

# ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛАТРЕН У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ НА ТЛІ ТИРЕОЇДНОГО ТА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

**Л.Д. Тодоріко**

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці*

**Резюме.** При хронічних обструктивних захворюваннях легень з функціональними показниками зниженої гормональної активності щитоподібної залози в динаміці патогенетичного лікування Латреном встановлюється рівновага тиреоїдного гомеостазу, в основному, за рахунок відновлення тиреотропної функції гіпофіза, зростання вмісту вільного тироксину, зниження периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів, завдяки чому, знижується рівень трийодтироніемії в плазмі крові хворих літнього та старечого віку; титр антитіл до тиреопероксидази при всіх клінічно-патогенетичних варіантах захворювання не зазнає суттєвих змін.

**Ключові слова:** хронічні обструктивні захворювання легень, тиреоїдна дисфункція, кортизол, тиреотропний гормон, Латрен.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА  
ЛАТРЕН В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ  
ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ  
НА ФОНЕ ТИРЕОИДНОГО И  
ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ДИСБАЛАНСА  
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЕЧЕСКОГО  
ВОЗРАСТА**

**Л.Д. Тодорико**

**Резюме.** При хронических обструктивных заболеваниях легких с функциональными показателями сниженной гормональной активности щитовидной железы в динамике патогенетического лечения Латреном устанавливается равновесие тиреоидного гомеостаза, в основном, за счет восстановления тиреотропной функции гипофиза, увеличения содержания свободного тироксина, снижения периферической конверсии свободных тиреоидных гормонов, благодаря чему снижается уровень трийодтиронинемии в плазме крови больных летнего и старческого возраста; титр антител к тиреопероксидазе при всех клинико-патогенетических вариантах заболевания не имеет существенных изменений.

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания легких, тиреоидная дисфункция, кортизол, тиреотропный гормон, Латрен.

**THE EFFECTIVE USE OF LATREN IN THE  
DYNAMICS OF MEDICAL TREATMENT  
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE  
BACKGROUND OF TIREOIDAL  
AND GLYOCOCORTICOIDAL DISBALANCE  
OF OLDER AGE PATIENTS**

**L.D. Todorico**

**Summary.** Chronic obstructive lung disease with the functional indexes of lowered hormonal activity of the thyroidal gland in the dynamics of patogenetichnogo medical treatment of Latren is set equilibrium of tиреоidal gomeostasis, mainly due to renewal of tireotropnoi function of hypophysis, growth of maintenance free tiroxin. Base therapy with the use of Latren predetermines decline of peripheral conversion of free tиреоidal hormones, thanks to why, the level of triyodal hormones goes down in plasma of blood of older age patients. In the dynamics of medical treatment at all clinichesco-patogenetichnih variants of disease the title of antibodies does not test the substantial changes to tireoperocsidaze.

**Key words:** chronic obstructive lung diseases, tireoidal disfunction, cortizol, tireotropniy hormone, Latren.

**Адреса для листування:**

Тодоріко Лілія Дмитрівна  
58002, Чернівці, вул. Українська буд.25, кв. 3,  
E-mail: : mutia2@rambler.ru

## ВСТУП

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) — є однією з провідних причин захворюваності та смертності сучасного суспільства, значною економічною і соціальною проблемою, яка допоки не має тенденції до покращення [2]. Фак-

тором ризику виникнення тиреоїдної та глюкокортикоїдної дисфункції внаслідок метаболічно-гіпоксичних розладів на тлі системного запалення при ХОЗЛ є порушення гемореології крові [3]. Недостатня увага до супутньої патології і часто неадекватна оцінка їх впливу на основні прояви

ХОЗЛ є причиною діагностичних та лікувальних помилок [7].

