

А.Я. БУЛЬБА, Б.Я. ГУЧКО, Л.Г. БАРИЛЯК, Л.Б. ЗАГРАЙ, Н.М. НЕЧАЙ

## **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ЛІПІДНОГО ТА ЕНДОКРИННОГО СТАТУСІВ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, КОТРИ ПРИБУВАЮТЬ НА КУРОРТ ТРУСКАВЕЦЬ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1: ФАКТОРНИЙ АНАЛІЗ**

*Обследовано 422 жєнщини репродуктивного вєзраста с гиперплазией щитовидной железы, прибывающих на курорт Трускавец. Методом факторного анализа показано, что 4/5 изменчивости 7 показателей липидного спектра плазмы и 13 показателей питуитарно-тирео-оварико-кортикоадреналовой оси, а также возраста, объясняется шестью главными компонентами. При этом первая главная компонента поглощает 38% дисперсии, являясь линейной комбинацией 5 липидных и 2 тиреоидных параметров.*

\* \* \*

### **ВСТУП**

Зв'язок між ліпідним і тиреоїдним статусами у людини і тварин є хрестоматійним фактом [10]. Давно відомо, що пригнічення функції щитовидної залози у тварин підвищує їх сприйнятливість до експериментального атеросклерозу. У людини гіпотиреоз призводить до різноманітних порушень в обміні ліпідів і ліпопротеїдів, котрі частіше відповідають Іа і Іб, іноді - ІІ і ІV типам гіперліпопротеїдемії, при цьому підвищення концентрації β-ліпопротеїдів, як правило, зв'язане з порушенням їх рецепторопосередкованого катаболізму. Гіперліпідемія при гіпотиреозі носить зворотний характер, вона щезає разом із симптомами захворювання після проведення специфічної терапії [2]. Визначення рівня в плазмі загального холестерину і його в складі β-ліпопротеїдів рекомендоване в якості додаткового методу діагностики гіпотиреозу, а підбір лікувальної дози тироксину рекомендується здійснювати за динамікою ліпідного спектру плазми [6].

### **МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Об'єкт дослідження: 422 жінки репродуктивного віку з гіперплазією щитовидної залози, котрі прибували на курорт Трускавець.

Предмет дослідження: ліпідний спектр плазми, вміст в ній гормонів пітуїтарно-тирео-оваріо-кортикоадреналової осі та титр антитіл до тиреоглобуліну.

Рівень триацилгліцеридів (ТАГ) визначали метаперіодатним методом, загального холестерину (ХС) - прямим методом за реакцією Златкіса-Зака, ХС α-ліпопротеїнів (ЛП) - ензиматичним методом Hiller G. [8] після преципітації ХС пре-β- і β-ЛП з допомогою декстрансульфату/Mg<sup>2+</sup>. Визначали також суму пре-β- і β-ЛП турбідометричним методом Бурштейна-Самай, та розраховували вміст ХС в складі пре-β- і β-ЛП за вмістом ТАГ і ХС α-ЛП [1]. На основі отриманих даних обчислювали коефіцієнт атерогенності Клімова [2].

Концентрацію в плазмі гормонів пітуїтарно-тирео-оваріо-кортикоадреналової осі та титр антитіл до тиреоглобуліну визначали імуноферментним методом з використанням відповідних наборів [4,5]. На основі рівнів тироксину та трийодтироніну обчислювали інтегральний тиреоїдний індекс, беручи до уваги, що в еквімолярних концентраціях другий в 4 рази активніший від першого [7].

Цифровий матеріал оброблено методами факторного і варіаційного аналізів за програмою Statistica.

### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Відомо [9], що головними цілями факторного аналізу є скорочення числа змінних (редукція даних) і визначення структури взаємозв'язків між змінними, тобто їх класифікація. Вважається, що спостережувані змінні є лінійною комбінацією деяких неспостережуваних факторів, тобто фактори - це гіпотетичні, такі, що безпосередньо не вимірюються, приховані змінні, в термінах яких описуються вимірювані змінні. Деякі із факторів (загальні, вторинні) допускаються спільними для двох і більше змінних, інші - характерні для кожного параметру окремо (унікальні). На

практиці неможливо отримати точну структуру факторної моделі, можна лише знайти оцінки параметрів факторної структури. Тому, за принципом *postulate of parsimony*, приймають модель з мінімальним числом загальних факторів.

