

Л. Д. Тодоріко ФОРМУВАННЯ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ФАКТОРНОГО АНАЛІЗУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

Л. Д. Тодоріко

Резюме

Новая информация, которая содержится в GOLD-2018 и основывается на инновационных подходах причин возникновения и распространения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), позволяет сделать вывод о том, что процессы, лежащие в основе патогенеза болезни, служат причиной системных проявлений. По результатам факторного анализа, системными проявлениями и существенными факторами прогрессирования хронических обструктивных заболеваний легких являются множественные изменения тиреоидного гомеостаза, которые выявляются на уровне вертикальной регуляции (гипофиз-щитовидная железа — периферийная конверсия) и цитокиновая, апоптотическая, метаболическая дисфункции, формирующиеся на фоне гипокортизолемии по гипотиреоидному адаптивному типу.

Цель исследования — оценка характера метаболично-иммуногормонального взаимодействия при ХОЗЛ и его влияния на формирование системных проявлений, определение предикторов прогрессирования болезни путем проведения дисперсионного анализа полнофакторного эксперимента.

Результаты и их обсуждение. Одними из основных предикторов прогрессирования ХОЗЛ и формирования его системных проявлений является тиреоидный дисбаланс (по уровню свободных тиреоидных гормонов), цитокиновая дисрегуляция (по содержанию ИЛ-1β и ИЛ-10), оксидативный стресс (по ОМБ НХ и МАпЛ крови), гемореологическая недостаточность (по АТIII, XIII фактору), о чем свидетельствует полученный нами Варимакс с нормализацией Кайзера.

Тесная связь между эндокринной, иммунной и метаболической системами при ХОЗЛ носит интерактивный характер — речь идет о взаимодействии эндокриноцитов, иммунокомпетентных клеток и циркулирующих и резидентных клеток бронхолегочной паренхимы и их влияния на формирование системных проявлений и прогрессирование заболевания. Такое взаимодействие базируется на способности метаболических факторов (продукты перекисного окисления липидов, окислительная модификация белков, протеолитическая активность крови) и цитокинов влиять на экспрессию свободных тиреоидных гормонов и кортизола и их рецепторы, и наоборот.

Вывод. Результаты свидетельствуют о существовании триединого метаболично-эндокринно-цитокинового комплекса, функционирование которого обеспечивает приспособление организма к неблагоприятным факторам окружающей среды при ХОЗЛ, то есть общей гипотиреоидной адаптационной реакции.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, системные эффекты, цитокиновая и апоптотическая регуляция, тиреоидная регуляция, воспаление.

Укр. пульмонолог. журнал. 2019, № 1, С. 49–54.

Тодоріко Лілія Дмитрівна
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології
Доктор мед. наук, професор,
25, вул. Українська, кв. 3, м. Чернівці, 58002, Україна
Тел.: +380506607959, pulmonology@bsmu.edu.ua

FORMATION OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS AND DEFINITION OF PROGRESSION PREDICTORS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE USING A FACTOR ANALYSIS

L. D. Todoriko

Abstract

The new information contained in the GOLD 2018 is based on innovative approaches to the causes of the development and spread of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), suggesting systemic manifestations are the basis of the pathogenesis of the disease. According to the results of factor analysis, systemic manifestations and significant factors of progression of COPD are associated with multiple changes in thyroid homeostasis, which manifest themselves at the level of vertical regulation (hypophysis-thyroid-peripheral conversion). Other dysfunctions, such as cytokines, apoptotic, metabolic, which are formed on the background of hypocortisolemia by hypothyroidism of adaptive type, are an important contributors as well.

The aim of the study. Assessment of the character of metabolic-immuno-hormonal interaction at COPD and its effect on the formation of systemic manifestations and the determination of the predictors of disease progression, through a dispersion analysis of a full-featured experiment.

Results and discussion. The main predictors of the progression of COPD and the formation of its systemic manifestations are thyroid imbalance (the level of free thyroid hormones), cytokine dysregulation (IL-1β and IL-10), oxidative stress (OMB NX and MAPI blood), hemareologic insufficiency (according to A IIII, XIII factor), as evidenced by the Variamaks received by us with the normalization of Kaiser.

Relation between endocrine, immune and metabolic systems in COPD has interactive character and refers to the interaction endocrinocytes, immune cells and circulating cells bronchopulmonary parenchyma and their impact on the systemic manifestations and progression of the disease. This interaction is based on the ability of metabolic factors (products of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, proteolytic activity of blood) and cytokines to affect the expression of free cortisol and thyroid hormones and their receptors, and vice versa.

Conclusion. The results confirm the existence of a three-way metabolic-endocrine-cytokine complex, the functioning of which ensures the adaptation of the organism to adverse environmental factors in COPD, that is, a general hypothyroid-adaptive reaction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, systemic effects, cytokine and apoptotic regulation, thyroid regulation, inflammation.

Ukr. Pulmonol. J. 2019; 1: 49–54.