Порушення регуляторно-метаболическої функції щитоподібної залози (ЩЗ), наявність глюкокортикоїдної дисфункції у хворих на ХОЗЛ вносить свої корективи у метаболическі процеси структурно-функціональних змін, які формуються у бронхолегеневому дереві у осіб старшого віку, є передумовами порушення механізмів регуляції агрегатного стану крові, розладів регіонарного та системного кровотоку, що призводить до істотного дисбалансу у функціонуванні багатоконпонентної системи регуляції гомеостазу з активацією низки патогенетичних чинників, які сприяють прогресуванню процесів ремоделювання бронхіального дерева [2, 8, 9]. При цьому спостерігається активація плазматичних компонентів коагуляційного гомеостазу, дефіцит секреції чинників прогизгортувальної системи та фібринолізу, зниження функцій ендотелію та структурно-функціональних властивостей еритроцитів і тромбоцитів [3]. Отже, наявність тиреоїдної та глюкокортикоїдної дисфункції у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку потребує патогенетичної медикаментозної корекції.

Підсумовуючи все вище викладене, слід вважати за необхідне проводити пошуки й впроваджувати в повсякденну клінічну практику нові методи лікування, що мають комплексний вплив та підсилюють ефект стандартної терапії.

Таким чином, метою дослідження було вивчення показників тиреоїдного гомеостазу та дії кортизолу у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень залежно від клінічно-патогенетичного варіанту перебігу захворювання у хворих старшого віку в динаміці лікування препаратом Латрен.

### ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження показників тиреоїдного гомеостазу та дії кортизолу в динаміці лікування препаратом Латрен виконано у 89 осіб на ХОЗЛ у віці від 64 до 87 років (середній вік —  $74,4 \pm 1,2$  року). Тривалість захворювання на ХОЗЛ склала  $34,4 \pm 1,3$  року, переважав перебіг середньої тяжкості, II–III стадії захворювання. Серед обстежених було 84 (94,3%) особи чоловічої статі та 5 (5,7%) — жіночої. Для проведення порівняльного аналізу отриманих даних серед обстежених хворих були виділені групи: група 1 — хворі на ХОЗЛ з біохімічними ознаками еутиреозу; група 2 — хворі на ХОЗЛ з біохімічними ознаками гіпотиреозу, група 3 — хворі на ХОЗЛ з біохімічними ознаками гіпертиреозу. Були обстежені також практично здорові особи (ПЗО) у кількості 44 чол. Виділені підгрупи: А — хворі до лікування; В — хворі, які лікувалися за стандартною схемою базисної терапії (М-холіноблокатори,  $\beta$ -адреноміметики, муколітики); С — хворі, які крім стандартної терапії отримували препарат Латрен виробництва «ЮРІЯ-ФАРМ» в дозі 200 мл (100 мг) внутрішньовенно, краплин-

но, впродовж 90 хв, 5 раз, через день. Активним компонентом препарату Латрен є пентоксифілін — периферичний вазодилататор з групи пуринів, який покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, гальмує фосфодіестеразу, підвищує вміст ц-3,5-АМФ у гладком'язевих клітинах судин, тромбоцитах. Розширюючи судини легень, препарат покращує оксигенацію крові, підвищує тонус дихальної мускулатури.

У всіх пацієнтів була оцінена функція ЩЗ, шляхом визначення вмісту в плазмі крові кортизолу, тиреотропного гормону (ТТГ), концентрації антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), вільних фракцій тиреоїдних гормонів (трийодтироніну ( $вТ_3$ ), тироксину ( $вТ_4$ )), а також обчислення індексу периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів ( $вТ_3/вТ_4$ ), характеру залежності рівня ТТГ від вмісту  $вТ_4$ , в тому числі, у динаміці лікування препаратом Латрен. Дослідження виконували за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій «RT-2100С» («Rayto Electronics Inc.», Китай), використовуючи набори реагентів (ООО «Хема-Медика», Росія), згідно інструкцій, за стандартними методиками. Забір 3 мл гепаринізованої крові для досліджень проводили вранці натще після 12–15 год голодування. Дослідження проводились в перші дні перебування хворих у стаціонарі та у динаміці лікування.