Одним із методів факторного аналізу є аналіз головних компонент. Головні компоненти (ГК) - це лінійні комбінації спостережуваних змінних, які володіють властивостями ортогональності, тобто це природні ортогональні функції. Отже, ГК протилежні до загальних факторів, позаяк останні - гіпотетичні і не виражаються через комбінацію змінних, тоді як ГК - це лінійні функції від спостережуваних змінних. Тим не менше, в більшості випадків, обидва методи приводять до вельми близьких результатів.

Суть методу ГК полягає у лінійному перетворенні і конденсації початкової інформації. На основі матриць кореляції визначається система ортогональних, лінійно незалежних функцій, номінованих власними векторами, які відповідають системі незалежних випадкових величин, номінованих власними числами матриці кореляції. Кілька перших власних чисел кореляційної матриці вичерпують основну частину сумарної дисперсії поля, тому при аналізі результатів розкладання особлива увага приділяється першим власним числам і відповідних їм компонентам. А поскільки широкомасштабні процеси, якими є функціональні системи організму, характеризуються великою дисперсією, то справедливо припустити, що саме вони відображені у перших компонентах.

В  $n$ -мірному факторному просторі перша ГК являє собою представництво точок (даних) вздовж вибраної головної осі, вона відтворює максимальну долю дисперсії зареєстрованих даних. Якщо описувати кожну точку в новій системі координат, то втрати інформації не відбувається. За наявності більш-менш тісного зв'язку між змінними решта інформації міститься у наступних ГК, при цьому вісь другої ГК перпендикулярна до осі першої ГК і вздовж неї розташована менша частина даних, тобто друга ГК відтворює наступну за величиною долі дисперсії; ще менше інформації міститься вздовж осі третьої ГК, перпендикулярної до перших двох, і т.д. Вважається, що для вивчення факторної структури досліджуваного поля можна обмежитися розглядом такої кількості ГК, сумарний вклад яких у загальну дисперсію вихідних даних перевищує 2/3.

Факторна структура вважається найпростішою, якщо всі змінні мають одиничну факторну складність, тобто коли кожна змінна має ненульове навантаження лише на один загальний фактор. Якщо факторів не менше двох, то кожен рядок містить лише один ненульовий елемент, кожен стовбець має кілька нулів, для кожної пари стовбців нульові елементи не співпадають. Проте така проста структура для реальних даних недосяжна. Простота структури визначена, якщо для кожного фактора існує не менше трьох змінних, які мають на цей фактор значне навантаження. Первинні факторні навантаження - це проекції змінних на осі  $n$ -мірного простору. Проста факторна структура отримується, коли всі значення змінних лежать на цих осях. В ортогональному випадку проста структура задається множиною точок, які мають ненульові навантаження лише на один фактор (вісь). Проекція ненульова, якщо кут між скупченням точок відмінний від прямого. Отже, можна допустити, що скупчення точок знаходиться на первинних осях, або що проекції точок на вторинних осях - нульові. Для досягнення простішої інтерпретації рішень застосовується концепція косокутних (не ортогональних) факторів, що дає можливість краще представити кластери змінних без відмови від ортогональності (незалежності) факторів. Після визначення кластерів змінних і ротації осей в межах кластерів було проведено обчислення кореляцій між знайденими косокутними факторами. Результати представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Кореляції між косокутними факторами (кластери змінних із одиничним навантаженням)

Factor	1	2	3	4	5	6
1	<b>1,00</b>	,208	-,433	-,499	,255	,245
2	,208	<b>1,00</b>	-,166	,045	,057	,022
3	-,433	-,166	<b>1,00</b>	,056	,069	-,142
4	-,499	,045	,056	<b>1,00</b>	-,181	-,097
5	,255	,057	,069	-,181	<b>1,00</b>	,059
6	,245	,022	-,142	-,097	,059	<b>1,00</b>

З метою знаходження матриці факторного відображення, найближчої до найпростішої ідеальної структури, проводиться процедура ортогональної ротації методами *quartimax*, *varimax* і *equamax*. Нами вибрано метод *equamax*, який поєднує властивості обидвох перших.

