

О.В. ПАВЛОВА, В.А. КИЧИГИН, И.В. МАДЯНОВ

УДК 616.24-002.2+616.441-008.63+616.45

Городской клинический центр, г. Чебоксары
Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова
Республиканская клиническая больница, г. Чебоксары

Содержание дегидроэпиандростерона сульфата в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких

Павлова Ольга Владимировна

заведующая отделением «Городской клинический центр» МЗ РЧ
428009, г. Чебоксары, ул. Университетская, д. 2/1, кв. 69, тел. 8-906-380-93-31, e-mail: olya.mv@rambler.ru

Изучено содержание в крови дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Выявлено снижение концентрации ДГЭАС при ХОБЛ и связь уровня гормона с тяжестью заболевания. Наблюдается корреляция между параметрами функции внешнего дыхания, сатурации артериальной крови и концентрацией ДГЭАС. Стандартная терапия ХОБЛ у пациентов с ростом в динамике уровня ДГЭАС приводит к более выраженному улучшению функции внешнего дыхания по сравнению с пациентами без роста в крови концентрации данного гормона.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, надпочечники, дегидроэпиандростерона сульфат.

O.V. PAVLOVA, V.A. KICHIGIN, I.V. MADYANOV

City Clinical Center, Cheboksary
Chuvash State University named after I.N. Ulyanov
Republican Clinical Hospital, Cheboksary

Contents dehydroepiandrosterone sulfate in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease

The content in the blood of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was studied. Decrease concentration of DHEAS in patients with COPD and the relationship between levels of the hormone with the severity of the disease was revealed. There is a correlation between the parameters of respiratory function, oxygen saturation of arterial blood concentration of DHEAS. Therapy of COPD patients with increased levels of DHEAS in the dynamics leads to greater improvement in lung function compared with patients without an increase in blood concentration of this hormone.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, adrenal gland, dehydroepiandrosterone sulfate.

В последние годы проблеме хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) уделяется все больше внимания в связи с неутешительными прогнозами специалистов в отношении данной патологии: ожидается, что к 2020 году ХОБЛ займет 3-е место среди причин смертности во всем мире [1]. ХОБЛ считается заболеванием с системными проявлениями, при котором в патологический процесс вовлекается и эндокринная система [2, 3, 4].

Среди гормональных систем организма особое значение имеет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система,

которая является неотъемлемым элементом адаптации и вовлекается в процесс при большинстве соматических заболеваний [5]. Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС) является основным надпочечниковым андрогеном [6]. Доказаны анаболический [7], противовоспалительный [8], антионкогенный [9], иммуномодулирующий [10], антиатерогенный [11] эффекты гормона. Выявлено положительное влияние ДГЭАС на память и мышление [12], снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Сведения о содержании в крови ДГЭАС при ХОБЛ немногочисленны. Все авторы сообщают



Таблица 1.
Содержание в крови ДГЭАС у больных ХОБЛ

Показатель, единица измерения	Основная группа	Группа сравнения	Достоверность различий, p_{m-u}
ДГЭАС, мкг/мл, (мужчины)	1,32±0,14	2,22±0,24	<0,001
ДГЭАС, мкг/мл, (женщины)	0,81±0,22	1,19±0,28	>0,05
ДГЭАС, мкг/мл, (общая группа)	1,24±0,13	1,89±1,20	0,005

Таблица 2.
Содержание в крови ДГЭАС в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Показатель, единица измерения	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая и крайне тяжелая	Достоверность различий между группами, p_{m-u}		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
ДГЭАС, мкг/мл, (мужчины)	1,96±0,63	1,45±0,31	1,15±0,16	-	-	-
ДГЭАС, мкг/мл, (женщины)	1,57±0,50	0,84±0,18	0,31±0,11	-	0,040	0,033
ДГЭАС, мкг/мл, (общая группа)	1,91±0,53	1,29±0,24	1,07±0,15	-	0,048	-