Lilia D. Todoriko
HSEI of Ukraine "Bucovinian state medical university"
Chief of Department of tuberculosis and pulmonology
D.M., PhD, professor
58000, Ukraine, Chernivtsi, Ukrainian str., 25
Tel.: +380506607959, pulmonology@bsmu.edu.ua

На сьогодні нова інформація, яка міститься у GOLD-2018 і ґрунтується на інноваційних підходах оцінки причин виникнення і поширення хронічного обструктивного

захворювання легень (ХОЗЛ), дозволяє зробити висновок, що процеси, які лежать в основі патогенезу захворювання, спричинюють системні прояви [8,17]. Слід врахувати, що більшість пацієнтів із ХОЗЛ страждають на супутні хронічні захворювання, тобто, характерною рисою цього захворювання є ко- та поліморбідність [11, 15].

© Тодоріко Л. Д., 2019

www.search.crossref.org

DOI: 10.312.15/2306-4927-2019-103-1-49-54

Обмеження надходження повітря, особливо гіперінфляція та мультифакторна гіпоксія, впливають на серцеву функцію та газообмін. Медіатори запалення, які у надмірній кількості циркулюють у системному кровотоці, сприяють втраті м'язової маси та кахексії. Кожне загострення ХОЗЛ спричинює не тільки прогресування основного захворювання, але й посиленню симптомів перебігу супутньої патології, зокрема таких, як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, остеопороз, нормоцитарна анемія, діабет і метаболічний синдром [6, 18].

При тривалому перебігу ХОЗЛ, особливо за умов наявності частих загострень (фенотипи В і D) буває складно оцінити, що спричинює домінуючий вплив на той чи інший параметр гомеостазу. У той же час це є важливим для створення єдиного «образу» захворювання та виявлення провідної ланки патогенезу і, що найбільш актуально для хворого, це може вплинути на підбір адекватного лікування, його ефект і є необхідним у плані рекомендацій щодо вторинної профілактики.

Мета дослідження — оцінка характеру метаболічно-імунно-гормональної взаємодії при ХОЗЛ та її вплив на формування системних провів і визначення предикторів прогресування захворювання шляхом проведення дисперсійного аналізу повнофакторного експерименту.

Матеріал і методи

Для досягнення поставленої мети був проведений факторний аналіз з оцінкою відсотка дисперсії, суми квадратів відхилень параметру, що вивчається («моделюємого» параметру-відгуку X: окремі показники гормонального (вільний трийодтиронін, тироксин (vT_3 та vT_4)), тиреотропний гормон (ТТГ), антитіла до тиреопероксидази (АТ-ТПО), кортизол), цитокинового (ІЛ-1 β , ІЛ-10, ІЛ-6, ФНП- α) та метаболічного гомеостазу при ХОЗЛ), під впливом фіксованого (контролюємого параметру) Y (хворі на ХОЗЛ з тиреоїдною гіпофункцією). Використано програмне забезпечення SPSS 13,0 [1–4]. Запропонований методичний підхід дозволяє вивчити характер і ступінь взаємодії метаболічних, цитокинових і гормональних факторів та їх роль у патогенезі прогресування ХОЗЛ і формуванні системних проявів та поліморбідності, розробити програму диференційованої пацієнт-орієнтованої терапії і оцінити ефективність запропонованих стандартів лікування.

Результати та їх обговорення

Був проведений дисперсійний аналіз отриманих у ході дослідження показників тиреоїдної функції та вмісту кортизолу, окремих показників метаболічного гомеостазу та цитокинового балансу при ХОЗЛ у старшому віці для узагальнення отриманих результатів та виділення головних компонент прогресування захворювання та формування системних впливів. Факторний аналіз показників тиреоїдного гомеостазу методом виділення головних компонент при ХОЗЛ дозволив встановити, що ступінь впливу патогенетичних чинників захворювання на тиреоїдний гомеостаз є не тільки вірогідним, але й визначальним (табл. 1).

Головними компонентами тиреоїдного гомеостазу, які забезпечують системний вплив при ХОЗЛ, є рівень

Таблиця 1

Повна пояснена дисперсія факторного аналізу показників тиреоїдного гомеостазу та рівня кортизолу при ХОЗЛ осіб старшого віку

Компонента (параметр впливу)	Початкові власні значення		
	Всього	% дисперсії	кумулятивний %
vT_4	2,509	50,180	50,180
vT_3	1,407	28,130	78,310
ТТГ	0,624	12,487	90,798
АТ-ТПО	0,453	9,061	99,859
Кортизол	0,007	0,141	100,000

vT_3 (дисперсія становить 50,18 %) та vT_4 (дисперсія становить 28,13 %). Матриця обернутих компонент (кореляційний коефіцієнт між змінними і факторами) відповідно становить: для vT_3 — 0,924, vT_4 — 0,942, АТ-ТПО — 0,738, кортизолу — 0,842, ТТГ — 0,851, що свідчить про вірогідну високу кореляцію між даними показниками (табл. 2).

