

Поповой Надежды Валерьевны

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.02 – эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Диссертация выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Куделя Любовь Михайловна

доктор медицинских наук, профессор
Бондарь Ирина Аркадьевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Шпагина Любовь Анатольевна

доктор медицинских наук
Рымар Оксана Дмитриевна

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Томск)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2012 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Бронхиальная астма (БА) – одно из самых частых хронических заболеваний лёгких [Чучалин А.Г., 2011], заболеваемость которой по России варьирует от 2,6 % до 20,3 %. Данное заболевание больше распространено среди жителей городского населения, а также среди лиц, живущих в странах с холодным климатом [GINA, 2007]. Инновационные методы диагностики и лечения позволяют достигать раннего выявления БА и контроля над заболеванием [Шпагина Л. А., 2009]. Наряду с БА широко распространенным заболеванием является и патология щитовидной железы, обусловленная проживанием 20 % населения России в йодэндемичных регионах [Герасимов Г. А. и соавт., 2002; Фадеев В. В. и соавт., 2005; Дедов И. И., 2010]. В Сибирском регионе, для которого характерны йододефицитные состояния среди жителей, также широко распространены заболевания щитовидной железы [Селятицкая В. Г. и соавт., 1997; Рымар О. Д., 1999; Сошникова Н. В., 2008]. В лечении БА используются ингаляционные и системные глюкокортикостероиды [Княжеская Н. П., 2003; GINA, 2007; Пальман А. Д., 2009]. Меньшиков Н. В. и соавторы (1997) в своей работе показали, что по мере нарастания степени тяжести и длительности течения БА, уровня гипоксии, длительности лечения глюкокортикостероидами, частота изменения тиреоидной системы возрастает. Другие исследователи выявили, что у больных БА тяжелого течения длительно получавших преднизолон, формируется гипотиреоз [Ландышев Ю. С. и соавт., 2000]. В развитии заболеваний БА и патологии щитовидной железы имеют значение изменения иммунной системы [Демьянов А. В. и соавт., 2003; Зенкина Л. В., 2007; Куделя Л. М. и соавт., 2008; Зуева А. А., 2008]. Между тем многие вопросы по клиническому течению, иммунному статусу и лечению у больных БА, ассоциированной с заболеваниями щитовидной железы, остаются не изученными.

Цель исследования. Оценить особенности течения бронхиальной астмы, ассоциированной с заболеваниями щитовидной железы, и разработать алгоритм

ведения больных с сочетанной патологией.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне структурных и функциональных изменений щитовидной железы.
2. Оценить функциональную способность бронхов с определением обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой в сочетании с различными заболеваниями щитовидной железы.
3. Изучить особенности воспалительного процесса в бронхах по данным бронхологического исследования и цитологических показателей мокроты у больных бронхиальной астмой в сочетании с заболеваниями щитовидной железы.
4. Оценить состояние и выявить особенности цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой в сочетании с заболеваниями щитовидной железы.
5. Разработать алгоритм ведения больных бронхиальной астмой в сочетании с различными заболеваниями щитовидной железы.

Научная новизна результатов исследований. Впервые проведена комплексная оценка клинико-функциональных, иммунологических и воспалительных особенностей течения БА, ассоциированной с заболеваниями щитовидной железы, которая показала, что БА при сочетанной патологии характеризовалась выраженной одышкой, частыми ночными приступами удушья, охриплостью голоса, тремором, выраженной потливостью. При этом у больных с гипотиреозом особенностью БА являлось наличие частого кашля с малым количеством мокроты; у больных с тиреотоксикозом – гормонозависимое течение с частыми обострениями в течение года; у больных на фоне зоба без нарушения функции щитовидной железы – наличие частых как ночных, так и дневных приступов удушья с обильной мокротой слизистого характера, а также частые обострения в течение года.

Выявлено, что у больных БА, ассоциированной с заболеваниями щитовидной железы, преобладал смешанный тип нарушения функции

внешнего дыхания, при чем у больных БА с тиреотоксикозом и с зобом без нарушения функции щитовидной железы отмечены наиболее низкие показатели ЖЕЛ и ФЖЕЛ. Выявлена высокая степень активности эндобронхита у больных БА с гипотиреозом и тиреотоксикозом.

Впервые определены особенности цитокинового профиля у больных БА в сочетании с патологией щитовидной железы. У больных БА и гипотиреозом показатели цитокинового профиля не отличались от показателей больных изолированной БА. Тогда как у больных БА, ассоциированной с тиреотоксикозом, цитокиновый сдвиг характеризовался высоким уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α , а у больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы повышением ИЛ-1 β .