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводили за допомогою прикладної програмної системи STATISTICA 6.0. Використовували описову статистику з вивченням статистичних показників розподілення ознак (середнє арифметичне (М), стандартне відхилення (SE), медіана (Me), мінімальне та максимальне значення), а також результати досліджень аналізувалися з використанням методів варіаційної статистики за стандартними комп'ютерними програмами математичного аналізу і вважались достовірними при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів дослідження показав, що у хворих літнього та старечого віку при ХОЗЛ на тлі еутиреозу, в динаміці лікування спостерігається зростання рівня ТТГ в плазмі крові, встановлюється відносна рівновага балансу вільних тиреоїдних гормонів, як у контрольній (1В), так і в основній (1С) групах (таблиця).

Так, рівень ТТГ в групі 1В зріс на 18,5%, а в групі 1С на 26,6% відносно таких до лікування. Різниця між показниками контрольної та основної груп становила 11,2% (в усіх випадках  $p < 0,05$ ). Слід відмітити, що рівень ТТГ у динаміці лікування хворих на ХОЗЛ групи 1С був достовірно вищим, за такий, у групі ПЗО (на 15,1%,  $p < 0,05$ ). Натомість, статистично значимої різниці між значеннями показників у ПЗО та групі 1В не зафіксовано.

Вміст вільного  $Т_4$  у групі 1С достовірно збільшився на 22,1%, у групі В — на 18,2% відносно

Стан тиреоїдного гомеостазу та рівня кортизолу у динаміці лікування латреном у хворих старшого віку при хронічних обструктивних захворюваннях легень залежно від клінічно-патогенетичного варіанту перебігу, M±SE

Показник (межі фізіологічних коливань)	Групи обстежених									
	ПЗО (n=44)	Група 1 (n=35)			Група 2 (n=27)			Група 3 (n=27)		
		A (n=35)	B (n=28)	C (n=7)	A (n=27)	B (n=20)	C (n=7)	A (n=27)	B (n=20)	C (n=7)
ТТГ, (0,3–4,0 мМО/л)	2,14±0,06	1,85±0,01*	2,24±±0,02#	2,92±±0,06**	6,82±±0,02*	4,35±±0,14**	4,18±±0,09**	0,151±±0,01*	0,24±±0,03*	0,19±±0,04*
вТ <sub>4</sub> , (12–18 пмоль/л)	19,26±0,68	14,14±0,76*	17,24±±0,12**	18,13±±0,18#	10,62±±0,76*	14,24±±0,38**	16,02±±0,24**	19,12±±1,14	21,1±0,19	18,1±0,27
вТ <sub>3</sub> , (2,5–5,8 пмоль/л)	3,57±0,12	5,77±1,02*	4,29±±0,16**	4,11±±0,07**	3,05±±0,14*	4,12±±0,16**	5,18±±0,19**	8,01±±1,13*	6,96±±0,26*	7,08±±0,33*
вТ <sub>3</sub> /вТ <sub>4</sub> , (0,433)	0,185±±0,001	0,408±±0,002*	0,248±±0,003**	0,226±±0,001**	0,287±±0,005*	0,289±±0,001*	0,323±±0,003**	0,419±±0,002*	0,317±±0,001**	0,389±±0,006*
АТ-ТПО, (10–30 МО/мл)	19,55±±10,52	2,65±0,29*	2,34±±0,15*	3,18±±0,05*	142,15±±10,02*	145,12±±14,12*	126,16±±10,05*	49,64±±1,08*	34,2±±1,29*	42,1±±2,18*
Кортизол, (140–600 нмоль/л)	443,24±±32,54	382,16±±11,14*	486,24±±10,18#	512,23±±12,09#	812,17±±19,12*	523,15±±9,45#	543,12±1 4,07**	69,19±±8,44*	245,12±±9,23**	253,18±±8,45**

