

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ ІЗ СИСТЕМНИМ ДЕФІЦИТОМ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ І ГІПОКОРТИЗОЛЕМІЄЮ

Л.Д. Тогоріко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легенів, гіпокортизолемія, тиреоїдна гіпофункція, фенспірид, «Симбікорт», літній та старечий вік.

З огляду на встановлення нових ланок патогенетичного впливу хронічного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легенів (ХОЗЛ) [1, 16, 18], що володіє системним ефектом, має свої особливі риси і визначає увесь каскад метаболічних процесів у хворих старшого віку, перспективи успішного контролю за прогресуванням хвороби прямо пов'язані з розв'язанням проблеми усунення запалення.

Актуальним є питання найефективніших лікарських засобів багатофункціональної пневмотропної дії, що впливають не тільки на основне захворювання, а й на патогенез розвитку ендокринної та метаболічної дисфункцій, які формуються внаслідок дії чинників системного хронічного запалення [8, 12, 23]. До лікарських засобів потужної протизапальної дії належать такі препарати, як фенспірид та комбінований препарат «Симбікорт» [5, 9, 11, 17].

Фенспірид має багатофакторний вплив на ключові ланки запального процесу, що дало змогу застосовувати його в патогенетичній терапії при ХОЗЛ [23]. Важливим чинником є тропність препарату до дихальної системи [3]. «Симбікорт», до складу якого входить інгаляційний глюкокортикостероїд (ІГК) будесонід (160 мкг/доза) та β_2 -агоніст тривалої дії формотерол (4,5 мкг/доза), ідеально підходить для збільшення обсягу терапії в разі перших ознак погіршення стану. Формотерол — єдиний β_2 -адреностимулятор тривалої дії, бронходилатувальний ефект якого підвищується зі збільшенням дози [9]. Будесонід також володіє вираженим дозозалежним ефектом у плані показників спірометрії, який реалізується уже в перші години після призначення препарату [22].

Дані про використання цих препаратів у гериатричній практиці при бронхообструктивному синдромі поодинокі й фрагментарні [13]. У літературі немає відомостей щодо впливу препаратів на гормональну активність щитоподібної залози (ЩЗ), тиреотропну функцію гіпофіза, рівень кортизолу, окремі показники метаболічного гомеостазу. Однак є всі передумови вважати їх перспективними, з урахуванням мультифакторності терапевтичної дії, яка є важливою для препаратів, що їх використовують у гериатричній практиці.

Мета роботи — оцінити клінічну ефективність та ступінь безпечності застосування протизапальних препаратів фенспірид, «Симбікорт» та їхньої комбінації у динаміці лікування хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів з гіпотиреоїдною функцією та гіпокортизолемією; визначити вплив цих засобів на тиреоїдний баланс, рівень кортизолу, окремі показники метаболічного статусу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження відповідав відкритому порівняльному рандомізованому спостереженню. Об'єктом дослідження стали 76 хворих на ХОЗЛ III—IV стадій (діагноз та стадію встановлено згідно з наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р.), з них 4 особи не рандомізовано, до програми терапії увійшли 72 пацієнти. Рандомізовану вибірку у співвідношенні 1:1:1:1 становили хворі на ХОЗЛ із контрольованими респіраторними симптомами та біохімічними ознаками гіпофункції ЩЗ на тлі гіпокортизолемії. Активність запалення неінфекційного характеру у всіх пацієнтів на момент госпіталізації відповідала середній тяжкості хвороби. Хворих бу-

ло розподілено на одну контрольну групу (1-ша група) та три експериментальні. Дослідження тривало 1 міс, лікування розпочато через 3—5 днів після стабілізації загострення хвороби. Базову медикamentозну терапію всім хворим проведено згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року.

До контрольної групи увійшли 18 пацієнтів, які продовжували лікуватися за запропонованим стандартом базисної терапії (бронхолітики («Беродуал Н»), муколітики (амброксол, ацетилцистеїн)). Серед хворих було 13 чоловіків та 5 жінок, середній вік становив ($64,3 \pm 2,9$) року; тривалість ХОЗЛ — ($21,4 \pm 3,2$) року. Курців було 12; стаж куріння — ($32,3 \pm 1,1$) року; індекс пачка/рік дорівнював ($24,3 \pm 4,2$) року. Сім пацієнтів вказали в анамнезі на виробничий чинник. Показники вентиляційної функції такі: ОФВ₁ — ($38,7 \pm 2,6$) %; ОФВ₁/ФЖЕЛ — ($38,9 \pm 4,1$) % належної величини.

До 2-ї групи увійшли 18 хворих на ХОЗЛ, які, крім стандартної терапії, приймали фенспірид за схемою по 1 таблетці (80 мг) 3 рази на добу.

До 3-ї групи увійшли 18 хворих, яким призначали «Симбікорт» виробництва фірми AstraZeneca 2 рази на добу протягом 4 тиж. 2-га та 3-тя група були порівнювані за основними конституційними (вік, стать) і загальноклінічними параметрами, курці й некурці розподілилися рівномірно.

До 4-ї групи увійшли 18 хворих, яким доповнили базисну терапію «Симбікортом» та фенспіридом за означеними вище методиками. У 4-й групі середній вік хворих становив ($66,4 \pm 3,2$) року. Чоловіків було 14, жінок — 4; середня тривалість хвороби — ($27,4 \pm 1,5$) року. Десять пацієнтів були активними курцями в минулому, троє залишалися ними (всі чоловіки), стаж куріння — ($41,2 \pm 5,1$) року. Індекс пачка/рік становив $29,5 \pm 2,4$; 3 хворих ніколи не курили. На шкідливий професійний чинник вказали шість обстежених. Середній показник ОФВ₁ у пацієнтів 4-ї групи дорівнював ($38,9 \pm 4,3$) % належної величини, ОФВ₁/ФЖЕЛ — ($36,4 \pm 2,8$) %.

Пройшли повний курс терапії і завершили дослідження у 1-й, 2-й та 4-й групах однаково по 17 (94,4 %) пацієнтів, а в 3-й групі — 16 (88,9 %). Дотроково закінчили терапію і вибули з програми спостереження 5 (6,9 %) пацієнтів: у 1-й, 2-й та 4-й групах — по одному пацієнту (5,6 %), у 3-й групі — 2 (11,1 %).

Ефективність терапії «Симбікортом», фенспіридом та їхньою комбінацією оцінювали в динаміці лікування за клінічною симптоматикою, показниками оксидантно-протеолітичної та протиоксидантної активності плазми крові, гормондепонуальної функції еритроцитів, ступенем та показником спонтанної агрегації тромбоцитів. Динаміку функціональної активності цитоподібної залози оцінювали шляхом визначення вмісту в плазмі крові тиреотропного гормону (ТТГ), концентрації антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), вільних фракцій тиреоїдних гормонів (трийодтироніну (вТ₃), тироксину (вТ₄)), а також обчислювали індекс периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів (вТ₃/вТ₄) та визначали рівень кортизолу в плазмі крові за допо-

могою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій RT-2100С (Rayto Electronics Inc., Китай), використовуючи набори реагентів (ТОВ «Хема-Медика», Росія).

