

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

# Ендокринологія

## ENDOKRYNOLOGIA

**2018**

TOM 23, № 1  
VOLUME 23, No. 1

Науково-практичний медичний журнал  
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.  
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ  
Kyiv

---

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2018  
© Видавничий дім Медкнига, 2018

# Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2018

Том 23, № 1

Volume 23, No. 1

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до

Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [ головний редактор ]  
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [ заступники головного редактора з клінічної ендокринології ]  
МИКОША О.С. [ заступник головного редактора з експериментальної ендокринології ]  
ГИРЯВЕНКО О.Я. [ відповідальний секретар ]  
Богданова Т.І., Большова О.В., Гульчій М.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Ковзун О.І.,  
Корпачев В.В., Кравченко В.І., Луцицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г., Орленко В.Л.,  
Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Томас Дж. (Велика Британія), Ямашіта С. (Японія)

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця),  
Войнілович В.О. (Чернігів), Кирилюк М.Л. (Київ), Ларін О.С. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація),  
Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація)

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,  
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна  
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96  
E-mail: giryavenkoelena@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті <http://www.endokrynologia.kiev.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки

ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 02.02.2018 (протокол № 1)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.*

*Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої  
несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.*

*Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою  
письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: Видавничий дім Медкнига, [www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007

Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56

Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел. (066) 753-81-78, (067) 847-85-05

Адреса: вул. Западиська, 5, м. Київ, 04123, Україна

Тел./факс: (044) 485-15-86

Підписано до друку 21.03.2018. Наклад 4000 прим.

Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2018

© Видавничий дім Медкнига, 2018

## Зміст/ Table of contents

## ДО 25-РІЧЧЯ НАМН УКРАЇНИ

- 5    Досягнення та перспективи розвитку сучасної  
ендокринології в Україні  
*Тронько М.Д.*
- 16   Створення бази даних Українсько-Американського  
проекту «Репродуктивні ефекти опромінення  
in utero в результаті аварії на Чорнобильській АЕС  
у йододефіцитних регіонах України»  
*Тронько М.Д., Пастер І.П., Замотаєва Г.А., Ланікура О.В., Hatch M.,  
Mabuchi K.*

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 34   Інтраопераційні експрес-гістологічні дослідження  
та сучасні зміни в патологічній діагностиці пухлин  
щитоподібної залози  
*Богданова Т.І., Журнаджи Л.Ю., Дегтярьова Т.Л., Божок Ю.М., Болгов М.Ю.,  
Коваленко А.Є., Бурко С.В., Чернишов С.В., Тронько М.Д.*
- 42   Порівняльний аналіз цитологічних характеристик  
доброякісних і злоякісних пухлин щитоподібної  
залози за результатами інтраопераційних  
досліджень  
*Воскобойник Л.Г.*
- 47   Можливості цитологічної діагностики  
в передопераційному прогнозуванні поведінки  
пухлини та виборі адекватної терапії  
*Зелінська Г.В.*
- 53   Особливості змін функції NK-клітин  
і нейтрофілів у хворих на рак щитоподібної залози  
залежно від віку та наявності  
віддалених метастазів у ранній термін  
після радіойодотерапії  
*Замотаєва Г.А., Захарченко Т.Ф., Гулеватий С.В.*

TO NAT. ACAD. MED. SCI. OF UKRAINE THE 25<sup>TH</sup> ANNIVERSARY

- 5    Achievements and prospects for the development of  
modern endocrinology in Ukraine  
*Tronko M.D.*
- 16   Creation of the database of the Ukrainian-American  
project «Reproductive effects  
of in utero exposure to chornobyl fallout  
in an iodine deficient regions of Ukraine»  
*Tronko M.D., Pasteur I.P., Zamotayeva G.A., Lapikura O.V., Hatch M.,  
Mabuchi K.*

## ORIGINAL PAPERS

- 34   Intraoperative frozen section examination and current  
changes in the pathological diagnosis of thyroid  
tumors  
*Bogdanova T.I., Zurnadzhy L.Yu., Degtyareva T.L., Bozhok Yu.M., Bolgov M.Yu.,  
Kovalenko A.Ye., Burko S.V., Chernyshov S.V., Tronko M.D.*
- 42   Comparative analysis of citological  
characteristics of benign and malignant  
thyroid tumors in intraoperative cytological  
examinations  
*Voskoboynik L.H.*
- 47   Possibilities of cytological diagnostics in preoperative  
prediction of tumor behavior and the choice  
of adequate therapy  
*Zelinskaya A.V.*
- 53   Peculiarities of changes in the function of NK-cells  
and neutrophils in patients with thyroid cancer  
depending on age and presence of distant  
metastases in the early terms  
after radioiodine therapy  
*Zamotayeva G.A., Zakharchenko T.F., Gulevatyi S.V.*

## Зміст/ Table of contents

- 60 L-аргинин в лечении пациентов с сахарным диабетом и диабетической кардиомиопатией

*Бельчина Ю.Б., Соколова Л.К.*

- 65 Використання альфа-ліпоєвої кислоти в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2-го типу та без нього

*Журавльова Л.В., Лопіна Н.А.*

- 74 Інформативні властивості показників фази реполяризації одноканальної електрокардіограми в дітей із діабетичною кардіоміопатією

*Морозик А.О., Майданник В.Г., Файнзільберг Л.С.*

## ОГЛЯДИ

- 83 Вплив L-карнітину на зниження маси тіла в дорослих: систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих клінічних випробувань

*Pooyandjoo M., Nouhi M., Shab-Bidar S., Djafarian K., Olyaeemanesh A.*

## ЛЕКЦІЇ

- 91 Пять «крестных отцов» тиреотоксического зоба

*С.И. Рыбаков*

## АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 99 **Медицинні події**

- 60 L-arginine in the treatment of patients with diabetes mellitus and diabetic cardiomyopathy

*Belchina Yu.B., Sokolova L.K.*

- 65 Introduction of alpha-lipoic acid into therapy of patients with coronary artery disease and associated type 2 diabetes mellitus or without it

*Zhuravlyova L., Lopina N.*

- 74 Informative properties of repolarization phase indicators on a single-channel electrocardiogram in children with diabetic cardiomyopathy

*Morozik A.O., Maidannyk V.G., Fainzilberg L.S.*

## REVIEWS

- 83 The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

*Pooyandjoo M., Nouhi M., Shab-Bidar S., Djafarian K., Olyaeemanesh A.*

## LECTURE

- 91 Five «godfathers» of thyrotoxic goiter

*S.I. Rybakov*

## ACTUAL INFORMATION

- 99 **Medical events**

# Досягнення та перспективи розвитку сучасної ендокринології в Україні (до 25-річчя НАМН України)

М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Двадцять п'ять років, чверть сторіччя — саме таку дату відзначає Національна академія медичних наук України. З історичної точки зору — невеликий проміжок часу. Але викладені нижче досягнення українських науковців-ендокринологів дозволяють збагнути та демонструють величезний потенціал вітчизняної академічної медичної науки.

В усьому світі розробка нових підходів у клінічній медицині ґрунтується на результатах фундаментальних досліджень. Особливістю ендокринології як науки наразі є її взаємозв'язок із багатьма дисциплінами: біохімією, імунологією, генетикою, молекулярною біологією, що дозволяє значно поглибити існуючі уявлення про регуляцію функцій залоз та участь гормонів в інтеграції обміну речовин. Встановлено, що механізми дії гормонів різної хімічної будови мають низку спільних універсальних рис, багато процесів реалізації їх внутрішньоклітинних ефектів збігаються. На вивчення механізму дії гормонів на клітини-мішені спрямовано значну частку зусиль

фахівців у царині експериментальної ендокринології. Останніми десятиріччями досягнення в цьому напрямку дозволили зрозуміти, що ендокринологія — це не лише та не стільки розділ клінічної або експериментальної медицини, але й загальнобіологічна теоретична дисципліна. Сьогодні клітинні та молекулярно-біологічні розділи ендокринології, імунології, онкології та нейробіології важко відокремити. Ще більшу спільність процесів, що вивчаються цими розділами науки, виявив бурхливий прогрес у розумінні внутрішньоклітинних механізмів дії гормонів і біорегуляторів. Спільність ця ґрунтується на тому, що процес перенесення регуляторної інформації з рецепторів на внутрішньоклітинні події не залежить від конкретного рецептора будь-якого гормону або іншого біорегулятора. Всі вони використовують спільні сигнальні шляхи. Будь-який із цих регуляторів запускає один або декілька з безлічі неймовірно складних внутрішньоклітинних механізмів обробки та перенесення інформації. Наразі вимагають класифікації вже не лише первинні регулятори, але й ще більшою мірою месенджери, шляхи та механізми опосередкування сигналів, які вони ініціюють у клітині.

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

## До 25-річчя НАМН України

Упродовж усіх років існування Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка (далі — Інститут) приділяє надзвичайну увагу фундаментальним проблемам ендокринології. Останніми десятиліттями детально вивчалися молекулярні механізми регуляції стероїдогенезу різними агоністами та модуляторами функції надниркових залоз. За даними досліджень сформульована нова концепція регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз, згідно з якою центральне місце в контролі біосинтезу життєво важливого гормону залоз — альдостерону — посідають іони калію. Калій не тільки є безпосереднім регулятором мінералокортикоїдної функції, але й виступає як пермісивний чинник, необхідний для реалізації ефектів інших основних агоністів кортикотропіну та ангіотензину II. Вивчено основні месенджерні системи та механізми, що передають та посилюють регуляторний сигнал іонів калію в адренкортикоцитах. Запропоновано концепцію щодо участі цАМФ-залежної,  $\text{Ca}_2^+$ /кальмодулінзалежної та  $\text{Ca}^{2+}$ /фосфоліпідзалежної месенджерних систем в опосередкуванні регуляторних ефектів усіх основних агоністів — іонів калію, кортикотропіну та ангіотензину II.

Створено концепцію участі пролактину в регуляції функції кори надниркових залоз. В адренкортикальній тканині пролактин суттєво впливає на фундаментальні метаболічні процеси, що відіграють важливу роль у забезпеченні як функції кори надниркових залоз, так і проліферації тканини: метаболізм ДНК, депонування холестерину, фосфоліпідний склад мембран адренкортикоцитів. Показано, що рецептори пролактину в адренкортикальних клітинах є об'єктом гормональної регуляції — позитивними регуляторами їх кількості є власне пролактин, а також естрогени. Водночас пролактин модулює стероїдогенний ефект АКТГ на клітинному рівні. Загалом проведені дослідження дали змогу обґрунтувати нову парадигму, що відводить значну роль пролактину у формуванні пристосовних і захисних реакцій, які здійснюються безпосередньо корою надниркових залоз.

В адренкортикоцитах реалізуються ті самі механізми месенджирів, що й у інших клітинах, але запуск і перенос сигналів та їх взаємодія мають свої особливості. Ці дослі-

дження на субклітинному та молекулярному рівнях дозволять зрозуміти надзвичайно важливі ланки патогенезу основних ендокринних захворювань, оцінити роль гормональної складової у виникненні та розвитку захворювань неендокринної природи (пухлини, серцево-судинна патологія, імунна патологія), створять теоретичні передумови для розробки раціональних методів профілактики та лікування ендокринних хвороб.

Величезне значення в ендокринології, зокрема в діабетології, мають дослідження стовбурових клітин. Стовбурові клітини — недиференційовані клітини, здатні до самовідновлення протягом тривалого часу шляхом поділу, які в певних фізіологічних або експериментальних умовах можуть диференціюватись у клітини зі спеціальними функціями.

Зараз спільно з ТОВ «Інститут клітинної терапії» в Інституті проводиться клінічне випробування клітинних і тканинних препаратів та їх комбінації для лікування ускладнень цукрового діабету (ЦД). На сьогодні достеменно встановлено, що мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) здатні мігрувати до уражених ділянок і позитивно впливати на регенерацію тканин завдяки секреції трофічних чинників і паракринних медіаторів. Цей ефект можна використовувати в лікуванні діабетичних нейропатій, мікроангіопатій і трофічних виразок нижніх кінцівок. Доправлення МСК у тканини-мішені може бути здійснено шляхом безпосереднього нанесення на рану, внутрішньом'язової, внутрішньовенної або внутрішньоартеріальної ін'єкцій. Зроблено перші кроки в застосуванні стовбурових клітин для лікування ускладнень ЦД, зокрема синдрому діабетичної стопи.

За допомогою методів молекулярної біології робляться спроби лікування експериментального діабету 1-го типу із застосуванням генної терапії. Радикальне лікування ЦД можна здійснити за допомогою генної терапії, яка здатна забезпечити синтез інсуліну в неспецифічних здорових клітинах. Клітини печінки, а можливо, й інших органів після введення в них гена проінсуліну набувають здатності синтезувати цей гормон. Разом з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України проведено експерименти із застосування генної терапії стрептозотоцин-індукованого

діабету в експериментальних тварин. Після введення діабетичним щурам і мишам гена проінсуліну встановлено істотне зниження рівня глюкози в крові, що є свідченням регресії діабету після одноразової генної терапії.