о снижении концентрации гормона при данном заболевании [14, 15, 16, 17]. Есть сообщения о связи между падением в крови уровня ДГЭАС и течением заболевания. Так, Karadag F. et al. (2007) установили взаимосвязь обструкции дыхательных путей, гипоксемии и гиперкапнии при ХОБЛ со снижением уровня ДГЭАС в крови, причем в период обострения концентрация ДГЭАС в крови была ниже, чем в период ремиссии [16]. В. Полозков с соавт. (2011) выявили более низкую концентрацию ДГЭАС в группе пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ, чем в группе пациентов с легкой степенью тяжести [14]. Вместе с тем остаются недостаточно изученными вопросы о связи уровня гормона с тяжестью, фазой и клинико-лабораторными характеристиками заболевания. Не изучено влияние стандартной терапии ХОБЛ на содержание в крови ДГЭАС.

Материалы и методы

Обследован 71 больной ХОБЛ (основная группа), проходившие стационарное лечение в пульмонологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» (г. Чебоксары), из них 60 мужчин и 11 женщин. Средний возраст больных — 61,5±10,4 лет ($M \pm m$). Учитывали тяжесть (легкая, средней тяжести, тяжелая, крайне тяжелая), фазу (обострение, ремиссия) и тип (бронхитический, эмфизематозный, смешанный) заболевания. Группа сравнения составлена из 46 здоровых жителей Чувашии, средний возраст — 53,6±1,3 лет, из них 31 мужчина и 15 женщин.

Выраженность одышки и кашля оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) на горизонтальной линии длиной 10 см [18]. Крайние значения шкалы соответствуют либо максимальной выраженности симптома — тяжелой одышка (10 баллов), либо отсутствию одышки (0 баллов). Для оценки выраженности одышки использовалась также шкала диспноэ Medical Research Council Dyspnea Scale — модификация шкалы Флетчера с оценкой одышки от 0 до 4 баллов [3]. Для объективизации степени ограничения физических возможностей проводился тест с 6-минутной ходьбой [3]. Сатурацию артериальной крови (SpO_2 , %) определяли с помощью пульсоксиметра «Окситест-1». Из показателей спирограммы учитывали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), пиковую объемную ско-

рость (ПОС). Показатели приводили в процентах от должных величин.

При ультразвуковом исследовании сердца определяли среднее гемодинамическое давление в легочной артерии (СГДЛА), по результатам которого судили о наличии легочной гипертензии.

У всех больных определяли содержание в крови ДГЭАС. Показатели оценивались на момент поступления в стационар и после проведенной терапии.

Статистический анализ проводили в программе STATISTICA 6.0 в среде Windows. Вычисляли среднее арифметическое и стандартную ошибку ($M \pm m$), коэффициент ранговой корреляции по Спирману (r_s). О различиях между группами судили по критерию Манна-Уитни (p_{m-u}), динамических различиях — по критерию Вилкоксона (p_w). Различия считали значимыми при вероятности ошибки (p) менее 0,05.

Результаты

В группе больных ХОБЛ концентрации ДГЭАС была ниже, чем в группе сравнения (табл. 1).

Средний уровень ДГЭАС у мужчин с ХОБЛ был достоверно ниже, чем в группе сравнения и составил 1,32±0,14 мкг/мл против 2,22±0,24 мкг/мл в ($p < 0,001$), у женщин 0,81±0,22 против 1,19±0,28 мкг/мл соответственно ($p > 0,05$). Среди больных ХОБЛ низкие показатели ДГЭАС наблюдались с частотой 55% как в группе мужчин, так и женщин.

Установлена связь уровня изучаемого гормона с тяжестью ХОБЛ. Уровень ДГЭАС был значительно ниже в группе пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ как у мужчин, так и у женщин (табл. 2).