Практическая значимость работы. Взаимоотягивающее течение сочетанной патологии делает необходимым выявление больных БА, имеющих заболевания щитовидной железы. На течение БА влияют гипотиреоз, тиреотоксикоз и зоб без нарушения функции щитовидной железы, способствуя тяжелому и трудноконтролируемому течению, в связи с чем необходим индивидуальный подход в лечении таких больных в зависимости от сочетанной патологии. Выявленные клинические, функциональные, воспалительные и иммунологические особенности БА, ассоциированной с заболеваниями щитовидной железы, позволили разработать алгоритм ведения больных с сочетанной патологией. Полученный алгоритм может быть рекомендован для внедрения в практику врачей-терапевтов, пульмонологов и эндокринологов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Бронхиальная астма, ассоциированная с заболеваниями щитовидной железы, имеет клинические, функциональные и иммунологические особенности течения.

2. Бронхиальная астма, ассоциированная с гипотиреозом, характеризуется выраженной одышкой, ночными приступами удушья, кашлем с малым количеством мокроты, высокой активностью и выраженностью эндобронхита на фоне малоизмененных показателей функции внешнего

дыхания и цитокинового профиля.

3. Бронхиальная астма, ассоциированная с тиреотоксикозом, характеризуется трудноконтролируемым течением за счет частых обострений, тяжести клинических проявлений, низких показателей функции внешнего дыхания, выраженных воспалительных изменений в бронхах, нарушения баланса цитокинового профиля, что обуславливает назначение высоких доз системных глюкокортикостероидов, приводящих к гормонозависимости.

4. Бронхиальная астма на фоне зоба без нарушения функции щитовидной железы характеризуется выраженной одышкой, частыми приступами удушья в любое время суток, кашлем с обильной мокротой, частыми обострениями, а также изменениями показателей функции внешнего дыхания и сдвигом цитокинового профиля.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в практику лечебной работы пульмонологического отделения Новосибирской областной клинической больницы, в практику учебной и научно-исследовательской работы кафедр внутренних болезней лечебного факультета и эндокринологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе **4 научные статьи** – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследований.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов исследований, обсуждения полученных результатов и выводов. Материал изложен на 165 страницах машинописного текста, содержит 4 рисунка и 44 таблицы. Список литературы включает 176 источников (76 отечественных и 100 зарубежных авторов).

Личный вклад автора. Соискателем самостоятельно выполнены отбор и ведение больных в пульмонологическом и эндокринологическом отделениях ГНОКБ. Весь материал комплексных исследований собран, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 14 от 21 мая 2009 года). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Обследовано 129 человек в условиях пульмонологического и эндокринологического отделений на базе Новосибирской областной клинической больницы (главный врач Комаровский Е.А.) (рис. 1).