Наразі в дослідженнях генної терапії діабету не вирішеним залишається питання регуляції синтезу інсуліну. Синтез гормону в  $\beta$ -клітинах здорового організму регулюється відповідно до рівня глюкози в крові. Ця регуляція здійснюється складною системою перенесення сигналів, що активують або гальмують синтез білка. Аналіз цих сигналів, пошук шляхів перенесення інформації в клітині є одними з найважливіших напрямів фундаментальних досліджень в ендокринології. Проте вивчення властивостей стовбурових клітин і застосування генної терапії, як і багато інших напрямів сучасного наукового пошуку, ставлять нові запитання частіше, ніж дають відповіді на вже поставлені. Незважаючи на пріоритетність напрямку цих досліджень потрібно зазначити, що широке застосування таких інноваційних підходів у лікуванні діабету та інших ендокринних захворювань — це перспектива.

Проблема відновлення функції залоз внутрішньої секреції є однією з найбільш актуальних у практичній ендокринології. Застосування природних або синтетичних гормональних препаратів не завжди адекватно і в повному обсязі забезпечує гомеостаз у хворих із різними формами ендокринної патології. У практичній медицині використовується метод трансплантації тканин і клітин ендокринних залоз для терапії гіпофункціональних станів, зокрема при щитоподібних залоз. Можливість такої терапії обґрунтовано в експериментах із вивчення морфологічних ознак мікроінкапсульованої тканини при щитоподібних залоз, а також рівнів паратгормону та кальцію в крові тварин. Цю роботу було розпочато з німецькими колегами з Марбургу. Випробування методу ксенотрансплантації мікроінкапсульованої тканини тваринам зі стійким гіпаратиреозом показали цілковиту нормалізацію рівнів паратгормону та кальцію в крові.

Одним із найважливіших завдань клінічної ендокринології є пошук і впровадження в практику нових, високоефективних сполук для лікування пухлин ендокринних залоз. Тривають інтенсивні наукові розробки, що ма-

ють на меті підвищити ефективність препаратів для лікування різних видів раку, зменшити клінічно значущу концентрацію, знизити токсичність, поліпшити спосіб доправлення в організм і віднайти найефективніші комбінації з іншими канцеростатичними засобами. Щодо розробки нових підходів до лікування анапластичного раку щитоподібної залози (ЩЗ) перспективними є дослідження із застосуванням інгібіторів клітинного циклу, прозапальних ядерних чинників транскрипції, зокрема NF- $\kappa$ B.

Після аварії на ЧАЕС постала необхідність з'ясування молекулярно-біологічних особливостей радіогенного раку ЩЗ, захворюваність на який різко зросла в Україні.

Виникнення папілярної карциноми ЩЗ пов'язують насамперед із хромосомною перебудовою гена рецепторної тирозинкінази *RET*, наслідком перебудови є утворення химерних форм рецептора з конститутивно активною тирозинкіназою. Таких перебудов зараз налічують понад 10, але найпоширенішими з них є *RET/PTC1* і *RET/PTC3* транслокації.

Найважливішим відкриттям останніх років стало виявлення онкогенної мутації протеїнкінази Raf — B-Raf. Існують 3 ізоформи серин-треонінової протеїнкінази Raf — A-Raf, B-Raf і C-Raf. B-Raf домінує у фолікулярних клітинах ЩЗ і є найактивнішою серед інших ізоформ. Ця мутація трапляється приблизно в 36-70% випадків папілярної карциноми ЩЗ, переважно у відносно агресивних її підтипах. Мутація є результатом заміни тиміну на аденін у позиції нуклеотиду 1799 гена *B-RAF*.

За участі співробітників Інституту та іноземних фахівців виявлено експресію різних онкогенів (*RET*, *MET*) у пухлинах ЩЗ, що вказує на причетність цих онкогенів до розвитку високоінвазійних дитячих тиреоїдних папілярних карцином. З'ясовано, що наявність *RET/PTC* транслокацій і *B-RAF* мутацій пов'язано з віком пацієнта та структурними особливостями папілярної карциноми. За короткого латентного періоду папілярним карциномам були більш притаманні *RET/PTC3* транслокації та відсутні *B-RAF* мутації. Зі збільшенням латентного періоду та віку оперованих пацієнтів відбулися зміни. Переважали пухлини папілярного варіанта, відсоток випадків із *RET/PTC3* транслокаціями знизився, підвищився

## До 25-річчя НАМН України

відсоток випадків із *RET/PTC1* транслокаціями. Якщо взяти до уваги, що діти і підлітки на час Чорнобильської катастрофи сьогодні мають вік 28-46 років, то в подальшому слід очікувати на суттєве збільшення випадків папілярної карциноми з наявністю *B-RAF* мутацій. Спільно з провідними фахівцями США в галузі молекулярної генетики 2014 року проводяться широкомасштабні епідеміологічно-генетичні повногеномні дослідження радіогенних папілярних тиреоїдних карцином, видалених у пацієнтів, постраждалих унаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно зі спорадичними раками, що виникли в осіб, народжених після аварії.

Виявлено експресію онкогенів *RET*, *MET*, *p53*, *NM23* як у самих пухлинах, так і в метастатично уражених лімфовузлах, що вказує на причетність цих онкогенів до розвитку високоінвазійних дитячих тиреоїдних папілярних карцином.

Інститут є провідною установою з вивчення наслідків аварії на ЧАЕС. Недарма академік М.Д. Тронько першим з українських дослідників був удостоєний вищої премії Японії в галузі радіаційної медицини. Йому вручено міжнародну меморіальну медаль миру імені доктора Нагаї, який постраждав від наслідків американського атомного бомбардування Хіросіми й Нагасакі.

Доведено, що негативний вплив Чорнобильської катастрофи на здоров'я реалізувався насамперед у збільшенні захворюваності на рак ЩЗ в осіб, які на момент аварії були в дитячому або підлітковому віці. Якщо впродовж 1986-1989 років вона становила в середньому 0,15 випадку на 100 000 тих, хто 1986 року були дітьми, то вже 1990 року цей показник збільшився до 0,4, а 2015 року сягнув до 8,8 на 100 000 означеної популяції. Подібний зростаючий віковий тренд спостерігається й серед опромінених підлітків (на час аварії).

Зв'язок зростання захворюваності на рак ЩЗ із Чорнобильською катастрофою підтверджує й той факт, що в мешканців шести найбільш забруднених північних областей, які на момент аварії були в дитячому та підлітковому віці, рівень захворюваності впродовж 1990-2015 років залишався суттєво вищим, ніж у подібних вікових групах решти регіонів України.

Ще 1992 року в Інституті створено реєстр раку ЩЗ в осіб, які на час Чорнобильської катастрофи були дітьми та підлітками, 1996 року організовано відділення радіойодтерапії для поопераційного лікування хворих на рак ЩЗ, із 2010 року воно функціонує в збудованому сучасному спеціалізованому корпусі для проведення променевої терапії. Слід особливо підкреслити, що 86% пролікованих у цьому відділенні пацієнтів сьогодні мають стійку ремісію захворювання.

Отже, в Інституті створено повний цикл діагностики та лікування раку ЩЗ, який забезпечує передопераційну діагностику, хірургічне лікування, поопераційне ведення хворих (радіойоддіагностику та радіойодтерапію, супресивну терапію тироксином). Розроблено також лікувально-профілактичний комплекс для жінок репродуктивного віку, які в дитячому та підлітковому віці постраждали від Чорнобильської катастрофи та були прооперовані з приводу раку ЩЗ; більш ніж 600 таких жінок народили дітей.

На жаль, як засвідчують дослідження та статистика, кількість випадків раку ЩЗ продовжує збільшуватися, причому здебільшого за рахунок осіб, яким на момент аварії було 0-18 років. В усіх вікових групах основним гістологічним типом раку є папілярна карцинома.

В Інституті переглянули раніше прийняту практику органозберігаючих операцій і цілком перейшли на тотальне видалення ЩЗ у пацієнтів із радіоіндукованими карциномами, що забезпечує можливість адекватного подальшого моніторингу. Така тактика знижує ризик рецидивів порівняно з таким після органозберігаючих операцій у 3,2 раза.

Значне зростання кількості папілярних карцином ЩЗ змусило вчених усього світу зацентувати увагу на їх ретельному аналізі. Проте визначити єдиний тип структури післячорнобильських раків, за отриманими фахівцями Інституту даними, неможливо. Зі збільшенням часу змінюються структурні характеристики папілярних карцином та їх інвазійні властивості. Значно зменшується відсоток випадків із наявністю метастазів у лімфатичних вузлах ший та видалених метастазів у легенях.

Упродовж багатьох років проводиться імунний моніторинг пацієнтів різних вікових груп

із доброякісними та злоякісними новоутвореннями ЩЗ. За цей час обстежено близько 1000 хворих, багато з них — у динаміці комплексного лікування. Досліджували показники різних ланок імунної системи, що характеризують як загальну імунну реактивність організму, так і його протипухлинний потенціал. Логічним продовженням і розвитком цього напрямку стало дослідження впливу радіойодтерапії на імунну систему, результати якого дозволили визначити доцільність і розробити показання до застосування методів імунотерапії в комплексному лікуванні хворих на рак ЩЗ.

Ці дослідницькі проекти здійснюються у співпраці з ВООЗ, Комісією Європейського співтовариства, Дитячим фондом ООН (ЮНІСЕФ), установами США, Великобританії, Німеччини, Японії, Італії, Франції, Канади, Бельгії.

За підтримки ВООЗ і Дитячого фонду ООН ЮНІСЕФ науковці Інституту провели масові дослідження йододефіциту на всій території України, результати яких засвідчили, що практично немає населених пунктів із нормальним йодним забезпеченням. Наслідком нестачі йоду, як і передбачалося, стало виникнення захворювань ЩЗ. Фактично в усіх регіонах України частота зоба в дітей перевищує 5%, у деяких населених пунктах північного та західного регіонів України вона сягає 40-60%.

Характерно, що рівень споживання йодованої солі населенням України на початку третього тисячоліття був дуже низьким — від 2% до 5%. Після прийняття Державної програми профілактики йодозалежних захворювань 2002 року споживання йодованої солі зросло в 5-6 разів. Зараз воно сягає близько 20% домогосподарств. Але й цього замало. ВООЗ, ЮНІСЕФ і Міжнародною радою з ліквідації йодозалежних захворювань визначено 80-90-відсотковий необхідний рівень. На жаль, недостатнє споживання йоду не лише стало причиною захворювань ЩЗ, але й негативно позначалося на фізичному та розумовому розвитку дітей.

За безпосередньої наукової та фінансової підтримки Центру діагностики та профілактики захворювань в Атланті (США) проведено дослідження мікроелементного (йод, залізо) забезпечення харчування населення України. Лабораторіями центру здійснюється постій-

ний зовнішній контроль досліджень йодної забезпеченості в Україні, що виконуються у відділі епідеміології ендокринних захворювань, який включено до світової мережі лабораторій EQUIP із проблеми ліквідації йодного дефіциту. Ці спільні дослідження триватимуть і надалі.

Для розв'язання проблеми йодного дефіциту треба розробити відповідні законодавчу та нормативну бази, ефективні механізми їх впровадження. Академією медичних наук України подано обґрунтування для прийняття в Україні закону «Про попередження станів і захворювань, спричинених йодною недостатністю». Основними його статтями передбачається постійний моніторинг йодної забезпеченості та захворюваності населення й впровадження масової йодної профілактики шляхом вживання харчової йодованої солі. Проект закону знаходиться на розгляді у Верховній Раді.

Багато уваги в Інституті приділяється одній із найактуальніших проблем сучасної ендокринології — ожирінню, поширеність якого у світі набула характеру неінфекційної епідемії. Вивчаються питання епідеміології, патогенезу та особливостей клінічних проявів цього захворювання. Особлива увага приділяється зв'язку між ЦД2 та ожирінням, що відіграє провідну роль у розвитку інсулінорезистентного синдрому. Основний акцент робиться на розробку методів діагностики хронічних судинних ускладнень у хворих із надмірною масою тіла та ожирінням, апробацію та впровадження в практику сучасних методів лікування, оптимізацію дієтотерапії з урахуванням сучасних принципів нутриціології.

XXI сторіччя називають сторіччям інтеграції наук. Дійсно, поглиблення науки в таємниці природи привело до формування певної перебудови поглядів, спрямованих на інтеграцію наукового знання, подальшого розвитку фундаментальної науки, що є підґрунтям застосування нових підходів у клінічній ендокринології для профілактики, діагностики та лікування найпоширеніших ендокринних захворювань.

Одним з актуальних фундаментальних напрямів досліджень є ендокринологія репродуктивної системи. Запропоновано нову концептуальну модель гормонально-нейро-

## До 25-річчя НАМН України

медіаторного контролю розвитку нейроендокринних систем репродукції та адаптації. З огляду на цю концепцію доведено принципову можливість антенатальної профілактики цих розладів і обґрунтовано новий напрям превентивної нейроендокринології.

