

Применение в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких низкоинтенсивного лазерного излучения для стимуляции функции надпочечников у мужчин с гормональными нарушениями

В.А.Никитин, Л.В.Васильева, Л.А.Титова

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России: 394622, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

Изучено содержание в крови кортизола, альдостерона и тестостерона у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелой степени мужчин ($n = 82$) и здоровых лиц ($n = 25$). Дизайн исследования представлен 3 группами больных: 1-я ($n = 41$) – больные ХОБЛ III степени тяжести, получавшие на фоне традиционных средств низкоинтенсивную лазерную терапию с помощью инфракрасного лазерного излучения частотой 80 Гц на область надпочечников; 2-я ($n = 26$) – больные ХОБЛ III степени тяжести, получавшие только традиционную лекарственную терапию; 3-я группа – больные ХОБЛ ($n = 15$), получавшие традиционную терапию и плацебо + облучение на выключенном лазерном аппарате «Мустанг 2000» (ПКП «Бином», Россия). Выявлен значительный дефект кортизола, альдостерона и тестостерона у больных ХОБЛ III степени. По результатам статистической обработки с использованием построения моделей выявлены нарушения гормонального статуса и подтверждено значение стимулирующей функции надпочечников у больных ХОБЛ III степени тяжести.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, кортизол, альдостерон, тестостерон, лазеротерапия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-581-585

Application of low-intensity laser for adrenal stimulation in males with chronic obstructive pulmonary disease and hormonal disorders

V.A.Nikitin, L.V.Vasil'eva, L.A.Titova

N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394622, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate a role of adrenal function stimulation in patients with stage 3 chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods.* Blood levels of cortisol, aldosterone and testosterone were measured in 82 males with severe COPD and in 25 healthy subjects. The study involved three patient groups: 41 patients with stage 3 COPD who received low-intensity infrared laser radiation with a frequency of 80 Hz applied on the adrenal gland area additionally to the standard therapy; 26 patients with stage 3 COPD who received standard therapy only and 15 patients with COPD who received standard therapy and a placebo exposure using a switched off laser device. *Results.* A significant reduction in blood cortisol, aldosterone and testosterone levels in patients with stage 3 COPD was found. A role of adrenal function stimulation was confirmed in patients with stage 3 COPD. *Conclusion.* Severity of adrenal hormonal disorders correlates directly to severity of COPD. Treatment of male patients with stage 3 COPD should include adrenal hormone correction using both medication and non-medication on individual basis. The low-intensity laser radiation of adrenal area could significantly increase blood cortisol level and improve quality of life of the patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cortisol, aldosterone, testosterone, laser therapy.

Хроническое воспаление при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является ключевым фактором прогрессирования заболевания [1, 2]. Одним из основных компонентов патогенеза хронического воспаления является оксидативный стресс (ОС) [3]. При прогрессирования болезни постепенно утрачивается обратимый компонент бронхиальной обструкции и снижается лечебный эффект от бронходилататоров. При этом считается, что нарушение баланса между оксидантами и антиоксидантами играет значимую роль в патогенезе ХОБЛ. Образование вторичных продуктов ОС, токсичных, обладающих высокой биологической активностью «реактивных молекул», таких как свободные кислородные радикалы, малоновый диальдегид, пероксинитрит, гипохлорит, обуславливает прямое цитотоксическое

действие [4]. Ряд компенсаторных реакций организма больного, направленных на поддержание гомеостаза в условиях ОС, связан с активацией различных систем. Большой антирадикальной активностью обладают антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза. Среди низкомолекулярных антиоксидантов важную роль играют витамины С и Е, каротины и стероидные гормоны (глюкокортикостероиды (ГКС), минералкортикоиды и половые гормоны) [4–6]. Известно, что во время обострений ХОБЛ циркулирующий уровень кортизола у получавших ГКС снижается. Данные об уровне кортизола у пациентов со стабильной ХОБЛ в доступной литературе единичны и противоречивы. Очевидно, что системные и, возможно, высокие дозы ингаляционных ГКС (иГКС)

при ХОБЛ повышают риск надпочечниковой недостаточности. По результатам исследований установлено, что при тяжелой обструкции дыхательных путей, гипоксемии и гиперкапнии снижается уровень тестостерона и других андрогенов, таких как надпочечниковый дегидроэпиандростерон (ДГЭА), а показатели у многих мужчин с ХОБЛ соответствуют синдрому гипогонадизма с поздним началом [7, 8].