Таблиця 2

Матриця обернутих компонент за повнофакторною дисперсією при ХОЗЛ за показниками тиреоїдного балансу та кортизолом

Компонента	Компонента	
	фактор 1	фактор 2
vT_4	0,924*	0,273
vT_3	0,942*	0,205
ТТГ	-0,046	0,851*
АТ-ТПО	0,738*	-0,207
Кортизол	0,191	0,842*

Примітка: * — кореляція вірогідна ($p < 0,05$)

Аналіз результатів повнофакторного експерименту дозволив підтвердити, що наявність ХОЗЛ є визначальним чинником впливу на тиреоїдний гомеостаз, а системний вплив тироксину переважав ступінь реалізації дії йодотироніну (ЙТ); обидва фактори переважали над впливом ТТГ і АТ-ТПО. Найбільший ступінь змін виявлявся при асоціації усіх 4-х факторів і, нарешті, вплив показників тиреоїдного гомеостазу на формування системних ефектів при ХОЗЛ переважав такий у кортизолу.

Отримані дані повнофакторного аналізу дозволяють зробити проміжний висновок, що ризик виникнення тиреоїдної дисфункції за наявності тривалого перебігу ХОЗЛ, навіть при збереженому рівні кортизолу на момент обстеження пацієнта, є дуже високим. На нашу думку, пусковим моментом реалізації системних проявів ХОЗЛ є формування метаболічних та тиреоїдно-глюкокортикоїдних змін, які торкаються різнонаправлених систем захисту та агресії та залучаються до каскаду розвитку і прогресування захворювання через підтримання хронічної запальної реакції, а циркуляторна і цитотоксична клітинна гіпоксія призводять до посилення явищ гормонального дисбалансу, який регулює процеси обміну та енергоутворення [4, 5, 10, 16].

Оскільки цитокини (ЦК) регулюють силу і характер запальної реакції при ХОЗЛ, ми проаналізували характер взаємозв'язків між виявленими змінами в цитокиновому профілі та виявленими змінами тиреоїдного балансу (табл. 3). Аналіз масиву отриманих даних усієї групи

обстежуваних хворих на ХОЗЛ дозволив установити наявність різного характеру дуже слабкої кореляції між ВТГ, ТТГ та окремими інтерлейкінами за Пірсоном. Значимий вірогідний кореляційний зв'язок виявлений тільки між рівнем ІЛ-10 і ІТ, рівнем ТТГ та кортизолом ($r = 0,255$; $r = 0,293$; $r = 0,277$ ($p < 0,05$)).

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляційної залежності між окремими цитокінами та показниками тиреоїдного балансу і кортизолом при ХОЗЛ у старшому віці (за Пірсоном)

Показники	вТ ₄	вТ ₃	ТТГ	Кортизол
ІЛ-1β	0,037 ($p=0,734$)	0,110 ($p=0,312$)	0,037 ($p=0,736$)	0,045 ($p=0,681$)
ІЛ-6	0,082 ($p=0,447$)	0,148 ($p=0,167$)	0,073 ($p=0,497$)	0,084 ($p=0,431$)
ІЛ-10	0,255 ($p<0,05$)	0,293 ($p<0,05$)	0,258 ($p<0,05$)	0,277 ($p<0,01$)
ФНП-α	0,081 ($p=0,450$)	0,053 ($p=0,620$)	0,073 ($p=0,496$)	0,077 ($p=0,659$)

За результатами факторного аналізу методом виділення головних компонент за окремими показниками цитокинового балансу, що вивчалися нами при ХОЗЛ, установлено, що ступінь впливу захворювання є вірогідним, однак не визначальним (табл. 4). Дисперсійний аналіз методом виділення головних компонент показав, що для патогенезу прогресування ХОЗЛ знаковими змінами балансу цитокинової мережі є два головних чинники, які забезпечують системний вплив, це — ІЛ-1β (дисперсія становить 36,8 %) та ІЛ-10 (дисперсія складає 27,4 %). Наближується до значимого предиктора і ІЛ-6, (дисперсія якого складає 20,9 %). Збільшення концентрації ІЛ-6 при ХОЗЛ є не тільки фактором ризику прогресування захворювання, а й забезпечує системний вплив оскільки, за результатами окремих досліджень, він детермінує летальність [8, 13].

Таблиця 4

Повна пояснена дисперсія факторного аналізу цитокинового балансу при ХОЗЛ у осіб літнього та старечого віку

Компонента (параметр впливу)	Початкові власні значення		
	Всього	% дисперсії	кумулятивний %
ІЛ-1β	1,475	36,868	36,868
ІЛ-10	1,095	27,365	64,223
ІЛ-6	0,837	20,916	85,150
ФНП-α	0,594	14,850	100,000

Коефіцієнти кореляційної залежності між окремими метаболічними показниками та тиреоїдними гормонами, ТТГ і кортизолом у пацієнтів з ХОЗЛ (за Пірсоном)