В Інституті інтенсивно ведуться наукові дослідження, присвячені актуальній фундаментальній проблемі дослідження системи імунітету в період, що передуює клінічній маніфестації ЦД. На підставі визначення титру діабет-асоційованих автоантитіл до антигенів острівців Лангерганса підшлункової залози отримано нові результати, які дозволили суттєво доповнити існуючі уявлення про патогенез ЦД1. Створено Реєстр маркер-позитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1, що налічує сьогодні понад 600 дітей віком від 8 до 15 років з обтяженою спадковістю. Доведено, що підвищення титру діабет-асоційованих антитіл до острівцевих автоантигенів — до протеїну тирозинфосфатази та декарбоксилази глутамінової кислоти й їх поєднана поява є найважливішими маркерами розвитку ЦД1. У 58,5% випадків серед нормоглікемічних дітей із діабет-асоційованими антитілами впродовж 15 років спостереження дебютував цукровий діабет. На підставі результатів проведених клініко-фундаментальних досліджень розроблено алгоритм передклінічної діагностики ЦД1, який забезпечує можливість створення нових фармакологічних препаратів, які могли би спрямовано гальмувати автоімунний процес деструкції клітин острівців Лангерганса.

Із 2012 року в Україні діє Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на ЦД2, 2014 року затверджено Уніфікований протокол надання допомоги дорослим хворим на ЦД1, у розробці яких безпосередню участь брали фахівці Інституту. Залишається актуальним питанням функціонування реєстру хворих на ЦД. Необхідно забезпечити спільну участь установ НАМН і МОЗ України в керівництві реєстром і спільному використанні даних для аналізу перебігу та лікування ЦД в Україні.

Вітчизняними науковцями та клініцистами проведено передклінічне вивчення цілої низки лікарських засобів, які впроваджено в промислове виробництво (хлоридан, вілозен, бетазин,

дийодтиронін, лапатка біла, L-тироксин, йодид, гліклазид тощо).

Заслужують на увагу науково-прикладні розробки, спрямовані на лікування ЦД. Сформульовано концепцію контррецепторних і контрінсулінових механізмів розвитку ЦД2, розроблено принципово нові методи виділення специфічних чинників, які зумовлюють цей процес. Розроблено діагностичну тест-систему для визначення антитіл до інсуліну в крові хворих.

Останнім десятиріччям обґрунтовано концепцію формування «метаболічних фенотипів» як вагомих чинників розвитку ЦД і серцево-судинних ускладнень. Розвинуто положення про епігенетичне їх формування. Доведено значення гіперінсулінемії у виникненні ЦД2 і його ускладнень, а також отримано пріоритетні дані щодо ролі стероїдних гормонів у його розвитку та перебігу. Висунуті положення можуть становити підґрунтя для розробки більш диференційованих методів фармакологічної корекції виявлених порушень. Окрім того, обґрунтовано введення таких нових для діабетології понять, як «інсулінорезистентна хвороба», «біом діабетології» та «глюкозосенситайзери». У зв'язку з відкриттям «білкової спадковості» та «конформаційних захворювань» запропоновано нові можливі механізми розвитку ЦД2 й обґрунтовано необхідність перегляду деяких принципів фармакотерапії цього захворювання. Досліджено цукрознижувальні властивості похідних гамма-аміномасляної кислоти, борадамантану та аміноадамантану. Вивчено метаболізм негемового заліза на тлі ЦД2.

Розроблено контрольно-аналітичну документацію на високоякісні інсуліни відповідно до світових стандартів і докладено чимало зусиль для створення вітчизняного виробництва цих препаратів на ВАТ «Фармак» та ЗАТ «Індар». Обґрунтовано недостатність оцінки якості препаратів інсуліну лише на підставі клінічних даних про їх гіпоглікемічну дію та необхідність проведення комплексної оцінки їх властивостей. Уперше в Україні сформульовані поняття про «біосиміляри». Докладено багато зусиль до впровадження в Україні регламентуючих положень FDA, згідно з якими в оцінці якості цукрознижувальних препаратів недостатньо розглядати

лише їх терапевтичну активність, на яку орієнтуються лікарі у своїй практичній діяльності, а необхідно обов'язково враховувати можливі довгострокові побічні ефекти. Обґрунтовано застосування фармакологічних проб у клінічній ендокринології, узагальнено численні відомості про властивості солодких речовин і цукрозамінників, сформульовано рекомендації щодо їх застосування у хворих на ЦД.

Унікальність наукової діяльності в галузі ультразвукової та функціональної діагностики — в об'єднанні зусиль фахівців різних напрямів, які, використовуючи різні методи (ехографічні, цитологічні, радіологічні), вирішують спільне завдання виявлення особливостей раку ЩЗ і його метастазів, на підставі чого можна прогнозувати його перебіг і розробляти адекватні заходи профілактики порушень серцево-судинної та репродуктивної систем пацієнтів.

Серед досягнень у цьому напрямі слід виділити такі. За результатами зіставлення ехографічних ознак із даними цитологічного та гістологічного досліджень визначено ультразвукові характеристики, які дозволяють досить точно диференціювати злоякісні новоутворення ЩЗ від доброякісних, а також встановлювати природу лимфовузлів (метастаз або доброякісна лімфаденопатія). Крім того, проводиться визначення ультразвукових характеристик регіональних метастазів раку ЩЗ після проведення хірургічного лікування залежно від чутливості до радіойодтерапії.

Розробляються нові методи диференційної передопераційної цитологічної діагностики новоутворень ЩЗ на підставі вивчення субклональної структури епітелію пунктатів і нових методів морфометричного дослідження асиметрії ядер клітин. Саме дослідження субклональної структури пухлин ЩЗ, спрямовані на визначення інвазійних субклонів на матеріалі тонкогілкових пункційних біопсій, є підґрунтям нової концепції передопераційної цитологічної діагностики злоякісних новоутворень. Уперше виявлено особливі субпопуляції тиреоцитів у пунктатах, які можна використовувати як надійний маркер злоякісного характеру пухлини (специфічність і позитивна передбачлива цінність становили 100%).

Розроблено технології комп'ютерного аналізу асиметрії ядер тиреоцитів із матеріалу

пункційних біопсій, які дозволяють встановлювати діагноз папілярної карциноми з точністю 95%. Подальша автоматизація процесу морфометрії дозволить застосовувати цей метод як скринінговий для папілярного раку ЩЗ. Створено також українську телекомунікаційну мережу WEB-консультацій цитологічних препаратів пункційних біопсій новоутворень ЩЗ.

Уперше розроблено методи передопераційного моніторингу радіюдрезистентних метастазів папілярного раку ЩЗ на підставі визначення цитокератину № 17 у первинних пухлинах та експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів, виявлених у поопераційний період. Ці методи дозволяють прогнозувати ефективність радіойодтерапії та поведінку папілярних карцином на передопераційному етапі ще перед використанням радіойоду. Проводяться дослідження особливостей субклональної структури метастазів папілярного раку ЩЗ, а також рецидивуючих папілярних карцином із повторним метастазуванням з метою виявлення фенотипів популяції тиреоцитів, асоційованих з агресивною поведінкою та радіюдрезистентністю папілярних карцином.

Уперше проведено дослідження змін ехографічної структури молочних залоз та органів малого таза в жінок із регіонарними метастазами папілярного раку ЩЗ у довгостроковому спостереженні, на підставі чого розробляються заходи профілактики встановлених патологічних змін.

На підставі багаторічних досліджень і значного власного досвіду сформульовано алгоритм діагностики та лікування інциденталом надниркових залоз, в основі якого лежить комп'ютерна оцінка фенотипу пухлини та визначення злоякісного потенціалу. Розроблено методи гормональної діагностики субклінічних форм ендокринної патології — синдрому Іценка — Кушинга, альдостеронізму, малосимптомної феохромоцитомі. Впроваджено сучасні методики оперативного лікування пухлин надниркових залоз із застосуванням ендоскопічного та заочеревинного мінімально інвазійних доступів.

Одним із важливих завдань, що стоять перед клінічною онкологією й ендокринологією, є створення та впровадження в практику нових високоефективних сполук для лікування

## До 25-річчя НАМН України

злюкисних пухлин і пошук посилення ефективності препаратів, що вже використовуються. Флутамід — перший нестероїдний антиандроген, впроваджений у медичну практику, який сьогодні під назвою Флутафарм випускає ВАТ «Фармак». В експериментальних і клінічних дослідженнях спільно з Інститутом урології НАМН України вивчено вплив препарату у режимах моно- та комбінованої гормонотерапії на ендокринну систему, нормальну та малігнізовану тканину передміхурової залози. Теоретично обґрунтовано концепцію оптимальної андрогенної блокади в лікуванні хворих на рак передміхурової залози, запропоновано та впроваджено в онкоурологічну практику оригінальний метод низькодозової естроген-антиандрогенної терапії цієї хвороби.

Показано супресивний вплив цитокиноподібного поліпептиду ЕМАР II, синтезованого в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України, на ріст аденокарциноми простати людини, трансплантованої мишам. Досліджено здатність поліпептиду ЕМАР II, отриманого шляхом генно-інженерних технологій, флутаміду та їх комбінацій гальмувати ріст аденокарциноми простати людини та андрогензалежні процеси в передміхуровій залозі. Одержано нові дані про механізми дії ЕМАР II, зокрема щодо його здатності гальмувати андрогензалежні процеси в передміхуровій залозі — ангіогенез і проліферацію епітелію. Ці ефекти посилюються з додаванням флутаміду. Уперше доведено антиангіогенну та проапоптичну дію ЕМАР II в нормальній тканині простати щурів і протипухлинні та проапоптичні ефекти в аденокарциномі простати людини.

Останніми роками в Інституті досліджували вплив поліпептиду ЕМАР II, наночастинок золота та їх комплексів на тканини і клітини раку простати людини в умовах андрогенної стимуляції з метою вивчення їх протипухлинної активності. Актуальність таких досліджень полягає в необхідності з'ясування фундаментальних біологічних властивостей поліпептиду ЕМАР II і золотовмісних нанобіокомпозитів, які можуть бути використаними для підвищення ефективності лікування онкологічних захворювань, зокрема раку простати. Також проведено тестування протипухлинної активності ЕМАР II, наночастинок золота та їх комплексів в умовах окремого та комбінованого застосу-

вання в мишей із гетеротрансплантатами раку передміхурової залози людини. Результати дослідження довели здатність ЕМАР II і нанозолота, а також їх сумісного застосування у знижених дозах гальмувати ріст ксенографтів аденокарциноми простати людини, впливати на процеси проліферації та апоптозу в малігнізованій тканині простати. Отримані дані мають становити підґрунтя для розробки рекомендацій і створення нових нанобіокомпозитів для лікування раку передміхурової залози.

Оскільки фармакотерапія раку ШЗ, насамперед найбільш агресивної анапластичної карциноми, сьогодні є малоефективною, необхідним є продовження пошуку нових засобів і підходів до лікування цієї патології. Серед активних сучасних сполук увагу привертають таксани, дослідження властивостей яких проводяться за участю японських колег. Вивчаються можливості застосування цих препаратів для лікування хворих на анапластичний рак ШЗ і пухлини надниркових залоз. Показано, що клітини анапластичного та фолікулярного раку ШЗ *in vitro* є чутливими до низьких концентрацій таксанів. Окрім того, таксани впливають переважно на пухлинні клітини, менше ушкоджуючи нормальні. Подібні ефекти таксанів спостерігаються і в пухлинах надниркових залоз. Ці дані свідчать про перспективність використання паклітакселу та, надто, доцетакселу для лікування анапластичного раку ШЗ, оскільки препарат вибірково викликає загибель пухлинних клітин. Цей важливий факт пояснюється тим, що таксани діють на мікротрубочки, які беруть участь у поділі клітини, а ракові клітини діляться значно інтенсивніше, ніж нормальні. Досліди на мишах, яким було трансплантовано клітини раку ШЗ, показали, що паклітаксел сам по собі та в комбінації з опроміненням пухлини низькими дозами радіації (0,5-5 Грей) приводить до значного зменшення об'єму пухлини або до цілковитого її зникнення. Отже, таксани, надто в комбінації з іонізуючою радіацією, інгібіторами клітинного циклу (росковітин) та інгібіторами NF-κB, є перспективними препаратами для лікування пухлин ШЗ.