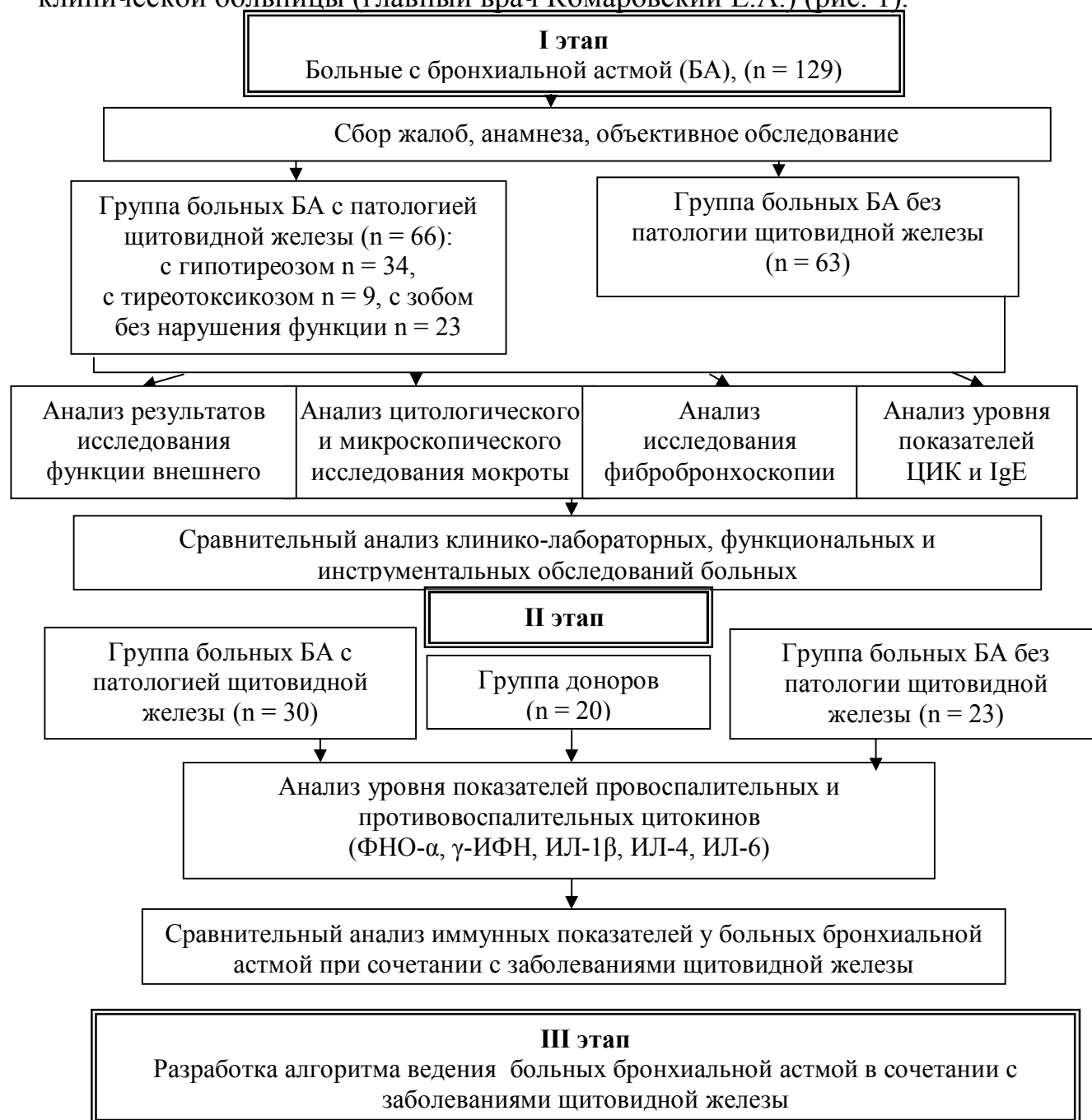


Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения в исследование: установленный диагноз БА у больных в возрасте от 18 до 75 лет; установленный диагноз патологии щитовидной железы в соответствии с классификацией, предложенной Дедовым И.И. (2007). Больные с нарушением функции щитовидной железы были включены при условии компенсации состояния гипотиреоза или тиреотоксикоза на фоне стабильной терапии L-тироксином или тиреостатиками в течении последних 3 месяцев.

Критерии исключения из исследования: возраст пациента до 18 лет и старше 75 лет; нежелание пациента принимать участие в исследовании; наличие тяжелой сопутствующей патологии внутренних органов; наличие онкологических заболеваний, в том числе и онкозаболевания щитовидной железы; заболевания щитовидной железы в декомпенсированном состоянии по функции щитовидной железы, осложнённые сердечной недостаточностью, недостаточностью надпочечников, тиреоидным гепатитом; наличие гнойных осложнений; беременность.

Все больные БА были распределены на две группы: основную группу (группа 1) и группу сравнения (группа 2), (табл.1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных бронхиальной астмой в сочетании с патологией щитовидной железы и без сочетанной патологии

Показатель	группа 1	группа 2
Пол, м/ж	2 / 64	8 / 55
Средний возраст больных, лет	55,24 ± 9	52,22 ± 9,68
Длительность БА, годы	13,4 ± 11,9	8,23 ± 9,9

В основной группе в зависимости от патологии щитовидной железы выделились подгруппы больных, имеющих гипотиреоз, тиреотоксикоз и зоб без функциональных нарушений щитовидной железы. Подгруппу с гипотиреозом (подгруппу 1А) составили 34 больных, подгруппу с тиреотоксикозом (подгруппу 1В) составили 9 больных и подгруппу с зобом без нарушения функции щитовидной железы (подгруппу 1С) составили 23 больных (табл. 2). Больные БА с тиреотоксикозом имели диффузно-токсический зоб; у 11

больных БА с гипотиреозом был диагностирован аутоиммунный тиреоидит и у 5 больных БА – послеоперационный гипотиреоз.

Таблица 2

Характеристика больных бронхиальной астмой в сочетании с заболеваниями щитовидной железы по подгруппам

Под-группа	Средний возраст, лет	ТТГ, МЕД/л	Свободный Т ₄ , пмоль/л	Свободный Т ₃ , пмоль/л	Тирео-глобулин, нг/мл	Анти-ТПО, МЕ/мл	Объем щитовидной железы, мл
1А	56,65 ± 8,14	3,4 ± 1,9	10,9 ± 5,7	3,6 ± 1,6	13,8 ± 12,9	308,3 ± 225	17 ± 13
1В	50,22 ± 1,26	1,6 ± 2,2	20,6 ± 10	4,9 ± 1,5	16 ± 20	179 ± 20	18 ± 9
1С	55,13 ± 8,01	2,98 ± 1,7	14,87 ± 5,4	3,9 ± 1,9	10 ± 6,9	30,4 ± 18,4	28 ± 6