Таблиця 2

Факторні навантаження (*Equamax normalized*). Кластери навантажень, котрі детермінують косокутні фактори для ієрархічного аналізу

	ГК 1	ГК 2	ГК 3	ГК 4	ГК 5	ГК 6
ALP	<b>,979</b>	-,031	,024	,012	-,055	,003
T4	<b>,961</b>	-,018	-,130	,036	-,072	-,010
CAG	<b>,960</b>	-,091	,017	,196	-,066	-,025
SBLP	<b>,947</b>	-,051	,278	-,028	-,022	,024
TAG	<b>,935</b>	-,105	,053	,135	-,086	-,041
PBLP	<b>,934</b>	-,102	,001	,144	-,093	-,047
ITI	<b>,745</b>	-,074	,628	-,086	,032	,048
TTH	-,227	<b>,929</b>	,015	,008	,026	,020
TEST	,138	<b>,857</b>	-,163	,016	,025	,020
PROL	-,103	<b>,769</b>	-,063	,092	-,048	-,066
TAB	-,254	<b>,762</b>	,040	-,022	,038	-,009
COR	,057	-,090	<b>,895</b>	-,096	,043	,000
THYR	,132	-,027	<b>,818</b>	,104	,044	,010
T3	,622	-,080	<b>,735</b>	-,106	,052	,062
CHOL	,314	,085	-,054	<b>,928</b>	-,043	-,046
BLP	,584	,070	-,039	<b>,792</b>	-,050	-,033
FSH	-,181	-,036	-,022	-,019	<b>,818</b>	-,082
LH	-,163	,073	,165	-,042	<b>,758</b>	,144
PG	-,172	,068	,134	,048	,144	<b>,696</b>
AGE	,144	-,105	-,003	-,145	-,032	<b>,565</b>
EST	-,402	,028	-,313	,189	-,145	<b>,522</b>
<b>Eigenval</b>	<b>7,96</b>	<b>3,02</b>	<b>2,49</b>	<b>1,29</b>	<b>1,11</b>	<b>1,09</b>
<b>% tot. var.</b>	<b>37,9</b>	<b>14,4</b>	<b>11,8</b>	<b>6,1</b>	<b>5,3</b>	<b>5,2</b>
<b>Cumul. %</b>	<b>37,9</b>	<b>52,3</b>	<b>64,1</b>	<b>70,2</b>	<b>75,5</b>	<b>80,7</b>

Видно (табл. 2), що перша ГК пояснює максимальну долю (37,9%) мінливості інформаційного поля і об'єднує у один кластер 5 параметрів ліпідного спектру плазми: ХС  $\alpha$ -ліпопротеїнів (ALP), коефіцієнт атерогенності Клімова (CAG), суму пре- $\beta$ - і  $\beta$ -ліпопротеїдів (SBLP), триацилгліцериди (TAG), ХС пре- $\beta$ -ліпопротеїнів (PBLP) та 2 гормональні параметри: тироксин (Т4) і інтегральний тиреоїдний індекс (ІТІ). Друга ГК поглинає 14,4% дисперсії, при цьому значущі факторні навантаження мають тиреотропний гормон (ТТН), тестостерон (TEST), пролактин (PROL) і титр антитіл проти тиреоглобуліну (ТАВ). Третя ГК (11,8% варіабільності) пов'язує кортизол (COR), тиреоглобулін (ТНУР) і трийодтиронін (Т3). Вклад трьох останніх ГК у пояснення дисперсії зареєстрованих параметрів значно поступається такому перших трьох. При цьому четверта ГК (6,1% дисперсії) об'єднує загальний холестерин (CHOL) та ХС в складі  $\beta$ -ліпопротеїнів (BLP), п'ята ГК (5,3% мінливості) - фолікулостимулюючий (FSH) і лютеїнізуючий (LH) гормони, а шоста ГК (5,2% варіабільності) - прогестерон (PG), естрадіол (EST) та вік (AGE) пацієнтки.

Отже, 4/5 інформації про стан ліпідного і гормонального спектрів, яка міститься у 21 показнику, може бути сконденсована у шести головних компонентах.

В табл. 3 відображено результати обчислення кореляцій ліпідно-гормональних кластерів із загальними (вторинними) та унікальними (первинними) факторами. Виявлено, що перший кластер параметрів тісно пов'язаний із двома загальними факторами, кожен з трьох наступних - з одним відповідним загальним фактором, натомість два останніх кластери корелюють лише із відповідними унікальними факторами.

Отримана кореляційна матриця для косокутних факторів була піддана подальшому аналізу, щоб виділити множину ортогональних факторів, котрі розділяють мінливість в змінних на ту, що

відноситься до загальної дисперсії (вторинні фактори) і на окремі дисперсії, що відносяться до кластерів або подібних змінних (первинні фактори).