Впровадження в клінічну практику цілої низки фармакологічних засобів (аналогів соматостатину, антагоністів рецепторів гормону росту та допамінових рецепторів) дозволило

майже в половині випадків отримати позитивні результати лікування аденом гіпофіза, хоча ще 5-8 років тому безальтернативним методом було нейрохірургічне лікування, що, крім вкрай тяжкої травматичності, призводило до великої кількості рецидивів. Розвиток фармакологічних засобів сприяв тому, що такі аденоми гіпофіза, як пролактиноми, стали протипоказанням для нейрохірургічного або рентгенологічного лікування як першої ланки терапії. Розробка комбінованих терапевтичних підходів, спрямованих на всі ланки патогенезу (гіпофіз, гіпоталамус, периферичні залози), сприяє максимальній ефективності лікування, що посуває в цілій низці випадків хірургічні втручання та опромінення на другий план.

Також для сучасної клінічної ендокринології перспективним є розвиток новітніх технологій. Застосування високочастотної електрозварювальної технології в хірургії ендокринних залоз дозволяє підвищити ефективність практично всіх видів хірургічних операцій. Окрім загальнохірургічних переваг, застосування високочастотної електрозварювальної технології в ендокринній хірургії дозволяє також значно знизити об'єм інтраопераційних крововтрат, зменшити тривалість хірургічних втручань, уникнути розвитку інтра- та поопераційних ускладнень, забезпечити надійну онкологічну радикальність, знизити травматичність втручань і поліпшити поопераційну реабілітацію пацієнтів.

Розроблено методи ранньої діагностики та лікування різних форм затримки росту та гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції. Уперше в Україні визначено роль греліну в патогенезі низькорослості та дисфункції гіпоталамуса в дітей і підлітків. Показано, що ожиріння на тлі дисфункції гіпоталамуса в дітей і підлітків супроводжується низьким рівнем греліну та високим рівнем лептину в плазмі крові. Незалежно від статі в дітей і підлітків гіперлептинемію та гіпогрелінемію значною мірою пов'язано зі ступенем та формою ожиріння. За вісцеро-абдомінальної форми ожиріння порівняно з глютео-феморальною зафіксовано істотно нижчий рівень греліну. Вміст греліну визначається характером порушень харчової поведінки, ступенем ожиріння та рівнями лептину й інсуліну в крові. Виявлені взаємозв'язки греліну та лептину переважно за абдомінального ожиріння

свідчать про вплив гіперлептинемії на формування та прогресування синдрому інсулінорезистентності й пов'язаних із ним захворювань.

Уперше в Україні створено реєстр пацієнтів із соматотропною недостатністю. Розроблено методи ранньої діагностики та профілактики наслідків тривалого дефіциту гормону росту. Визначено наявність тісного взаємозв'язку між системою ростових чинників і чинниками кардіоваскулярного ризику у хворих на соматотропну недостатність із маніфестацією в дитинстві, обґрунтовано необхідність продовження терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) з метою профілактики серцево-судинної патології та передчасної смерті пацієнтів із дефіцитом гормону росту. Уперше в Україні здійснено комплексне дослідження стану фізичного та статевого розвитку дітей і підлітків з ендокринною патологією, визначено механізми формування низькорослості на тлі різних ендокринних захворювань, визначено поширеність соматотропної недостатності серед дітей і підлітків України. На відміну від дітей, хворих на гіпофізарний нанізм, діти із затримкою росту родинно-конституціонального генезу мають нормальні рівні інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) як у передпубертатний, так і в пубертатний період, що може бути використано як допоміжний метод диференційної діагностики гіпофізарного нанізму та родинно-конституціональної затримки росту. Виявлено обмежені резерви секреції ГР і порушення нічного спонтанного викиду соматотропіну в дітей із родинно-конституціональною низькорослістю, що призводить до затримки росту. Доведено роль часткової недостатності ГР і зниження рівнів ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 в механізмі виникнення низькорослості в дітей із нецукровим діабетом. Уперше визначено суттєво підвищені рівні ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 в крові дітей із центральним передчасним статевим розвитком і вірогідне зниження цих показників на тлі лікування аналогами гонадотропін-релізинг гормону (аЛГ-РГ). Підвищення рівня ІЧР-1 та інсуліну на тлі зниження рівня ІЧР-3Б-3 сприяє досягненню нормального або високого зросту хворими на гіпоталамічний синдром пубертатного періоду. Порушення статевого дозрівання супроводжуються підвищенням базального рівня пролактину, а в хлопчиків — ще й зниженням рівня ЛГ на тлі нормального вмісту ФСГ і тестостерону.

## До 25-річчя НАМН України

Встановлено, що в патогенезі низькорослості в дітей, хворих на вроджений гіпотиреоз, поряд із різкою нестачею тиреоїдних гормонів, значну роль відіграє порушення секреції ГР і ГЧР-1. Замісна терапія тироксином вже на першому році лікування приводить до значного, але неповного відновлення темпів росту хворого та нормалізації рівнів ГР і ГЧР-1. Встановлено, що причиною низькорослості дітей із гіперкортицизмом є насамперед гіперкортизолемія та зниження спонтанної й стимульованої секреції ГР. Темпи росту хворого поліпшуються після нормалізації рівня кортизолу, незважаючи на те, що секреція ГР може залишатися зниженою.

Уперше встановлено, що виражену затримку росту в дітей із псевдогіпопаратиреозом зумовлено вірогідним зниженням стимульованого рівня ГР і рівнів ГЧР-1 та ГЧР-3Б-3 за наявності надлишку маси тіла та прискореного статевого дозрівання. Зниження стимульованого рівня ГР спостерігається в дітей, у яких гіпопаратиреоз є складовою частиною аутоімунного поліендокринного захворювання 1-го типу. Опрацьовано оптимальні схеми терапії низькорослості в дітей і підлітків із хромосомною та генетичною патологією.

Обґрунтовано доцільність використання комбінованого лікування (рГР та аЛГ-РГ) дітей і підлітків із низькорослістю та незадовільним прогнозом кінцевого зросту. Для поліпшення фінального зросту пацієнта за виникнення ознак передчасного/раннього статевого дозрівання рекомендовано комбіновану терапію препаратами рГР та аЛГ-РГ.

Розроблено клінічні, гормональні та генетичні діагностичні критерії синдрому біологічно неактивного гормону росту, ідіопатичної низькорослості, низькорослості внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку.

На підставі вивчення гормональних показників визначено вплив тривалої терапії препаратами рГР на стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової систем (зниження функції ЩЗ і рівня кортизолу в крові) у дітей із соматотропною недостатністю, що доводить необхідність постійного моніторингу рівнів цих гормонів у таких хворих упродовж лікування.

Розроблено та апробовано нову методику прогнозування ефективності терапії рГР у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю, визначено предиктори ростової від-

повіді на терапію рГР за базальними показниками, обґрунтовано доцільність прогнозування ростової відповіді за 1-й рік терапії рГР у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю ще перед початком лікування, розроблено прогностичну таблицю ростової відповіді за базальними ауксологічними, біохімічними та гормональними показниками. Доведено, що рівень ГЧР-1 у хворих на соматотропну недостатність є не лише діагностичним, а й прогностичним критерієм ефективності лікування рГР.

Вивчено порушення вмісту есенціальних мікроелементів та його роль у патогенезі ендокринопатій у дитячому та підлітковому віці, розроблено методи комплексної терапії та профілактики цих порушень.

Вивчено особливості генотипу в дітей і підлітків із ЦД1 і патологією росту за наявності коморбідних аутоімунних станів (целиакії, аутоімунного тиреоїдиту тощо), розроблено методику вчасної діагностики коморбідної патології в дітей із ЦД1.

Вивчено динаміку клініко-імуних показників у дітей і підлітків із уперше виявленим ЦД1 у процесі лікування.

В Інституті проводяться унікальні дослідження стану репродуктивного здоров'я чоловіків із різними формами ендокринопатій. Результати свідчать про високу частоту порушень еректильної функції в чоловіків із ЦД2 та її зростання за приєднання коморбідних захворювань — ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії. Тестостерон-дефіцитний стан розвивається в половини чоловіків із ЦД і статевими розладами. Радіонуклідні дослідження стану кровотоку в статевих органах у таких чоловіків із введенням вазоактивного препарату показали зниження кровонаповнення статевого члена. Для визначення адекватного й ефективного лікування проводиться структурний аналіз статевих розладів за квантифікаційною шкалою сексуальної формули чоловіка з визначенням стержневого синдрому. Впроваджено функціональні проби з хоріонічним гонадотропіном і флутафармом, що дає можливість уточнювати локалізацію ураження різних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи. Розроблено принципи лікування статевих порушень у чоловіків із ЦД2 з урахуванням патогенетичних особливостей перебігу захворювання. Проводяться дослідження стану сперматогенезу

та особливостей його ендокринної регуляції в чоловіків із РЩЗ, які отримують радіоїодтерапію. Отримано дані про негативний вплив радіоїодтерапії на ступінь фрагментації ДНК сперматозоїдів, що є універсальним маркером оксидативного стресу. Розроблено та впроваджено в клінічну практику сцинтиграфію надниркових залоз зі  $^{131}\text{I}$ -холестерином, проводиться вивчення функції нирок, печінки, серця та стану периферичних судин — трансвенозна деструкція надниркових залоз у лікуванні хвороби Іценка — Кушинга, визначення швидкості секреції та кінетики кортикостероїдів, впливу радіоактивного йоду на структурно-функціональний стан ендокринних клітин і пошук можливих способів профілактики пострадіаційної патології. Розроблено спосіб радіонуклідної діагностики стану нирок і запальних процесів суглобів та/або кісток у хворих на ЦД.

**Перспективами розвитку фундаментальних і клінічних досліджень з ендокринології є:**

- вивчення механізмів дії гормонів на рівні рецепції та пострецепторного перенесення й посилення регуляторних сигналів агоністів, з'ясування комплексних трансрегуляторних впливів сигнальних систем;
- розробка новітніх технологій лікування ЦД і його ускладнень із застосуванням стовбурових клітин і генної терапії;
- пошук молекулярних і генетичних чинників, асоційованих із підвищенням схильності до захворювання на ЦД1 і ЦД2;
- вдосконалення технології трансплантації тканин і клітин ендокринних залоз (щитоподібної, прищитоподібних, надниркових) у терапії їх гіпофункціональних станів, розробка новітніх методик відновлення рівня інсуліну шляхом трансплантації інкапсульованих бета-клітин підшлункової залози;
- експериментальне обґрунтування комбінованого застосування ЕМАР II з чинником некрозу пухлин і нестероїдними антиандрогенами для лікування злоякісних пухлин передміхурової залози, створення лікарського засобу на основі рекомбінантного білка ЕМАР II;
- розробка новітніх методів запобігання розвитку та прогресуванню мікро- та макросудинних, неврологічних ускладнень ЦД на підставі розкриття патогенетичних механізмів формування цих уражень;
- розробка ефективних медикаментозних і хірургічних методів лікування хворих на ЦД, ускладнений ішемічною хворобою серця;
- вивчення вікових особливостей проявів ЦД та іншої ендокринної патології;
- створення державних центрів профілактики та лікування синдрому діабетичної стопи та діабетичної ретинопатії;
- відкриття державного центру з навчання дітей і дорослих, хворих на ЦД;
- дослідження впливу радіоїоду на систему імунітету з метою розробки методів профілактики та відновлення імунних пошкоджень за умов радіаційного опромінення;
- розробка та впровадження в практику дитячої ендокринології молекулярно-генетичних методів діагностики та диференційної діагностики форм затримки росту та гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції, патології статевих залоз;
- вивчення особливостей ендокринної регуляції репродуктивної системи та розробка науково обґрунтованих методів корекції порушень її функціонування;
- розробка комплексних підходів до лікування онкологічної ендокринної патології: застосування поряд із хірургічним втручанням і радіоїодтерапією інгібіторів тирозинкіназ, різних лікарських форм хлоритану,  $^{123}\text{I}$ -MIBG та інших засобів поліхіміотерапії та променевого лікування;
- постійний моніторинг йодного забезпечення в різних регіонах України;
- створення загальноукраїнського реєстру відносно рідкісних ендокринних патологій (аденом гіпофіза, адренокортикального раку, МЕН-синдромів, нецукрового діабету тощо).

За результатами 25-річної роботи Інституту в складі НАМН України співробітниками опубліковано 167 монографій, підручників і посібників, понад 4 тис. статей, зроблено близько 3000 доповідей на вітчизняних і міжнародних симпозиумах, з'їздах, конференціях.

Ми з оптимізмом дивимося в майбутнє, натомість аби забезпечити перспективи розвитку медичної науки, держава повинна кардинально змінити на краще своє ставлення до неї. Насамперед йдеться про матеріально-технічне та фінансове забезпечення наукових установ і створення відповідних умов для творчої праці.