Среди пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенями ХОБЛ низкий уровень ДГЭАС (выставляемый с учетом возраста) имел место в 61,0% случаев, в группе средней степени тяжести — в 52,2%, легкой степени — в 28,6% ($p < 0,05$). Статистическая значимость различий улавливалась только в общей группе между пациентами с легкой степенью ХОБЛ и пациентами с тяжелой и крайне тяжелой степенями ХОБЛ ($p = 0,048$).

Изучена зависимость содержания ДГЭАС от фазы заболевания. У пациентов, находящихся в фазе обострения, содержание в крови ДГЭАС было ниже, чем у пациентов в фазу



Таблица 3.
Уровень ДГЭАС у больных ХОБЛ в зависимости от степени ДН

Показатель, единица измерения	Степень ДН			Значимость различий между группами, p_{m-u}		
	I степень ($Sa > 94\%$)	II степень ($Sa 91-94\%$)	III степень ($Sa \leq 90\%$)			
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
ДГЭАС, мкг/мл, (мужчины)	1,79±0,32	1,43±0,23	0,79±0,13	-	0,003	0,035
ДГЭАС, мкг/мл, (женщины)	1,36±0,67	0,70±0,17	0,31±0,19	-	-	-
ДГЭАС, мкг/мл, (общая группа)	1,64±0,28	1,31±0,20	0,74±0,12	0,049	0,032	0,079

Таблица 4.
Клинические характеристики ХОБЛ у больных с различным уровнем ДГЭАС

Исследуемые показатели, единицы измерения	Низкий уровень ($n=39$)	Нормальный уровень ($n=32$)	Достоверность различий, p_{m-u}
Средний возраст, годы	63,9±1,4	57,3±2,1	0,013
Стаж заболевания, годы	23,2±1,5	18,0±2,3	0,039
Стаж курения, годы	26,8±3,1	23,5±3,3	—
ВАШ одышки, баллы	8,2±0,2	6,9±0,4	0,019
ВАШ кашля, баллы	7,6±0,2	6,2±0,4	0,018
Степень одышки, баллы	3,1±0,1	2,4±0,2	0,001
Тест с 6-минутной ходьбой, м	245,4±16,0	375,3±40,5	0,014
SaO_2 , %	90,1±0,7	94,0±0,7	<0,001
ОФВ ₁ , %	36,9±2,4	45,5±4,8	0,029
ПОС, %	25,9±2,6	37,0±5,2	0,040
ЖЕЛ, %	54,8±3,8	60,5±4,7	-
ФЖЕЛ, %	55,7±3,5	63,1±5,5	-
Индекс Тиффно, %	64,8±1,2	65,8±1,7	-

ремиссии и составляло $1,12 \pm 0,12$ мкг/мл против $1,64 \pm 0,40$ мкг/мл ($p_{m-u} < 0,05$).

Изучена связь уровня ДГЭАС с дыхательной недостаточностью (ДН), о которой судили по сатурации артериальной крови. Отмечено снижение уровня ДГЭАС с нарастанием степени ДН, как у мужчин, так и у женщин, однако статистическая достоверность у женщин не выявлена, вероятно, из-за малочисленности данной группы (табл. 3).

Достоверное снижение уровня ДГЭАС выявлено также при нарастании степени одышки у пациентов ХОБЛ. Так, при 0-1-2 степенях одышки концентрация ДГЭАС в крови мужчин составила $1,83 \pm 0,32$ мкг/мл, 3-4 степени — $1,08 \pm 0,14$ мкг/мл ($p_{m-u} < 0,05$). У женщин такие различия не выявлялись, уровень ДГЭАС составил $0,66 \pm 0,17$ мкг/мл и $0,64 \pm 0,27$ мкг/мл соответственно. Проведен анализ особенностей заболевания у пациентов с низкими и нормальными уровнями ДГЭАС и худшие параметры заболевания отмечены у пациентов с низким уровнем ДГЭАС (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, у больных с низким уровнем ДГЭАС была достоверно больше длительность заболевания, выше выраженность кашля и одышки по ВАШ, больше выражена степень ограничения физической нагрузки по результатам

теста с 6-минутной ходьбой. По данным инструментального обследования в группе пациентов с низким уровнем ДГЭАС существенно ниже показатели сатурации в артериальной крови и показатели функции внешнего дыхания.

