

cology.– 2004.– № 2.– P. 115–124.

P. Verhoef [et al.] //Sei.– 2009.– Vol.34.– №10.– P.500–510.

7. Homocysteine, vitamin status and risk of Bioche /

УДК: 616.24: 577.175

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ, ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА И УРОВНЯ БРОНХООБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Л.А. ТИТОВА, В.А. НИКИТИН, В.Т. БУРЛАЧУК

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко,
ул. Депутатская, д. 15, Воронеж, 394055, тел.: (473) 236-68-31*

Аннотация: в статье представлены данные о состоянии гормонального и оксидантного статусов у больных хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого течения. Проведен анализ взаимосвязи уровня гормонов и клинического течения хронической обструктивной болезни легких. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень гормонов и показатели оксидантного статуса являются предикторами ухудшения бронхиальной проходимости, по данным ОФВ1.

Ключевые слова: бронхообструкция, стероидные гормоны, ХОБЛ.

CORRELATION BETWEEN VALUES OF STEROID HORMONES, OXIDATIVE STATUS AND LEVEL OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN THE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

L.A. TITOVA, V.A. NIKITIN

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy

Abstract: the data about a condition of the hormonal and oxidative status in the patients with chronic obstructive pulmonary disease middle-gravity are presented in this article. The analysis of correlation between level of hormones and the clinical current of a obstructive pulmonary disease is carried out. The obtained data of nuclear heating FEV 1 testifies that hormone levels and indicators of oxidative status are predictors deterioration of bronchial obstruction.

Key words: bronchial obstruction, steroid hormones, COPD

Хроническое воспаление при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является ключевым фактором прогрессирования заболевания. Одним из основных компонентов патогенеза хронического воспаления является оксидативный стресс (ОС), при чем, в дебюте заболевания реализация данного компонента осуществляется за счет факторов риска, а при сформировавшейся болезни принимает характер самоподдерживающегося процесса. Для больных ХОБЛ характерно наличие системных экстрапульмональных проявлений болезни, что связано с системным проявлением оксидативного стресса и высокой концентрации провоспалительных цитокинов. Системные проявления ХОБЛ включают в себя ряд эндокринных нарушений. В процессе прогрессирования болезни постепенно утрачивается обратимый компонент бронхиальной обструкции и уменьшается лечебный эффект от бронходилататоров. При этом считается, что нарушение баланса между оксидантами и антиоксидантами играет значимую роль в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Образование вторичных продуктов ОС, токсичных, обладающих высокой биологической активно-

стью «реактивных молекул», таких как свободные кислородные радикалы, малоновый диальдегид (МДА), пероксинитрит, гипохлорит, приводит к прямому цитотоксическому действию. Ряд компенсаторных реакций организма больного, направленных на поддержание гомеостаза в условиях ОС, связан с активацией различных систем. Большой антирадикальной активностью обладают антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП) и каталаза. Среди низкомолекулярных антиоксидантов важную роль играют витамины С и Е, каротины, и стероидные гормоны (глюкокортикоиды, минералкортикоиды и половые гормоны) [1-5]. Известно, что ХОБЛ часто сопровождается дисбалансом надпочечниковой системы. При этом ведущее значение имеет снижение концентрации кортизола и ДГЭАС [6-10].

Вопрос о комплексном влиянии хронического ОС и снижения надпочечниковых гормонов на процесс хронического воспаления и утрату обратимого компонента бронхообструкции у больных с ХОБЛ мало изучен и остается открытым для дискуссии. Кроме того, в настоящее время становится все более понят-

ным, что показатель ОФВ1 не в полной мере отражает сложную картину клинических проявлений ХОБЛ [6]. Наличие сопутствующих заболеваний также являются важными фенотипическими характеристиками заболевания, которые не коррелируют с ОФВ1. Однако, учитывая, патогенетическую взаимосвязь этих систем, естественно было бы предположить, что увеличение содержания продуктов перекисного окисления и снижение уровня стероидных гормонов вносит существенный вклад в развитие хронического воспаления и снижения бронхообструкции.