В подгруппе с зобом без нарушения функции щитовидной железы преобладали больные диффузным и диффузно-узловым зобом с аутоиммунным тиреоидитом (11 больных), вероятно вызванным йододефицитом. Показатели функции щитовидной железы оценивались по уровню ТТГ, свободного Т₄ и Т₃ и на момент исследования не выходили за пределы нормы и свидетельствовали о компенсированном состоянии щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования, наибольший объем щитовидной железы был среди больных подгруппы 1С. В подгруппе с гипотиреозом больные получали заместительную терапию L-тироксином в средней дозировке (58,45 ± 24,37) мкг/сутки. В подгруппе с тиреотоксикозом больные получали тиреостатики (тиамазол) в средней дозировке (8,25 ± 3,5) мг/сутки. В лечении всех больных БА использовались принципы ступенчатой терапии согласно рекомендациям «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2007» [GINA, 2007]. Всем больным проводились клинико-биохимические, цитологические, бактериологические, иммунологические и инструментальные методы исследования. Клиническую картину оценивали по изменению суммарного значения субъективных критериев, для чего была разработана на основании современных классификаций ВОЗ бальная шкала оценки клинических показателей.

Из инструментальных методов исследования проводилось УЗИ-внутренних органов и щитовидной железы с определением объема щитовидной железы по стандартной формуле: объем доли ЩЖ (мл) = длина (см) x ширина (см) x толщина (см) x 0,5, рентгенография органов грудной клетки, фиброbronхоскопия аппаратом фирмы «Olympus» марки BF-R30 (Япония) с определением ИАЭ по С.И. Овчаренко [Овчаренко С. И. и соавт., 1998]. Из функциональных методов исследования лёгких записывалась спирограмма. Иммуноферментным методом было проведено исследование крови на содержание ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- γ , α -ФНО, ТТГ, свободного Т₄ и Т₃, анти-ТПО. За нормальные значения цитокинов и гормонов были приняты показатели сыворотки условно здоровых доноров, указанные производителями «вектор-БЕСТ».

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ «SPSS Statistics 17.0». Для оценки межгрупповых различий количественных данных с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента (для двух независимых групп). Для независимых выборок с непараметрическим распределением использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение частот бинарных признаков проводили с помощью критерия χ^2 или с помощью точного критерия Фишера. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Пирсона (r). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным или меньшим 0,05. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD), в абсолютных и относительных величинах. Показатели цитокинового статуса представлены в виде медианы (Me) и процентилей (25 %; 75 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных бронхиальной астмой, имеющих патологию щитовидной железы. У больных БА с патологией щитовидной железы в отличие от больных изолированной БА отмечена одышка в покое (p = 0,008), частые ночные приступы удушья (2 и более приступов

удушья ночью) ($p = 0,034$), наличие постоянного кашля ($p = 0,044$), охриплость голоса ($p = 0,00001$), наличие потливости и тремора ($p = 0,00001$), изменение массы тела за последние несколько лет в сравнении с группой изолированной БА ($p = 0,00001$). Наиболее выраженная одышка возникала у больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы в сравнении с группой 2 ($p = 0,03$). Наличие приступообразного кашля чаще отмечали больные с гипотиреозом ($p = 0,03$), при этом кашель у них был со скудным количеством мокроты ($p = 0,024$), в сравнении с больными изолированной БА. У больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы мокроты было до 100 мл/сутки (наиболее обильной), по сравнению с больными гипотиреозом ($p = 0,003$). Частые дневные приступы удушья были у больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы (4-6 и более 6 приступов днем) ($p = 0,015$, в сравнении с группой 2); реже дневных приступов удушья было у больных в подгруппе с гипотиреозом (от 1 до 4 дневных приступа, что схоже с группой сравнения) и у больных с тиреотоксикозом (1-3 приступа днем), ($p = 0,005$ в сравнении с группой 2).

Больные БА в сочетании с гипотиреозом имели более длительное течение БА по сравнению с больными изолированной БА ($p = 0,009$). Большинство больных подгруппы 1А имели эндогенный вариант БА (в 64,7 % случаях), у остальных больных (35,3 % случаев) была смешанная БА. Различий по степени тяжести с группой изолированной БА обнаружено не было. У больных БА длительного течения на фоне гипотиреоза назначаемые суточные дозы ИГКС и СГКС достоверно не отличались от доз больных изолированной БА. Длительность БА у больных с тиреотоксикозом составила ($9,44 \pm 7,8$) лет. Возраст больных на момент начала БА был ($41 \pm 5,46$) лет, что ниже возраста больных изолированной БА ($p = 0,0001$). У 3 больных (33,3 %) была эндогенная БА и у 6 (66,7 %) больных – смешанный вариант БА. У 4 (44,4 %) больных было гормонозависимое течение БА ($p = 0,045$ по сравнению с группой 2). По степени тяжести в подгруппе с тиреотоксикозом 3 больных (33,3 %) имели среднюю степень тяжести, а остальные 7 больных (66,7 %) имели тяжёлое