# Створення бази даних Українсько-Американського проекту «Репродуктивні ефекти опромінення in utero в результаті аварії на Чорнобильській АЕС у йододефіцитних регіонах України»

М.Д. Тронько<sup>1</sup>,  
І.П. Пастер<sup>1</sup>,  
Г.А. Замотаєва<sup>1</sup>,  
О.В. Лапікура<sup>1</sup>,  
М. Hatch<sup>2</sup>,  
K. Mabuchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>2</sup> National Cancer Institute, США

**Резюме.** Унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС значна частина населення України зазнала опромінення радіоактивним йодом-131. Існує істотний брак даних щодо побічних ефектів пренатального радіаційного опромінення на перебіг і результат вагітності, а також на розвиток дитини. У статті наведено детальний опис методології проведення епідеміологічного дослідження чітко сформованої когорти (n=2582) опромінених in utero дітей та їх матерів з індивідуальними оцінками дози йоду-131 на щитоподібну залозу. Суб'єкти когорти мешкали в трьох областях України, які характеризуються слабкою та помірною йодною недостатністю. Ми провели пошук і ретроспективний аналіз первинної медичної документації щодо перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених, що зберігається в місцевих медичних закладах. За результатами цієї роботи було створено базу даних, яка містить інформацію про 2001 пару «матір-дитина». Основною метою подаль-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@ukr.net

© М.Д. Тронько, І.П. Пастер, Г.А. Замотаєва, О.В. Лапікура, М. Hatch, K. Mabuchi

шого аналізу буде вивчення зв'язку між індивідуальною дозою на щитоподібну залозу плода та репродуктивними наслідками, а також впливу терміну вагітності на час опромінення, йодної забезпеченості матері тощо. Створена база даних надає унікальну можливість отримати важливу інформацію про можливі несприятливі наслідки радіаційного опромінення для репродуктивного здоров'я в разі викидів радінуклідів у довкілля.

**Ключові слова:** аварія на Чорнобильській АЕС, Українсько-Американський проект In Utero, перебіг вагітності і пологів, розвиток плода і новонародженого, база даних.

26 квітня 1986 року внаслідок аварії на четвертому реакторі Чорнобильської АЕС (ЧАЕС) у довкілля потрапила значна кількість радіоактивних речовин. Приблизно 1760 ПБк ( $50 \times 10^6$  Ки) припадало на ізотопи надто небезпечного для організму людини радіоактивного йоду (радіойоду), який інтенсивно накопичується в щитоподібній залозі (ЩЗ) і може призвести до порушення в її роботі. Найчутливішою до негативного впливу радіойоду є ЩЗ дітей і підлітків [1], що спричинило серед цього контингенту значне збільшення кількості випадків захворювання на рак ЩЗ [2]. Оцінка біологічного ризику від радіойоду є вкрай важливою для системи охорони здоров'я через подальше медичне використання йоду-131, а також через вельми значну частку радіойоду в структурі радінуклідних викидів під час ядерних аварій або ядерних вибухів.

Для детальнішого вивчення медико-біологічних ефектів іонізуючого опромінення під час аварії на ЧАЕС на стан тиреоїдної системи застосовуються спеціальні епідеміологічні дослідження, які протягом тривалого часу активно проводяться на радіоактивно забруднених територіях Білорусі, Росії та України. Наймасштабнішими епідеміологічними (когортними) дослідженнями патології тиреоїдної системи після аварії на ЧАЕС як за розміром території проведення, так і за кількістю учасників обстеження є Білорусько-Американський і Українсько-Американський тиреоїдні проекти [3, 4].

Детальну інформацію про спільний Українсько-Американський «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» наведено в попередніх публікаціях [5-7]. Показано, що діти і підлітки, які зазнали опромінення радіойодом, ма-

ють підвищений ризик раку та доброякісних вузлів ЩЗ [2].

Плід у пренатальний період є також радіочутливим, а ембріональна ЩЗ може накопичувати радіойод із кровотоку матері. Аби оцінити ризик захворювання ЩЗ у тих, хто зазнав опромінення в пренатальний період, було розпочато виконання Українсько-Американського проекту «Репродуктивні ефекти опромінення in utero в результаті аварії на Чорнобильській АЕС у йододефіцитних регіонах України» (далі — Проект).

Об'єктом дослідження були 2582 пари «матері-дитина». Матері були вагітними на момент аварії на ЧАЕС і народили живих дітей у період із 26 квітня 1986 року до 31 березня 1987 року. Діти пройшли два стандартизованих скринінгових обстеження стану ЩЗ 2003-2006 роками (1-й цикл) і 2012-2015 роками (2-й цикл) відповідно до протоколу Українсько-Американського тиреоїдного проекту. Матері як респонденти заповнили опитувальник із дозиметрії для реконструкції доз пренатального опромінення та оцінки дозового навантаження на ЩЗ плода. Результати аналізу залежності «доза-відповідь» дозволяють припустити, що опромінення радіойодом in utero збільшує ризик виникнення карциноми ЩЗ приблизно через 20 років після аварії на ЧАЕС [8].

На жаль, до цього часу питання впливу пренатального радіаційного опромінення на перебіг вагітності та пологів, а також на розвиток плода та новонародженого залишається недостатньо вивченим. Наразі інформація про репродуктивні ефекти опромінення in utero ґрунтувалася на спостереженнях осіб, які вижили після атомного бомбардування в Хіросімі та Нагасакі 1945 року та в яких спостерігалися розумова відсталість, зниження ко-

## До 25-річчя НАМН України

ефіцієнта інтелекту, зменшення окружності голови та антропометричних показників [9]. Натомість ці ефекти пов'язано з гострим опроміненням відносно високими дозами зовнішнього  $\gamma$ -опромінення, що суттєво відрізняється від тривалого опромінення інкорпорованими радіонуклідами внаслідок аварії на ЧАЕС.

Окрім цього, значні території навколо ЧАЕС характеризуються легкою або помірною йодною недостатністю, що може вплинути на поширеність зоба, вузликів і дисфункції ЩЗ [10]. Так, 1998-2000 роками і 2001-2003 роками (перед і після початку Державної програми профілактики йодозалежних захворювань) у 11 926 суб'єктів когорти Українсько-Американського тиреоїдного проекту встановлено збільшення середньої концентрації йоду в сечі в більш пізній період порівняно з попереднім (47,5 мкг/л, 95% довірчий інтервал 46,5-48,9 мкг/л проти 41,7 мкг/л, 95% довірчий інтервал 40,4-42,5 мкг/л), але рівень залишався в діапазоні дефіциту йоду легкого та середнього ступеня згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я [10].

Також йодна недостатність могла підвищити надходження радіойоду в організм матері [11, 12], збільшити дозове навантаження на ЩЗ матері та плода і, як наслідок, спричинити функціональні порушення з розвитком побічних наслідків [10, 13].

Для вивчення цього питання було прийнято рішення провести ретроспективний аналіз пренатальної, пологової та неонатальної медичної документації учасників Проекту, опромінених *in utero* і з індивідуальними дозовими оцінками на ЩЗ (середнє значення — 120 мГр проти 10 мГр у контрольній групі, діапазон — 0-3230 мГр) [8]. Кумулятивну дозу йоду-131 на ЩЗ плода, а також дози на цей ендокринний орган за конкретний триместр із ретельним розмежуванням пренатальної та будь-якої постнатальної компоненти оцінювали для кожної дитини окремо [14]. Також зібрано дані про рівень стабільного йоду в сечі дитини на момент скринінгового обстеження 2003-2006 роками.

**Мета роботи** — створити базу даних про перебіг вагітності та пологів у жінок, а також про розвиток плода та новонародженого, які внаслідок аварії на ЧАЕС були опроміненими радіойодом під час вагітності та у внутрішньо-

утробному стані та мешкали на радіаційно забрудненій території з різним ступенем йододефіциту.

### Протокол дослідження

Протокол Проекту розроблено українськими та американськими співвиконавцями 2011 року. Цей документ відображає наукові засади та цілі Проекту, обговорює методи отримання й обробки медичної інформації та містить ключові аспекти виконання Проекту. Протокол Проекту — це основний документ для всіх співвиконавців Проекту, він був підґрунтям для розробки операційного керівництва.

### Стандартизація процедури отримання інформації

Процедура отримання медичної інформації про перебіг вагітності та пологів у жінок, а також про розвиток плода та новонародженого є досить стандартизованою за рахунок розробки спеціального операційного керівництва, в якому деталізовано всі аспекти отримання інформації, та використання під час аналізу формалізованих форм.

### Операційне керівництво

Метою створення операційного керівництва було забезпечення документування всіх процесів дослідження. Передбачалося, що цим керівництвом як джерелом інформації зможуть користуватися всі виконавці Проекту. Керівництво складено таким чином, що будь-який виконавець Проекту може легко ідентифікувати розділи, в яких описано процеси, необхідні для виконання певного завдання. Операційне керівництво складається з розділів: «Введення в дослідження», «Мета та структура», «Визначення досліджуваної когорти», «Процеси, пов'язані з пошуком медичної документації», «Управління даними» тощо.

У додатку до операційного керівництва містяться форми реєстрації даних про перебіг вагітності та інструкції з їх використання, а також зразки інших матеріалів дослідження (листи для запиту інформації, журнали та форми реєстрації, звіти тощо).

«У процесі виконання пілотної фази Проекту операційне керівництво було оновлено з урахуванням поточних потреб і зауважень»

### Структурні підрозділи та їх взаємодія

Для успішного виконання Проекту з числа

співробітників ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було організовано такі структурні підрозділи: центр координації даних, центр обробки даних, епідеміологічна група та група лікарів-гінекологів (рис. 1).

Центр координації даних забезпечує функціонування центральної бази даних Проекту, координує взаємодію його структурних підрозділів, підтримує основні інформаційні потоки між виконавцями Проекту, формує списки суб'єктів когорти для пошуку медичної документації, реєструє медичні форми та журнали реєстрації, контролює повноту та якість пошуку медичної документації, формує та супроводжує аналітичні бази даних Проекту, які використовуються для оперативного управління, підготовки звітів і наукових публікацій.

Центр обробки даних, функції якого виконує Louise Hamilton Kyiv Data Management Center of the University of Illinois at Chicago, розробляє спеціалізований програмний ін-

струментарій для автоматизації окремих процесів, реалізує комп'ютерне введення комплектів медичної документації безпосередньо до бази даних Проекту, реєструє помилки заповнення форм для викопіювання, розробляє рекомендації з мінімізації помилок під час внесення інформації до форм і вдосконалення процедур контролю якості, готує звіти тощо.

Епідеміологічна група здійснює комунікацію з керівництвом медичних закладів, проводить пошук, ідентифікацію та контроль місцезнаходження і переміщення первинної медичної документації, проводить інструктаж архіваріусів медичних закладів, організує та контролює результати їх роботи, забезпечує надходження медичної документації на обробку тощо.

Група лікарів-гінекологів проводить перенесення даних із первинної медичної документації до «Форми для викопіювання даних дослідження когорти In Utero», а також складає відповідне резюме.



Рис. 1. Схема взаємодії структурних підрозділів Проекту.

### Основні етапи збирання первинної медичної документації

У протоколі Проекту передбачено пілотну фазу його виконання з метою з'ясування наявності необхідної первинної медичної документації в медичних закладах за місцем мешкання матерів за період із 25 квітня 1986 року до 31 березня 1987 року, а також проведення тестового пошуку даних про вагітність і пологи 5 матерів у кожному регіоні та 50 матерів у реєстрі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Перед початком роботи було отримано офіційний дозвіл Міністерства охорони здоров'я України на доступ до відповідної медичної документації. На пілотній фазі виконання Проекту керівникам медичних закладів, на території обслуговування яких мешкали 10 або більше матерів, було надіслано офіційні листи з проханням відстрочити знищення архівних матеріалів за період із квітня 1986 року до березня 1987 року, інструкції про порядок пошуку первинної медичної документації для суб'єктів когорти, а також по 5 списків із 5 матерів у кожному, що їх було сформовано методом випадкової вибірки. У Бердичівський район Житомирської області, Козелецький та Прилуцький райони Чернігівської області було надіслано по 2 комплекти списків, оскільки в цих районах функціонували по 2 великі медичні заклади з пологовими відділеннями (центральна районна лікарня та міська лікарня).

Також пошук даних виконували шляхом зіставлення даних когорти та електронного реєстру ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», який містить 3836 записів реєстру вагітностей і пологів або інформацію про 13 093 вагітності та пологи в жінок, які були евакуйованими або мешкали в радіаційно забруднених регіонах Житомирської, Київської та Чернігівської областей, за період 1986-1996 років, зокрема 2916 записів за період із 26 квітня 1986 року до 31 березня 1987 року.

Зіставлення виконували по 10 персональним даним вагітної жінки та дитини, а саме: прізвище, ім'я та по батькові матері; день, місяць і рік народження матері; день, місяць і рік народження дитини; район мешкання матері на момент пологів. Усі зв'язки з цілковитою узгодженістю прізвища, адреси та дати

народження розглядали як істинні, а незначні відмінності в датах народження уточнювали шляхом звіряння з додатковими джерелами інформації. Зв'язки з розбіжностями елементів прізвища, адреси та дати народження було визначено як помилкові. Зв'язки з розбіжностями лише в адресі вважали ймовірними, а розбіжності в адресі та даті народження розглядали як можливі. Усі помилкові, ймовірні та можливі зв'язки було перевірено вручну.

