таких случаях целесообразно применение биологических препаратов (анти-IL-5, анти-IL-4Rα, анти-IgE, анти-TSLP), что позволяет снижать дозу системных стероидов и увеличивать частоту достижения контроля над заболеванием (21,104,115–117).

Таблица 2 – Критерии контроля бронхиальной астмы (по GINA 2025)

| **Критерий** | **Контролируемая астма** | **Частично контролируемая астма** | **Неконтролируемая астма** |
|---|---|---|---|
| Дневные симптомы | ≤2 раз в неделю | >2 раз в неделю | Ежедневные симптомы |
| Ночные симптомы или пробуждения | Нет | 1–2 раза в месяц | Часто |
| Необходимость в препаратах «скорой помощи» | ≤2 раз в неделю | >2 раз в неделю | Ежедневно |
| Ограничение активности | Нет | Некоторое | Выраженное |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Показатели функции лёгких ($FEV_1$ или PEF) | Норма | ≥80% от должного | <80% от должного |
| Обострения | Нет | 1–2 в год | ≥3 в год или тяжелые обострения |

### 1.3 Влияние эфферентных методов лечения с позиции патогенеза бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором ведущую роль в патогенезе играют иммунные и воспалительные механизмы, дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, оксидативный стресс, а также нарушения микроциркуляции, гемореологические изменения и дисфункция системного и локального гемостаза (1).

Несмотря на успешное внедрение современных противовоспалительных стратегий, таких как ингаляционные глюкокортикостероиды и биологические препараты, у определённой группы пациентов сохраняется неконтролируемое течение бронхиальной астмы, формируется лекарственная резистентность или развиваются значимые побочные эффекты (1). Сохраняющийся интерес к дополнительным патогенетически обоснованным подходам объясняется тем, что стандартная терапия не всегда обеспечивает полный контроль заболевания. Особое внимание в этом контексте привлекают эфферентные методы лечения, среди которых плазмаферез выделяется как способ прямого воздействия на циркулирующие медиаторы воспаления. Плазмаферез позволяет удалять из плазмы крови иммунные комплексы, антитела и другие патогенные вещества, что теоретически снижает воспалительный «триггер» и ослабляет патологические процессы в лёгких. Дополнительные эффекты включают улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови, а также потенциальное повышение чувствительности к лекарственным препаратам. Пилотные клинические наблюдения показывают, что у пациентов с высокой зависимостью от пероральных глюкокортикостероидов плазмаферез может

способствовать снижению дозы стероидов, облегчению симптомов и улучшению функции лёгких. Тем не менее, эффект нередко нестабилен, что требует повторных сеансов или длительного поддерживающего лечения (20,35).

Несмотря на накопленный клинический опыт применения плазмафереза при бронхиальной астме, его место в комплексной терапии заболевания, механизмы влияния на ключевые звенья патогенеза и критерии отбора пациентов остаются недостаточно изученными, что определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Наряду с плазмаферезом, внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) рассматривается как перспективное патогенетически обоснованное направление терапии. Воздействие лазерного излучения низкой интенсивности способствует нормализации функциональной активности иммунных клеток, снижению оксидативного стресса, улучшению тканевой оксигенации и усилению противовоспалительного эффекта базисной терапии.

Экспериментальные данные на моделях бронхиальной астмы подтверждают положительное влияние ЛЛЛТ: наблюдается снижение Th2-воспаления, уменьшение эозинофильной инфильтрации, снижение продукции лейкотриенов и факторов ремоделирования бронхиальной стенки. В частности, воздействие лазера снижает уровни IL-4, IL-5, IL-13, уменьшает гиперсекрецию слизи и толщину бронхиальной стенки. (118,119).

В клинической практике данные менее убедительны, однако есть сообщения, что клинические симптомы, функции лёгких ($ОФВ_1$, ПСВ) и частота приступов могут улучшаться при добавлении лазера к базисной терапии у пациентов с умеренной и тяжёлой БА (17).

Определение оптимальной дозы, методики применения (частота сеансов, способ облучения), а также безопасности — остаются предметом текущих исследований (118).

Несмотря на наличие отдельных клинических исследований, данные о роли эфферентных методов лечения в коррекции системных патогенетических механизмов бронхиальной астмы остаются фрагментарными, а вопросы

оптимальных показаний, клинической эффективности и места данных методов в комплексной терапии заболевания требуют дальнейшего изучения.

### 1.4 Патогенетическое обоснование применения пентоксифиллина в лечении бронхиальной астмы

В патогенезе БА ключевую роль играют нарушенные механизмы воспаления, эндотелиальная дисфункция, активация клеток иммунной системы, а также изменение гемореологических параметров крови и микроциркуляции (120). Стандартная фармакотерапия (глюкокортикостероиды, β2-агонисты, антилейкотриеновые препараты) существенно снижает выраженность симптомов и частоту обострений. Однако часть пациентов с тяжелой БА остаются неконтролируемыми несмотря на адекватную терапию, что диктует необходимость изучения дополнительных патогенетически обоснованных подходов (121). Антиоксидантные и противовоспалительные методы, направленные на снижение системного воспаления и оптимизацию микроциркуляции, рассматриваются как дополнительная стратегия к традиционной терапии. Среди потенциальных фармакологических средств одной из перспективных групп являются производные метилксантинов с выраженными гемореологическими и противовоспалительными свойствами, в том числе пентоксифиллин. Пентоксифиллин — производное диметилксантина, в клинической практике применяется главным образом для улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови (снижение вязкости, увеличение деформируемости эритроцитов), что потенциально улучшает тканевую оксигенацию и кровоток (122). Его антитромботическая активность также связана с модуляцией активности тромбоцитов и стимуляцией фибринолиза, что может быть важно при эндотелиальной дисфункции и нарушениях гемостаза, встречающихся у больных с хроническим воспалением (123). Пентоксифиллин обладает выраженными иммуномодулирующими эффектами. Он ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (например, TNF-α, IL-1, IL-6), снижает адгезию и активацию нейтрофилов,

модулирует функции моноцитов и макрофагов, а также подавляет активацию NF-κB — ключевого транскрипционного фактора воспаления (122). Эти эффекты были продемонстрированы как in vitro, так и в ряде доклинических моделей воспалительных заболеваний легких, где пентоксифиллин снижал клеточную инфильтрацию и продукцию медиаторов воспаления в легочной ткани (124).

В контексте БА интерес представляет исследование, показывающее, что пентоксифиллин и его активный метаболит снижали трансформацию фибробластов бронхиальной стенки в миофибробласты — ключевой этап ремоделирования дыхательных путей при хроническом воспалении (125). Это указывает на потенциал препарата не только как гемореологического, но и антифибротического средства при патогенезе астмы.

Несмотря на то, что прямые крупные клинические испытания применения пентоксифиллина в качестве противовоспалительного средства именно при БА ограничены, данные о его механизмах, влиянии на воспаление и микроциркуляцию, а также редакционные обзоры его иммуномодулирующих свойств указывают на патогенетическую обоснованность дальнейшего изучения его роли в комплексной терапии БА.

Таким образом, патогенетическое обоснование возможного применения пентоксифиллина при бронхиальной астме заключается в его мультифункциональных эффектах: улучшении микроциркуляции и трофики тканей, снижении воспалительного ответа за счет ингибирования провоспалительных цитокинов и модуляции активности иммунных клеток, а также потенциале снижения структурных изменений дыхательных путей. Это обосновывает необходимость дальнейших клинических исследований для оценки его эффективности как дополнительного патогенетически обоснованного средства при тяжелых, неконтролируемых формах БА.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

В исследование были включены 124 пациента стероидозависимой формой БА неконтролируемого течения, средний возраст составил 51,5±6,2 лет, из них мужчин 76(61,3%), женщин 48(38,7%). Группу сравнения составили 35 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Обследование и лечение больных в стационарных и амбулаторных условиях проводилось на базе пульмонологического отделения и Астма-центра БСМП г. Семей.

Распределение больных по возрасту представлено на рисунке 2.

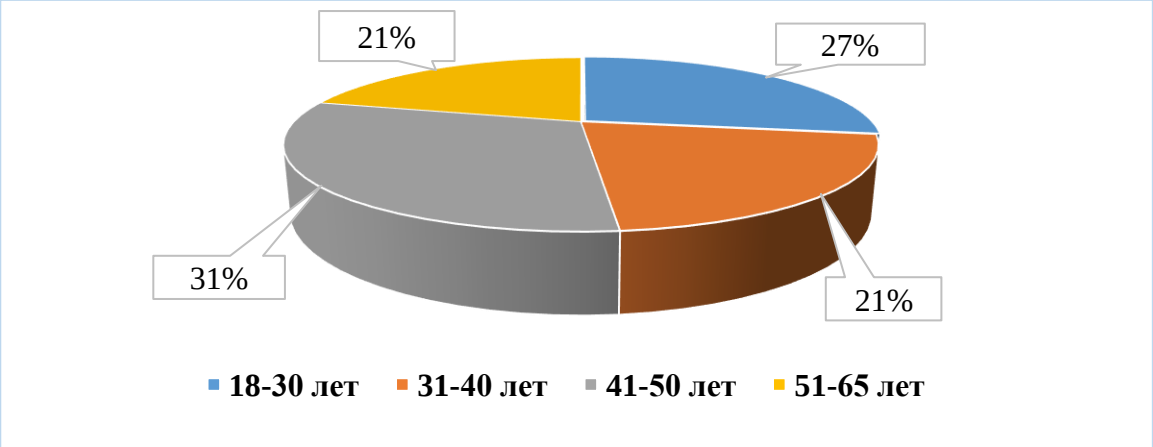



Рисунок 2 - Распределение больных по возрасту

Обследование пациентов включало сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, выполнение общеклинических и биохимических анализов крови, общих анализов мокроты и мочи, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию и исследование функции внешнего дыхания.

Субъективную выраженность одышки пациенты оценивали самостоятельно по шкале Борга (от 0 - «нет одышки», до 10 баллов - «максимальная одышка») (Виазова О.Е., 2005). Степень выраженности свистящего дыхания (wheezing) оценивали по 4-балльной шкале (0–3 балла): 0 — хрипы не определяются; 1 — сухие свистящие хрипы выявляются только при форсированном дыхании; 2 — хрипы выслушиваются при спокойном дыхании;

3 — сухие свистящие хрипы регистрируются на фоне ослабленного дыхания либо аускультативной картины «немого лёгкого».

Распределение пациентов проводилось в соответствии с классификацией бронхиальной астмы, предложенной Глобальной инициативой по профилактике и лечению бронхиальной астмы (GINA). У всех больных обследование и лечение начинали на стационарном этапе. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Клиническая характеристика пациентов

| **Признак** | **Больные БА, n=124** | |
|---|---|---|
| | **абс.** | **%** |
| Пол: мужчины<br>женщины | 76<br>48 | 61,3<br>38,7 |
| Средний возраст, лет | 51,5±6,2 | |
| Средняя длительность основного заболевания, лет | 8,6±0,6 | |
| Средняя длительность применения системных ГКС, лет | 4,8±0,3 | |
| Стероидозависимые | 124 | 100 |
| Средняя суточная доза применения системных ГКС, мг\сут | 18,4±2,1 | |
| Критерии контролиролируемости:<br>- контролируемая<br>- частично контролируемая<br>- не контролируемая | <br>0<br>8<br>116 | <br>0<br>6,5<br>93,5 |
| БА в сочетании с ХОБЛ | 26 | 21 |
| Кашель | 124 | 100 |
| Хрипы (*wheezing*) | 124<br>(2,2 балла) | 100 |
| ЧДД, мин $^{-1}$ | 28,4±2,1 | |
| ЧСС, мин $^{-1}$ | 96,4±7,3 | |
| Ночные приступы удушья (за неделю) | 15,6±0,9 | |
| Частота приступов удушья (при поступлении в стационар), за сутки | 8,4±0,6 | |
| Кратность применения $\beta_2$-агонистов короткого действия, за сутки | 9,6±1,1 | |
| Средняя величина ПСВ, % | 53,9±4,4 | |
| Колебания ПСВ, % | 27,6±3,2 | |

| | | |
|---|---|---|
| Обратимость бронхиальной обструкции, % | 17,6±1,9 | |
| Диспноэ (Borg), баллы | 7,2±1,5 | |
| Дыхательная недостаточность<br>- III ст.<br>- II ст. | <br>44<br>80 | <br>35,5<br>64,5 |

Анализ представленных данных показал, что среди обследованных пациентов с бронхиальной астмой преобладали мужчины среднего возраста. Заболевание характеризовалось длительным течением: средняя продолжительность бронхиальной астмы составила 8,6±0,6 года.

Длительность приема системных ГКС составила примерно 4,8±0,3 года, что подтверждает гормональную зависимость.

При поступлении у всех больных наиболее частой жалобой было наличие кашля с трудноотделяемой мокротой (95,6%).

Признаки дыхательной недостаточности II степени (развитие одышки при незначительной физической нагрузке) отмечались у 64,5% пациентов и III степени (одышка в покое и при разговоре) - у 35,5% пациентов. Жалобы на наличие ночных и дневных приступов удушья предъявляли все больные.

При поступлении у большинства больных была стадия обострения (92,7%), из них у 4 больных (4,5%) жизнеугрожающие состояния, остальные (7,3%) больных находились в стадии неполной ремиссии, 26 больных (21%) из-за тяжести состояния были госпитализированы в отделение реанимации.

В анамнезе у всех пациентов наличие приема противоастматической терапии, которое включало ингаляционные бронходилататоры длительного и короткого действия, ингаляционные кортикостероиды. Все больные получали системные ГКС, суточная доза которых составляла 10-35 мг\сут, ингаляционные ГКС постоянно получали 68,2% пациентов, 23,4% - периодически, а остальные 8,4% - не получали, средняя суточная доза составляла 1000-2000 мкг\сут. Среди бронходилататоров принимались $\beta_2$-агонисты короткого действия.

Клинические проявления атопии (аллергический ринит, дерматит, поллиноз) отмечались у 56,5% больных.

Аускультативные проявления в виде сухих хрипов, при поступлении в стационар выслушивались у всех больных, что по 4-х бальной шкале (0-3) соответствовало 2,2 балла, признаки эмфиземы легких отмечались у 68,4% больных, пневмосклероз выявился у 52,4% больных, что подтверждает низкую степень бронхиальной обратимости.

По показателям контролируемости 6,5% больных распределились как частично контролируемые и 93,5% больных с неконтролируемым течением Оценка контроля дополнительно определялась в ходе лечения по АСТ-тесту (Astma Control test), разработанному Quality Metric Incorporated, где больные отвечали на 5 основных вопросов, отражающих уровень контроля БА по 5-ти баллам:

1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?
2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?
3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?
4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор или небулайзер?
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?

Исследование функции внешнего дыхания позволило выявить у всех больных резкое снижение ее основных показателей, ПСВ составляла от 35% до 62% (при поступлении в стационар) от должной величины или наилучшего показателя (в среднем 53,9±4,4%). Уровень недельных колебаний ПСВ, определяемый путем мониторирования по дневникам самоконтроля колебался от 21,8% до 46,8%, (в среднем 27,6±3,2%).

Показатель обратимости бронхиальной обструкции (ОБО) определялся пробой с $\beta_2$-агонистом короткого действия (вентолин), который подавался

посредством небулайзера, у больных с БА тяжелой степени, степень обратимости оказалась незначительной, в среднем она составила 17,6±1,9, что подтверждает наличие необратимых проявлений.

В периферической крови изменения воспалительного характера (лейкоцитоз, повышение СОЭ) зарегистрированы у 31 пациента (25%), из них 22 пациента (71%) страдают сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). Эозинофилия в крови наблюдалась у 46 больных (37,1%), в мокроте у 37 больных (29,8%).

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: ХОБЛ (21%), ИБС стабильная стенокардия напряжения (3,8%), артериальная гипертензия (8,6%), хронический гастрит вне обострения (16,7%).

В зависимости от комбинации проводимой терапии, все больные были распределены на 7 групп (таблица 4).

Таблица 4 - Распределение обследованных больных по группам в зависимости от характера проводимой терапии

| **№ группы** | **Применяемая терапия** | **Количество больных** | |
|---|---|---|---|
| | | **абс.** | **%** |
| I | БТ, контрольная группа | 35 | 28,2 |
| II | БТ + ВЛОК | 14 | 11,3 |
| III | БТ + ВЛОК + ПФ | 14 | 11,3 |
| IV | БТ + ПА, | 16 | 12,9 |
| V | БТ + ПА+ПФ, | 16 | 12,9 |
| VI | БТ+ВЛОК+ПА | 14 | 11,3 |
| VII | БТ+ВЛОК+ПА+ПФ | 15 | 12,1 |
| | Всего | 124 | 100 |

Пациенты всех групп, наряду с базисной терапией (БТ), получали броходилататоры (вентолин через небулайзер и в виде аэрозоля или беродуал), муколитики, ИГКС (флютиказона пропионата, беклометазона дипропионата или комбинированный ГКС флютиказона пропионата + сальметерол - серетид), а также оставлялась таблетированная форма преднизолона, с которой больной

поступил в стационар, при необходимости - антибиотикотерапия и оксигенотерапия.

В качестве базисной противовоспалительной терапии в основных группах проводили гормонотерапию преднизолоном, который вводился парентерально из расчета 1-2 мг/кг массы тела в зависимости от тяжести состояния и ответа на проводимую терапию. У некоторых больных с резистентностью на преднизолон, гормонотерапию проводили дексаметазоном по схеме: 1 сутки – 20 мг; 2 сутки – 16 мг; 3 сутки – 8 мг. После парентерального введения пациентам оставляли системные ГКС (таблетированная форма преднизолона) в той дозировке, с которой он поступал при лечении.

Часть больных, которые не госпитализированы в стационар, а находились под контролем ежедневного осмотра в Астма-центре, в качестве системной гормонотерапии продолжали принимать преднизолон в индивидуально подобранной дозировке.

В процессе лечения наблюдалось 7 групп больных:

- *первая группа* (n=35, контрольная группа) получали стандартную базисную терапию;

- во *второй группе* (n=14), наряду с системной гормонотерапией, применялось внутривенное лазерное облучение крови. Лазеротерапия была проведена с помощью низкоэнергетического гелий-неонового лазера ЛГ-75 (длина волны – 630 нм, с мощностью на выходе 2 мА), проведено по 5 сеансов ВЛОК через локтевую вену. Время экспозиции - 20 минут, ежедневно;

- в *третьей группе* (n=14), с целью терапии назначались внутривенное лазерное облучение крови и дополнительно для коррекции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза пентоксифиллин в дозе 100 мг, разведенный в 250-500 мл 0,9% раствора хлорида натрия, который применялся в течение трех суток внутривенно капельно, после чего назначался перорально в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 2-х месяцев.

- в *четвертой группе* (n=16), в комплексе с базисной терапией применялся лечебный плазмаферез, который проводился в первые трое суток прерывистым

методом. У больного производили забор крови в количестве 400 мл в геликон, затем центрифугировали, удаляя 25-30% объема циркулирующей плазмы (ОЦП) удаленный объем крови замещали адекватным количеством физиологического раствора хлорида натрия 0,9% - 200 мл;

- в *пятой группе* (n=16), в лечении применялась базисная терапия в комбинации с плазмаферезом и пентоксифиллином;

- в *шестой группе* (n=14), было проведено сочетанное лечение ВЛОК с ПА. ПА проводился в первые трое суток, в дальнейшем, начиная с четвертого дня, назначался ВЛОК;

- в *седьмой группе* n=15), в комплексе с базисной терапией применялось внутривенное лазерное облучение крови, плазмаферез и пентоксифиллин.

В стационаре, на 4-е сутки всех пациентов переводили на пероральную форму приема гормонов (преднизолон в суточной дозировке от 15 до 30 мг, в индивидуально подобранной дозировке), ежедневный прием ИГКС в суточной дозе 2000 мкг (в перерасчете на беклометазона пропионат), прием которых осуществлялся через ингалятор со спейсером, в качестве ингаляционных бронходилататоров назначался $\beta_2$-агонист короткого действия вентолин или М-холинолитик с форметеролом, беродуал, который подавался через небулайзер 3-4 раза в сутки (в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний). С целью профилактики гипокальциемии больным назначался препарат кальция.

При выписке из стационара больные также продолжали принимать противовоспалительную терапию: ИГКС в дозе 2000 мкг/сутки, системные стероиды - преднизолон в индивидуальной дозировке (15-30 мг/сут), затем через месяц переводили на альтернирующую терапию, которая заключалась в приеме стероидов по схеме:

- 3 суток – принимает, 4 суток – не принимает (2 мес);

- 3 суток – принимает, 7 суток – не принимает (1,5 мес);

- 3 суток – принимает, 2 недели – не принимает (1,5 мес)

с дальнейшей коррекцией дозы в зависимости от изменений в динамике.

Пациенты основных групп и группы контроля не имели существенных различий в клиническом течении и по степени нарушений функции внешнего дыхания.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Исследование функции внешнего дыхания

Функцию внешнего дыхания исследовали с помощью компьютерной пневмоскопии на аппарате фирмы Jaeger (Германия) по общепринятой методике с определением следующих показателей:

- ЖЕЛ – жизненная емкость легких (л);
- $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1 с (л);
- $ОФВ_{0,5}$ – объем форсированного выдоха за 0,5 с (л);
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких (л);
- ПОС – пиковая объемная скорость выдоха (л/с);
- $МОС_{25}$ – максимальная объемная скорость потока при 25% ФЖЕЛ (л/с);
- $МОС_{50}$ – максимальная объемная скорость потока при 50% ФЖЕЛ (л/с);
- $МОС_{75}$ – максимальная объемная скорость потока при 75% ФЖЕЛ (л/с);

Мониторное наблюдение за показателями функции внешнего дыхания осуществлялось путем пикфлоуметрии с определением величины и колебаний ПСВ.

Все показатели функции внешнего дыхания рассчитывались в процентах от должной величины.

### 2.2.2 Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза

Для определения значений системы гемостаза в большинстве исследуемых методиках были использованы реактивы, а также материалы и готовые диагностикумы фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул, РФ).

***АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов проводили методом по Born в модификации Захарьи Е.А.-Кинах М.В.***

Принцип метода определения функции тромбоцитов основан на изменении оптической плотности плазмы до и после введения антиагреганта (агрегации и дезагрегации тромбоцитов).

Вычисляли следующие индексы:

1) Индекс агрегации тромбоцитов (ИАТ) по формуле (1).

$$ИАТ = \frac{E_1 - E_2}{E_1} \times 100\% \quad (1)$$

где $E_1$ -оптическая плотность до агрегации;

$E_2$ -оптическая плотность при максимальной агрегации.

2) Скорость агрегации (СА) по формуле (2).

$$СА = \frac{E_1 - E_2}{t} \textit{ (ед. экстинции в минуту)} \quad (2)$$

где t - время в минутах, за которое произошло максимальное падение оптической плотности, остальные обозначения те же.

3) Суммарный индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ) определяли по формуле Howard et al. в модификации Лычева В.Г. (формула 3).

$$СИАТ = \frac{E_1 - E_2}{E_3 - E} \times 100\% \quad (3)$$

где Е - оптическая плотность бедной тромбоцитами плазмы, остальные обозначения те же.

4) Индекс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ) по формуле (4)

$$ИДТ = \frac{E_3 - E_2}{\mathrm{E}_3} \times 100\% \quad (4)$$

где $E_2$ – оптическая плотность при максимальной агрегации; $E_3$ - максимальная оптическая плотность, измеряется в течение 30 минут после введения антиагреганта.

***Гемолизат-агрегационный тест (Агрескрин-тест), по Баркаган З.С. и соавт., 1986***

При определении указанного теста вычисляют время и выраженность агрегации тромбоцитов, смешивая на стекле плазму, богатую тромбоцитами, с

индуктором агрегации. В зависимости от количества тромбоцитов в плазме зависит от время реакции и их способность к агрегации.

Время реакции агрегации в плазме, богатой тромбоцитами, находится в диапазоне 14-18 сек. Коэффициент вариации результатов определения времени агрегации тромбоцитов не более 10%. В одной пробе плазмы возможный разброс результатов определения времени агрегации разными пробами одной серии не должен быть выше 12%.

Ход проведения исследования. На обезжиренное сухое предметное стекло необходимо нанести 0,1 мл плазмы и 0,1 мл полученного раствора УИА. Стеклянной палочкой смешиваем капли и одновременно включаем секундомер. Покачивая стекло, учитываем в отраженном свете время в секундах от момента смешивания реагентов до агрегации тромбоцитов и просветления плазмы.

Одновременно проводится определение агрегации тромбоцитов с контрольной богатой тромбоцитами плазмой (один раз, в связи с тем, что активность УИА во всех пробах одинакова).

***Определение фактора Виллебранда на формалинизированных тромбоцитах (Баркаган З.С., 2001)***

Принцип метода основан на установлении влияния фактора Виллебранда (ФВ), который содержится в исследуемой плазме, на агрегацию ристоцетином тромбоцитов, фиксированных формалином и полученных от группы здоровых людей. Тромбоциты после обработки раствором формалина сохраняют способность к агрегации ристоцетином, однако не могут агрегировать спонтанно, также под воздействием таких индукторов агрегации, как АДФ, адреналина, коллагена и др. Определение проводится на фотоэлектроколориметре.

Материал для исследования - цитратная бедная тромбоцитами плазма крови.

Ход определения. Фиксированные тромбоциты размораживают, затем в течение 20 мин. центрифугируют при 1000 об/мин., далее надосадочную жидкость сливают и тромбоциты ресуспензируют в 1,0 мл суспензирующего

раствора до оптической плотности равной 1,0, которую измеряют на фотоэлектроколориметре в кювете на 2,0 мл при зеленом светофильтре.

В приготовленную рабочую взвесь тромбоцитов 1,0 мл добавляется 0,6 мл физиологического раствора хлорида натрия, также 0,2 мл разведенной в два раза физиологическим раствором хлорида натрия исследуемой бедной тромбоцитами плазмы и 0,2 мл раствора ристомицина. Устанавливается оптическая плотность, далее полученную смесь переливают в 5 мл кювету и с помощью магнитной мешалки перемешивают в течение 2 мин. Повторно переливают в 2 мл кювету и опять измеряют оптическую плотность. Определяют индекс агглютинации (ИА).

Процентное содержание ФВ выявляют по калибровочной кривой. Если результаты, полученные при исследовании выходят за пределы калибровочного графика, то анализируемую плазму перед изучением разводят в два раза физиологическим раствором хлорида натрия, а установленное значение ФВ (по калибровочному графику) умножают на 2.

