

УДК 616.923.145-[214:52.14] -7

©Л. Д. Тодоріко, А. В. Бойко, Л. Д. Мигайлюк, І. В. Єременчук, В. М. Багрії  
Буковинський державний медичний університет**ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХОЗЛ ТА ФОРМУВАННЯ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ ЗА ФАКТОРНИМ АНАЛІЗОМ**

ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХОЗЛ ТА ФОРМУВАННЯ СИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ ЗА ФАКТОРНИМ АНАЛІЗОМ – За результатами факторного аналізу системними проявами та суттєвими чинниками прогресування хронічних обструктивних захворювань легень у хворих старшого віку є множинні зміни тиреоїдного гомеостазу, які виявляються на рівні вертикальної регуляції (гіпофіз-щитоподібна залоза-периферійна конверсія), цитокінова, апоптотична та метаболічна дисфункції, що формуються на тлі гіпокортизолемії за гіпотиреоїдним адаптивним типом.

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХОЗЛ И ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЕЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ ЗА ФАКТОРНЫМ АНАЛИЗОМ – За результатами факторного аналізу системними проявленнями і значимими предикторами прогресування ХОЗЛ у більшості старшого віку є множинні зміни тиреоїдного гомеостазу, які визначаються на рівні вертикальної регуляції: (гіпофіз-щитовидна залоза-периферическа конверсія), цитокинова, апоптотическа і метаболіческа дисфункції, які формуються на фоні гіпокортизолемії за гіпотиреоїдним адаптивним типом.

PREDICTORS OF PROGRESSION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES AND FORMATIONS OF SYSTEM MANIFESTATIONS IN PATIENTS OF OLD AND SENILE AGE BY FACTOR ANALYSIS – There was found out a prevalence of different variants of thyroid dysfunction at the level of the vertical regulation (the hypophysis – the thyroid gland – peripheral conversion), that are formed in patients with chronic obstructive pulmonary diseases of elderly age on the background of hypocortisolemia after hypothyroid adaptive type, their influence upon the clinical course of the disease. The mechanisms of progression and the factors of the formation of system dys hormonal manifestations in chronic obstructive pulmonary diseases in elderly and senile age were revealed on the basis of studying the hormonal, metabolic, hemostasiologic, cytokine, apoptotic components of homeostasis depending on the variant of the functional activity of the thyroid gland and the level of cortisol.

**Ключові слова:** хронічні обструктивні захворювання легень, системні прояви, цитокінова та апоптотична регуляція, запалення.

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания легких, системные проявления, цитокиновая и апоптотическая регуляция, воспаление.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary diseases, system manifestations, cytokine and apoptotic regulation, inflammation.

**ВСТУП** При тривалому перебігу хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), який у літньому та старечому віці супроводжується частими загостреннями, буває складно оцінити, що спричинює домінуючий вплив на той чи інший параметр гомеостазу. У той же час це важливо для створення єдиного “образу” захворювання та виявлення певних ланок 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.

Метою нашого дослідження стало встановлення характеру метаболічно-імуно-гормональної взаємодії при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ) та визначення предикторів патогенетичних механізмів прогресування захворювання і формування системних проявів у літньому та старечому віці, шляхом проведення дисперсійного аналізу повнофакторного експерименту.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для досягнення даної мети проводили факторний аналіз з оцінкою відсотка дисперсії, суми квадратів відхилень, який вивчаємо, параметру, (“моделюючого” 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 $\beta$ , ІЛ-10, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) та метаболічного гомеостазу при ХОЗЛ) під впливом фіксованого (контрольованого параметру) Y (хворі на ХОЗЛ з тиреоїдною гіпофункцією). Використано програмне забезпечення SPSS 13,0 [2, 3, 4]. Запропонований методичний підхід дозволяє вивчити характер і ступінь взаємодії метаболічних, цитокинових і гормональних факторів та їх роль у прогресуванні ХОЗЛ, шляхи формування поліморбідності, розробити програму диференційованої терапії і оцінити ефективність запропонованих стандартів лікування.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** З метою узагальнення отриманих результатів було проведено дисперсійний аналіз показників тиреоїдної та глюкокортикоїдної функції, окремих показників метаболічного гомеостазу та цитокинового балансу при ХОЗЛ у літньому та старечому віці за отриманими нами результатами дослідження [5] методом головних компонент.

За результатами факторного аналізу показників тиреоїдного гомеостазу методом виділення головних компонент у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку встановлено, що ступінь впливу патології, яку вивчаємо на тиреоїдний гомеостаз є не тільки вірогідним, але й визначальним. Головними компонентами тиреоїдного гомеостазу, які забезпечують системний вплив при ХОЗЛ є рівень  $vT_3$  (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.