Безпосередньо сама процедура отримання первинної медичної документації про перебіг вагітності складалася з офіційного звернення до керівництва кожного медичного закладу з проханням про надання допомоги в пошуку первинної медичної документації на матерів згідно зі спеціально розробленою інструкцією під постійним контролем співробітників епідеміологічної групи Проекту, формування списків матерів для пошуку відповідної документації в архівах медичних закладів, інструктаж співробітниками епідеміологічної групи архіваріусів, а також контроль повноти та якості виконання пошуку (рис. 2).

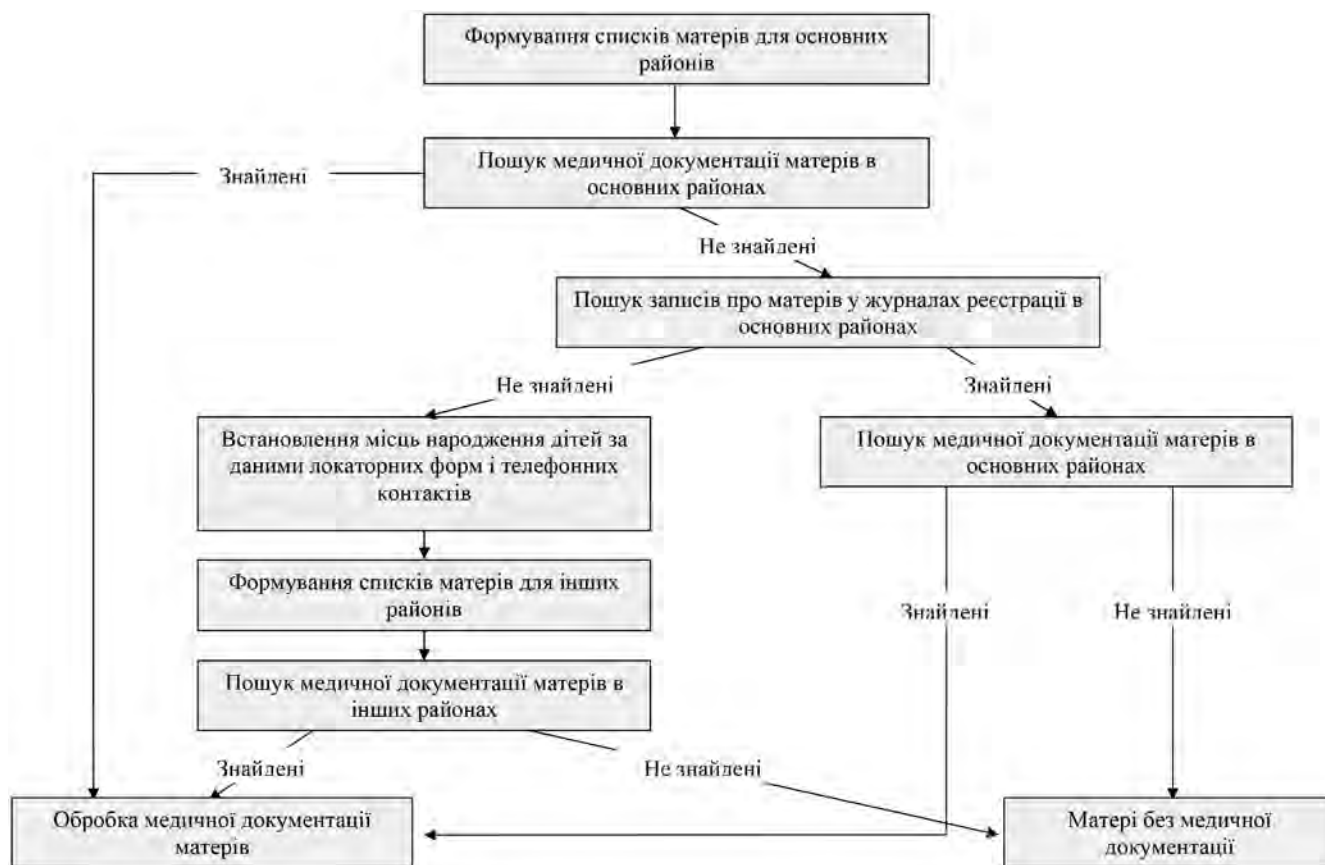
### Первинна медична документація

У рамках виконання Проекту використовували два типи медичної документації: основну («Обменная карта беременной» — форма № 113У, «Карта истории родов» — форма № 096У, «Карта новорожденного» — форма № 097У, «История развития ребенка» — форма № 112У) і допоміжну («Журнал учета приема беременных, рожениц и родильниц» — форма № 002/У, «Журнал записи родов в стационаре» — форма № 010/У, «Журнал регистрации новорожденных» — форма 102У).

«Обменная карта беременной» (форма № 113У) містить інформацію, достатню для заповнення розділів «Персональні дані», «Репродуктивна історія» та «Резюме вагітності» «Форми для вкопювання даних дослідження когорти In Utero».

«Карта истории родов» (форма № 096У) містить інформацію, достатню для заповнення розділів «Персональні дані» та «Характеристика пологового та післяпологового періодів» «Форми для вкопювання даних дослідження когорти In Utero».

«Карта новорожденного» (форма № 097У) містить інформацію, достатню для заповнення розділів «Персональні дані» й «Оцінка ново-



**Рис. 2.** Схема пошуку медичної документації.

народженого» «Форми для викопіювання даних дослідження когорти In Utero».

«Журнал учета приема беременных, рожениц и родильниц» (форма № 002/У), «Журнал записи родов в стационаре» (форма № 010/У) і «Журнал регистрации новорожденных» (форма 102У) містять додаткову інформацію, достатню для заповнення деяких розділів «Форми для викопіювання даних дослідження когорти In Utero».

#### Форма реєстрації даних

Під час аналізу первинної медичної документації про перебіг вагітності співробітники центру обробки даних заповнювали бланк документа «Форма для викопіювання даних дослідження когорти In Utero», який містить розділи: «Персональні дані», «Репродуктивна історія», «Резюме поточної вагітності», «Характеристика пологового та післяпологового періодів», «Оцінка новонародженого» та «Коментарії викопіювальника» (додаток). Документ дозволяє реєструвати демографічну, відповідну медичну та ідентифікаційну інформацію про суб'єкта когорти.

На паперовій формі вказували дату заповнення та код співробітника Проекту, який заповнив форму, а також зазначали штрих-код, прізвище та ініціали суб'єкта когорти.

Для паперової форми застосовували самоклеючі наліпки з прізвищем та ініціалами, а також датою народження й ID суб'єкта когорти. Форми кодували, вводили в комп'ютер і піддавали контролю якості, після чого паперові форми зберігали в центральному архіві, а комп'ютерні файли — в центрі координації даних з обмеженим правом доступу.

#### Основні етапи обробки первинної медичної документації

Уся первинна медична документація про перебіг вагітності жінок надходила до центру координації даних, де одразу проводили її реєстрацію, після чого лікарі-гінекологи переносили дані з первинної медичної документації у «Форму для викопіювання даних дослідження когорти In Utero», а також складали відповідне резюме (див. рис. 2). Далі медична документація та «Форма для викопіювання даних дослідження когорти In Utero» надходили до центру обробки

## До 25-річчя НАМН України

даних, де її перевіряли на наявність розбіжностей (за необхідності виправляли помилки) та вводили в комп'ютерну базу даних, після чого всі паперові носії розміщували в архіві (на кожного суб'єкта когорти в окремому конверті). Після обробки даних первинну медичну документацію повертали у відповідні медичні заклади.

Під час введення інформації в електронні форми застосовували подвійне кодування та подвійне введення даних із ліквідацією розбіжностей і 10% вибіркового контролем відповідальною особою, перевірку логічних зв'язків, реєстрацію помилок і внесення необхідних виправлень. Усю електронну інформацію зберігали у двох групах файлів: «Original» (первинні дані, отримані безпосередньо під час виконання відповідної процедури) й «Edited» (остаточні дані, отримані після внесення необхідних правок і доповнень у первинні дані).

#### **Система програмно-інформаційного супроводження Проекту**

Система програмно-інформаційного супроводження Проекту включала набір ключових інформаційних складових (систему обробки даних первинної медичної документації, блок епідеміологічної інформації, медичну інформаційну систему, дозиметричну та «йодну» компоненти), програмний інструментарій та алгоритми інформаційної взаємодії виконавців Проекту. Блок епідеміологічної інформації та медичну інформаційну систему, об'єднані в центральну базу даних Проекту, зберігали засобами MS SQL Server, а для обробки даних медичної документації застосовували стандартні програми Access і SPSS. Для забезпечення поточної роботи всіх структурних підрозділів Проекту застосовували програмний комплекс користувача IVA, розроблений засобами Delphi.

Для забезпечення ефективного введення даних на базі пакета SPSS Data Entry було розроблено форми для введення, структура та порядок полів яких максимально відповідали паперовій формі. Демографічна база даних містила 26 полів для кожного з 2001 запису, репродуктивна база даних — 308 полів для кожного з 2001 запису. Демографічна частина форми, яка містила персональні дані матерів учасників Проекту, вводилася окремо, і в подальшому ці дані не залучалися до аналізу. Формування та супровід аналітичних

масивів на підставі зібраних даних проводили в середовищі SPSS Statistics.

#### **Система контролю якості виконання Проекту**

На всіх етапах проводили постійний контроль якості виконання Проекту з метою збирання високоякісних даних, для чого було призначено відповідального за контроль якості співробітника, розроблено спеціальний посібник із контролю якості та задокументовано відповідні процедури та методи моніторингу. Усі дослідники — виконавці Проекту пройшли два навчальних цикли за методикою та участю фахівців компанії Westat (Westat Inc., США) і отримали відповідні сертифікати. Компанія Westat ([www.westat.com](http://www.westat.com)) є відомим лідером з організації та проведення широкого спектра досліджень на замовлення уряду США, наукових центрів і комерційних організацій. Процедури контролю якості детально описано в основному операційному керівництві та спеціальному посібнику з контролю якості, який складається з форм-таблиць контрольних перевірок якості виконання проекту та форм статистичних звітів, а також інструкцій з їх заповнення.

Контроль якості аналізу первинної медичної документації полягав у перевірці повноти та вірогідності записів у всіх формах, логічної узгодженості, відповідності інформації вимогам дослідницького протоколу та іншим записам у базі даних, відсутності внутрішніх протиріч у записах, а також у контролі процедур редагування, кодування та введення даних, системи подвійного введення інформації для виявлення рівня помилок тощо.

Якість резюмування записів по всіх скринінгових формах оцінював медичний кодифікатор центру обробки даних Проекту. Усі помилки кодування та введення було усунуто перед початком аналізу даних.

Усі дані були на 10% двічі кодовано та на 100% двічі введено окремими кодувальниками та операторами відповідно. Відповідальний за контроль якості співробітник здійснював безпосереднє спостереження за відповідними процедурами. Зокрема, він проводив перевірку 100% обсягу робіт по заповнених формах реєстрації даних на повноту та правильність заповнення. Результати роботи відповідально за контроль якості співробітника розглядали на робочих нарадах один раз на два місяці.

Виконання Проекту отримало схвалення Ethical Committee of National Cancer Institute (США) та Комісії з питань етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Також усі повнолітні суб'єкти когорти (або батьки дітей, які на момент першого обстеження не досягли 16-річного віку) дали письмову інформовану згоду на участь у Проекті та використання персональних даних медичної документації.

### Результати виконання Проекту та їх обговорення

#### Пілотна фаза збирання первинної медичної документації в медичних закладах

Для виконання поставленого завдання з дозиметричного файла, отриманого в групі дозиметрії ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», було відібрано 2582 пари «мати-дитина», з них 1494 пари — з радіаційно забруднених терито-

рій (рівень забруднення ґрунту цезієм-137 становив  $> 37$  кБк/м<sup>2</sup>) і 1088 пар — із територій порівняння (рівень забруднення ґрунту цезієм-137 становив  $\leq 37$  кБк/м<sup>2</sup>) Житомирської, Київської та Чернігівської областей. Райони з кількістю матерів менше від 10 осіб було виключено з дослідження. Отже, для участі в дослідженні було відібрано 2565 вагітних, які мешкали в 14 районах і народжували в 19 медичних закладах (рис. 3). У Житомирській і Чернігівській областях мешкали майже всі матері (відповідно 49,0% і 48,2%), а в Київській — лише 2,8% (табл. 1).