Создание калибровочной кривой. Из 10 образцов бедной тромбоцитами плазмы готовится смесь, забор крови проводится от группы здоровых людей. Из полученной смеси получают разведения в суспензирующем растворе в 2, 4 и 8 раз. Разведение 1 к 2 указывает на 100% активность ФВ, разведение 1 к 4 – на 50% и 1:8 – на 25% активность. Каждую пробу исследуют трижды по вышеуказанной методике. Исчисляется среднее значение. Калибровочную кривую получаем в билогарифмической системе координат. Для каждой взвеси повторно приготовленных фиксированных тромбоцитов и серии ристомицина образуется новая калибровочная кривая.

***Оценка результатов теста склеивания стафилококков в сыворотке***

Регистрировали максимальное разведение сыворотки, при котором после добавления стафилококкового диагностикума наблюдалось образование отчётливых агрегатов микробных клеток. Так, если склеивание стафилококков произошло в разведениях сыворотки от 1:2 до 1:16, тогда как в разведении 1:32 его уже нет. Количество РФМК и фрагментов Х в исследуемой сыворотке рассчитывают по показателю чувствительности стафилококкового

диагностикума, который определяют на стандартном растворе фибриногена. Результат получают в виде произведения степени наибольшего разведения сыворотки на чувствительность стафилококкового диагностикума (мкг/мл).

В одновременно проводимом контроле сыворотка заменяется тем же объемом буфера (агрегации не должно быть).

***Определение производных фибриногена в сыворотке по тесту склеивания стафилококков (Баркаган З.С., 1988)***

На основании способности некоторых штаммов золотистого стафилококка, содержащих «клампинг-фактор», связываться с двумя участками фибриногена, фибрин-мономера или фрагмента Х ПДФ терминальной СООН-частью γ-цепи основан тест склеивания стафилококков. В сыворотке, которая получена после свертывания плазмы тромбином, остаются фрагменты Х ПДФ и растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). При смешивании разведений исследуемой сыворотки со взвесью стафилококка происходит агрегация бактериальных клеток; по наличию и выраженности данного феномена определяют содержание РФМК с фрагментами Х в образце.

Материал для исследования - цитратная богатая тромбоцитами плазма.

Ход определения: В 0,1 мл богатой тромбоцитами плазмы, находящейся в пробирке, добавляется 0,1 мл коагулирующей взвеси. Несколько раз для полного перемешивания реагентов энергично встряхивается пробирка. В течение 5 мин. смесь в пробирке инкубируется на водяной бане при 37°С. Оттесняя сгусток пипеткой, приготавливается разбавленная в 2 раза сыворотка.

На трис-HCl буфере с использованием лунки полистиролового планшета готовится серия дальнейших разведений сыворотки. В каждую лунку одного ряда, начиная со второй, помещают по 0,05 мл буфера. В первую лунку наливается 0,1 мл исследуемой разведенной сыворотки. Затем из первой лунки во вторую переносят 0,05 мл сыворотки, получается разведение 1:4, таким же образом в последующих лунках получаются остальные разведения (до 1:256).

По 0,05 мл (или по одной капле) суспензии стафилококкового диагностикума добавляют в полученные разведения сыворотки. Далее в течение

3 мин. реагенты смешивают энергичным частым (ежесекундным) покачиванием панели с наклоном до 45°, после чего визуально в отраженном свете продолжительностью в 1 минуту учитывают наличие агрегации.

### 2.2.3 Методы определения продуктов перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной защиты

Для исследования забор крови из кубитальной вены пациентов проводили утром натощак. Антикоагулянтом служила ЭДТА (1 мг/мл), выполняющая также функцию ингибитора свободнорадикального окисления липидов. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов определяли по содержанию первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. Диеновые конъюгаты (ДК) относятся к первичным продуктам ПОЛ и образуются вследствие миграции двойных связей в жирнокислотных ацилах, содержащих три и более двойных связей, что свидетельствует об изменениях в фосфолипидных мембранах.

***Уровень ДК определяли в плазме крови по методу Гаврилова В.Б.и Мишкорудной М.М. (1983)***

Определение диеновых конъюгатов было основано на измерении оптической плотности при длине волны 232–234 нм. Предварительно ДК экстрагировали из плазмы крови изопропилгептаном (Плацер З. и соавт., 1982).

К 0,2 мл сыворотки крови добавляется 4,0 мл изопропилгептана и магнитной мешалкой перемешивается в течение 5 минут. Затем в смесь вносится 1,0 мл 0,1 М раствора HCl и встряхивается до 5 секунд, после чего добавляется 2,0 мл гептана и вновь встряхивается в течение 15 секунд. Полученную смесь центрифугируют в течение 10 минут при 1500 об/мин. В контрольной пробе вместо сыворотки крови используется 0,5 мл дистиллированной воды.

Расчет производится в зависимости от коэффициента молярной экстинкции, который равен $2{,}2*10^4$ $М^{-1}см^{-1}$ относительных единиц оптической плотности D 233 нм на 1 мл плазмы. Нормальные показатели ДК в плазме здорового человека – 2,2-2,6 усл. ед. на 1 мл. Вторичный продукт ПОЛ -

малоновый диальдегид (МДА) образуется при окислительной деструкции гидроперекисей липидов и фосфолипидов.

***По модифицированному методу Конюховой С.Г. и соавт. (1979) с помощью реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой определяли МДА***

Принцип метода: при высокой температуре малоновый диальдегид взаимодействует с 2-тиобарбитуровой кислотой с образованием окрашенного комплекса.

Ход определения: к 0,2 мл плазмы крови добавляется 0,8 мл дистиллированной воды, далее - 1,0 мл 0,8% раствора тиобарбитуровой кислоты. Пробы инкубируются в течение 30 минут на кипящей водяной бане, затем охлаждаются при комнатной температуре. С целью экстракции окрашенных продуктов реакции из осадка добавляется 1,0 мл 5% раствора КОН и 2,0 мл изопропилового спирта, в течение 20 минут полученная смесь центрифугируется при 2000 об/мин. Супернатант подвергается фотоколориметрии при длине волны 520 нм. В контрольную пробу методика проводится соответственно опытной, только вместо плазмы крови добавляется 0,5 мл дистиллированной воды.

Расчет производится с учетом коэффициента молярной экстинкции, который равен $1{,}56*10^{5}М^{-1}см^{-1}$. Результат выражается в нМ на 1 мг общих липидов. Нормальные показатели в плазме здорового человека – 0,27-0,33 нМ/мг ОЛ.

Шиффовы основания (ШО) - конечные продукты ПОЛ - определялись с помощью метода Fletcher et al. с использованием хлороформ-метанола на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 233 нм.

Ход определения: В опытную пробирку к 0,15 мл плазмы крови добавляется 1,0 мл хлороформ-метанола, встряхивается в течение 5 мин., затем добавляется 3,0 мл дистиллированной воды, далее в течение 15 минут центрифугируется при 2000 об./мин. ШО определяется на спектрофотометре при $\lambda = 233$ нм. Также при проведении контрольной пробы вместо плазмы брали 0,15 мл дистиллированной воды.

***Определение активности СОД (по Мхитарян В.Г. и соавт., 1997)***

Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивается по степени ингибирования генерации супероксидного радикала в реакционной системе, включающей феназинметасульфат, $НАДН_2$ и нитротетразолиевый синий. Для выделения фермента кровь собирали в центрифужные пробирки в количестве 1 мл с одной каплей раствора гепарина, затем центрифугировали по 10 минут при 3000 об/мин. К осадку добавляли 2 мл воды, после чего пробу встряхивали в течение 5 минут. Затем добавлялся 1 мл смеси хлороформ-этанола и проба повторно встряхивалась 5 минут, и центрифугировалась 10 минут. К супернатанту добавляли 2 капли $K_2HPO_4$ (38%), в последующем оставляли его при 4°С на ночь. Определение активности СОД проводили на следующий день. Инкубационная среда для определения активности фермента содержала 1,3 мл натрия пирофосфат - ЭДТА буфера (рН 8,3), 1 мл раствора нитротетразолиевого синего (200 мкг/мл), 2 мл $НАДН_2$ (0,002М), 0,3 мл феназин метасульфата (69 мкг/мл) и 0,1 мл супернатанта крови, в 5 раз разведенного предварительно фофсфатным буфером. В контрольную пробу вместо супернатанта добавлялся буфер.

Все пробы фотометрировались на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 532 нм. Результат выражался в проценте подавления генерации супероксидного радикала.

Расчет проводился по формуле (5).

$$СОД = (|E_{оп}-E_к|)/E_к*100\% \quad (5)$$

где $Е_к$ - оптическая плотность контрольной пробы;

$Е_{оп}$ - оптическая плотность опытной пробы.

### 2.2.4 Методы определения иммунологических показателей

***Определение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке преципитацией полиэтиленгликолем по Haskowa***

Данный метод относится к антиген-неспецифическим методам определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и рекомендован

Комитетом экспертов ВОЗ как чувствительный скрининговый тест для их выявления.

Реактивы: полиэтиленгликоль (ПЭГ) 6000 ед.; натрий тетраборнокислый (2,517 г на 500 мл дистиллированной воды), натрия хлорид (1,36 г на 500 мл дистиллированной воды), боратный буфер pH 8,35-8,4: 0,1М раствор борной кислоты (3,092 г кислоты на 500 мл дистиллированной воды).

Ход определения: Цельная сыворотка разводится 0,1М раствором боратного буфера (pH 8,4). 2 мл 4% раствора ПЭГ (опытная проба) добавляется к 0,2 мл исследуемой сыворотки, разведенной 0,6 мл буфером. 2 мл 0,1М боратного буфера добавляется в контрольную пробу к 0,2 мл разведенной сыворотки. Обе пробы оставляются на 2 часа при комнатной температуре, предварительно тщательно перемешиваются. Далее пробы исследуются на спектрофотометре (СФ-16) при длине волны 450 нм. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) выражали в условных единицах экстинкции, соответствующих значению оптической плотности по шкале спектрофотометра СФ-16, умноженному на 1000.

***Тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест)***

Ход определения: В пробирку с антикоагулянтом (гепарином) забираем 0,2 мл крови. Добавляется реактива нитросинего тетразолия 0,1 мл. При температуре 37°С выдерживается в термостате в течение 1,5 часов. Затем содержимое пробирки центрифугируется в течение 5 минут при 1500 об./мин. Снимается надосадочная жидкость. Приготавливается мазок осадка, который окрашивается по Романовскому-Гимза. Смесью эфира и спирта мазок фиксируется до полного высыхания, выдерживается в течение 20 мин. и промывается проточной водой. Проводится подсчет клеток с окрашенными гранулами и рассчитывается процентное отношение ко всем фагоцитам.

### 2.2.5 Статистические методы исследования

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы Microsoft Excel, SPSS. Оценка нормальности

распределения количественных данных проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты представлялись как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Для выявления наличия взаимосвязи лабораторных и функциональных показателей применяли ранговую корреляцию по Спирмену и линейную регрессию (метод наименьших квадратов). В качестве граничного показателя статистической значимости различий использовался критерий $p<0,05$.

# 3 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ

## 3.1 Клинико-эпидемиологический анализ частоты, структуры, особенностей клинического течения и лечения пациентов бронхиальной астмой

Для проведения анализа частоты, структуры, особенностей клинического течения бронхиальной астмы в условиях г. Семей были проанализированы архивные данные (истории болезни) пульмонологического отделения Больницы скорой медицинской помощи г. Семей за 2013-2015 гг. Всего за данный период поступило 938 больных с бронхиальной астмой, распределение которых по степени тяжести представлено на рисунке 3.

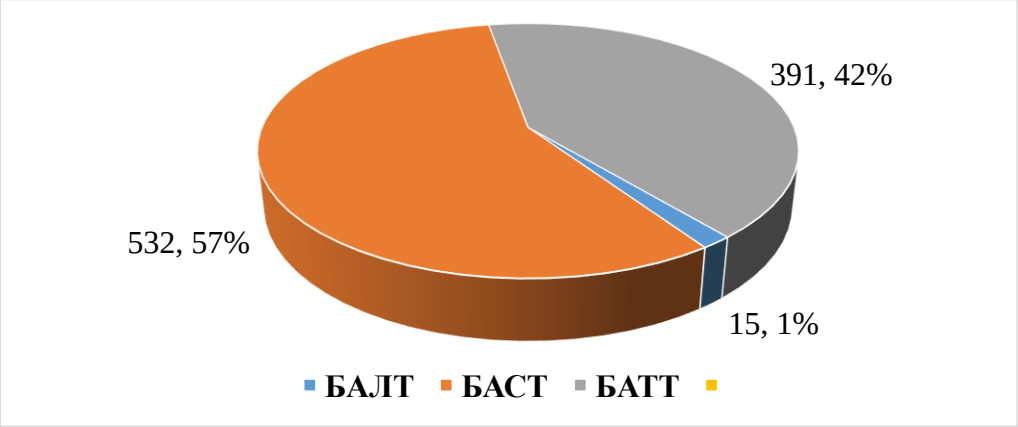



Рисунок 3 - Структура больных бронхиальной астмой по степени тяжести

Как видно из рисунка 3, большинство пролеченных больных были с бронхиальной астмой средней степени тяжести (БАСТ) - 56,7%, с тяжелым течением (БАТТ) - 41,7%, и лишь 1,6% - наблюдалось с легким течением (БАЛТ) с целью установления диагноза.

В сравнительной характеристике структуры больных с бронхиальной астмой по годам был выявлен рост числа больных с тяжелым течением БА (рисунок 4).

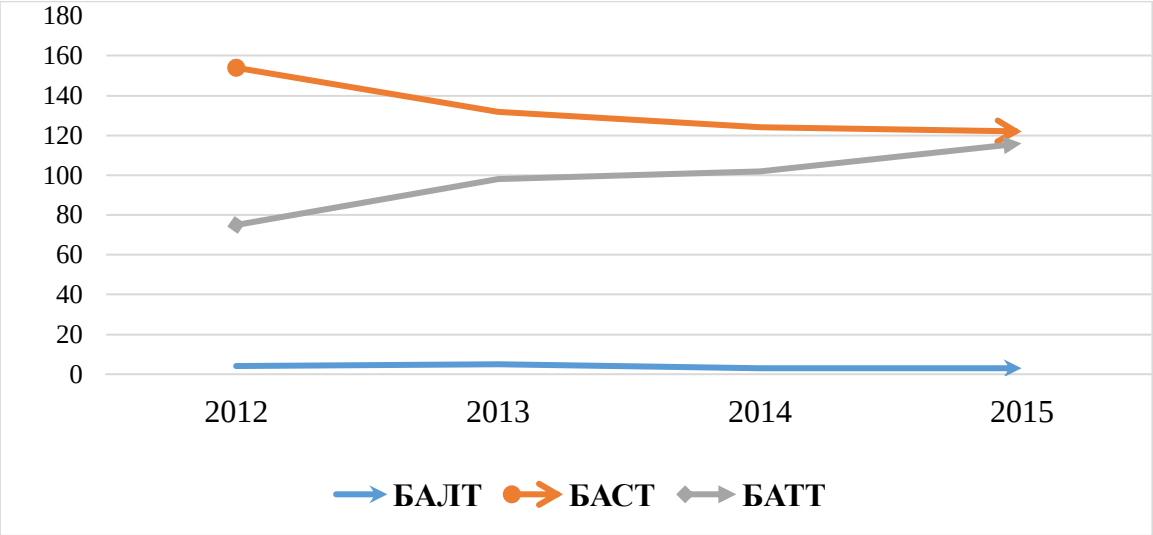



Рисунок 4 - Динамика больных БА различной степени тяжести.

Так, если в 2012 году, число больных с тяжелой формой БА составляло – 32,2%, то в 2015 году – 48,1% от общего числа госпитализированных больных БА. Данные в структуре заболеваемости связаны с изменениями к подходу классификации БА. Именно с этого периода в практику широко внедрилось понятие, что все больные стероидозависимой бронхиальной астмой входят в категорию с тяжелой степенью тяжести независимо от клинико-функциональных характеристик, что представлено в таблице 5.

Таблица 5 - Клинико-функциональная характеристика больных с тяжелой формой БА

| **Признак** | **Больные БАТТ, n=391** | |
|---|---|---|
| | **абс.** | **%** |
| Пол: мужчины<br>женщины | 216<br>175 | 55,2<br>44,8 |
| Средний возраст, лет | 48,4±6,8 | |
| Средняя длительность основного заболевания, лет | 7,8±0,8 | |
| Средняя длительность применения системных ГКС, лет | 5,2±0,6 | |
| Стероидозависимые | 285 | 72,9 |
| Средняя суточная доза применения системных ГКС, мг\сут | 16,9±2,3 | |
| БА в сочетании с ХОБ | 71 | 18,2 |
| Ночные приступы удушья (за неделю) | 12,6±1,1 | |

| | | |
|---|---|---|
| Частота приступов удушья (при поступлении в стационар), за сутки | 7,6±0,8 | |
| Кратность применения $\beta_2$-агонистов короткого действия в сутки | 8,4±1,6 | |
| Средняя величина ПСВ, % | 54,3±4,8 | |
| Колебания ПСВ, % | 36,8±3,6 | |
| Дыхательная недостаточность<br>- III ст.<br>- II ст. | <br>96<br>295 | <br>24,6<br>75,4 |
| Повторно госпитализированных за год:<br>- 2 раза<br>- 3 раза<br>- 4 и более раз | <br>32<br>21<br>12 | <br>8,9<br>5,4<br>3,1 |
| Госпитализированы в отделение интенсивной терапии | 24 | 6,1 |
| Средняя продолжительность курса лечения (койко-дней) | 10,3±1,1 | |
| Умершие | 2 | 0,5 |

Как видно из представленных в таблице 5 данных, среди обследованных больных БА 55,2% составляют мужчины среднего возраста, с продолжительным анамнезом заболевания (7,8±0,8 лет). Средняя продолжительность приема системных ГКС, составляет 5,2±0,6 лет. Из жалоб при поступлении мы видим, что частота приступов удушья за сутки составляет 7,6±0,8, а ночные приступы за неделю 12,6±1,1 раз. В среднем за сутки кратность приема $\beta_2$-агонистов короткого действия составляла 8,4±1,6 раз.

Оценку функции внешнего дыхания проводили по данным пиковой скорости выдоха и ее колебаний, так как данные спирографии были бы не достоверными, то есть, она проводилась только на 3-5 день после госпитализации в стационар. Итак, по данным ПСВ, средняя величина составила - 54,3±4,8% от должного, а ее колебания 36,8±3,6% (за курс лечения).

Признаки дыхательной недостаточности II степени (развитие одышки при незначительной физической нагрузке) отмечались у 24,6% пациентов и III степени (одышка в покое и при разговоре) - у 75,4% пациентов.

Несомненно, все больные были в стадии обострения, на что указывали жалобы при поступлении и анамнез заболевания. Из-за тяжести состояния (жизнеугрожающего), 6,1% больных изначально госпитализированы в отделение интенсивной терапии. За проанализированный период с повторными госпитализациями пролечено 65 пациентов, из них: 49,2% - дважды, 32,3% - трижды, а остальные 18,5% - четыре и более раз.

Среднее пребывание в стационаре для больных с тяжелой формой БА составило 10,3±1,1 койко-дней, что на 19,2% больше, чем койко-день БА средней степенью тяжести.

Зарегистрированы 2 случая летальности больных БА с сопутствующим ХОБЛ, осложненной легочным сердцем, причина смерти - легочно-сердечная недостаточность. Данные больные входили в категорию стероидозависимых.

Данные по критериям степени контролируемости течения больных бронхиальной астмой представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Оценка контролируемости течения бронхиальной астмы тяжелой степени

| **Характеристика** | **Контролируемая БА (всё нижеперечисленное)** | **Количество больных** | **Частично контролируемая БА (любое проявление в течение любой недели)** | **Количество больных** | **Неконтролируемая БА** | **Количество больных, %** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Дневные симптомы | отсутствуют (или ≤2 эпизодов в неделю) | - | >2 эпизодов в неделю | 391 | наличие трех или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели | 100 |
| Ограничения активности | отсутствуют | - | любые | 391 | | |
| Ночные симптомы/пробуждения | отсутствуют | - | любые | 391 | | |
| Потребность в препаратах неотложной помощи | отсутствуют (или ≤2 эпизодов в неделю) | - | >2 эпизодов в неделю | 391 | | |
| Функция легких(ПСВ или ОФВ1) | нормальная | - | <80% от должного значения или от наилучшего показателя | 391 | | |
| Обострения | отсутствуют | - | 1 или более в год | 391 | 1 в течение любой недели | 100 |

Несомненно, для статистической достоверности оценку контролируемости течения заболевания БА необходимо проводить не в условиях стационара, а у всех больных, находящихся под наблюдением. Итак, как видно из таблицы 6, все больные с тяжелой формой БА, находящиеся на стационарном лечении по критериям контролируемости относились на 100% к неконтролируемой БА.

Под термином «тяжелая астма» понимают БА, которая трудно поддается контролю, несмотря на терапию высокими дозами различных групп лекарственных препаратов. В исследовании AIRE (Rabe et al., 2000) было показано, что полный контроль над БА достигался только в 5% случаев, причем в исследовании принимали участие преимущественно благополучные в медицинском обслуживании и лекарственном обеспечении европейские страны. Все выше высказанное подтверждает наше исследование над контролем БА.

Противоастматическое лечение в стационарных условиях у всех пациентов БА включало применение ингаляционных бронходилататоров длительного и короткого действия, ингаляционных ГКС, системных ГКС и других лекарственные препараты, которые представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Основные препараты, назначаемые больным бронхиальной астмой

| **Группы препаратов** | **Больные БА** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **БАСТ, n=532** | | **БАТТ, n=391** | |
| | **абс.** | **%** | **абс.** | **%** |
| Системные ГКС: | | | | |
| - преднизолон парентерально | 342 | 64,3 | 267 | 68,3 |
| - преднизолон per.os. | 28 | 5,7 | 11 | 2,8 |
| - дексаметазон парентерально | 84 | 15,8 | 113 | 28,9 |
| Ингаляционные ГКС: | | | | |
| - флютиказона пропионат (ФП) | 121 | 22,7 | 87 | 22,3 |
| - ФП+сальметерол (серетид) | 76 | 14,3 | 68 | 17,4 |
| - беклометазона дипропионат | 335 | 63 | 236 | 60,4 |
| Ингаляционные бронходилататоры | | | | |
| - $\beta_2$-агонисты короткого действия | 487 | 91,5 | 391 | 98,7 |
| - $\beta_2$-агонисты длительного действия | 124 | 23,3 | 98 | 25,1 |
| - холинолитики | 32 | 6 | 76 | 19,4 |
| Метилксантиновые производные | 87 | 16,4 | 116 | 29,7 |

Как видно из таблицы 7, с целью базисной противовоспалительной терапии, больным БА средней тяжести течения назначение системных ГКС проводилось в 85,3% случаев, из них препаратом выбора являлся преднизолон с парентеральным введением - 64,3%, на 2-м месте назначался дексаметазон - 15,8% и в 5,7% случаев - таблетированный преднизолон. У больных с тяжелым течением терапия системными ГКС проводилась в 100% случаев, при этом дексаметазон назначался 28,9% больным, преднизолон парентерально - 68,3% и таблетированный преднизолон всего 2,8% больным. Представленные изменения в проводимой противовоспалительной терапии у больных с тяжелым течением БА, возможно, связаны с тем, что у данной категории лиц развивается толерантность к преднизолону и, чем тяжелее процесс, тем чаще приходилось менять привычную нам терапию на дексаметазон.

Ингаляционные ГКС в обеих группах назначались всем больным. Предпочтение отдавалось беклометазону дипропионату, как в средней (63%), так и в тяжелой (60,4%) степени тяжести, затем фликсотид и комбинированный ГКС серетид.

В отношении ингаляционных бронходилататоров мы заметили некую тенденцию в назначении холинолитиков, так если в группе с БАСТ он назначался в 6% случаев, то при БАТТ число больных, получавших его, возросло до 19,4%. По всей вероятности, изменения, связанные с назначением беродуала подтверждают тот факт, что при БАТТ было больше больных с сопутствующим ХОБЛ и эффективность данного препарата выражена больше в этой группе.

Таким образом, мы убедились, что больные БА тяжелой формой поступают в стационар с неконтролируемым течением и численность таковых больных ежегодно возрастает, что предопределяет введение новых перспектив в лечении таковых больных.

Немаловажным в профилактике БА, являются образовательные программы, в связи с чем, на базе Астма-центра БСМП их проводили всем больным (стационарным и амбулаторным). Всего за весь период

образовательную программу прослушало 967 больных различной степени тяжести (рисунок 5).

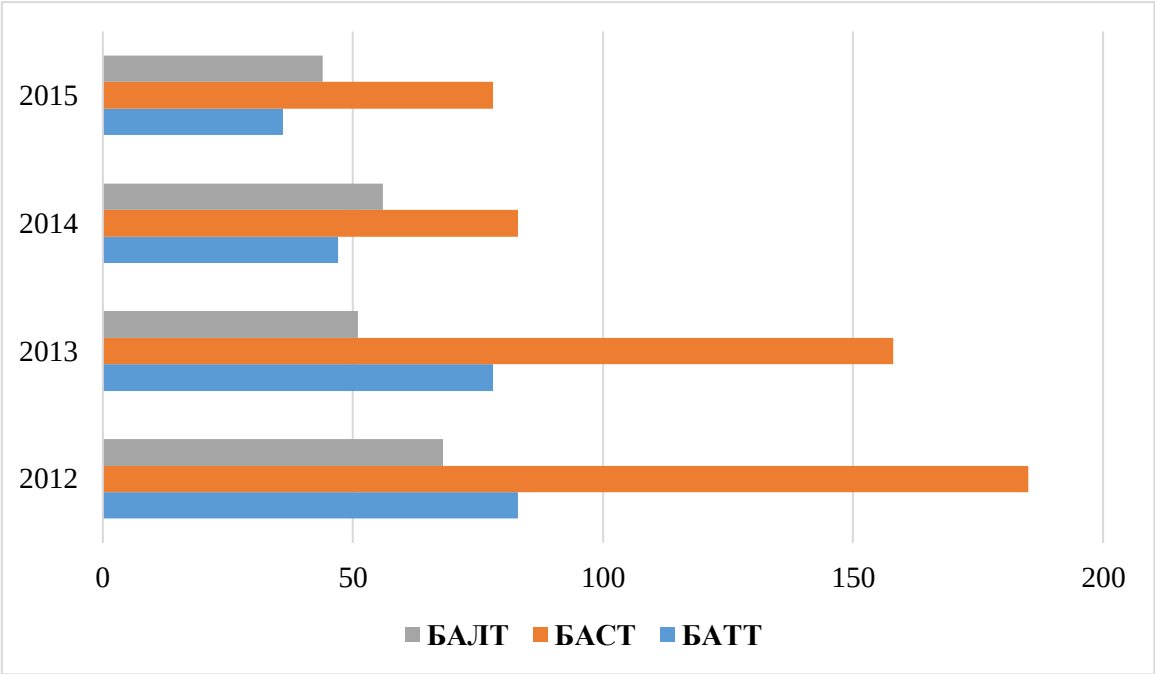



Рисунок 5 - Больные БА, прошедшие образовательную программу, в зависимости степени тяжести

Как видно из рисунка 5, число больных ежегодно уменьшается, но это не связано с тем, что обращаемость уменьшилась, все объясняется лишь тем, что на диаграмме отражены только те больные, которые впервые проходили образовательную программу. Преобладающее большинство больных имели среднюю степень тяжести от 44,6% до 55,1%, с тяжелым течением от 22,8% до 27,2%, а с легкой степенью тяжести от 17,2% до 30,1% случаев.