Статистичне оброблення результатів виконано за допомогою стандартного пакета SPSS 6,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень вказують на широкий різноспрямований спектр дії протизапальних засобів при ХОЗЛ у старшому віці. Динаміку показників тиреоїдного статусу, рівня кортизолу в контролі та в кожній із експериментальних груп залежно від запропонованої схеми лікування представлено в табл. 1. Побічні ефекти препаратів були виражені незначно і не відрізнялися від таких у групі контролю та між собою.

Результати дослідження засвідчили, що завдяки застосуванню різних схем протизапальної терапії при ХОЗЛ на тлі тиреоїдної дисфункції з біохімічними ознаками транзитного гіпотиреозу нормалізується тиреоїдне забезпечення у більшого відсотка хворих літнього та старечого віку за рахунок зменшення частоти виявлення гіпотиреоїдних станів.

Зокрема, рівень вТ₃ після лікування вірогідно знижувався порівняно з показником до лікування у 2-й групі на 53,7 %, у 3-й — на 40,6 %, у 4-й — на 65,5 % ($p < 0,01$ в усіх випадках). Різниця після лікування між 1-ю та 2-ю, 3-ю, 4-ю групами становила відповідно 52,6; 35,7; 55,3 % ($p < 0,01$). Статистично значущою є різниця за рівнем вТ₃ після лікування між 2-ю та 3-ю групою (12,5 %, $p < 0,05$) та 3-ю та 4-ю (14,5 %, $p < 0,05$). Практично не простежувалася динаміка за цим показником між 2-ю та 4-ю групою ($p > 0,05$). Однак у жодному з випадків значення цього показника не досягало контрольної величини.

Як видно з рис. 1, у динаміці диференційованого лікування пацієнтів із ХОЗЛ та біохімічними ознаками транзитного гіпотиреозу спостерігається зростання вмісту вТ₄ порівняно з показником до лікування, відповідно у 2-й групі — на 16,9 %, у 3-й групі — на 19,1 %, у 4-й групі — на 27,1 % ($p < 0,05$ в усіх випадках). Вірогідною є різниця між 1-ю групою та 2-ю, 3-ю, 4-ю групами — 12,3; 15,6 та 24,1 % відповідно ($p < 0,05$). Статистично значуща різниця між 2-ю та 4-ю групами (10,2 %, $p = 0,05$). Немає вірогідної різниці за цим показником після лікування у 3-й та 4-й (7,4 %, $p > 0,05$). Максимально наближається до норми рівень вТ₄ у 4-й групі (різниця до ПЗО становить 1,2 %, $p > 0,05$).

Зростання вмісту вТ₄ на тлі зниження рівня трийодтироніну призводить до статистично значущого сповільнення периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів в експериментальних групах. Так, цей показник знижується порівняно з таким до лікування у 2-й на 78,9 %, у 3-й — на 67,6 %, у 4-й — в 2,1 разу ($p < 0,001$ в усіх випадках). Різниця за показником після лікування вТ₃/вТ₄ між 1-ю групою та 2-ю, 3-ю, 4-ю групами становить 71,4; 56,6; 92,8 % ($p < 0,01$). Вірогідною є різниця за показником периферійної конверсії між

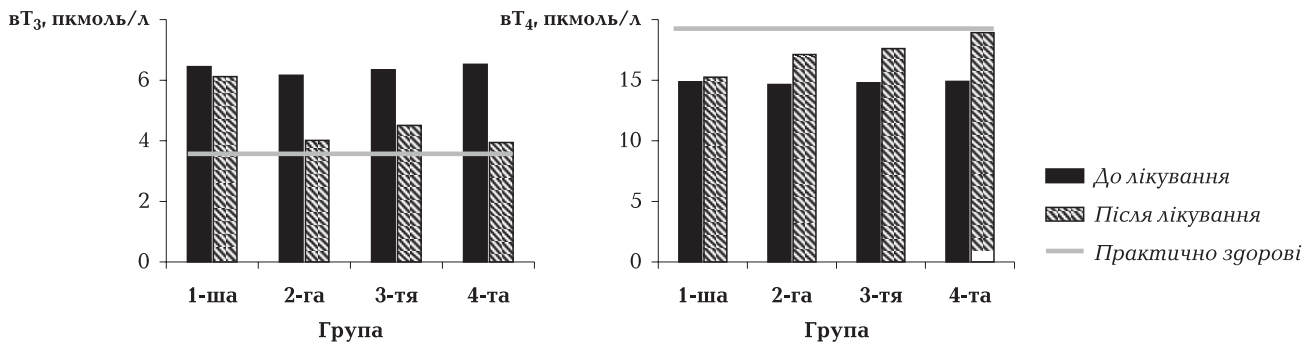


Рисунок. Динаміка рівня T_3 і T_4 у пацієнтів із ХОЗЛ старшого віку під час застосування диференційованої протизапальної терапії, пкмоль/л

3-ю та 4-ю групами — 23,1 % ($p_5 < 0,05$). Однак периферійна конверсія залишається все ж таки доволі високою як у контрольній, так і в експериментальних групах порівняно з такою у групі практично здорових осіб. Відповідно різниця становить у 1-й групі — 2,2 разу ($p < 0,001$), у 2-й групі — 26,5 %, у 3-й групі — 38,4 %, у 4-й групі — 12,4 % ($p < 0,05$).

У динаміці протизапальної терапії тенденція до відновлення рівноваги в системі тиреоїдних гормонів при ХОЗЛ у літньому та старечому віці призводить до зростання тією чи іншою мірою тиреотропної функції гіпофіза в усіх експериментальних групах. Так, рівень ТТГ зростав відносно такого до лікування у 2-й групі на 6,3 % ($p > 0,05$), у 3-й групі — на 19,1 %, у 4-й групі — на 18,7 % ($p < 0,05$). Різниця за цим показником між групою 1-ю групою та 2-ю, 3-ю, 4-ю групами становила відповідно: 11,04; 20,4 та 19,3 % ($p < 0,05$). Статистично малозначущою є різниця за цим показником між 2-ю і 3-ю, 2-ю і 4-ю та 3-ю і 4-ю групами. Слід зазначити, що рівень ТТГ не виходив за межі середнього значення у групі ПЗО, повністю рівень ТТГ не нормалізувався у жодному з випадків.