Вопрос о комплексном влиянии хронического ОС и снижения надпочечниковых гормонов на процесс хронического воспаления и утрату обратимого компонента бронхообструкции у больных с ХОБЛ изучен мало и остается открытым для дискуссии [9]. Отсутствуют данные о методах коррекции эндокринопатий, практически нет данных о показаниях и противопоказаниях к заместительной гормональной терапии. Известно, что стимуляция собственных ГКС происходит под влиянием аскорбиновой кислоты, корня солодки, донаторов сульфгидрильных групп. Кроме того, в настоящее время становится все более понятным, что показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду не в полной мере отражает сложную картину клинических проявлений ХОБЛ [3].

С целью стимуляции выработки собственных ГКС в комплексном лечении применена низкоинтенсивная лазерная терапия (ЛТ) на область надпочечников с помощью аппарата «Мустанг 2000» (ПКП «Бином», Россия). Основанием для включения ЛТ в комплексную терапию ХОБЛ послужило экспериментальное исследование, в результате которого на основе морфологических критериев, определяющих функциональное состояние надпочечников, констатировано увеличение активности пучковой и сетчатой зон коры надпочечника при использовании низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения (НИЛИ) с частотой 80 Гц [7, 10].

Материалы и методы

Обследованы больные ХОБЛ мужчины ($n = 82$) в возрасте от 42 до 68 лет и здоровые лица ($n = 25$). У всех пациентов иммуноферментным методом был определен уровень гормонов – кортизола, тестостерона, альдостерона, ДГЭА-сульфата (ДГЭА-С). Больные ХОБЛ ($n = 41$) получали комплексную терапию с использованием инфракрасного лазерного излучения на фоне традиционной медикаментозной терапии (МТ) и процедуру плацебо при выключенном лазерном аппарате ($n = 15$). Контрольную группу составили пациенты с ХОБЛ ($n = 26$) III степени, получавшие традиционную МТ.

О ГКС-функции надпочечников позволяет судить именно уровень кортизола. Показано, что у всех больных ХОБЛ III степени его содержание было низким. При обследовании больных ХОБЛ ($n = 41$) III степени тяжести с низким содержанием кортизола оценены содержание других гормонов коры надпочечников и эффективность гормонопродуцирующей терапии. Во всех группах больных ХОБЛ

проводилось комплексное лечение, в основе которого лежал ступенчатый подход (ATS, 1995; Федеральная программа, 1999; GOLD, 2012). Все пациенты получали традиционную базисную терапию, включающую короткодействующие бронхолитические препараты 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 (сульгасин 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), амброксол 30 мг 3 раза в сутки, последовательность применения которых зависела от тяжести заболевания, индивидуальных особенностей его прогрессирования и наличия сопутствующей патологии.

Учитывая, что иГКС являются более безопасной альтернативой системным ГКС, всем пациентам назначался небулизированный будесонид 400 мг 2 раза в сутки, дополнительно – дексаметазон 4–8 мг 1 раз в сутки ($n = 13$), а также 30–40 мг преднизолона в день в течение 7–10 дней ($n = 6$). Назначение системных ГКС было обусловлено тяжестью обострения.

В таблице представлено содержание изучаемых гормонов в группах больных и здоровых лиц. Статистически значимых различий между группами в значениях изучаемых гормонов не выявлено ($p > 0,1$). Уровень кортизола в группе больных ХОБЛ тяжелого течения был достоверно ниже, чем у здоровых в 4,5–4,8 раза соответственно ($p < 0,05$). Уровень альдостерона также оказался достоверно ниже в группе 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 ($p < 0,05$).

Также у больных ХОБЛ ($n = 41$) изучена зависимость содержания кортизола, альдостерона, ДГЭА-С от давности заболевания. Отмечено, что с увеличением продолжительности заболевания уменьшалась концентрация всех изучаемых гормонов. Отмечены достоверные изменения при сравнении продолжительности заболевания < 10 лет и > 15 лет ($p < 0,05$). У больных с давностью заболевания < 10 лет содержание кортизола оставалось у нижней границы нормы, после чего имело тенденцию к снижению практически в 2 раза у лиц с длительностью заболевания > 15 лет. Меньше менялось содержание альдостерона: его значения дольше сохранялись в пределах нормы и достоверно уменьшались у тяжелых, длительно болеющих пациентов, 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 > 15 лет.

