

КОМПЛЕКСНАЯ ГЕНДЕРНО-ГОРМОНОПРОДУЦИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У МУЖЧИН ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В.А.НИКИТИН, Л.В.ВАСИЛЬЕВА, Л.А.ТИТОВА

ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко Минздрава России,  
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036

**Аннотация.** Представлены результаты исследования по изучению клинко-функциональных особенностей течения хронической обструктивной болезни лёгких III степени и выявлены особенности гормонального статуса путём определения содержания гормонов – кортизола, альдостерона, дегидроэпиандротестостерон сульфата. При определении взаимосвязи уровней гормонов с клиническими признаками выявлено достоверно низкое содержание кортизола, альдостерона и дегидроэпиандротестостерон сульфата при тяжелой и очень тяжелой одышке у больных хронической обструктивной болезнью легких III степени. Показано, что применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью лёгких позволяет улучшить клинко-функциональные и лабораторные показатели на фоне улучшения гормонального статуса - достоверного увеличения уровня кортизола, альдостерона, дегидроэпиандротестостерон сульфата, тем самым уменьшается длительность обострения заболевания и финансовые затраты на стационарном этапе лечения больных, улучшается качество жизни больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Проведенный корреляционный анализ показал наличие множественных линейных связей между уровнем гормонов и клиническими показателями. Определена связь уровня кортизола, альдостерона и дегидроэпиандротестостерон сульфата с основными клинко-лабораторными и функциональными показателями хронической обструктивной болезни легких. Оказалось, что снижение концентрации гормонов сопровождается разной степени выраженности ухудшением клинических, лабораторных, функциональных показателей, определяющих тяжесть заболевания. Предлагаемая методика гормонопродуцирующей терапии является эффективной, безопасной, хорошо переносится больными и не вызывает побочных эффектов. Полученные данные об эффективности комплексного лечения больных с применением гормонопродуцирующей терапии, могут использоваться в лечении, при разработке программ диспансеризации, профилактики и реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, кортизол, дегидроэпиандротестостерон сульфат, альдостерон, тестостерон, гормонопродуцирующая терапия.

COMPLEX GENDER-HORMONE PRODUCING THERAPY IN MEN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V.A.NIKITIN, L.V.VASILYEVA, L.A.TITOVA

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy, Studencheskaya str., 10, Voronezh, Russia, 394036

**Abstract.** The paper presents the results of study of the clinical and functional characteristics of chronic obstructive pulmonary disease III degree. The peculiarities of hormonal status by determining the hormones as cortisol, aldosterone, DHEA-S are revealed. At the correlation determining of hormone levels with clinical signs it was established significantly lower levels of cortisol, aldosterone, and DHEA-S at severe and very severe dyspnea in patients with COPD III degree. The use of low-intensity laser radiation in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease improves clinical features and laboratory data on improved hormonal status, including significant increase in cortisol, aldosterone, DHEA-S, and reduces the duration of acute illness and financial expenses in the inpatient treatment of patients, improves the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Correlation analysis showed the presence of multiple linear relationships between hormone levels and clinical signs. Correlation between levels of cortisol, aldosterone, and DEHA-S with the main clinical laboratory and functional indicators of COPD was defined. It was found that reducing the concentration of hormones is accompanied by varying degrees of severity of deterioration of clinical, laboratory and functional parameters that determine the severity of the disease. The proposed method of hormone therapy is effective, safe, well tolerated and doesn't cause side effects. The data on the effectiveness of complex treatment can be used in treatment, clinical examination of the design of programs, prevention and rehabilitation of patients with COPD.

**Key words:** COPD, cortisol, DHEA-S, aldosterone, testosterone, low-intensity laser radiation.

Надпочечниковая система вовлекается в процесс при большинстве соматических заболеваний, в том числе при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), регулируя процессы адаптации. Известно, что глюкокортикостероиды (кортизол) тормозят развитие воспаления в бронхах, снижают их гиперреактивность, оказывают противовоспалительное действие [1-3]. Нарушение синтеза кортизола в пучковой зоне коры надпочечников под влиянием длительной интоксикации и гипоксии, с одной стороны, уменьшение в бронхах количества или чувствительности мембранных рецепторов к кортизолу, что уменьшает воздействие глюкокортикостероидов на бронхи, с другой стороны, способст-

вует развитию глюкокортикоидной недостаточности при хронической обструктивной болезни легких. Кроме того, длительное применение глюкокортикоидов подавляет глюкокортикоидную функцию надпочечников [1,2]. Дегидроэпиандротестостерон сульфат (ДГЭА-С), как главный надпочечниковый андроген, оказывает анаболическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие [3-5,9,10]. Имеются сообщения о связи между падением в крови его уровня и течением заболевания, а гипоксемия и гиперкапния увеличивают степень его снижения при ХОБЛ [4,6-8].

