

УДК: 616.923.145-[214:52.14] -7

Тодоріко Л.Д.

Роль функціонального стану щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та кортизолу в розвитку анемічного синдрому при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих літнього та старечого віку

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Гіпоксія та системне запалення, які розвиваються при хронічних обструктивних захворюваннях легень, призводять до дисфункції рівня тиреоїдних гормонів та гіперкортизолемії у хворих літнього та старечого віку, що спричинює розвиток анемії хронічного захворювання, яка поглиблює гіпоксично-метаболический дисбаланс і формує причинне коло ускладнень та прогресування захворювання.

Ключові слова: тиреоїдні гормони, хронічні обструктивні захворювання легень, анемія.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Аналіз літературних джерел засвідчив широке розповсюдження хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), неухильне зростання частоти тиреопатій, особливо у старших вікових групах [5]. Нерідко зустрічається поєднана тиреоїдна і бронхолегенева патологія, що, часом, суттєво ускладнює діагностику і часто стає причиною неадекватного і неефективного лікування. Наразі з'явилися нові положення щодо ХОЗЛ і, зокрема, захворювання пов'язують із системними проявами [1]. Механізми, які лежать в основі даних системних проявів, достатньо різноманітні, маловивчені. Серед них важливе місце займають: перфузійно-вентиляційна гіпоксемія, паління, малорухомий образ життя, хронічне системне запалення [2]. До системних проявів ХОЗЛ, які достатньо вивчені, відносяться: зниження індекса маси тіла, дисфункція скелетних м'язів, остеопороз, анемія, серцево-судинні ефекти [5].

Дослідження механізму виникнення тиреоїдного та глюкокортикоїдного дисбалансу у пацієнтів пульмонологічного профілю, зокрема при ХОЗЛ, у вітчизняній літературі практично відсутній. А лише такий аналіз може об'єктивізувати значення тиреоїдної та глюкокортикоїдної дисфункції, як чинників прогресування системного запалення при ХОЗЛ та формування його ускладнень. Практично відсутні є відомості про причини та механізми виникнення анемічного синдрому у осіб літнього та старечого віку при ХОЗЛ. Традиційно ХОЗЛ розглядається як одна з важливих причин поліцитемії, однак цілий ряд недавніх виконаних досліджень показав, що анемія нерідко зустрічається у хворих на ХОЗЛ [7]. Суттєва роль в регуляції еритропоєза належить тиреоїдним гормонам [3]. Встановлено, що ці гормони стимулюють ріст еритроїдних колоній, беруть участь в диференціації клітин червоного кров'яного паростка, підвищують продукцію еритропоєтину [8]. Окрім цього, тиреоїдні гормони чинять стимулювальний вплив на всмоктування заліза в травному каналі та регулюють синтез феритину [4].

У зв'язку з вищевикладеним, метою нашого дослідження є оцінка тиреоїдного гомеостазу щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та вмісту кортизолу у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку з анемічним синдромом та визначення ролі гормонального дисбалансу у становленні анемії хронічного захворювання.

Матеріал і методи дослідження

Було обстежено 380 осіб на ХОЗЛ віком від 64 до 87 років.

Середній вік склав – 83,4±1,2. Тривалість захворювання на ХОЗЛ склала – 34,4±1,3 роки. Серед обстежених було 80,3% (305 чол.) осіб чоловічої статі та 19,7% (75 чол.) жіночої статі. До 1-ої групи ввійшли хворі на ХОЗЛ без анемії (n=160 чол., 44,9%); 2-у групу склали хворі на ХОЗЛ з анемічним синдромом (n=196 чол., 55,1%). За тяжкістю перебігу обстежувані пацієнти були розподілені на дві підгрупи: ХОЗЛ I-II стадії – 252 чол. (71,6%) та III-IV стадії 108 чол. (28,4%). Контрольну групу склали 24 практично здорові особи (ПЗО), які на момент обстеження не мали ознак маніфестації соматичної патології і були однаковими за віком та статтю.