У медичні заклади було передано 425 записів про матерів для пошуку первинної медичної документації (табл. 1). Архіваріуси 15 медичних закладів знайшли 137 комплектів первинної медичної документації на 205 оброблених записів, з яких верифіковано було 76 комплектів (37,1% від загальної кількості). Найвищу ефективність пошуку (43,2%) зафіксовано в Житомирській області, найнижчу — в Київській (26,9%). За розрахунками загаль-

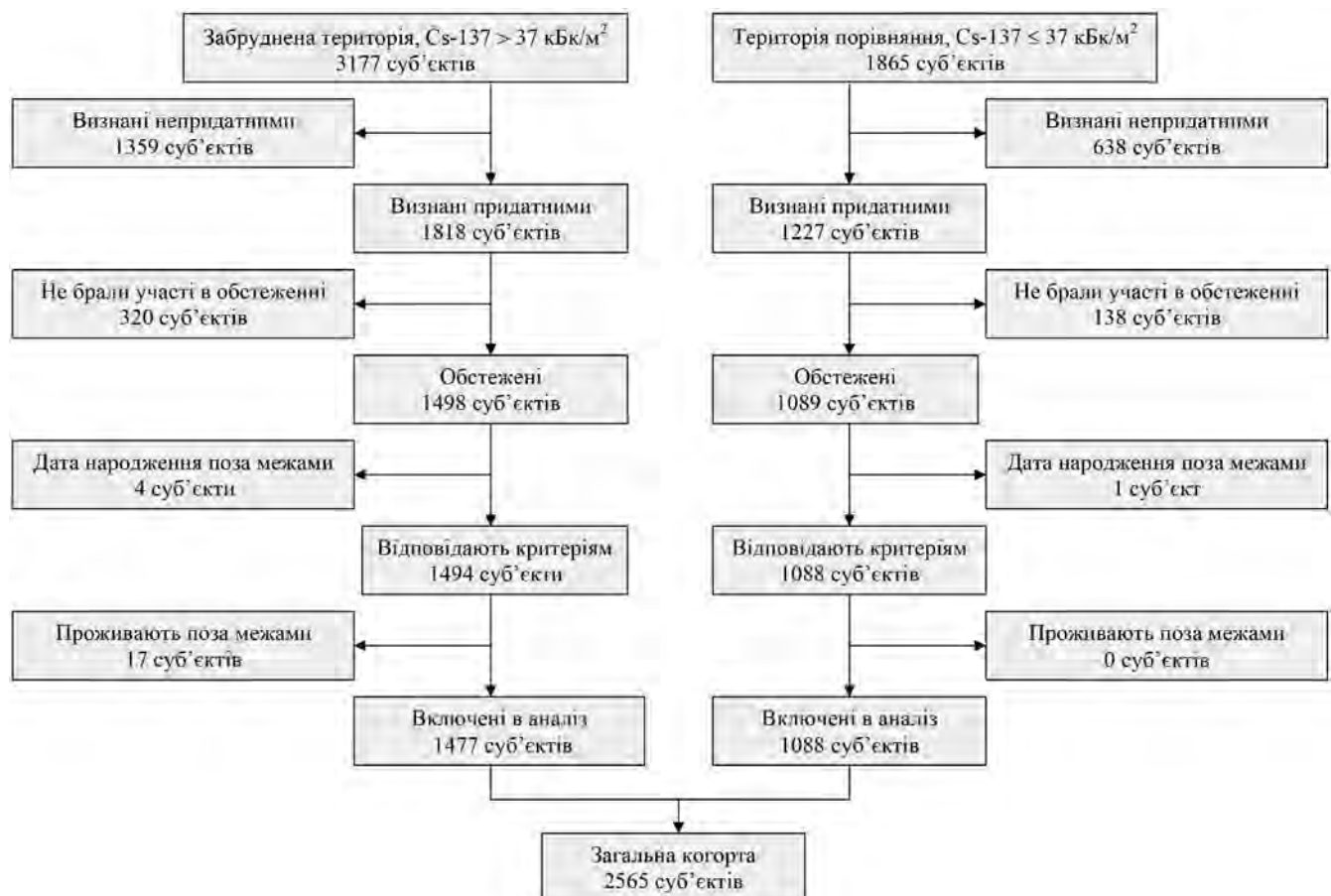


Рис. 3 Схема формування когорти Проекту.

## До 25-річчя НАМН України

**Таблиця 1.** Результати пілотного пошуку первинної медичної документації матерів

| № п/п | Адміністративно-територіальні одиниці | Кількість матерів | Кількість переданих записів | Кількість оброблених записів | Кількість знайдених документів | Ефективність пошуку документів | Розрахункова кількість документів |
|-------|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 1.    | Житомирська область                   | 1258              | 175                         | 81                           | 35                             | 43,2                           | 449*                              |
| 1.1   | Бердичівський район                   | 397               | 50                          | 30                           | 10                             | 33,3                           | 132                               |
| 1.2   | Коростенський район                   | 70                | 25                          | 10                           | 5                              | 50,0                           | 35                                |
| 1.3   | Лугинський район                      | 112               | 25                          | 6                            | 5                              | 83,3                           | 93                                |
| 1.4   | Любарський район                      | 210               | -                           | -                            | -                              | -                              | -                                 |
| 1.5   | Народицький район                     | 66                | 25                          | 10                           | 5                              | 50,0                           | 33                                |
| 1.6   | Овруцький район                       | 274               | 25                          | 15                           | 5                              | 33,3                           | 91                                |
| 1.7   | Олевський район                       | 129               | 25                          | 10                           | 5                              | 50,0                           | 64                                |
| 2.    | Київська область                      | 71                | 100                         | 52                           | 14                             | 26,9                           | 26                                |
| 2.1   | Іванківський район                    | 27                | 25                          | 8                            | 5                              | 62,5                           | 17                                |
| 2.2   | Поліський район                       | 16                | 25                          | 16                           | 2                              | 12,5                           | 2                                 |
| 2.3   | Чорнобильський район                  | 16                | 25                          | 16                           | 2                              | 12,5                           | 2                                 |
| 2.4   | м. Прип'ять                           | 12                | 25                          | 12                           | 5                              | 41,7                           | 5                                 |
| 3.    | Чернігівська область                  | 1236              | 150                         | 72                           | 27                             | 37,5                           | 607*                              |
| 3.1   | Бахмацький район                      | 89                | -                           | -                            | -                              | -                              | -                                 |
| 3.2   | Козелецький район                     | 258               | 50                          | 48                           | 7                              | 14,6                           | 38                                |
| 3.3   | Прилуцький район                      | 282               | 50                          | 14                           | 10                             | 71,4                           | 201                               |
| 3.4   | Ріпкинський район                     | 239               | -                           | -                            | -                              | -                              | -                                 |
| 3.5   | Талалаївський район                   | 110               | 25                          | 5                            | 5                              | 100,0                          | 110                               |
| 3.6   | Чернігівський район                   | 258               | 25                          | 5                            | 5                              | 100,0                          | 258                               |
| 4.    | Всього                                | 2565              | 425                         | 205                          | 76                             | 37,1                           | 1082*                             |
| 4.1   | Забруднені райони                     | 1477              | 300                         | 156                          | 51                             | 32,7                           | 639*                              |
| 4.2   | Райони порівняння                     | 1088              | 125                         | 49                           | 25                             | 51,0                           | 443*                              |

Примітка: \* — під час розрахунку не враховано показники Любарського району Житомирської області, Бахмацького і Ріпкинського районів Чернігівської області.

на кількість первинної медичної документації може становити 1082 комплекти.

Для пошуку в електронному реєстрі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» було сформовано список зі 142 матерів, який містив прізвища 15 осіб із Народицького та Овруцького районів Житомирської області, 27 осіб із м. Прип'ять і Чорнобильського району Київської області, а також 100 осіб, яких було відібрано методом випадкової вибірки з числа суб'єктів когорти та які мешкали в інших районах виконання Проекту, охоплених реєстром.

У результаті ручного пошуку в реєстрі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» було знайдено 68 записів (47,9% від загальної кількості в списку для пошуку) про вагітність і пологи матерів, які були евакуйовані з радіаційно забруднених територій.

Загалом під час пілотної фази виконання Проекту було оброблено, верифіковано та включено в аналітичний масив даних медичну документацію для 144 матерів.

За оцінкою знаходження даних із медичних закладів досяжна кількість учасників дослідження могла сягнути 1082 особи (42,2% від загальної кількості матерів), в тому числі 639 осіб (59,0% від досяжної кількості учасниць дослідження) з радіаційно забруднених районів і 443 (41,0%) особи з районів порівняння (табл. 1). Також досяжними для додаткових 244 матерів могли бути дані з електронного реєстру ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». У цілому очікувалося знаходження записів для 1326 матерів (51,7% від загальної кількості).

#### **Збирання первинної медичної документації в медичних закладах**

У результаті збирання даних 2011-2012 роками у 21 медичному закладі 16 районів Житомирської, Київської та Чернігівської областей (райони з кількістю матерів менше від 10 осіб було виключено, що визначило загальний розмір когорти у 2565 осіб) отримано первинну медичну документацію для 1178 осіб (45,9%

**Таблиця 2.** Результати пошуку основної та допоміжної медичної документації матерів

| № п/п | Адміністративно-територіальні одиниці | Кількість матерів для пошуку основної медичної документації | Кількість матерів, для яких знайдено основну медичну документацію | Ефективність пошуку основної медичної документації | Кількість матерів для пошуку допоміжної медичної документації | Кількість матерів, для записи в журналах реєстрації | Ефективність пошуку допоміжної медичної документації |
|-------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1.    | Житомирська область                   | 1258                                                        | 674                                                               | 53,6                                               | 584                                                           | 228                                                 | 39,0                                                 |
| 1.1   | Бердичівський район                   | 397                                                         | 374                                                               | 94,2                                               | 23                                                            | 21                                                  | 91,3                                                 |
| 1.2   | Коростенський район                   | 70                                                          | 44                                                                | 62,9                                               | 26                                                            | 20                                                  | 76,9                                                 |
| 1.3   | Лугинський район                      | 112                                                         | 109                                                               | 97,3                                               | 3                                                             | 0                                                   | 0,0                                                  |
| 1.4   | Любарський район                      | 210                                                         | 1                                                                 | 0,5                                                | 209                                                           | 0                                                   | 0,0                                                  |
| 1.5   | Народицький район                     | 66                                                          | 15                                                                | 22,7                                               | 51                                                            | 3                                                   | 5,9                                                  |
| 1.6   | Овруцький район                       | 274                                                         | 68                                                                | 24,8                                               | 206                                                           | 152                                                 | 73,8                                                 |
| 1.7   | Олевський район                       | 129                                                         | 63                                                                | 48,8                                               | 66                                                            | 32                                                  | 48,5                                                 |
| 2.    | Київська область                      | 71                                                          | 26                                                                | 36,6                                               | 45                                                            | 0                                                   | 0,0                                                  |
| 2.1   | Іванківський район                    | 27                                                          | 18                                                                | 66,7                                               | 9                                                             | 0                                                   | 0,0                                                  |
| 2.2   | Поліський район                       | 16                                                          | 0                                                                 | 0,0                                                | 16                                                            | 0                                                   | 0,0                                                  |
| 2.3   | Чорнобильський район                  | 16                                                          | 2                                                                 | 12,5                                               | 14                                                            | 0                                                   | 0,0                                                  |
| 2.4   | м. Прип'ять                           | 12                                                          | 6                                                                 | 50,0                                               | 6                                                             | 0                                                   | 0,0                                                  |
| 3.    | Чернігівська область                  | 1236                                                        | 478                                                               | 38,7                                               | 758                                                           | 419                                                 | 55,3                                                 |
| 3.1   | Бахмацький район                      | 89                                                          | 0                                                                 | 0,0                                                | 89                                                            | 61                                                  | 68,5                                                 |
| 3.2   | Козелецький район                     | 258                                                         | 124                                                               | 48,1                                               | 134                                                           | 75                                                  | 56,0                                                 |
| 3.3   | Прилуцький район                      | 282                                                         | 177                                                               | 62,8                                               | 105                                                           | 102                                                 | 97,1                                                 |
| 3.4   | Ріпкинський район                     | 239                                                         | 54                                                                | 22,7                                               | 184                                                           | 7                                                   | 3,8                                                  |
| 3.5   | Талалаївський район                   | 110                                                         | 103                                                               | 93,6                                               | 7                                                             | 0                                                   | 0,0                                                  |
| 3.6   | Чернігівський район                   | 258                                                         | 20                                                                | 7,8                                                | 238                                                           | 174                                                 | 73,1                                                 |
| 4.    | Всього                                | 2565                                                        | 1178                                                              | 45,9                                               | 1386                                                          | 647                                                 | 46,7                                                 |
| 4.1   | Забруднені райони                     | 1477                                                        | 523                                                               | 35,4                                               | 953                                                           | 463                                                 | 48,6                                                 |
| 4.2   | Райони порівняння                     | 1088                                                        | 655                                                               | 60,2                                               | 433                                                           | 184                                                 | 42,5                                                 |

від загальної кількості суб'єктів когорти), в тому числі 523 осіб (44,4% від досяжної кількості суб'єктів когорти) з радіаційно забруднених районів і 655 осіб (55,6%) із районів порівняння (табл. 2). Для 8 матерів із м. Прип'ять, Поліського та Чорнобильського районів Київської області дані отримано з реєстру ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Ефективність пошуку в радіаційно забруднених районах становила 35,4%, у районах порівняння — 60,2%, у цілому по Проекту — 45,9% (табл. 2). Найвищу ефективність пошуку (53,6%) зафіксовано в Житомирській області, найнижчу — в Київській (36,6%). Найвищі показники зафіксовано в Лугинському (97,3%) і Бердичівському (94,2%) районах Житомирської області, а також у Талалаєвському районі Чернігівської області (93,6%).

