

УДК 616.923.145-[214:52.14] -7

Тодоріко Л.Д.

Характеристика ендокринних зсувів в гіпофізарно-тиреοїдній системі та рівень кортизолу при хронічних обструктивних захворюваннях легень у похилому та старечому віці залежно від стадії захворювання

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. каф. – проф. М.Ю.Коломоєць) Буковинського державного медичного університету

Резюме. Метою дослідження рандомізованої вибірки пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень похилого та старечого віку є встановлення природи ендокринних зсувів в гіпофізарно-тиреοїдній та гіпофізарно-наднирниковій системах залежно від стадії захворювання. Встановлено, що транзиторною адаптаційною реакцією гіпоталамо-гіпофізарно-тиреοїдної осі при I-II стадії є гіпертрийодтиронінемія, тиреотропонінемія та гіперкортизолемія. При III-IV стадіях захворювання більш тяжкий синдром дезінтеграції гіпофізарно-тиреοїдної функції здатний викликати біохімічні ознаки транзиторного і перманентного гіпотиреозу, який супроводжується гіпотрийодтиронінемією, гіпотироксинемією, що не компенсуються через низький рівень кортизолу та тиреотропного гормону.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, тиреοїдна дисфункція, похилий та старечий вік.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Аналіз наукових літературних джерел засвідчив неухильне зростання частоти тиреопатій [7,9], широке розповсюдження хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) [1], особливо в старших вікових групах. Нерідко зустрічається поєднання тиреοїдної і бронхолегеневої патології, що з часом суттєво ускладнює діагностику і часто стає причиною неадекватного та неефективного лікування. Ендокринні механізми адаптації організму до дії комплексу несприятливих чинників при загостренні ХОЗЛ здійснюються гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою і тиреοїдною системами, що забезпечує стійку адаптацію, на відміну від симпатоадреналової, яка відповідає за нестійке тимчасове пристосування. Як показали результати чисельних досліджень [1], легені беруть активну участь в обміні глюкокортикоїдів і біогенних амінів, які регулюють тонус бронхів. Водночас, суперечливість сучасних літературних відомостей щодо характеру та клінічної значимості глюкокортикоїдної дисфункції при ХОЗЛ перешкоджає формулюванню чітких підходів до діагностики та раціональної корекції бронхолегеневих змін, оскільки біологічна роль ендокринної системи полягає в координації функцій різних органів та систем організму гнучким регулюванням рівня гормонів.

Мета дослідження. Встановити природу ендокринних зсувів в гіпофізарно-тиреοїдній та гіпофізарно-наднирниковій системах в осіб похилого та старечого віку при хронічних обструктивних захворюваннях легень залежно від стадії захворювання.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 420 пацієнтів літнього та старечого віку із ХОЗЛ (діагноз та стадію встановлено згідно з наказом МОЗ України №198 від 19 березня 2007 року). Методом рандомізації для аналізу відібрана когорта з 356 осіб віком від 64 до 87 років. Середній вік склав $78,4 \pm 1,2$ роки. Тривалість захворювання на ХОЗЛ становила - $34,4 \pm 1,3$ роки. Серед обстежених - 80,3% (286 чол.) осіб чоловічої статі та 19,7% (70 чол.) жіночої статі. За тяжкістю перебігу обстежувані пацієнти були поділені на дві групи: ХОЗЛ I-II стадії - 252 чол. (71,6%) та III-IV стадії 104 чол. (28,4%). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб похилого та

старечого віку (ПЗО), віком від 60 до 82 років, що на момент обстеження не мали ознак маніфестації загострення соматичної патології. Середній вік склав - $72,1 \pm 1,6$ роки.

З метою комплексного вивчення функціонального стану щитоподібної залози (профіль гормонів), гіпофізу (дефінітивний тест визначення етіології тиреοїдної дисфункції), коркової речовини наднирникових залоз (кортизол) в пацієнтів похилого та старечого віку із ХОЗЛ поряд з опитуванням, фізичним обстеженням, застосуванням загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних, мікробіологічних, інструментальних досліджень тощо нами було використано імуноферментний аналіз.

