

Л. Д. Тодоріко

ГЕНДЕРНИЙ АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ТИРЕОТРОПНОЇ ФУНКЦІЇ ГІПОФІЗА І ВМІСТУ КОРТИЗОЛУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ У ОСІБ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Більшість метаболічних процесів у організмі людини знаходиться під контролем регуляторної системи, яку утворюють тиреоїдні гормони [3; 9]. У зв'язку з цим адекватний рівень синтезу, секреції та рецепції цих гормонів є необхідною умовою для підтримання гомеостазу і нормального перебігу фізіологічних процесів. У гормональному дисбалансі центральної та периферійної ланки гіпоталамо-гіпофізарно-тиреотропної системи з порушенням горизонтальних зв'язків гормонорегулювальної функції певну роль може відігравати статева дисфункція, що характерна як для чоловіків, так і для жінок старшого віку, оскільки їм притаманна геріопауза (за сучасною класифікацією ВООЗ вона настає після 65–68 років). Зокрема, отримані нові дані [4] щодо зменшення стимулювальної функції естрогенів на гормонопродукування щитоподібної залози (ЩЗ) внаслідок зниження чутливості тиреотропоцитів гіпофіза до тиреотропін-релізинг-гормону (ТРГ), зниження синтезу рецепторів до тиреотропного гормону (ТТГ) і гальмування утворення тироксинзв'язуючого глобуліну в печінці [7].

Природа ендокринних зрушень у гіпофізарно-тиреоїдній системі та їх залежність від рівня кортизолу при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ) у осіб літнього та ста-

речого віку є практично не дослідженою. Для розв'язання цієї проблеми виникає необхідність визначення ролі адаптаційно-регуляторних змін ендокринної регуляції при ХОЗЛ залежно від статі й вивчення окремих патогенетичних аспектів прогресування бронхообструктивного синдрому внаслідок гормонального дисбалансу в пацієнтів літнього та старечого віку.

Мета дослідження полягає в аналізі функціональної активності щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та рівня кортизолу при ХОЗЛ в осіб літнього та старечого віку залежно від статі.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 420 пацієнтів літнього та старечого віку з ХОЗЛ, переважно II–III стадії (діагноз і стадію встановлено згідно з Наказом МОЗ України № 198 від 19 березня 2007 р.). Методом рандомізації для аналізу відібрана когорта з 356 осіб віком від 64 до 87 років. Середній вік становив $(78,4 \pm 1,2)$ року. Тривалість захворювання на ХОЗЛ становила $(34,4 \pm 1,3)$ року. Серед обстежених було 80,3 % (286) чоловіків і 19,7 % (70) жінок. Пацієнти, які приймали пероральні глюкокортикоїди, становили 11,6 % (44 особи). Контрольну групу утворили 20 практично здорових осіб літнього та старечого віку

(ПЗО) віком від 60 до 82 років, що на момент обстеження не мали ознак маніфестації загострення соматичної патології. Середній вік — $(72,1 \pm 1,6)$ року. Чоловіків було 70,6 % (17), жінок — 27,3 % (7).

З метою комплексного вивчення функціонального стану ЩЗ (профіль гормонів), гіпофіза (дефінітивний тест визначення етіології тиреоїдної дисфункції), кіркової речовини надниркових залоз (кортизол) у пацієнтів літнього та старечого віку із ХОЗЛ, разом із опитуванням, фізичним обстеженням, застосуванням загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних, мікробіологічних, інструментальних досліджень тощо, нами було використано імуноферментний аналіз. Оскільки кінцевий результат дії гормону визначається кількома складовими, для оцінки ендокринної функції ми намагалися врахувати всі її ланки (синтез і секрецію; циркуляторний транспорт; периферійну конверсію та рецепторну взаємодію з клітинами-мішенями з реалізацією кінцевої біологічної дії; метаболізм і елімінацію гормону; стан вертикальної взаємодії та регуляції активності ендокринної залози). Пермісивну гормональну взаємодію аналізували за допомогою визначення рівня кортизолу в плазмі крові й аналізу міжгормональних кореляційних зв'язків.



Функція ЩЗ була оцінена шляхом визначення рівня в плазмі крові вільних фракцій тиреоїдних гормонів (трийодтироніну ($вТ_3$), тироксину ($вТ_4$)), а також обчислення індексу периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів ($вТ_3/вТ_4$). Відсутність залежності вмісту вільних $Т_3$ і $Т_4$ від концентрації транспортних білків плазми крові дозволяє розцінювати ці гормони як найадекватніші маркери функціональної тиреоїдної активності ЩЗ. Дослідження рівня вільних тиреоїдних гормонів (ВТГ), ТТГ, кортизолу, концентрації антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) в плазмі крові виконували на аналізаторі імуноферментних реакцій RT-2100С ("Rayto Electronics Inc.", Китай) згідно зі стандартною інструкцією. Гепаринізовану кров (3 мл) для досліджень брали вранці натще після 12–15 год голодування. В окремих випадках, за наявності пальпаторного збільшення ЩЗ або маніфестних клінічних ознак гіпотиреозу чи тиреотоксикозу (функціональна гіперфункція або гіпофункція), проводилося ультрасонографічне дослідження ЩЗ у таких пацієнтів.

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводили за допомогою прикладної програмної системи STATISTICA 6.0. Обрахунки проводили за стандартними комп'ютерними програмами математичного аналізу, а результати вважалися вірогідними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведеного гендерного аналізу функціональної активності ЩЗ, гіпофіза та рівня кортизолу в групі ПЗО й у пацієнтів із ХОЗЛ літнього та старечого віку наведені в таблиці. Встановлено, що рівень $вТ_4$ і $вТ_3$ у крові, їх секреція та метаболізм у нормі в осіб літнього та старечого віку практично не мають статевих відмінностей. Однак, слід зазначити,

що при ХОЗЛ як у пацієнтів чоловічої, так і жіночої статі відмічено пригнічення функціональної активності ЩЗ із зниженням інтенсивності утворення $вТ_4$. Так, рівень $вТ_4$ при ХОЗЛ у чоловіків знижувався щодо ПЗО на 99,8 % ($P < 0,001$), а у жінок — на 45,6 % ($P < 0,01$). Різниця між підгрупами 1 і 2 становила 30,1 % ($P_1 < 0,05$) на користь вищого рівня $вТ_4$ у жінок.

Динаміка рівня $вТ_3$ у жінок і чоловіків із ХОЗЛ була різноспрямованою. Так, у чоловіків щодо ПЗО цей показник був вищим на 55,8 % ($P < 0,01$), а у жінок — нижчим на 17,98 % ($P < 0,05$). Різниця між підгрупами становила 94,6 % ($P_1 < 0,001$) на користь високого рівня $вТ_3$ у чоловіків, що супроводжувалося значним зростанням показника периферійної конверсії у цій підгрупі — у 2,5 рази щодо

жінок, хворих на ХОЗЛ, і у 3,1 разу — щодо ПЗО ($P < 0,001$ в обох випадках). Зростання активної форми тиреоїдних гормонів і, зокрема, трийодтироніну при ХОЗЛ у чоловіків може пояснюватися прискоренням периферійного метаболізму тироксину, оскільки синдром гіпертрийодтироніемії у цих осіб чітко корелює зі зниженням вмісту $вТ_4$.

Транзиторне зниження рівня ТТГ при ХОЗЛ у чоловіків щодо ПЗО на 53,9 % ($P < 0,01$) і щодо жінок на 78,2 % ($P < 0,01$) свідчить про пригнічення гіпофізарно-тиреоїдної системи, що не сприяє відновленню концентрації вільних тиреоїдних гормонів. Отже, компенсаторне пристосування тиреоїдної системи у чоловіків із зростанням периферійного метаболізму та формуванням синдрому трийодтироніемії є недосконалим, вна-

Таблиця

Параметри функціональної активності щитоподібної залози, тиреотропна функція гіпофіза та рівень кортизолу у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень старшого віку залежно від статі, $M \pm m$

Показники	ПЗО		Хворі на ХОЗЛ	
	жінки, n=10	чоловіки, n=10	жінки, n=70, підгрупа 1	чоловіки, n=75, підгрупа 2
ТТГ, мМО/л	3,75± ±0,02	2,97± ±0,08	3,44±0,06 P>0,05	1,93±0,02 P<0,01 P ₁ <0,01
$вТ_4$, пмоль/л	19,17± ±0,23	20,19± ±0,53	13,17±0,49 P<0,01	10,11±0,21 P<0,001 P ₁ <0,001
$вТ_3$, пмоль/л	3,74± ±0,03	3,96± ±0,19	3,17±0,11 P<0,05	6,17±0,25 P<0,01 P ₁ <0,001
$вТ_3/вТ_4$	0,195± ±0,002	0,196± ±0,011	0,241±0,004 P<0,05	0,610±0,012 P<0,001 P ₁ <0,001
АТ-ТПО, МО/мл	37,16± ±1,12	9,16± ±1,03	119,23±1,02 P<0,001	11,12±9,23 P=0,05 P ₁ <0,001
Кортизол, пмоль/л	394,21± ±21,17	421,34± ±12,04	344,12± ±6,34 P<0,05	365,34± ±15,26 P<0,05 P ₁ >0,05

Примітка. P — ступінь вірогідності різниці показників щодо ПЗО; P₁ — ступінь вірогідності різниці показників між підгрупами 1 і 2 хворих на ХОЗЛ.



слідок чого і формується стан відносної гіпотироксинемії та тиротропоніемії.

За результатами нашого дослідження можна стверджувати, що у жінок ХОЗЛ частіше супроводжується біохімічними маркерами легкого транзитного гіпотиреозу (синдром «низького трийодтироніну» і відносно зростання рівня ТТГ щодо чоловіків), який можна трактувати як перехідне порушення адаптації гіпофізарно-тиреоїдної системи.

З літературних джерел відомо, що жінки значно частіше мають тиреоїдний автоімунітет, ніж чоловіки [6; 10]. За результатами численних досліджень [2; 5], у жінок сама наявність АТ-ТПО розцінюється як фактор ризику розвитку з часом субклінічного гіпотиреозу. Під час скринінгового аналізу стану гормональної активності ЩЗ встановлено, що в 23,7 % випадків спостерігається первинна ендокринна дисфункція через зниження функціональної тиреоїдної активності внаслідок гіпотиреозу, який в осіб жіночої статі з ХОЗЛ чітко корелює з показниками наявності АТ-ТПО, що свідчить про перенесений автоімунний тиреоїдит і підтверджується цілою низкою даних літератури про наявність тісного зв'язку між гіпофункцією ЩЗ і перенесеними автоімунними захворюваннями, у тому числі і прихованими формами без клінічної маніфестації [8]. Розповсюдженість носійства антитиреоїдних АТ у жінок становить 26 %, у чоловіків — 9 %. Аналогічні дані за результатами гендерного аналізу отримані й в обстежуваній групі пацієнтів із ХОЗЛ: частота зустрічальності позитивних тиреоїдних АТ-ТПО була вищою в осіб жіночої статі порівняно з чоловічою, різниця є статистично вірогідною; 14,3 % для жіночої статі порівняно з 4,4 % у чоловіків ($P < 0,05$). Встановлено, що у жінок літнього та старечого віку з ХОЗЛ частота виявлення АТ-ТПО в плазмі крові

перевищує кількість випадків підвищеного рівня ТТГ, при цьому в кожній 3-й жінки з підвищеним рівнем ТТГ антитіла не визначалися. Описане явище відповідає розповсюдженій точці зору щодо того, що процес старіння поєднується з появою органоспецифічних і неорганоспецифічних автоантитіл [1]. Титр АТ-ТПО у жінок із ХОЗЛ перевищував аналогічний показник ПЗО у 3,2 разу ($P < 0,001$), суттєвої різниці у чоловіків із ХОЗЛ щодо ПЗО не виявлено ($P > 0,05$). Різниця показника між підгрупами 1 і 2 хворих на ХОЗЛ становила 10,7 разу ($P < 0,001$) на користь високого позитивного титру у жінок.

Реакція кіркової речовини надниркових залоз при ХОЗЛ, як свідчать результати нашого дослідження, не залежить від статі й супроводжується тенденцією до зниження рівня кортизолу у плазмі крові хворих на ХОЗЛ щодо аналогічних показників контрольної групи. Так, у чоловіків із ХОЗЛ рівень кортизолу знижений щодо ПЗО на 15,3 % ($P < 0,05$), у жінок — на 14,6 % ($P < 0,05$). Різниця між підгрупами 1 і 2 становила 6,2 % ($P > 0,05$). Гіпокортизолемія сприяє пригніченню функціональної активності ЩЗ, перешкоджає нагромадженню в ній йоду та гальмує процес переходу його в органічні сполуки — гормони, що, ймовірно, може бути однією з причин формування функціональної недостатності ЩЗ при ХОЗЛ, які, однак, різняться за статтю.

Висновки

1. Природа ендокринних зрушень у гіпофізарно-тиреоїдній системі в осіб старшого віку при ХОЗЛ залежить від статі. Рівень кортизолу в пацієнтів літнього та старечого віку є рівномірно зниженим і не проявляє гендерної нерівності.

2. При ХОЗЛ у жінок декомпенсація механізмів тиреоїдної адаптації з формуванням біохімічних маркерів транзиторно-

го гіпотиреозу відбувається внаслідок ймовірної автоімунної агресії ЩЗ, що супроводжується високим позитивним титром АТ-ТПО і характеризується зниженням секреторної функції ЩЗ (гіпотрийодтироніемія та помірна гіпотироксинемія), компенсаторно невисоким периферійним метаболізмом тиреоїдних гормонів і відносним зростанням рівня тиреотропного гормону, що можна трактувати як перехідне порушення адаптації гіпофізарно-тиреоїдної системи.

3. У чоловіків із ХОЗЛ дезінтеграція тиреотропної функції гіпофіза зі зниженням рівня тиреотропного гормону у старшому віці супроводжується гіпотироксинемією та гіпертрийодтироніемією, яка є компенсаторною реакцією у відповідь на суттєве зростання периферійної конверсії тиреоїдних гормонів.

Перспективи подальших досліджень. Установлення ролі гіпофіза в адаптаційно-регуляторних змінах внаслідок порушень функціональної активності ЩЗ та дії кортизолу при ХОЗЛ залежно від статі, ймовірно, дозволить обґрунтувати шляхи корекції порушень в ендокринній системі, що супроводжують перебіг основного захворювання в осіб літнього та старечого віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доскіна Н. А. Гипотиреоз у пожилых людей / Н. А. Доскіна // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 1. — С. 34-37.
2. Развитие диффузного токсического зоба на фоне предшествующего гипотиреоза / Л. Г. Стронгин, К. Г. Корнева, А. В. Петров [и др.] // Проблемы старения и долголетия. — 2007. — Т. 53, № 3. — С. 38-41.
3. 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 // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2007. — № 3. — С. 32-35.
4. Тронько М. Д. Імуноендокринологія: основні досягнення, проблеми і перспективи / М. Д. Тронько, Г. А. За-



мотаєва // Внутрішня медицина. — 2007. — № 3. — С. 7-14.

5. Трошина Е. А. Структурные изменения щитовидной железы: результаты скринингового ультразвукового обследования населения Москвы / Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина, Н. В. Галкина // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 5. — С. 36-39.

6. Фадеев В. В. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе: открытое ран-

домизированное исследование / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 3-7.

7. 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.

8. Davidson A. Autoimmune thyroid diseases / A. Davidson, B. Diamond

// Curr. Opin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 19, N 1. — P. 44-48.

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

10. 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, N 1. — P. 83-89.

УДК 616.233-002:616-053.32

О. С. Яблонь, О. А. Биковська

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ ФОРМУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Захворювання легень посідають важливе місце у структурі захворюваності і смертності недоношених новонароджених дітей. З неонатальним періодом пов'язана така патологія легень, як бронхолегенева дисплазія (БЛД), що формується у недоношених дітей і має хронічний перебіг [7].

Етіологія захворювання багатofакторна і складна — множинні фактори відіграють роль у розвитку бронхолегеневої дисплазії, ймовірно, при ушкодженні вони діють сукупно або синергічно [1; 5]. Виникнення захворювання пов'язують із перинатальною інфекцією, оксидативним стресом, дією медіаторів запалення, штучною вентиляцією легень (ШВЛ), токсичним впливом кисню, неадекватним харчуванням, антенатальним призначенням стероїдів, генетичним поліморфізмом [4; 8]. Вважають, що сьогодні з поліпшенням якості медичної допомоги основними факторами ризику виникнення захворю-

вання стали глибока недоношеність, хоріоамніоніт, перинатальна інфекція та відкрита артеріальна протока.

Незважаючи на розвиток перинатальної медицини, вдосконалення методів інтенсивної терапії та респіраторної підтримки, спостерігається тенденція до зростання частоти БЛД у всьому світі за рахунок зниження смертності саме серед глибоко недоношених дітей [9].

Сьогодні діагноз БЛД більше не вимагає даних анамнезу дитини про тяжкий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, певних змін на рентгенограмі, відхилень від норми у результатах додаткових методів обстеження. Відповідно до сучасних діагностичних критеріїв, недоношені діти, які отримують кисень протягом 28 днів, страждають на бронхолегеневу дисплазію [3; 6; 10]. Це зумовлює актуальність пошуку причин, факторів ризику виникнення захворювання саме у тих недоношених немовлят, що мали кисневу залежність протягом щонайменше 28 днів.

Введення в Україні нових правил реєстрації малюкової смертності зумовить зростання кількості новонароджених з дуже малою й екстремально малою масою тіла при народженні, які є групою ризику щодо розвитку даного захворювання [2].

Метою нашого дослідження було вивчення факторів ризику, які впливають на формування бронхолегеневої дисплазії, та ступеня її тяжкості у недоношених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення факторів ризику формування бронхолегеневої дисплазії нами ретроспективно проведено аналіз історій хвороб недоношених новонароджених, які народилися в період з 1 січня 2001 р. по 31 грудня 2007 р. у Вінницькій області та лікувалися у Вінницькому обласному неонатальному центрі, відділенні інтенсивної терапії новонароджених і відділенні для недоношених дітей.

Критеріями відбору для дослідження були маса тіла при