Результаты проведенного анализа легли в основу подбора клинической группы для изучения эффективности разрабатываемых комплексных методов противовоспалительной терапии у больных с тяжелой стероидозависимой БА неконтролируемого течения.

### 3.2 Особенности состояния системы гемостаза у больных бронхиальной астмой тяжелого течения

Для выявления степени влияния нарушений в системе гемостаза при БА тяжелого течения нами проведен сравнительный анализ некоторых показателей

сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и фибринолитической активности плазмы крови в группах больных с тяжелой формой БА со стероидозависимостью и без стероидозависимости (больные обеих групп не имели существенных различий в половозрастном составе и наличии сопутствующих заболеваний).

Данные исследования показателей системы гемостаза у больных БА представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза в группах обследованных больных бронхиальной астмой

| **Показатель** | **Группы обследованных** | | | **Степень достоверности различий** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Здоровые лица, n=35** | **БА без стероидозависимости, n=30** | **БА стероидозависимая, n=124** | **$p_1$** | **$p_2$** |
| ИАТ,% | 49,9±1,4 | 56,1±1,6 | 61,1±1,8 | <0,01 | <0,05 |
| СА, ед.экстинкции/мин | 0,018±0,001 | 0,026±0,001 | 0,029±0,002 | <0,01 | >0,05 |
| СИАТ,% | 53,4±2,1 | 60,7±2,1 | 67,2±2,2 | <0,01 | <0,05 |
| ИДТ,% | 17,3±0,6 | 11,9±0,9 | 10,2±0,3 | <0,001 | >0,05 |
| ФВ,% | 83,1±3,4 | 111,7±4,1 | 139,3±4,9 | <0,001 | <0,01 |
| ГАТ, с | 15,2±0,2 | 10,6±0,8 | 9,9±0,7 | <0,001 | >0,05 |
| РПДФ, мкг/мл | отр | 82,1±6,6 | 102,8±7,9 | <0,001 | >0,05 |
| РФМК, мкг/мл | 3,6±0,2 | 12,5±1,3 | 14,0±1,2 | <0,001 | >0,05 |
| Примечание - $p_1$ – достоверность различий больных БА без СЗ со здоровыми лицами; $p_2$ – достоверность различий между группами больных БА | | | | | |

Как следует из полученных данных, в обеих группах больных БА наблюдались достоверные нарушения показателей системы гемостаза по отношению к здоровым лицам, выражающиеся в повышении активности механизмов как сосудисто-тромбоцитарного, так и замедлении фибринолиза.

Тесты АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных без стероидозависимости выявили гипераграгрегацию и активацию тромбоцитов, о чем свидетельствовало достоверное увеличение индекса агрегации тромбоцитов

на 12,2% (p<0,01) и суммирующего индекса агрегации тромбоцитов на 13,6% (p<0,01), а также достоверное увеличение скорости агрегации тромбоцитов на 44,4% (p<0,01), соответственно показатели индекса дезагрегации тромбоцитов снизились на 32,2% (p<0,001). У стероидозависимых больных БА показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов оказались выше по отношению к больным без стероидозависимости: ИАТ на 8,9% (p<0,05), СИАТ на 10,7% (p<0,05), СА на 11,5% (н/д); ИДТ - ниже на 14,3% (н/д).

Выраженное повышение наблюдалось при первичном обследовании больных БА без стероидозависимости по содержанию фактора Виллебранда на 34,4% относительно уровня, характерного для здоровых лиц, p<0,001 и со стероидозависимостью на 24,7% относительно уровня, характерного для больных БА без стероидозависимости p<0,01.

Если при определении содержания РПДФ в группе здоровых получены отрицательные результаты, то в основных группах выявлено значительное содержание данных продуктов (82,1±6,6) у больных БА без стероидозависимости, а у больных БА со стероидозависимостью на 25,2% выше по отношению к группе БА без стероидозависимости (н/д). Значительное повышение выявлено в первой группе в отношении содержания РФМК в 2,5 раза выше по отношению к здоровой группе (p<0,001) и во второй группе на 12% по отношению к первой группе (н/д).

Однако, при сопоставлении данных, полученных в каждой группе обследованных, обращает на себя внимание несколько большая выраженность нарушений практически всех показателей у больных БА стероидозависимой формы. Эти различия достигают степени достоверности по всем показателям системы гемостаза по отношению к здоровым лицам.

Данные различия можно объяснить, возможно, тем, что при БА высвобождается ФАТ, который является мощным медиатором воспаления, под влиянием которого происходит агрегация тромбоцитов, что негативно влияет на систему гемостаза, а по мнению ряда авторов, которые установили, что у больных с БА, принимающих гормоны, степень повышения необратимой

агрегации и снижение скорости обратимой агрегации кровяных пластинок выше (Ребров А.П., Кароли Н.А., 2008).

Таким образом, в целом по результатам сравнительного анализа состояния системы гемостаза в группах обследованных больных с БА тяжелого течения можно выделить показатели, имеющие наибольшие различия между группами и являющиеся достоверными: индекс агрегации тромбоцитов, суммирующий индекс агрегации тромбоцитов, фактор Виллебранда (рисунок 6).

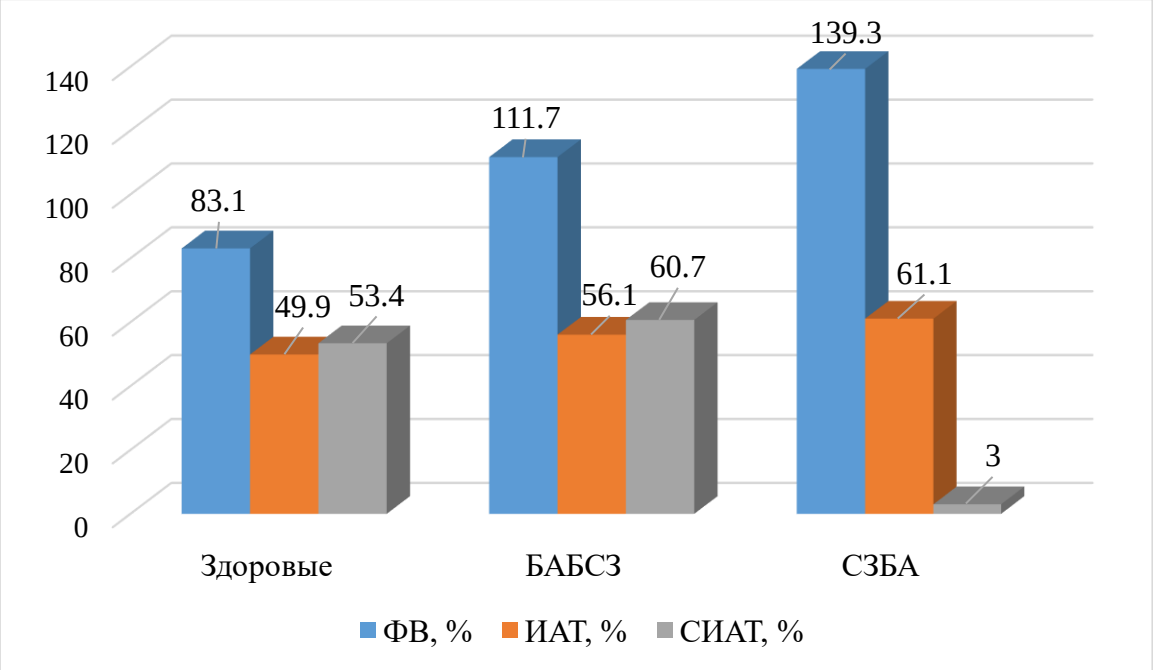



Рисунок 6 - Соотношение некоторых показателей системы гемостаза у больных СЗБА и БАБСЗ тяжелого течения

Данное обстоятельство может быть связано, в частности, с тем, что показатель фактора Виллебранда отражает степень дисфункции эндотелия сосудов, его повышение на фоне общего состояния гиперкоагуляции может обусловливать возникновение множественных тромбоцитарных тромбов и повышенное содержание РПДФ, отражающее гиперактивацию коагуляционного звена системы гемостаза, как и снижение фибринолитической активности.

### 3.3 Состояние липопероксидации, антиоксидантной защиты и некоторых показателей иммунной системы у больных бронхиальной астмой тяжелого течения

Активация свободнорадикальных процессов является одной из важнейших составляющих при бронхообструктивном синдроме, который наблюдается при бронхиальной астме. Система антиоксидантной защиты, в норме способная эффективно предохранять ткани организма от окислительного повреждения, при длительном бронхоспазме, зачастую, подавляется в результате значительного выброса свободных радикалов и продуктов ПОЛ.

В соответствии с целью и задачами исследования, нами проведен сравнительный анализ содержания в крови у обследованных больных БА тяжелого течения во время обострения продуктов липопероксидации и активностью компонента ферментативного звена антиоксидантной системы – СОД в зависимости от наличия стероидозависимости. Результаты исследования данных показателей представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Сравнительная характеристика показателей ПОЛ и АОС в группах обследованных больных с БА тяжелого течения

| **Показатель** | **Группы обследованных** | | | **Степень достоверности различий** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Здоровые лица, n=35** | **БА без стероидозависимости, n=30** | **Стероидозависимая БА, n=124** | **$p_1$** | **$p_2$** |
| ДК, усл. ед./мл | 2,19±0,10 | 9,25±0,9 | 12,8±0,7 | <0,001 | <0,05 |
| МДА, нМ на 1 мг ОЛ | 0,28±0,02 | 1,03±0,12 | 1,26±0,14 | <0,001 | >0,05 |
| ШО, усл. ед. | 0,03±0,003 | 0,053±0,002 | 0,057±0,003 | <0,001 | >0,05 |
| СОД, у.е./мл/мин | 34,9±0,9 | 18,2±1,4 | 14,1±1,0 | <0,001 | <0,05 |
| Примечание - $p_1$ – достоверность различий показателей больных БА с группой здоровых лиц; $p_2$ – достоверность различий между группами больных БА | | | | | |

При БА тяжелого течения без стероидозависимости наблюдалось превышение содержания ДК в крови больных над показателями здоровых лиц в 4,2 раза $p<0,001$, МДА – в 3,7 раза $p<0,001$, ШО – на 76,6%, $p<0,001$, сопровождающееся снижением активности СОД на 47,9%, $p<0,001$. Аналогичные показатели в группе больных СЗБА были более значительными и составили превышение в 5,8, 4,5 раза и на 90%, 59,6% $p<0,001$. При этом наблюдались достоверные различия между группами больных БА по содержанию ДК (на 38,4%, $p<0,05$) и активности СОД ниже на 22,5% ($p<0,05$), рисунок 7.

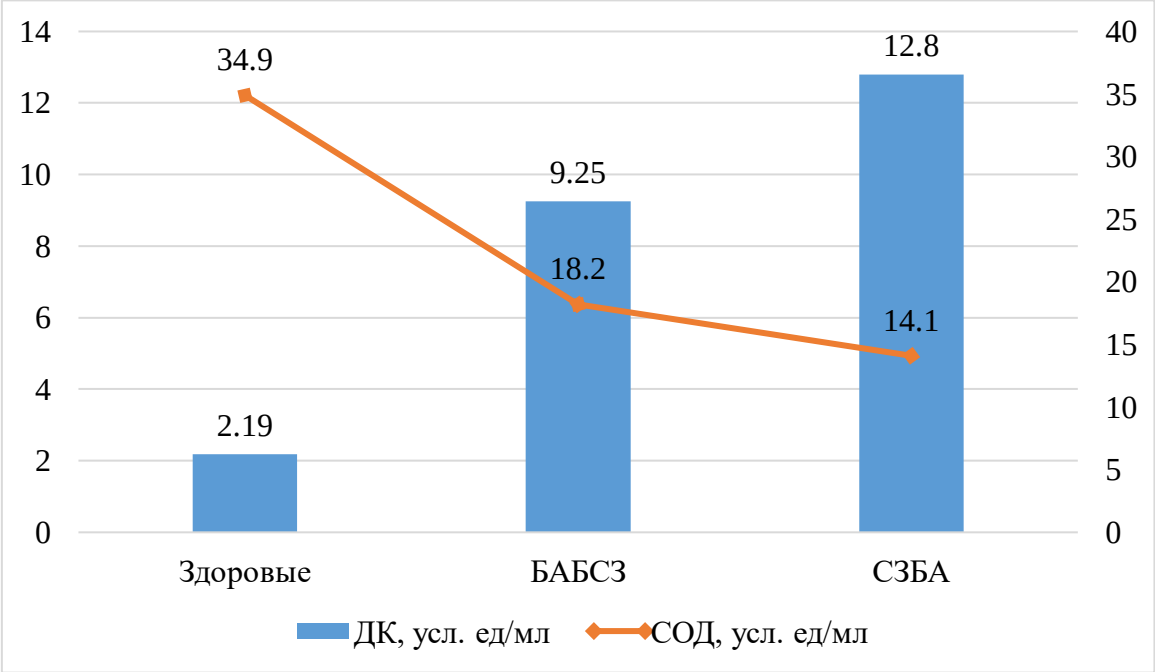



Рисунок 7 - Сравнительная характеристика содержания ДК и активности СОД у больных БА в зависимости от наличия стероидозависимости

С целью выявления уровня некоторых показателей иммунологических нарушений, способных играть патогенетическую роль при БА, нами произведено определение функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте и уровня показателей ЦИК у обследованных больных. Полученные данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Показатели функциональной активности нейтрофилов, ЦИК у больных с БА тяжелого течения

| **Показатель** | **Группы обследованных** | | |
|---|---|---|---|
| | **Здоровые лица, n=35** | **БА без стероидозависимости, n=30** | **БА стероидозависимая, n=124** |
| Активность нейтрофилов в НСТ-тесте, % | 16,4±1,8 | 14,2±1,1 | 11,8±1,0* |
| ЦИК, усл. ед. | 32,3±2,4 | 66,1±6,4** | 93,7±8,5** |
| Примечание - различия с показателями группы здоровых лиц достоверны: *p<0,05; ** - p<0,01 | | | |

Как видно из таблицы 10, при тяжелой бронхиальной астме наблюдаются определенные изменения исследованных показателей иммунной системы, выраженность изменений была в обеих группах.

У больных БА без стероидозависимости наблюдается снижение показателя активности нейтрофилов на 13,4%. Степень превышения концентрации ЦИК в крови над показателями здоровых лиц составила 104,6% (p<0,01).

При тяжелом течении стероидозависимой бронхиальной астмы степень нарушения данных показателей была значительно выше. Так, активность нейтрофилов была достоверно снижена по отношению к показателям здоровых на 28,0% (p<0,05). Наибольшей выраженности достигало повышение концентрации ЦИК (в 2,9 раза, p<0,01). Разница концентрации ЦИК между группами больных со стероидозависимыми и без стероидозависимости была не достоверной.

В графическом виде сравнительная характеристика содержания в крови функциональной активности нейтрофилов и ЦИК при БА тяжелого течения представлена на рисунке 8.

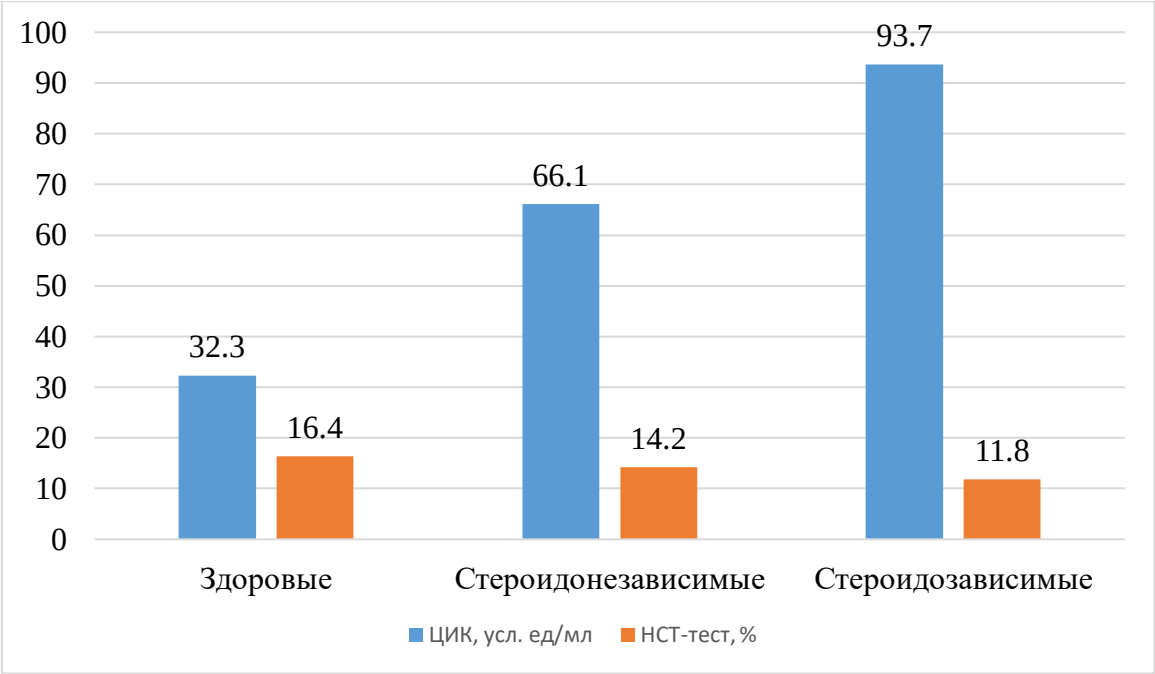



Рисунок 8 - Сравнительная характеристика содержания в крови функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте и ЦИК при БА тяжелого течения

Таким образом, при исследовании некоторых иммунологических показателей нами получены данные, подтверждающие их достоверные изменения у больных БА, что также может свидетельствовать о патогенетической значимости данных механизмов в развитии бронхиальной обструкции.

### 3.4 Показатели функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой тяжелого течения и корелляционные взаимосвязи с показателями гемостаза, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и иммунного статуса

С целью определения состояния функции внешнего дыхания у больных с тяжелой бронхиальной астмой, а также дальнейшей оценки влияния проводимой терапии, нами проведен сравнительный анализ показателей компьютерной спирографии и ежедневного мониторинга ПСВ у больных без стероидозависимости и со стероидозависимостью.

Данные, характеризующие функцию внешнего дыхания компьютерной спирографией у больных с БА тяжелого течения, представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Основные показатели функции внешнего дыхания у больных БА тяжелого течения в период обострения

| **Показатель** | **Группы обследованных** | | |
|---|---|---|---|
| | **Здоровые лица, n=35** | **БА без стероидозависимости, n=30** | **БА стероидозависимая, n=124** |
| $ОФВ_{0,5}$, % | 112,9±7,8 | 62,1±4,5** | 52,1±4,4** |
| $ОФВ_1$, % | 118,7±8,2 | 64,2±4,7** | 50,4±4,3** |
| ЖЕЛ, % | 109,4±8,4 | 72,2±6,4** | 66,3±5,9** |
| ФЖЕЛ, % | 117,5±8,1 | 74,1±5,7* | 64,5±6,1** |
| ПОС, % | 115,5±8,9 | 62,6±4,8** | 48,5±4,1** |
| $МОС_{25}$, % | 123,5±9,5 | 59,7±4,6** | 43,2±3,8**# |
| $МОС_{50}$, % | 121,7±9,4 | 57,1±4,1** | 42,1±3,5**# |
| $МОС_{75}$, % | 120,4±7,4 | 55,2±4,2** | 40,4±3,4**# |
| Примечание - разница с данными группы здоровых достоверна: *$p<0,01$, ** - $p<0,001$; разница с показателями больных БА без стероидозависимости достоверна - # $p<0,05$ | | | |

В общей характеристике состояния функции внешнего дыхания у больных БА обращает на себя внимание большая их выраженность в группе пациентов со стероидозависимостью.

По отношению к группе здоровых лиц выявлено достоверное снижение всех показателей ФВД в обеих группах. Снижение средней величины $ОФВ_{0,5}$ на 45% у больных БА без стероидозависимости ($p<0,001$) и на 53,9% ($p<0,001$) при БА со стероидозависимостью. Соответственно, $ОФВ_1$ оказался сниженным на 47,9% ($p<0,001$) и 57,5% ($p<0,001$) у больных БА со стероидозависимостью. Снижение ЖЕЛ на 34% ($p<0,001$) и на 39,4% ($p<0,001$), со стероидозависимостью, ФЖЕЛ на 36,9% ($p<0,01$) и на 45,1% ($p<0,001$).

Достоверное снижение пиковой объемной скорости выдоха по данным компьютерной спирографии составило 45,8% по отношению к показателям

группы здоровых у больных БА без стероидозависимости (p<0,001) и 58% у больных БА с стероидозависимостью (p<0,001).

Снижение показателей максимальной объемной скорости потока по отношению к здоровым в группах обследованных с БА составило: для $МОС_{25}$ – 51,7% и 65,1%, для $МОС_{50}$ – 53,1% и 65,1% и для $МОС_{75}$ 54,2% и 66,4%, соответственно (p<0,001 во всех случаях). При этом, данные показатели ФВД были достоверно снижены у группы БА со стероидозависимостью по отношению к группе без стероидозависимости на 27,6% ($МОС_{25}$), 26,3% ($МОС_{50}$) и на 26,8 ($МОС_{75}$), p<0,05.

Для дополнения данных о функции внешнего дыхания у всех больных БА проводилась пикфлоуметрия по общепринятой методике в течение всего пребывания в стационаре и далее - при амбулаторном наблюдении. В период обострения показатели ПСВ у обследованных больных характеризовались следующим уровнем (таблица 12).

Таблица 12 - Показатели ПСВ по данным пикфлоуметрии у больных БА в период обострения (в течение 10 дней)

| **Показатель** | **Группы обследованных** | | |
|---|---|---|---|
| | **Здоровые лица, n=35** | **БА без стероидозависимости, n=30** | **БА стероидозависимая, n=124** |
| ПСВ, % | 94,2±4,2 | 61,5±4,8* | 53,9±4,4* |
| Колебания ПСВ, % | 6,4±0,4 | 33,5±4,2* | 27,6±3,2* |
| Примечание - разница с данными здоровых лиц достоверна - * p<0,001 | | | |

Как следует из полученных данных, при БА без стероидозависимости среднее снижение показателя ПСВ составляет 34,7% по отношению к показателям здоровой группы, а при стероидозависимой БА - 42,8% (p<0,001), а его колебания в группе БА без стероидозависимости превышают уровень контроля в 5,2 раза (p<0,001).

Несмотря на то, что среднее ПСВ в группе со стероидозависимой БА ниже на 12,4% (н/д), по отношению к группе БА без стероидозависимости, показатели колебаний ПСВ оказались выше на 11,6% (н/д) (рисунок 9).

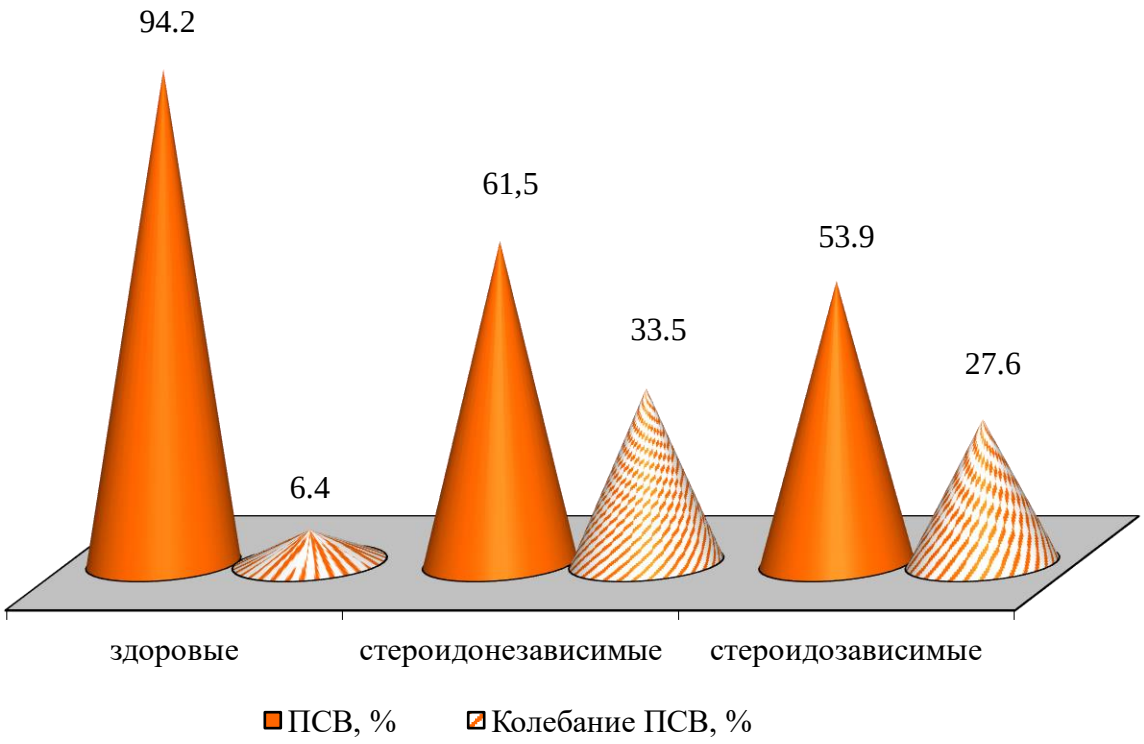



Рисунок 9 - Показатели динамики ПСВ и ее колебаний

Вероятнее всего, это обусловлено тем, что у больных стероидозависимой бронхиальной астмой с неконтролируемым течением имеются выраженные явления ремоделирования бронхов, атрофические изменения в стенке бронхов, сохраняющиеся, несмотря на проводимую терапию, тем самым обуславливающие необратимость бронхиальной обструкции.