Функція ЩЗ була оцінена шляхом визначення рівня в плазмі крові тиреотропного гормону (ТТГ), концентрації антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), вільних фракцій тиреоїдних гормонів (трийодтироніну (вТ₃), тироксину (вТ₄)), а також обчислення індексу периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів (вТ₃/вТ₄), характеру залежності рівня ТТГ від вмісту вТ₄. Дослідження вмісту вільних тиреоїдних гормонів (ВТГ), ТТГ, концентрації антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) та тиреоглобуліну (АТ-ТГ) в плазмі крові виконували за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій "RT-2100C" („Rayto Electronics Inc.", Китай). Вміст ТТГ у плазмі крові визначали з використанням набору реагентів ТТГ-ИФА (ООО „Хема-Медика", Росія) з показниками нормальних величин від 0,3 до 4,0 мМО/л і межею чутливості – 0,12 мМО/л. Для дослідження вмісту вТГ використовували набори реагентів свТ₃-ИФА та свТ₄-ИФА (ООО „Хема-Медика", Росія). Концентрацію антитіл до тиреопероксидази у плазмі крові (АТ-ТПО) – визначали наборами реагентів АТ-ТПО-ИФА (ООО „Хема-Медика", Росія) згідно з інструкціями, за стандартними методиками. Вміст у крові вільного кортизолу визначали імуноферментним методом, використовуючи набори реагентів (ООО „Хема-Медика", Росія) згідно з стандартною інструкцією. Кількість еритроцитів обчислювали шляхом підрахунку клітин в камері Горяєва, гемоглобін (Hb) визначали гемоглобінціанідним методом.

Забір 3 мл гепаринізованої крові для досліджень проводили вранці натще після 12-15 год. голодування. Дослідження проводились в перші дні перебування хворих у стаціонарі та у динаміці лікування. В окремих випадках, при наявності пальпаторного збільшення ЩЗ, ознак тиреотоксикозу або гіпотиреозу (функціональна гіперфункція або гіпофункція) проводилися ультразвукографічне дослідження щитоподібної залози у таких пацієнтів.

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводили за допомогою прикладної програмної системи STATISTICA 6,0 for Windows. Використовували описову статистику з вивченням статистичних показників розподілу ознак (середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SE), медіана (Me), мінімальне та максимальне значення). Дані представлені у вигляді M±SE, де M – середнє арифметичне, SE – помилка середнього, а також результати досліджень аналізувалися з використанням методів варіаційної статистики за стандартними комп'ютерними програмами математичного аналізу і вважалися достовірними при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження рандомізованої вибірки хворих старшої вікової групи з ХОЗЛ засвідчили, що анемічний синдром розвивається у 55,1% пацієнтів (196 чол.) з ХОЗЛ літнього та старечого віку, що виявилось дещо несподіваним, оскільки не вкладається у загальний концепцію, яка вказує на гіперфункцію червоного кров'яного паростка при

Таблиця 1. Функціональний стан щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофіза, вміст кортизолу та гемоглобіну у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку на тлі анемічного синдрому (M±SE).

Показник	ПЗО, (n=34)	Група I, (n=160)	Група II, (n=196)
ТТГ, (0,3-4,0 мМО/л)	2,45±0,04	1,86±0,09 *	7,75±0,06***
вТ4, (12-18 пмоль/л)	19,26±0,68	14,389±1,68*	9,57±1,41***
вТ3, (2,5-5,8 пмоль/л)	3,57±0,12	6,25±0,53*	2,72±0,52***
вТ3/вТ4	0,183±0,001	0,434±0,001*	0,372±0,003***
АТ-ТПО, (10-30 МО/л)	19,55±10,52	21,32±10,31*	24,79±1,89 **
Кортизол, (140-600 нмоль/л)	543,24±32,54	317,81±43,32*	787,87±18,67***
Гемоглобін (Hb), (120-140 г/л)	123,14±16,12	132,36±10,72	85,52±12,98***

Примітки: * - різниця вірогідна проти групи практично здорових осіб; ** - різниця вірогідна проти групи 1, (p<0,05). Гр. 1 - хворі на ХОЗЛ без анемії; гр. 2- хворі на ХОЗЛ на тлі анемічного синдрому

