Коморбідні метаболічні розлади при хронічних хворобах легень

М.І. Гуменюк

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Конфлікт інтересів: відсутній

ВСТУП. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма (БА) та інтерстиційні захворювання легень (ІЗЛ) часто супроводжуються різноманітними метаболічними розладами, які обтяжують перебіг і погіршують прогноз легеневої патології. Вивчення механізмів взаємодії системних запальних реакцій, асоційованих із хронічними хворобами легень у пацієнтів із супутніми метаболічними розладами, дозволить удосконалити методи профілактики й лікування ускладнень цієї коморбідної патології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. У базах даних PubMed та Google Scholar проведено пошук джерел літератури, присвячених вивченню взаємозв'язку між хронічними хворобами легень та метаболічними розладами, а також метаболоміки хронічних хвороб легень.

РЕЗУЛЬТАТИ. Наявні докази вказують на роль розладів ендокринної системи в патогенезі хронічної патології легень. Зокрема, метаболічні супутні захворювання значно погіршують якість життя пацієнтів і підвищують смертність. З іншого боку, покращення метаболічного профілю в окремих категорій пацієнтів із хронічними хворобами легень може позитивно впливати на перебіг захворювання. Доклінічні дослідження свідчать про важливість терапевтичного відновлення порушеного метаболізму та застосування циркулюючих метаболітів як біомаркерів прогнозу захворювання та відповіді на лікування.

ВИСНОВКИ. Моніторинг метаболічних параметрів, зокрема глюкози, ліпідів, тиреоїдних гормонів, кальцію та вітаміну D, має бути складовою повсякденної клінічної практики в усіх пацієнтів із ХОЗЛ, БА й ІЗЛ. Призначення специфічного лікування, що ґрунтується на метаболічному профілі пацієнта, може сповільнювати прогресування і зменшувати смертність при хронічних хворобах легень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, інтерстиційні захворювання легень, коморбідність, метаболічні розлади.

Comorbid Metabolic Disorders in Chronic Lung Diseases

M.I. Gumeniuk

Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology of NAMS of Ukraine, Kyiv

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma and interstitial lung diseases (ILD) are often accompanied by various metabolic disorders, aggravating the course and worsening the prognosis of pulmonary pathology. The study of the mechanisms of interaction of systemic inflammatory reactions associated with chronic lung diseases in patients with concomitant metabolic disorders will improve methods for prevention and treatment of complications of this comorbid pathology.

MATERIALS AND METHODS. In the PubMed and Google Scholar databases, a literature search has been conducted on the relationship between chronic pulmonary disease and metabolic disorders, as well as the metabolomics of chronic pulmonary disease.

RESULTS. Available evidence indicates the role of endocrine system disorders in the pathogenesis of chronic pulmonary pathology. In particular, metabolic concomitant diseases significantly worsen the quality of life of patients and increase mortality. On the other hand, improvement in the metabolic profile in certain categories of patients with chronic lung diseases can positively affect the course of the disease. Preclinical studies indicate the importance of therapeutic recovery of metabolic disorders and the use of circulating metabolites as biomarkers for disease prognosis and treatment response.

CONCLUSIONS. Monitoring of metabolic parameters, in particular glucose, lipids, thyroid hormones, calcium and vitamin D, should be a part of everyday clinical practice in all patients with COPD, asthma and ILD. Prescribing specific treatment based on the patient's metabolic profile can slow progression and reduce mortality in chronic lung diseases.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, interstitial lung diseases, comorbidity, metabolic disorders.

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-3-5-15

Коморбидные метаболические расстройства при хронических болезнях легких

Н.И. Гуменюк

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

ВСТУПЛЕНИЕ. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), бронхиальная астма (БА) и интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) часто сопровождаются различными метаболическими расстройствами,отягощающими течение и ухудшающими прогноз легочной патологии. Изучение механизмов взаимодействия системных воспалительных реакций, ассоциированных с хроническими болезнями легких у пациентов с сопутствующими метаболическими расстройствами, позволит усовершенствовать методы профилактики и лечения осложнений этой коморбидной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В базах данных PubMed и Google Scholar проведен поиск источников литературы, посвященных изучению взаимосвязи между хроническими болезнями легких и метаболическими расстройствами, а также метаболизма хронических болезней легких.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Имеющиеся доказательства указывают на роль расстройств эндокринной системы в патогенезе хронической патологии легких. В частности, метаболические сопутствующие заболевания значительно ухудшают качество жизни пациентов и повышают смертность. С другой стороны, улучшение метаболического профиля у отдельных категорий пациентов с хроническими болезнями легких может положительно влиять на течение заболевания. Доклинические исследования свидетельствуют о важности терапевтического восстановления нарушенного метаболизма и применения циркулирующих метаболитов как биомаркеров прогноза заболевания и ответа на лечение.

ВЫВОДЫ. Мониторинг метаболических параметров, в частности глюкозы, липидов, тиреоидных гормонов, кальция и витамина D, должен быть составляющей повседневной клинической практики у всех пациентов с ХОЗЛ, БА и ИЗЛ. Назначение специфического лечения, основанного на метаболическом профиле пациента, может замедлять прогрессирование и уменьшать смертность при хронических болезнях легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническое обструктивное заболевание легких, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких, коморбидность, метаболические расстройства.

Актуальність проблеми

Хронічні хвороби легень, як-от бронхіальна астма (БА), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та ін-терстиційні захворювання легень (ІЗЛ), є складними розла-дами, для яких відзначається стабільне підвищення захво-рюваності, смертності й економічних втрат [1]. Ведення цих хвороб потребує мультидисциплінарного підходу включно з обстеженням на наявність коморбідних станів [2]. Наявні докази вказують на роль розладів ендокринної системи в патогенезі хронічної патології легень (рис.). Зокрема, ме-таболічні супутні захворювання значно погіршують якість життя пацієнтів і підвищують смертність [1, 4]. Найчастішими коморбідними розладами в пацієнтів із хронічними

хворобами легень є цукровий діабет, дисліпідемія, остеопороз і хвороби щитоподібної залози (гіпо- та гіпертиреоз) [5-8].