Функція щитоподібної залози (ЩЗ) була оцінена шляхом визначення рівня в плазмі крові вільних фракцій тиреοїдних гормонів (трийодтироніну (vT_3), тироксину (vT_4)), а також обчислення індексу периферійної конверсії вільних тиреοїдних гормонів (vT_3/vT_4). Відсутність залежності вмісту вільних T_3 та T_4 від концентрації транспортних білків плазми крові дозволяє розцінювати ці гормони як найбільш адекватні маркери функціональної тиреοїдної активності ЩЗ. Дослідження рівня вільних тиреοїдних гормонів (ВТГ), тиреотропного гормону (ТТГ), кортизолу, концентрації антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) в плазмі крові виконували на аналізаторі імуноферментних реакцій RT-2100C („Rayto Electronics Inc.“, Китай) згідно зі стандартною інструкцією. Забір 3 мл гепаринізованої крові для досліджень проводили вранці натще після 12-15 год. голодування. В окремих випадках, при наявності пальпаторного збільшення ЩЗ, або маніфестних клінічних ознак гіпотиреозу чи тиреотоксикозу (функціональна гіперфункція або гіпофункція) в таких пацієнтів проводилося ультразвукографічне дослідження щитоподібної залози. Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводили за допомогою прикладної програмної системи SPSS 13.0. Обрахунки проводили за стандартними комп'ютерними програмами математичного аналізу, а результати вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження, які наведені в табл.1, засвідчив, що пацієнтам похилого та старечого віку із ХОЗЛ III-IV стадії є притаманним суттєве зниження секреторної функції ЩЗ. Так, рівень vT_4 в цій групі обстежуваних був вірогідно нижчим (у 2,1 рази; $p < 0,001$) відповідно до аналогічного показника ПЗО. У групі пацієнтів із ХОЗЛ I-II стадії також є тенденція до зниження рівня цього показника відносно ПЗО (на 11,5%, ($p < 0,05$)). Різниця між групами осіб із ХОЗЛ різної стадії становила 92,0%, ($p_1 < 0,01$).

Для хворих на ХОЗЛ похилого та старечого віку III-IV ст. характерним є синдром низького трийодтироніну, який свідчить про зниження функціональних резервів ЩЗ і порушення сталості гіпофізарно-тиреοїдних зв'язків. Так, рівень vT_3 є вірогідно нижчим відносно показника ПЗО на 12,97% ($p < 0,05$). І навпаки, для пацієнтів із ХОЗЛ I-II ст. є характерною гіпертрийодтиронінемія (рівень vT_3 є вищим за такий в ПЗО у 2,1 рази, $p < 0,01$), яку можна пояснити з позицій компенсаторного зростання периферійної конверсії vT_4 у vT_3 , яка у цій групі обстежуваних зростає майже в 2,4 рази відносно ПЗО та на 23,9% відносно осіб із ХОЗЛ III-IV ст. ($p < 0,001$; $p_1 < 0,01$), що відповідає компенсаторному збільшенню гіпофізарно-тиреοїдної активності в цій групі

Таблиця 1. Параметри функціональної активності щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та вмісту кортизола в пацієнтів із ХОЗЛ залежно від стадії (M±m)