Цель исследования – изучение особенностей течения, диагностической и прогностической роли показателей ОС (МДА, ОМБ и SH-групп) и стероидных гормонов (кортизола, ДГЭА-С) при ХОБЛ, в стадии обострения.

Материалы и методы исследования. В исследование включены больные ХОБЛ II стадии (средне-тяжелое течение). Диагностику ХОБЛ, выделение её стадии и степени тяжести проводили согласно рекомендаций Европейского Респираторного Общества, Российской Федеральной программы по ХОБЛ, Международной программы «Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD), 2010, 2011», Национального Руководства по пульмонологии и X Международной классификации Болезней (МКБ-10), подготовленной ВОЗ, Женева [4,5,9]. Всего было обследовано 28 мужчин и 9 женщин с ХОБЛ, средний возраст которых был 51,2±3,15 года, давность заболевания в среднем составила 12,1±1,7 года. У каждого больного было получено письменное согласие на участие в исследовании. Контролируемое исследование за клиническими проявлениями болезни, учёт субъективных и объективных показателей обследования внутренних органов и систем проводился всем пациентам в первый день поступления на стационарное лечение, на 13-14 день лечения. В ходе исследования оценивали клинические симптомы в баллах. Проводилось спирометрическое исследование (измерение ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ).

Кроме того определяли уровень кортизола, ДГЭА-С, иммуноферментным автоматизированным методом с помощью прибора «Emmlite», а также оценивались показатели прооксидантов и антиоксидантов крови методами определения уровня МДА, окислительно-модифицированных белков (ОМБ), SH-групп. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel, пакета прикладных программ STATISTICA v. 6.0 и пакетом программ SPSS. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли параметрический метод Pearson и непараметрический – Spearman. Регрессионный анализ связывает зависимую перемен-

ную и внешние, предсказывающие переменные, и используется для анализа воздействия на отдельную зависимую переменную значений одной или более независимых переменных. Результаты регрессии впоследствии могут быть использованы для предсказания качеств нового, непроверенного фактора.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что в целом в группе больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой выявлено статистически достоверное повышение МДА и ОМБ. При исследовании SH- групп, кортизола и ДГЭА-С выявлено достоверное снижение по сравнению с группой контроля (табл.1).

Таблица 1

Характеристика пациентов ХОБЛ

Параметры	Значения
Мужчины, n (%)	28 (80%)
Женщины, n (%)	9(20%)
Средний возраст, лет	51,2±3,15
Стаж курения, пачек/лет	46,0±17,2
Длительность ХОБЛ, лет	12,1±1,7
ОФВ1, %	64,3±11,1
МДА (нМ/мл)	14,90± 2,58
ОМБ (нМ/мл, белка)	70,20±3,201
SH-группы мг%	110,56 ±2,56
Кортизол (нмоль/л)	7,63±0,46
ДГЭАС (мкмоль/л)	3,48±0,07

Для оценки комплексного воздействия различного уровня гормонов и показателей ОС на степень бронхообструкции при ХОБЛ был проведен множественный регрессионный анализ. Для моделирования был использован показатель ОФВ1- отражающий степень тяжести и уровень бронхообструкции (табл. 2,3).

Таблица 2

Зависимость ОФВ1 от уровня гормонов и показателей оксидантного статуса

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T- статистика	Коэффициент достоверности
ОФВ1	47,3467	1,34242	35,2695	0,0000
кортизол	0,00676571	0,00320378	2,11179	0,0426
ДГЭА-С	0,19886	0,0556161	3,57559	0,0011
МДА	-0,14714	0,0521696	-2,82042	0,0082
ОМБ	-0,0398137	0,0168718	-2,35978	0,0246
SH- группы	0,0196622	0,0101219	1,94254	0,0609

По данным МРА выявлено, что ОФВ1 находится в прямой зависимости от уровня кортизола, ДГЭА-С, SH-групп и в обратной зависимости от уровня МДА, ОМБ. Построенная модель является статистически значимой при коэффициенте детерминации 90,7%.