Таблиця 3

Кореляції кластерів (C1) змінних (косокутних факторів) з вторинними (S) та первинними (P) факторами

	Cluster	Cluster	Cluster	Cluster	Cluster	Cluster
	1	2	3	4	5	6
S1	<b>,800</b>	,199	-,427	-,508	,255	,272
S2	<b>,600</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
S3	0,000	<b>,980</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
S4	0,000	0,000	<b>,904</b>	0,000	0,000	0,000
S5	0,000	0,000	0,000	<b>,861</b>	0,000	0,000
P1	0,000	0,000	0,000	0,000	<b>,967</b>	0,000
P2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	<b>,962</b>

Виявлено (табл.4), що існує безпосередньо не вимірюваний гіпотетичний загальний фактор, якому підлеглі тісно пов'язані між собою 5 параметрів ліпідного спектру і 2 параметри тиреоїдного статусу.

Таблиця 4

Навантаження вторинних (S) і первинних (P) факторів (суттєві > 0,700)

	S1	P1	P2	P3	P4	P5	P6
CAG	<b>,786</b>	,583	,047	,073	,078	,011	,055
TAG	<b>,764</b>	,568	,060	,035	,021	,033	,036
PBLP	<b>,756</b>	,573	,059	,086	,032	,041	,029
SBLP	<b>,754</b>	,586	,006	-,191	-,140	-,032	,099
ALP	<b>-,738</b>	-,633	,011	-,059	,094	-,005	-,076
T4	<b>-,700</b>	-,637	,022	-,207	,062	-,026	-,059
ITI	-,658	-,418	-,032	,549	,188	,083	-,113
TTH	,261	,098	<b>,913</b>	,045	-,058	,009	,006
TEST	,022	-,162	<b>,854</b>	-,157	-,033	,022	-,017
PROL	,124	,040	<b>,760</b>	-,049	-,119	-,056	,077
TAB	,263	,124	<b>,747</b>	,070	-,026	,020	,036
COR	,217	-,074	,071	<b>-,861</b>	-,140	-,067	,022
THYR	-,303	,044	-,004	<b>,773</b>	-,047	,076	-,042
T3	-,582	-,328	-,042	,663	,199	,099	-,119
CHOL	,482	,050	-,110	,121	<b>,844</b>	,001	,010
BLP	,646	,248	-,105	,122	,687	-,001	,038
FSH	-,233	-,057	,053	-,004	,018	<b>-,799</b>	-,106
LH	-,223	-,050	-,058	-,190	-,008	<b>-,742</b>	,120
PG	-,216	-,076	-,055	-,160	,078	-,130	,675
AGE	-,008	,153	,106	-,003	-,142	,035	,563
EST	-,377	-,226	-,003	,267	,244	,172	,487

Результати факторного аналізу стали підставою для розподілу обстеженого контингенту на чотири групи за критеріями атерогенності та інтегрального тиреоїдного статусу. У 51% жінок констатовано нормальний холестеринівий коефіцієнт атерогенності (табл. 5) та евтиреоїдний стан (табл. 6). У 22% хворих діагностовано помірне підвищення атерогенності, асоційоване із субклінічним гіпотиреозом; у 14% обстежених обидва стани виявилися значно вираженішими. Натомість у 13% хворих констатовано субклінічний гіпертиреоз, асоційований із зниженням атерогенності.

Порівняльна характеристика показників ліпідного статусу

	Група	I	II	III	IV	Референтна
Показник (min÷max)	n (%)	55 (13)	216 (51)	94 (22)	57 (14)	30
Триацилгліцериди, мМ/л 0,98÷1,20	X±m Id	1,16±0,05 +0,06	1,43±0,02 +0,31*	1,95±0,02 +0,79*	2,20±0,02 +1,02*	1,09±0,01 0
ХС пребета-ЛПП, мМ/л 0,30÷0,42	X±m Id	0,39±0,02 +0,08	0,47±0,01 +0,31*	0,65±0,01 +0,81*	0,74±0,01 +1,06*	0,36±0,01 0
ХС бета-ЛПП, мМ/л 2,62÷3,13	X±m Id	2,65±0,08 -0,08*	2,93±0,04 +0,02	3,26±0,01 +0,13*	3,09±0,02 +0,07*	2,88±0,02 0
ХС альфа-ЛПП, мМ/л 1,35÷1,50	X±m Id	1,78±0,05 +0,25*	1,54±0,02 +0,08*	1,16±0,02 -0,18*	0,97±0,02 -0,32*	1,42±0,01 0
Холестерин загальний, мМ/л 4,36÷4,94	X±m Id	4,82±0,07 +0,03*	4,94±0,03 +0,06*	5,07±0,01 +0,09	4,80±0,03 +0,03*	4,66±0,03 0
Коефіцієнт атерогенності 1,91÷2,66	X±m Id	1,71±0,08 -0,25*	2,21±0,05 -0,03	3,37±0,05 +0,48*	3,95±0,05 +0,73*	2,28±0,03 0
Бета-ліпопротеїди, од 36÷42	X±m Id	37,7±0,9 -0,03	45,5±0,3 +0,17*	53,2±0,2 +0,36*	57,0±0,2 +0,46*	39,0±0,7 0