О содержании в крови гормонов надпочечников при ХОБЛ известно немного. Остаются недостаточно изученны-

Таблица 1

Содержание гормонов крови у больных ХОБЛ III степени в исследуемых группах до лечения

Показатели	Больные ХОБЛ, III степени, n=50		Здоровые n=25
	Получавшие ЛТ, n=20	Получавшие МТ, n=30	
Кортизол (нМоль/л)	76,2 (61,4; 85,4)*	71,9 (62,3; 83,5)*	242,3 (306,5; 382,5)
Альдостерон (нМоль/л)	102,5 (94,5; 112,4)*	104,4 (98,5; 115,7)*	270,4 (235,8; 312,5)
ДГЭА-С (мкг/дл) (тестостерон)	3,4 (2,9; 3,8)*	3,6 (3,1; 3,8)	8,8 (8,0; 9,5)

ми вопросы о связи уровней гормонов с клинико-лабораторными характеристиками, определяющими тяжесть заболевания.

В последние годы среди немедикаментозных методов лечения больных ХОБЛ перспективным представляется лазеротерапия, проводимая с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения, доказанными эффектами которого являются противовоспалительный, иммунокорректирующий, антиоксидантный, адаптирующий и улучшающий микроциркуляцию [11,12].

Изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на гормонпродуцирующую функцию коры надпочечников является крайне актуальным для разработки новых подходов оптимизации лечения больных ХОБЛ.

Известно, что стимуляция собственных ГКС происходит под влиянием аскорбиновой кислоты, корня солодки донаторов сульфидрильных групп. С целью стимуляции выработки собственных ГКС мы применили в комплексном лечении низкоинтенсивную лазеротерапию на область надпочечников.

**Материалы и методы исследования.** Были обследованы 50 мужчин больных ХОБЛ. У всех обследуемых больных и 25 здоровых лиц проводилось определение уровня гормонов: кортизола, тестостерона, альдостерона, ДГЭА-С иммуноферментным методом.

Определение уровня кортизола показало, что у 82% (41 человека) его содержание было низким, у 8 человек (16%) отмечена гиперкортизолемиа, у 1 человека (2%) – определенлся нормальный уровень кортизола. Так как содержание кортизола позволяет судить о глюкокортикоидной функции надпочечников, мы оставили в исследовании 41 больного ХОБЛ III степени тяжести с низким содержанием кортизола и оценивали содержание других гормонов коры надпочечников в эффективность гормонотерапии у них. Всем группам больных ХОБЛ проводилось комплексное лечение, в основе которого лежал ступенчатый подход (ATS, 1995; Федеральная программа 1999; GOLD2012). Все пациенты получали традиционную базисную терапию, включающую кортикостероиды, бронхолитики по потребности (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, беродуал Н), ингаляционные антихолинергические препараты (тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки), ингаляционные β-агонисты длительного действия (формотерол 9-12 мкг 2 раза в сутки) по показаниям антибактериальные препараты (сультасин 1,5 г 3 раза в сутки внутримышечно, цефтриаксон 2,0 г 1 раз в сутки внутримышечно, цефотаксим по 1,0 г 3 раза в сутки), ГКС: внутривенно дексаметазон 4-8 мг 1 раз в сутки, таблетированные ГКС из расчета дозы преднизолона от 30 до 40 мг в день 7-10 дней, ингаляционные: будесонид; амброксол 30 мг 3 раза в сутки, последовательность применения которых зависели от тяжести заболевания, индивидуальных особенностей его прогрессирования и наличия сопутствующей патологии.