Метаболічні розлади та ХОЗЛ

На сьогодні отримані переконливі докази, що ХОЗЛ – це хвороба, яка не обмежується лише запаленням і ре-моделюванням дихальних шляхів (табл. 1). Позалегенова коморбідність у вигляді метаболічних розладів є добре відомою, хоча механізми її розвитку не зовсім зрозумілі [11]. Сучасні теорії патогенезу передбачають взаємо-дію між системним поширенням локального запалення та наслідками вікових коморбідних станів, які впливають на легені (рис.) [11].

Таблиця 1. Дослідження, в яких повідомлялося про поширеність метаболічних розладів у пацієнтів із ХОЗЛ

Коморбідність	Поширеність	Поширеність у загальній популяції	Джерело
Цукровий діабет	10-18,7 %	7-11,4 %	Dursunoglu et al. [1], Framingham Heart Study [12], Laghi et al. [13]
Дисліпідемія	48,3 %	18-46 %	CONSISTE [14]
Остеопороз	35,1 % (9-69%)	5 %	Graat-Verboom et al. [15]
Хвороби щитоподібної залози	21,2 % (гіпотиреоз) 32,2 % (гіпертиреоз)	7,1 % (гіпотиреоз) 1,3-5 % (гіпертиреоз)	Terzano et al. [16, 17]

Рис. Найчастіші коморбідні метаболічні розлади при хронічних хворобах легень

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ: СЛОВО ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Найчастішим супутнім метаболічним розладом у разі ХОЗЛ є остеопороз [18]. Захворювання кісток уражають від 9 до 69 % (у середньому 35,1 %) пацієнтів із ХОЗЛ [15]. Епідеміологічні дослідження свідчать про удвічі вищий ризик остеопорозу у хворих на ХОЗЛ порівняно з контролем [19]. Факторами ризику розвитку остеопорозу при ХОЗЛ є вік, низький індекс маси тіла, застосування кортикостероїдів, гіпогонадизм і специфічні для ХОЗЛ зміни [20]. Останні включають функціональну стадію ХОЗЛ, дихальну недостатність, тяжкість задишки, а також фенотип ХОЗЛ, визначений за даними комп'ютерної томографії (емфізематозний або неемфізематозний) [20]. Із терапевтичного погляду не відомо, чи може лікування остеопорозу покращити прогноз ХОЗЛ; для вивчення цього питання необхідні проспективні дослідження [21].

Метаболічний синдром визначають клінічно за наявності абдомінального ожиріння, підвищеного рівня тригліцеридів, атерогенної дисліпідемії, підвищеного артеріального тиску, гіперглікемії та/або інсулінорезистентності. Цей синдром часто зустрічається в пацієнтів із ХОЗЛ і так само супроводжується низькорівневим системним запаленням [6, 21-23]. За даними різних авторів, поширеність діабету при ХОЗЛ варіює в межах 10-18,7 % [12, 13, 24]. У дослідженні Women's Health Study із залученням понад 100 тис. жінок було встановлено, що ризик розвитку діабету в пацієнток із ХОЗЛ є в 1,8 рази вищим порівняно із загальною популяцією [25]. У низці досліджень також був продемонстрований зв'язок між діабетом і порушеною легеневою функцією [13, 26-28]. Було запропоновано низку пояснень спільних патогенетичних механізмів ХОЗЛ і діабету, хоча це питання потребує подальшого вивчення [25].

Вивільнення в системний кровоток активних форм кисню і прозапальних медіаторів (IL-6, TNF, NF-κB, лептину, адипонектину, резистину) може призводити до інсулінорезистентності, хронічної гіперглікемії, підвищених синтезу й відкладання колагену в легенях за посередництвом підвищених рівнів кінцевих продуктів глікування [29]. Тривала терапія кортикостероїдами може погіршувати глікемічний статус шляхом зменшення продукції інсуліну і підвищення інсулінорезистентності внаслідок посилення катаболізму м'язів і ліполізу та підвищення рівнів вільних жирних кислот

з утворенням хибного кола «ХОЗЛ – системне запалення – дисглікемія» [25, 30]. Супутнє ожиріння також може сприяти інсулінорезистентності й системному запаленню через вивільнення в кровоток численних прозапальних медіаторів, що підтримує локальне й системне запалення [29].

Хронічне обструктивне захворювання легень часто супроводжується порушенням метаболізму ліпопротеїнів [6]. Нещодавнє дослідження засвідчило присутність дисліпідемії в 48,3 % пацієнтів із ХОЗЛ проти 31,7 % у контролі [14]. Лікування статинами знижує смертність пацієнтів із ХОЗЛ на 36 %, що підтверджує тісний взаємозв'язок між ХОЗЛ і дисліпідемією [31]. Плейотропні ефекти статинів, як-от протизапальні та імунomodulatory властивості, заслуговують на подальше вивчення в цій популяції хворих [32].

Останніми роками відновлюється інтерес до ролі дисфункції щитоподібної залози в пацієнтів із ХОЗЛ [16, 17]. Переконливі докази свідчать, що певні характеристики пацієнтів із ХОЗЛ можуть підвищувати ризик розвитку гіпо- чи гіпертиреозу [33, 34]. Приміром, тяжкість обструкції дихальних шляхів, гіпоксемія та системне запалення можуть призводити до субклінічного або симптомного гіпотиреозу [35]. Своєю чергою, гіпотиреоз асоціюється зі зниженням функції дихальних м'язів, здатності до фізичних навантажень і підвищеним ризиком розладів сну, що погіршує інспіраторну й експіраторну слабкість у пацієнтів із ХОЗЛ [36]. Гіпертиреоз також супроводжується порушенням функції дихальних м'язів і здатності до фізичних навантажень при ХОЗЛ [36]. З огляду на значне зниження рівнів кисню разом із затримкою двоокису вуглецю, що спостерігається при ХОЗЛ та гіпотиреозі, у майбутніх дослідженнях було б добре оцінити, чи можна за допомогою відновлення функції щитоподібної залози покращити перебіг ХОЗЛ [16].