течение БА. Частота обострения БА была выше (до 5 раз в год), чем в группе сравнения, ($p = 0,02$). В подгруппе больных БА с тиреотоксикозом суточные дозы ИГКС достоверно не отличались от доз, назначенных больным в группе изолированной БА ($p > 0,05$). Больным БА на фоне тиреотоксикоза были назначены СГКС (в средней дозе по преднизолону $25 \text{ мг} \pm 17 \text{ мг}$ в сутки), что достоверно выше, чем у больных изолированной БА ($p = 0,0001$). У больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы различия с группой изолированной БА были получены по частоте обострений БА за год (до 4 раз в год), что было выше, чем в группе сравнения ($p = 0,01$). Суточные дозы ИГКС в стационаре у больных подгруппы с зобом без нарушенной функции щитовидной железы были $1181 \text{ мкг} \pm 499 \text{ мкг}$ и достоверно не отличались от доз больных изолированной БА $1175 \text{ мкг} \pm 371 \text{ мкг}$. По назначению СГКС было показано, что у больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы суточные дозы преднизолона достоверно были ниже и составили $(7,71 \pm 6,6) \text{ мг/сутки}$, чем у больных изолированной БА ($p = 0,048$).

Особенности воспалительных изменений в бронхах у больных бронхиальной астмой в сочетании с заболеванием щитовидной железы. У 20 больных (63 %) БА, ассоциированной с заболеваниями щитовидной железы, при ФБС слизистая оболочка бронхов была умеренно гиперемирована, отечна, сосудистый рисунок смазан; отек слизистой несколько изменял рельеф хрящевых колец; секрет слизистый, вязкий, в большом количестве, что характеризовало диффузный катаральный умеренно-выраженный эндобронхит 1 степени. У 5 больных сочетанной патологией (в 16 % случаях) слизистая оболочка бронхов была ярко-красного цвета, сосудистый рисунок не изменен; межкольцевые промежутки сглажены; устья сегментарных и субсегментарных бронхов были сужены за счет отека слизистой; секрет слизисто-гнойный, вязкий и в большом количестве, что характеризовало диффузный катаральный умеренно-выраженный эндобронхит 2 степени. У 6 больных основной группы (19 %) был обнаружен атрофический бронхит со скудным количеством мокроты и кровоточивостью слизистой бронхов. Частота встречаемости

эндобронхита у больных БА с заболеваниями щитовидной железы статистически значимо не отличалась от частоты эндобронхита у больных изолированной БА. По результатам ФБС у больных был определен ИАЭ. В подгруппах больных БА с гипотиреозом и с тиреотоксикозом ИАЭ был высоким и составил соответственно: $(36,81 \pm 9,1)$ усл. ед и $(36,41 \pm 8,25)$ усл.ед., что оказалось достоверно выше, чем у больных изолированной БА ($p < 0,05$) и свидетельствовало о распространенности и высокой активности эндобронхита у больных подгрупп 1А и 1В.

Особенности функциональной способности дыхательной системы у больных бронхиальной астмой, имеющих патологию щитовидной железы. Изменения функции внешнего дыхания в группе больных БА с патологией щитовидной железы характеризовались сочетанием нарушений обструктивного и рестриктивного типов. У больных изолированной БА преимущественно наблюдался обструктивный тип. У больных с гипотиреозом показатели ФВД были выше, чем у больных изолированной БА: достоверность получена по МОС50 и МОС25.

Таблица 3

Показатели функции внешнего дыхания больных до пробы с бронхолитическим препаратом

Показатели ФВД	Группа 1			Группа 1, в целом, n = 66	Группа 2, n = 63
	Подгруппа 1А, n = 34	Подгруппа 1В, n = 9	Подгруппа 1С, n = 23		
p	1	2	3	4	5
ЖЕЛ, %	$88,6 \pm 23,1$ $p_{1-2} = 0,05$	$72,3 \pm 16,9^*$ $p_{2-5} = 0,048$	$79,8 \pm 20,1^*$ $p_{3-5} = 0,0028$	$84,2 \pm 21,9$	$86,6 \pm 21,9$
ФЖЕЛ, %	$84,7 \pm 20,5$	$73,2 \pm 22,2^*$ $p_{2-5} = 0,023$	$79,8 \pm 21,2$	$81,3 \pm 22,3$	$82,2 \pm 24,3$
ОФВ1, %	$66,2 \pm 24,1$	$66,3 \pm 28,9$	$68,2 \pm 24,5$	$66,5 \pm 25,3$	$64,1 \pm 24,3$
ТТ	$67,3 \pm 16,2$	$80,6 \pm 27,2^*$, $p_{1-2} = 0,045$, $p_{2-5} = 0,036$	$72,1 \pm 15,2^*$, $p_{3-5} = 0,046$	$70,7 \pm 18,2$	$65,9 \pm 13,3$
МОС75, %	$36,9 \pm 26,3$	$46,2 \pm 41,4$	$33,3 \pm 27,2$	$37,2 \pm 28,3$	$29,2 \pm 18,7$
МОС50, %	$42,2 \pm 33,3^*$, $p_{1-5} = 0,012$	$45,2 \pm 37,3^*$, $p_{2-5} = 0,031$	$39,6 \pm 25,9$	$41,2 \pm 31,2$	$32,9 \pm 22,6$
МОС25, %	$54,4 \pm 31,2^*$, $p_{1-5} = 0,021$	$53,3 \pm 26,2$	$50,2 \pm 26,3$	$51,8 \pm 28,3$	$43,6 \pm 25,2$