Корреляционный анализ выявил связь уровня ДГЭАС с основными клинико-лабораторными показателями ХОБЛ (табл. 5). Оказалось, что падение концентрации ДГЭАС сопровождается ухудшением клинических и лабораторных параметров, определяющих тяжесть заболевания. Уровень ДГЭАС отрицательно коррелировал со степенью тяжести ХОБЛ ($r = -0,24$, $p = 0,046$), выраженностью одышки ($r = -0,28$, $p = 0,019$) и кашля по ВАШ ($r = -0,28$, $p = 0,021$), степенью одышки по шкале Флетчера ($r = -0,30$, $p = 0,011$), с СГДЛА ($r = -0,46$, $p = 0,007$). Положительная корреляция отмечалась с результатами теста с 6-минутной ходьбой ($r = +0,41$, $p = 0,026$), SaO_2 ($r = +0,47$, $p < 0,001$) и показателями функции внешнего дыхания.

На фоне проводимой базисной терапии в общей группе больных ХОБЛ содержание ДГЭАС имело тенденцию к снижению, составив до лечения $1,22 \pm 0,13$ мкг/мл, после лечения — $1,01 \pm 0,08$ мкг/мл.

Последующий анализ позволил разделить всех пациентов на подгруппы с ростом и падением содержания ДГЭАС в крови

Таблица 5.
Показатели корреляции уровня ДГЭАС
с клинико-лабораторными характеристиками ХОБЛ

Показатель	r_s	p
Степень тяжести ХОБЛ	-0,24	0,046
Степень одышки	-0,30	0,011
ВАШ одышки	-0,28	0,019
ВАШ кашля	-0,28	0,021
Пройденное расстояние по тесту с 6-минутной ходьбой	+0,41	0,026
SaO ₂	+0,47	<0,001
Степень ДН	-0,38	0,001
ОФВ ₁	+0,37	0,006
ПОС	+0,33	0,048
ФЖЕЛ	+0,32	0,051
СГДЛА	- 0,46	0,007

за период наблюдения. Рост концентрации ДГЭАС на фоне лечения в крови выявлен только у пациентов с изначально низким уровнем этого гормона. Параллельно росту ДГЭАС отмечалось существенное снижение выраженности кашля по ВАШ от 7,6±0,2 до 4,5±0,5 балла ($p<0,001$) и одышки по ВАШ от 8,2±0,2 до 6,0±0,4 балла ($p<0,001$).

У пациентов с ростом концентрации ДГЭАС (с 0,64±0,07 мкг/мл до 0,93±0,12 мкг/мл) во время стационарного лечения отмечено более значимое улучшение функции внешнего дыхания, чем в группе пациентов, где во время лечения произошло снижение концентрации ДГЭАС. Так, показатели ФЖЕЛ выросли с 56,5±5,3% до 66,5±4,0%, ОФВ₁ – с 35,4±3,4% до 51,4±5,4%, ПОС – с 22,6±2,6% до 37,1±3,5% ($p_w<0,001$ во всех случаях). Улучшение функции внешнего дыхания сопровождалось ростом SaO₂ с 90,3±0,9% до 94,7±0,6% ($p_w<0,001$).