Отже, результатом впливу комбінації двох протизапальних препаратів у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку є тенденція до встановлення рівноваги у системі тиреоїдного гомеостазу, головним чином, за рахунок зростання рівня T_4 , зниження вмісту T_3 , спаду індексу периферійної конверсії йодотиронінів, що сприяє відновленню тиреотропної функції гіпофіза. Якщо в разі окремого застосування препаратів спостерігалися переважно статистично малозначущі тенденції у зсувах показників, то комбіноване лікування робило ці зсуви статистично значущими. За результатами дослідження показників тиреоїдної функції у контрольній групі встановлено, що базисна терапія практично не впливає на попередньо змінені показники тиреоїдного обміну та ТТГ. Однак тенденція до зростання рівня T_4 призводить до зниження периферійної конверсії (на 37,8 %, $p < 0,05$), що забезпечує достатньо високий рівень T_3 у 1-й групі, динаміки за рівнем ТТГ практично немає.

Аналіз результатів дослідження рівня АТ-ТПО в динаміці лікування хворих на ХОЗЛ старшого віку з призначенням протизапальної терапії (фенспі-

рид, «Симбікорт» та їхня комбінація) продемонстрував відсутність вірогідної різниці у коливаннях за цим показником у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку порівняно з початком терапії, тобто цей показник є предиктором «рафінованої» патології ЩЗ, зокрема аутоімунного характеру [10, 14].

У динаміці диференційованої терапії протизапальними препаратами спостерігається вірогідне зростання глюкокортикоїдної функції надниркових залоз у всіх експериментальних групах порівняно з даними до лікування. Так, рівень кортизолу зростав у 2-й групі на 44,4 %, у 3-й групі — на 40,2 %, у 4-й групі — на 50,2 % ($p < 0,05$ в усіх випадках). Різниця за цим показником відносно 1-ї групи становила відповідно: у 2-й групі — 33,5 %, у 3-й — 21,6 %, у 4-й — 43,6 % ($p < 0,05$). Слід зауважити, що після комбінованого лікування з використанням комплексу фенспірид + «Симбікорт» рівень кортизолу змінюється найбільш значуще. Так, різниця між 2-ю і 4-ю групами становить 7,5 % ($p = 0,05$), а між 3-ю і 4-ю групами — 18,01 % ($p < 0,05$). Статистично малозначуща відмінність за цим показником між 2-ю та 3-ю групами у бік більшого значення у пацієнтів, що використовували фенспірид (різниця становила 9,8 %, $p = 0,05$). У контрольній групі рівень кортизолу в динаміці базисного лікування мав статистично значущу тенденцію до зростання (на 11,5 %, $p < 0,05$).

Привертає увагу те, що в динаміці лікування із застосуванням комбінованої терапії спостерігається вірогідне зростання глюкокортикоїдної функції надниркових залоз порівняно з даними у групі ПЗО (на 10,8 %, $p < 0,05$). На нашу думку, це пояснюється тим, що застосовані протизапальні лікарські засоби впливають на різні патогенетичні ланцюги запалення, а ці ефекти зумовлюють не тільки вирівнювання вмісту кортизолу, а й зростання його рівня з подальшим контролем глюкокортикоїдами (ГК) запальних процесів, оскільки за гіпотезою P. Barnes et al. [19] при ХОЗЛ активується значна кількість генів, що відповідають за розвиток хронічної запальної реакції. ГК володіють молекулярним механізмом дії і блокують багато шляхів запалення, що активізуються при ХОЗЛ. Зокрема, вони володіють геномним ефектом (трансктивація) через ацетилювання гістонів, навколо яких закручується спіраль ДНК, що відкриває дос-

туп до структури хроматину, запускаючи процес транскрипції генів, які беруть участь у синтезі протизапальних білків (ліпокортину, антагоніста рецепторів ІЛ-1, інгібітора ядерного фактора κВ (NF-κВ), ІЛ-10, нейтральної ендопептидази, β₂-адренорецепторів) [22]. Суттєву роль відіграє і позагеномний ефект дії кортизолу (транспресія), одним із молекулярних механізмів якого є гальмування ГК запальних генів через активацію деацетилази, що призводить до ущільнення структури хроматину і обмеження доступу до ДНК факторів транскрипції з подальшим пригніченням синтезу низки прозапальних медіаторів (ІЛ-1, -2, -3, -4, -6, -8; ФНП-α; ГМКСФ; матричної металопротеїнази-9) [15, 20].

Отже, зростання рівня кортизолу в динаміці патогенетичного лікування при ХОЗЛ у сукупності з синергічною дією «Симбікорту» призводить до більшого їх зв'язування з ГК-рецепторами та посиленням геномного і позагеномного ефектів дії ГК, що сприяє виключенню активності генів запалення [2, 17] та зростанню синтезу протизапальних медіаторів, а також кількості β₂-адренорецепторів у пацієнтів старшого віку.

Слід зазначити, що у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку, яких лікували за програмою базисної терапії, системний дефіцит ендогенного кортизолу залишається. Ймовірно, це пов'язано з тим, що активність гістондеацетилази у відповідь на дію токсичних продуктів тютюнокуріння, оксидативного стресу залишається пригніченою, що не тільки редукує відповідь на ГК, а й посилює запальну відповідь через пряму активацію ядерного фактора NF-κВ пероксинітритом, продуктами ПОЛ та ОМБ, що може пояснити недостатню ефективність лікувальних заходів у пацієнтів із ХОЗЛ контрольної групи, відповідно не було системних ефектів, зокрема, вірогідно значущих змін з боку ЩЗ.

Принагідно слід зазначити, що найбільше зростання вмісту кортизолу у пацієнтів 4-ї групи на тлі зростання вмісту вТ₄ може сприяти зростанню активності Д-ІІ, яка збільшує локальну периферійну концентрацію трийодтироніну та відповідно його дію у клітинах [7], що за механізмом зворотного зв'язку пояснює досягнуте нами зниження вмісту трийодтироніну у плазмі крові понад відповідну норму в 89,9 % випадків (p < 0,05). Тенденція до встановлення балансу в системі тиреоїдних гормонів при ХОЗЛ у динаміці протизапального лікування сприяє зниженню їхньої периферійної конверсії (максимально виражена в разі комбінованої терапії у 4-й групі) і зростанню функціональної активності гіпофіза та ЩЗ.

Оскільки протизапальний ефект кортикостероїдів не є селективним, вони потужно впливають на більшість ланцюгів клітинного запалення при ХОЗЛ. На нашу думку, зростання гіпофізарно-тиреоїдної та наднирничкової функціональної активності при ХОЗЛ у літньому та старечому віці в динаміці протизапальної терапії сприяє включенню компенсаторних механізмів адаптації, спрямова-

них на зниження оксидантно-протеолітичної активності та встановлення балансу в системі ПОЗ та про- і протизапальних ЦК, що призводить до врегулювання мікров'язкості ліпідного бішару з поліпшенням здатності еритроцитів до деформації та зростанням їхньої гормондепонуальної і транспортної функцій, забезпечує стабілізацію функціональної активності мембран зі зменшенням агрегаційної здатності тромбоцитів та збільшенням синтезу азоту оксиду, що підтверджується позитивною динамікою окремих показників метаболічної функції, які наведено в табл. 2.