Метаболічні розлади та БА

Бронхіальна астма є однією з найпоширеніших хронічних хвороб у світі (табл. 2). Попри наявність ефективних схем лікування це захворювання дотепер погано контролюється в багатьох пацієнтів [38]. Одними з факторів, які погіршують контроль симптомів БА і відповідь на лікування, є коморбідні стани (включно з метаболічними розладами) [39, 40].

Таблиця 2. Дослідження, в яких повідомлялося про поширеність метаболічних розладів у пацієнтів із БА

Коморбідність	Поширеність	Поширеність у загальній популяції	Джерело
Дисліпідемія	18,38 %	18 % (із поправкою на вік)	Heck et al. [39]
Цукровий діабет	8,44 %	7-11,4 %	Heck et al. [39]
Абдомінальне ожиріння (тяжка БА)	31 % (діти) 58 % (підлітки та дорослі)	33,3-43,3 %	Schatz et al. [41], Aranceta-Bartrina et al. [42]
Дефіцит вітаміну D	53,3 % (діти) 17 % (дорослі)	41,6 %	Chinellato et al. [43], Devereux et al. [44], Forrest et al. [45]

■ АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ: СЛОВО ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Нещодавно отримані докази свідчать, що найчастішою метаболічною дисфункцією при БА є дисліпідемія, присутня у 18,4 % пацієнтів з астмою, тоді як цукровий діабет 1 та 2 типу розвивається у 8,44 % таких хворих [39]. У дорослих і дітей з БА встановлено зв'язок між метаболічним синдромом і функціональними показниками [46-49]. У дітей з астмою порівняно зі здоровими однолітками вища імовірність підвищених рівнів тригліцеридів та acanthosis nigricans – маркера інсулінорезистентності, що призводить до розвитку діабету [49]. Порушення легеневої функції при БА, зумовлені метаболічним синдромом, можуть пояснюватися пригніченням комплексних ефектів інсуліну й інсулінових рецепторів у легеневої тканині та дихальних шляхах [50], хоча роль цих рецепторів у дитячих легенях остаточно ще не вивчена [46]. Циркулюючі рівні вільних жирних кислот і ліпотоксичний стан, які стимулюють відповіді вродженого імунітету за посередництвом низки запальних механізмів (як-от активація патерн-розпізнавальних рецепторів і внутрішньоклітинних сигнальних шляхів), можуть бути з'єднувальною ланкою між БА й дисліпідемією [47, 51]. Абдомінальне ожиріння – ще одна ключова особливість метаболічного синдрому – також асоціюється з порушенням легеневої функції при БА [47]. У пацієнтів з ожирінням захворюваність на БА майже удвічі вища порівняно з особами з нормальною масою тіла, до того ж ожиріння є фактором ризику тяжкої астми [41, 52]. Експериментальні дані свідчать, що пацієнти з БА та коморбідним ожирінням мають вищу експресію запальних маркерів й адипокінів у вісцеральній жировій тканині; отже, дисрегуляція адипокінів є потенційним механізмом, який призводить до змін дихальних шляхів при БА [53, 54].

З астмою також пов'язаний остеопороз, імовірно, внаслідок тривалого лікування кортикостероїдами [55-57], хоча здатність інгаляційних кортикостероїдів спричиняти м'язово-скелетні ускладнення є доволі спірною

[55, 58]. У дорослих пацієнтів із БА, які застосовують інгаляційні кортикостероїди, повідомлялося про нижчу мінеральну щільність кісток [57, 59, 60]; утім, інші автори цього не спостерігали [61, 62]. Натомість дозозалежний зв'язок між застосуванням пероральних кортикостероїдів і ризиком переломів у пацієнтів із БА є повністю доведеним [55, 63].

Загострення БА мають епідеміологічний і патогенетичний зв'язок із дефіцитом вітаміну D [38, 64]. У дітей з астмою знижені сироваткові рівні 25-гідроксिवітаміну D асоціюються з підвищеною частотою госпіталізацій, а також зі зниженою легеневою функцією та підвищеною гіперреактивністю дихальних шляхів [44, 65]. За даними деяких авторів, поширеність дефіциту вітаміну D серед дітей і дорослих із БА становить 53,3 та 17 % відповідно [43, 44]. В інших дослідженнях різниці в середніх рівнях вітаміну D між пацієнтами з БА та здоровими особами не спостерігалось, натомість дефіцит вітаміну D сильно корелював з еозинофілією мокроти, вищими рівнями оксиду азоту у видихуваному повітрі та порушенням легеневої функції. Ці докази свідчать про те, що низькі рівні вітаміну D можуть сприяти розвитку загострень БА у пацієнтів, які вже мають до них схильність [66]. Дефіцит вітаміну D також асоціюється з підвищеною скоротливістю неспазмованих м'язів дихальних шляхів, особливо у випадках стероїд-резистентної астми та загострень БА [67]. Вважають, що вітамін D, який є стероїдним гормоном, відіграє протизапальну роль завдяки пригніченню Th2-опосередкованої імунної відповіді [65].