У пациентов с падением концентрации ДГЭАС (с 1,84±0,23 до 0,95±0,13 мкг/мл) во время стационарного лечения отмечено не столь значимое улучшение функции внешнего дыхания, чем в группе пациентов, где во время лечения произошло снижение концентрации ДГЭАС. Так, показатели ФЖЕЛ выросли с 61,7±6,9% до 65,7±3,3%, ОФВ₁ – с 44,5±6,4% до 49,1±3,9%, ПОС – с 38,2±6,0% до 42,3±4,2% ($p_w<0,05$ во всех случаях). Улучшение функции внешнего дыхания сопровождалось и ростом SaO₂ с 93,0±0,7% до 95,4±0,6% ($p_w<0,05$).

Обсуждение

Нами выявлено множество данных, свидетельствующих о тесной связи между концентрацией в крови ДГЭАС и особенностями течения ХОБЛ. Вероятнее всего речь идет о вторичности изменений содержания гормона, так как положительная динамика в ходе стационарного лечения ассоциирована с ростом концентрации ДГЭАС.

Возникающий дефицит гормона может негативно отражаться на течении болезни. ДГЭАС обладает анаболическим действием на мышечную ткань [7], имеет системный противовоспалительный [8] и иммуномодулирующий эффекты [10], и, следовательно, его дефицит может иметь немаловажное значение в прогрессировании ХОБЛ.

Следует полагать, что при вторично возникающем дефиците гормона целесообразно проводить заместительную терапию

препаратами ДГЭАС. Например, при болезни Альцгеймера и депрессивных состояниях часто выявляются низкие концентрации ДГЭАС и заместительная терапия оказывает положительное влияние на состояние пациентов [19]. Положительные клинические результаты получены при использовании препаратов ДГЭАС у пациентов с ХОБЛ, имеющих легочную гипертензию [20].

Таким образом, уровень ДГЭАС у больных ХОБЛ тесно связан с течением заболевания и может использоваться как один из маркеров тяжести заболевания и для контроля за течением заболевания. Вопросы использования препарата в комплексной терапии заболевания остаются в настоящее время открытыми, так как исследования по этому вопросу единичны и продолжаются.

Выводы

1. У больных ХОБЛ происходит снижение в крови уровня ДГЭАС (у 55% пациентов), что отражает тяжесть течения заболевания или наличие его обострения.

2. Выявлена обратная связь содержания ДГЭАС с длительностью заболевания, стадией ХОБЛ, выраженностью одышки и кашля по ВАШ, а прямая – с показателями сатурации в артериальной крови, показателями функции внешнего дыхания, с пройденным расстоянием по тесту с 6-минутной ходьбой.

3. Стандартная терапия ХОБЛ в целом не влияет на содержание ДГЭАС в крови, но у пациентов с ростом содержания в крови ДГЭАС отмечается более существенное улучшение функции внешнего дыхания, чем у пациентов с падением концентрации данного гормона за период наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. — М.: Атмосфера, 2007. — 96 с.
2. Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Андреев В.Г. и др. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких. — М.: Экономика и информатика, 2005. — 192 с.
3. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. — М.: Атмосфера, 2003. — С. 13-19.
4. Laghi F., Adiguzel N., Tobin M. J. Endocrinological derangements in COPD // European respiratory journal. — 2009. — Vol.34, №4. — P. 975-996.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1979. — 126 с.
6. Микоша А.С. Актуальные вопросы регуляции функции коры надпочечниковых желез // Вестн. Рос. АМН. — 1997. — №8. — С. 6-10.
7. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Нижник А.Н. Формула жизни — дегидроэпандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение // Монография ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России. — М. — 2004. — 155 с.
8. Schwartz A.G., Pashko L.L. Inhibition of adjuvant-induced arthritis by 16 alpha-fluoro-5-androsten-17-one // Mil. Med. — 2002. — Vol.167. — P. 60-63.
9. Schwartz A.G., Lewbart M.L., Pashko L.L. Inhibition of tumorigenesis by dehydroepiandrosterone and structural analogs // Cancer Chemoprevention. — 2001. — P. 443-455.

Полный список литературы можно посмотреть на сайтах: www.mfv.ru и www.pmarchive.ru