Показники, що вивчалися	ПЗО (n=24)	Хворі на ХОЗЛ I-II ст., група 1, (n=252)	Хворі на ХОЗЛ III-IV ст., група 2, (n=104)
ТТГ, мМО/л	1,94±0,06	2,43±0,064 p<0,001	0,45±0,026 p<0,001 p ₁ <0,001
vT ₄ , пмоль/л	19,26±0,68	17,28±0,36 p<0,05	9,0±0,013 p<0,001 p ₁ <0,01
vT ₃ , пмоль/л	3,57±0,12	7,52±0,33 p<0,001	3,16±0,02 p<0,05 p ₁ <0,001
vT ₃ /vT ₄	0,185±0,001	0,435±0,011 p<0,001	0,351±0,002 p<0,001 p ₁ <0,01
АТ-ТПО, МО/мл	19,55±10,52	24,26±9,14 p<0,05	26,12±11,21 p<0,05 p ₁ >0,05
Кортизол, нмоль/л	443,24±32,54	688,21±11,42 p<0,01	191,95±10,29 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітка. Р - ступінь вірогідності показників відносно ПЗО; p₁ - ступінь вірогідності показників між підгрупами 1 та 2 хворих на ХОЗЛ

осіб. Рівень трийодтироніну в першій групі був у 2,4 рази вищий, ніж у другій (p<0,001).

Враховуючи, що концентрація ТТГ при тяжких захворюваннях, як правило, відображає істинні фізіологічні реакції в організмі, в дослідженні функції ЩЗ залежно від стадії захворювання ми орієнтувалися на визначення виключно цього гормону гіпофіза. Встановлено, що із зростанням стадії ХОЗЛ визначається зниження тиреотропної функції гіпофіза (табл. 1). Так, вміст ТТГ в плазмі крові в пацієнтів із III-IV ст. був у 4,3 рази нижчим відповідно до норми і в 5,4 рази цей показник був нижчим за аналогічний в пацієнтів із ХОЗЛ I-II ст. (в обох випадках p<0,001), що свідчить про відсутність збереження чутливості тиреотропних гіпофіза до зниження концентрації тиреоїдних гормонів у плазмі крові при тяжких стадіях ХОЗЛ і, навпаки, про її збереження в осіб з нетяжким перебігом захворювання. Для ХОЗЛ III-IV ст. властиве нагромадження в крові метаболітів і лікарських препаратів, які впливають на зв'язування тиреоїдних гормонів і, можливо, на їхній біологічний ефект, що може супроводжуватися зниженням рівня ТТГ з подальшим розвитком істинної тиреоїдної гіпофункції.

Аналіз частоти наявності тиреоїдних антитіл показав, що позитивний титр АТ-ТПО склав відповідно в групі ХОЗЛ I-II ст. - 9,2%, в групі ХОЗЛ III-IV ст. - 10,7% і середнє значення цього показника було незначно вищим за такий у ПЗО та за середнє значення у вибірці (21,14±1,71 МО/мл). Так, в групі хворих на ХОЗЛ III-IV ст. цей показник був вірогідно вищим відносно ПЗО на 33,6% (p<0,05) та на 7,7% відносно пацієнтів із I-II ст. захворювання (p>0,05). Таким чином, статистично значимих відмінностей частоти зустрічаємості та рівня позитивного титру тиреоїдних антитіл в осіб літнього та старечого віку залежно від тяжкості перебігу ХОЗЛ на момент нашого обстеження не виявлено. Ці дані підтверджені результатами проведеного рангового кореляційного аналізу за Спірменом: коефіцієнт кореляції частоти позитивних АТ-ТПО залежно від тяжкості перебігу

на момент обстеження склав 0,02 (p= 0,752).

Отже, аналіз отриманих результатів в обстежених пацієнтів із ХОЗЛ вказує на те, що тривалий перебіг захворювання, часті загострення і, відповідно, сформована стадія захворювання, яка вклучає в себе більшу частину компоненту незворотної обструкції є чинником, який спричинює структурну та функціональну нестабільність ЩЗ і зумовлює формування тиреоїдного дисбалансу у пацієнтів літнього та старечого віку. Частота і характер виявлених змін залежить від стадії недуги.