Лікування вітаміном D вивчалось у великих дослідженнях за участю хворих на БА з обнадійливими результатами [68-70]. Нещодавній Кокранівський метааналіз 7 досліджень (загалом 435 дітей і 658 дорослих) показав, що пероральна терапія вітаміном D знижує ризик тяжких загострень БА, які потребують госпіталізації, із 6 % у контрольній групі

Таблиця 3. Дослідження, в яких повідомлялося про поширеність метаболічних розладів у пацієнтів з ІЗЛ

Коморбідність		Поширеність	Поширеність у загальній популяції	Джерело
ІФЛ	Цукровий діабет	10-39 %	11,4 %	British study [81], Japanese study [82], American study [83]
	Дисліпідемія	11-21,7 %	18-46 %	Enomoto et al. [82], Kaddah et al. [84], Sherbini et al. [85]
	Гіпотиреоз	16,8 % (13 % чоловіки, 28 % жінки)	7,1 %	Oldham et al. [86]
Саркоїдоз	Хвороби щитоподібної залози	13,1 %	4 %	Nowinski et al. [87]
	Цукровий діабет	7,4 %	7 %	Nowinski et al. [87]
	Остеопороз	5,7 %	5 %	Nowinski et al. [87]
	Гіперкальціємія	10-15 %	2 %	Saidenberg-Kermanac'h et al. [88], Press et al. [89]

до 3 % у групі лікування [71]. Утім, не відомо, чи поширюється терапевтичний ефект вітаміну D на всіх пацієнтів із БА або лише на тих, хто має низькі вихідні рівні цього вітаміну.

Метаболічні розлади й ІЗЛ

Інтерстиційні захворювання легень становлять групу дифузних паренхіматозних легеневих розладів, асоційованих зі значною захворюваністю та смертністю (табл. 3) [72-76]. Найпоширенішими ІЗЛ є ідіопатичний фіброз легень (ІФЛ) і саркоїдоз [77, 78]. Останніми роками зростає інтерес до вивчення ролі метаболічних розладів при ІЗЛ для визначення потенційних терапевтичних мішеней [4, 79, 80].

Цукровий діабет є найчастішою ендокринною коморбідністю в пацієнтів з ІЗЛ [4, 80, 93, 97-99]. Два нещодавні дослідження продемонстрували вищу поширеність гіпотиреозу серед хворих на ІЗЛ (16,8 vs 7,1 % у загальній популяції), при цьому гіпотиреоз зустрічався удвічі частіше серед жінок порівняно з чоловіками (28 vs 13 % відповідно) [86, 93]. Цікавим є той факт, що наявність гіпотиреозу асоціюється з гіршим прогнозом у пацієнтів з ІЗЛ [86]. Встановлено, що активність йодотироніндейодинази 2 типу (DIO2) – ферменту, відповідального за перетворення Т4 у Т3, – вища в легенях пацієнтів з ІЗЛ, особливо в метаболічно активних альвеолярних епітеліальних клітинах [100]. З огляду на те, що в DIO2-нокаутованих мишей блеомицин зумовлює підвищену фібротичну реакцію, індукція DIO2 при ІЗЛ може відображати компенсаторну відповідь, спрямовану на посилення метаболізму альвеолярних епітеліальних клітин в умовах стресу. Експериментальні дані також свідчать, що призначення тиреоїдного гормону у вигляді аерозолю у двох моделях фіброзу легень забезпечувало антифібротичний ефект завдяки покращенню мітохондріальної функції та мітофагії [100]. Такі ж результати спостерігалися при використанні собетирому – тиреоїдного міметика, який зв'язується з рецепторами тиреоїдних гормонів й активує відповідну передачу сигналів [100]. Отже, перспективними є подальші дослідження з вивчення впливу терапії тиреоїдними гормонами в пацієнтів з ІЗЛ.

Поширеність дисліпідемії в пацієнтів з ІЗЛ коливається в межах 11-21,7 % [84, 85]. У дослідженні Enomoto і співавт. цей розлад відзначався в 19,2 % пацієнтів з ІЗЛ і 46 % осіб контрольної групи [82]. Утім, роль дисліпідемії, підвищених рівнів вільних жирних кислот й окислювального стресу внаслідок активації НАДФ-оксидази в патогенезі фіброзу легень потребує уточнення [101].

Саркоїдоз – полісистемне запальне захворювання, яке характеризується наявністю неказеоозних гранульом у різних органах [102-104]. Легені уражаються в понад 90 % пацієнтів із саркоїдозом [104, 105]. Відомості щодо впливу метаболічних супутніх захворювань є обмеженими і переважно стосуються метаболізму кальцію [87]. У 13,1 % пацієнтів

із саркоїдозом також діагностується патологія щитоподібної залози, у 7,4 % – цукровий діабет, у 5,7 % – остеопороз [87]. Факторами ризику метаболічної коморбідності в таких хворих є вік і поліорганне ураження [106]. Дослідження типу «випадок – контроль» за участю 111 пацієнтів вказує на можливий зв'язок між саркоїдозом й аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози [107, 108].

Гіперкальціємія та гіперкальційурія розвиваються в значній частині пацієнтів із саркоїдозом і є показаннями до призначення специфічного лікування [103, 109, 110]. У ранніх дослідженнях повідомлялося про наявність гіперкальціємії у 2-63 % пацієнтів із саркоїдозом; згідно із сучасними даними, цей показник становить 10-15 % [88]. Підвищена активність ферменту 1 α -гідроксилази тканинних макрофагів відіграє провідну роль у зростанні рівнів 1,25-дигідроксिवітаміну D₃ (кальцитріолу) – гормонально активного метаболіту вітаміну D, відповідального за гіперкальціємію [111, 112]. Наявність підвищених сироваткових рівнів кальцитріолу в пацієнтів із саркоїдозом гіперкальціємією вперше продемонстрували Bell і співавт. [112]. Відтоді розуміння того, як найкраще лікувати асоційовану із саркоїдозом гіперкальціємію, значно покращилося [113]. Першою лінією терапії цього стану є кортикостероїди, однак вони можуть зумовити серйозні ускладнення. Стероїд-зберігальні препарати, включно з азатіоприном і метотрексатом, широко використовувалися на пізніх стадіях хвороби та в стероїд-рефрактерних випадках із неоднозначними результатами [113, 114]. Роль бісфосфонатів, зокрема золедронової кислоти, у веденні саркоїдної гіперкальціємії поки що вивчається [113, 115].