Для уточнения наличия и характера патогенетических взаимосвязей между изменениями показателей различных звеньев (сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, ПОЛ, АОЗ, иммунной системой и функции внешнего дыхания) нами проведен корреляционный анализ (таблица 13), в результате которого было выявлено, что имеется ряд достоверных взаимосвязей между изученными патогенетическими механизмами. Так, высокий уровень нарушений со стороны показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза достоверно

коррелирует с изменениями данных функции внешнего дыхания, а также, с показателями иммунной системы и меньшей степенью достоверности – с повышением липопероксидации и угнетением антиоксидантной защиты. В целом, при оценке уровня корреляционных взаимоотношений получен ряд достоверных показателей, что может свидетельствовать в пользу наличия определенных взаимосвязей между состоянием функции внешнего дыхания и сосудисто-тромбоцитарным гемостазом (данные с ИАТ: ПСВ, $r=-0,35$, $p<0,05$; ПСВ колебания, $r=0,38$, $p<0,05$; $ОФВ_1$, $r=-0,45$, $p<0,01$; ЖЕЛ, $r=-0,36$, $p<0,05$; с СИАТ: ПСВ, $r=-0,38$, $p<0,05$; ПСВ колебания, $r=0,32$, $p<0,05$; $ОФВ_1$, $r=-0,65$, $p<0,01$; ЖЕЛ, $r=-0,37$, $p<0,05$; с ФВ: ПСВ, $r=-0,32$, $p<0,05$; ПСВ колебания, $r=0,68$, $p<0,01$; $ОФВ_1$, $r=-0,36$, $p<0,05$; ЖЕЛ, $r=-0,37$, $p<0,05$), а также выявлена взаимосвязь между показателями функции внешнего дыхания и данными иммунной системы (с ЦИК: ПСВ, $r=-0,32$, $p<0,05$; $ОФВ_1$, $r=-0,65$, $p<0,01$; ЖЕЛ, $r=-0,33$, $p<0,05$; с НСТ-тестом: ПСВ, $r=0,51$, $p<0,01$; ПСВ колебания, $r=-0,52$, $p<0,01$; $ОФВ_1$, $r=0,71$, $p<0,01$; ЖЕЛ, $r=0,62$, $p<0,01$).

Таблица 13 - Корреляционные взаимосвязи между некоторыми показателями ФВД, системы гемостаза, липопероксидации, АОЗ и иммунной системы у больных стероидозависимой БА (n=124, коэффициенты корреляции)

| **Показатели** | **ИАТ** | **СИАТ** | **РфМК** | **ПСВ** | **ФВ** | **РПДФ** | **ПСВ колебания** | **$ОФВ_1$** | **ДК** | **МДА** | **СОД** | **ГАТ** | **ЦИК** | **НСТ-тест** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| СИАТ | 0,41** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| РФМК | 0,46** | 0,51** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ПСВ | -0,35* | -0,38* | -0,67** | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ФВ | 0,64** | 0,43** | 0,35* | -0,32* | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| РПДФ | 0,54** | 0,33* | 0,25 | -0,34* | 0,33* | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ПСВ колебания | 0,38* | 0,32* | 0,33* | -0,56** | 0,68** | 0,21 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ОФВ1 | -0,45** | -0,65** | -0,55** | 0,42** | -0,36* | -0,22 | -0,66** | - | - | - | - | - | - | - |
| ДК | 0,25 | 0,24 | 0,26 | -0,21 | 0,14 | 0,31* | 0,53** | -0,18 | - | - | - | - | - | - |
| МДА | 0,18 | 0,22 | 0,21 | -0,38* | 0,22 | 0,38* | 0,23 | -0,22 | 0,45** | - | - | - | - | - |
| СОД | -0,24 | -0,13 | -0,20 | 0,40** | -0,19 | -0,21 | 0,33* | 0,37* | -0,64** | -0,41** | - | - | - | - |
| ГАТ | -0,65** | -0,55** | -0,34* | 0,22 | -0,57** | -0,26 | 0,11 | 0,23 | -0,22 | -0,42** | 0,53** | - | - | - |
| ЦИК | 0,46** | 0,34* | 0,23 | -0,32* | 0,71* | 0,46** | 0,27 | -0,65** | 0,25 | 0,65** | -0,21 | -0,56** | - | - |
| НСТ-тест | -0,32* | -0,44** | -0,18 | 0,51** | -0,68** | -0,15 | -0,52** | 0,71** | -0,27 | -0,24 | 0,31* | 0,27 | -0,34* | - |
| ЖЕЛ | -0,36* | -0,37* | -0,51** | 0,35* | -0,37* | -0,24 | 0,34* | 0,39* | -0,34* | -0,18 | 0,32* | 0,16 | -0,33* | 0,62** |
| Примечание - значение достоверно - *p<0,05; **p<0,01 | | | | | | | | | | | | | | |

Достаточно существенных корреляций не обнаружено в отношении показателей гемостаза с одной стороны и ПОЛ и АОС – с другой. Внутри исследованных систем также отмечались достоверные корреляции между различными показателями, вероятно, отражающие особенности их функционирования при БА. Проведенный анализ подчеркивает необходимость комплексного подхода в лечении тяжелых форм БА, требующего воздействия на максимально широкий спектр патогенетических механизмов.

Выявленные нарушения со стороны функции внешнего дыхания, системы гемостаза, окислительного метаболизма и иммунного статуса у больных БА стероидозависимой формы, послужили основанием для изучения влияния терапии, направленной не только непосредственно на устранение имеющихся клинических проявлений, но и на коррекцию нарушений системы гемостаза, свободнорадикальных процессов в организме и иммунной системы.

# 4 ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ

На основании результатов, полученных различными исследователями, изучавшими возможности медикаментозной и немедикаментозной терапии бронхиальной астмы, а также собственных данных, касающихся особенностей состояния системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, изменений окислительного метаболизма и некоторых показателей иммунного статуса при стероидозависимой бронхиальной астме, нами были избраны следующие методики потенциального лечебного и профилактического воздействия на патогенетические изменения:

- ангиопротектор пентоксифиллин;
- лечебный плазмаферез;
- внутривенное лазерное облучение крови с помощью гелий-неонового лазера.

Известно что, при БА противопоказано применение антиагрегантов из группы НПВС, но ввиду того, что у этих больных, особенно с тяжелой стероидозависимой формой, выраженные нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, коррекция их необходима.

Установлено, что трентал принимает активное участие в снижении агрегации и адгезии тромбоцитов, эритроцитов, повышении уровня активности плазминогена и плазмина, антитромбина III, снижении фибриногена в плазме крови, уровня антиплазмина, антитрипсина и макроглобулина (Pipinos I.I. et al., 2002).

В низких дозах пентоксифиллин действует на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождения простациклина, уменьшает продукцию тромбоксана. Этим механизмом обусловлено антитромботическое действие препарата.

Как следует из анализа литературных данных, механизмы терапевтического действия ВЛОК и ПА исследователи связывают с коррекцией окислительно-восстановительных процессов, воздействием на систему

гемостаза, иммунную систему и микроциркуляцию. Сообщения о сочетанном использовании ПА и ВЛОК у больных этой категории единичны. В то же время, такие аспекты, как вопросы использования лазеротерапии, плазмафереза и пентоксифиллина в комплексном лечении стероидозависимых формы БА неконтролируемого течения, остаются неразработанными.

Исходя из вышеизложенного, нами была проведена оценка динамики клинико-функциональных показателей, сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, липопероксидации, антиоксидантной защиты и иммунной системы, в процессе лазеротерапии и применения лечебного плазмафереза в сочетании с пентоксифиллином в сравнении с базисной противоастматической терапией.

### 4.1 Динамика показателей системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного звена) у больных бронхиальной астмой неконтролируемого течения при различных методах лечения

Оценка динамики показателей системы гемостаза в ходе исследования проводилась у всех во всех основных группах пациентов БА, и в группе контроля. В комплексе с лазеротерапией часть больных принимали пентоксифиллин первые трое суток по 100 мг парентерально капельно на физиологическом растворе, затем перорально 0,1 гр. по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2-х месяцев. Повторные обследования проводились по завершению курса, через 2 недели и через 12 недель лечения.

Динамика показателей системы гемостаза, в результате применения лазеротерапии сравнительно с базисной терапией при стероидозависимой бронхиальной астме неконтролируемого течения, представлена в таблице 14.

Как следует из полученных данных, тенденции изменений исследованных показателей системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на фоне терапии, в целом, однонаправлены и отражают развитие компенсаторных реакций, связанных со снижением активности агрегационных и повышением дезагрегантных механизмов в стационарном периоде, то есть, в первые 2 недели, на фоне применения противоастматических препаратов. Однако, степень

выраженности наблюдающихся изменений различна в зависимости от применявшейся терапии. Так, несмотря на проводимое лечение, у больных, получавших базисную терапию, ВЛОК и сочетание с ПФ многие показатели через две недели улучшились по сравнению с исходными данными, не зависимо от принимаемой терапии. Возможно, данные изменения связаны с тем, что на фоне стихания клинических проявлений, то есть, под влиянием глюкокортикоидной терапии, купирующей обострение заболевания, агрегационный потенциал тромбоцитов снижался (Чинчаладзе Д.Г., 2006).

Итак, мы видим, что при БТ ко 2-й неделе среди параметров, характеризующих состояние сосудисто-тромбоцитарного звена, отмечено повышение времени ГАТ на 32,7% по отношению к исходным значениям ($p<0,01$), уровень ИАТ достоверно снизился на 9,4% ($p<0,01$), СА - на 13,8% (н/д), СИАТ- на 6,3% (н/д), ИДТ повысился на 43,3% ($p<0,01$).

Содержание фактора Виллебранда было снижено на 14,3% ($p<0,05$). Показатели плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза так же изменялись в положительную сторону, так уровень РФМК снизился на 43,3% ($p<0,05$), а содержание РПДФ - на 19,1% (н/д).

В основных группах, получавших ВЛОК и ВЛОК с ПФ, показатели гемостаза через 2 недели сильно не отличались. Так, в группе, получавшей ВЛОК и ВЛОК с ПФ, повысился уровень ГАТ (на 40,8%, $p<0,01$ и на 34,3%, $p<0,01$), ИДТ (на 56,4% и 53,5%, $p<0,01$); снизились показатели: ИАТ (на 14,7 и 13,9%, $p<0,01$), СА (на 20% и 20,7%, $p<0,05$), СИАТ (на 8,5% и 9,2%, $p<0,01$), ФВ (на 19,4 и 21,2%, $p<0,01$), соответственно.

Таблица 14 - Динамика показателей системы гемостаза в ходе лечения больных БА, получавших лазеротерапию и лазеротерапию с пентоксифиллином

| Показатель | Здоровые лица, n=35 | БТ, n=35 | | | БТ + ВЛОК, n=14 | | | БТ + ВЛОК +ПФ, n=14 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. |
| ИАТ,% | 49,9±1,1 | 59,7±1,3 | 54,1±1,2** | 58,6±1,4 | 61,1±1,3 | 52,1±1,3** | 54,3±1,4* | 60,6±1,5 | 52,2± 1,2** | 51,1± 1,2**# |
| СА, ед.экстинкц. /мин | 0,018± 0,01 | 0,029± 0,002 | 0,025± 0,001 | 0,028± 0,002 | 0,03± 0,002 | 0,024± 0,001* | 0,025± 0,001* | 0,029± 0,002 | 0,023± 0,001* | 0,02± 0,001**#♦ |
| СИАТ,% | 53,4±1,8 | 66,9±2,1 | 62,7±1,9 | 65,4±2,3 | 67,3±1,9 | 61,6±2* | 63,4±2,2 | 67,1±2,2 | 60,9± 2,0* | 56,1± 1,9**#♦ |
| ИДТ,% | 17,3±0,6 | 10,4±0,4 | 14,9±0,5** | 11,1±0,4 | 10,1±0,3 | 15,8±0,6** | 13,3±0,5** | 9,9±0,3 | 15,2± 0,6** | 15,8± 0,6**#♦ |
| ФВ,% | 83,1±3,4 | 138,5±4,8 | 118,7±3,8* | 129,9±3,9 | 139,7±4,6 | 112,6±4,2** | 123,4±4,5* | 139,9±4,7 | 110,3± 3,8** | 102,1± 3,3**##♦♦ |
| ГАТ, с | 15,2±0,3 | 10,1±0,6 | 13,4±0,4** | 11,3±0,7 | 9,8±0,5 | 13,8±0,6** | 12,9±0,4** | 9,9±0,5 | 13,3± 0,4** | 14,1± 0,5**# |
| РПДФ, мкг/мл | отр | 103,1±7,6 | 83,4±6,4 | 98,5±6,6 | 101,3±7,3 | 80,1±6,2* | 91,7±6,8 | 103,1±7,7 | 76,4± 5,1** | 68,3± 4,8**#♦ |
| РФМК, мкг/мл | 3,6±0,2 | 14,1±1,1 | 9,4±1* | 13,1±1,3 | 13,9±1,2 | 8,4±0,9* | 10,1±1,1* | 14,0±1,3 | 8,2± 0,8** | 7,4± 0,7**#♦ |

Примечание - различия с исхлдным показателем: * -p<0,05, ** - p<0,01; различия с соответствующим показателем при БТ достоверны: # - p<0,05, ## - p<0,01; различия с соответствующим показателем при лазеротерапии терапии достоверны: ♦-p<0,05, ♦♦- p<0,01

Показатели изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза существенно различались через 12 недель. Если через 2 недели улучшение гемостаза было во всех группах, то здесь мы видим различную сравнительную характеристику. Так, в контрольной группе произошел регресс в сторону ухудшения всех показателей сосудисто-тромбоцитарного звена, также как и в группе больных, получавших только ВЛОК, но в меньшей степени.

В группе с базисной терапией и получавших ВЛОК вновь снизились показатели: ГАТ по сравнению с показателями 2-й недели (на 15,8, а во второй группе на 6,5%, н/д), ИДТ (на 25,5% и 15,8%, н/д) и показатели ИАТ повысились (на 8,3 и во второй группе на 4,2%, н/д), СА (на 12% и 4,2%, н/д), СИАТ (на 4,3% и 2,9%, н/д), ФВ (на 9,4 и 9,6%, н/д), содержание РФМК (на 39,4% и 14,5%), РПДФ (на 18,1% и 14,5%). Тем не менее, в группе больных, получивших ВЛОК, некоторые показатели гемостаза на 12-й неделе, в сравнении с исходными показателями, сохраняют достоверно улучшенные данные (ИАТ, СА, ФВ, РФМК, $p<0,05$).

Динамика показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в группе, получившей ВЛОК с ПФ, на 12-й неделе продолжала улучшаться. Так, к 12-й неделе, по сравнению с исходными данными, повысился уровень ГАТ (на 42,2%, $p<0,01$, с соответствующим показателем при базисной терапии на 24,8% $p<0,05$, с ВЛОК на 9,3%, н/д), ИДТ (60,4%, $p<0,01$, 42,3%, и 18, 8%, $p<0,05$). Сохраняли положительную динамику показатели: ИАТ (с исходными данными на 15,7%, $p<0,01$, с соответствующим показателем при базисной терапии на 12,8% $p<0,05$, с ВЛОК на 5,9%, н/д); СА (31%, $p<0,01$, 28,6% и 20%, $p<0,05$), СИАТ (16,4%, $p<0,01$, 14,2% и 11,5%, $p<0,05$), ФВ (27%, 21,4%, 17,3%, $p<0,01$), РПДФ (43,8%, $p<0,01$, 30,7% и 25,5%, $p<0,05$) и РФМК (47,1%, $p<0,01$, 43,5% и 26,7%, $p<0,05$).

Таким образом, как следует из результатов проведенного анализа, при стероидозависимой БА тяжелого течения применяемое ВЛОК оказывает влияние на состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и функции сосудистого эндотелия (ФВ), а применение пентоксифиллина, в

сочетании с ВЛОК, позволяет добиться улучшения результатов на более длительный срок.

Результаты изучения особенностей функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного звена при лечении стероидозависимой БА неконтролируемого течения, путем применения плазмафереза и сочетание его с пентоксифиллином, представлены в таблице 15.

Здесь мы видим, что при применении ПА через 2 недели показатели сосудисто-тромбоцитарного звена сохраняют гиперагрегационную активность, даже по сравнению с контрольной группой, получавшей только базисную терапию, показатели гемостаза существенно не отличались, а некоторые показатели, отражающие агрегацию тромбоцитов, оказались выше. Из достоверных положительных результатов с исходными данными определяется функция дезагрегационных способностей ИДТ на 13,9%, $p<0,05$, ГАТ на 16,7%, $p<0,05$, функция сосудистого эндотелия (ФВ) на 7,4%, $p<0,05$ и РФМК на 20,3%, $p<0,05$. Достоверность этих данных наблюдается и в группе контроля.

Таблица 15 - Динамика показателей системы гемостаза в ходе лечения больных СЗБА, получавших плазмаферез и плазмаферез с пентоксифиллином

| Показатель | Здоровые лица, n=35 | БТ, n=35 | | | БТ + ПА, n=16 | | | БТ + ПА + ПФ, n=16 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. |
| ИАТ,% | 49,9±1,1 | 59,7±1,3 | 54,1±1,2** | 58,6±1,4 | 60,9±1,4 | 57,4±1,2 | 54,8± 1,3** | 59,9± 1,5 | 53,4± 1,3**♦ | 52,2± 1,2**## |
| СА,ед.экстинкц./мин | 0,018± 0,001 | 0,029± 0,002 | 0,025± 0,001 | 0,028± 0,002 | 0,031± 0,002 | 0,028± 0,001 | 0,024± 0,001** | 0,03± 0,001 | 0,025± 0,002* | 0,021± 0,001**#♦ |
| СИАТ,% | 53,4±1,8 | 66,9±2,1 | 62,7±1,9 | 65,4±2,3 | 67,1±1,8 | 65,6±1,7 | 62,9±2,1 | 66,8±1,9 | 62,8±1,8 | 55,8±2**#♦ |
| ИДТ,% | 17,3±0,6 | 10,4±0,4 | 14,9±0,5** | 11,1±0,4 | 10,8±0,3 | 12,3±0,5* | 14,8± 0,7**## | 9,8± 0,4 | 13,1± 0,5** | 15,9± 0,6**## |
| ФВ,% | 83,1±3,4 | 138,5±4,8 | 118,7±3,8* | 129,9±3,9 | 138,9±4,3 | 126,8±3,9* | 122,1±4,1** | 139,1±4,3 | 118,1± 3,7** | 101,3± 3,4**##♦ ♦ |
| ГАТ, с | 15,2±0,3 | 10,1±0,6 | 13,4±0,4** | 11,3±0,7 | 9,6±0,6 | 11,2±0,4* | 12,6± 0,5** | 9,8± 0,4 | 12,9± 0,5**♦ | 14,0± 0,6**# |
| РПДФ, мкг/мл | отр | 103,1±7,6 | 83,4±6,4 | 98,5±6,6 | 102,8±7,1 | 93,6±6,8 | 92,5± 6,4 | 104,2± 7,8 | 86,4± 5,6 | 71,8± 4,9**#♦ |
| РФМК, мкг/мл | 3,6±0,2 | 14,1±1,1 | 9,4±1* | 13,1±1,3 | 14,3±1,3 | 11,4±1,1* | 10,9±1,0* | 14,6±1,2 | 9,2±0,9** | 7,8±0,8**#♦ |

Примечание - различия с исходным показателем достоверны: * -p<0,05, ** - p<0,01; различия с соответствующим показателем при базисной терапии достоверны: # - p<0,05, ## - p<0,01; различия с соответствующим показателем при плазмаферезе достоверны: ♦-p<0,05, ♦♦-p<0,01

Таким образом, следует отметить, что при применении ПА необходимо назначать в комплексе антиагрегантные препараты для коррекции сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Также в группе, получавшей ПА с пентоксифиллином, динамика сосудисто-тромбоцитарного гемостаза через 2 недели отличалась незначительно. Так, уровень ИАТ по сравнению с контрольной группой БТ был ниже на 1,3%. Некоторые показатели не достигали эффекта полученного при традиционной терапии, такие как, СИАТ, ИДТ, ГАТ, РПДФ (незначительно). Но, при сравнении данных с показателями при применении только ПА, мы видим, что агрегационная активность ИАТ снизилась на 7%, $p<0,05$, а ГАТ - на 15,2%, $p<0,05$.

Вероятнее всего, при плазмозамещении реологические свойства крови теряются и компенсаторные механизмы не успевают восстановиться за короткое время. Тем не менее, необходимо заметить, что при использовании пентоксифиллина нам удалось достоверно снизить агрегационную функцию тромбоцитов. Через 12 недель картина сосудисто-тромбоцитарного гемостаза заметно изменилась в обеих группах (ПА и ПА+ПФ), в положительную сторону и больше она отражена в группе с ПФ. Определялось снижение содержания в крови больных в группе ПА+ПФ фактора Виллебранда в сравнении с исходными данными на 27,3% ($p<0,01$) и в сравнении с БТ на 22,2% ($p<0,01$). Тенденция к нормализации показателя ИАТ на 10,9% ($p<0,01$), относительно исходного уровня, 11,9% - с базисной терапией, $p<0,01$ и 4,7% - с группой, получавших ПА, н/д; так же показатели СА на 30,0%, $p<0,01$; 25,0% и 12,5%, $p<0,05$, СИАТ на 16,5%, $p<0,01$; 11,3% и 14,7%, $p<0,05$; РПДФ на 31,1%, $p<0,01$; 27,1% и 22,4%, $p<0,05$. Наиболее значительными были показатели динамики содержания в крови ИДТ (снижение на 62,2% с исходными, $p<0,01$, при базисной на 43,2%, $p<0,05$, при ПА на 7,4%, $p>0,05$); РФМК (46,6%, $p<0,01$, 40,5% и 28,4%, $p<0,05$) и ГАТ (42,9%, $p<0,01$, 23,9%, $p<0,05$ и 11,1%, н/д). Необходимо заметить, что в этой же группе БТ+ПА+ПФ, есть достоверное улучшение показателей гемостаза, а именно ИАТ на 7,0%, ГАТ на 15,8%, $p<0,05$, по отношению к группе, получавшей только ПА через 2 недели. Впрочем, в группе, получавшие только

плазмаферез, через 12 недель достоверно улучшились только показатели ИДТ (на 33,3%, $p<0,01$) в сравнении с базисной терапией.

Динамика данных сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных стероидозависимой БА неконтролируемого течения при применении лазеротерапии в сочетании лечебным плазмаферезом и комбинация их с пентоксифиллином представлена в таблице 16.

Динамика показателей системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных БА, получавших лазеротерапию и плазмаферез, на 2-й неделе значительным образом не отличалась от предыдущей терапии при использовании только ВЛОК или ПА. Но необходимо отметить что, к 12-й неделе при данной терапии нет дальнейшего ухудшения показателей, а наоборот, идет снижение агрегационной функции тромбоцитов.

Таблица 16 - Динамика показателей системы гемостаза в ходе лечения больных СЗБА, получавших лазеротерапию с плазмаферезом и лазеротерапию с плазмаферезом в сочетании с пентоксифиллином

| Показатель | Здоровые лица, n=35 | БТ, n=35 | | | БТ + ВЛОК + ПА, n=14 | | | БТ + ВЛОК + ПА+ ПФ, n=15 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. |
| ИАТ,% | 49,9±1,1 | 59,7±1,3 | 54,1±1,2** | 58,6±1,4 | 60,9±1,4 | 53,3±1,2** | 52,1± 1,3**## | 61,3± 1,4 | 51,1± 1,3** | 50,9± 1,2**## |
| СА, ед.экстинкц. /мин | 0,018± 0,001 | 0,029± 0,002 | 0,025± 0,001 | 0,028± 0,002 | 0,031± 0,002 | 0,026± 0,001* | 0,022± 0,001** | 0,03± 0,001 | 0,022± 0,001** | 0,019± 0,001**## |
| СИАТ,% | 53,4±1,8 | 66,9±2,1 | 62,7±1,9 | 65,4±2,3 | 67,9±2,1 | 63,1±2,2 | 59,3± 2,1** | 67,4± 2,0 | 59,2± 2,1** | 55,1± 1,9**## |
| ИДТ,% | 17,3±0,6 | 10,4±0,4 | 14,9±0,5** | 11,1±0,4 | 10,8±0,4 | 12,1±0,5 | 15,3± 0,6**## | 10,2± 0,4 | 15,6± 0,5**♦♦ | 15,9± 0,6**## |
| ФВ,% | 83,1±3,4 | 138,5±4,8 | 118,7±3,8* | 129,9±3,9 | 136,9±4,6 | 111,3±3,4** | 104,5± 4,3**## | 136,6± 4,4 | 109,2± 3,9** | 95,4± 3,2**## |
| ГАТ, с | 15,2±0,3 | 10,1±0,6 | 13,4±0,4** | 11,3±0,7 | 9,9±0,6 | 12,9±0,5** | 14,1± 0,6**# | 10,3± 0,6 | 13,8± 0,5** | 14,6± 0,5**## |
| РПДФ, мкг/мл | отр | 103,1±7,6 | 83,4±6,4 | 98,5±6,6 | 101,3±7,3 | 84,2±6,5 | 76,4± 6,3*# | 105,8± 7,3 | 71,2± 5,4** | 61,4± 4,5**## |
| РФМК, мкг/мл | 3,6±0,2 | 14,1±1,1 | 9,4±1* | 13,1±1,3 | 14,3±1,3 | 9,8±0,9** | 7,9± 1,0** | 14,9± 1,2 | 7,1± 0,7** | 5,1± 0,6**##♦ |

Примечание - различия с исходным показателем достоверны: * -p<0,05, ** - p<0,01; различия с соответствующим показателем при базисной терапии достоверны: # - p<0,05, ## - p<0,01; различия с соответствующим показателем при ВЛОК+ПА достоверны: ♦-p<0,05, ♦♦-p<0,01

Итак, при данном лечении мы видим, что все показатели через 12 недель достоверно снизились по отношению к исходным данным. Так же некоторые данные сосудисто-тромбоцитарного гемостаза достоверно улучшились по отношению к соответствующим показателям при базисной терапии: ИАТ (на 11,1%, $p<0,01$), ИДТ (на 37,8%, $p<0,01$), ФВ (на 19,5%, $p<0,01$), ГАТ (на 24,8%, $p<0,05$) и РПДФ (на 24,4%, $p<0,05$).

Данные, характеризующие сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных получавших комбинацию ВЛОК и ПА, в сочетании с ПФ, уже на 2-й неделе положительно отличались от предыдущих терапий.