При изучении связи уровня изучаемых гормонов с частотой обострения установлено, что при малой частоте (< 2 обострений в год) низким было содержание кортизола и альдостерона, а уровень ДГЭА-С

Таблица
Динамика уровня гормонов коры надпочечников у больных ХОБЛ, получавших различные виды терапии
Table
Change in adrenal hormone levels in COPD patients treated with different regimens

| Показатель | День | Больные ХОБЛ, n = 82 | | | Здоровые, n = 25 | Достоверный критерий Стьюдента, p (t) |
|------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| | | получавшие ЛТ, n = 41 | получавшие МТ, n = 26 | получавшие плацебо, n = 15 | | |
| Кортизол, нмоль / л | 1–3-й | 76,2 (61,4; 85,4) | 71,9 (62,3; 83,5) | 74,5 (68,4; 77,8) | 242,3 (306,5; 382,5) | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ |
| | 13–15-й | 145,4* (140,4; 146,6) | 92,1* (88,5; 96,4) | 100,8* (98,1; 112,7) | | $p_3 > 0,1$ |
| Альдостерон, нмоль / л | 1–3-й | 102,5 (94,5; 112,4) | 104,4 (98,5; 115,7) | 104,2 (99,3; 109,1) | 270,4 (235,8; 312,5) | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ |
| | 13–15-й | 121,3* (119,7; 126,8) | 110,8* (109,1; 112,4) | 112,4* (110,3; 114,8) | | $p_3 > 0,1$ |
| ДГЭА-С, мкмоль / л | 1–3-й | 3,4 (2,9; 3,8) | 3,6 (3,1; 3,8) | 3,5 (3,2; 3,8) | 8,8 (8,0; 9,5) | $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ |
| | 13–15-й | 4,5* (4,3; 4,7) | 3,9 (3,6; 4,2) | 4,0 (3,8; 4,3) | | $p_3 > 0,1$ |

Примечание: достоверность критерия Стьюдента между показателями: * – $p < 0,05$ в группах на 1–3-й и 13–15-й дни; p_1 – у получавших ЛТ и МТ; p_2 – ЛТ и плацебо; p_3 – МТ и плацебо.
Notes: * statistically significant difference between the patient groups over the 1–3 days and the 13–15 days according to the Student's test; p_1 , statistically significant t-test between patients treated with lazer or standard therapy; p_2 , statistically significant t-test between patients treated with lazer or placebo; p_3 , statistically significant t-test between patients treated with standard therapy or placebo.

оставался 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 (тестостерона) при тяжелой и очень тяжелой одышке у больных ХОБЛ III степени. При содержании кортизола 76,2 (61,4; 85,4), 71,9 (62,3; 83,5) и 74,5 (68,4; 77,8) нмоль / л степень одышки была 7,80 (6,71; 8,32), 7,67 (6,94; 8,25), 7,23 (6,85; 7,44) балла соответственно в группах [8].

При проведении статистического анализа выявлены признаки, имеющие большое значение в формировании заключения, и разработана математическая модель, позволяющая на основании использования этих признаков устанавливать степень тяжести ХОБЛ. Этими признаками являются уровень кортизола и ДГЭА-С. На основании выявленных признаков построена регрессивная модель, которая позволяет с высокой степенью вероятности определить степень тяжести ХОБЛ.

Выявленные различные нарушения гормонального статуса позволяют выделить среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую степени тяжести ХОБЛ и скорректировать терапию согласно степени тяжести ХОБЛ. Описанная модель для практического применения представлена в виде уравнения: чтобы получить заключение о степени тяжести ХОБЛ, врачу достаточно внести в данное уравнение значения кортизола и ДГЭА-С [10].

С целью стимуляции выработки продукции собственных ГКС и ДГЭА больным ХОБЛ назначалось комплексное лечение, основанное на результатах экспериментальных и клинических исследований и включающее ЛТ, направленную на увеличение выработки гормонов коры надпочечников.

Применение ЛТ в исследуемой группе больных ХОБЛ способствовало достоверному улучшению

клинико-лабораторной и функциональной симптоматики заболевания, способствуя уменьшению продолжительности обострения заболевания на 3,9 дня на фоне достоверного увеличения содержания кортизола в 1,9 раза, альдостерона – в 1,3 раза, ДГЭА-С – в 1,3 раза по сравнению со стандартной МТ.