Доказом протиоксидантного, мембраностабілізуючого впливу фенспіриду, «Симбікорту» та їхньої комбінації було вірогідне зниження в крові проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ (ІПЗ, ДК, КСТ, МАпл.), ОМБ (АКДФГ НХ та ОХ), ПРЕ та усунення факторів дисбалансу ПОЗ (підвищується вміст ГВ, церулоплазміну, знижується активність каталази, ГТ, ГП) в динаміці диференційованого протизапального лікування.

У динаміці лікування рівень МАпл., ІПЗ, ДК, КСТ, ПРЕ знижувався відносно такого до лікування у 2-й групі відповідно: на 39,3; 17,3; 16,02; 16,5 та 72,9 % (p < 0,05). Статистично значущою була різниця за цими показниками в динаміці лікування і в 3-й групі. Так, різниця за МАпл. становила 46,9 % (p < 0,01), ІПЗ — 17,1 % (p < 0,05), ДК — 13,3 % (p < 0,05), КСТ — 9,9 % (p = 0,01), ПРЕ — 63,03 % (p < 0,01). Максимально значущою була різниця до та після лікування за показниками оксидантного стресу в 4-й групі. Так, відповідно вона становила: за МАпл. — 47,5 % (p < 0,01), ІПЗ — 34,9 % (p < 0,05), ДК — 23,9 % (p < 0,05), КСТ — 29,7 % (p < 0,05), ПРЕ у 2,03 рази (p < 0,001).

Статистично значущою була різниця за показниками оксидантної активності між 1-ю групою та 2-ю, 3-ю, 4-ю групами. Відповідно вона становила за МАпл. — 23,7; 28,5 та 29,6 % (p < 0,05); за ІПЗ — 4,5 %, 3,3 % (p > 0,05), 19,9 % (p < 0,05); за ДК — 2,6 %, 1,3 % (p > 0,05), 12,7 % (p < 0,05); за КСТ — 6,3; 3,7 та 9,5 % (p > 0,01); за ПРЕ — 20,4; 23,3 та 41,8 % (p < 0,05). Різниця за показником МАпл. між 2-ю і 4-ю, 3-ю і 4-ю та 2-ю і 3-ю групами була невірогідною. За рівнем проміжних продуктів ПОЛ після лікування вірогідною була різниця між показниками активності 2-ї та 3-ї груп порівняно з 4-ю групою (14,7 та 16,02 %; p < 0,05) тільки за рівнем ІПЗ.

Таким чином, комбінована протизапальна терапія найбільше впливала на динаміку формування проміжних продуктів ПОЛ та ПРЕ. На нашу думку, зазначені властивості зумовлені тим, що протизапальна активність фенспіриду та «Симбікорту» спрямована на всі фази запалення й ефективна, головним чином, стосовно слизової оболонки дихальних шляхів. Крім цього, фенспірид знижує утворення пероксиду водню і пригнічує продукцію МА, ймовірно, шляхом дії на ранню стадію клітинної продукції вільних радикалів [7].

Завдяки застосуванню протизапальних препаратів досягнуто деяких позитивних зсувів показників ОМБ за вмістом АКДФГ НХ та ОХ. Щоправ-

Таблиця 1. Значення показників функціональної активності щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та рівень кортизолу в осіб літнього та старечого віку із ХОЗЛ до та після лікування протизапальними препаратами (n = 72; M ± m)

| Показник | 1-ша група (n = 18) | | 2-га група (n = 18) | | 3-тя група (n = 18) | | 4-та група (n = 18) | |
|----------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Практично здорові (n = 24) | | | | | | | | |
| ТТГ, мМО/л | 1,85 ± 0,26 ³ | 1,81 ± 0,16 ³ | 1,89 ± 0,26 ³ | 2,01 ± 0,09 ^{3*} | 1,83 ± 0,26 ³ | 2,18 ± 0,08 ^{3**} | 1,82 ± 0,26 ³ | 2,16 ± 0,03 ^{3**} |
| вТ ₄ , пМОль/л | 14,87 ± 0,67 ³ | 15,24 ± 0,31 ³ | 14,64 ± 0,26 ³ | 17,11 ± 0,23 ^{3**} | 14,78 ± 0,17 ³ | 17,61 ± 0,13 ^{3**} | 14,89 ± 0,34 ³ | 18,92 ± 0,28 ^{3**} |
| вТ ₃ , пМОль/л | 6,45 ± 0,50 ³ | 6,12 ± 0,22 ³ | 6,16 ± 0,50 ³ | 4,01 ± 0,11 ^{3**} | 6,34 ± 0,50 ³ | 4,51 ± 0,12 ^{3**} | 6,52 ± 0,50 ³ | 3,94 ± 0,17 ^{3**} |
| вТ ₃ /вТ ₄ | 0,434 ± 0,004 ³ | 0,401 ± 0,003 ^{3*} | 0,421 ± 0,04 ³ | 0,234 ± 0,002 ^{3**} | 0,429 ± 0,003 ³ | 0,256 ± 0,01 ^{3**} | 0,437 ± 0,04 ³ | 0,208 ± 0,017 ^{3**} |
| АТ-ТПО, МО/мл | 21,14 ± 1,71 | 21,96 ± 1,14 | 22,02 ± 1,31 ³ | 24,12 ± 1,17 ³ | 22,18 ± 1,16 | 23,01 ± 1,17 ^{3*} | 24,41 ± 1,01 ³ | 23,16 ± 2,04 ^{3*} |
| Кортизол, нмоль/л | 443,24 ± 32,54 | 342,14 ± 14,11 ^{3*} | 316,49 ± 1,72 ³ | 456,91 ± 10,11 ^{3**} | 296,91 ± 12,15 ³ | 416,21 ± 11,12 ^{3*} | 326,94 ± 1,78 ³ | 491,18 ± 9,16 ^{3**} |

Примітка. 1-ша група — хворі на ХОЗЛ, яким було призначено базисну терапію; 2-га група — хворі, що додатково отримували фенспірид;

3-я група — хворі, що отримували «Симбікорт»; 4-та група — хворі, що отримували комбінацію: фенспірид + «Симбікорт».

Різниця достовірна (p < 0,05) відносно показника: ³ практично здорових; * середнього значення показника у пацієнтів з ХОЗЛ до лікування; ** контрольної групи; # 2-ї групи; & 3-ї групи.

да, ці зміни були статистично малозначущими при міжгруповому порівнянні. Так, різниця за вмістом АҚДНФГ НХ та ОХ між 1-ю групою та 2-ю, 3-ю, 4-ю групами відповідно становила: 4,2 і 10,7 % (p > 0,05); 9,7 і 12,7 % (p < 0,05); 17,5 і 19,1 % (p < 0,05). При порівнянні аналогічних значень між 2-ю і 3-ю, 2-ю і 4-ю, 2-ю і 3-ю групами вірогідною була різниця за АҚДНФГ НХ тільки між 2-ю і 4-ю групами (12,8 %, p < 0,05), а за АҚДНФГ ОХ отримані значення були невірогідними в усіх випадках. З іншого боку, результатами протизапальної терапії є статистично значуще зниження показників ОМБ за АҚДНФГ НХ та ОХ до та після лікування, що відповідно становили у групі 2 — 16,4 і 25,6 %, у групі 3 — 20,98 і 32,5 %, у групі 4 — 24,6 і 26,5 % (в усіх випадках p < 0,05).