Примітки: \* - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб (ПЗО); # — різниця вірогідна проти підгрупи А (до лікування), (p<0,05). ТТГ-тиреотропний гормон; вТ<sub>4</sub>-вільний тироксин; вТ<sub>3</sub>-вільний трийодтиронін; АТ-ТПО-антитіла до тиреопероксидази. Група 1 — хворі на ХОЗЛ з еутиреозом; група 2 — хворі на ХОЗЛ з біохімічними ознаками гіпотиреозу; група 3 — хворі на ХОЗЛ з біохімічними ознаками гіпертиреозу.

групи хворих до лікування і вірогідно не відрізнявся від такого показника у ПЗО (p=0,102). Різниця між аналогічними показниками груп 1В та 1С становила 5%.

Зниження рівня вТ<sub>3</sub> в динаміці лікування носило статистично значимий характер, однак, значення цього показника також не досягало контрольних величин ПЗО. Рівень вТ<sub>3</sub> був вірогідно нижчим, порівняно з показниками групи 1А у хворих групи 1В — на 25,7%, у групі 1С — на 28,8% (p<0,05). Статистично значимої різниці між рівнями вільного трийодтироніну у групах 1В та 1С не виявлено.

Отже, у хворих на ХОЗЛ з функціональними показниками еутиреозу, в динаміці лікування, встановлюється рівновага тиреоїдного гомеостазу, в основному, за рахунок відновлення тиреотропної функції гіпофіза, зростання вмісту вільного тироксину. Базисна терапія зумовлює зниження периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів, завдяки чому, знижується рівень трийодтиронінемії в плазмі крові літнього та старечого віку. Так, індекс периферійної конверсії достовірно зменшився у групі 1В на 39,3,7%, у групі 1С на 42,2% і не відрізнявся практично між собою у цих групах хворих. В жодному випадку конверсія тиреоїдних гормонів не досягла рівня показників контрольних величин. Слід зазначити, що у пацієнтів групи 1С, у динаміці лікування з використанням препарату Латрен, тиреоїдний баланс встановлювався швидше і є більш якісним, про що свідчить рівень ТТГ та тиреоїдна периферійна конверсія.

Аналіз рівня тиреоїдних антитіл до тиреопероксидази у групі хворих на ХОЗЛ з еутиреозом показав відсутність статистично значимої різниці між показниками групи 1А, 1В та 1С у динаміці лікування і цей показник залишається практично незмінним, що свідчить про відсутність впливу базисної та патогенетичної терапії на стан тиреоїдної аутоагресії. Рівень АТ-ТПО у хворих на ХОЗЛ з еутиреозом є суттєво нижчим за нижню межу референтних значень та за аналогічний показник у ПЗО.

Аналіз глюкокортикоїдної функції кіркової речовини наднирникових залоз (КРНЗ) у хворих на ХОЗЛ старшого віку в динаміці лікування показав, що рівень кортизолу зріс відносно показників до лікування, як у групі 1В, так і в групі 1С, відповідно на 21,4 та 23,4% (в усіх випадках p<0,05). Однак, у групі 1С рівень кортизолу статистично значимо зріс (на 13,5%) відносно до показників ПЗО і майже досяг верхньої межі референтних значень (600 нмоль/л).

Ймовірно, що зростання вмісту кортизолу сприяє збільшенню синтезу ТТГ, навіть в умовах встановленої нами гіпотироксинемії, очевидно, внаслідок зниження активності дейодинази-II, яка сприяє зменшенню локальної концентрації вТ<sub>3</sub> у клітинах, що має місце у наших хворих.

У хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку з біохімічними ознаками тиреоїдної гіпофункції динаміка показників тиреоїдного гомеостазу в динаміці базисного та патогенетичного лікування носила виражений характер (таблиця). Так, рівень ТТГ достовірно знижувався у групі 2В на 31,2%, а

у групі 2С — на 36,7% і майже досягав значення показника верхньої межі індивідуальної норми у хворих групі 2С (4,0 мМО/л).