Показники, що аналізувалися	вТ ₄	вТ ₃	ТТГ	Кортизол
МАер	0,032 ($p = 0,637$)	0,077 ($p = 0,254$)	0,067 ($p = 0,323$)	0,059 ($p = 0,385$)
МАпл	0,054 ($p = 0,428$)	0,58 ($p = 0,391$)	0,045 ($p = 0,505$)	0,065 ($p = 0,337$)
ОМБ АКДНФГ ОХ	0,220 ($p < 0,05$)*	0,227 ($p < 0,01$)*	0,127 ($p < 0,06$)*	0,214 ($p < 0,01$)*
ОМБ АКДНФГ НХ	0,220 ($p = 0,05$)*	-0,012 ($p = 0,86$)	0,016 ($p = 0,807$)	0,091 ($p = 0,222$)
ГВ	0,049 ($p = 0,468$)	0,084 ($p = 0,219$)	0,192 ($p = 0,004$)	0,011 ($p = 0,867$)
ЦП	0,019 ($p = 0,77$)	0,015 ($p = 0,823$)	0,131 ($p = 0,053$)	-0,093 ($p = 0,173$)
КТ	-0,186 ($p < 0,01$)*	-0,183 ($p < 0,01$)*	-0,094 ($p = 0,168$)	-0,079 ($p = 0,25$)
XIII	0,097 ($p = 0,182$)	0,099 ($p = 0,174$)	0,106 ($p = 0,145$)	0,079 ($p = 0,278$)
АТIII	0,015 ($p = 0,83$)	0,007 ($p = 0,922$)	-0,037 ($p = 0,609$)	0,025 ($p = 0,735$)

Матриця обернутих компонент (кореляційний коефіцієнт між змінними і факторами) при ХОЗЛ становить (за показниками цитокинового балансу) за ІЛ-1β — 0,806, за ІЛ-10 — 0,814, за ІЛ-6 — 0,735 та за ФНП-α — 0,743, що свідчить про вірогідну кореляцію між даними показниками та тиреоїдною функцією у пацієнтів із ХОЗЛ.

Результати проведеного факторного аналізу підтвердили, що визначальними чинниками впливу на запальний процес при ХОЗЛ є прозапальний ІЛ-1β та протизапальний ІЛ-10. Обидва переважали над впливом ІЛ-6 та ФНП-α, найбільший ступінь змін виявлявся при асоціації цих факторів.

Для виявлення можливих взаємозв'язків між станом ліпопероксидації (малоновий альдегід плазми та еритроцитів (МАер та МАпл)), окиснювальної модифікації білків нейтрального та основного характеру (ОМБ НХ та ОХ), окремими показниками протиокисдантного захисту (ПОЗ) — глутатіону відновленого (ГВ), церулоплазміну (ЦП), каталази (КТ) та гемостазу (антитромбін III (АТIII), XIII фактор, Хагеманзалежний фібриноліз (ХЗФ)), як основними патогенетичними чинниками формування і прогресування окисдативного стресу (ОС) та системного запалення при ХОЗЛ нами проводився кореляційний та факторний аналіз отриманих показників (табл. 5).

Так, виявлено невірогідні ($p > 0,4$) кореляційні зв'язки між вТ₄ та МАер ($r = 0,032$) і МАпл ($r = 0,054$) за Пірсоном, а також у парах МАпл-кортизол ($r = 0,065$, $p = 0,337$), МАер-кортизол ($r = 0,059$, $p = 0,385$), МАпл-ТТГ ($r = 0,045$, $p = 0,505$); МАер та ТТГ ($r = -0,067$, $p = 0,323$). Кореляційний аналіз за Пірсоном між показниками ОМБ АКДНФГ НХ та кортизолом показав відсутність такого зв'язку у цій парі ($r = -0,091$, $p = 0,222$) та наявність вірогідного позитивного слабкого зв'язку між ОМБ АКДНФГ НХ та вТ₄ ($r = 0,220$, $p < 0,05$). Аналіз кореляційного взаємозв'язку між ОМБ АКДНФГ ОХ та рівнем кортизолу засвідчив наявність вірогідного прямого кореляційного зв'язку слабкої сили за Пірсоном ($r = 0,214$, $p < 0,01$). Аналогічну тенденцію мав кореляційний зв'язок і у парі ОМБ АКДНФГ ОХ-вТ₄, становив за Пірсоном $r = 0,220$ ($p < 0,05$).

Методом виділення головних компонент з показників метаболічного гомеостазу, які вивчалися при ХОЗЛ у старшому віці, установлено, що ступінь впливу тиреоїдного балансу на окремі показники окиснювального стресу є вірогідним і, зокрема, за ОМБ НХ та ОХ і МАпл (табл. 6).

Таблиця 5

Таблиця 6

Повна пояснена дисперсія факторного аналізу тиреоїдного гомеостазу та рівня кортизолу при ХОЗЛ у старшому віці методом виділення головних компонент

Компонента (параметр впливу)	Початкові власні значення		
	Всього	% дисперсії	кумулятивний %
ОМБ АКДНФГ НХ	1,657	33,136	33,136
ОМБ АКДНФ ОХ	1,054	21,083	54,219
ГВ	0,938	18,770	72,989
МАпл	0,765	15,290	88,279
МАер	0,586	11,721	100,000

Головними компонентами оксидативного гомеостазу, які забезпечують системний вплив при ХОЗЛ, є рівень ОМБ НХ (дисперсія складає 33,136 %) та МАпл (дисперсія становить 21,083 %). Наближеним є і значення ГВ (дисперсія становить 18,770 %).