Значительным образом снизились показатели агрегационной функции тромбоцитов по отношению к исходным: ИАТ (на 16,6%, $p<0,01$, а через 12 недель на 17,0%, $p<0,01$); СА (на 26,7% и 36,7%, $p<0,01$); СИАТ (на 12,2% и 18,2%, $p<0,01$), соответственно. Уровень повышения дезагрегационной функции оказался еще выше, так, показатель ИДТ поднялся на 52,9%, $p<0,01$, а к 12-неделе на 55,9%, $p<0,01$; ГАТ на 34,0% и 41,7%, $p<0,01$, соответственно. Так же, достоверно снизился показатель внутрисосудистого эпителия (ФВ) на 20,1%, $p<0,01$ и продолжал снижаться до 30,2%, $p<0,01$, по отношению к исходным данным. Показатели по отношению РПДФ так же снизились в сравнении с исходным на 32,7%, $p<0,01$, через 12 недель на 42,0%, $p<0,01$; РФМК на 53,3%, $p<0,01$ и 65,8%, $p<0,01$, а по отношению с соответствующим показателям при терапии ВЛОК+ПА - на 35,4%, $p<0,05$.

Таким образом, как следует из результатов проведенного анализа, при стероидозависимой БА неконтролируемого течения применяемые методы лечения с антиагрегантной целью оказывают положительное действие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз на различном этапе времени.

Так применение ВЛОК оказывает влияние на состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и функцию сосудистого эндотелия, в основном, в ранние сроки лечения, которые через определенное время (через 12 недель) теряют свои свойства. Лечение плазмаферезом оказывает отрицательное действие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз на раннем этапе (первые 2

недели), но в дальнейшем показатели гемостаза заметно улучшаются. Плазмаферез, в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови, так же на раннем этапе не отражал значимых результатов, но к 12-й неделе данные сосудисто-тромбоцитарного гемостаза имели тенденцию к улучшению. Более эффективные результаты показаны при сочетании экстракорпоральных методов лечения с медикаментозной терапией, то есть, с пентоксифиллином. Именно их сочетание привело к достоверно положительным результатам сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на раннем и позднем этапе.

Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выявляемые при лечении стероидозависимой бронхиальной астмы неконтролируемого течения могут являться одним из механизмов патогенеза, способствующие противовоспалительной эффективности.

## 4.2 Динамика показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и некоторых показателей иммунной реактивности в ходе терапии стероидозависимой бронхиальной астмы неконтролируемого течения

Среди изменений патогенетических механизмов, имеющих связь с тяжестью клинического течения БА, является патология липопероксидации, АОС и иммунного статуса. Есть факты, свидетельствующие о том, что для коррекции данных механизмов имеет потенциальные возможности лазеротерапия и лечебный плазмаферез. Применение экстракорпоральных методов лечения обеспечивает улучшение метаболизма и также способно снижать степень выраженности нарушений соотношения ПОЛ, АОС и иммунного статуса.

Нами проведен анализ динамики содержания в крови продуктов ПОЛ, активности супероксиддисмутазы и некоторых показателей гуморального иммунитета на фоне применения комбинированных методов лечения (лазеротерапии, плазмафереза и пентоксифиллина).

Данные, полученные в результате исследования, представлены в таблице 17 и свидетельствуют о наличии достоверной положительной динамики показателей липопероксидации, ферментативного звена антиоксидантной защиты и иммуннитета при применении ВЛОК и его сочетание с пентоксифиллином.

Так, в контрольной группе, на фоне базисной терапии через 2 недели достигнуто снижение содержания в крови первичных продуктов ПОЛ (ДК) на 37,6% ($p<0,001$), однако уже по вторичным продуктам (МДА) достоверной динамики не отмечалось (снижение на 23,0%, н/д).

В то же время, при дополнительном использовании ВЛОК динамика ДК составила 59,8% ($p<0,001$), а МДА также была достоверной и достигала 55,8% ($p<0,001$). Сравнительный анализ содержания первичных и вторичных продуктов липопероксидации в обследуемых группах (ВЛОК и ВЛОК+ПФ) и группе контроля позволил установить, что различия между показателями были достоверны в пользу основных групп БТ+ВЛОК и БТ+ВЛОК+ПФ ($p<0,05$, $p<0,01$). Практически не отмечалось динамики содержания в крови больных группы контроля конечных продуктов ПОЛ (ШО), только через 12 недель его показатели достоверно были снижены на 20,3% ($p<0,05$). В основных же группах было зарегистрировано его достоверное снижение ко 2-й недели на 22,6% и 31,7% ($p<0,01$), к 12-й недели эти показатели улучшились на 41,9 ($p<0,001$) и на 43,3 ($p<0,001$).

В состоянии ферментативного звена антиоксидантной системы, определяемого по уровню активности СОД, наблюдалось достоверное улучшение во всех группах, но наиболее лучшие результаты были при применении ВЛОК с ПФ так через 12 недель он увеличился на 123,2% ($p<0,001$), а по сравнению с соответствующим показателем при базисной терапии на 51,1% ($p<0,001$).

Таблица 17 - Динамика показателей системы ПОЛ, АОС и иммунитета в ходе лечения больных стероидозависимой БА, получавших лазеротерапию и пентоксифиллин с лазеротерапией

| Показатель | Здоровые лица, n=35 | БТ, n=35 | | | БТ + ВЛОК, n=14 | | | БТ + ВЛОК+ПФ, n=14 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. |
| ДК, усл. ед./мл | 2,19±0,10 | 12,5±0,8 | 7,8±0,6*** | 6,9± 0,4*** | 12,7±1,0 | 5,1± 0,4***## | 3,4± 0,2***### | 11,9± 0,9 | 4,1± 0,3***### | 3,2± 0,2***### |
| МДА, нМ на 1 мг ОЛ | 0,28±0,02 | 1,26±0,13 | 0,97± 0,11 | 1,1± 0,05 | 1,29±0,1 | 0,57± 0,07***# | 0,32± 0,03***### | 1,25± 0,11 | 0,45± 0,06***## | 0,31± 0,02***### |
| ШО, усл. ед. | 0,03± 0,003 | 0,059± 0,003 | 0,055± 0,004 | 0,047± 0,003** | 0,062± 0,004 | 0,048± 0,003* | 0,036± 0,002***# | 0,06± 0,004 | 0,041± 0,004**# | 0,034± 0,003***# |
| СОД, у.е./мл/мин | 34,9±0,9 | 13,7±1,2 | 18,8±1,9* | 22,3± 1,2*** | 14,6± 1,1 | 23,5± 2,1*** | 31,2± 2,2***### | 15,1±1,2 | 27,8± 3,2***# | 33,7± 2,5***### |
| НСТ-тест, % | 16,4±2,2 | 11,7±1,1 | 13,1±1,2 | 12,7±1,3 | 11,9±1,2 | 13,2±1,1 | 13,7±1,2 | 11,2±1,0 | 13,8±1,3 | 14,9±1,2* |
| ЦИК, усл. ед. | 32,3±2,4 | 91,1±8,4 | 82,3±7,9 | 81,6±8,6 | 94,2±8,6 | 82,6±7,7 | 81,4±8,3 | 93,6±7,9 | 82,3±7,2 | 81,3±7,1 |

Примечание - различия с исходным показателем достоверны: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001; различия с соответствующим показателем базисной терапии достоверны: # -p<0,05, ## - p<0,01, ###- p<0,01

В отношении показателей иммунитета достоверная нормализация достигнута только в группе, получавшей ВЛОК с пентоксифиллином, так активность нейтрофилов в НСТ-тесте через 12 недель увеличилась на 33,0% ($p<0,05$), показатели ЦИК снизились на 12,8%, но данные были не достоверными.

Таким образом, применение в комплексе терапии БА внутривенной лазеротерапии и его сочетание с пентоксифиллином способствует скорейшей нормализации показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты, и в меньшей степени иммунной системы, что характеризует повышение только активности нейтрофилов.

Данные, характеризующие динамику показателей липопероксидации и иммунитета в группах больных БА, получивших плазмаферез и его сочетание с пентоксифиллином, представлены в таблице 18.

Как видно из представленных в таблице данных, применение у больных БА плазмафереза и его сочетание с пентоксифиллином, обеспечило достоверное положительное влияние на показатели липопероксидации, антиоксидантной защиты, а также иммунной системы.

Так, при применении плазмафереза, отмечено достоверное улучшение показателей иммунитета. Уже на 2-й неделе показатели ЦИК при применении ПА снизились на 43,6% ($p<0,01$), а к 12-й неделе на 41,2% ($p<0,01$), аналогичные данные получены и во второй группе в сочетании ПА с ПФ ($p<0,01$, $p<0,001$,). Активность нейтрофилов в первой группе достоверно повысилась к 12-й неделе на 27,7% ($p<0,05$), а во второй группе улучшение было в обеих сроках на 33,9% и 36,7% ($p<0,05$), соответственно.

Так же, как и применении лазеротерапии, показатели антиоксидантной защиты (СОД) были на высоте при сочетании с пентоксифиллином, увеличение через 12 недель на 130,0% ($p<0,001$).

При сравнительной характеристике применяемых терапий мы видим, что достоверность показателей конечных продуктов ПОЛ (ШО) была выше при применении ВЛОК, так как его данные достоверно улучшились через 2 недели, а при применении ПА - только к 12-й недели.

Таблица 18 - Динамика показателей системы ПОЛ, АОС и иммунной системы в ходе лечения у больных стероидозависимой БА, получавших плазмаферез и пентоксифиллин с плазмаферезом

| Показатель | Здоровые лица, n=35 | БТ, n=35 | | | БТ + ПА, n=16 | | | БТ + ПА+ ПФ, n=16 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. |
| ДК, усл. ед./мл | 2,19±0,10 | 12,5±0,8 | 7,8±0,6*** | 6,9±0,4*** | 11,9±1,0 | 7,1±0,6*** | 3,6± 0,3 ***## | 12,6± 1,0 | 6,2± 0,3*** | 3,4± 0,2 ***## |
| МДА, нМ на 1 мг ОЛ | 0,28±0,02 | 1,26±0,13 | 0,97± 0,11 | 1,1±0,05 | 1,27± 0,11 | 0,89±0,1* | 0,38± 0,04***## | 1,28± 0,12 | 0,61± 0,08***# | 0,37± 0,02***## |
| ШО, усл. ед. | 0,03± 0,003 | 0,059± 0,003 | 0,055± 0,004 | 0,047± 0,003** | 0,061± 0,003 | 0,051± 0,004 | 0,037± 0,002***# | 0,062± 0,004 | 0,049± 0,003* | 0,036± 0,003***# |
| СОД, у.е./мл/мин | 34,9±0,9 | 13,7±1,2 | 18,8±1,9* | 22,3±1,2*** | 13,9±0,9 | 19,6±1,8** | 30,9±2,1***## | 14,3±1,1 | 25,5± 3,6** | 32,9± 2,4***## |
| НСТ-тест, % | 16,4±2,2 | 11,7±1,1 | 13,1±1,2 | 12,7±1,3 | 11,2±1,1 | 14,1±1,1 | 14,5± 1,1* | 10,9±1,3 | 14,6± 1,2* | 14,9± 1,3* |
| ЦИК, усл. ед. | 32,3±2,4 | 91,1±8,4 | 82,3±7,9 | 81,6±8,6 | 92,2±8,1 | 61,2±7,4** | 54,2± 4,3***# | 94,5±8,2 | 60,2± 7,1** | 51,2± 4,1***# |

Примечание - различия с исходным показателем достоверны: * -p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001; различия с соответствующим показателем базисной терапии достоверны: # -p<0,05, ##- p<0,01

Таким образом, данные, полученные при изучении динамики содержания продуктов ПОЛ, активности ферментативного звена АОС и показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных стероидозависимой БА неконтролируемого течения, при применении плазмафереза и его сочетание с пентоксифиллином, свидетельствуют о наличии у двух данных методик достоверного и практически равного влияния на исследованные показатели, что свидетельствует о перспективности их применения в практике.

Для сравнительной характеристики результатов показателей ПОЛ, антиоксидантной защиты и иммунной системы, мы провели анализ между применением ВЛОК с ПА и их сочетание в комбинации с ПФ, представленные в таблице 19.

При сочетании экстракорпоральных методов лечения (ПА и ВЛОК), достоверно различимо-значимых результатов ПОЛ и АОС, в отличие от применения только ВЛОК, мы не получили.

Также, отмечалась положительная динамика данных показателей в ранние и поздние сроки, что подтверждало эффективность данного лечения.

Но в отношении показателей иммунитета, характер изменений был с положительной динамикой. Так, концентрация ЦИК через 12 недель снизилась на 41,2% ($p<0,001$), а по отношению к соответствующему показателю контрольной группы - на 38,6% ($p<0,05$). Активность нейтрофилов в НСТ-тесте повысилась на 30,7% ($p<0,05$).

При сочетании данных методов лечения с пентоксифиллином показатели ПОЛ так же имели тенденцию к улучшению, но по времени в более ранние сроки. Так, например, для показателя МДА данная динамика в основных группах через 2 недели составила в группе БТ+ВЛОК+ПА на 52,9% ($p<0,001$), а БТ+ВЛОК+ПА+ПФ на 59,7% ($p<0,001$), но к 12-й недели данные показатели почти сравнялись по значимости.

Таблица 19 - Динамика показателей системы ПОЛ, АОС и иммунитета в ходе лечения у больных стероидозависимой БА, получавших ВЛОК+ПА и ВЛОК+ПА+пентоксифиллин

| Показатель | Здоровые лица, n=35 | БТ, n=35 | | | БТ + ВЛОК + ПА, n=14 | | | БТ + ВЛОК + ПА + ПФ, n=15 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. |
| ДК, усл. ед./мл | 2,19±0,10 | 12,5±0,8 | 7,8±0,6*** | 6,9±0,4*** | 12,1±0,9 | 5,4± 0,5***# | 3,2± 0,2***## | 12,3± 0,8 | 3,9± 0,3***## | 3,1± 0,2***## |
| МДА, нМ на 1 мг ОЛ | 0,28±0,02 | 1,26±0,13 | 0,97± 0,11 | 1,1±0,05 | 1,27±0,12 | 0,61± 0,06***# | 0,31± 0,04***## | 1,29± 0,14 | 0,52± 0,07***# | 0,33± 0,03***## |
| ШО, усл. ед. | 0,03± 0,003 | 0,059± 0,003 | 0,055± 0,004 | 0,047± 0,003** | 0,061± 0,003 | 0,049± 0,003** | 0,035± 0,002***# | 0,063± 0,005 | 0,044± 0,004** | 0,033± 0,004***# |
| СОД, у.е./мл/мин | 34,9±0,9 | 13,7±1,2 | 18,8±1,9* | 22,3±1,2*** | 14,1±1,2 | 24,6± 1,8*** | 31,8± 2,0***## | 14,4±1,3 | 28,3± 2,1***## | 34,1± 2,4***## |
| НСТ-тест, % | 16,4±2,2 | 11,7±1,1 | 13,1±1,2 | 12,7±1,3 | 11,4±1,2 | 14,6±1,1 | 14,9± 1,1* | 11,5±1,2 | 14,4± 1,2 | 15,3± 1,3* |
| ЦИК, усл. ед. | 32,3±2,4 | 91,1±8,4 | 82,3±7,9 | 81,6±8,6 | 90,1±7,9 | 59,3± 6,6** | 50,1± 3,8***# | 92,7±7,8 | 58,4± 6,9** | 49,3± 3,7***# |

Примечание - различия с исхлдным показателем достоверны: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001; 2 # - различия с соответствующим показателем базисной терапии достоверны: p<0,05, ##- p<0,01

Степень реактивации ферментативного звена АОС (повышение активности СОД), происходило более в ранние сроки (рисунок 10).

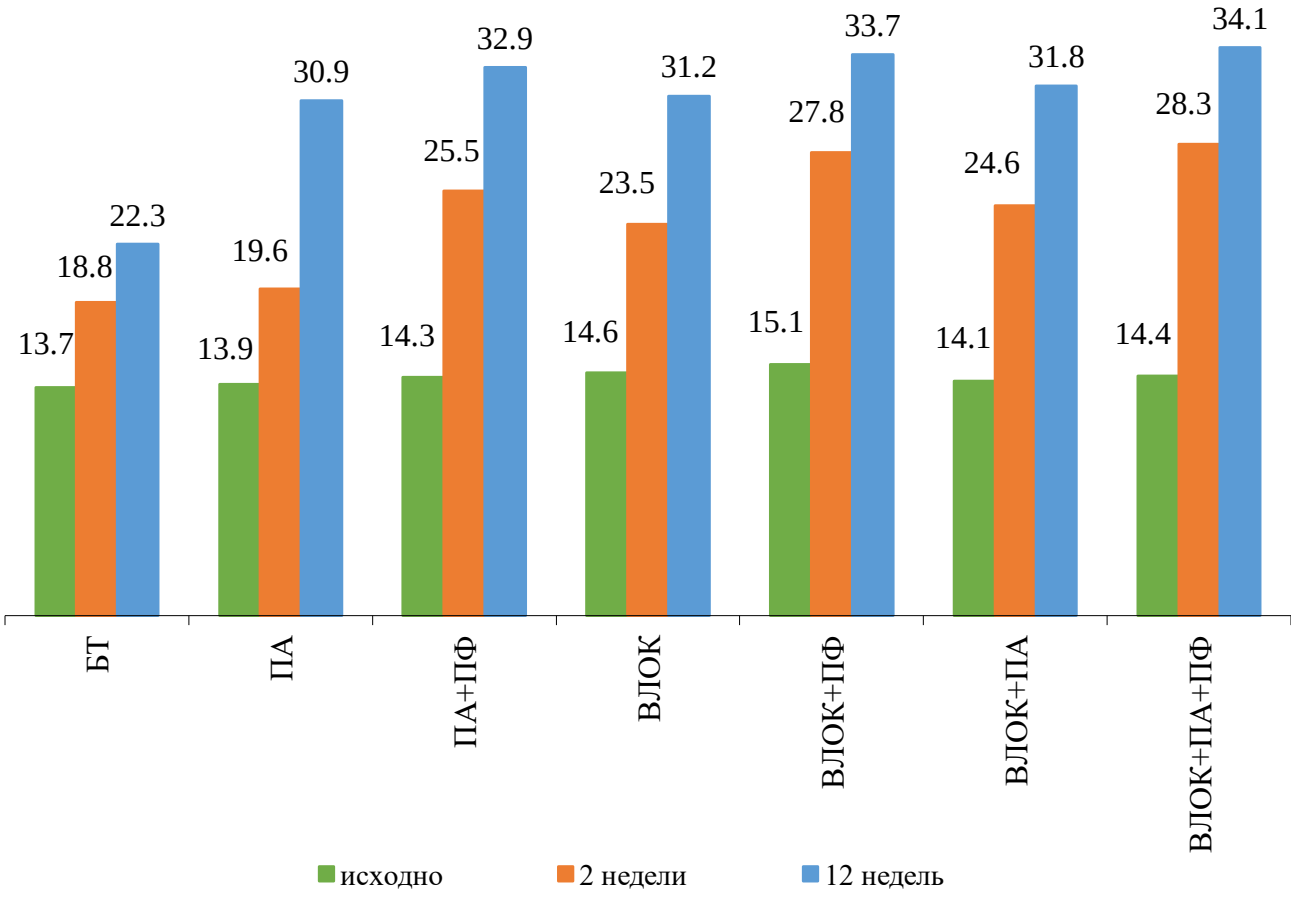



Рисунок 10 - Динамика уровня активности СОД
в различных терапевтических группах, у.е./мл/мин

Такую же тенденцию к улучшению показателей иммунитета можно выделить при применении плазмафереза. Таким образом, применение экстракорпоральных методов лечения, как ВЛОК и ПА в комплексе с пентоксифиллином при стероидозависимой БА неконтролируемого течения, оказывает достоверное положительное воздействие на состояние системы ПОЛ, АОЗ и иммунитета, что выражается в развитии динамики к снижению концентрации продуктов липопероксидации, реактивации ферментативного звена АОС и улучшению показателей иммунитета в более ранние сроки, чем при базисной терапии. Данное обстоятельство может способствовать при подборе терапии с позиции патогенетических механизмов БА.

### 4.3 Анализ клинико-функциональной эффективности лечения больных стероидозависимой бронхиальной астмой неконтролируемого течения

Для определения клинической эффективности проводимой комплексной терапии у больных стероидозависимой БА неконтролируемого течения, с использованием различных методов терапии, в течение всего периода госпитализации, а также при амбулаторном наблюдении оценивалась динамика клинических признаков и проводилось мониторирование ПСВ с помощью индивидуальных пикфлоуметров.

Следует отметить, что в основных группах побочных реакций от применяяемого лечения не отмечалось.

Динамика клинических показателей у больных стероидозависимой БА в зависимости от применяемой терапии представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Динамика клинических показателей у больных стероидозависимых БА, в зависимости от терапии

| Применяемая терапия | Клинические показатели | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | хрипы (*wheezing*) | | | ночные приступы удушья (за неделю) | | | частота приступов удушья за сутки | | |
| | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. |
| БТ, n=35 | 2,2±0,7 | 1,1±0,3** | 2,1±0,4 | 14,9±1,0 | 4,8±0,6*** | 8,6±0,8*** | 8,4±0,8 | 1,8±0,2*** | 3,8±0,5*** |
| БТ+ВЛОК, n=14 | 2,3±0,8 | 1,2±0,4* | 1,0±0,3* | 15,7±0,9 | 4,3±0,5*** | 4,1±0,4***### | 8,2±0,6 | 1,6±0,3*** | 1,5±0,3***## |
| БТ+ВЛОК+ПФ, n=14 | 2,2±0,6 | 1,0±0,4** | 0,9±0,4** | 15,9±1,0 | 4,4±0,4*** | 3,9±0,3***### | 8,8±0,7 | 1,7±0,3*** | 1,4±0,4***## |
| БТ+ПА, n=16 | 2,4±0,7 | 1,1±0,5* | 1,0±0,4** | 14,8±0,9 | 4,6±0,4*** | 4,0±0,3***### | 7,9±0,5 | 1,7±0,3*** | 1,3±0,2***## |
| БТ+ПА+ ПФ, n=16 | 2,1±0,6 | 1,0±0,6* | 0,8±0,3**# | 15,2±1,1 | 4,2±0,5*** | 3,8±0,3***### | 8,9±0,8 | 1,5±0,2*** | 1,2±0,3***## |
| БТ+ВЛОК+ ПА, n=14 | 2,3±0,7 | 0,9±0,3** | 0,7±0,3**# | 16,1±1,2 | 3,9±0,4*** | 2,8±0,3***### | 9,1±0,9 | 1,4±0,3*** | 1,1±0,2***## |
| БТ+ВЛОК+ПА+ ПФ, n=15 | 2,2±0,7 | 0,9±0,5* | 0,6±0,3**# | 15,8±1,3 | 3,2±0,4*** | 2,1±0,3***### | 8,7±0,7 | 1,3±0,3*** | 0,9±0,2***### |

Продолжение таблицы 20

| Применяемая терапия | Клинические показатели | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | применение $\beta_2$-агонистов короткого действия | | | диспноэ (Borg), баллы | | |
| | исходно | 2 нед. | 12 нед. | исходно | 2 нед. | 12 нед. |
| БТ, n=35 | 9,1±1,2 | 3,6±0,6*** | 6,2±0,9 | 7,1±1,4 | 3,2±0,8* | 5,6±0,9 |
| БТ+ВЛОК,n=14 | 8,9±1,0 | 3,5±0,5*** | 3,6±0,5*** | 7,3±1,5 | 3,1±0,7* | 3,3±0,5* |
| БТ+ВЛОК+ ПФ, n=14 | 9,4±1,1 | 3,4±0,5*** | 3,1±0,4***# | 7,6±1,6 | 3,0±0,6* | 3,2±0,5* |
| БТ+ПА, n=16 | 9,8±1,2 | 3,5±0,4*** | 3,2±0,4***# | 7,4±1,4 | 3,3±0,5* | 3,4±0,4* |
| БТ+ПА+ ПФ, n=16 | 9,7±1,3 | 3,4±0,5*** | 3,1±0,4***# | 7,2±1,5 | 3,1±0,4* | 3,1±0,5* |
| БТ+ВЛОК+ ПА, n=14 | 9,9,±1,3 | 3,1±0,3*** | 3,0±0,3***# | 7,5±1,4 | 3,2±0,5** | 2,9±0,4** |
| БТ+ВЛОК+ ПА+ПФ, n=15 | 9,2±1,2 | 3,0±0,3*** | 2,9±0,3***# | 7,3±1,3 | 3,1±0,5** | 2,6±0,4**# |

Примечание - различия с исходным показателем достоверны: * - p<0,05, **- p<0,01, *** - p<0,001; различия с соответствующим показателем базисной терапии достоверны: # -p<0,05, # # - p<0,01, # # # - p<0,001

Как видно из таблицы, в ходе лечения больных БА во всех клинических группах через 2 недели было достигнуто достоверное улучшение по всем показателям течения заболевания, в сравнении с исходными данными. Так, при применении только базисной терапии степень выслушиваемых хрипов по 4-х бальной оценке уменьшилась на 65,6% ($p<0,01$), ночные приступы удушья за неделю сократились на 67,8% ($p<0,001$), дневные приступы удушья за сутки на 78,6% ($p<0,001$), прием симпатомиметиков короткого действия стал реже на 60,4% ($p<0,001$) и степень по шкале Борга снизилась на 54,9% ($p<0,05$). Подобная клиническая картина наблюдалась и в основных группах, которая достоверно не отличалась от группы с базисной терапией, тем не менее, в группе, где проводилась терапия в комбинацией ВЛОК и ПА, а так же ВЛОК, ПА в сочетании с ПФ, показатели клинической картины хоть и не достоверно, но были несколько лучшими в сравнении с контрольной группой. Так, например при применении ВЛОК и ПА степень выслушиваемых хрипов уменьшилась на 72,7% ($p<0,01$), ночные приступы удушья сократились на 75,8% ($p<0,001$), дневные приступы удушья на 84,6% ($p<0,001$), прием короткодействующих симпатомиметиков стал реже на 68,7% ($p<0,001$), степень одышки по шкале Борга стала ниже на 57,3% ($p<0,05$), подобная динамика наблюдалась и в группе, где применялись ВЛОК, ПА в сочетании с ПФ; 71,8% ($p<0,05$), 79,7% ($p<0,001$), 85,1% ($p<0,001$), 67,4% ($p<0,001$) и 57,5% ($p<0,01$).