Щодо балансу вільних тиреоїдних гормонів, то у хворих на ХОЗЛ з біохімічними ознаками гіпофункції ЩЗ, ймовірно, відновлення їх рівноваги відбулося, зокрема у групі 2С, за рахунок прискорення периферійної конверсії. Внаслідок зниження рівня ТТГ, частково збільшився вміст  $\text{vT}_4$ , що призвело до різкого зростання вмісту  $\text{vT}_3$  у плазмі крові хворих групи 2С. Так, індекс периферійної конверсії достовірно різнився між групами 2В та 2С на 10,6%. Синдром низького трийодтироніну, притаманний хворим групи 2, ймовірно, компенсаторний механізм при ХОЗЛ, спрямований на зменшення енерговитрат при несприятливому гіпоксично-метаболічному балансі [5, 9]. Адекватна базисна та патогенетична терапія сприяє зменшенню біохімічних ознак транзитного гіпотиреозу, однак не усуває їх повністю, про що свідчить статистично достовірна різниця рівня  $\text{vT}_4$  у хворих групі 2В та 2С відносно ПЗО (на 26,1 та 12,8%, відповідно).

Таким чином, при ХОЗЛ у хворих літнього та старечого віку з гіпофункцією ЩЗ рівновага тиреоїдного балансу, в динаміці лікування, встановлюється не повністю. Однак, значних змін зазнає синдром низького трийодтироніну, рівень якого практично сягає вище норми, що ймовірно, за механізмом зворотного зв'язку впливає на тиреотропну функцію гіпофіза і призводить до деякого зниження вмісту ТТГ і відносної компенсації біохімічних ознак гіпотиреозу у обстежуваних пацієнтів у динаміці, як базисного, так і патогенетичного лікування з використанням Латрену.

У хворих групи 2 має місце високий позитивний титр АТ-ТПО, який у динаміці базисного та патогенетичного лікування практично не зазнає змін і свідчить на користь атрофічної форми аутоімунного тиреоїдиту, що обумовлює, з плином часу, формування гіпофункції ЩЗ у хворих старшого віку при ХОЗЛ і, зокрема, внаслідок дії основного етіологічного чинника даного захворювання — паління [1]. Активне або пасивне тютюнопаління, особливо за умов наявності підвищеного титру тиреоїдних антитіл, ініціює більш швидкий розвиток гіпотиреозу за рахунок вмісту у тютюновому димі тиоціанідів, які мають зобогенний ефект [4]. За умов стану йодного дефіциту, в якому проживає населення Буковини, всі ці компоненти призводять до формування латентно перебігаючого субклінічного гіпотиреозу у осіб старшого віку, який за результатами нашого дослідження, потребує відповідної спеціалізованої фармакологічної корекції, оскільки мало реагує на відповідну базисну та патогенетичну терапію. На думку багатьох дослідників [10] рівень АТ-ТПО є більш специфічним маркером тиреоїдної аутоагресії, в той час як вміст антитіл до тиреоглобуліну хоч і є маркером аутоімунної реакції проти антигену ЩЗ, але він може бути підвищеним при

багатьох інших станах. В зв'язку з цим, якраз АТ-ТПО займають пріоритетне місце в оцінці специфічної тиреоїдної агресії ЩЗ в умовах коморбідності з ХОЗЛ, яка обумовлює в подальшому формування різних форм тиреопатій у пацієнтів літнього та старечого віку [11].