Примечание: * – обозначены величины, достоверно отличающиеся от показателей группы 2.

У больных БА с тиреотоксикозом отмечены достоверно низкие показатели ЖЕЛ и ФЖЕЛ по сравнению с изолированной БА ($p < 0,05$). Низкий показатель ЖЕЛ был и у больных БА с зобом без нарушения функции щитовидной железы по сравнению с изолированной БА (табл. 3). При корреляционном анализе выявлено, что уровень ТТГ имеет прямую связь с показателем ФЖЕЛ ($r = 0,308$, $p = 0,03$), ОФВ1 ($r = 0,280$, $p = 0,026$), МОС50 ($r = 0,285$, $p = 0,026$). Уровень свободного тироксина имеет обратную связь с ЖЕЛ ($r = -0,289$, $p = 0,046$) и ФЖЕЛ ($r = -0,337$, $p = 0,037$).

Особенности иммунологических нарушений у больных бронхиальной астмой с патологией щитовидной железы. У больных БА с гипотиреозом различий по уровню цитокинов в сравнении с больными изолированной БА не было, уровень ИЛ-1 β был достоверно ниже, чем у больных с тиреотоксикозом. В подгруппе с тиреотоксикозом показатели ИЛ-1 β , ИЛ-4, α – ФНО достоверно были выше, чем у больных 2 группы. В подгруппе БА с зобом без нарушения функции щитовидной железы выявлен достоверно высокий уровень ИЛ-1 β по сравнению с группой изолированной БА, а значения ИЛ-4, α -ФНО были ниже по сравнению с группой больных тиреотоксикозом (табл. 4).

Таблица 4.

**Иммунологические показатели сыворотки крови больных БА
по подгруппам**

Показатели, пг/мл	Группа 1			Группа 2, n= 23
	Подгруппа 1А, n= 11	Подгруппа 1В, n= 9	Подгруппа 1С, n= 12	
р	1	2	3	4
ИЛ-1 β	36,0 (27; 38,7) $p_{1-2} = 0,02$	42,6 (30,2; 46)* $p_{1-2} = 0,02$ $p_{2-4} = 0,04$	40,3 (13,2; 50)* $p_{3-4} = 0,004$	34,2 (18,1; 42,3)
ИЛ-4	2,4 (2,1; 6,34)	5,7 (2,1; 5,9)* $p_{2-3} = 0,04$ $p_{2-4} = 0,02$	2,2 (1,48; 12,4) $p_{2-3} = 0,04$	2,1 (1,9; 2,3)
ИЛ-6	17 (15; 21)	19 (17; 20)	20 (16; 26,5)	18 (13,2; 27,5)
α -ФНО	2,3 (2,03; 3,5)	3 (2,6; 6,0)* $p_{2-3} = 0,03$ $p_{2-4} = 0,0071$	2,3 (2,03; 2,8) $p_{2-3} = 0,03$	2,4 (2,0; 3,2)
γ -ИФН	14 (9; 18)	11,2 (11; 12,5)	11 (9,3; 13,6)	11,7 (9,25; 15,0)

Примечание: * - обозначены величины, достоверно отличающиеся от показателей группы 2.

Были выявлены прямые корреляционные связи: между объемом щитовидной железы и уровнем ФНО – α ($p = 0,057$); длительностью лечения L-тироксином и уровнем γ – ИНФ ($p = 0,012$); значением свободного тироксина и уровнем ИЛ-1 β , ФНО- α ($p = 0,028$).

Таким образом, проведенное исследование показало особенности клинического течения БА, изменения функционального состояния бронхов, иммунного статуса у больных БА даже при компенсированном состоянии щитовидной железы, что позволило разработать алгоритм диагностики сочетанной патологии у больных БА и их лечение (рис. 2).