Про ефективність запропонованих лікувальних заходів у літньому та старечому віці, що впливають на головний ланцюг патогенезу ХОЗЛ — запалення, свідчить позитивна динаміка зниження показників активності протеолізу в експериментальних групах, що, ймовірно, в сукупності зі зменшенням агресивності оксидативного стресу може стримувати прогресування хвороби. Так, ПАК за альбуміном, за азоказеїном, азоколом у експериментальних групах статистично вірогідно знижувалася порівняно з показниками до лікування у 2-й групі на 25,4; 22,96; 16,2 %; у 3-й групі — на 23,3; 27,9; 37,3 %; у 4-й групі — на 35,6; 33,4; 68,5 %, (p < 0,05 у всіх випадках). Аналогічно і статистично значущою була ПАК всіх видів при порівнянні означених показників із контрольною групою. В експериментальних групах ПАК за азоколом вірогідно знижувалася у 4-й групі порівняно з аналогічним показником у 2-й та 3-й групах (на 25,9 та 20,07 %, p < 0,05). Вірогідної різниці між 2-ю і 3-ю групами не встановлено. Що стосується ПАК за азоальбуміном та азоказеїном, то в разі окремого застосування протизапальних препаратів спостерігалися малозначущі тенденції у зсувах цих показників, а у випадках комбінованого лікування ці зсуви були статистично значущими.

Протизапальна терапія не тільки знижує активність процесів ПОЛ та протеолізу, а й вирівнює баланс активності в системі ПОЗ (див. табл. 2). Такі ефекти чітко простежуються в разі застосування комбінованої терапії, що свідчить про синергічну дію запропонованих лікарських засобів. Так, рівень ГВ у динаміці лікування зростав у всіх експериментальних групах (у 2-й групі — на 27,8 %, у 3-й групі — на 15,3 %, у 4-й групі — на 27,6 %; p < 0,05) і вірогідно відрізнявся від зсувів у контрольній групі (у 2-й групі — на 21,05 %, у 3-й групі — на 19,3 %, p < 0,05). Максимального зростання рівень ГВ щодо значень контрольної групи сягав у 4-й групі (на 29,8 %, p < 0,05). Статистично малозначущою була міжгрупова різниця за рівнем ГВ в експериментальних групах.

У динаміці протизапального лікування активність глутатіонзалежних ферментів ГТ та ГП у 2-й групі знижується на 10,5 та 15,3 % відповідно; у 3-й — на 14,4 та 23,4 %; у 4-й — на 22,2 та 34,7 %

Таблиця 2. Значення окремих показників функціональної активності оксидантно-протооксидантної системи, деформабельна та гормондепонувальна здатність еритроцитів, агрегаційна активність тромбоцитів, рівень про- та протизапальних цитокінів в осіб старшого віку із ХОЗЛ у динаміці лікування протизапальними препаратами (n = 72; M ± m)