Матриця обернутих компонент (кореляційний коефіцієнт між змінними і факторами) відповідно становить для 1 фактору (за показниками оксидативного стресу) за ОМБ НХ — 0,710, за МАпл — 0,799, за МАер — 0,668; для 2 фактору за ОМБ ОХ — 0,745, за ГВ — 0,704, що свідчить про вірогідну високу кореляцію між даними показниками та 1 і 2 факторами.

Аналізуючи отримані результати можна дійти висновку, що ступінь змін рівня ПОЛ, ОМБ та активності ПОЗ у пацієнтів із ХОЗЛ значною мірою пов'язаний з величиною окиснювального потенціалу, а також зі ступенем залучення до формування адаптативних процесів на рівні організму тиреоїдної та глюкокортикоїдної систем. За результатами дисперсійного аналізу була виявлена закономірність щодо посилення процесу ПОЛ (за рахунок переважно МАпл) та ОМБ як основного, так і нейтрального характеру при ХОЗЛ з тиреоїдною дисфункцією на тлі зниження ПОЗ (за рахунок зменшення рівня ГВ).

Для виявлення можливих взаємозв'язків між станом ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків, цитокіновим балансом та тиреоїдною і глюкокортикоїдною дисфункцією, як основними патогенетичними механізмами формування системного запалення при ХОЗЛ, та для визначення цільових предикторів прогресування його перебігу, нами проводився факторний аналіз методом виділення головних компонент з масиву досліджуваних даних. Установлено, що ступінь впливу тиреоїдної дисфункції на цитокіновий та оксидативний баланс є не тільки вірогідним, але й визначальним (табл. 7).

Таблиця 7

Повна пояснена дисперсія факторного аналізу тиреоїдного та метаболічного гомеостазу, цитокінового балансу при ХОЗЛ

Компонента (параметр впливу)	Початкові власні значення		
	Всього	% дисперсії	кумулятивний %
vT_4	2,318	28,978	28,978
vT_3	1,562	19,529	48,506
ІЛ-1 β	1,278	15,981	64,487
ІЛ-10	0,963	12,031	76,518
МАпл	0,773	9,659	86,178
ОМБ АКДНФГ НХ	0,702	8,773	94,951
XIII фактор	0,376	4,699	99,650
АТIII	0,028	0,350	100,000

Як видно з таблиці 5, головними компонентами, що забезпечують прогресування хронічного запалення при ХОЗЛ та його системні прояви у літньому та старечому віці, є рівень vT_4 (дисперсія складає 28,978 %), vT_3 (дисперсія становить 19,529 %), ІЛ-1 β (дисперсія становить 15,981), ІЛ-10 (дисперсія становить 12,031). Матриця обернутих компонент (кореляційний коефіцієнт між змінними і факторами) відповідно становить для 1 фактору (за показниками тиреоїдного гомеостазу) за vT_3 — 0,938; за vT_4 — 0,925; для 2 фактору за МАпл — 0,708, за ОМБ НХ — 0,700, за ІЛ-1 β — 0,444, за ІЛ-10 — 0,443; для 3 фактору за XIII — 0,790, за АТIII — 0,725, що свідчить про вірогідну високу кореляцію між 1, 2 та 3 факторами.

Таким чином, основними предикторами прогресування ХОЗЛ та формування його системних проявів у старшому віці є тиреоїдний дисбаланс (за рівнем вільних тиреоїдних гормонів), цитокінова дизрегуляція (за вмістом ІЛ-1 β та ІЛ-10), оксидативний стрес (за ОМБ НХ та МАпл крові), гемореологічна недостатність (за АТIII, XIII фактором), про що свідчить отриманий нами Варімакс з нормалізацією Кайзера (рис.).

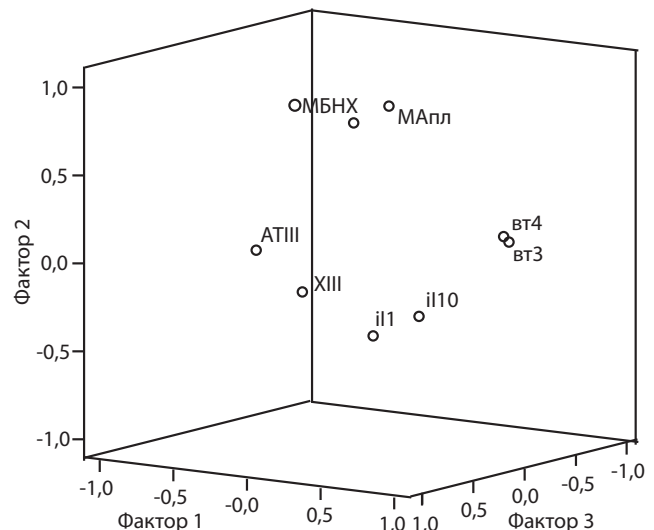


Рис. Метод обертання (Варімакс з нормалізацією Кайзера).