Метаболоміка при хронічних хворобах легень

Протягом останнього десятиліття клітинний метаболізм і його вплив на патогенез хронічних хвороб легень привертає значну увагу науковців. Термін «метаболоміка» означає систематичне вивчення метаболічних шляхів (метаболізму) і біохімічних сполук (метаболітів), утворених у біологічній системі у певний момент часу [116]. Сьогодні кількісне визначення метаболітів проводять двома методами: за допомогою мас-спектрометрії та ЯМР-спектроскопії [116]. Сеча, плазма і легенева тканина є чудовими біологічними зразками для дослідження метаболоміки, причому найперспективнішою є сеча завдяки легкості збору, низькому вмісту клітин і білка та багатому хімічному складу [117]. Конденсат видихуваного повітря є легкодоступним біомаркерним інструментом для вивчення метаболізму бронхоальвеолярної рідини, однак він має суттєвий недолік – залежність від багатьох супутніх факторів, як-от вік, стать, статус куріння, температура, вологість і контамінація ротової порожнини [117]. Попередні дослідження свідчать, що метаболомний профіль сечі можна використовувати як достовірний біомаркер

для діагностування різноманітних синдромів зі складним патогенезом, зокрема БА [118] та ХОЗЛ [117], і, що найважливіше, з метою їх диференційної діагностики [119]. Лейкотрієни в конденсаті видихуваного повітря можуть використовуватися для первинної діагностики БА [120]. У пацієнтів із ХОЗЛ відзначаються змінений енергетичний метаболізм м'язів і патологічні рівні метаболітів, пов'язаних із мікробіомом [122], про що свідчать підвищені плазмові рівні амінокислот із розгалуженими ланцюгами та рівні гіпурату й метаноату в сечі відповідно. Метаболомний профіль також застосовують для визначення фенотипу ХОЗЛ залежно від тяжкості функціональних порушень і наявності емфіземи або кахексії [123]. Порушений гліколіз, посилене накопичення жирних кислот, підвищені продукція молочної кислоти й активність лактатдегідрогенази, а також деградація гема є ключовими подіями порушеного мітохондріального метаболізму в пацієнтів із ХОЗЛ та ІЗЛ [124-127]. Крім того, при ІЗЛ у легенях порушується синтез глутатіону, що призводить до окислювального стресу, і підвищується утворення проліну – ключового субстрату для біосинтезу колагену з орнітину за участі орнітинамінотрансферази [126]. Встановлено, що підвищені рівні орнітинамінотрансферази негативно корелюють із функціональними показниками тяжкості захворювання, зокрема з функціональною ємністю легень [127]. Проміжні метаболіти гліколізу, приміром молочна кислота, активують сигнальний шлях TGF β із подальшим індукуванням диференціації міофібробластів. Гліколітичне репрограмування як прояв ефекту Варбурга також бере участь у диференціюванні фібробластів у міофібробласти. Зважаючи на те, що при експериментальному фіброзі легень інгібування гліколізу чинило терапевтичний ефект, перспективним є новий напрям лікування, заснований на переключенні метаболічних потреб основних компонентів клітини у бік окислювального фосфорилування [128]. Роль порушеного мітохондріального метаболізму в патогенезі фіброзу легень була нещодавно продемонстрована в дослідженні, згідно з результатами якого альвеолярні епітеліальні клітини при ІФЛ мають пошкоджені й дисфункціональні мітохондрії внаслідок знижених рівнів PINK1 – головного транскрипційного фактора мітофагії [129]. На важливому значенні мітохондріального метаболізму в апоптозі альвеолярних епітеліальних клітин у разі ІФЛ наголошує інше дослідження, яке продемонструвало лікувальний ефект інгаляційних тиреоїдних гормонів при експериментальному фіброзі легень завдяки покращенню

енергетичного метаболізму мітохондрій [100]. Запропонована концепція розвитку фіброзу легень, опосередкованого порушеною мітофагією в макрофагах і фібробластах [130-132]. Продукти мітохондріального метаболізму фібробластів, включно з мітохондріальною ДНК, можуть слугувати прогностичним маркером смерті від ІФЛ [133]. Наведені доклінічні дослідження свідчать про важливість терапевтичного відновлення порушеного метаболізму та застосування циркулюючих метаболітів як біомаркерів прогнозу захворювання та відповіді на лікування.

Перспективи подальших досліджень і висновки

З'являється все більше доказів на користь того, що покращення метаболічного профілю в окремих категоріях пацієнтів із хронічними хворобами легень може позитивно впливати на перебіг захворювання. Моніторинг метаболічних параметрів, зокрема глюкози, ліпідів, тиреоїдних гормонів, кальцію та вітаміну D, має бути складовою повсякденної клінічної практики в усіх пацієнтів із ХОЗЛ, БА й ІЗЛ. Патогенетична роль вітаміну D і доцільність його призначення з лікувальною метою в пацієнтів із хронічними захворюваннями легень потребує уточнення. З огляду на невтішні результати застосування сполук із дією, спрямованою на екстрацелюлярний матрикс [90], поточний пошук сфокусований на препаратах, які захищають епітелій або порушують диференціацію міофібробластів шляхом відновлення фізіологічного метаболізму клітин. Вельми очікуваними є дослідження лікування пацієнтів з ІЗЛ тиреоїдними гормонами в аерозольній формі. Метаболоміка вже незабаром може стати тією втраченою ланкою, яка поєднає трансляційні дослідження з реальною клінічною практикою. Ідея вивчення метаболічного профілю для стратифікації пацієнтів відповідно до прогнозу та відповіді на лікування вже давно успішно втілена при цукровому діабеті та гіперліпідемії. Молекулярні інструменти для оцінки метаболічних змін можуть доповнювати клінічні критерії. Аналогічно тому, що відбувається з діабетом, дисліпідемією, хворобами печінки і нирок, призначення специфічного лікування, що ґрунтується на метаболічному профілі пацієнта, може сповільнювати прогресування і зменшувати смертність при хронічних хворобах легень. Зрештою, клітинний метаболізм є надто досконалим, щоб його недооцінювати.