В табл. 1 представлено содержание изучаемых гормонов в группах больных и здоровых лиц. Статистически значимых различий между исследуемыми группами в значениях изучаемых гормонов не выявлено (P> 0,1) Уровень кортизола в группе больных ХОБЛ тяжелого течения был достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц в 4,5-4,8 раза соответственно (P<0,05). Уровень альдостерона также оказался достоверно ниже в группе больных ХОБЛ III степени в 2,6 раза, но остался у нижней границы предельно допустимых значений (P<0,05). Содержание ДГЭА-С у больных было достоверно ниже в 2,6-2,4 раза соответственно (P<0,05).

Определив содержание гормонов: кортизола, альдостерона, ДГЭА-С по вышеописанным методикам, у 41 больного ХОБЛ изучена зависимость содержания указанных гормонов от давности заболевания. С увеличением продолжительности заболевания уменьшалась концентрация всех изучаемых гормонов, достоверные изменения отмечены при сравнении групп с продолжительностью до 10 лет и свыше 15 лет (P<0,05). У больных с давностью заболевания до 10 лет содержание кортизола было у нижней границы нормы, после чего имело тенденцию к снижению, практически в 2 раза у больных с заболеванием более 15 лет. Меньше менялось содержание альдостерона. Его значения дольше сохранялись в пределах нормы и достоверно уменьшались у тяжелых больных с длительным заболеванием, но все равно остались у нижней границы нормы. Содержание ДГЭА-С было низким во всех изучаемых группах и также более достоверно снизилось у больных с продолжительностью заболевания более 15 лет.

Изучив связь уровня изучаемых гормонов с частотой обострения, установлено, что при малой частоте, не более 2-х обострений в год, низким было содержание кортизола и альдостерона, а уровень ДГЭА-С оставалось у нижней границы нормы. С увеличением частоты обострений в год концентрация всех гормонов уменьшилась.

Снижение уровня изучаемых гормонов выявлено также при нарастании степени одышки у больных ХОБЛ.

При определении взаимосвязи уровней гормонов с клиническими признаками выявлено достоверно низкое содержание кортизола, альдостерона и ДГЭА-С при тяжелой и очень тяжелой одышке у больных ХОБЛ III степени. При содержании кортизола в группах 76,2 (61,4; 85,4) и 71,9 (62,3; 83,5), степень одышки была 7,80 (6,71; 8,32) балла и 7,67 (6,94; 8,25) балла соответственно в группах.

Проведя статистический анализ, мы выявили признаки, которые имеют большое значение в формировании заключения и разработали математическую модель, позволяющую на основании использования этих признаков устанавливать степень тяжести ХОБЛ. Этими признаками являются: уровень кортизола, ДГЭА-С, SH-группы, а также *диальдегид малоновый* (МДА) и *окислительно-модифицированный белок* (ОМБ). На основании выявленных признаков построили регрессивную модель, которая позволяет с высокой степенью вероятности отнести пациента к определенной степени тяжести ХОБЛ. Построенная модель (табл. 2) является статистически значимой при коэффициенте детерминации 90,7%.

Получено уравнение регрессии:  $ОФВ_1(\%) = 47,3467 + 0,00676571 \times \text{кортизол} + 0,19886 \times \text{ДГЭА-С} - 0,14714 \times \text{МДА} + 0,0398137 \times \text{SH-группы} - 0,0196622 \times \text{ОМБ}$ . Непрерывный диапазон значений регрессионной модели был разбит на поддиапазоны. Определение степени тяжести ХОБЛ проведено в зависимости от того, в какой диапазон попало значение: от 50 до 80% – на среднетяжелую ХОБЛ, от 30 до 49% –

указывает на тяжелую степень тяжести ХОБЛ, менее 30% – на крайне тяжелую ХОБЛ.

Таблица 2

Оценка адекватности модели

Параметр	Сумма квадратов	Степени свободы	Средний квадрат	F-критерий	Коэффициент Достоверности
модель	193,179	5	38,6359	62,79	0,0000
результат	19,6891	32	0,615285		
Всего	212,868	37			

R-квадрат (коэффициент достоверности) = 90,7506%.

R-квадрат (для степеней свободы) = 89,3054%.

Стандартная ошибка среднего = 0,784401.

Среднего абсолютная ошибка = 0,54046.

Коэффициент Дарби-Уотсона = 1,46327 (P=0,0250).