- Примітки: 1. X±m - середня величина показника та її стандартна похибка;  
 2. Id - індекс девіації показника відносно референтного (R): Id = X/R-1;  
 3. Під кожним показником вказано межі діапазону норми;  
 4. Показники, вірогідно відмінні від нормальних, позначені \*.

Таблиця 6

Порівняльна характеристика показників тиреоїдного статусу

	Група	I	II	III	IV	Референтна
Показник (min÷max)	n (%)	55 (13)	216 (51)	94 (22)	57 (14)	30
ТТГ, мМО/л 0,3÷3,5	X±m Id	1,67±0,21 -0,12	1,74±0,12 -0,08	6,8±1,4 +2,58*	7,4±1,6 +2,89*	1,90±0,15 0
Тиреоглобулін, мкг/л 0÷60	X±m Id	156±10 +4,20*	60±3 +1,0*	49±5 +0,63*	42±3 +0,40*	30±3 0
Титр антитіл до тиреоглобуліну 0÷65	X±m Id	80±14 +1,42*	66±5 +1,0*	304±39 +8,21*	349±104 +9,58*	33±3 0
Тироксин, нМ/л 65÷155	X±m Id	141±6 +0,28*	125±2 +0,14*	80±2 -0,27*	60±2 -0,46*	110±4 0
Трийодтиронін, нМ/л 1,1÷3,1	X±m Id	3,57±0,10 +0,70*	1,98±0,03 -0,06	1,23±0,02 -0,41*	0,85±0,02 -0,60*	2,10±0,09 0
Сумарний тиреоїдний індекс 0,7÷1,3	X±m Id	1,61±0,04 +0,61*	0,98±0,01 -0,02	0,61±0,01 -0,39*	0,43±0,01 -0,57*	1 0

Індивідуальна візуалізація обстеженого контингенту, побудована на основі факторних значень перших двох головних компонент, не виявляє чіткого розмежування груп (рис. 1). Дещо краще розмежування виявляється при обчисленні середньогрупових факторних значень перших трьох головних компонент (рис. 2).

Детальне обговорення та інтерпретація отриманих результатів будуть зроблені в наступному повідомленні.

Рис. 1. Розсіювання індивідуальних факторних значень осіб різних груп на площині перших двох головних компонент