емфізематозному типі бронхообструкції, як компенсаторного механізму хронічної вентиляційно-перфузійної гіпоксії [8]. Значення помірної анемії у хворих з респіраторною патологією часто недооцінюється. Однак, саме вона, нерідко стає причиною незадовільної якості життя пацієнтів і проявляється у вигляді швидкої втомлюваності, дратівливості, порушенням сну, депресії, супроводжується частими загостреннями і прогресуванням ХОЗЛ. Анемія з тяжким перебігом (гемоглобін менше 70 г/л) діагностована у 24 (12,3%) пацієнтів, середнього ступеня тяжкості (гемоглобін – 71-90 г/л) – у 92 (46,9%) осіб, легкого ступеня тяжкості (гемоглобін більше 91 г/л) – у 80 (40,8%) хворих. Серед хворих на анемію хронічного захворювання переважали чоловіки – 135 (68,8%) осіб, жінки склали 31,1% (61 особа). Співвідношення жінок і чоловіків склало 1:2. Встановлено, що частота і ступінь тяжкості анемії не залежить від стадії захворювання, характеру запального процесу та статі.

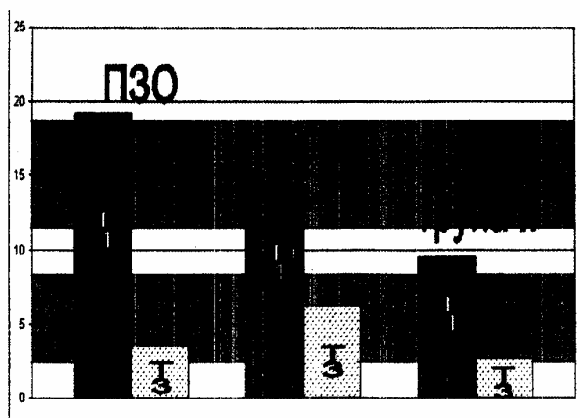
Результати дослідження тиреотропної функції гіпофіза, тиреоїдного балансу щитоподібної залози, вмісту кортизолу та гемоглобіну у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку залежно від наявності чи відсутності анемічного синдрому представлені у таблиці 1. Аналіз результатів нашого

дослідження показав, що у 2-ій групі рівень гемоглобіну був пониженим відносно показників вікової норми на 31,6% та відносно 1-ої групи на 35,4% (p<0,05).

Оскільки скринінговим тестом для оцінки функції ЦЗ є визначення в крові рівня ТТГ, нами був оцінений рівень останнього у наших пацієнтів. Як видно з табл. 1. у хворих на ХОЗЛ з анемічним синдромом, рівень ТТГ був достовірно вищим відповідно до вікової норми на 69,4% та на 86% відповідно до пацієнтів з ХОЗЛ без наявності анемії (в обох випадках p<0,05). У хворих 1-ої групи рівень ТТГ був нижчим за показник у ПЗО на 22,9% (p<0,05), однак він залишався в межах референтних значень, які для рівня ТТГ в осіб старшого віку склали 0,3-4,0 мМО/л. У хворих на ХОЗЛ з анемічним синдромом визначається зростання тиреотропної функції гіпофіза на відміну від групи 1, де цей показник є суттєво пониженим, що свідчить про збереження чутливості тиреотрофоцитів гіпофіза до зниження концентрації тиреоїдних гормонів у плазмі крові.

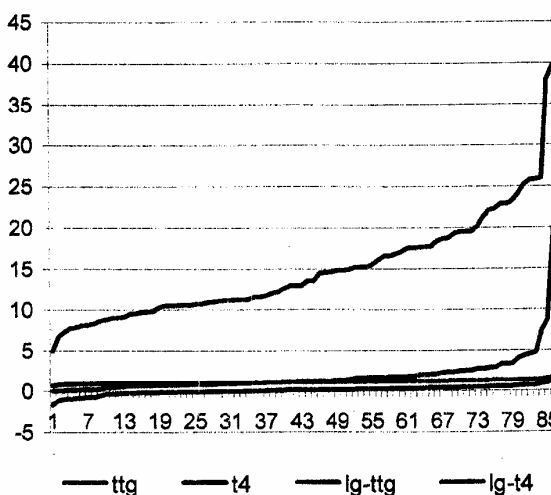
Щодо аналізу рівня вТ₄, то у хворих гр. 2 цей показник був вірогідно нижчим відносно контрольної групи на 51,4% та на 34,5% щодо показників гр.1. Слід відзначити, що у хворих 1-ої групи цей показник також був вірогідно нижчим відповідно до вікової норми на 24,3 %, однак він не виходив за нижню межу мінімальних фізіологічних коливань (12-18 пмоль/л). У свою чергу, як видно з рис.1. вміст вТ₃ у хворих на ХОЗЛ у констеляції з анемічним синдромом, був достовірно нижчим за відповідну норму на 23,9% і достовірно нижчим відносно показників у хворих на ХОЗЛ без анемії - на 65,4% (p<0,05 в обох випадках). Слід зазначити, що у хворих 1-ої групи рівень вТ₃ був достовірно вищим за такий у групі ПЗО на 43,9% і виходив за верхню межу референтних значень (2,5-5,8 пмоль/л).