III-IV стадія ХОЗЛ спричинює зниження вмісту як вT₄, так і вT₃, не супроводжується адекватною компенсаторною інтенсифікацією периферійної конверсії тиреоїдних гормонів, характеризується системною дизадаптацією метаболізму, що підтверджується низьким рівнем ТТГ та кортизолу. Пригнічення функціональної активності ЩЗ зумовлене гіпоксичним стресом та системним запаленням, які спричинюють дисбаланс в тиреоїдній системі з формуванням патологічного синдрому „низького трийодтироніну” є ознакою перманентної гіпофункції ЩЗ при ХОЗЛ III-IV ст. Зниження вмісту вT₄ при ХОЗЛ III-IV ст. можна розглядати, як посилення його тканинного дейодування у вT₃ - біологічно більш активний гормон, який опосередковує метаболічні ефекти тиреоїдних гормонів на периферії. Ймовірно, що при тяжкому перебігу захворювання цей процес відбувається також і за участю 5-монодейодування з утворенням неактивного реверсивного T₃ (pT₃), який не забезпечує метаболічні ефекти тиреоїдної функції. В окремих випадках, формуються біохімічні ознаки транзитного субклінічного гіпотиреозу. Це підтверджується даними літератури про підвищення кругообігу тиреоїдних гормонів в умовах стресу [7]. Тканинні рецептори тиреоїдних гормонів володіють набагато більшою спорідненістю до T₃, ніж до T₄ і порушення периферійного дейодування T₄ може зумовлювати зміни тиреоїдного статусу організму [5,12]. При цьому зміни рівня вT₃ в пацієнтів із ХОЗЛ, на наш погляд, мають значно більше патогенетичне значення, ніж зміни рівня вT₄. Так, існує наукова концепція [14], згідно з якою зниження рівня загального тироксину (мова йде про патологічні стани з інтактною ЩЗ) може бути розцінено як адаптивний механізм, спрямований на збереження енергії і попередження або сповільнення катаболізму білка в організмі, а зміни утворення вT₃ (можливо через зниження надходження в клітину T₄) - з позиції патогенезу (зниження активності окисних процесів в тканинах, збереження енергії в організмі при ХОЗЛ, особливо в похилому та старечому віці). Саме периферійний тканинний дефіцит тиреоїдних гормонів, на думку деяких дослідників [4,11], відіграє провідну роль у виникненні клінічних проявів гіпотиреозу. Він впливає на розвиток синдрому „нетиреоїдних захворювань”. Слід зазначити, що на структурі ЩЗ не відображається порушення метаболізму тиреоїдних гормонів в периферійних тканинах.

Окреслені вище метаболічні стимуловальні чинники визначають адаптацію тиреоїдних механізмів при ХОЗЛ I-II стадії і створюють підвищені вимоги до ЩЗ, яка відповідає на них посиленням синтезу тиреоїдних гормонів. При ХОЗЛ I-II стадії в організмі збільшується вміст ТТГ, а під його впливом у ЩЗ збільшується внутрішньотиреоїдне дейодування вT₄ у вT₃ з утворенням активного вT₃. У пацієнтів із ХОЗЛ I-II стадії, функціональний стан ЩЗ характеризується еутиреоїдним станом і, у більшості випадків, компенсаторною реакцією тиреоїдного дисбалансу є гіпертрийодтиронінемія, тобто відбувається оптимізація тиреоїдного статусу, яка сприяє метаболічній адаптації орга-

нізму до нових умов існування. Активізація ЦЗ носить функціональний характер, зумовлена стресом і спрямована на стимуляцію окиснювальних процесів, що зніжені в умовах системної гіпоксії внаслідок бронхообструктивного синдрому при загостренні ХОЗЛ. Підвищений рівень ТТГ і в_{T₄} при ХОЗЛ І-ІІ ст. відносно пацієнтів з більш тяжким перебігом захворювання можна пояснити транзиторною адаптаційною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі. Зростання рівня в_{T₃} і ТТГ при ХОЗЛ нетяжкого перебігу ймовірно пов'язане з компенсаторною активацією симпато-адреналової системи з підвищеною дейодизацією в_{T₄} на периферії, а також може бути зумовлено більш частим прийомом адреноміметиків цієї категорії осіб. Збільшення співвідношення в_{T₃}/в_{T₄} при ХОЗЛ І-ІІ ст. вказує на переважання утворення в ЦЗ в_{T₃} – більш активного метаболічного гормону.