Аналіз показників матриці коефіцієнтів оцінок компонентів тиреоїдного, цитокінового та метаболічного гомеостазу підтвердив отримані нами результати щодо значимості, зокрема, таких основних факторів як vT_4 , ІЛ-1 β , ОМБ НХ, XIII фактора згортання в патогенезі прогресування ХОЗЛ.

Отже, для аналізу патогенетичних особливостей перебігу ХОЗЛ важливими є не тільки парні зв'язки між окремими показниками, але й множинні взаємозв'язки між різними характеристиками гомеостазу, що дозволяє вичленити основні предиктори прогресування захворювання та формування його системних проявів [12, 14].

На нашу думку, тривала гіпоксія при ХОЗЛ призводить до активації анаеробного гліколізу, перерозподілу кровообігу з переважним кровопостачанням життєво важливих органів (головний мозок, серце, надниркові залози), та відповідно зниженням оксигенації інших органів та систем, у т. ч. і ЩЗ, спостерігається підсилення тканинного метаболічного ацидозу та формування тирео-

оїдної гіпофункції. Активація системи гіпофіз-надниркові залози підвищує резистентність організму до кисневого голодування. Гіпоксія тяжкого ступеня при ХОЗЛ з функціональною недостатністю ЩЗ викликає зрив механізмів компенсації, що супроводжується виснаженням симпатико-адреналової системи (зниження катехоламіндепонувальної функції еритроцитів) та кіркової речовини надниркових залоз. Знижується рівень кортизолу, що сприяє пригніченню імунної відповіді з послабленням процесінгу антигенів, зниженням продукції антитіл, порушенням ланок лімфопоезу і призводить до зниження опірності організму до різних ендо- та екзогенних стресорів, випадає пермісивний ефект кортизолу відносно тиреоїдних гормонів та катехоламінів, зростає метаболічний дисбаланс внаслідок неконтрольованого оксидативного стресу (підвищується вміст МАпл, МАер, знижується рівень ГВ та ЦП); збільшується проникність судинної стінки та клітинних мембран (за результатами електронної мікроскопії); зростає показник коагуляційної активності (знижується вміст XIII фактора, зростає АТIII) та гемоконцентрація (зростає відносна в'язкість еритроцитарної суспензії, агрегаційна активність тромбоцитів та еритроцитів, погіршується здатність останніх до деформації), формується сладж-синдром з утворенням внутрішньосудинних тромбів. Під впливом антигенної стимуляції посилюється синтез і викид активатора плазміногена [9, 12]. Зниження ПОЗ зменшує гальмівну дію на циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти та інактивацію активних форм кисню, що знову ж таки прискорює ПОЛ і активує агрегацію тромбоцитів. Такі окремі компоненти ПОЗ, як церулоплазмін та супероксиддисмутаза, змінюють гемостаз і фібриноліз (гальмують згортання крові і активують фібриноліз). Порушення мікроциркуляції підсилює гіпоксію тканин, яка інтенсифікує ПОЛ та ОС і активує апоптоз.

Зміни гомеостазу при ХОЗЛ можуть бути пов'язані з дією ІЛ-1 β (рівень підвищується), який викликає активацію запальних білків або реактантів гострої фази на тлі гальмування активності прозапального ІЛ-10 [14]. У свою чергу, цитокінова дезінтеграція свідчить про вихід запальної реакції за межі бронхолегеневої системи з формуванням системної альтерації і дистрес-реакції нейроендокринної системи, яка, на нашу думку, може призводити до функціональних порушень гіпофізу, щитоподібної та надниркових залоз, що є прогностично несприятливою ознакою і свідчить на користь прогресування ХОЗЛ та формування його системних проявів в осіб старшого віку.

Відповідно до концепції аварійного регулювання в стресовій ситуації організм приносить у жертву частину функцій, які потребують великих енергетичних затрат; відбувається розвиток інтенсивної запальної відповіді (оксидативний стрес (ОС)) для використання основних ресурсів заради збереження сталості гомеостазу, і, таким чином, зростає рівень вТ₃, який підвищує мітохондріальне дихання, сприяє зростанню аеробного дихання і активації експресії гена мітохондріальної гліцерол-3-фосфатдегідрогенази, яка бере участь в α -гліцерофосфатному шунті, а збільшення інтенсивності аеробного дихання супроводжується активацією циклу Кребса [14].