Після аналізу результатів повнофакторного експерименту було підтверджено, що, по-перше, наявність ХОЗЛ є визначальним чинником впливу на тиреоїдний гомеостаз у пацієнтів літнього та старечого віку, по-друге вплив тироксину переважав над ступенем впливу йодотироніну, обидва переважали над впливом ТТГ і АТ-ТПО. Найбільший ступінь змін виявлявся при асо-

ціації факторів і, нарешті, вплив показників тиреоїдного гомеостазу переважав над рівнем кортизолу.

За отриманими даними можна сказати, що ризик виникнення тиреоїдної дисфункції за наявності ХОЗЛ, навіть при збереженому рівні кортизолу, на момент обстеження хворого є дуже високим. Тобто, можна припустити, що існує патогенетична спільність перебігу ХОЗЛ у літньому та старечому віці та формування тиреоїдної дисфункції, де пусковим моментом є хронічне запалення, що сприяє розвитку системних проявів із формуванням метаболічних змін, які торкаються різнонаправлених систем захисту та агресії, залучення яких до каскаду розвитку і прогресування захворювання призводить до явищ гормонального дисбалансу.

Оскільки цитокіни (ЦК) опосередковують запальну реакцію при ХОЗЛ, ми проаналізували характер взаємозв'язків між виявленими змінами в цитокіновому профілі та зрушеннями тиреоїдного балансу. По всій групі обстежуваних хворих на ХОЗЛ встановлений різного характеру дуже слабкий кореляційний зв'язок між вільними тиреоїдними гормонами (ВТГ), ТТГ та окремими ЦК за Пірсоном. Значимий вірогідний кореляційний зв'язок виявлений тільки між рівнем ІЛ-10 і ЙТ, рівнем ТТГ та кортизолом ( $r=0,255$ ;  $r=0,293$ ;  $r=0,277$  ( $p<0,05$ )).

За результатами факторного аналізу, методом виділення головних компонент з аналізованих показників цитокінового балансу при ХОЗЛ у літньому та старечому віці встановлено, що ступінь впливу патології, яку вивчаємо, є вірогідним, однак не визначальним. Дисперсійний аналіз методом виділення головних компонент показав, що при ХОЗЛ у літньому та старечому віці в цитокіновій системі виділені два головних чинники, що забезпечують системний вплив: ІЛ-1 $\beta$  (дисперсія становить 36,8 %) та ІЛ-10 (дисперсія складає 27,4 %). Наближений до значимого предиктора й ІЛ-6, дисперсія якого складає 20,9 %). Збільшення концентрації ІЛ-6 та його системного впливу при ХОЗЛ є фактором ризику прогресування захворювання, оскільки, за результатами окремих досліджень, він детермінує летальність [1, 6, 7, 8]. Матриця обернутих компонент (кореляційний коефіцієнт між змінними і факторами) при ХОЗЛ становить (за показниками цитокінового балансу) за ІЛ-1 $\beta$  – 0,806, за ІЛ-10 – 0,814, за ІЛ-6 – 0,735 та за ФНП- $\alpha$  – 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-1 $\beta$  та протизапальний ІЛ-10 [1, 9]. Обидва переважали над впливом ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ , найвищий 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 протіоксидантного захисту (ПОЗ) – глутатіону відновленого (ГВ), церулоплазміну (ЦП), каталази (КТ) та гемостазу (антитромбін III (АТIII), XIII фактор, хагеманзалежний фібриноліз (ХЗФ)), як основними патогенетичними чинниками ок-

сидативного стресу (ОС) та системного запалення при ХОЗЛ нами проводився кореляційний та факторний аналіз отриманих показників. Так, виявлено невірогідні ( $p>0,4$ ) кореляційні зв'язки між  $vT_4$  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 АҚДНФГ НХ та кортизолом показав відсутність такого зв'язку в цій парі ( $r=-0,091$ ,  $p=0,222$ ) та наявність вірогідного позитивного слабкого зв'язку між ОМБ АҚДНФГ НХ та  $vT_4$  ( $r=0,220$ ,  $p<0,05$ ). Аналіз кореляційного взаємозв'язку між ОМБ АҚДНФГ 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 АҚДНФГ ОХ- $vT_4$ , становив за Пірсоном  $r=0,220$  ( $p<0,05$ ).

Установлено, методом виділення головних компонент з аналізованих показників метаболічного гомеостазу при ХОЗЛ у літньому та старечому віці, що ступінь впливу вивчаємої патології на окремі показники окиснювального стресу є вірогідним і, зокрема, за ОМБ НХ та ОХ і МАпл.

Головними компонентами окисдативного 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 фактора (за показниками окисдативного стресу) за ОМБ НХ – 0,710, за МАпл – 0,799, за МАер – 0,668; для 2 фактора 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 [7, 8]. За результатами дисперсійного аналізу було виявлено 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 рівня ГВ).