У зв'язку з тим, що між рівнем ТТГ і Т₄ існує лог-лінійна залежність, тобто за мінімальних змін вмісту периферійного гормону, при яких рівень тироксину може знаходитися в межах фізіологічних коливань відбуваються значні зміни рівня ТТГ, нами була проаналізована наявність такого логарифмічного зв'язку у пацієнтів з ХОЗЛ літнього та старечого віку на тлі анемічного синдрому. Як видно з граф.1 між



Примітки: РФвТ₄-референтний інтервал для вільного тироксину (12-18 пмоль/л); РФ-вТ₃- референтний інтервал для вільного трийодтироніну (2,5-5,8 пмоль/л).

Рис.1. Рівень вільних тиреоїдних гормонів при хронічних обструктивних захворюваннях легень літнього та старечого віку на тлі анемічного синдрому



Граф.1. Логарифмічна залежність між рівнем тиреотропного гормону та тироксину у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку на тлі анемії хронічного захворювання

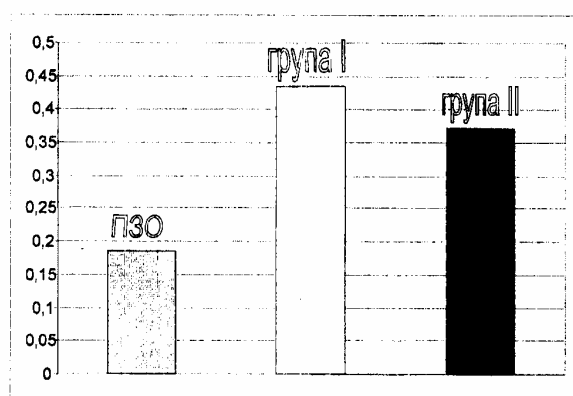


Рис. 2. Індекс периферійної конверсії тиреоїдних гормонів у хворих на ХОЗЛ на тлі анемічного синдрому

рівнем ТТГ та в T_4 десятикова лог-залежність зберігається у загальній популяції обстежених нами хворих на ХОЗЛ старшого віку з анемією.

Індекс периферійної конверсії тиреоїдних гормонів у хворих на ХОЗЛ на тлі анемії був істотно вищим, на 34,9% відповідно до показників контрольної групи ПЗО та на 34,6% цей показник був нижчим за такий у хворих на ХОЗЛ без анемії (в усіх випадках $p < 0,05$). Слід зазначити, що у хворих на ХОЗЛ без анемії індекс периферійної конверсії був вищим за такий у групі ПЗО на 78,4% ($p < 0,05$). Таким чином, спостерігається уповільнена периферійна конверсія вільних тиреоїдних гормонів у групі хворих на ХОЗЛ на тлі анемії відносно групи пацієнтів без анемії (рис. 2).

Пріоритетним дослідженням у напрямку виявлення аутоімунної патології ЩЗ є виявлення позитивних антитіл до тиреопероксидази. Виконане нами дослідження частоти зустрічальності важливого маркера тиреоїдного аутоімунітету показав, що у хворих літнього та старечого віку з ХОЗЛ на тлі анемії частота зустрічальності АТ-ТПО склала 18,7%. Зокрема, титр АТ-ТПО у II групі становив $24,79 \pm 1,89$ МО/л, що на 21,2% вище від відповідного показника у ПЗО ($19,55 \pm 10,52$ МО/л, $p < 0,05$). Натомість статистично достовірної різниці між значеннями позитивного титру АТ-ТПО групи 1 та групи 2 не зафіксовано.

Аналіз рівня кортизолу у пацієнтів з ХОЗЛ 2-ої групи показав, що цей показник був на 31,1% вищим за вікову норму (в т.ч. і за індивідуальну верхню межу чутливості), та на 59,7% цей показник був вищим від такого в 1-ій групі (в усіх випадках $p < 0,05$). Показано, що глюкокортикоїди (ГК) діють на еритропоетинчутливі клітини опосередковано, через Т-лімфоцити і макрофаги [1]. Останні, маючи на своїй поверхні рецептори для ГК, можуть у подальшому або стимулювати, або гальмувати проліферацію еритропоетинчутливих клітин і ріст еритроїдних колоній [7].