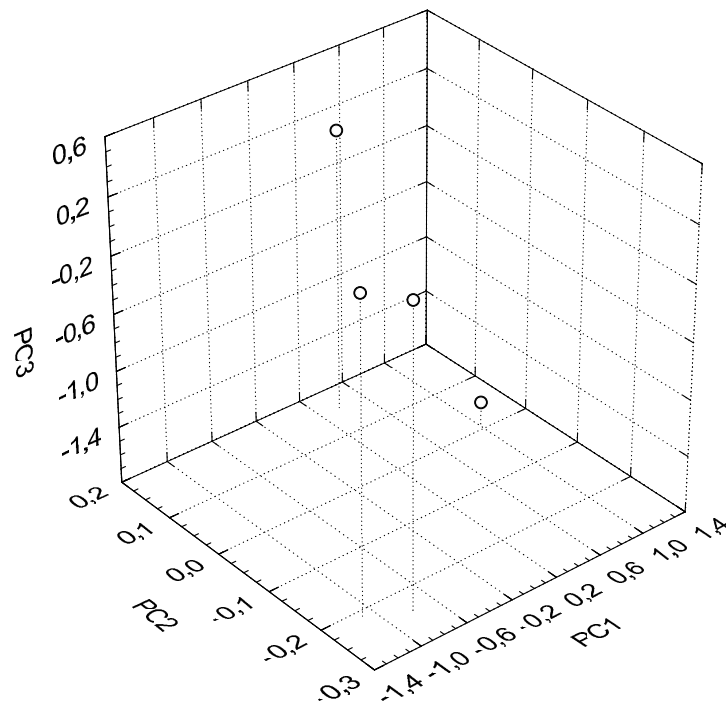
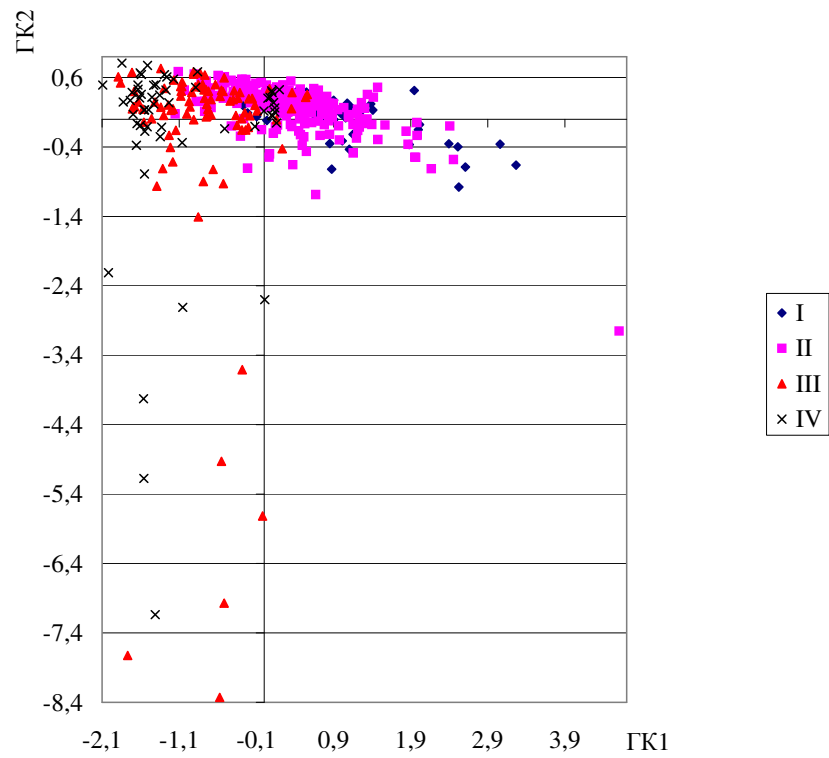


Рис. 2. Розсіювання середньогрупових факторних значень осіб різних груп на площині перших трьох головних компонент

## ЛІТЕРАТУРА

1. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- СПб: Питер Прес, 1995.- 304 с.
3. Пищулин А.А. Заболевания женских половых желез // Клиническая эндокринология: Рук-во / Под ред. Н. Т. Старковой.- СПб: Питер, 2002.- С. 411-447.
4. Справочное пособие по интерпретации данных лабораторно-диагностических исследований / Чеботарев Э. Д., Яковлев А.А., Старчак Н.М., Пуцева Т.А.- К.: НПП "мТм", 1998.- 16 с.
5. Стернюк Ю.М., Білінський Б.Т., Флорес Й. Діагностика захворювань щитовидної залози.- Львів: Фенікс, 1995.- 112 с.
6. Эгарт Ф.М. Заболевания щитовидной железы. Гипотиреоз // Клиническая эндокринология: Рук-во / Под ред. Н. Т. Старковой.- СПб: Питер, 2002.- С. 150-164.
7. Braverman L.E., Vagenakis A.G. Щитовидная железа // Эндокринные проявления системных заболеваний.- М.: Медицина, 1982.- С. 231-255.
8. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron ® // Klin. Chem.- 1987.- 33.- P. 895-898.
9. Kim J.O., Mueller Ch. W. Factor analysis: statistical methods and practical issues (Elevent printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С.Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С.5-77.
10. Mueller M.J., Seitz H.J. Thyreoid hormone action on intermediary metabolism. Part II: Lipid metabolism in hypo- and hyperthyroidism // Klin. Wschr.- 1984.- 62, №2.- S. 49-55.

**A.Ya. BUL'BA, B.Ya. HUCHKO, L.G. BARYLYAK, L.B. ZAGRAI, N.M. NECHAI**

### **THE RELATIONSHIPS BETWEEN PARAMETERS OF LIPID AND ENOCRINE STATUS IN WOMEN WITH HYPERPLASIA OF THYROID GLANDS. COMMUNICATION 1: THE FACTOR ANALYSIS**

It is shown that 4/5 variability of 7 parameters of plasma lipides and 13 parameters of pituitary-thyreo-ovario-corticoadrenal axis and age are explained by 6 principal components.

Група клінічної бальнеології та фітотерапії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець; діагностичний центр Алли Бульби, м. Дрогобич

Дата поступлення: 27.03. 2006 р.