Враховуючи все вищевикладене, можна стверджувати про наявність спільних патогенетичних механізмів у розвитку системних ефектів при ХОЗЛ. Для виявлення можливих взаємозв'язків між станом ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків, цитокіновим балансом та тиреоїдною і глюкокортикоїдною дисфункцією, як основними патогенетичними механізмами системного запалення при ХОЗЛ та для визначення предикторів прогресування його перебігу, нами проводився факторний аналіз методом виділення головних компонент з аналізованих показників у хворих літнього та старечого віку. Установлено, що ступінь впливу тиреоїдної дисфункції на цитокіновий та окисдативний баланс є не тільки вірогідним, але й визначальним (табл. 1).

Таблиця 1. Повна пояснена дисперсія факторного аналізу тиреоїдного гомеостазу та рівня кортизолу при ХОЗЛ у літньому та старечому віці

Компонента (параметр впливу)	Початкові власні значення		
	всього	% дисперсії	кумулятивний, %
вТ <sub>4</sub>	2,318	28,978	28,978
вТ <sub>3</sub>	1,562	19,529	48,506
ІЛ-1β	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
АТІІІ	0,028	0,350	100,000

Як видно з таблиці 1, головними компонентами, що забезпечують прогресування хронічного запалення при ХОЗЛ та його системні прояви у літньому та старечому віці є рівень вТ<sub>4</sub> (дисперсія складає 28,978 %), вТ<sub>3</sub> (дисперсія становить 19,529 %), ІЛ-1β (дисперсія становить 15,981), ІЛ-10 (дисперсія становить 12,031). Матриця обернутих компонент (кореляційний коефіцієнт між змінними і факторами) відповідно становить для 1 фактора (за показниками тиреоїдного гомеостазу) за вТ<sub>3</sub> – 0,938; за вТ<sub>4</sub> – 0,925; для 2 фактора за МАпл – 0,708, за ОМБ НХ – 0,700, за ІЛ-1β – 0,444, за ІЛ-10 – 0,443; для 3 фактора за XIII – 0,790, за АТІІІ – 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 літньому та старечому віці є тиреоїдний дисбаланс (за рівнем вільних тиреоїдних гормонів), цитокінова дисрегуляція (за вмістом ІЛ-1β та ІЛ-10), оксидативний стрес (за ОМБ НХ та МАпл крові), гемореологічна недостатність (за АТІІІ, XIII фактором), про що свідчить отриманий нами Варімакс з нормалізацією Кайзера.

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.

**ВИСНОВКИ 1.** Тісні зв'язки між ендокринною, імунною та метаболічною системами при ХОЗЛ у літньому та старечому віці мають інтерактивний характер, йдеться про взаємодію ендокриноцитів, імунокомпетентних клітин та циркулюючих і резидентних клітин бронхолегеневої паренхіми та їх вплив на формування системних проявів та прогресування захворювання у літньому та старечому віці. Така взаємодія базується на здатності метаболічних чинників (продукти перексидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, протеолітична активність крові) та цитокінів впливати на експресію вільних тиреоїдних гормонів і кортизолу та їх рецептори і, навпаки. Мова може йти за існування триєдиного метаболічно-ендокринно-цитокінового комплексу, функціонування котрого забезпечує пристосування організму до несприятливих факторів навколишнього середовища при ХОЗЛ у

літньому та старечому віці, тобто загальну гіпотиреоїдну адаптаційну реакцію.

2. Підтверджено, що наявність ХОЗЛ є визначальним чинником впливу на тиреоїдний гомеостаз у пацієнтів літнього та старечого віку. Вплив тироксину переважав ступінь впливу йодотироніну, обидва переважали над впливом тиреотропного 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 в пацієнтів із ХОЗЛ з тиреоїдною дисфункцією повинні включати: корекцію тиреоїдного балансу препарати йоду; протизапальну терапію, яка направлена на основні ланки хронічного запалення та інгібування медіаторних прозапальних реакцій (цитокіно-апоптичний дисбаланс); проведення адекватної дезінтоксикаційної та антиагрегантної терапії.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмон. – 2007. – № 2. – С. 104–116.
2. Бююль А. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль, П. Цёфель; пер. с нем. – СПб.: ДиасофтОП, 2005. – 608 с.
3. Жураковская Н. С. Информационная модель на примере хронического бронхита как способ математической обработки клинического материала / Н. С. Жураковская // Тер. архив. – 2005. – № 3. – С. 23–28.
4. Методология изучения системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 9–12.
5. Тодоріко Л. Д. Функціональні зміни цитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофізу та вміст кортизолу при ХОЗЛ у пацієнтів старшого віку / Л. Д. Тодоріко // Укр. пульмон. ж. – 2008. – № 4. – С. 50–54.
6. Andreassen H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systematic disease: an epidemiological perspective / H. Andreassen, J. Vestbo // Eur. Respir. J. – 2003. – № 22. – P. 2–4.
7. Augusti A. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. N. Augusti // Prog. Am Thorax. – 2005. – № 2. – P. 367–370.
8. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease / F. Karadag, H. Ozcan, A. B. Karul [et al.] // Respir. Med. – 2007. – № 7. – P. 1439–1446.

Отримано 17.06.11