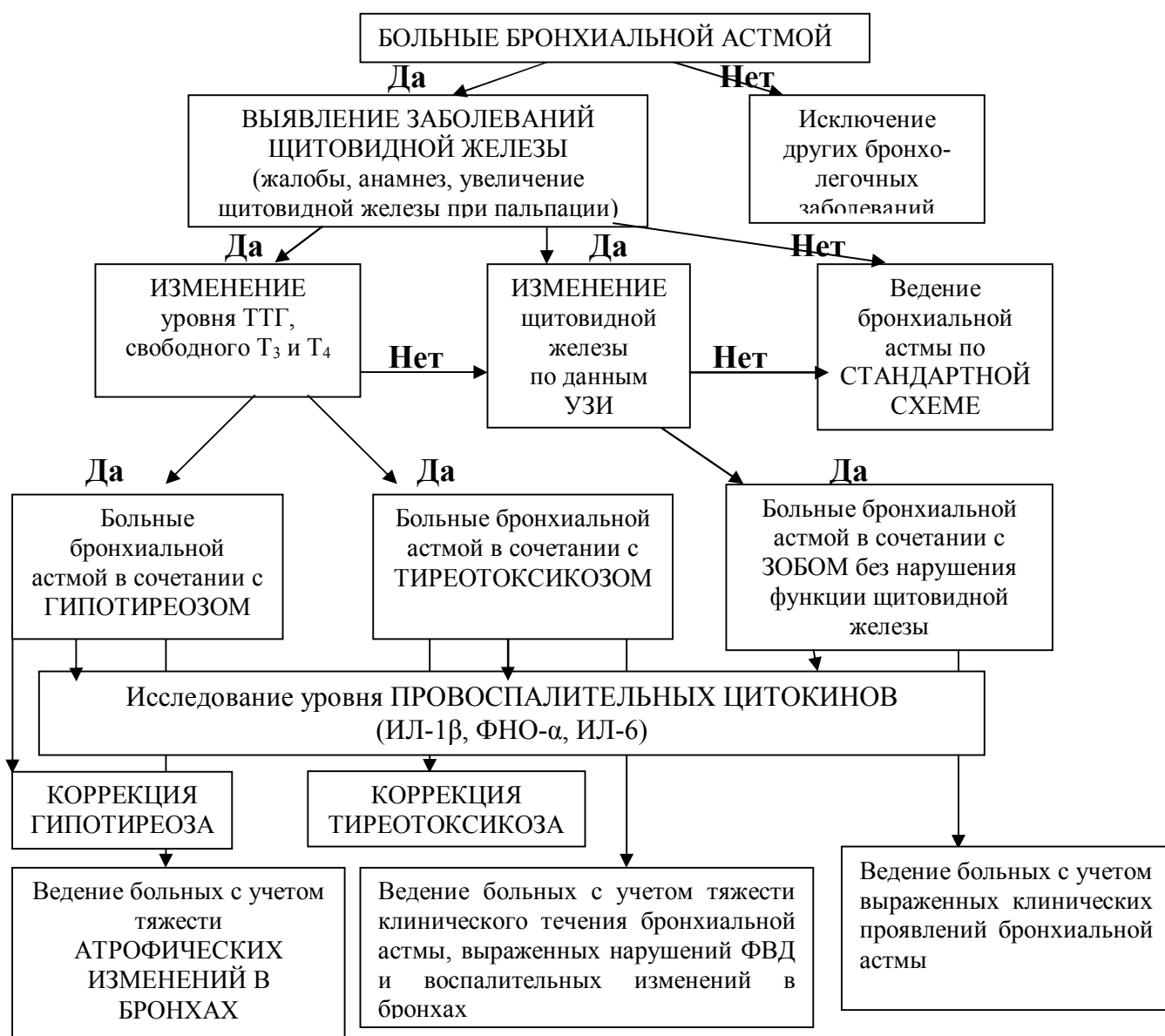


Рис. 2 Алгоритм ведения больных бронхиальной астмой в сочетании с заболеваниями щитовидной железы

ВЫВОДЫ

1. Бронхиальная астма, ассоциированная с заболеваниями щитовидной железы, имеет клинические особенности течения и характеризуется выраженной одышкой, частыми ночными приступами удушья, охриплостью голоса, тремором, выраженной потливостью, при этом у больных с гипотиреозом особенностью бронхиальной астмы является наличие частого кашля с малым количеством мокроты; у больных с тиреотоксикозом – наличие гормонозависимого течения с частыми обострениями в течение года; у больных на фоне зоба без нарушения функции щитовидной железы – наличием как ночных, так и частых дневных приступов удушья с обильной мокротой слизисто-гнойного характера, а также частых обострений в течение года.

2. Изменения функции внешнего дыхания у больных с патологией щитовидной железы характеризуется сочетанием нарушений обструктивного и рестриктивного типов с наибольшей выраженностью изменений у больных с тиреотоксикозом и при зобе без нарушения функции щитовидной железы.