Література

- Dursunoglu N, Kokturk N, Baha A, et al. Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks* (2016) 64 (4): 289-98.
- Spagnolo P, Tzouveleakis A, Maher TM. Personalized medicine in idiopathic pulmonary fibrosis: facts and promises. *Curr Opin Pulm Med* (2015) 21 (5): 470-8.
- Farag AM. Head and neck manifestations of endocrine disorders. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* (2017) 25 (2): 197-207.
- Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* (2015) 46 (4): 1113-30.
- Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* (2005) 128 (4): 2099-107.
- Naik D, Joshi A, Paul TV, Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: consequences of a dual threat. *Indian J Endocrinol Metab* (2014) 18 (5): 608-16.
- Oppedal RJ, Khan DA, Brown ES. Hypothyroidism in patients with asthma and major depressive disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* (2007) 9 (6): 467-8.
- Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* (2008) 32 (4): 962-9.
- Schols AM. Nutritional advances in patients with respiratory diseases. *Eur Respir Rev* (2015) 24 (135): 17-22.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* (2013) 153 (6): 1194-217.
- Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest* (2013) 144 (4): 1163-78.
- Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J* (2009) 34 (4): 975-96.
- Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* (2003) 167 (6): 911-6.
- de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2012) 7: 679-86.
- Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* (2009) 34 (1): 209-18.
- Terzano C, Romani S, Paone G, et al. COPD and thyroid dysfunctions. *Lung* (2014) 192 (1): 103-9.
- Sarinc Ulasli S, Bozbas SS, Ozen ZE, et al. Effect of thyroid function on COPD exacerbation frequency: a preliminary study. *Multidiscip Respir Med* (2013) 8 (1): 64.
- Fouda MA, Alhamad EH, Al-Hajjaj MS, et al. A study of chronic obstructive pulmonary disease-specific causes of osteoporosis with emphasis on the emphysema phenotype. *Ann Thorac Med* (2017) 12 (2): 101-6.
- Chen SJ, Liao WC, Huang KH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and allied conditions is a strong independent risk factor for osteoporosis and pathologic fractures: a population-based cohort study. *QJM* (2015) 108 (8): 633-40.
- Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* (2016) 11: 637-48.
- Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* (2013) 22 (130): 454-75.
- Tzouveleakis A, Siafakas N, Bouros D. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: is there a place for lung fibrosis? *Am J Respir Crit Care Med* (2013) 188 (11): 1367.
- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* (2015) 3 (8): 631-9.
- Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* (2008) 177 (7): 743-51.
- Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* (2004) 27 (10): 2478-84.
- Lange P, Groth S, Kastrup J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* (1989) 2 (1): 14-9.
- Davis WA, Knuiman M, Kendall P, et al. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* (2004) 27 (3): 752-7.
- Lee CT, Mao IC, Lin CH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Eur J Clin Invest* (2013) 43 (11): 1113-9.
- Mirrahimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol* (2012) 11: 132.
- Caughey GE, Preiss AK, Vitry AI, et al. Comorbid diabetes and COPD: impact of corticosteroid use on diabetes complications. *Diabetes Care* (2013) 36 (10): 3009-14.
- Lahousse L, Loth DW, Joos GF, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* (2013) 26 (2): 212-7.
- Wang MT, Lo YW, Tsai CL, et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization. *Am J Med* (2013) 126 (7): 598-606.
- Saareanta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* (2002) 122 (6): 2165-82.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid (neuro)myopathy. *Lancet* (2000) 356 (9230): 614.
- Chopra IJ. Clinical review 86: euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* (1997) 82 (2): 329-34.
- Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, et al. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest* (1992) 102 (1): 189-94.
- Martinez FJ, Bermudez-Gomez M, Celli BR. Hypothyroidism. A reversible cause of diaphragmatic dysfunction. *Chest* (1989) 96 (5): 1059-63. DOI: 10.1378/chest.96.5.1059
- Ali NS, Nanji K. A review on the role of vitamin D in asthma. *Cureus* (2017) 9 (5): e1288.
- Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPI Prim Care Respir Med* (2017) 27 (1): 28.
- Karamitsakos T, Gourgoulis KI. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): single disease entity or not? Could exhaled nitric oxide be a useful biomarker for the differentiation of ACOS, asthma and COPD? *Med Hypotheses* (2016) 91:20-3.
- Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2014) 133(6):1549-56.

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-3-5-15

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ: СЛОВО ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

42. Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, et al. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25-64 years) 2014-2015: the ENPE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* (2016) 69 (6): 579-87.
43. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr* (2011) 158(3):437-41.
44. Devereux G, Wilson A, Avenell A, et al. A case-control study of vitamin D status and asthma in adults. *Allergy* (2010) 65 (5): 666-7.
45. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* (2011) 31 (1): 48-54.
46. Baffi CW, Wood L, Winnica D, et al. Metabolic syndrome and the Lung. *Chest* (2016) 149 (6): 1525-34.
47. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* (2009) 179 (6): 509-16.
48. Brumpton BM, Camargo CA, Jr, Romundstad PR, et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J* (2013) 42 (6): 1495-502.
49. Cottrell L, Neal WA, Ice C, et al. Metabolic abnormalities in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* (2011) 183 (4): 441-8.
50. Sodoyez-Goffaux FR, Sodoyez JC, De Vos CJ. Insulin receptors in the fetal rat lung. A transient characteristic of fetal cells? *Pediatr Res* (1981) 15 (9): 1303-7.
51. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* (2003) 144 (12): 5159-65.
52. Ronmark E, Andersson C, Nystrom L, et al. Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *Eur Respir J* (2005) 25 (2): 282-8.
53. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* (2012) 186 (7): 598-605.
54. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest* (2002) 25 (10): 855-61.
55. Sutter SA, Stein EM. The skeletal effects of inhaled glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep* (2016) 14 (3): 106-13.
56. Barnig C, Veaudor M, Gautier C, et al. [How to consider triggers and comorbid conditions in severe asthma in adults]. *Presse Med* (2016) 45 (11): 1030-42.
57. Dam TT, Harrison S, Fink HA, et al. Osteoporotic Fractures in Men Research Group Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int* (2010) 21 (8): 1341-9.
58. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int* (2003) 14 (3): 179-90.
59. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* (2001) 345 (13): 941-7.
60. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* (2000) 355 (9213): 1399-403.
61. Sosa M, Saavedra P, Valero C, et al. Inhaled steroids do not decrease bone mineral density but increase risk of fractures: data from the GIUMO Study Group. *J Clin Densitom* (2006) 9 (2): 154-8.
62. Kuan YC, How SH, Azian AA, et al. Bone mineral density in asthmatic patients on inhaled corticosteroids in a developing country. *Ann Thorac Med* (2012) 7 (2): 69-73.
63. de Vries F, Pouwels S, Lammers JW, et al. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *J Intern Med* (2007) 261 (2): 170-7.
64. Iordanidou M, Paraskakis E, Giannakopoulou E, et al. Vitamin D receptor Apal a allele is associated with better childhood asthma control and improvement in ability for daily activities. *OMICS* (2014) 18 (11): 673-81.
65. Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* (2010) 10 (4): 482-96.
66. Korn S, Hubner M, Jung M, et al. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* (2013) 14: 25.
67. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax* (2014) 69 (6): 508-15.
68. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* (2010) 91 (5): 1255-60.
69. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* (2011) 127 (5): 1294-6.
70. Yadav M, Mittal K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Indian J Pediatr* (2014) 81 (7): 650-4.
71. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* (2016) 9: CD011511.
72. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, et al. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* (2014) 23 (131): 40-54.
73. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease – mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* (2014) 10 (12): 728-39.
74. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* (2012) 380 (9842): 689-98.
75. Karampitsakos T, Woolard T, Bouros D, Tzouveleakis A. Toll-like receptors in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* (2017) 808: 35-43.
76. Tzouveleakis A, Tzilas V, Papiris S, et al. Diagnostic and prognostic challenges in idiopathic pulmonary fibrosis: a patient's "Q and A" approach. *Pulm Pharmacol Ther* (2017) 42: 21-4.
77. Kim D, Cho SK, Choi CB, et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* (2017) 37: 1735-45.
78. Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin Med (Lond)* (2016) 16 (Suppl 6): s71-8.
79. Oldham JM, Collard HR. Comorbid conditions in idiopathic pulmonary fibrosis: recognition and management. *Front Med* (2017) 4: 123.
80. Tzouveleakis A, Wang R, Herazo-Maya J, et al. Thyroid hormone as a novel therapeutic agent in lung fibrosis through restoration of AECs mitochondrial homeostasis. *Am J Respir Crit Care Med* (2016) 193: A4537-A.
81. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastro-esophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* (2009) 103 (6): 927-31.
82. Enomoto T, Usuki J, Azuma A, et al. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* (2003) 123 (6): 2007-11.