Суттєвої динаміки у хворих на ХОЗЛ групи 2 зазнав рівень кортизолу у плазмі крові, який достовірно знизився відносно показників до лікування; у групі 2В — на 35,6% у групі 2С — на 33,2%. Практично, можна констатувати нормалізацію цього показника відносно рівня верхньої межі фізіологічної концентрації, хоча він і залишився достовірно вищим за такий у групі ПЗО. Гіперкортизолемія, яка має місце у даного контингенту хворих, ймовірно, направлена на зниження рівня системного запалення при ХОЗЛ та зменшення активності реакцій аутоагресії, що є одним з чинників формування тиреоїдної гіпофункції. Слід зазначити, що в динаміці лікування, синдром регуляторно-метаболічної гормональної дезадаптації у хворих групи 2 не був ліквідований.

У хворих групи 3С з біохімічними ознаками гіпертиреозу, на тлі диференційованого лікування, показники тиреоїдного гомеостазу практично не змінилися. Спостерігається тенденція до незначного збільшення рівня ТТГ та зниження вмісту  $\text{vT}_3$ , що супроводжується частковим зменшенням індексу периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів. Однак жоден із зазначених показників достовірно не відрізнявся від вихідних величин і відповідно не досягав рівня контрольних значень. Практично відсутня динаміка титру АТ-ТПО, який у цій групі є позитивним і вищим за верхню межу референтних величин (30 МО/мл).

Компенсація процесів регуляторно-метаболічної функції ЩЗ при ХОЗЛ у хворих групи 3 досягається за рахунок достовірного системного збільшення вмісту кортизолу (майже у 3,7 разу,  $p < 0,05$ ), однак рівня ПЗО осіб він не досягає і практично відсутня різниця між цими показниками у динаміці лікування.

На підставі отриманих результатів можна констатувати недостатню ефективність базисної терапії у корекції порушень тиреоїдного гомеостазу при ХОЗЛ з біохімічними ознаками гіпотиреозу у хворих літнього та старечого віку. Стандартна терапія доповнена "латреном" спричиняла помітне зростання тиреотропної функції гіпофіза у хворих з відносим еутиреозом та нормалізацію рівня тироксину, що супроводжувалося зниженням вмісту  $\text{vT}_3$ . В зв'язку із цим можна дійти висновку про більш високу ефективність схеми з використанням препарату Латрен поряд з традиційною базисною терапією в корекції порушень тиреоїдного гомеостазу та рівня кортизолу у плазмі крові хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку з еутиреозом.

## ВИСНОВКИ

1. Ефективність запропонованої схеми лікування з використанням латрену залежить від

клінічно-патогенетичного варіанту перебігу ХОЗЛ.

2. У хворих на ХОЗЛ з функціональними показниками зниженої гормональної активності щитоподібної залози які, знаходяться в межах референтних значень еутиреозу, в динаміці лікування встановлюється рівновага тиреоїдного гомеостазу за рахунок відновлення тиреотропної функції гіпофіза, зростання вмісту вільного тироксину. Базисна терапія з використанням латрену зумовлює зниження периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів, завдяки чому, знижується рівень трийодтироніемії в плазмі крові літнього та старечого віку.

3. При ХОЗЛ, у хворих літнього та старечого віку з біохімічними ознаками гіпофункції ЩЗ, рівновага тиреоїдного балансу, в динаміці лікування, встановлюється не повністю. Значних змін зазнає синдром низького трийодтироніну, рівень

якого, практично сягає вище норми, що призводить до деякого зниження вмісту тиреотропного гормону і відносної компенсації біохімічних ознак транзиторного гіпотиреозу у обстежуваних пацієнтів у динаміці, як базисного, так і патогенетичного лікування з використанням латрену.

4. У динаміці як стандартного лікування, так із додаванням латрену, синдром регуляторно-метаболическої тиреоїдної та глюкокортикоїдної дезадаптації при хронічних обструктивних захворюваннях легень з біохімічними ознаками гіпертиреозу не був ліквідований.

5. При всіх клінічно-патогенетичних варіантах ХОЗЛ в динаміці лікування не зазнає суттєвих змін титр антитіл до тиреопероксидази.

### ЛІТЕРАТУРА

(в редакції)