При анализе качества жизни больных в группах получавших ЛТ отмечено повышение физической активности с 28,5 (20,3; 31,8) до 34,2 (31,3; 36,4) балла ($p < 0,05$), достоверное увеличение общего состояния здоровья до 28,5 (26,3; 30,8) ($p < 0,05$) и жизнеспособности – до 46,6 (43,8; 49,5) балла ($p < 0,05$). При этом показатели социальной активности и психического здоровья практически не изменились. Достоверно улучшилось общее состояние здоровья и в сравниваемых группах больных, получавших МТ и плацебо-процедуры, однако этот показатель был значительно ниже – до 25,3 (24,7; 27,8) и 24,8 (23,1; 26,5) балла ($p < 0,05$) соответственно (см. рисунок).

Применение НИЛИ в комплексной терапии больных ХОБЛ путем воздействия на область надпочечников способствовало сокращению количества принимаемых медикаментозных средств.

Определение уровней гормонов в отдаленные сроки показало, что через 6 мес. достоверно сохранялось на постоянном уровне содержание кортизола и ДГЭА-С. Отмечено небольшое увеличение альдостерона, что влияло на особенности клинического течения ХОБЛ в виде достоверного уменьшения кашля, одышки, лабораторных признаков системного воспаления, улучшение показателей функции внешнего дыхания, повышения толерантности к физической нагрузке, и, как следствие, уменьшение числа обращений к врачу, повторных госпитализаций и летальных исходов.

В связи с сохранением концентрации гормонов кортизола и альдостерона и увеличением уровня ДГЭА-С после повторного курса ЛТ через 6 мес. у больных отмечено улучшение качества жизни по показателям физической и социальной активности, общего и психического здоровья.

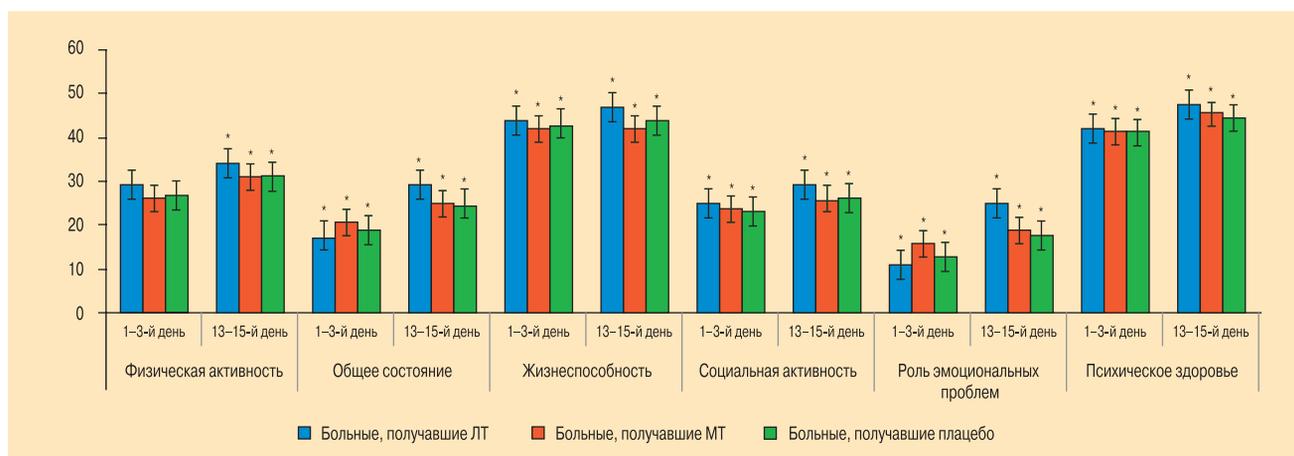


Рисунок. Динамика качества жизни больных ХОБЛ под влиянием различных видов терапии
Figure. Change in quality of life of COPD patients treated with different regimens

Полученные данные свидетельствуют о выраженном стимулирующем действии НИЛИ на гормонопродуцирующую функцию надпочечников и подтверждают клиническую эффективность выбранной методики лечения с воздействием на область надпочечников.