Гіпоксичний стрес, оксидантно-протеолітичний дисбаланс та системне запалення при ХОЗЛ на тлі порушення регуляторно-метаболічної функції ЦЗ спричинює глюкокортикоїдну дисфункцію, проявом якої є встановлене нами зниження рівня кортизолу в плазмі крові пацієнтів із ХОЗЛ ІІ-ІІІ ст. (у 2,3 рази відносно ПЗО та в 3,6 рази відносно хворих на ХОЗЛ І-ІІ ст., ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$)). Зниження концентрації кортизолу супроводжується, в частині випадків (7,6%), підвищенням базального рівня ТТГ, за результатами окремих досліджень доведено зростання чутливості тиреотропінів до тиротропін-релізінг гормону (ТРГ) [3,13]. Слід зазначити, що більш легка стадія перебігу ХОЗЛ супроводжується помірною гіперкортизолемією (на 55,2% цей показник є вірогідно вищим відносно ПЗО; $p < 0,01$), яка може сприяти, на нашу думку, зниженню перетворення в_{T₄} у в_{T₃} за рахунок збільшення синтезу реверсивного Т₃, що сприяє системному збільшенню підвищеної функціональної активності ЦЗ в цій підгрупі хворих.

Таким чином, встановлено, що наявність глюкокортикоїдної недостатності вносить свій вклад у формування клінічно вираженої гіперреактивності бронхів, що підтверджується результатами інших досліджень [2] і є одним з серйозних чинників генезу розвитку і прогресування ХОЗЛ у даного контингенту хворих. У пацієнтів із ХОЗЛ ІІ-ІІІ ст. значно частіше (80,85%, $p < 0,05$) визначалася наявність задухи змішаного характеру, що носила прогресуючий характер порівняно із загальною групою гериатричних хворих (43,19%). В цій підгрупі було більше пацієнтів (74,47%) з клінічно-вираженою гіперреактивністю бронхів, аніж у цілому в пацієнтів похилого та старечого віку (46,28%). Ймовірно, що гіпокортизолемія, яка може супроводжуватися і відносною стероїдною резистентністю, є однією з причин прогресування системного запалення при ХОЗЛ в осіб старшого віку. Можливо, це зумовлено тим, що ГК збільшують тривалість життя нейтрофілів та імунокомпетентних клітин за рахунок гальмування їх апоптозу [10]. З'явилися окремі повідомлення, які свідчать про зниження під впливом паління і вільних радикалів активності деацетилази гістонів, яка є мішенню для дії ГК [6], що може зменшити гальмівний вплив ГК на транскрипцію генів і послаблявати їх протизапальну дію.

Висновки

Таким чином, при хронічних обструктивних захворюваннях легень у похилому та старечому віці виявлено різнонаправлену компенсаторну реакцію гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-наднирничкової системи, яка залежить від стадії перебігу захворювання. Транзиторною адапта-

ційною реакцією гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі при І-ІІ стадії є гіпертрийодтироніємія, тиреотропініємія та гіперкортизолемія. На ІІІ-ІІІІ стадіях захворювання більш тяжкий синдром дезінтеграції гіпофізарно-тиреоїдної функції здатний викликати біохімічні ознаки транзиторного і перманентного гіпотиреозу, який супроводжується гіпотриодтироніємією, гіпотироксинемією, що не компенсуються через низький рівень кортизолу та тиреотропного гормону. У похилому та старечому віці частота наявності та титр антитіл до тиреопероксидази не залежить від стадії перебігу захворювання.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі формування тиреоїдного та глюкокортикоїдного дисбалансу при ХОЗЛ, патогенетичне обґрунтування та розробка шляхів фармакологічної корекції виявлених гормональних порушень у похилому та старечому віці.