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-3-5-15

83. Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, et al. Delayed access and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* (2011) 184 (7): 842-7.
84. Kaddah S, Ahmed S. Lifestyle associated diseases and risk of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Egypt J Chest Dis Tuberc* (2016) 65 (1): 127-33.
85. Sherbini N, Feteih MN, Wali SO, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Saudi Arabia: demographic, clinical, and survival data from two tertiary care hospitals. *Ann Thorac Med* (2014) 9 (3): 168-72.
86. Oldham JM, Kumar D, Lee C, et al. Thyroid disease is prevalent and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* (2015) 148 (3): 692-700.
87. Nowinski A, Puscinska E, Goljan A, et al. The influence of comorbidities on mortality in sarcoidosis: a observational prospective cohort study. *Clin Respir J* (2017) 11 (5): 648-56.
88. Saidenberg-Kermanac'h N, Valeyre D, Boissier MC. Vitamin D supplementation in patients treated for sarcoidosis: controversy or consensus? *Joint Bone Spine* (2017) 84 (5): 521-3.
89. Press DM, Siperstein AE, Berber E, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery* (2013) 154 (6): 1232-7; discussion 7-8.
90. Tomos IP, Tzouveleakis A, Aidinis V, et al. Extracellular matrix remodeling in idiopathic pulmonary fibrosis. It is the "bed" that counts and not "the sleepers". *Expert Rev Respir Med* (2017) 11 (4): 299-309.
91. Karampitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* (2017) 45: 1-10.
92. Tzouveleakis A, Bonella F, Spagnolo P. Update on therapeutic management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* (2015) 11: 359-70.
93. Oldham J, Demchuk C, Ma S-F, et al. Hypothyroidism in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2014) 189: A1497-A.
94. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* (2012) 366 (21): 1968-77.
95. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* (2014) 108 (4): 647-53.
96. Garcia-Sancho Figueroa MC, Carrillo G, Perez-Padilla R, et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir Med* (2010) 104 (2): 305-9.
97. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* (2012) 18 (6): 988-1028.
98. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1995) 43 (1): 55-68.
99. Tzouveleakis A, Yu G, Herazo-Maya J, et al. Thyroid hormone inhibits pulmonary fibrosis through enhancement of mitochondrial function in alveolar epithelial cells. *Eur Respir J* (2016) 48 (Suppl): 60.
100. Yu G, Tzouveleakis A, Wang R, et al. Thyroid hormone inhibits lung fibrosis in mice by improving epithelial mitochondrial function. *Nat Med* (2017).
101. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* (2004) 114 (12): 1752-61.
102. Rice JB, White A, Lopez A, et al. Economic burden of sarcoidosis in a commercially-insured population in the United States. *J Med Econ* (2017) 20: 1048-55.
103. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2001) 164 (10 Pt 1): 1885-9.
104. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* (1999) 160 (2): 736-55.
105. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2011) 183 (5): 573-81.
106. Martusewicz-Boros MM, Boros PW, Wiatr E, Roszkowski-Sliz K. What comorbidities accompany sarcoidosis? A large cohort (n=1779) patients analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* (2015) 32 (2): 115-20.
107. Antonelli A, Fazzi P, Fallahi P, et al. Prevalence of hypothyroidism and Graves disease in sarcoidosis. *Chest* (2006) 130 (2): 526-32.
108. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* (2015) 14 (2): 174-80.
109. Baughman RP, Janovcik J, Ray M, et al. Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* (2013) 30 (2): 113-20.
110. Baughman RP, Papanikolaou I. Current concepts regarding calcium metabolism and bone health in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* (2017) 23 (5): 476-81.
111. Adams JS, Singer FR, Gacad MA, et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* (1985) 60 (5): 960-6.
112. Bell NH, Stern PH, Pantzer E, et al. Evidence that increased circulating 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *J Clin Invest* (1979) 64 (1): 218-25.
113. Kuchay MS, Mishra SK, Bansal B, et al. Glucocorticoid sparing effect of zoledronic acid in sarcoid hypercalcemia. *Arch Osteoporos* (2017) 12 (1): 68.
114. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet* (2014) 383 (9923): 1155-67.
115. Gibbs CJ, Peacock M. Hypercalcaemia due to sarcoidosis corrects with bisphosphonate treatment. *Postgrad Med J* (1986) 62 (732): 937-8.
116. Xu EY, Schaefer WH, Xu Q. Metabolomics in pharmaceutical research and development: metabolites, mechanisms and pathways. *Curr Opin Drug Discov Devel* (2009) 12 (1): 40-52.
117. Nobakht MGBF, Aliannejad R, Rezaei-Tavirani M, Taheri S, Oskouie AA. The metabolomics of airway diseases, including COPD, asthma and cystic fibrosis. *Biomarkers* (2015) 20 (1): 5-16.
118. Saude EJ, Skappak CD, Regush S, et al. Metabolomic profiling of asthma: diagnostic utility of urine nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Allergy Clin Immunol* (2011) 127 (3): e1-6.
119. Adamko DJ, Nair P, Mayers I, et al. Metabolomic profiling of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study differentiating diseases. *J Allergy Clin Immunol* (2015) 136 (3): 571-80.e3.
120. Cap P, Chladek J, Pehal F, et al. Gas chromatography/mass spectrometry analysis of exhaled leukotrienes in asthmatic patients. *Thorax* (2004) 59 (6): 465-70.
121. Ubhi BK, Riley JH, Shaw PA, et al. Metabolic profiling detects biomarkers of protein degradation in COPD patients. *Eur Respir J* (2012) 40 (2): 345-55.

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-3-5-15

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ: СЛОВО ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

122. McClay JL, Adkins DE, Isern NG, et al. (1) H nuclear magnetic resonance metabolomics analysis identifies novel urinary biomarkers for lung function. *J Proteome Res* (2010) 9 (6): 3083-90.
123. Paige M, Burdick MD, Kim S, et al. Pilot analysis of the plasma metabolite profiles associated with emphysematous chronic obstructive pulmonary disease phenotype. *Biochem Biophys Res Commun* (2011) 413 (4): 588-93.
124. Cloonan SM, Glass K, Laucho-Contreras ME, et al. Mitochondrial iron chelation ameliorates cigarette smoke-induced bronchitis and emphysema in mice. *Nat Med* (2016) 22 (2): 163-74.
125. Zhao YD, Yin L, Archer S, et al. Metabolic heterogeneity of idiopathic pulmonary fibrosis: a metabolomic study. *BMJ Open Respir Res* (2017) 4 (1): e000183.
126. Kang YP, Lee SB, Lee JM, et al. Metabolic profiling regarding pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Proteome Res* (2016) 15 (5): 1717-24.
127. Kottmann RM, Kulkarni AA, Smolnycki KA, et al. Lactic acid is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and induces myofibroblast differentiation via pH-dependent activation of transforming growth factor-beta. *Am J Respir Crit Care Med* (2012) 186 (8): 740-51.
128. Xie N, Tan Z, Banerjee S, et al. Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2015) 192 (12): 1462-74.
129. Bueno M, Lai YC, Romero Y, et al. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis. *J Clin Invest* (2015) 125 (2): 521-38.
130. Kobayashi K, Araya J, Minagawa S, et al. Involvement of PARK2-mediated mitophagy in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis. *J Immunol* (2016) 197 (2): 504-16.
131. Larson-Case y JL, Deshane JS, Ryan AJ, et al. Macrophage Akt1 kinase-mediated mitophagy modulates apoptosis resistance and pulmonary fibrosis. *Immunity* (2016) 44 (3): 582-96.
132. Xie N, Cui H, Ge J, et al. Metabolic characterization and RNA profiling reveal glycolytic dependence of pro-fibrotic phenotype of alveolar macrophages in lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2017) 313 (5): L834-44.
133. Ryu C, Sun H, Gulati M, et al. Extracellular mitochondrial DNA is generated by fibroblasts and predicts death in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2017) 196: 1571-81.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Гуменюк Микола Іванович

Провідний науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук.

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Gumeniuk Mykola Ivanovych

Leading researcher Department of technologies of treatment of nonspecific lung diseases, Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology NAMS of Ukraine.

DM.

10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO:

Гуменюк Микола Іванович

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

e-mail: info@incure.info

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-3-5-15