Враховуючи вищевикладене можна висунути гіпотезу, що гіпотиреоїдна реакція у хворих на ХОЗЛ є своєрідною біохімічною адаптацією, яка базується на максимальному використанні йоду з крові і його економному метаболізмі, особливо в умовах екологічного регіонального йододефіциту, який реєструється на Буковині [11, 15]. Оскільки фізіологічний зміст адаптивної гіперплазії ЩЗ полягає в компенсаторному посиленні синтезу вільних тиреоїдних гормонів, можливо в умовах вираженої екстремальності при загостренні і прогресуванні ХОЗЛ, метаболічні адаптації пішли шляхом синтезу менш йодованого, але більш активного гормону вТ₃, про що свідчить отримана нами стійка динаміка гіпертрийодотироніемії у 89,9 % пацієнтів із ХОЗЛ на тлі гіпотироксинемії (у 75,3 % пацієнтів), і не встановлено при цьому зростання рівня ТТГ, що свідчить про економний характер функціонування тиреоїдної системи і підтверджується результатами дисперсійного аналізу повнофакторного експерименту про значиму роль у формуванні тиреоїдної дисфункції при ХОЗЛ власне цих компонентів.

Отже, для хворих на ХОЗЛ біохімічним вираженням ендокринної дизрегуляції є економізація гормонального метаболізму, який заснований на зміні співвідношення вільних тиреоїдних гормонів на користь трийодтироніну. Невираженість гіперплазії в осіб літнього та старшого віку при ХОЗЛ на тлі формування синдрому системного дефіциту йодотиронінів можна трактувати як економний характер тиреоїдної регуляції. Структурна стійкість ЩЗ при ХОЗЛ зумовлена, очевидно, гіпоксичним фактором, що дозволяє здійснювати тиреоїдну регуляцію в межах фіксованих структурно-об'ємних параметрів. У 17 % пацієнтів із ХОЗЛ старшого віку формується гіпотиреоїдний адаптивний тип, який супроводжується функціональною гіперплазією ЩЗ [7, 9, 16].

Висновки

1. Тісні зв'язки між ендокринною, імунною та метаболічною системами при ХОЗЛ у старшому віці мають інтерактивний характер, мова йде про взаємодію ендокриноцитів, імунокомпетентних клітин та циркулюючих і резидентних клітин бронхолегеневої паренхіми та їх вплив на формування системних проявів та прогресування захворювання. Така взаємодія базується на здатності метаболічних чинників (продукти пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, протеолітична активність крові) та цитокінів впливати на експресію вільних тиреоїдних гормонів і кортизолу та їх рецептори, і навпаки. Існування функціонального триєдиного метаболічно-ендокринно-цитокінового комплексу забезпечує пристосування організму до несприятливих факторів оточуючого середовища при загостренні та прогресуванні ХОЗЛ через формування загальної гіпотиреоїдної адаптаційної реакції.

2. Підтверджено, що наявність ХОЗЛ є визначальним чинником впливу на тиреоїдний гомеостаз у пацієнтів старшого віку. Вплив тироксину переважав ступінь впливу йодотироніну, обидва переважали над впливом тиротропного гормону і позитивним титром антитіл до тиреопероксидази. Найбільший ступінь змін виявлявся

при асоціації факторів, і вплив показників тиреоїдного гомеостазу переважав над рівнем кортизолу.

Перспективи подальших досліджень

На основі отриманих результатів можна вважати, що напрямки лікування пацієнтів із ХОЗЛ з тиреоїдною дис-

функцією повинні включати: протизапальну терапію, яка направлена на основні ланки хронічного запалення та інгібування медіаторних прозапальних реакцій (цитокіно-апоптичний дисбаланс); проведення адекватної дезінтоксикаційної та антиагрегантної терапії; корекцію тиреоїдного балансу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабич ПН, Губенко АВ, Лапач СН. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация. Укр. мед. часопис. 2005;46(2):113–119.
2. Бюль А, Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Пер. с нем. СПб.: ДиаСофтЮП. 2005;608 с.
3. Гусев ЕЮ, Юрченко ЛН, Черешнев ВА, и др. Методология изучения системного воспаления. Проблемы эндокринологии. 2005;51(6):9–12.
4. Журавковская НС. Информационная модель на примере хронического бронхита как способ математической обработки клинического материала. Тер. архив. 2005;(3):23–28.
5. Мещишен Ф, Пшак ВП. Обмін та механізми молекулярної регуляції йодотиронінів. Бук. мед. вісник. 2004;8(3–4):106–114.
6. Островський ММ. Коморбідність бронхіальної астми та туберкульозу легень: труднощі лікування та перспективи вирішення проблеми. Укр. пульмонолог. журн. 2018;(1): 47–48.
7. Тодоріко ЛД. Анемічний синдром як прояв системного впливу гіпофізарно-тиреоїдного дисбалансу при запальних захворюваннях легень специфічного і неспецифічного генезу у хворих старшого віку. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015;(1):40–46.
8. Тодоріко ЛД. Дискусійні питання щодо механізмів розвитку поліморбідності патології при хронічних обструктивних захворюваннях легень в осіб старшого віку. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013;5(64):41–45.
9. Тодоріко ЛД. Особливості тиреоїдної та глюкокортикоїдної активності при специфічних захворюваннях органів дихання та туберкульозі легень у пацієнтів старшого віку. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013;5(64):41–45.
10. Тодоріко ЛД. Функціональні зміни щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофізу та вміст кортизолу при ХОЗЛ у пацієнтів старшого віку. Укр. пульмонолог. журн. 2008;(4):50–54.
11. Тодоріко ЛД. ХОЗЛ при ішемічній хворобі серця та артеріальній гіпертензії. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2013;(1):102–108.
12. Bagdonas E, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015;10(11):995–1013.
13. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J. Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):16–27.
14. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2015;19:10–20.
15. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
16. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, et al. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2007;(7):1439–1446.
17. Müllerova H, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. Chest. 2015;147(4):999–1007.
18. Woodruff PG, et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. Lancet. 2015;385(9979):1789–98.