Показано, что длительность гормональной стимуляции у мужчин должна соответствовать тяжести гормональных нарушений при ХОБЛ. Тяжелая и крайне тяжелая степени ХОБЛ должны сопровождаться гормонпродуцирующей терапией в течение всего периода обострения заболевания, применяемой и для профилактики обострений.

Заключение

Степень нарушений гормонального статуса (уровни кортизола, тестостерона, альдостерона) прямо пропорциональна тяжести ХОБЛ.

В терапии больных мужчин ХОБЛ III степени тяжести необходимо дифференцированно применять гормонкорректирующую терапию как гормональными препаратами, так и немедикаментозными способами стимуляции собственных эндогенных гормонов.

При воздействии НИЛИ (аппарат «Мустанг 2000» (ПКП «Бином», Россия)) с частотой 80 Гц на область надпочечников достоверно увеличивается содержание кортизола и улучшается качество жизни больных.

Литература

1. Karadag F., Ozcan H., Karul A.B. et al. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 63: 275–281.
2. Чучалин А.Г., ред. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа Министерства здравоохранения Российской Федерации, Всероссийского научного общества пульмонологов. М.: *Атмосфера*; 2004.
3. Зеленков Н.К. Исследование механизмов окислительного стресса при воспалении и возможностей его антиоксидантной коррекции: Дисс. ... д-ра биол. наук. Новосибирск; 2007.

4. Казимирчук В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека. *Здоров'я України*. 2004; 13–14: 34–36.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. *Соросовский образовательный журнал*. 2000; 6 (12): 13–19.
6. Воронцова З.А., Черкасова Ю.Б., Титова Л.А. Динамика гормонообразования периферических эндокринных желез после фракционированного γ -облучения в диапазоне малых доз. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18 (2): 45–46.
7. Никитин В.А. Нарушение гормонального статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких и его коррекция с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения: Дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2013.
8. Burdet L., de Muralt B., Schutz Y. et al. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1800–1806.
9. Debigare R., Marquis K., Cote C.H. et al. Catabolic / anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest*. 2003; 124: 83–89.
10. Титова Л.А., Никитин В.А., Васильева Л.В. Способ оценки степени тяжести хронической обструктивной болезни легких. Патент № 2516971. Опубликовано 10.06.2014; заявлен 09.12.12.

Поступила 24.10.14

УДК [616.24-036.12-06:616.45-008.6]-085.849.19

References

1. Karadag F., Ozcan H., Karul A.B. et al. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 63: 275–281.
2. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Programme of Healthcare Ministry of Russia and Russian Respiratory Society. Moscow: *Atmosfera*; 2004 (in Russian).
3. Zelenkov N.K. Investigation of oxidative stress mechanisms in inflammation and antioxidant treatment: Diss. Novosibirsk; 2007 (in Russian).
4. Kazimirchuk V.K., Mal'tsev V.I. Antioxidant system and its function in human. *Zdorov'ya Ukraini*. 2004; 13–14: 34–36 (in Russian).
5. Vladimirov Yu.A. Free radicals in biological systems. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2000; 6 (12): 13–19 (in Russian).

6. Vorontsova Z.A., Cherkasova Yu.B., Titova L.A. Change in peripheral endocrine glands hormone production after fractionated low dose gamma-radiation. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 18 (2): 45–46 (in Russian).
7. Nikitin V.A. Hormone disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and therapy with low-intensity laser radiation: Diss. Voronezh, 2013 (in Russian).
8. Burdet L., de Muralt B., Schutz Y. et al. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997; 156: 1800–1806.
9. Debigare R., Marquis K., Cote C.H. et al. Catabolic / anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest*. 2003; 124: 83–89.
10. Titova L.A., Nikitin V.A., Vasil'eva L.V. A method for severity assessment in chronic obstructive pulmonary disease. Patent RF N 2516971. 2014 (in Russian).

Received October 24, 2014

UDC [616.24-036.12-06:616.45-008.6]-085.849.19

Информация об авторах

Никитин Владимир Анатольевич – к. м. н., ассистент кафедры терапии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru.

Васильева Людмила Валентиновна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Титова Лилия Александровна – д. м. н., зав. кафедрой организации сестринского дела ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Author information

Nikitin Vladimir Anatol'evich, PhD, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru.

Vasil'eva Lyudmila Valentinovna, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Titova Liliya Aleksandrovna, MD, Head of Department of Nursing, Institute of Postgraduate Physician Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru