

УДК 616.923.145-[214:52.14] -7

Вміст кортизолу та його роль у патогенезі хронічних обструктивних захворювань легень в осіб старшого віку

Л.Д. ¹Тодоріко, Я.М. ¹Телекі, В.М. ¹Ходоровський, В.В. Шевчук, К.Г. ²Шестакова*¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, ²Чернівецький обласний госпіталь інвалідів війни***Ключові слова:** хронічні обструктивні захворювання легень, кортизол, літній та старечий вік.

Наразі з'явилися нові положення щодо хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) і, зокрема, захворювання є частиною гетерогенного стану, який представлений як хронічний запальний синдром з генетичними чи набутими структурними та метаболічними порушеннями, що мають системний характер [2], в основі яких лежать хронічне запалення, гіпоксемія, паління, малорухливий спосіб життя. До системних проявів ХОЗЛ, які достатньо вивчені відносяться: зниження індекса маси тіла, дисфункція скелетних м'язів, остеопороз, анемія, серцево-судинні ефекти [7, 10].

Нечисленні і часто суперечливі дані літератури свідчать, що порушення гормональної регуляції при ХОЗЛ має складний характер, оскільки до патогенезу хронічного запалення включаються різні залози внутрішньої секреції [1]. Наукові дані останніх років довели, що дисфункція ендокринної системи є проявом системності і розширення «плацдарму» запальних та імунологічних порушень при ХОЗЛ, які виходять за межі дихальної системи [4]. Установлено, що в патогенезі ендокринної дисфункції при ХОЗЛ, окрім ятрогенної дії глюкокортикостероїдів (ГКС), суттєва роль належить іншим чинникам її формування: гіпоксії, міопатії, зміненому профілю цитокінів, гіподинамії в осіб літнього віку, курінню, гіпоестрогенемії у жінок [15]. Висловлюється думка, що тривало існуюча гіпоксія при ХОЗЛ, призводить до зниження секреторної функції травного каналу, розвитку мальабсорбції, індукує генералізовані патохімічні та імунологічні зсуви, що може мати самостійне значення в патогенезі порушень системних і локальних механізмів регуляції гормонального метаболізму [9].

Побуває думка, що провідна роль у патогенезі порушень функціонального стану гіпофіза і надниркових залоз при ХОЗЛ належить хронічній гіпоксії [18]. У науковій літературі трапляються повідомлення про те, що причинами первинної надниркової недостатності у випадку бронхообструктивного синдрому (БОС) може бути аутоімунна деструкція кіркової речовини надниркових залоз (КРНЗ) [11]. Висловлюється припущення, що при ХОЗЛ в осіб літнього віку надниркова глюкокортикостероїдна недостатність може формуватися внаслідок зменшення здатності супраренальних залоз відповідати адекватним синтезом кортизолу навіть у відповідь на підвищену концентрацію адренкортикотропного гормону (АКТГ) [12]. Щодо центральних форм надниркової недостатності істинна частота є невідомою, але її найбільш частотою причиною є пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) на тлі хронічної терапії глюкокортикоїдами (ГК). Сьогодні вже ніхто не сумнівається в тому, що у зв'язку з лікуванням хворих на ХОЗЛ системними глюкокортикоїдами, за принципом від'ємного зворотного зв'язку, порушується секреція рилізінг-факторів гіпоталамусом та пригнічується глюкокортикоїдна функція КРНЗ [8]. Результати окремих досліджень доводять, що однією з причин розвитку ненадниркової глюкокортикоїдної недостатності є інактивація кортизолу транскортином [13]. Не виключеним є і механізм, пов'язаний з сенсibiлізацією до гормонів ГГНС [5]. Деякі автори стверджують [14], що кортизолрезистентність клітин гормоночутливих тканин зумовлена або зменшенням числа рецепторів до кортизолу або пригніченням їх чутливості до гормону і може бути ще одним механізмом розвитку ненадниркової глюкокортикоїдної недостатності.

Аналіз чисельних наукових даних свідчить, що частота і вираженість змін гіпофізарно-надниркової секреції корелюють з вираженістю обструкції бронхів [15, 20]. Наукові дані останніх років довели, що глюкокортикоїдна недостатність є однією з причин порушення бронхіальної прохідності, оскільки сприяє формуванню набряку слизової оболонки бронхів, потовщенню базальної мембрани, еозинофільній інфільтрації стінок бронхів та появи в просвіті бронхів патологічного ексудату [17]. Отримано нові дані, що недостатня функція надниркових залоз (НЗ) може бути предиктором прогресування ХОЗЛ та чинником, що обтяжує перебіг БОС [4].

Таким чином, беручи до уваги все зазначене вище, можна відмітити, що на сьогодні існують переконливі докази про важливу роль глюкокортикоїдної функції у патогенезі формування БОС. Однак, відомості щодо рівня кортизолу у пацієнтів старшого віку та його дія на механізми формування системних проявів при ХОЗЛ практично відсутні.

Метою нашого дослідження було визначення рівня кортизолу при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих старших вікових груп.

Об'єктом дослідження стали 356 хворих на ХОЗЛ (діагноз та стадію встановлено згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р.) у віці від 64 до 87 років. Середній вік склав – 78,4±1,2 року. Тривалість захворювання на ХОЗЛ становила - 34,4±1,3 року. Серед обстежених було 80,3 % (305 чол.) осіб чоловічої статі та 19,7 % (75 чол.) жіночої статі. Контрольну групу склали 34 практично здорових особи (ПЗО), які на момент обстеження не мали ознак загострення соматичної патології, віком від 60 до 82 років. Середній вік склав - 76,1±1,6 року. Серед ПЗО 70,6 % (32 чол.) становили особи чоловічої статі та 27,3 % (12 чол.) жіночої. Використаний комплекс сучасних методів дослідження, який включав клінічні, імуноферментні, біохімічні, фільтраційні, морфологічні, електронно-мікроскопічні, інструментальні. Дослідження вмісту кортизолу (К) в плазмі крові виконували за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі "RT-2100C" („Rayto Electronics Inc.", Китай) згідно доданої інструкції. Статистична обробка отриманих результатів дослідження здійснена на основі програмної оболонки SPSS, версія 13,0 (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз вмісту К у пацієнтів із ХОЗЛ показав, що середнє значення (СЗ) показника в досліджуваній вибірці є нижчим за норму (таблиця). Індивідуальний розподіл продемонстрував, що у 58 % випадках він є нижчим за вікову норму (нижче нижньої межі індивідуальної чутливості у 11,2 % хворих і в межах референтних коливань - у 48 % відповідно). Нормалізація гіпокортизолемії в таких пацієнтів із ХОЗЛ може мати ефект активації метаболізму та впливати на загальні обмінні процеси в організмі, у т.ч., і клінічні прояви перебігу та прогресування захворювання.

Показники вмісту кортизолу у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку (M±m)

Показники, що вивчалися	ПЗО (n=24)	Середнє значення показника у хворих на ХОЗЛ	Розподіл індивідуальних коливань показників (%)	Хворі на ХОЗЛ (n=356)
Кортизол, (межі коливань - 140-600 нмоль/л)	43,24±32,542	306,94±15,169 p<0,01	нижче норми - 11,2% норма - 47,2% вище норми - 41,6%	70,60±10,13 p<0,05 p ₁ <0,01 316,91±20,89 p<0,05 p ₁ >0,05 548,43±24,91 p<0,05 p ₁ <0,01

Примітка. P - ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО; p₁ - ступінь вірогідності різниці показників відносно середнього значення в пацієнтів із ХОЗЛ.

На нашу думку, біологічна активність гормонів в осіб літнього та старечого віку при ХОЗЛ може знижуватися внаслідок того, що з віком зменшується геномний ефект дії ГК зі зниженням ацетилювання гістонів і доступності до ДНК, що супроводжується зменшенням транскрипційної активності. Зокрема, ГК володіють геномним ефектом (трансактивація) через ацетилювання гістонів, навколо яких закручується спіраль ДНК, що відкриває доступ до структури хроматина, запускаючи процес транскрипції генів, які беруть участь у синтезі протизапальних білків (ліпокортину, антагоністу рецепторів ІЛ-1, інгібітора ядерного фактора κВ (NF-κВ, ІЛ-10, нейтральної ендопептидази, β2-рецепторів тощо) [14]. Суттєву роль у пригніченні запальної реакції при ХОЗЛ відіграє і внегеномний ефект дії ГК (транспресія), одним з молекулярних механізмів якого є гальмування, під дією К, запальних генів через активацію деацетилази, що

призводить до ущільнення структури хроматину і обмеження доступу до ДНК факторів транскрипції з подальшим пригніченням синтезу низки прозапальних медіаторів (ІЛ-1,2,3,4,6,8; ФНП- α ; ГМКСФ; матричної металопротеїнази-9) [15, 17]. Окремі повідомлення, свідчать про зниження під впливом паління і вільних радикалів при ХОЗЛ активності деацетилази гістонів, яка є мішенню для дії ГК [16], що також може зменшити їх гальмівний вплив на транскрипцію генів і послаблювати протизапальну та системну дію.

Направленість впливу К при ХОЗЛ залежить від загального метаболізму, а з віком формується прогресуюче виснаження ГК функції КРНЗ, що може супроводжуватися зниженням його рівня в плазмі крові.

У 41,6 % хворих на ХОЗЛ вміст К вірогідно перевищував вікову норму і СЗ, що забезпечило адаптацію до стану хронічного гіпоксично-метаболічного стресу при ХОЗЛ в осіб старшого віку через активацію стійких ендокринних механізмів, що підтверджується результатами патоморфологічного дослідження (вірогідно збільшується середній об'єм каріона клубочкової, пучкової та сітчастої зон наднирників). Це є компенсаторним механізмом системної реакції на загострення захворювання, який, однак, у старшому віці є недостатнім, оскільки, морфометрія КРНЗ засвідчила про невірогідне збільшення її клубочкової та пучкової зон. Про компенсаторне напруження негайного механізму стресорної адаптації з тривалою активацією симпато-адреналової системи (САС), в умовах хронічного запалення при ХОЗЛ, свідчить збільшення мозкового шару надниркових залоз (у 2 рази), що підтверджується отриманими нами показниками зростання катехоламіндепонувальної функції еритроцитів у загальній вибірці хворих. У літньому та старечому віці цей механізм не супроводжується збільшенням об'єму каріона, що говорить про зниження адаптаційних можливостей САС.

Гіперреактивність кортизолу сприяє персистенції запалення та системним ефектам при ХОЗЛ, оскільки встановлено, що глюкокортикоїди (ГК) збільшують тривалість життя нейтрофілів та імунокомпетентних клітин за рахунок гальмування їх апоптозу [6,17].

Аналіз отриманих результатів вказує на те, що різноспрямована компенсаторна реакція глюкокортикоїдної системи при ХОЗЛ в осіб старшого віку залежить від ступеня морфологічних змін бронхолегеневої паренхіми, що відповідає стадії перебігу захворювання і включає в себе більшу частину компоненту незворотної обструкції. Результатами проведеного патоморфологічного дослідження встановлено, що характерною морфологічною картиною слизової оболонки бронхів при хозл і-іі стадії у хворих старшого віку є ознаки хронічного запалення: деструкція тканини з пошкодженням епітелію; підвищена судинна проникність, яка поєднується з набряком і міграцією ефекторних клітин (нейтрофіли, макрофаги); зростання сполучної тканини підслизового шару; гіперплазія та гіпертрофія бронхіальних залоз з гіперсекрецією слизу, що супроводжується компенсаторною гіперплазією внутрішньої еластичної мембрани легеневої артерії, яка має пристосувальний характер. Метаболічні стимулювальні чинники, що утворюються при хозл і-іі стадії визначають адаптацію глюкокортикоїдних механізмів і створюють підвищені вимоги до НЗ, які відповідають на них посиленням синтезу К. Підвищений рівень К при хозл і-іі ст. відносно пацієнтів з більш тяжким перебігом захворювання можна пояснити транзиторною адаптаційною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі. Зростання рівня К при ХОЗЛ нетяжкого перебігу, ймовірно, пов'язане з компенсаторною активацією САС та більш частим прийомом адреноміметиків цією категорією осіб.

Результати проспективного патоморфологічного дослідження показали, що для хворих старших вікових груп із хозл III-iv стадії характерними є зміни в бронхах, паренхіматозних відділах легень та судинній системі і, зокрема, келиховидно-клітинна гіперплазія епітелію з вірогідним зменшенням числа війчастих клітин, що свідчить про необоротні зміни мукоциліарного апарату; базально-клітинна проліферація; плоскоклітинна метаплазія; різні варіанти бронхіальної інтраепітеліальної неоплазії з статистично значимим збільшенням індекса Рейда; ангиоматоз власної пластинки слизової оболонки та підслизового шару; має місце ремоделювання гілок легеневої артерії як дрібного, так і крупного калібру, аж до повної їх редукції; зміни в системі бронхіальних артерій є невірогідними. Артеріоло-капілярний фіброз зумовлює структурну перебудову бронхолегеневої тканини. При хозл III-iv стадії у 96 % випадках установлений конструктивний бронхіоліт і центрилобулярна емфізема, які призводять до порушення дифузійної здатності легень, а такий адаптаційний механізм як підвищення вентиляції альвеол у літньому та старечому віці не спрацьовує, внаслідок формування деградації альвеол і редукції капілярного русла. Компенсаторним механізмом збереження дифузійної здатності легень при хозл III стадії є збільшення звивистості капілярів та кількості міжкапілярних анастомозів. Домінанта необоротного компоненту обструкції при хозл III ст. супроводжується більш тяжким синдромом дезінтеграції гіпофізарно-надниркової функції і супроводжується низьким вмістом К, що має забезпечити збереження енергії та сповільнити катаболізм в умовах гіпоксії, внаслідок зниження ФЗД, при тяжкому перебігу захворювання. Таким чином, замикається частина причинного кола взаємозв'язку механізму системних ефектів формування глюкокортикоїдної дисфункції при ХОЗЛ.

Висновки

Адаптація до стану хронічного гіпоксично-метаболического стресу при ХОЗЛ в осіб старшого віку супроводжується гіперкортизолемією (у 41,6 % випадків); характеризується збільшенням середнього об'єму каріона клубочкової, пучкової та сітчастої зон надниркових залоз і є компенсаторним механізмом системної реакції. Компенсаторне напруження симпато-адреналової системи характеризується збільшенням мозкового шару надниркових залоз (у 2 рази), відсутність збільшення об'єму каріона характеризує зниження її адаптаційних можливостей у пацієнтів старшого віку.

Зростання частки необоротного компоненту бронхообструкції при хозл III стадії внаслідок структурної перебудови бронхолегеневої тканини (келихоподібно-клітинна гіперплазія епітелію, зменшення числа війчастих клітин, бронхіальна інтраепітеліальна неоплазія і збільшення індекса Рейда, ангиоматоз власної пластинки слизової оболонки та підслизового шару з ремодельованням гілок легеневої артерії) супроводжується низьким рівнем кортизолу. Адаптаційною реакцією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі при I-II стадії є гіперкортизолемія.

Перспективи подальших досліджень. На основі отриманих результатів можна вважати, що напрямки базисної терапії пацієнтів із ХОЗЛ з глюкокортикоїдною дисфункцією повинні включати протизапальну терапію, яка направлена на основні ланки хронічного запалення та інгібування медіаторних прозапальних реакцій і, відповідно, нормалізацію синтезу кортизолу.

Література.

1. Авдеев С.Н. Малоизвестные, но важные клинические аспекты ХОБЛ / С.Н. Авдеев, С.П. Овчаренко // Пульмонология.-№9.-2008.-С.63-67.
1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмон.-2007.-№2.-С.104-116.
1. Зарембо П. А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность / П.А. Зарембо // Аллергология.-2006.-№1.-С.11-14.
1. Кароли Н.А. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология.-2007.-№3.-С.77-80.
1. Клеточные реакции в легких при обострении хронических заболеваний органов дыхания / О.П. Макарова, А.Н. Шишкина, А.П. Огиренко [и др.] // Тер. арх.-2001.- №3.- С.63-68.
1. Перцева Т.О. Роль системных маркеров запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/ колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна // Укр. пульмон. ж.-2007.-№1.-С.22.
1. Феценко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики та терапії ХОЗЛ з сукупною патологією серцево-судинної системи / Ю.І. Феценко // Укр. пульмон. ж.-2007.-№1.-С.6.
1. Яшина Л.А. Как сохранить функцию легких и избавить больных от одышки при ХОЗЛ? / Л.А. Яшина // Пульмонология.-2007.-№18.-С.30-31.
1. Ambrosino N. The clinical management in extremely severe COPD / N. Ambrosino, A. Simonds // Respir. Med. -2007.-№10.-P.1613-1624.
1. Andreassen H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systematic disease: an epidemiological perspective / H. Andreassen H., J.Vestbo // Eur. Respir.J.-2003.-№22.-P.2-4.
1. Augusti A.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.N. Augusti // Prog. Am Thorax.-2005.-№2.-P.367-370.
1. Barnes J.P. Histone diacetylation and deacetylation importance in inflammatory lung diseases / J.P. Barnes, I.M. Adcock, K. Ito // Eur Respir. J.-2005.-Vol.25,№3.-P.552-563.
1. Barnes J.P. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / J.P. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // Eur. Respir. J.-2003.-Vol.22.-P.672-688.
1. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A.D. Lopez, K.Shibuya, C.Rao [et al.] // Eur. Respir. J.-2006.-Vol.27.-P.397-412.
1. Decramer M. Assessment of progression of COPD: report of a workshop held in Leuven / M. Decramer // Thorax.-2004.-Vol.60.-P.335-342.
1. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive / F.Whitton, J.Jobin, P.M. Simard [et al.] // Eur Resp J.-2004.-Vol.9.-P.342-154.
1. Hodge S. Alveolas macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells / S. Hodge, G. Hodge, R. Sciebitano // Immunol. Cell. Biol.-2008.-Vol.81,№4.-P.289-296.
1. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin., N.R. Anthonisen, J.B. Soriano [et al.] // Eur. Respir. J.-2006.-Vol. 28,№6.-P.45-57.

Содержание кортизола и его роль в патогенезе хронических обструктивных заболеваний легких у лиц старшего возраста

Тодорико Л.Д., Телеки Я.М., Ходоровский В.М., Шевчук В.В., Шестакова К.Г.

В статье показана роль глюкокортикоидной функции надпочечников в патогенезе формирования системных проявлений при хронических обструктивных заболеваниях легких у лиц старшего возраста.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, кортизол, пожилой и старческий возраст.

Contents of cortisol in pathogenesis of COPD in older people

Todoriko L. D., Teleki Ya. M., Chodorovskii V. M., Chevthcuk V.V., Chestakova K. G.

Summary. The article given role hlyukortykoyidnoyi adrenal function in the pathogenesis of systemic manifestations in the form of COPD in older people.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, cortisol, elderly and senile age