Кореляційний аналіз у хворих на ХОЗЛ виявив помірної сили зворотній кореляційний зв'язок між рівнем Нв і ТТГ ($r = -0,66$; $p < 0,05$), а також між вмістом Нв і кортизолу ($r = -0,46$; $p < 0,05$), прямий помірної сили кореляційний зв'язок між вмістом Нв та в T_3 ($r = 0,63$; $p < 0,05$), Нв і в T_4 ($r = 0,67$; $p < 0,05$).

Наше дослідження показало, що підвищений вміст кортизолу у хворих на ХОЗЛ призводить до статистично значимого зниження рівня Нв порівняно з пацієнтами з нормальним вмістом кортизолу у плазмі крові. Ймовірно, це можна пояснити тим, що ГК можуть гальмувати процес кінцевої диференціації еритропоетинчутливих клітин, шляхом зниження їх реакції на еритропоетин, або викликати

загибель клітин цієї популяції через прискорення апоптозу [4].

Результати наведених вище досліджень вказують, що значимими предикторами розвитку анемії у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку є суттєві порушення тиреоїдного гомеостазу, які проявляються зростанням рівня ТТГ, зменшенням рівня вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові та деяким уповільненням периферійного дейодування T_4 у T_3 , що свідчить на користь біохімічних ознак транзитного гіпотиреозу з порушенням, більшою мірою, його тканинної ланки. Останнє призводить, ймовірно, до зменшення продукції еритропоетину клітинами і скорочення функціональної активності еритроїдного паростка у хворих старшого віку на тлі системного запалення та циркуляторної гіпоксії внаслідок ХОЗЛ.

Висловлюють припущення, що тиреоїдні гормони впливають на еритропоез не тільки шляхом підвищення ниркової продукції еритропоетину, але й шляхом прямої стимулювальної дії на еритропоетинчутливі клітини [9]. Згідно з даними експериментальних досліджень [6], найімовірнішим фактором, що зумовлює такі зміни тиреоїдного статусу у осіб літнього та старечого віку, є аліментарний дефіцит заліза, який призводить до пригнічення активності йодидпероксидази та сприяє наростанню концентрації дофаміну в структурах центральної нервової системи. У патогенезі анемії при ХОЗЛ важливе місце, окрім сидеропенії, посідає гемічна гіпоксія, яка також впливає на функціональну активність щитоподібної залози і, відповідно, може бути індуктором змін тиреоїдного гомеостазу, оскільки при цьому патологічному стані відсутній справжній дефіцит заліза в тканинах організму.

Зниження еритропоезу при дефіциті тиреоїдних гормонів у пацієнтів з ХОЗЛ, на нашу думку, пов'язано, зі зменшенням рівня метаболічної активності і споживання кисню через виражену бронхообструкцію. Однак, основною причиною формування анемії при ХОЗЛ, є хронічне системне запалення та циркуляторна гіпоксія. Показано, що сироваткові цитокіни і хемокіни можуть порушувати основні етапи гемопоезу [10]. Можливими механізмами анемії при ХОЗЛ є: скорочення тривалості життя еритроцитів, порушення мобілізації та утилізації заліза, порушення відповіді кісткового мозку на еритропоетинову стимуляцію [11]. Цікавою знахідкою є встановлений деякими дослідниками [12] факт, що сироватковий рівень еритропоетину у хворих на ХОЗЛ з анемією у 3 рази перевищував його значення у хворих без анемії, що може свідчити про наявність резистентності до еритропоетину.

Характерною рисою анемії хронічного захворювання є резистентність периферійних рецепторів до дії стимулювальних чинників і не останню роль у цьому процесі відіграє, встановлений нами, у цій групі хворих тиреоїдний дисбаланс, що супроводжується порушеннями периферійної конверсії тиреоїдних гормонів. Анемія при ХОЗЛ, внаслідок дії метаболічних чинників системного запалення, може опосередковуватися через зниження синтезу еритропоетину в нирках [9].