Література

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание /С.Н. Авдеев //Пульмонология.-2007.-№2.-С.104-116.
2. Бабичев В.Н. Рецепторы стероидных гормонов и их роль в развитии гипотирозарных опухолей /В.Н. Бабичев //Проблемы эндокринологии.-2004.-Т.50, №5.-С.49-55.
3. Билявская С.Б. Регуляция тиреодной секреции глюкокортикоидами и стимуляторами гормонотоза in vitro /С.Б. Билявская, Н.М. Алабедалькари, Г.А. Божок //Укр. біохім. журн.-2004.-Т.76, №4.-С.125.
4. Доскина Н.А. Гипотиреоз у пожилых людей /Н.А. Доскина //Рус. мед. журн.-2008.-№1.-С.34-37.
5. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреодной патологии /В.И. Кандрор //Проблемы эндокринологии.-2001-Т.47, №5.-С.3-10.
6. Кулишов С.К. Возрастные аспекты полиморбидности: триггерные факторы, лечение /С.К. Кулишов //Пробл. старения и долголетия.-2006.-№3.-С.263-280.
7. Гончарова О.А. Современный взгляд на патогенез аутоиммунного тиреоидита /О.А. Гончарова //Проблемы эндокринологии.-2008.-№1.-С.109-115.
8. Развитие диффузного токсического зоба на фоне предшествующего гипотиреоза /Л.Г. Стронгин, К.Г. Корнева, А.В. Петров [и др.] //Пробл. старения и долголетия.-2007.-Т.53, №3.-С.38-41.
9. Тимченко А.М. Динаміка розповсюдження тиреоїдної патології серед населення в регіонах з різним ступенем йодного дефіциту та напрямки профілактики /А.М. Тимченко, К.В. Місюра //Міжнарод. ендокрин. журн.-2007.-№3.-С.32-35.
10. Тронько М.Д. Імуноендокринологія: основні досягнення, проблеми і перспективи /М.Д. Тронько, Г.А. Замотаєва //Внутрішня медицина.-2007.-№3.-7-14.
11. Фадеев В.В. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреодной пероксидазе: открытое рандомизированное исследование /В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко //Проблемы эндокринологии.-2004.-Т.50, №5.-С.3-7.
12. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules /AAACE/AME Task Force on Thyroid Nodules //Endocr. Pract.-2006.-Vol.12.-P.63-102.
13. Davidson A. Autoimmune thyroid diseases /A. Davidson, B. Diamond //Curr. Opin. Rheumatol.-2007.-Vol.19, №.1.-P.44-48.
14. Visser J. The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough /J. Visser //Endocrinology.- 2006.-Vol. 147(5).-P. 2095-2097.
15. Livinska L. Percutaneous ethanol infections in the treatment of nodular thyroid disease – fourteen years of experience /L. Livinska, A. Kowalska //Endokrynol. Pol.-2005.-Vol.56, №1.-P.83-89.

Todorico L.D.

Description of Endocrine Changes in Hypophysis and Thyroid Gland and the Level of Kortizol in Patients with Chronic Obstructive Diseases of Lungs Middle and Senile age in the Sharp Period

Summary. Research purpose is to set changes in thyroid homeostasis, hypophysis and epinephros in patients with the chronic obstructive diseases of lungs middle and senile age according to stage of diseases. It is set that the adaptation reaction of hypothalamic-pituitary system in I-II stage is high level of triiodothyronine, thy-

rotropin, cortisol in serum. In case of III-VI stage of the diseases changes in thyroid and hypophysis homeostasis are more severe and signs of hypothyroidism are present transiently or permanently, which accompanied with low level of triiodothyronine, thyroxine in serum, which cant be compensated because of low rate of cortisol and thyroid stimulating hormone.

Key words: *chronic obstructive diseases of lungs, thyroid dysfunction, middle and senile age.*

Надійшла 13.10.2008 року.