REFERENCES

1. Babich PN, Gubenko AV, Lapach SN. *Primeneniye sovremennykh statisticheskikh metodov v praktike klinicheskikh issledovaniy. Soobshcheniye tretye. Otnosheniye shansov: ponyatiye, vychisleniye i interpretatsiya* (The use of modern statistical methods in the practice of clinical research. The third message. Odds ratio: concept, calculation and interpretation). *Ukr. med. chasopis*. 2005;46(2):113–119.
2. Byuyul A, Tsofel P. *SPSS: Iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i voss-tanovleniye skrytykh zakonornostey* (SPSS: The Art of Information Processing. Analysis of statistical data and restoration of hidden patterns). *Per. s nem*. Spb.: DiaSoftYUP. 2005;608 p.
3. Gusev YeYu, Yurchenko LN, Chereshev VA, et al. *Metodologiya izucheniya sistemnogo vospaleniya* (Methodology for studying systemic inflammation). *Problemy endokrinologii*. 2005;51(6):9–12.
4. Zhurakovskaya NS. *Informatsionnaya model na primere khronicheskogo bronkhita kak sposob matematicheskoy obrabotki klinicheskogo materiala* (Information model on the example of chronic bronchitis as a way of mathematical processing of clinical material). *Ter. arkhiv*. 2005;(3):23–28.
5. Meshchishen IF, Pishak VP. *Obmin ta mekhanizmy molekulyarnoyi regulyatsiyi yodotyroniniv* (Exchange and mechanisms of molecular regulation of iodothyronines). *Buk. med. visnyk*. 2004;8(3–4):106–114.
6. Ostrovskyy MM. *Komorbidnist bronkhialnoyi astmy ta tuberkulozu legen: trudnozhchi likuvannya ta perspektyvy vyirishennya problemy* (Comorbidity of bronchial asthma and pulmonary tuberculosis: the difficulty of treatment and the perspectives of solving the problem). *Ukr. Pulmonol. Zhurn*. 2018;(1):47–48.
7. Todoriko LD. *Anemichnyy syndrom yak proyav systemnoho vplyvu hipofizarno-tyreoyidnogo dysbalansu pry zapalnykh zakhvoryuvannyakh legen spetsyifichnogo i nespetsyifichnogo genezu u khvorykh starshogo viku* (Anemic syndrome as a manifestation of the systemic influence of the pituitary-thyroid imbalance in inflammatory diseases of the lungs of specific and nonspecific genesis in elderly patients). *Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. 2015;(1):40–46.
8. Todoriko LD. *Dyskusiyni pytannya shchodo mekhanizmiv rozvytku polimorbidnosti patolohiyi pry khronichnykh obstruktyvnykh zakhvoryuvannyakh legen v osib starshogo viku* (Discussion questions about mechanisms of development of polymorbidity of pathology in chronic obstructive pulmonary diseases in elderly patients). *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2013;5(64):41–45.
9. Todoriko LD. *Osoblyvosti tyreoyidnoyi ta glyukokortykoyidnoyi aktyvnosti pry spetsyifichnykh zakhvoryuvannyakh organiv dykhannya ta tuberkulozi legen u patsiyentiv starshoho viku* (Features of thyroid and glucocorticoid activity at specific diseases of respiratory and pulmonary tuberculosis in elderly patients). *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2015;1(80):37–42.
10. Todoriko LD. *Funktsionalni zminy shchypodibnoyi zalozy, tyreotropna funktsiya hipofizu ta vmist kortyzolu pry KHOZL u patsiyentiv starshoho viku* (Functional changes of the thyroid gland, thyrotropic pituitary function and cortisol content in COPD in elderly patients). *Ukr. Pulmonol. Zhurn*. 2008;(4):50–54.
11. Todoriko LD. *KHOZL pry ishemichniy khvorobi sertsya ta arterialniy gipertenzii* (COPD for coronary heart disease and arterial hypertension). *Tuberkuloz. Legenevi khvoroby. VIL-infektsiya*. 2013;(1):102–108.
12. Bagdonas E, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015;10(11):995–1013.
13. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16–27.
14. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2015;19:10–20.
15. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
16. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, et al. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med*. 2007;(7):1439–1446.
17. Müllerova H, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999–1007.
18. Woodruff PG, et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet*. 2015;385(9979):1789–98.