Вірогідно, що гіпоксія та системне запалення, які розвиваються при ХОЗЛ, призводять до змін функціонального стану ЩЗ і КРНЗ. Дисфункція вмісту тиреоїдних гормонів та гіперкортизолемія у хворих літнього та старечого віку, спричинюють розвиток анемії хронічного захворювання, яка поглиблює гіпоксично-метаболічний дисбаланс і формує причинне коло ускладнення та прогресування ХОЗЛ.

Таким чином, анемія при ХОЗЛ відноситься до групи так званих анемії хронічного захворювання і супровод-

жується виразним тиреоїдним та глюкокортикоїдним дисбалансом, який призводить до скорочення тривалості життя еритроцитів, порушення утилізації заліза, неадекватної продукції еритропоетину, супресії еритроїдних попередників у пацієнтів літнього та старечого віку, порушення периферійної конверсії тиреоїдних гормонів.

Висновки

1. Установлено, що важливими предикторами розвитку анемії у пацієнтів з ХОЗЛ літнього та старечого віку є порушення тиреоїдного та глюкокортикоїдного балансу. 2. При ХОЗЛ на тлі анемічного синдрому зростає рівень тиреотропного гормону, знижується рівень вільних тиреоїдних гормонів та сповільнюється індекс їх периферійної конверсії, суттєво зростає рівень кортизолу. 3. Анемія хронічного захворювання у хворих старшого віку при ХОЗЛ супроводжується біохімічними ознаками транзитного гіпотиреоїдизму.

Перспективи подальших досліджень

Серед причин, які призводять до розвитку системних ефектів при ХОЗЛ важливе місце займають хронічне запалення та циркуляторна гіпоксія, що супроводжуються вираженим тиреоїдним та глюкокортикоїдним дисбалансом і формують анемію хронічного захворювання. Терапія хворих на ХОЗЛ старшого віку повинна бути спрямована не тільки на легеневі порушення, але й на корекцію анемічного синдрому та системних проявів.

Література

1. Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А. Зобогенные вещества и факторы //Клин. и эксперим. тиреоидология.-2006.-№1.-С.3-8.
2. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология.-2007.-№2.-С.104-116.
3. Богданова О.М., Пашенко И.Г. Сравнительная оценка эффективности лечения железодефицитной анемии у больных пожилого и старческого возраста препаратами солевого железа и гидроксид-полимальтозного комплекса железа //Гематол. и трансфузиол.-2004.-Т.49, №1.-С.29-32.

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

5. Кулишов С.К., Яковенко А.М. Возрастные аспекты полиморбидности: триггерные факторы, лечение //Пробл. старения и долголетия.-2006.-№3.-С.263-280.

6. Самсонова Л.Н., Касаткина Э.П. Нормативы уровня тиреотропного гормона в крови: современное состояние проблемы // Проблемы эндокринологии.-2007.-Т.53, №6.-С.40-43.

7. Сараева Н.О., Загородняя А.Н., Пономарева А.А. Значение функционального состояния щитовидной железы и надпочечников в развитии анемии у больных гемобластозами //Гематология и трансфузиология.-2005.-№5-С.9-13.

8. Akarsu S., Kilic M., Yilmaz E. et al. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients / Acta Haematol. – 2006. Vol. 116(1). – P. 46-50.

9. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules.-Endocr. Pract.-2006.-Vol.12.-P.63-102.

10. Davidson A., Diamond B. Autoimmune thyroid diseases // Curr. Opin. Rheumatol.-2007.-Vol.19,№.1.-P.44-48.

11. Gallegos A., Bevan M.J. Central tolerance: good but imperfect // Immunol Rev.-2006.- Vol.209.-P.290-297.

12. Visser J. The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147(5). – P. 2095-2097.

Todorico L.D.

The Role of the Functional State of the Thyroid Gland, Thyrotropic Function of the Hypophysis and Hydrocortisone in the Development of Anemic Syndrome in Chronic Obstructive Diseases of the Lungs in Elderly and Aged Patients

Summary. Gipocsiya and system inflammation, which develop at chronic obstructive lung diseases in the disbalance of level tireoidal hormones and gipercotizolemii at the patients of older age, that causes development of anaemia of chronic disease, which deepens a gipoksichno-metabolic disbalance and forms a causal circle complication and progress of disease.

Key words: *tireoidnt hormones, chronic obstructive lungdiseases, anaemia.*

Надійшла 14.04.2008 року.