Согласно полученному уравнению множественной регрессии можно рассчитать степень тяжести ХОБЛ, с учетом конкретных показателей кортизола, ДГЭА-С, МДА, ОМБ и SH-групп.

Выявленные различные нарушения гормонального статуса позволяют выделить среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую степени тяжести ХОБЛ и скорректировать гормонопродуцирующую терапию согласно степени тяжести ХОБЛ. Получено положительное решение на патент. С целью продукции собственных ГКС, тестостерона больным ХОБЛ назначалась комплексная стимуляция эндогенной ГКС, тестостерона.

Показано, что длительность гендерно-гормональной стимуляции должна соответствовать тяжести гормональных нарушений при ХОБЛ. Практически тяжелая и крайне тяжелая степень ХОБЛ должна сопровождаться гормонопродуцирующей терапией в течение всего периода обострения заболевания.

Литература

1. Подзолков В, Медведев И, Ишина Т, Махнач Г, Макарова О. Андрогенный дефицит у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Врач. 2011. №8. С. 75–78.
2. Белевский А.С. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. Москва: Атмосфера, 2008. 397 с.
3. Ландышев Ю.С., Леншин А.В. Руководство по пульмонологии. Благовещенск: РИО, 2003. 183 с.
4. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Нижник А.И. Формула жизни дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение: монография. Москва, 2004. 155 с.
5. Микоша А.С. Актуальные вопросы регуляции функции коры надпочечниковых желез // Вестн. Рос. АМН. 1997. №8. С.6–10.
6. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т., Чучалин А.Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита // Пульмонология. 2003. № 3. С. 16–19.
7. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Эпидемиология

ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы // Пульмонология. 2007. № 6. С. 78–86.

8. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Москва: Атмосфера, 2009. 568 с.

9. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study / H.A. Feldman [et al.] // Am.J. Epidemiol. 2001. Vol. 153. N 1. P. 79–89.

10. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / A.Papi [et al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. Vol. 3. N 3. P. 245–251.

11. Аксенов И.З. Клинико-функциональные эффекты лазерной терапии при хронической обструктивной болезни легких // Лазерная медицина. 2011. Т.15. № 2. С. 49.

12. Овчаренко С.И. Перспективы немедикаментозных методов лечения у пациентов с ХОБЛ // Consilium medicum. 2008. Экстравыпуск. С. 17–18.

References

1. Podzolkov V, Medvedev I, Ishina T, Makhnach G, Makarova O. Androgennyi defitsit u patsientov s khroniche-skoy obstruktivnoy boleznyu legkikh. Vrach. 2011;8:75-8. Russian.
2. Belevskiy AS. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkikh. Moscow: Atmosfera; 2008. Russian.
3. Landyshev YuS, Lenshin AV. Rukovodstvo po pul'monologii. Blagoveshchensk: RIO; 2003. Russian.
4. Goncharov NP, Katsiya GV, Nizhnik AI. Formula zhizni degidroepiandrosteron: svoystva, metabolizm, biologicheskoe znachenie: monografiya. Moscow; 2004. Russian.
5. Mikoша AS. Aktual'nye voprosy regulyatsii funktsii kory nadpocheknikovoykh zhelez. Vestn.Ros. AMN. 1997;8:6-10. Russian.
6. Kruglikov GG, Velichkovskiy BT, Chuchalin AG. Morfologicheskaya kharakteristika khronicheskogo obstruktivnogo bronkhita. Pul'monologiya. 2003;3:16-9. Russian.
7. Sinopal'nikov AI, Vorob'ev AV. Epidemiologiya KhOBL: sovremennoe sostoyanie aktual'noy problemy. Pul'monologiya. 2007;6:78-86. Russian.
8. Chuchalin AG. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkikh. Moscow: Atmosfera; 2009. Russian.
9. Feldman HA, et al. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. Am.J. Epidemiol. 2001;153(1):79-9.
10. Papi A, et al. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006;3(3):245-51.
11. Aksenov IZ. Kliniko-funktsional'nye efekty lazernoy terapii pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Lazernaya meditsina. 2011;15(2):49. Russian.
12. Ovcharenko SI. Perspektivy nemedikamentoznykh metodov lecheniya u patsientov s KhOBL. Consilium medicum. 2008;Ekstravypusk:17-8. Russian.