Таблица 3

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

Средняя абсолютная ошибка = 0,54046

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

Уровнение регрессии:

ОФВ1 = 47,3467 + 0,00676571 × кортизол + 0,19886 × ДГЭА-С – 0,14714 × МДА + 0,0398137 × SH-группы – 0,0196622 × ОМБ.

Показатель ОФВ1 хорошо прогнозируется моделью, включающей показатели кортизола, ДГЭА-С, МДА, ОМБ и SH- групп при высоких уровнях статистической значимости.

Выводы. Полученные данные комплексного клинико-биохимического исследования стероидных гормонов, про- и антиоксидантов у больных ХОБЛ позволили оценить роль этих систем в развитии бронхообструкции. Недостаточность кортизола, ДГЭА-С имеет важное значение в инициации и прогрессировании заболевания. Кроме того, установлено, что у всех больных ХОБЛ имеется активация про-оксидантной системы и недостаточность антиоксидантной системы. Степень выраженности нарушений синтеза кортизола и ДГЭА-С, про- и антиоксидантов тесно сопряжена со степенью бронхообструкции (ОФВ1). На основании МРА клинико-биохимических параметров разработаны прогностические критерии течения ХОБЛ. Полученные данные значительно расширяют представление о роли стероидных гормонов в патогенезе ХОБЛ и позволяют рассматривать гормональный дисбаланс как один из ключевых механизмов утраты обратимого компонента бронхообструкции.

Выявленные изменения гормонального статуса, показателей про- и антиоксидантной активности у больных ХОБЛ дают основания для коррекции данных параметров в комплексной терапии ХОБЛ.

Литература

1. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовск. обозрев. журн. – 2000. – Т. 6. – № 12. – С. 13–19.
2. Зеленков, Н.К. Исследование механизмов окис-

лительного стресса при воспалении и возможностей его антиоксидантной коррекции: Автореф. дис. ...д-ра биол. Наук / Н.К. Зеленков. – Новосибирск, 2007. – 37 с.

3. Казимирчук, В.К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В.К. Казимирчук, В.И. Мальцев // Здоров'я України. – 2004. – № 13-14. – С. 34–36.

4. Hasnis, E. Antioxidants and healthy aging / E. Hasnis, A.Z. Reznick // Israel Med. Assoc. J. – 2003. – Vol. 5. – P. 368–370.].

5. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа Министерства здравоохранения Российской Федерации Всероссийского научного общества пульмонологов. – М., 2004. – 73 с.

6. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа РФ: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. / Под. ред. А. Г. Чучалина. – М., 2004. – 61 с.

7. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 347–60.

8. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery / I.S. Anand [et al.]. // Circulation. – 1992. – 86. – P. 12–21.

8. Haematological and hormonal responses to dynamic exercise in patients with chronic airway obstruction / M. Gimenez [et al.]. // Eur J Clin Invest. – 1987. – 17. – P. 75–80.

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Executive summary//Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. – 2010,2011. – P. 1–3210

10. Catabolic anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD / R. Debigare [et al.]. // Chest 2003. – 124. – P. 83–89.

11. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag [et al.]. // Int J Clin Pract. – 2007. – 63. – P. 275–281.

12. Plasma hormone levels and haemodynamics in patients with chronic obstructive lung disease / S. Scalvini [et al.]. // Monaldi Arch Chest Dis. – 1996. – 51. – P. 380–386.

13. Stadtman, E.R. Protein oxidation in aging and aged-related diseases / E.R. Stadtman // Heal. aging for funct. longevity. – 2001. – Vol. 928. – P. 22–38.

14. Willcox, J.K. Antioxidants and prevention of chronic disease / J. K. Willcox, S.L. Ash, G.L. Catignani // Critical rev. in food science and nutrition. – 2004. – Vol. 44.