Таким образом, можно отметить, что, несомненно, ведущую роль в лечении занимает противовоспалительная стероидная терапия и в такой короткий срок достоверной разницы клинических показателей между группами не выявлено именно по этой причине. Так как, через 12 недель данные показатели значительно отличались друг от друга, в частности с группой контроля. Если через 2 недели был прогресс во всех группах, то в отдаленных сроках, то есть, через 12 недель в группе контроля, получавшей только базисную терапию, выявлен явный спад динамики клинических показателей, которая отражена на рисунке 11.

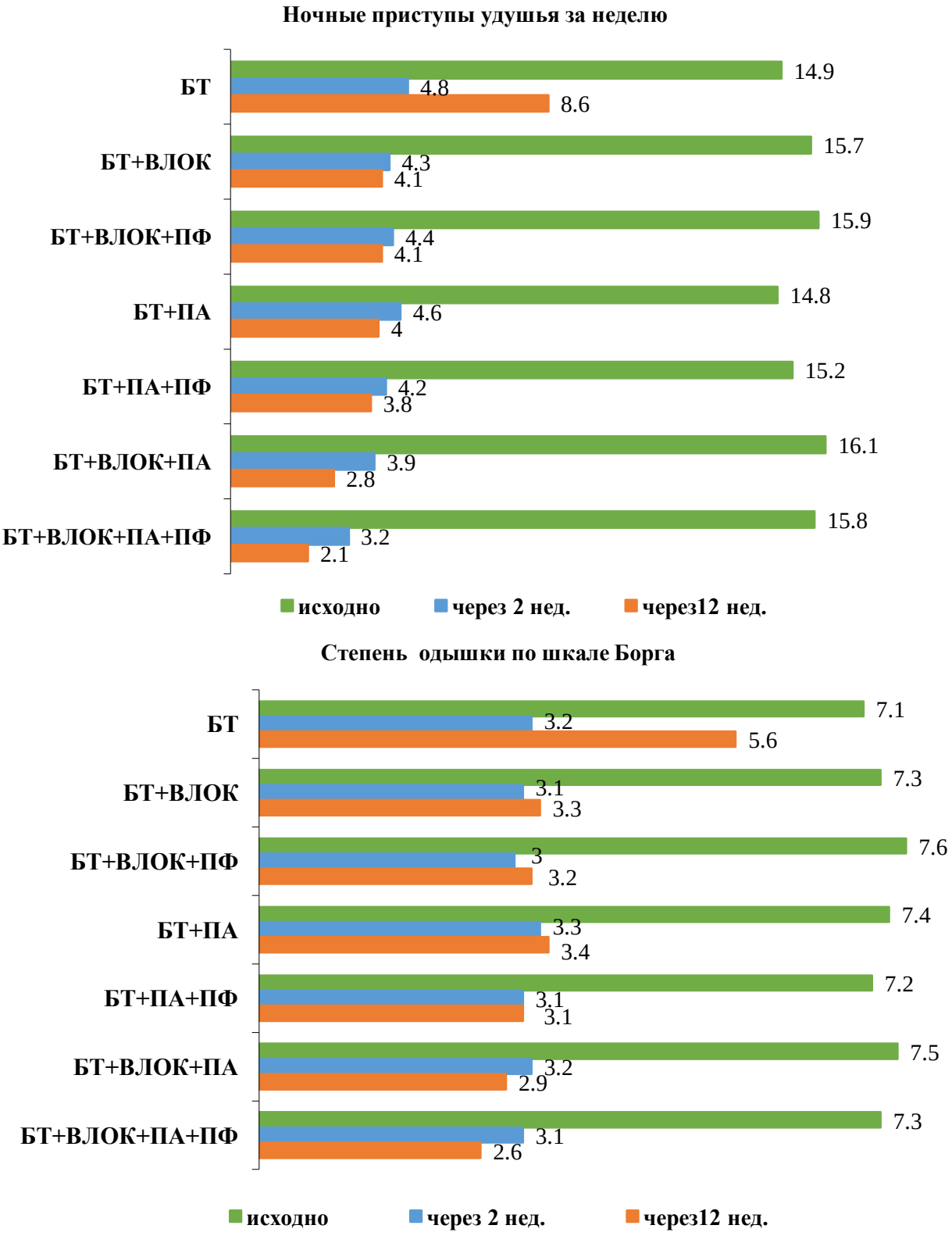



Рисунок 11 - Динамика клинических показателей в различных терапевтических группах

В контрольной группе, получившей только базисную терапию, клинические показатели через 12 недель начали значительно ухудшаться по отношению ко 2-й неделе так, например, оценка выслушиваемых хрипов увеличилась на 90,9% ($p<0,05$), ночные приступы удушья стали чаще на 79,2% ($p<0,001$), дневные - на 111,1% ($p<0,001$), прием симпатомиметиков увеличился на 72,2% ($p<0,05$), степень дыхательной недостаточности по шкале Борга стала выше на 75% (н/д).

В качестве клинического анализа лечения стероидозависимой БА неконтролируемого течения приводим клинический пример.

***Клинический пример № 1.*** Больная К., 46 лет находилась на стационарном лечении 7 койко/дней с диагнозом: персистирующая бронхиальная астма тяжелой степени тяжести, неконтролируемого течения. Стероидозависимая форма. Обострение. ДН II ст. Артериальная гипертензия II ст. Риск III ст.

При поступлении больная предъявляет жалобы на приступы удушья с высокой частотой 7-9 раз в сутки, ночные приступы до 2-4 раз за ночь, нарушения сна, кашель с трудноотделяемой мокротой, одышка в покое с затрудненным выдохом.

Основные анамнестические данные: длительность заболевания БА – 8 лет, тяжелая степень астмы диагностирована 4 года назад, за последний год - шестое обострение. В течение последних 5 лет постоянно принимает преднизолон в дозе 10-30 мг в сутки, ингаляционные кортикостероидные препараты (принимает не регулярно), $\beta_2$-агонисты короткого действия (до 10-12 раз в сутки).

Объективные данные: общее состояние больной тяжелое. Тяжесть обусловлена бронхоспастическим синдромом (дыхательной недостаточностью). Положение ортопноэ. Выраженный цианоз. В легких жесткое дыхание, сухие хрипы по всем легочным полям ЧДД – 30 в мин.

Лабораторные данные: В анализе крови – эозинофилия – 10%, СОЭ – 10 мм/час. В анализе мокроты – астматическая триада.

Исследование показателей тромбоцитарного гемостаза: ИАТ - 58,8%, СА - 0,027 ед.экстинкц./мин, СИАТ - 64,3%, ИДТ – 10,1%, ФВ - 128,4%, ГАТ - 10,6 с, РПДФ - 104,6 мкг/мл, РФМК - 15,8 мкг/мл.

ПОЛ и АОС: ДК – 12,3 усл. ед./мл, МДА – 1,32 нМ/мг ОЛ, ШО – 0,051 усл.ед., СОД – 13,9 усл. ед./мл/мин. Показатели активности фагоцитов: НСТ-тест – 11,9%, ЦИК – 86,3 усл. ед.

Инструментальное обследование: ПСВ – 38% от должной величины. Колебания ПСВ в течение 1 недели – 35,6%, $ОФВ_{0,5}$ - 51,2%, $ОФВ_1$ – 53,2%, ЖЕЛ – 68,4%, ФЖЕЛ – 69,2%, ПОС – 46,8%, $МОС_{25}$ – 41,4,3%, $МОС_{50}$ – 40,2%, $МОС_{75}$ – 42,1%.

Назначено лечение: серетид 50/250 мкг через ингалятор со спейсером по 2 дозы 2 раза в день, р-р дексаметазоном по схеме: 1-сутки – 20 мг; 2-сутки – 16 мг; 3-сутки – 8 мг, на 4-е сутки перевели на таблетки преднизолона – 40 мг в сутки (в дальнейшем назначена альтернирующая схема в течении 5-ти месяцев), р-р эуфиллин 2,4%-10,0 в/в как на физрастворе, оксигенотерапия - вентолин через небулайзер по требованию (муколитики, препарат кальция). Выписалась в удовлетворительном состоянии.

Через 2 недели от начала лечения состояние больной без ухудшения Жалоб активных не предъявляет, сохраняется умеренная одышка во время физических нагрузок, приступов удушья после выписки не отмечала. Продолжает принимать преднизолон 40 мг в сутки по альтернирующей схеме, серетид 50/250 мкг по 2 дозы 2 раза в день и по требованию сальбутамол 100 мкг (в среднем 2-3 раза).

Исследование показателей тромбоцитарного гемостаза: ИАТ – 53,9%, СА - 0,025 ед.экстинкц./мин, СИАТ – 61,2%, ИДТ – 14,2%, ФВ – 112,8,%, ГАТ – 13,8 с, РПДФ – 81,3 мкг/мл, РФМК - 10,4 мкг/мл.

ПОЛ и АОС: ДК – 8,1 усл. ед./мл, МДА – 0,91 нМ/мг ОЛ, ШО – 0,050 усл.ед., СОД – 17,9 усл. ед./мл/мин.

Показатели активности фагоцитов: НСТ-тест – 12,9%, ЦИК – 80,2 усл. ед.

Показатели ПСВ составляют 74% от должного, ее колебания за последнюю неделю - 19%. При повторном осмотре, т.е. через 12 недель от начатого лечения,

клиническая картина значительно изменилась. За этот период больная отмечает 3 обострения приступов удушья, которые вновь участились до 5-6 раз в сутки, ночью постоянно до 1-2 раз, прием сальбутамола не контролирует до 7-8 раз в сутки.

Исследование показателей тромбоцитарного гемостаза: ИАТ – 55,1%, СА - 0,027 ед.экстинкц./мин, СИАТ – 64,1%, ИДТ – 13,2%, ФВ – 123,9,%, ГАТ – 10,8 с, РПДФ – 92,7 мкг/мл, РФМК - 13,0 мкг/мл.

ПОЛ и АОС: ДК – 7,2 усл. ед./мл, МДА – 1,2 нМ/мг ОЛ, ШО – 0,051 усл.ед., СОД – 19,1 усл. ед./мл/мин.

Показатели активности фагоцитов: НСТ-тест –13,4%, ЦИК –81,6 усл. ед. Показатели ПСВ составляют 58% от должного, ее колебания за последнюю неделю - 34%.

Таким образом, в результате клинического анализа течения заболевания, при лечении только базисной терапией показана ее эффективность только в течении короткого времени (2 недели), как клинических показателей, так и показателей гемостаза, ПОЛ, АОС и иммунного статуса, но через 12 недель данные показатели заметно ухудшились.

Совершенно противоположнная клиническая картина наблюдалась в основных группах, где данные показатели оставались в прежней динамике, а в некоторых группах продолжала улучшаться, как в группе, получавшей ВЛОК с ПА, так и ВЛОК, ПА с ПФ.

Итак, в группе, получившей ВЛОК с ПА, степень выслушиваемых хрипов по отношению ко 2-й неделе уменьшилась на 22,2% (н/д), частота ночных приступов удушья сократилась на 28,2% (н/д), дневных - на 21,4% (н/д), прием симпатомиметиков сократился на 3,2% (н/д), степень дыхательной недостаточности по шкале Борга стал ниже на 9,4% (н/д); в группе, получившей ВЛОК, ПА с ПФ - на 33,7%, 34,4%, 30,8%, 3,3%, 16,1% (н/д).

Таким образом, эффективность терапии с применением экстракорпоральных методов лечения, таких как ВЛОК и ПА, а так же сочетание их с пентоксифиллином, позволяет добиться стойкого клинического улучшения

на более длительное время и даже дальнейшего улучшения некоторых клинических показателей, что подтверждает корреляционную взаимосвязанность между патогенетическим механизмом и позволяет рекомендовать в дальнейшем для лечения больных со стероидозависимой БА неконтролируемого течения.

Наряду с клинической картиной, выявлены аналогичные изменения и со стороны функциональных показателей, а именно функции внешнего дыхания ПСВ, ее вариабельности и данных компьютерной спирографии.

В таблице 21 представлены результаты анализа состояния ФВД по данным мониторирования ПСВ с помощью индивидуальных пикфлоуметров, где отражена динамика средней величины ПСВ и ее колебаний в течение 6-ти месяцев.

Таблица 21 - Динамика ФВД по данным пикфлоуметрического анализа в различных терапевтических группах

| **Терапевтические группы** | **Средняя величина ПСВ, %** | | | | **Колебания ПСВ, %** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **исходно** | **2 нед.** | **12 нед.** | **6 мес.** | **исходно** | **2 нед.** | **12 нед.** | **6 мес.** |
| БТ, n=35 | 53,3±4,8 | 72,2±5,2** | 64,3±5,1 | 56,3±4,9 | 27,2±3,1 | 18,3±2,4* | 23,2±2,9 | 26,1±3,2 |
| БТ+ВЛОК, n=14 | 51,4±4,7 | 73,6±5,1** | 74,3±5,3** | 64,4±4,5 | 29,1±3,3 | 17,3±2,3** | 17,1±2,4** | 21,3±3,1 |
| БТ+ВЛОК+ПФ, n=14 | 52,9±4,8 | 75,2±5,6** | 76,4±5,8** | 66,8±5,9 | 27,9±3,2 | 17,8±2,1* | 17,6±2,5* | 20,3±3,1 |
| БТ+ПА, n=16 | 49,5±4,8 | 70,2±6,1* | 72,1±6,8** | 63,1±5,6 | 29,2±3,4 | 18,2±2,4* | 18,3±2,6* | 19,1±2,9* |
| БТ+ПА+ПФ, n=16 | 53,4±4,9 | 72,4±6,3* | 73,2±6,8* | 67,5±5,9* | 27,4±2,9 | 17,6±2,3* | 17,4±2,4* | 19,0±2,5* |
| БТ+ВЛОК+ПА, n=14 | 50,8±4,5 | 71,4±5,4** | 75,3±5,6** | 74,2±5,8**# | 28,4±3,3 | 17,9±2,6* | 17,1±2,2** | 18,7±2,7* |
| БТ+ВЛОК+ПА+ПФ, n=15 | 52,1±4,9 | 73,8±5,6** | 76,9±6,1** | 78,4±6,7**# | 27,1±3,2 | 17,3±2,5* | 16,2±2,1** | 16,4±2,8* |

Примечание - различия с исходным показателем достоверны: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$; различия с соответствующим показателем базисной терапии достоверны: # - $p<0,05$

Повышение среднего уровня ПСВ и снижение ее колебаний у больных БА, получившие только базисную терапию, было только в течение 2-х недель на 35,5% ($p<0,01$) и 32,7% ($p<0,05$), в дальнейшем, то есть, через 12 недель и 6 месяцев, данные показатели имели тенденцию к ухудшению по отношению с данными 2-й недели, средняя величина ПСВ уменьшилась на 10,9% (н/д) и на 22% ($p<0,05$), а ее колебания увеличились на 26,7% и 42,6% (н/д). В группе, получившей ВЛОК и ВЛОК с ПФ, показатели ПСВ так же имели тенденцию к улучшению через 2 недели на 43,2% и 42,2% ($p<0,01$), ее колебания на 40,5% ($p<0,01$) и 36,2% ($p<0,05$), но в отличие от группы, получившей базисную терапию, здесь через 12 недель данные показатели оставались стабильными ($p<0,05$ и $p<0,01$). В этих же группах, через 6 месяцев, данные ПСВ начали заметно понижаться по отношению к 12-й недели на 13,3% и 12,6% (н/д), ее колебания увеличились на 24,6% и 15,3% (н/д). Аналогичные данные были получены и в группах, получивших ПА и ПА с ПФ, но следует заметить, что показатели колебаний ПСВ в этих группах, по отношению к исходным данным, оставались достоверно улучшенными и к 6-му месяцу ($p<0,05$, $p<0,01$), а прирост ПСВ к 6-му месяцу был достоверен только в группе, получившей ПА с ПФ ($p<0,05$).

Наиболее стойкие удовлетворительные данные ПСВ и ее колебаний были получены в группах, получивших комбинации ВЛОК с ПА и ВЛОК, ПА с ПФ. Через 2 недели в данных группах показатели ПСВ увеличились на 40,6% и 41,7% ($p<0,01$), ее колебания сократились на 37% и 36,2% ($p<0,05$), к 6-му месяцу данные показатели оставались достоверно улучшенными по отношению исходным, прирост ПСВ на 46,1% и 50,5% ($p<0,01$), ее колебания на 33,7% и 39,4% ($p<0,05$), а по отношению к соответствующим данным группы, получившей только базисную терапию, прирост ПСВ в данных группах был выше на 31,8% и 39,3% ($p<0,05$), а ее колебания - ниже на 28,4% и 37,2% (н/д).

Динамика компьютерной спирографии, которая проводились через 12 недель, подтверждает полученные данные пикфлоуметрического исследования, таблица 22.

Таблица 22 - Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных стероидозависимой БА в зависимости от применяемой терапии (через 12 недель)

| Терапевтические группы | Показатель | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **$ОФВ_{0,5}$, %** | | **$ОФВ_1$, %** | | **ПОС, %** | | **$МОС_{25}$, %** | |
| | **исходно** | **12 нед.** | **исходно** | **12 нед.** | **исходно** | **12 нед.** | **исходно** | **12 нед.** |
| БТ, n=35 | 52,1±4,4 | 60,3±4,7 | 53,2±4,6 | 61,1± 5,1 | 49,2±4,6 | 56,3±4,8 | 44,1±3,9 | 53,8±4,3 |
| БТ+ВЛОК, n=14 | 53,2±4,5 | 66,3±4,9 | 49,2±4,1 | 68,9± 5,4** | 48,3±4,4 | 63,2±5,1* | 43,9±3,8 | 60,8±5,1 * |
| БТ+ВЛОК+ПФ n=14 | 52,8±4,5 | 68,1±5,0* | 48,3±4,2 | 69,2± 5,6** | 47,6±4,3 | 64,6±5,2* | 44,8±3,4 | 62,2± 5,2** |
| БТ+ПА, n=16 | 50,3±4,3 | 65,1±4,8* | 51,4±4,4 | 67,3± 5,8* | 47,9±4,5 | 62,4±5,1* | 42,0±3,7 | 60,8± 5,0** |
| БТ+ПА+ПФ, n=16 | 53,1±4,4 | 69,1±5,1* | 48,6±4,3 | 71,2± 5,7** | 48,5±4,1 | 65,1±5,8* | 43,2±4,0 | 63,2± 5,1** |
| БТ+ВЛОК+ ПА, n=14 | 49,3±4,1 | 69,4±5,2** | 50,4±4,3 | 72,1± 6,1** | 47,3±4,2 | 68,5±5,9** | 44,5±3,9 | 66,8± 5,3** |
| БТ+ВЛОК+ ПА+ПФ, n=15 | 50,8±4,4 | 70,1±5,4* | 51,2±4,8 | 73,5± 6,0** | 48,2±4,6 | 70,2±6,1** | 42,8±3,6 | 69,3± 5,4** |

Продолжение таблицы 22

| Терапевтические группы | Показатель | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **$МОС_{50}$, %** | | **$МОС_{75}$, %** | | **ЖЕЛ, %** | | **ФЖЕЛ, %** | |
| | **исходно** | **12 нед.** | **исходно** | **12 нед.** | **Исходно** | **12 нед.** | **исходно** | **12 нед.** |
| БТ, n=35 | 44,1±3,9 | 51,2±4,0 | 41,2±4,1 | 51,8±4,9 | 44,1±3,9 | 51,2±4,0 | 41,2± 4,1 | 51,8±4,9 |
| БТ+ВЛОК, n=14 | 43,5±3,8 | 57,4± 4,1* | 42,1±4,2 | 57,9±5,3* | 43,5±3,8 | 57,4±4,1* | 42,1± 4,2 | 57,9±5,3* |
| БТ+ВЛОК+ПФ, n=14 | 42,8±3,6 | 59,4± 4,2** | 40,6±4,3 | 59,2±5,4* | 42,8±3,6 | 59,4± 4,2** | 40,6± 4,3 | 59,2±5,4* |
| БТ+ПА, n=16 | 43,5±3,7 | 58,2± 4,3* | 41,6±4,3 | 57,2±5,2* | 43,5±3,7 | 58,2±4,3* | 41,6± 4,3 | 57,2±5,2* |
| БТ+ПА+ПФ, n=16 | 42,6±4,0 | 60,3± 4,5** | 43,4±4,3 | 60,1±5,6* | 42,6±4,0 | 60,3± 4,5** | 43,4± 4,3 | 60,1±5,6* |
| БТ+ВЛОК+ ПА, n=14 | 43,1±3,5 | 63,4± 4,8** | 42,3±4,2 | 62,1±5,9* | 43,1±3,5 | 63,4± 4,8** | 42,3± 4,2 | 62,1±5,9* |
| БТ+ВЛОК+ ПА+ПФ, n=15 | 42,9±3,9 | 64,3± 5,0** | 41,3±4,4 | 63,1± 5,7** | 42,9±3,9 | 64,3± 5,0** | 41,3± 4,4 | 63,1± 5,7** |
| Примечание - различия с исходным показателем достоверны: * -p<0,05; ** - p<0,01 | | | | | | | | |

Итак, в группе, получившей только базисную терапию, через 12 недель уровень $ОФВ_{0,5}$ повысился на 15,7%, $ОФВ_1$ на 14,8%, ПОС на 14,4%, $МОС_{25}$ на 22%, $МОС_{50}$ на 16,1%, $МОС_{75}$ на 25,7%, ЖЕЛ на 8,3% и ФЖЕЛ на 9,4%, все показатели не достоверны.

У пациентов, получивших ВЛОК и ВЛОК с ПФ, данные ФВД выглядели достовернее, так показатель $ОФВ_{0,5}$ повысился на 24,6% (н/д) и 29% (p<0,05), $ОФВ_1$ на 40% и 43,3 (p<0,01), ПОС на 30,8% и 35,7% (p<0,05), $МОС_{25}$ на 38,5% и 38,8 (p<0,05, p<0,01), $МОС_{50}$ на 31% и 38,8% (p<0,05, p<0,01), $МОС_{75}$ на 37,5% и

45,8% (p<0,05), ЖЕЛ на 13,7% и 13,2% (н/д) и ФЖЕЛ на 17,6% и 20,8% (н/д). Похожие данные были получены и в группах, получивших, наряду с базисной терапией, ПА и ПА с ПФ.

Наиболее значительные изменения ФВД были в группах, где применялась комбинация ВЛОК с ПА и ВЛОК, ПА с ПФ, а показатель ФЖЕЛ был достоверно выше только в группе, где применялись ВЛОК, ПА с ПФ - на 29,3% (p<0,05).

Для оценки отдаленных результатов, нами проведен анализ частоты обострений заболевания, количество госпитализаций и потребности в системных глюкокортикоистероидах в течение года, так же проведена оценка степени контролируемости.

Как оказалось, в течение года наиболее большое количество обострений зарегистрировано в контрольной группе, получившей только базисную терапию (таблица 23).

Таблица 23 - Анализ частоты обострений и повторных госпитализаций в различных терапевтических группах в течение года

| **Терапевтические группы** | **Частота обострений** | **Повторные госпитализации** |
|---|---|---|
| БТ, n=35 | 10,3±1,5 | 3,8±0,7 |
| БТ+ВЛОК, n=14 | 8,1±1,3 | 2,6±0,5 |
| БТ+ВЛОК+ПФ, n=14 | 7,6±1,1 | 2,3±0,5 |
| БТ+ПА, n=16 | 8,0±1,3 | 2,5±0,4 |
| БТ+ПА+ПФ, n=16 | 7,2±1,2 | 1,6±0,3* |
| БТ+ВЛОК+ ПА, n=14 | 5,1±0,9* | 1,4±0,2* |
| БТ+ВЛОК+ПА+ПФ, n=15 | 4,7±0,8* | 1,1±0,2* |
| Примечание - различия с показателями группы, получавшей БТ, достоверны: * - p<0,05 | | |

В целом, по группам больных, частота обострений, в сравнении с группой получившей только базисную терапию, была ниже, так, в группах, где применялся ВЛОК и ВЛОК с ПФ - на 21,4% и 26,2% (н/д), ПА и ПА с ПФ - на 22,3% и 30,1% (н/д), и в группе ВЛОК с ПА и ВЛОК, ПА с ПФ данные были достоверны - 50,5% и 54,4%, (p<0,05). По частоте повторных госпитализаций данные имели пропорционально близкие значения с частотой обострений, если

в группе, получившей только базисную терапию, среднее количество госпитализаций за год было 3,8±0,7, то в группах, где применялся ВЛОК и ВЛОК с ПФ - реже на 31,6% и 39,5% (н/д), ПА и ПА с ПФ - на 34,2% (н/д) и 57,9% ($p<0,05$) и в группах ВЛОК с ПА и ВЛОК, ПА с ПФ - на 63,2% и 71,1% ($p<0,05$).

Таким образом, применяемые методы лечения позволяют добиться сокращения числа обострений и снизить потребность в повторных госпитализациях в течение года.

Как упоминалось выше, при выписке из стационара больные также продолжали принимать противовоспалительную терапию: ИГКС с начальной дозой 2000 мкг/сутки, системные стероиды - преднизолон в индивидуальной дозировке (15-30 мг/сут), в последующем с переходом на альтернирующую терапию через 4 недели, которая заключалась в приеме стероидов по схеме:

- 3 суток - принимает, 4 суток – не принимает (2 мес);
- 3 суток – принимает, 7 суток – не принимает (1,5 мес);
- 3 суток – принимает, 2 недели – не принимает (1,5 мес)

с последующей отменой под контролем лечащего врача или Астма-центра. Всего данный этап занимал 5 месяцев. В течение года лечения и наблюдения нам удалось добиться снижения дозировки системных глюкокортикоидов, а в некоторых случаях - полностью их отменить (таблица 24).