| Показник | Практично здорові (n = 24) | | 1-ша група (n = 18) | | 2-га група (n = 18) | | 3-тя група (n = 18) | | 4-га група (n = 18) | |
|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| МАпЛ, ммоль | 3,21 ± 0,13 | 4,91 ± 0,28 ^{3*} | 5,67 ± 1,02 ³ | 4,91 ± 0,28 ^{3*} | 5,53 ± 0,13 ³ | 3,97 ± 0,14 ^{3*} | 5,61 ± 0,2 ³ | 3,82 ± 0,14 ^{3*} | 5,59 ± 0,42 ³ | 3,79 ± 1,04 ^{3*} |
| ПРЕ, % | 5,18 ± 0,23 | 9,84 ± 0,12 ^{3*} | 12,61 ± 1,32 ³ | 9,84 ± 0,12 ^{3*} | 14,13 ± 0,23 ³ | 8,17 ± 0,29 ^{3*} | 13,01 ± 0,51 ³ | 7,98 ± 0,24 ^{3*} | 14,09 ± 1,22 ³ | 6,94 ± 0,13 ^{3*} #& |
| ПЗ, Е232/мл крові | 2,61 ± 0,14 | 3,74 ± 0,12 ^{3*} | 4,17 ± 0,18 ³ | 3,74 ± 0,12 ^{3*} | 4,12 ± 0,10 ³ | 3,58 ± 0,21 ^{3*} | 4,24 ± 0,14 ³ | 3,62 ± 0,11 ^{3*} | 4,21 ± 0,12 ³ | 3,12 ± 0,26 ^{3*} #& |
| Дк, Е232/мл крові | 1,27 ± 0,08 | 1,60 ± 0,09 ^{3*} | 1,74 ± 0,08 ³ | 1,60 ± 0,09 ^{3*} | 1,81 ± 0,03 ³ | 1,56 ± 0,01 ^{3*} | 1,79 ± 0,11 ³ | 1,58 ± 0,02 ^{3*} | 1,76 ± 0,09 ³ | 1,42 ± 0,07 ^{3*} #& |
| КСТ, Е278/мл крові | 0,62 ± 0,05 | 0,84 ± 0,07 ^{3*} | 0,94 ± 0,04 ³ | 0,84 ± 0,07 ^{3*} | 0,92 ± 0,02 ³ | 0,79 ± 0,01 ^{3*} | 0,89 ± 0,11 ³ | 0,81 ± 0,02 ^{3*} | 0,96 ± 0,03 ³ | 0,74 ± 0,06 ^{3*} #& |
| ОМБ за вмістом АКДНФГ НХ, ммоль/г білка (370 нМ) | 1,95 ± 0,37 | 2,48 ± 0,09 ³ | 2,61 ± 0,12 ³ | 2,48 ± 0,09 ³ | 2,77 ± 0,11 ³ | 2,38 ± 0,21 ^{3*} | 2,71 ± 0,11 ³ | 2,24 ± 0,14 ^{3*} | 2,63 ± 0,19 ³ | 2,11 ± 0,17 ^{3*} # |
| ОМБ за вмістом АКДНФГ ОХ, ммоль/г білка (430 нМ) | 10,26 ± 1,2 | 18,01 ± 1,09 ³ | 19,66 ± 1,21 ³ | 18,01 ± 1,09 ³ | 20,25 ± 2,12 ³ | 16,12 ± 2,14 ^{3*} | 21,17 ± 1,9 ³ | 15,98 ± 1,24 ^{3*} | 19,12 ± 2,3 ³ | 15,12 ± 1,18 ^{3*} |
| ПАК за азоальбуміном, Е440/мл/год | 2,91 ± 0,15 | 3,91 ± 0,27 ³ | 4,10 ± 0,14 ³ | 3,91 ± 0,27 ³ | 4,29 ± 0,08 ³ | 3,42 ± 0,09 ^{3*} | 4,18 ± 0,16 ³ | 3,39 ± 0,12 ^{3*} | 4,19 ± 0,04 ³ | 3,09 ± 0,21 ^{3*} #& |
| ПАК за азоказеїном, Е440/мл/год | 2,16 ± 0,12 | 3,97 ± 0,08 ^{3*} | 4,16 ± 1,07 ³ | 3,97 ± 0,08 ^{3*} | 4,23 ± 0,06 ³ | 3,44 ± 0,21 ^{3*} | 4,31 ± 0,11 ³ | 3,37 ± 0,18 ^{3*} # | 4,19 ± 0,07 ³ | 3,14 ± 0,09 ^{3*} # |
| ПАК за азоколом, Е440/мл/год | 0,44 ± 0,09 | 0,77 ± 0,01 ³ | 0,81 ± 0,03 ³ | 0,77 ± 0,01 ³ | 0,79 ± 0,05 ³ | 0,68 ± 0,02 ^{3*} | 0,92 ± 0,01 ³ | 0,67 ± 0,04 ^{3*} | 0,91 ± 0,04 ³ | 0,54 ± 0,01 ^{3*} #& |
| ГВ, мкмоль/л | 0,71 ± 0,02 | 0,57 ± 0,04 ^{3*} | 0,51 ± 0,02 ³ | 0,57 ± 0,04 ^{3*} | 0,54 ± 0,02 ³ | 0,69 ± 0,04 ^{3*} | 0,59 ± 0,01 ³ | 0,68 ± 0,03 ^{3*} | 0,58 ± 0,03 ³ | 0,74 ± 0,08 ^{3*} #& |
| Г-S-T, нмоль ГВ за хв/г Нб | 121,18 ± 2,23 | 147,12 ± 10,06 ³ | 153,97 ± 12,18 ³ | 147,12 ± 10,06 ³ | 148,16 ± 3,11 ³ | 134,12 ± 1,16 ^{3*} | 151,29 ± 4,76 ³ | 132,24 ± 2,12 ^{3*} | 154,18 ± 4,12 ³ | 126,14 ± 9,48 ^{3*} |
| ГП, нмоль ГВ за хв/г Нб | 157,65 ± 6,45 | 202,44 ± 6,18 ^{3*} | 234,68 ± 17,07 ³ | 202,44 ± 6,18 ^{3*} | 221,35 ± 18,1 ³ | 192,04 ± 10,01 ^{3*} | 232,24 ± 11,08 ³ | 188,21 ± 6,15 ^{3*} | 229,18 ± 9,16 ³ | 170,18 ± 7,14 ^{3*} #& |
| КТ, мкмоль/хв | 13,7 ± 1,12 | 18,11 ± 1,29 ³ | 19,62 ± 2,18 ³ | 18,11 ± 1,29 ³ | 18,17 ± 1,36 ³ | 16,09 ± 1,74 ^{3*} | 21,18 ± 2,04 ³ | 15,94 ± 2,14 ^{3*} | 22,12 ± 1,98 ³ | 15,09 ± 1,06 ^{3*} #& |
| ЦП, мг/л | 221,61 ± 10,11 | 142,12 ± 11,03 ³ | 136,18 ± 10,16 ³ | 142,12 ± 11,03 ³ | 144,18 ± 3,19 ³ | 171,02 ± 1,26 ^{3*} | 146,19 ± 3,68 ³ | 172,24 ± 2,12 ^{3*} | 138,12 ± 9,81 ³ | 206,14 ± 14,08 ^{3*} #& |
| КАДФЕ, у. о. | 2,78 ± 0,03 | 1,52 ± 0,11 ³ | 1,48 ± 0,05 ³ | 1,52 ± 0,11 ³ | 1,51 ± 0,02 ³ | 2,11 ± 0,03 ^{3*} | 1,56 ± 0,04 ³ | 2,28 ± 0,08 ^{3*} # | 1,62 ± 0,06 ³ | 2,46 ± 0,07 ^{3*} #& |
| АЕ, у. о. | 1,92 ± 0,07 | 1,37 ± 0,05 ^{3*} | 1,22 ± 0,09 ³ | 1,37 ± 0,05 ^{3*} | 1,18 ± 0,01 ³ | 1,71 ± 0,03 ^{3*} | 1,24 ± 0,02 ³ | 1,78 ± 0,08 ^{3*} | 1,19 ± 0,01 ³ | 1,86 ± 0,03 ^{3*} # |
| САсп, % | 0,8 ± 0,3 | 1,3 ± 0,02 ³ | 1,4 ± 0,03 ³ | 1,3 ± 0,02 ³ | 1,6 ± 0,1 ³ | 0,9 ± 0,04 ^{3*} | 1,2 ± 0,06 ³ | 0,7 ± 0,03 ^{3*} # | 1,8 ± 0,02 ³ | 0,9 ± 0,01 ^{3*} #& |
| СРАсп, % | 1,2 ± 0,02 | 2,2 ± 0,03 ³ | 2,4 ± 0,2 ³ | 2,2 ± 0,03 ³ | 1,9 ± 0,04 ³ | 1,4 ± 0,01 ^{3*} | 2,2 ± 0,05 ³ | 1,7 ± 0,06 ^{3*} # | 2,8 ± 0,4 ³ | 1,3 ± 0,03 ^{3*} #& |

Примітка. 1-ша група — хворі на ХОЗЛ, яким було призначено базисну терапію; 2-га група — хворі, що додатково отримували фенспірид;

3-я група — хворі, що отримували «Симбікорт»; 4-та група — хворі, що отримували комбінацію: фенспірид + «Симбікорт».

Різниця достовірніра (p < 0,05) відносно показника: ³ практично здорових; * середнього значення показника у пацієнтів з ХОЗЛ до лікування; ^{*} контрольної групи; [#] 2-ї групи; [&] 3-ї групи.

(в усіх випадках $p < 0,05$). Аналогічними є зміни активності ГТ та ГП і відносно показників контрольної групи, відповідно вона знижується у 2-й групі на 9,6 та 5,4 % ($p > 0,05$); у 3-й — на 11,3 та 7,6 %, ($p > 0,05$); у 4-й групі — на 16,6 та 18,8 % ($p < 0,05$). Вірогідною є різниця за активністю ГП між 2-ю і 4-ю групами, що становить 12,8 % ($p < 0,05$). Статистично малозначущою є міжгрупова різниця за активністю ГТ.