3. Воспалительные изменения бронхов у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с заболеваниями щитовидной железы, характеризуются высокой активностью и выраженностью эндобронхита, среди больных бронхиальной астмой на фоне гипотиреоза и тиреотоксикоза за счет распространенности воспалительного процесса, характера бронхиального секрета и его количества, наличия гиперемии и контактной кровоточивости слизистой бронхов.

4. Наибольшие изменения иммунного статуса наблюдаются у больных бронхиальной астмой в сочетании с тиреотоксикозом, что проявляется повышением уровня ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α ; у больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы цитокиновый профиль характеризуется повышением лишь ИЛ-1 β ; у больных бронхиальной астмой на фоне гипотиреоза цитокиновые показатели не отличаются от показателей больных изолированной астмой.

5. Контроль над течением бронхиальной астмы у больных на фоне

тиреотоксикоза достигается при лечении по стандартной схеме большими дозами системных глюкокортикостероидов, приводящих к гормонозависимости, тогда как у больных бронхиальной астмой на фоне гипотиреоза и зоба без нарушения функции щитовидной железы контроль достигается по стандартной схеме с короткими курсами и меньшими дозами системных глюкокортикостероидов, не приводящих к гормонозависимости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется больным бронхиальной астмой с неконтролируемым атипичным течением (выраженными ночными симптомами, наличием необъяснимой одышки, необходимости перехода на системные глюкокортикостероиды), а также с симптомами заболеваний щитовидной железы, проведение диагностических мероприятий с целью раннего выявления патологии щитовидной железы и своевременной ее коррекции.

2. Рекомендуется для определения риска развития тяжелого течения бронхиальной астмы у больных в сочетании с патологией щитовидной железы использовать определение маркеров воспаления (α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6) и повышение которых расценивать как показание для назначения системных глюкокортикостероидов в противовоспалительных дозах.

3. Рекомендуется ведение больных бронхиальной астмой в сочетании с патологией щитовидной железы совместно пульмонологом и эндокринологом, руководствуясь разработанным в настоящей работе алгоритмом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Попова Н.В.**, Куделя Л.М, Бондарь И.А. Клинические особенности течения бронхиальной астмы в сочетании с компенсированным гипотиреозом у больных пожилого возраста // **Профилактическая и клиническая медицина.** 2010. № 3. С. 253-257, автора – 0,16 п.л.

2. **Попова Н.В.**, Куделя Л.М, Бондарь И.А. Клинические особенности течения бронхиальной астмы у больных в сочетании с гипотиреозом // **Сибирское медицинское обозрение.** 2010. № 4 (64). С.89-92, автора – 0,13 п.л.

3. Сидорова Л.Д., **Попова Н.В.**, Куделя Л.М., Бондарь И.А., Королева О.В. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у

больных с заболеваниями щитовидной железы // **Бюллетень СО РАМН**. 2011. № 1 (31). С. 102-106, автора – 0,1 п.л.

4. **Попова Н.В.**, Бондарь И.А., Куделя Л.М. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы // **Сибирский медицинский журнал**. 2011. Т. 26, № 4 (2). С. 179-182, автора – 0,13 п.л.

5. **Попова Н.В.**, Бондарь И.А., Куделя Л.М. Особенности бронхиальной астмы у больных с первичным гипотиреозом [электронный ресурс] // Медицина и образование в Сибири. Новосибирск, 2010. № 5., автора – 0,13 п.л., режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=448.

6. **Попова Н.В.**, Куделя Л.М., Бондарь И.А. Иммунный статус у больных бронхиальной астмой с заболеваниями щитовидной железы [электронный ресурс] // Медицина и образование в Сибири. Новосибирск, 2011. № 3, автора – 0,13 п.л., режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=491.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

анти – ТПО	антитела к пероксидазе тироцитов
БА	бронхиальная астма
ЖЕЛ	жизненная ёмкость лёгких
ИАЭ	индекс активности эндобронхита
ИЛ-1β	интерлейкин-1β
ИЛ-4	интерлейкин-4
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИФН-γ	γ-интерферон
ИГКС	игалационные глюкокортикостероиды
МОС ₂₅	мгновенная максимальная скорость при выдохе 25%
МОС ₅₀	мгновенная максимальная скорость при выдохе 50%
МОС ₇₅	мгновенная максимальная скорость при выдохе 75%
ОФВ ₁	объём форсированного выдоха за 1-ую секунду
СГКС	системные глюкокортикостероиды
ТТ	тест Тиффно (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ)
ТТГ	тиреотропный гормон
Т ₄	свободный тироксин
Т ₃	свободный трийодтиронин
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
α-ФНО	фактор некроза опухоли-α