Таблица 24 - Динамика суточной дозы системных глюкокортикостероидов в различных терапевтических группах в течение года

| **Терапевтические группы** | **Доза системных ГКС, мг/сут** | | | **Отмененные СГКС (количество больных)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | исходно | 6 месяцев | 12 месяцев | абс. | % |
| БТ, n=35 | 17,3±2,0 | 9,8±0,9*** | 14,3±1,9 | 4 | 11,4 |
| БТ+ВЛОК, n=14 | 16,1±1,9 | 7,4±0,6*** | 10,8±1,2* | 2 | 14,3 |
| БТ+ВЛОК+ПФ, n=14 | 19,2±2,3 | 6,3±0,5*** | 8,9±0,9*** | 3 | 21,4 |
| БТ+ПА, n=16 | 17,9±2,2 | 7,8±0,7*** | 9,6±1,0** | 4 | 25 |
| БТ+ПА+ ПФ, | 19,7±2,4 | 6,1±0,6*** | 7,3±0,8***# | 5 | 33,3 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| n=16 | | | | | |
| БТ+ВЛОК+ПА, n=14 | 18,8±2,1 | 6,0±0,6*** | 6,8±0,7***# | 7 | 50 |
| БТ+ВЛОК+ПА+ ПФ, n =15 | 19,3±2,2 | 5,9±0,5*** | 6,2±0,6***## | 8 | 53,3 |
| Примечание - различия с исходными показателями достоверны: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; различия с соответствующим показателем группы, получавшей БТ, достоверны: # - p<0,05; ## - p<0,01 | | | | | |

Как видно из таблицы 24, через 6 месяцев лечения удалось добиться снижения суточной дозы преднизолона во всех группах с достоверными данными. Так, в группе, получившей только базисную терапию, доза системных ГКС снизилась на 43,4%, ВЛОК и ВЛОК с ПФ - на 54% и 67,2%, ПА и ПА с ПФ - на 56,4% и 69%, ВЛОК с ПА и ВЛОК, ПА с ПФ - на 68,1% и 69,4% (p<0,001, в всех группах). Через год показатели суточной дозы системных гормонов начали увеличиваться во всех группах, но с различной выраженностью, так, в группе, получившей только базисную терапию, доза системных ГКС, по отношению к 6-му месяцу, возросла на 45,9%, ВЛОК и ВЛОК с ПФ - на 45,9% и 41,3%, ПА и ПА с ПФ - на 23,1% и 19,7%, ВЛОК с ПА и ВЛОК, ПА с ПФ - на 13,3% и 5,1%. Тем не менее, по отношению к исходным данным, через год доза системных ГКС оставалась достоверно ниже во всех основных группах, кроме группы, получившей только базисную терапию.

Наши наблюдения над контролем стероидозависимой БА в течение года показали, что степень контролируемости БА была различна в зависимости от применяемой терапии (таблица 25).

Таблица 25 - Степень контролируемости стероидозависимой БА неконтролируемого течения в различных терапевтических группах в течение года

| **Терапевтические группы** | **Степень контроля БА** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **неконтролируе-мая** | | **частично контролируемая** | | **контролируемая** | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| БТ, n=35 | 27 | 77,1 | 7 | 20 | 1 | 2,9 |
| БТ+ВЛОК, n=14 | 9 | 64,3 | 4 | 28,6 | 1 | 7,1 |
| БТ+ВЛОК+ПФ, n=14 | 8 | 57,2 | 5 | 35,7 | 1 | 7,1 |
| БТ+ПА, n=16 | 8 | 50 | 7 | 43,75 | 1 | 6,25 |
| БТ+ПА+ПФ, n=16 | 7 | 43,75 | 7 | 43,75 | 2 | 12,5 |
| БТ+ВЛОК+ПА, n=14 | 6 | 42,85 | 6 | 42,85 | 2 | 14,3 |
| БТ+ВЛОК+ПА+ ПФ, n =15 | 5 | 33,3 | 7 | 46,7 | 3 | 20 |

Как видно из таблицы, наименьший процент, где удалось добиться полного контроля в группе, получившей только базисную терапию 2,9%, в группах, где применялось в лечении ВЛОК и ВЛОК с ПФ - выше почти в 2,5 раза, ПА и ПА с ПФ - в 2 и 4,5 раза, ВЛОК с ПА и ВЛОК, ПА с ПФ - в 5 и 7 раз. Подобные данные получены по отношению степени частичного контроля, так, в группе, получившей только базисную терапию, количество больных составляло 7 (20%), в группах, где применялось в лечении ВЛОК и ВЛОК с ПФ - выше почти в 1,5 и 1,8 раза, ПА и Па с ПФ - в 2,2 раза, ВЛОК с ПА и ВЛОК, ПА с ПФ - в 2,1 и 2,3 раза. Соответственно, количество больных, оставшихся с неконтролируемым течением, будет выше в группе, получившей только базисную терапию.

Тест по контролю над астмой (АСТ), в котором отражались 5 основных вопросов, характеризующих бальную оценку клинических симптомов в течение 4-х недель (максимальная оценка - 25 баллов), на которые отвечали сами пациенты, показал, что в целом средний балл был выше в основных группах, чем в сравнительной базисной терапии. Так, где применялся ВЛОК и ВЛОК с ПФ на 33,1% и 42,6% (н/д), ПА на 37% и (н/д) и достоверные в группе ПА+ПФ 44,1%, ВЛОК+ПА и ВЛОК+ПА+ПФ на 51,2% и 74% (**p**<0,05), рисунок 12. Таким образом, оценка контроля над астмой в АСТ-тесте показала, что контролируемость достоверно выше в группах, где применялся, наряду с базисной терапией, комплекс лечения (ВЛОК+ПА и ВЛОК+ПА+ПФ).

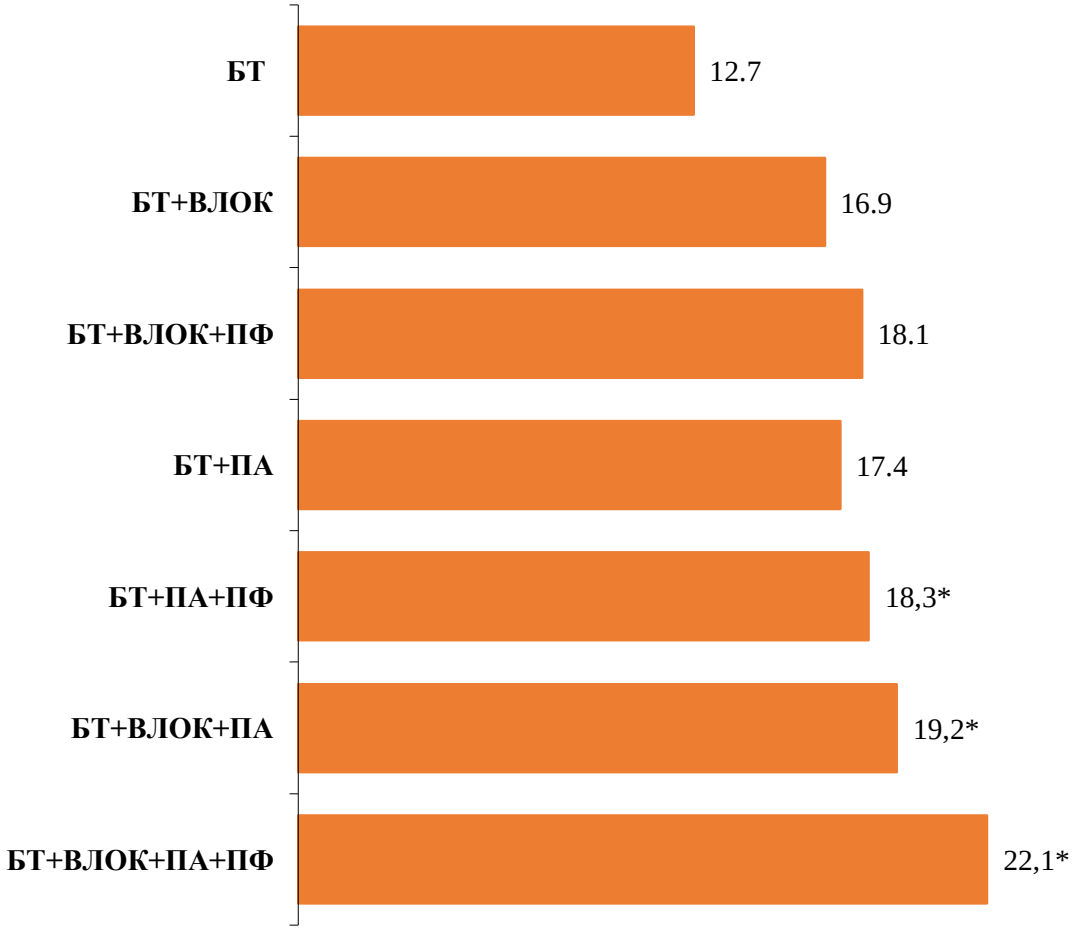



Рисунок 12 - Оценка контроля по АСТ-тесту в различных терапевтических группах, баллы

Если учесть тот факт, что при исследовании AIRE (Rabe, 2000) было достигнуто 5% контроля БА с различной степенью тяжести, то наши результаты показали весьма не плохой показатель, учитывая течение и тяжесть заболевания данной категории больных. В качестве клинического анализа лечения персистирующей БА тяжелой степени, неконтролируемого течения приводим клинический пример.

***Клинический пример № 2.*** Больная М., 29 лет находилась на стационарном лечении 11 койко/дней с диагнозом: персистирующая бронхиальная астма тяжелой степени, неконтролируемого течения. Стероидозависимая форма. Обострение. ДН II-III ст.

При поступлении больная предъявляла жалобы на приступы удушья с высокой частотой 6-8 раз в сутки, ночные приступы до 2-3 раз за ночь, нарушение сна, кашель с трудноотделяемой мокротой.

Основные анамнестические данные: длительность заболевания БА – 5 лет, тяжелая степень астмы диагностирована 2 года назад, за последний год - четвертое обострение. В течение последних 2 лет постоянно принимает преднизолон в дозе 10-20 мг в сутки, ингаляционные кортикостероидные препараты (1000-1500 мкг в сутки), $\beta_2$-агонисты короткого действия (до 8-10 раз в сутки).

Объективные данные: общее состояние больной тяжелое. Тяжесть обусловлена бронхоспастическим синдромом (дыхательной недостаточностью). Выраженный цианоз. В легких жесткое дыхание, сухие хрипы по всем легочным полям ЧДД – 32 в мин.

Лабораторные данные: В анализе крови – эозинофилия – 6%, СОЭ – 15 мм/час. В анализе мокроты – астматическая триада. Исследование показателей тромбоцитарного гемостаза: ИАТ - 57,9%, СА - 0,028 ед.экстинкц./мин, СИАТ - 65,8%, ИДТ – 9,9%, ФВ - 134,8%, ГАТ - 10,3 с, РПДФ - 101,3 мкг/мл, РФМК - 15,1 мкг/мл. ПОЛ и АОС: ДК – 12,5 усл. ед./мл, МДА – 1,28 нМ/мг ОЛ, ШО – 0,056 усл.ед., СОД – 14,7 усл. ед./мл/мин. Показатели активности фагоцитов: НСТ-тест – 12,1%, ЦИК – 89,1 усл. ед.

Инструментальное обследование: ПСВ – 51% от должной величины. Колебания ПСВ в течение 1 недели – 39,8%, $ОФВ_{0,5}$ - 53,8%, $ОФВ_1$ - 55,3%, ЖЕЛ - 72,7%, ФЖЕЛ - 71,2, ПОС - 51,0%, МОС25 - 47,3%, $МОС_{50}$ - 44,9%, $МОС_{75}$ - 43,2%.

Назначено лечение: Серетид 50/250 мкг через ингалятор со спейсером по 2 дозы 2 раза в день, р-р дексаметазоном по схеме: 1-сутки – 20 мг; 2-сутки – 16 мг; 3-сутки – 8 мг, на 4-е сутки перевели на таб. преднизолон – 20 мг в сутки (в дальнейшем назначена альтернирующая схема в течение 5-ти месяцев), вентолин через небулайзер по требованию, р-р пентоксифиллина 100 мг в/в кап. на физ. растворе (№3), затем переведена на таблетки пентоксифиллина 100 мг по 1

таблетке 3 раза в день (2 мес). Из экстракорпоральных методов лечения получила 3 сеанса ПА и 5 сеансов ВЛОК. Выписалась в удовлетворительном состоянии. В течение года у больной было всего 7 эпизодов предприступного состояния, которые больная самостоятельно купировала, обострений не было, на 6-й месяц (после альтернирующей схемы) отменен преднизолон, доза серетида составила 25/250 мкг по 1 дозе 2 раза в день, показатель ПСВ 92% от должной величины, недельные колебания ПСВ 12%. Данной больной удалось достигнуть полного контроля над БА, сроком на год.

Таким образом, в результате клинического анализа течения заболевания показана высокая эффективность экстракорпоральных методов лечения (ВЛОК и ПА) с ангиопротектером пентоксифиллин при стероидозависимой БА неконтролируемого течения, выражающаяся в улучшении функции внешнего дыхания и состояния больной, снижении потребности в бронходилататорах короткого действия, снижении дозы или отмене системных ГКС.

Итак, при суммации всех показателей (лабораторных и клинико-функциональных), можно выявить прямую корелляционную зависимость между показателями патогенетического механизма (сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, ПОЛ, антиоксидантным статусом и иммунной системой) и динамикой клинико-функциональных проявлений в различных группах, в зависимости от применяемой терапии.

В целом результаты проведенного анализа клинического течения подчеркивают высокую эффективность применения экстракорпоральных методов лечения (внутривенного лазерного облучения крови и лечебного плазмафереза) и сочетания их с пентоксифиллином как на стационарном этапе, так и в дальнейшем, при амбулаторном лечении и наблюдении в течение 12-ти месяцев. Достигнутое улучшение, заключающееся в улучшении клинических показателей, показателей ФВД, снижении частоты обострений и повторных госпитализаций, уменьшении потребности в $\beta_2$-агонистах короткого действия и системных ГКС, позволяет рекомендовать их, а также в комбинации при лечении стероидозависимой БА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные аспекты патогенеза и терапии стероидозависимой бронхиальной астмы не ограничиваются традиционными подходами, предусматривающими патогенетическую роль обструктивного синдрома. Одной из важнейших задач современной пульмонологии является обеспечение контроля над БА, что особенно актуально при тяжелом течении заболевания (89).

Необходим не только этиопатогенетический подход к терапии, но и поиск факторов, способствующих развитию и прогрессированию болезни. Особую важность приобретает изучение сопутствующей патологии, оценка ее связи с основным заболеванием. Выявлены взаимосвязи сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, липидного метаболизма, антиоксидантной системы и иммунореактивности, способствующие усугублять клиническое течение БА (126).

Продолжается разработка методов, обеспечивающих коррекцию данных изменений, влияющих на патогенетический механизм течения БА. Одним из таких методов является лазеротерапия и лечебный плазмаферез. Уже доказано, что данные методы лечения, с использованием ВЛОК и ПА, влияют на коррекцию окислительно-восстановительных процессов, воздействуют на систему гемостаза, иммунную систему и микроциркуляцию.

Существуют данные, что в практической медицине, с целью уменьшения агрегационной функции тромбоцитов, используют препарат пентоксифиллин (трентал), который относится к группе (ангиопротектеров, спазмалитиков, антиагрегантов), установлено, что пентоксифиллин принимает активное участие в снижении агрегации и адгезии тромбоцитов, эритроцитов, повышении уровня активности плазминогена и плазмина, антитромбина III, снижении фибриногена в плазме крови, уровня антиплазмина, антитрипсина и макроглобулина. Его действие на реологические свойства крови, связаны за счет увеличения скопления цАМФ, которые находятся в тромбоцитах, а также АТФ - в эритроцитах (127–129).

В нашем исследовании был проведен клинико-эпидемиологический анализ структуры заболеваемости, течения и особенностей лечения больных тяжелой формой БА. Выявлено, что заболеваемость тяжелой БА ежегодно возрастала, в конце 2015 года стала по численности наряду со средней степени БА - 72,9% составляла стероидозависимая форма. Среди повторно госпитализированных - 16,6% больных, через отделение интенсивной терапии прошло 6,1% больных, 0,51% составила летальность от тяжелых форм БА.

Системные ГКС применялись в 100% случаев у больных БА тяжелого течения, из них на первом месте предпочтение отдавалось парентеральной форме преднизолона 68,3%, 28,9% больных принимали дексаметазон и всего в 2,8% случаев назначался преднизолон per.os. Исходя из того, что дексаметазон чаще всего назначался при неэффективности преднизолона, можно сделать вывод, что почти треть больных БА тяжелого течения были резистентные к данному препарату. Среди ингаляционных ГКС у больных с тяжелым течением БА предпочтение отдавалось беклометазону дипропионату в 60,4%, фликсотиду - в 22,3% и комбинированному ИГКС - в 17,4% случаев.

Среди группы ингаляционных бронходилататоров мы заметили, что больным БА с сопутствующим ХОБЛ, назначался чаще беродуал (тиотропия бромид+фенотерол) - 19,4%, что подтверждает его эффективность у данной категории больных. Естественно, в первую очередь назначались $\beta_2$-агонисты короткого действия (вентолин, сальбутамол), затем - пролонгированного действия (серевент). Контролируемость течения больных БА тяжелого течения при поступлении в стационар, выявила, что все обследованные данной категории являются больными БА с неконтролируемым течением.

Для выявления патогенетической роли сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, ПОЛ, АОС и некоторых показателей иммунной системы, нами обследовано 124 больных стероидозависимой бронхиальной астмой неконтролируемого течения, средний возраст которых составил 51,5±6,2 года, из них мужчин 76 (61,3%), женщин 48 (38,7%). Группу сравнения составили 30 больных БА тяжелого течения без наличия стероидозависимости, сопоставимых

по полу и возрасту с основной группой обследованных. При сравнительной характеристике данных клинико-функциональных и лабораторных показателей между больными БА без наличия стероидозависимости и стероидозависимой было выявлено:

- степень нарушения функции внешнего дыхания по данным спирографического исследования выше в группе у больных БА со стероидозависимостью из достоверных показателей снижение $МОС_{25}$ на 27,6%, $МОС_{50}$ на 26,3% и $МОС_{75}$ на 26,8 ($p<0,05$), а по показателям ПСВ было выявлено, что, несмотря на более низкие его средние значения, по сравнению с группой БА без стероидозависимости - на 12,4% (н/д), степень колебаний ПСВ оказалась так же ниже на 11,6% (н/д), данные подтверждают степень морфологических изменений в стенке бронхов и более тяжелую обструкцию;

- по показателям сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выявлено, что агрегационная функция тромбоцитов в значительней степени выше у больных, принимающих системные глюкокортикостероиды, из них достоверные показатели ИАТ на 8,9%, СИАТ на 10,7% ($p<0,05$), а фактор Виллебранда, отражающий степень эндотелиальной дисфункции, - на 24,7% ($p<0,01$). Эти различия объясняются тем, что, возможно, у больных с БА, принимающих гормоны, степень повышения необратимой агрегации выше и снижение скорости обратимой агрегации кровяных пластинок ниже;

- из различий показателей ПОЛ и АОС у СЗБА и БА тяжелого течения без стероидозависимости, так же обращает на себя внимание выраженность нарушений в группе со СЗБА. Из показателей, характеризующих достоверность данных, выявлены повышение ДК (на 38,4%, $p<0,05$) и снижение активности СОД на 22,5% ($p<0,05$);

- аналогичные изменения выявлены и при исследовании показателей иммунореактивности. Степень их нарушения у больных СЗБА была выше, но данные не достоверные.

Наибольшие взаимосвязывающие показатели выявлены в сосудисто-тромбоцитарном звене положительно достоверные внутри систем между ИАТ: с

СИАТ (r=0,41), РФМК (r=0,46), ФВ (r=0,64), РПДФ (r=0,54); между СИАТ: с РФМК (r=0,51), РПДФ (r=0,33), ФВ (r=0,43); отрицательные между ИАТ и ГАТ (r=-0,65); СИАТ: с ГАТ (r=-0,55), С показателями ФВД положительные между ИАТ: с ПСВ колебаниями (r=0,38), СИАТ: с ПСВ колебаниями (r=0,32), РФМК: с ПСВ колебаниями (r=0,33), ФВ: с ПСВ колебаниями (r=0,68); отрицательные между ИАТ: с ПСВ (r=-0,35), $ОФВ_1$ (r=-0,45), ЖЕЛ (r=-0,36); СИАТ: с ПСВ (r=-0,38), $ОФВ_1$ (r=-0,65), ЖЕЛ (r=-0,37); РФМК: с ПСВ (r=-0,67), $ОФВ_1$ (r=-0,55), ЖЕЛ (r=-0,51); ФВ: с ПСВ (r=-0,32), $ОФВ_1$ (r=-0,36), ЖЕЛ (r=-0,37); РПДФ: с ПСВ (r=-0,34).

Внутри системы липопероксидации и антиоксидантной защиты положительные взаимосвязи выявлены между ДК и МДА (r=0,45). Отрицательные: МДА и СОД (r=-0,41), ДК и СОД (r=-0,64). С показателями ФВД положительные: ДК с колебаниями ПСВ (r=0,53), СОД с ПСВ (r=0,40), СОД и $ОФВ_1$ (r=0,37), СОД и ЖЕЛ (r=0,31). Отрицательные между: ДК и ЖЕЛ (r=-0,34), СОД и ПСВ колебания (r=-0,33), МДА и ПСВ (r=-0,38).

Между показателями ЦИК и НСТ-тестом, отражающими иммунную активность, выявлена отрицательная взаимосвязь (r=-0,34). Положительные корреляционные взаимосвязи с показателями ФВД выявлены между НСТ-тестом и ЖЕЛ (r=0,62), НСТ-тестом и ПСВ (r=0,51), НСТ-тестом и $ОФВ_1$ (r=0,71). Отрицательные между: ЦИК и ПСВ (r=-0,32), ЦИК и $ОФВ_1$ (r=-0,65), НСТ-тестом и ПСВ колебаниями (r=-0,52).

Таким образом, при тяжелом течении стероидозависимой бронхиальной астмы степень нарушения клинико-функциональных и лабораторных показателей значительно выше, чем у больных БА, не получающих стероидные гормоны. Вероятнее всего, степень нарушения патогененических звеньев зависит клинического течения БА, чем тяжелее процесс заболевания, тем выраженные нарушения патогенетических механизмов.

Выявленная корреляционная взаимосвязь между показателями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, липопероксидации, АОС, иммунной системы и клинико-функциональными данными подтверждает тот факт, что данные

изменения имеют значение в патогенезе стероидозависимой БА. Полученные данные, несомненно, требуют подхода рациональной терапии с позиции патогенетических изменений, влияющие непосредственно на данные системы.

С целью коррекции патогенетических изменений, нами была проведена сравнительная терапия на основе динамики клинико-функциональных показателей, показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, липопероксидации, антиоксидантной защиты и иммунной системы, в процессе лечения с применением внутривенного лазерного облучения крови, лечебного плазмафереза и антиагреганта пентоксифиллина в различных комбинациях:

- I группа (контрольная) - получала только базисную терапию;
- II группа - БТ + ВЛОК;
- III группа - БТ + ВЛОК + ПФ;
- IV группа - БТ + ПА;
- V группа - БТ + ПА + ПФ;
- VI группа - БТ + ВЛОК + ПА;
- VII группа - БТ + ВЛОК + ПА + ПФ.

Все лабораторные исследования проводились трижды: при поступлении в стационар, через 2 недели и через 12 недель. По результатам лечения и наблюдения выяснилось, что в целом показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза через 2 недели улучшалась во всех группах, вероятнее всего, это связано с применением глюкокортикостероидов, известно, что их действие обусловлено снижением воспалительного процесса, в свою очередь, это приводит к ремиссии заболевания и снижению агрегационной функции тромбоцитов.

Степень их снижения была различна в зависимости от применяемой терапии. Через 2 недели наиболее лучшие показатели были в группах где применялась БТ+ВЛОК+ПА и БТ+ВЛОК+ПА+ПФ, затем в группах БТ+ВЛОК, БТ+БЛОК+ПФ и БТ+ПА+ПФ. В группе, где применялась БТ+ПА, данные показатели были ниже, вероятнее механическое удаления плазмы ухудшает реологические свойства крови, и компенсаторные механизмы не успевают

восстановиться за короткое время. Но в V-й группе, где дополнительно применялся пентоксифиллин, нам удалось достоверно снизить агрегационную функцию тромбоцитов.

Через 12 недель данные показатели в контрольной группе вновь стали ухудшаться. Наиболее лучшие показатели оставались в VII-й и VI-й группах, в остальных данные сохранялись прежние как через 2 недели. Следует отметить, что в группе, где применялся только ПА, показатели гемостаза так же заметно улучшились, а где применялось только ВЛОК с базисной терапией, данные показатели вновь стали ухудшаться.

В основных группах, где применялся пентоксифиллин, заметна разница показателей в лучшую сторону. Таким образом, следует отметить, что для коррекции сосудисто-тромбоцитарных нарушений следует применять ВЛОК (действие только на раннем этапе), пентоксифиллин, комбинации ВЛОК+ПФ, ВЛОК+ПА+ПФ. ПА целесообразнее применять в сочетании с пентоксифиллином.

Оценка показателей ПОЛ и АОС через 2 недели при применении различных схем терапии показала, что так же наилучшие данные были отмечены также в группах 6 и 7, где степень достоверности выявлялась по отношению с соответствующей группой контроля. Так же лучшие результаты показала терапия при применении ВЛОК и ВЛОК с пентоксифиллином.

В группе, где применялся только ПА, сильно не отличалась от группы контроля, а где применялся с пентоксифиллином - показатели достоверно отличались. Вероятнее всего, данные ПОЛ и АОС взаимосвязаны с сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, что выявлено при корреляционных расчетах и данный механизм дополняет друг друга. Через 12 недель данные продукты ПОЛ и АОС в группе контроля начинают регрессировать, что не характерно в основных группах.

Подобная лабораторная картина выявлена и по отношению показателей иммунореактивности. Следует отметить, что уже через 2 недели в группе, где применялся ПА и ПА с пентоксифиллином, данные показатели были лучше в

сравнении с группой, где применялся ВЛОК, данное обстоятельство выявляет тот факт, что ПА в большей степени влияет именно на иммунную систему. Во всех группах действие пентоксифиллина, сопровождалось усилением действия других препаратов.

Оценка основных клинико-функциональных показателей при воздействии различных схем терапии, показала, что среди групп 6 и 7 так же выявились наиболее наилучшие показатели, в других группах (основных) достоверных различий не выявлено, но в сравнении с контрольной группой данные выглядели в значительной лучшей степени. Это обстоятельство еще раз подтверждает о патогенетических корреляционных взаимосвязей. Конечно, отмена системных ГКС у больных, принимающих их длительное время, является очень сложной задачей. Одним из таких путей является перевод системных ГКС на ингаляционные формы. В нашем исследовании ИГКС назначались с первых дней лечения, с индивидуальной дозировкой начиная с 2000 мкг/сут. во всех группах. Результаты исследования через 12 месяцев показали, что наиболее эффективными схемами терапии является ПА с пентоксифиллином, ПА с ВЛОК, ПА с ВЛОК и ПФ, именно в этих группах было достоверное снижение дозы по отношению к контрольной группе на 49% $p<0,05$, 52,4% $p<0,05$ и 56,6% $p<0,01$.

Как известно целью лечения больных БА является контроль над заболеванием. Данный аспект нами оценивался через год после начатого лечения по критериям контролируемости и по АСТ-тесту, разработанному QualityMetric Incorporated. Наилучший контроль над заболеванием по АСТ-тесту был, достигнут в группе, где применялась комбинация ПА+ПФ, ПА+ВЛОК, ПА+ВЛОК+ПФ, $p<0,05$.