Використання комбінованої протизапальної терапії викликає суттєвіші зміни вмісту ЦП та активності каталази. Так, ЦП зростає порівняно з таким до лікування у 2-й групі на 18,6 %, у 3-й групі — на 17,8 %, у 4-й групі — на 49,2 % ($p < 0,05$ у всіх випадках). Статистично значущою є різниця за цим показником між контрольною та експериментальними групами, що становить відповідно: у 2-й групі — 20,3 %, у 3-й групі — 21,2 %, у 4-й групі — 45,04 % ($p < 0,05$ у всіх випадках). Вірогідною є різниця між 2-ю, 3-ю та 4-ю групами, що становить 20,5 та 19,7 % ($p_4 < 0,05$; $p_5 < 0,05$).

Своєю чергою активність каталази вірогідно знижується відносно такої до лікування у 2-й групі на 12,9 %, у 3-й групі — на 38,98 %, у 4-й групі — на 46,6 % ($p < 0,05$ в усіх випадках). Вірогідною є різниця за цим показником і між контрольною та експериментальними групами, що становить: у 2-й групі — 12,6 %, у 3-й групі — 13,6 %, у 4-й групі — 20,01 % ($p < 0,05$ в усіх випадках).

Таким чином, відновлення фонду ГВ знижує рівень системного ендотоксикозу та посилює потужність ПОЗ із компенсацією виявленого до лікування дисбалансу, завдяки чому істотно знижується інтенсивність оксидативного стресу та вільнорадикального ушкодження структурних та транспортних біополімерів, про що свідчить зниження інтенсивності ОМБ та протеолітичної активності крові. Зростання рівня кортизолу та встановлення балансу в системі тиреоїдного гомеостазу в динаміці диференційованого протизапального лікування сприяє зниженню чутливості мембран еритроцитів до пероксидних впливів, про що свідчить позитивна динаміка ПРЕ, яка призводить до підвищення їхньої здатності до деформації під час проходження через капляр, зростає депонувальна та гормонтранспортна функція, що своєю чергою також сприяє встановленню рівноваги у гіпофізано-тиреоїдній та наднирниковій системах. Ці два ефекти чітко простежуються у разі застосування комбінації препаратів.

Так, КАДФЕ та ДЕ вірогідно зростає порівняно з показником до лікування у 2-й групі на 39,7 і 44,9 %; у 3-й групі — на 46,2 і 43,5 %; у 4-й групі — на 51,9 і 56,3 % ($p < 0,01$ в усіх випадках). Статистично значущою є різниця за цими показниками між контрольною та експериментальною групами, що становить відповідно: у 2-й групі — 39,7 і 24,8 %; у 3-й групі — 50,99 і 29,9 %; у 4-й групі — 62,9 і 35,8 % ($p < 0,01$ в усіх випадках). Вірогідною була різниця за КДФЕ після лікування між 2-ю та 4-ю групами (16,6 %, $p_4 < 0,05$). У решті випадків міжгрупова різниця за цими показниками була малозначущою.

Цікавим виявився факт дії протизапальної терапії при ХОЗЛ в осіб старшого віку на здатність тромбоцитів до агрегації. У 2-й, 3-й та 4-й групах зафіксовано зниження агрегаційної активності тромбоцитів порівняно як із показником до лікування, так і з даними контрольної групи. Так, САсп та СРАсп щодо показників до лікування зменшився у 2-й групі — на 77,8 та 35,7 % ($p < 0,01$), у 3-й групі — на 71,4 та 29,4 % ($p < 0,01$), у 4-й групі — у 2 рази та у 2,2 разу ($p < 0,001$); щодо даних контролю: у 2-й групі — на 44,4 та 57,1 % ($p < 0,01$), у 3-й групі — на 85,7 та 29,4 % ($p < 0,01$), у 4-й групі — на 44,4 та 69,5 % ($p < 0,01$). Очевидно, це можна пояснити зниженням утворення ТхА₂, під впливом комплексної протизапальної терапії, який є потужним індуктором агрегації тромбоцитів [4].

Підсумовуючи результати дослідження, можна дійти висновку про вагомий роль протизапальної терапії у динаміці лікування пацієнтів із ХОЗЛ старшого віку на тлі гіпокортизолемії та функціональної недостатності ЩЗ. Призначення комбінованої протизапальної терапії з використанням будесоніду та фенспіриду при загостренні ХОЗЛ у старшому віці дає додатковий ефект через поліпшення функціональних показників, зниження «ризиків невдач» базисної терапії, скорочення тривалості загострення, термінів перебування хворого у стаціонарі, зменшується потреба в інгаляціях салбутамолу, знижується ступінь задишки, що сприяє позитивній динаміці клінічних симптомів.

Таким чином, комбінацію двох протизапальних препаратів взаємопотенціуювальної дії можна призначати пацієнтам із ХОЗЛ літнього та старшого віку як базисну терапію. Слід зазначити, що тільки диференційоване лікування з використанням фенспіриду та «Симбікорт» сприяє частковому відновленню гормонального балансу в тиреоїдній системі з нормалізацією вмісту Т₄ (активнішої форми тиреоїдних гормонів) та зростанню рівня кортизолу, частота реєстрації нормосекреції якого після лікування зросла в експериментальній групі до 46 % проти 4 % випадків контрольної групи.

ВИСНОВКИ

Зростання потенціалу систем специфічної адаптації та формування системного структурного сліду в динаміці комбінованої протизапальної терапії при ХОЗЛ, про що свідчить встановлений тиреоїдний баланс (зростає вміст вільного тироксину, знижується рівень вільного трийодтироніну та периферійна конверсія тиреоїдних гормонів, регулюється логарифмічна залежність між тироксином і тиреотропним гормоном) та зростання рівня кортизолу, зрештою завершується відновленням втрачених системних і міжсистемних взаємозв'язків, оскільки відповідно до нормалізації вмісту тиреоїдних гормонів зростає рівень ТТГ, який сприяє відновленню йодотиронінового балансу з економізацією енергетичних та метаболічних процесів: знижується оксидантно-протеолітична активність, окиснювальна модифікація білків та інтенсивність цитокінового запалення, вста-

новлюється рівновага в системі протиокисдантно-го захисту (зростає вміст ГВ та ЦП, знижується активність ГП, ГТ, каталази), поліпшуються мікроциркуляторні процеси (знижується здатність тромбоцитів до агрегації, сумарна прокоагулянтна активність крові, зростає здатність еритроцитів до деформації) та гормондепонувальна функція еритроцитів (свідчить про відновлення чутливості мембрано-рецепторних комплексів), що в сукупності покращують в осіб старшого віку функціональну активність бронхолегеневої системи і всього організму.

На рівень тиреоїдних антитіл до тиреопероксидази не впливає як окреме призначення фенспіриду та «Симбікорту», так і їхня комбінація.

Кількість побічних ефектів у динаміці лікування ХОЗЛ не збільшується порівняно зі стандартною терапією, що продемонструвало добру клінічну переносність фенспіриду, «Симбікорту» та їхньої

комбінації у разі включення у комплексну терапію хворих старшого віку на хронічні обструктивні захворювання легень з тиреоїдною гіпофункцією та гіпокортизолемією.

Результати дослідження підтверджують доцільність систематичного використання комбінованої протизапальної терапії у літньому та старечому віці при ХОЗЛ у разі глюкокортикоїдної та тиреоїдної дисфункцій як для лікування загострення з метою зменшення темпів прогресування захворювання, так і для базисної терапії.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним є подальше вивчення питання щодо найефективніших лікарських засобів багатофункціональної пневмотропної дії, що впливають не тільки на розвиток основного захворювання, а й на патогенез ендокринної та метаболічної дисфункцій, які формуються внаслідок дії чинників системного хронічного запалення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология.— 2007.— № 2.— С. 104—116.

2. Билявская С.Б., Алабедалькарим Н.М., Божок Г.А. Регуляция тиреоидной секреции глюкокортикоидами и стимуляторами гормонопоза in vitro // Укр. біохім. журн.— 2004.— Т. 76, № 4.— С. 125.

3. Волкова Л.И., Букцова А.А., Филонова И.Г. и др. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии эреспалом при хроническом обструктивном и не-обструктивном бронхите // Тер. архив.— 2004.— № 8.— С. 1—5.

4. Гаврисюк В.К., Суворкина И.В., Ломтева Е.А. Влияние среднесуточной дозы фенспирида (эреспала) на состояние агрегации тромбоцитов у больных хроническими воспалительными заболеваниями легких // Укр. пульмон. журн.— 2004.— № 2.— С. 29—31.

5. Игнатъев В.А., Киселева Е.А., Титова О.Н. и др. Влияние Эреспала на эффективность терапии ХОБЛ холинолитиком продленного действия // Пульмонология.— 2006.— № 6.— С. 65—70.

6. Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких // Мат. фармацевтической группы Сервье. Октябрь, 2005.

7. Кандроп В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии.— 2001.— Т. 47, № 5.— С. 3—10.

8. Лещенко С.І. Фенспірид у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ, ускладнене недостатністю кровообігу // Укр. пульмон. журн.— 2007.— № 1.— С. 13.

9. Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Мироненко О.В. Досвід застосування препарату «Фораkort» у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Укр. тер. журн.— 2007.— № 1.— С. 69—73.

10. Сидорчук І.Й., Пашковська Н.В., Паньків В.І. та ін. Тиреопатії в Карпатському регіоні.— Чернівці: Медуніверситет, 2007.— 440 с.

11. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов при стабильном

течении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология.— 2004.— № 4.— С. 112—118.

12. Соколов А.С. Фенспирид (эреспал) в лечении обструктивных заболеваний легких // Пульмонология.— 2006.— № 3.— С. 101—104.

13. Соколова Л.І. Нові погляди на ефективність гіпоксичного стимулу та фенспіриду з позицій підвищення енергетично-пластичного потенціалу слизової оболонки бронхів у хворих на ХОЗЛ // Укр. пульмон. журн.— 2005.— № 4.— С. 40—43.

14. Тронько М.Д., Замотаєва Г.А. Імуноендокринологія: основні досягнення, проблеми і перспективи // Внутрішня медицина.— 2007.— № 3.— С. 7—14.

15. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Надпочечниковая недостаточность // Рус. мед. журн.— 2001.— Т.9, № 24.— С. 19—24.

16. Фещенко Ю.И. Существует ли возможность улучшить и продлить жизнь пациентов с ХОЗЛ // Здоров'я України.— 2007.— № 15—16.— С. 26.

17. Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Эффективность 6-месячной терапии хронической обструктивной болезни легких Серетидом // Пульмонология.— 2005.— № 4.— С. 86—91.

18. Яшина Л.А. Как сохранить функцию легких и избавить больных от одышки при ХОЗЛ // Пульмонология.— № 18.— 2007.— С. 30—31.

19. Barnes P., Adcock I.M., Ito K. Histone diacetylation and deacetylation importance in inflammatory lung diseases // Eur. Respir. J.— 2005.— Vol. 25, № 3.— P. 552—563.

20. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // Lancet.— 2003.— № 61.— P. 449—456.

21. Karadag F., Ozcan H., Karul A.B. et al. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Med.— 2007.— № 7.— P. 1439—1446.

22. Soriano J.B., Kiri V.A., Pride N.B. et al. Inhaled corticosteroids with/without long-acting β -agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients // Respir. Med. J.— 2003.— № 2.— P. 67—74.

23. Zawisza E. Effectiveness and tolerance of fenspiride treatment in chronic sinusitis // Otolaryngol. Pol.— 2005.— № 1.— P. 141—145.

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
С СИСТЕМНЫМ ДЕФИЦИТОМ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ГИПОКОРТИЗОЛЕМИЕЙ**

Л.Д. Тодорико

В динамике комбинированной противовоспалительной терапии хронических обструктивных болезней легких на фоне тиреоидной гипофункции и гипокортизолемии с использованием фенспирида и «Симбикорта» у лиц старшего возраста прослеживается тенденция к возрастанию содержания свободного тироксина, снижению уровня свободного трийодтиронина и периферической конверсии тиреоидных гормонов, урегулируется логарифмическая зависимость между тироксином и тиреотропным гормоном и возрастает уровень кортизола, что в конечном результате завершается восстановлением утерянных системных и межсистемных взаимосвязей, поскольку соответственно нормализации содержания тиреоидных гормонов возрастает уровень тиреотропного гормона, который способствует восстановлению йодотиронинового баланса с экономизацией энергетических и метаболических процессов: снижается оксидантно-протеолитическая активность, окислительная модификация белков, восстанавливается равновесие в системе противooksидантной защиты, улучшаются микроциркуляторные процессы и гормондепонирующая функция эритроцитов, что приводит к улучшению функциональной активности бронхолегочной системы и организма в целом.

**THE GROUND FOR USING ANTI-INFLAMMATORY THERAPY
FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES
AT ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH SYSTEM DEFICIENCY
OF THYROID HORMONES AND HYPOCORTISOLEMIA**

L.D. Todoriko

In the dynamics of combined anti-inflammatory therapy for chronic obstructive pulmonary diseases at the background of thyroid hypo-function and low cortisol level with the use of fenspirid and simbicort, the persons of senile age tend to manifest the increase of free thyroxin level, the decrease of the level of free triiodothyronine and peripheral conversion of thyroid hormones, the normalization of logarithmic relation between thyroxin and thyrotrophic hormone, the increase of cortisol level, which finally leads to the restoration of lost system and inter-system relations, since the normalization of thyroid hormones level is associated with the increase of thyrotrophic hormone level that promotes renewal of iodine and thyronine balance with the economy of energy and metabolic processes: oxidant proteolytic activity and oxidative modification of proteins decrease, the balance of the system of anti-oxidant defense is renewed, microcirculation processes and hormone depositing function of erythrocytes are improved, which, in combination, leads to improvement of functional activity of pulmonary system and the body as a whole.