Исходя из полученных результатов лечения, влияющих на ряд патогенетических изменений и клиническую динамику, нами предлагается концептуальная модель патогенетической терапии (рисунок 13).




Рисунок 13 - Рациональные схемы патогенетической терапии в зависимости от их нарушений

На данном рисунке показаны рациональные программы патогенетической терапии, основаные на воздействии различных систем (сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, ПОЛ, АОС, иммунитета) и клинико-функциональные показатели.

Так, при изменениях показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, наиболее рациональной схемой терапии является применение БТ+ВЛОК+ПФ и БТ+ВЛОК только на раннем этапе, так как его влияние через 12 недель снижается.

На улучшение показателей ПОЛ, АОС эффективнее воздействуют схемы БТ+ВЛОК+ПФ, БТ+ВЛОК и БТ+ПА+ПФ, при иммунных нарушениях терапия с применением БТ+ПА и БТ+ПА+ПФ. Комплексная терапия с применением БТ+ВЛОК+ПА и БТ+ ВЛОК+ПА+ПФ улучшает, в целом, показатели всех систем (сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, ПОЛ, АОС и иммунитета), что позволяет повысить контроль над заболеванием.

Проведённое исследование позволило сформировать целостное представление о клинико-патогенетических особенностях бронхиальной астмы у госпитализированных пациентов пульмонологического профиля, с выделением клинически и прогностически наиболее значимой группы — пациентов со стероидозависимым вариантом течения заболевания. Полученные данные подтверждают, что бронхиальная астма остаётся одной из ведущих причин госпитализации.

В рамках работы достигнута основная цель исследования, заключающаяся в комплексной оценке клинико-функционального состояния пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой и выявлении системных патофизиологических механизмов, определяющих тяжесть и неконтролируемое течение заболевания. Установлено, что данная категория больных характеризуется выраженной клинической нестабильностью, высокой частотой обострений, значительным числом госпитализаций и низким уровнем контроля заболевания по критериям GINA.

Особое внимание уделено функциональному состоянию дыхательной системы. Показано, что у пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой отмечаются более выраженные нарушения бронхиальной проходимости по сравнению с больными без стероидозависимости, что подтверждается снижением показателей МОС25, МОС50 и МОС75. Несмотря на отсутствие статистически значимого снижения ПСВ, выявленное уменьшение её вариабельности отражает формирование стойких структурных изменений бронхиальной стенки. Это позволяет рассматривать данные изменения как

проявление ремоделирования дыхательных путей с формированием частично необратимой бронхиальной обструкции.

Существенным результатом исследования является выявление выраженных нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой. Повышение агрегационной активности тромбоцитов, увеличение уровня факторов, отражающих эндотелиальную дисфункцию и коагуляционную активность, свидетельствует о формировании протромботического состояния. Данные изменения могут рассматриваться как один из патогенетических механизмов поддержания хронического воспаления и прогрессирования заболевания.

Дополнительно установлено, что у данной категории пациентов наблюдается дисбаланс системы «липопероксидация–антиоксидантная защита», проявляющийся увеличением уровня продуктов перекисного окисления липидов и снижением активности ключевых ферментов антиоксидантной системы. Это указывает на развитие оксидативного стресса как одного из ведущих универсальных механизмов повреждения тканей при тяжёлой бронхиальной астме.

Отдельно следует отметить выявленные нарушения иммунологической реактивности, выражающиеся в снижении функциональной активности нейтрофилов и изменении показателей неспецифического клеточного иммунитета. Совокупность полученных данных подтверждает наличие иммунной дисрегуляции, которая в сочетании с гемостазиологическими и оксидативными нарушениями формирует системный патологический процесс.

Научно значимым результатом исследования является установление корреляционных взаимосвязей между клинико-функциональными показателями и лабораторными маркерами различных систем. Выявленные ассоциации между показателями функции внешнего дыхания, уровнями маркеров гемостаза, иммунного статуса и оксидативного стресса подтверждают мультисистемный характер патогенеза стероидозависимой бронхиальной астмы. Это позволяет

рассматривать заболевание не только как локальную патологию дыхательных путей, но и как системный воспалительно-метаболический процесс.

Особое практическое значение имеет оценка эффективности комплексной терапии, включающей базисное противовоспалительное лечение в сочетании с эфферентными методами (плазмаферез, внутривенное лазерное облучение крови) и применением пентоксифиллина. Полученные результаты демонстрируют выраженное положительное влияние данного терапевтического подхода на основные клинико-лабораторные показатели. Отмечено снижение частоты обострений и госпитализаций, улучшение функциональных параметров дыхания, уменьшение потребности в системных глюкокортикостероидах и увеличение числа пациентов, у которых возможно снижение или отмена гормональной терапии.

Следует подчеркнуть, что улучшение лабораторных показателей (гемостаз, антиоксидантная система, иммунный статус) указывает на патогенетическую обоснованность применения комплексного подхода, направленного не только на контроль симптомов, но и на коррекцию системных нарушений. Это особенно важно в контексте ведения пациентов с тяжёлыми формами заболевания, у которых стандартная терапия часто оказывается недостаточно эффективной.

Таким образом, главным итогом проведённого исследования является обоснование концепции системного характера стероидозависимой бронхиальной астмы, при которой ключевую роль играют взаимосвязанные нарушения дыхательной, гемостатической, иммунной и оксидативной систем. В целом результаты исследования имеют как теоретическую, так и практическую значимость, расширяют современные представления о патогенезе тяжёлой бронхиальной астмы и создают основу для совершенствования диагностических и лечебных стратегий в клинической практике.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ


1. Global Initiative for Asthma - GINA. https://ginasthma.org/
2. Hall S, Agrawal DK. Key Mediators in the Immunopathogenesis of Allergic Asthma. Int Immunopharmacol. 2014; 23(1):316.
3. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Respir Res. 2023 Dec 1;24(1).
4. Asthma. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma
5. Vinnikov D, Raushanova A, Mukatova I, Nurpeissov T, Kushekbayeva A, Toxarina A, et al. Asthma control in Kazakhstan: need for urgent action. BMC Pulm Med. 2023 Jan 7;23(1):7.
6. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. Lancet. 2023 Mar 11;401(10379):858–73.
7. GINA. Difficult-to-treat & severe asthma pocket guide. 2024. https://ginasthma.org/now-available-2024-diagnosis-and-management-of-difficult-to-treat-severe-asthma-guide/
8. Yash srivastav BPKJSASMIA. Handling The Asthmatic State: A Succinct Overview. Int J Pharm Sci. 2024;02(03):1007–14.
9. Yuan L, Tao J, Wang J, She W, Zou Y, Li R, et al. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. eClinicalMedicine. 2025 Feb 1;80:103051.
10. Reuter S, Stassen M, Taube C. Mast Cells in Allergic Asthma and Beyond. Yonsei Med J. 2010 Nov;51(6):797.
11. Yue M, Hu M, Fu F, Ruan H, Wu C. Emerging Roles of Platelets in Allergic Asthma. Front Immunol. 2022 Apr 1;13:846055.
12. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and Hemorheology. Annu Rev Fluid Mech. 2005;37:43–69.

13. Marwick JA, Ito K, Adcock IM, Kirkham PA. Oxidative stress and steroid resistance in asthma and COPD: pharmacological manipulation of HDAC-2 as a therapeutic strategy. Expert Opin Ther Targets. 2007 Jun;11(6):745–55.
14. Lewis BW, Ford ML, Rogers LK, Britt RD. Oxidative Stress Promotes Corticosteroid Insensitivity in Asthma and COPD. Antioxidants (Basel, Switzerland). 2021 Aug 24;10(9):1335.
15. Adenuga D, Caito S, Yao H, Sundar IK, Hwang JW, Chung S, et al. Nrf2 deficiency influences susceptibility to steroid resistance via HDAC2 reduction. Biochem Biophys Res Commun. 2010 Dec 17;403(3–4):452–6.
16. Tan C, Xuan L, Cao S, Yu G, Hou Q, Wang H. Decreased Histone Deacetylase 2 (HDAC2) in Peripheral Blood Monocytes (PBMCs) of COPD Patients. PLoS One. 2016 Jan 1;11(1):e0147380.
17. Moskvin SV, Khadartsev AA. Methods of effective low-level laser therapy in the treatment of patients with bronchial asthma (literature review). BioMedicine. 2020;10(1):1.
18. Silva VR, Marcondes P, Silva M, Villaverde AB, Castro-Faria-Neto HC, Vieira RP, et al. Low-level laser therapy inhibits bronchoconstriction, Th2 inflammation and airway remodeling in allergic asthma. Respir Physiol Neurobiol. 2014 Apr 1;194(1):37–48.
19. Ellingsen I, Florvaag E, Andreassen AH, Iversen BM, Irgens Å, Matre R. Plasmapheresis in the treatment of steroid-dependent bronchial asthma. Allergy. 2001;56(12):1202–5.
20. Bambauer R, Jutzler GA, Micka K, Austgen M, Schlimmer P, Trendelenburg F. Drug-resistant bronchial asthma successfully treated with plasma exchange. J Clin Apher. 1984;2(2):200–5.
21. Venkatesan P. 2025 GINA report for asthma. Lancet Respir Med. 2025 Aug;13(8):e41–2.
22. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004 May;59(5):469–78.

23. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health. 2012;12(1).
24. Why asthma still kills The National Review of Asthma Deaths (NRAD). 2014; Available from: www.rcplondon.ac.uk/nrad
25. Bystritskaya E V., Bilichenko TN. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. PULMONOLOGIYA. 2022;32(5):651–60.
26. Чучалин А.Г. РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА Руководство. ПульмоМеди. Москва; 2024. 734 p.
27. Brittle asthma: a separate clinical phenotype of asthma?; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11370504/
28. Visca D, Ardesi F, Centis R, Pignatti P, Spanevello A. Brittle Asthma: Still on Board? Biomedicines. 2023 Nov 17;11(11).
29. Graziani E, Petroianni A, Terzano C. Brittle asthma. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004 Jul;8(4):135–8.
30. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Oct 15;170(8):836–44.
31. Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, Milan SJ, Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane database Syst Rev. 2015 Nov 24 ;2015(11).
32. Evidence for action. 2003;
33. Braman SS. The Global Burden of Asthma. Chest. 2006 Jul 1 ;130(1):4S-12S.
34. Beasley R, Bruce P, Houghton C, Hatter L. The ICS/Formoterol Reliever Therapy Regimen in Asthma: A Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Mar 1;11(3):762-772.e1.
35. Dubin S, Patak P, Jung D. Update on Asthma Management Guidelines. Mo Med. 2024 Sep 1;121(5):364.

36. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. Lancet (London, England). 2018 Jan 27 [cited 2026 Jan 29];391(10118):350–400.
37. Moin M, Moin M. Asthma Control Challenges: Global and National Perspectives. J Compr Pediatr 2013 43. 2013 Aug 10;4(3):127-8.e19770.
38. Esteban-Gorgojo I, Antolín-Amérigo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. J Asthma Allergy. 2018;11:267.
39. Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, Iwanaga T. Influence of cigarette smoking on airway inflammation and inhaled corticosteroid treatment in patients with asthma. Allergy asthma Proc. 2016 Jul 1;37(4):e50–8.
40. Zheng X, Guan W, Zheng J, Ye P, Liu S, Zhou J, et al. Smoking influences response to inhaled corticosteroids in patients with asthma: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2012 Nov;28(11):1791–8.
41. Xie Y, Abel PW, Casale TB, Tu Y. T helper 17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2021 Feb 1;149(2):467.
42. Bhavsar P, Chang P, Michaeloudes C, Chung F. Corticosteroid insensitivity in severe asthma: impaired nuclear translocation of glucocorticoid receptor in airway smooth muscle cells. Clin Transl Allergy. 2013 May 3;3(Suppl 1):O6.
43. Xie Y, Abel PW, Casale TB, Tu Y. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2022 Feb 1;149(2):467–79.
44. Lewis BW, Ford ML, Khan AQ, Walum J, Britt RD. Chronic Allergen Challenge Induces Corticosteroid Insensitivity With Persistent Airway Remodeling and Type 2 Inflammation. Front Pharmacol. 2022 Apr 11;13.
45. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Apr 14;175(8):783–90.
46. Kupryś-Lipińska I, Dębowski T, Palczyński C, Hożejowski R, Lacwik P, Kuna P. Impact of smoking on asthma control with extrafine beclomethasone/formoterol: post hoc analysis of a prospective cohort study. J Asthma. 2025;62(11):1853–61.

47. Yue M, Hu M, Fu F, Ruan H, Wu C. Emerging Roles of Platelets in Allergic Asthma. Front Immunol. 2022 Apr 1;13:846055.
48. Johansson MW. Seeing Is Believing: Extravascular Platelet Recruitment in Asthma and Allergic Inflammation. Am J Respir Cell Mol Biol. 2021 May 1;64(5):521–2.
49. Bazan-Socha S, Mastalerz L, Cybulska A, Zareba L, Kremers R, Zabczyk M, et al. Impaired fibrinolysis and lower levels of plasma α2-macroglobulin are associated with an increased risk of severe asthma exacerbations. Sci Reports 2017 71. 2017 Sep 8;7(1):11014-.
50. Matthay MA, Clements JA. Coagulation-dependent mechanisms and asthma. J Clin Invest. 2004 Jul 1;114(1):20–3.
51. Aldakheel FM, Alruwaili ZA, Alduraywish SA, Alshammary AF, Mateen A, Syed R, et al. Immune cell ratio and coagulation markers in assessing prognosis of asthma: a cross-sectional study from Saudi Arabia. Front Immunol. 2023;14.
52. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Platelet-activating factor (PAF): a review of its role in asthma and clinical efficacy of PAF antagonists in the disease therapy. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2008 May 14;2(1):72–6.
53. Silva IS, Almeida AD, Lima Filho ACM, Fernandes-Braga W, Barra A, Oliveira HMC, et al. Platelet-activating factor and protease-activated receptor 2 cooperate to promote neutrophil recruitment and lung inflammation through nuclear factor-kappa B transactivation. Sci Rep. 2023 Dec 1;13(1).
54. Ishino T, Oda T, Kawasumi T, Takemoto K, Nishida M, Horibe Y, et al. Severe Type 2 Inflammation Leads to High Platelet-Activating-Factor-Associated Pathology in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps—A Hierarchical Cluster Analysis Using Bulk RNA Barcoding and Sequencing. Int J Mol Sci 2024, Vol 25. 2024 Feb 9;25(4).
55. Ahmed DS, Dabour S, Khashaba R, Emad S, Abdelazim E, Ch MBB, et al. Effect of Asthma Exacerbation on Blood Coagulation Compared with Stable State in Children Running title: Asthma Exacerbation effect on Blood Coagulation in Children.

56. Pitchford S, Cleary S, Arkless K, Amison R. Pharmacological strategies for targeting platelet activation in asthma. Curr Opin Pharmacol. 2019 Jun 1;46:55–64.
57. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. Am J Rhinol Allergy. 2016 Nov 1;30(6):407–13.
58. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. Eur Respir J. 2006 Jul;28(1):219–42.
59. Bowler RP, Crapo JD. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(3):349–56.
60. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. Chest. 2013;144(1):266–73.
61. Sahiner UM, Birben E, Erzurum S, Sackesen C, Kalayci O. Oxidative stress in asthma. World Allergy Organ J. 2011;4(10):151–8.
62. Comhair SAA, Erzurum SC. Redox control of asthma: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal. 2010 Jan 1;12(1):93–124.
63. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct Target Ther. 2017;2.
64. Leem JH, Kim JH, Lee KH, Hong YC, Lee KH, Kang D, et al. Asthma attack associated with oxidative stress by exposure to ETS and PAH. J Asthma. 2005 Jul 1;42(6):463–7.
65. Dworski R. Oxidant stress in asthma. Thorax. 2000;55 Suppl 2(Suppl 2).
66. Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Relation of oxidant-antioxidant imbalance with disease progression in patients with asthma. Ann Thorac Med. 2012 Oct;7(4):226–32.
67. Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, Raj HG. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2003 Jan 1;111(1):72–8.
68. Andrianjafimasy M, Zerimech F, Akiki Z, Huyvaert H, Le Moual N, Siroux V, et al. Oxidative stress biomarkers and asthma characteristics in adults of the EGEA study. Eur Respir J. 2017;50(6):1701193.

69. Footitt J, Mallia P, Durham AL, Eugene Ho W, Trujillo-Torralbo MB, Telcian AG, et al. Oxidative and nitrosative stress and histone deacetylase-2 activity in exacerbations of COPD. Chest. 2016 Jan 1;149(1):62–73.
70. Kleniewska P, Pawliczak R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. Biomed Pharmacother. 2017 Oct 1;94:100–8.
71. Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T. Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2008 Oct;26(4):339–62.
72. Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, Raby K, Dixey P, Adcock IM, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. Mol Aspects Med. 2022 Jun 1;85:101026.
73. Bowler RP. Oxidative stress in the pathogenesis of asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2004;4(2):116–22.
74. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J. 2012;5(1):9–19.
75. Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: Antioxidants as a therapeutic strategy. Pharmacol Ther. 2006 Aug;111(2):476–94.
76. Biswas SK, Rahman I. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. Mol Aspects Med. 2009 Feb;30(1–2):60–76.
77. Cho YS, Moon HB. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2010 Jul 1;2(3):183–7.
78. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. Eur Respir J. 2006 Jun 30;28(1):219–42.
79. Sim S, Choi Y, Park HS. Immunologic Basis of Type 2 Biologics for Severe Asthma. Immune Netw. 2022 Dec 1;22(6).
80. Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, Pat Y, Ardicli S, Li M, et al. Type 2 immunity in allergic diseases. Cell Mol Immunol 2025 223. 2025 Feb 17;22(3):211–42.
81. Gohal G, Moni SS, Bakkari MA, Elmobark ME. A Review on Asthma and

Allergy: Current Understanding on Molecular Perspectives. J Clin Med. 2024 Oct 1;13(19).

82. Olsthoorn SEM, van Krimpen A, Hendriks RW, Stadhouders R. Chronic Inflammation in Asthma: Looking Beyond the Th2 Cell. Immunol Rev. 2025 Mar 1;330(1).
83. Harker JA, Lloyd CM. T helper 2 cells in asthma. J Exp Med. 2023 Jun 5;220(6).
84. León B, Ballesteros-Tato A. Modulating Th2 Cell Immunity for the Treatment of Asthma. Front Immunol. 2021 Feb 10;12.
85. Domingo C, Busse WW, Hanania NA, Ertugrul M, Millette LA, Maio-Twofoot T, et al. The Direct and Indirect Role of IgE on Airway Epithelium in Asthma. Allergy. 2025 Apr 1;80(4):919–31.
86. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? Respir Res. 2018 Jun 8;19(1).
87. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy J V. The Cytokines of Asthma. Immunity. 2019 Apr 16;50(4):975–91.
88. Иммуноглобулин Е: что такое, от чего зависит и о чем говорит уровень IgE. https://remedium.ru/doctor/allergology/Immunoglobulin-E-chto-takoe-ot-chego-zavisit-i-o-chem-govorit-uroven-IgE/
89. Asthma update: GINA 2025 Guidelines - IPU. https://ipu.ie/ipu-review-article/asthma-update-gina-2025-guidelines/
90. Skolnik N, Yawn BP, Correia de Sousa J, Vázquez MMM, Barnard A, Wright WL, et al. Best practice advice for asthma exacerbation prevention and management in primary care: an international expert consensus. NPJ Prim Care Respir Med. 2024 Dec 1;34(1):39.
91. Schleich F, Oppenheimer JJ, Brusselle G, Heaney LG, Busse WW, Lugogo NL, et al. Asthma in the Biologics Era: Should Oral Corticosteroid Therapy Be Relegated to History? J Allergy Clin Immunol Pract. 2025 Jul 1;13(7):1559–68.
92. Menzies-Gow AN, Price DB. Clinical Remission in Severe Asthma: How to Move From Theory to Practice. Chest. 2023 Aug 1;164(2):296–8.

93. Imam SF, Zafar S, Oppenheimer JJ. Single maintenance and reliever therapy in treatment of asthma exacerbations. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2022 Dec 1;129(6):703–8.
94. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Gul N, Gibbs M, et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma controL (GOAL) study. Allergy. 2008 Jul;63(7):932–8.
95. Galli SJ, Gaudenzio N, Tsai M. Mast Cells in Inflammation and Disease: Recent Progress and Ongoing Concerns. Annu Rev Immunol. 2020 Apr 26;38:49–77.
96. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: Impact on asthma morbidity and mortality. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(6):937–44.
97. Castro-Rodriguez JA. Corticosteroids in acute asthma care in children: what, why, and when. Expert Opin Pharmacother. 2026 Jan 29;1–3.
98. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3).
99. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane database Syst Rev. 2000 Jan 22;(2):CD000195.
100. Beasley R, Harper J, Bird G, Maijers I, Weatherall M, Pavord ID. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma. Time for a New Therapeutic Dose Terminology. https://doi.org/101164/rccm201810-1868CI. 2019 Jun 14;199(12):1471–7.
101. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). http://thorax.bmj.com/
102. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014 Dec 12;111(50).
103. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(6 Pt 2).
104. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al.

Лечение тяжелой бронхиальной астмы: рекомендации Европейского респираторного общества и Американского торакального общества. Пульмонология. 2021;31(3):272–95.

105. Kornthatchapong K, Chatchairatanavej N, Chormai N, Srivilaithon W, Limjindaporn C, Saiphoklang N, et al. Nebulised high-dose corticosteroids as add-on therapy for adults with asthma exacerbation: a randomised controlled trial. Emerg Med J. 2025 Jan 21;42(2):91–7.
106. Castro-Rodriguez J, Pincheira M, Escobar-Serna D, Sossa-Briceño M, Rodriguez-Martinez C. Adding nebulized to systemic corticosteroids for acute asthma in children: a meta-analysis. Authorea Prepr. 2020 May 13; https://www.authorea.com/doi/pdf/10.22541/au.158938572.26304408/v1
107. Nathan C. Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. Nat Rev Immunol. 2006 Mar;6(3):173–82.
108. Syabbalo N. Severe Neutrophilic Asthma: Pathogenesis and Treatment. J Thorac Dis Cardiothorac Surg. 2022 Jan 15;3(1):01–13.
109. Severe Neutrophilic Asthma: Pathogenesis and Treatment. Available from: https://www.researchgate.net/publication/357859395_Severe_Neutrophilic_Asthma_Pathogenesis_and_Treatment
110. Bleecker ER, Al-Ahmad M, Bjermer L, Caminati M, Canonica GW, Kaplan A, et al. Systemic corticosteroids in asthma: A call to action from World Allergy Organization and Respiratory Effectiveness Group. World Allergy Organ J. 2022 Dec 1;15(12).
111. Chung KF. Diagnosis and Management of Severe Asthma. Semin Respir Crit Care Med. 2018 Feb 1;39(1):91–9.
112. Hashimoto S. Comprehensive treatment of patients with glucocorticoid-dependent severe asthma; https://dare.uva.nl
113. M. Adcock I, Marwick J, Casolari P, Contoli M, Fan Chung K, Kirkham P, et al. Mechanisms of corticosteroid resistance in severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Curr Pharm Des. 2010 Dec 19;16(32):3554–73.
114. Wenzel SE. Glucocorticoid Insensitive Asthma. Allergy Front Ther Prev.

2009;133–44.

115. Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M, et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: Ponente trial. ERJ Open Res. 2019 Jul 1;5(3).
116. Faria N, Costa MI, Fernandes AL, Fernandes A, Fernandes B, Machado DC, et al. Biologic Therapies for Severe Asthma: Current Insights and Future Directions. J Clin Med. 2025 May 1;14(9):3153.
117. Okuducu YK, Kinane TB. Biologic Therapies in Severe Asthma: Current Landscape, Clinical Evidence, and Future Directions. Curr Pediatr Reports 2025 131. 2025 Dec 28;13(1):38
118. Rigonato-Oliveira NC, Brito AA De, Vitoretti LB, De Cunha Moraes G, Gonçalves T, Herculano KZ, et al. Effect of Low-Level Laser Therapy (LLLT) in Pulmonary Inflammation in Asthma Induced by House Dust Mite (HDM): Dosimetry Study. Int J Inflam. 2019. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015955/
119. Low-level laser therapy as a supplementary treatment in patients with moderate to severe persistent asthma. https://www.epistemonikos.org/es/documents/f5f6bd58ee2782e456353aff4c1d0f004e90b57d?utm_source=chatgpt.com
120. Pacholczak-Madej R, Kuszmiersz P, Iwaniec T, Zaręba L, Zarychta J, Walocha JA, et al. Endothelial Dysfunction and Pentraxin-3 in Clinically Stable Adult Asthma Patients. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31(5):417–25.
121. Chuchalin AG, Григорьевич ЧА, Avdeev SN, Николаевич АС, Aisanov ZR, Рамазанович АЗ, et al. Бронхиальная астма. Российский Аллергологический Журнал. 2021 Dec 14;18(4):40–106.
122. George J, Abel P. Pentoxifylline. xPharm Compr Pharmacol Ref. 2024 Feb 29;1–18.
123. McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. Open Hear. 2016 May 1;3(1).
124. Konrad FM, Neudeck G, Vollmer I, Ngamsri KC, Thiel M, Reutershan J.

Protective effects of pentoxifylline in pulmonary inflammation are adenosine receptor A2A dependent. FASEB J. 2013 Sep;27(9):3524–35.

125. Wójcik-Pszczoła K, Hińcza K, Wnuk D, Kadziołka D, Koczurkiewicz P, Sanak M, et al. Pentoxifylline and its active metabolite lisofylline attenuate transforming growth factor β1-induced asthmatic bronchial fibroblast-to-myofibroblast transition. Acta Biochim Pol. 2016;63(3):437–42.
126. Чучалин А.Г. РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА Руководство. 2024. 668 с.
127. McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. Open Hear. 2016 May 1;3(1):e000365.
128. George J, Abel P. Pentoxifylline. xPharm Compr Pharmacol Ref. 2024 Feb 29;1–18.
129. di Perri T, Carandente O, Vittoria A, Guerrini M, Messa GL. Studies of the clinical pharmacology and therapeutic efficacy of pentoxifylline in peripheral obstructive arterial disease. Angiology. 1984;35(7):427–35.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
**РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**
**АО «ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»**

Б.А. АШИРОВ

# ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ

Монография

**Шрифт: Times New Roman, 13 пунктов**
**Тираж 500 экземпляров**
**Заказ №56**

**Отпечатано в типография «Кызмет»**
**160000, г. Шымкент, ул. Акпан батыр, 7**
**e-mail: kyzmet_kz@mail.ru**