На жаль, для інших 1387 матерів (54,1% від загальної когорти) первинну медичну документацію було втрачено, а в 4 медичних за-

кладах, у зоні обслуговування яких мешкали 539 матерів (центральні лікарні Любарського району Житомирської області, Бахмацького та Ріпкинського районів Чернігівської області, номерна лікарня в с. Словечне Овруцького району Житомирської області), документація за 1986-1987 роки була відсутня з об'єктивних причин (зокрема, через пожежу або затоплення).

#### **Збирання первинної медичної документації в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»**

Аналіз 2488 можливих пар записів дозволив ідентифікувати 279 записів реєстру, які належать 259 матерям. Для 176 осіб (6,8% від загальної когорти) дані електронного реєстру ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» були єдиним джерелом інформації, оскільки для них була відсутня первинна медична документація в медичних закладах Житомирської, Київської та Чернігівської областей. Окрім цього, 95 записів елек-

## До 25-річчя НАМН України

тронного реєстру залишилися визначеними як підозрілі, що можуть належати 72 матерям; дані цих записів не було включено в аналіз.

### Збирання журналів реєстрації в медичних закладах

Оскільки розгорнуту інформацію про перебіг вагітності, результати пологів і стан здоров'я новонародженого було отримано лише для 1354 матерів (52,8% від загальної когорти), було прийняте рішення про отримання частини необхідної інформації для 1386 осіб із реєстраційних журналів: «Журнал учета приема беременных, рожениц и родильниц» (форма № 002/У), «Журнал записи родов в стационаре» (форма № 010/У) і «Журнал регистрации новорожденных» (форма 102У) (табл. 2).

Загальна кількість ідентифікованих матерів у реєстраційних журналах становила 746 осіб. Кількість матерів, для яких записи в журналах були єдиним джерелом первинних даних, становила 647 осіб (25,2% від загальної когорти), в тому числі 463 особи з радіаційно забрудне-

них районів і 184 особи з районів порівняння (табл. 2). Ефективність пошуку допоміжної медичної документації становила 46,6% і була майже однаковою для радіаційно забруднених районів і районів порівняння.

У Чернігівській області зафіксовано вищу ефективність пошуку порівняно з Житомирською (55,3% проти 39,0%), а в Київській області не було знайдено жодного запису в журналах (табл. 2). Найвищі показники пошуку інформації в реєстраційних журналах зафіксовано в Прилуцькому районі Чернігівської області (97,1%), Бердичівському (91,3%) і Коростенському (76,9%) районах Житомирської області.

### Оформлення форм реєстрації даних

Отже, загальна кількість матерів, для яких можливо провести аналіз записів у медичній документації, становила 2001 особу (78,0% від загальної когорти), з яких 49,0% осіб мешкали в Чернігівській області, 48,9% — у Житомирській і 2,1% — у Київській (табл. 3). На радіаційно забруднених територіях із 1477 записів

**Таблиця 3.** Результати пошуку медичної інформації про матерів

| № п/п | Адміністративно-територіальні одиниці | Кількість матерів | Кількість матерів, для яких знайдено комплекти первинних документів | Кількість матерів, для яких знайдено записи в реєстрі ДУ «ІПАГ НАМН України» | Кількість матерів, для яких знайдено записи в журналах реєстрації | Загальна кількість матерів, для яких знайдено інформацію | Ефективність пошуку медичної інформації |
|-------|---------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 1.    | Житомирська область                   | 1258              | 674                                                                 | 77                                                                           | 228                                                               | 979                                                      | 77,8                                    |
| 1.1   | Бердичівський район                   | 397               | 374                                                                 | 0                                                                            | 21                                                                | 395                                                      | 99,5                                    |
| 1.2   | Коростенський район                   | 70                | 44                                                                  | 0                                                                            | 20                                                                | 64                                                       | 91,4                                    |
| 1.3   | Лугинський район                      | 112               | 109                                                                 | 0                                                                            | 0                                                                 | 109                                                      | 97,3                                    |
| 1.4   | Любарський район                      | 210               | 1                                                                   | 0                                                                            | 0                                                                 | 1                                                        | 0,5                                     |
| 1.5   | Народицький район                     | 66                | 15                                                                  | 24                                                                           | 3                                                                 | 42                                                       | 63,6                                    |
| 1.6   | Овруцький район                       | 274               | 68                                                                  | 53                                                                           | 152                                                               | 273                                                      | 99,6                                    |
| 1.7   | Олевський район                       | 129               | 63                                                                  | 0                                                                            | 32                                                                | 95                                                       | 73,6                                    |
| 2.    | Київська область                      | 71                | 26                                                                  | 16                                                                           | 0                                                                 | 42                                                       | 59,2                                    |
| 2.1   | Іванківський район                    | 27                | 18                                                                  | 6                                                                            | 0                                                                 | 24                                                       | 88,9                                    |
| 2.2   | Поліський район                       | 16                | 0                                                                   | 7                                                                            | 0                                                                 | 7                                                        | 43,8                                    |
| 2.3   | Чорнобильський район                  | 16                | 2                                                                   | 3                                                                            | 0                                                                 | 5                                                        | 31,3                                    |
| 2.4   | м. Прип'ять                           | 12                | 6                                                                   | 0                                                                            | 0                                                                 | 6                                                        | 50,0                                    |
| 3.    | Чернігівська область                  | 1236              | 478                                                                 | 83                                                                           | 419                                                               | 980                                                      | 79,3                                    |
| 3.1   | Бахмацький район                      | 89                | 0                                                                   | 0                                                                            | 61                                                                | 61                                                       | 68,5                                    |
| 3.2   | Козелецький район                     | 258               | 124                                                                 | 23                                                                           | 75                                                                | 222                                                      | 86,0                                    |
| 3.3   | Прилуцький район                      | 282               | 177                                                                 | 0                                                                            | 102                                                               | 279                                                      | 98,9                                    |
| 3.4   | Ріпкинський район                     | 239               | 54                                                                  | 60                                                                           | 7                                                                 | 121                                                      | 50,8                                    |
| 3.5   | Талалаївський район                   | 110               | 103                                                                 | 0                                                                            | 0                                                                 | 103                                                      | 93,6                                    |
| 3.6   | Чернігівський район                   | 258               | 20                                                                  | 0                                                                            | 174                                                               | 194                                                      | 75,2                                    |
| 4.    | Всього                                | 2565              | 1178                                                                | 176                                                                          | 647                                                               | 2001                                                     | 78,0                                    |
| 4.1   | Забруднені райони                     | 1477              | 523                                                                 | 176                                                                          | 463                                                               | 1162                                                     | 78,7                                    |
| 4.2   | Райони порівняння                     | 1088              | 655                                                                 | 0                                                                            | 184                                                               | 839                                                      | 77,1                                    |



## До 25-річчя НАМН України

у «Форми для викопіювання даних дослідження когорти In Utero». Додатково 176 форм було заповнено за даними реєстру ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» і 647 форм — за даними реєстраційних журналів. Отже, форми було заповнено для 100% суб'єктів когорти, щодо яких отримано будь-які дані. Проблеми заповнення, ідентифіковані під час перевірки заповнених форм, було розглянуто та проаналізовано в індивідуальному порядку згідно з операційним керівництвом.

Отже, в рамках виконання Проекту нам вдалося зібрати медичну документацію («Обменная карта беременной», «Карта истории родов», «Карта новорожденного», «История развития ребенка», «Журнал учета приема беременных, рожениц и родильниц», «Журнал записи родов в стационаре», «Журнал регистрации новорожденных») для 2001 суб'єкта когорти, серед яких 58,1% осіб мешкали на радіаційно забрудненій унаслідок аварії на ЧАЕС території (рівень забруднення ґрунту цезієм-137  $> 37$  кБк/м<sup>2</sup>), а 41,9% — на території порівняння (рівень забруднення ґрунту цезієм-137  $\leq 37$  кБк/м<sup>2</sup>).

Збирання медичної документації проводили 2011-2012 роками — це останні можливі терміни, оскільки згідно з розпорядженням Міністерства охорони здоров'я України подібні документи зберігаються протягом 25 років, після чого вони підлягають знищенню.

Ефективність пошуку медичної документації становила 78,0%, і цей показник є об'єктивним і максимально можливим, оскільки людський чинник було зведено до мінімуму.

Використовуючи програмний інструментарій дослідження, було закодовано та введено в базу даних 2001 форму (100,0% від кількості заповнених форм), які пройшли перевірку подвійним сліпим методом. Також за допомогою створеного програмного забезпечення проведено експорт унікальних записів електронного реєстру ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» щодо матерів до бази даних Проекту. Для кожного з 2001 запису демографічна база даних містила 26 полів, репродуктивна — 308. Формування та супровід аналітичних масивів на підставі зібраних даних проводили в середовищі SPSS Statistics.

**Висновок**

Створена база даних про перебіг вагітності та пологів у жінок, а також про розвиток плода і новонародженого, які внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС були опромінені радіоїодом під час вагітності та у внутрішньо-утробному стані та мешкали на території з різним ступенем радіаційного забруднення та йододефіциту. Дані дозволять дослідити ризик виникнення раку та іншої патології щитоподібної залози, а також репродуктивні наслідки вагітності та їх взаємозв'язок із наступним розвитком онкологічної патології залежно від дози опромінення радіоїодом і йодозабезпечення матерів.

*Подяка*

*Автори висловлюють щирю подяку U.S. National Cancer Institute at the National Institutes of Health за фінансову підтримку виконання Проекту.*

**Список використаної літератури**

1. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer // Radiat Res. 1992 Jul;131(1):98-111.
2. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Hatch M, Likhtarev I. et al. Thyroid Cancer Risk in Ukraine Following the Chernobyl Accident (The Ukrainian-American Cohort Thyroid Study) // Thyroid Cancer and Nuclear Accidents Long-Term Aftereffects of Chernobyl and Fukushima. Chapter 8. Publisher: Elsevier, Editors: Shunichi Yamashita, Gerry Thomas. 2017, 67-76.
3. Stezhko VA, Buglova EE, Danilova LI, Drozd VM, Krysenko NA, Lesnikova NR et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods // Radiat Res. 2004 Apr;161(4):481-92.
4. Tronko MD, Boblyova OO, Bogdanova TI, Epshtein OV, Likhtaryov IA, Markov VV et al. Thyroid gland and radiation (Ukrainian-American Thyroid Project) // Radiation and Humankind. Proceedings of the First Nagasaki Symposium of the International Consortium for Medical Care of Hibakushu and Radiation Life Science (Nagasaki, Japan, 21-22 February 2003). International Congress Series. 2003, 1258, 91-104.
5. Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Дерев'яно ГА, Чайковська ЛВ, Шпак ВМ та ін. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. І. Епідеміологічна характеристика процедури формування когорти та запрошення учасників проекту на перше скринінгове обстеження // Международный журнал радиационной медицины. 2005;7(1-4):116-35 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Shpak VM et al. Joint scientific Ukraine-USA thyroid project. 1. Epidemiological characteristic of the procedure of cohort formation and invitation of study subjects to the first screening examination // Int J Radiat Med. 2005;7(1-4):116-35).
6. Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Шпак ВМ, Дерев'яно ГА, Чайковська ЛВ та ін. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. ІІ. Епідеміологічна характеристика процедури першого скринінгового обстеження учасників проекту // Ендокринологія. 2009;14(2):166-87 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Shpak VM, Derevyanko AA, Chaikovska LV et al. The joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. II. Epidemiological characteristic of the procedure of first screening examination of study subjects // Endokrynologia. 2009;14(2):166-87).

7. Тронько МД, Пастер ІП, Олійник ВА, Шпак ВМ, Терещенко ВП, Замотаєва ГА та ін. Спільний науковий Українсько-Американський Тиреоїдний Проект. III. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скринінгового обстеження учасників проекту // Ендокринологія. 2010;15(1):4-19 (Tronko MD, Pasteur IP, Oliynyk VA, Shpak VM, Tereshchenko VP, Zamotayeva GA et al. Joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. III. Clinical and epidemiological characteristic of the results of first screening examination of study subjects // Endokrynologia. 2010;15(1):4-19).
8. Hatch M, Brenner A, Bogdanova T, Derevyanko A, Kuptsova N, Likhtarev I et al. A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout // J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar;94(3):899-906.
9. UNSCEAR1993. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. The 1993 Report. New York: United Nations, 1993.
10. Tronko M, Kravchenko V, Fink D, Hatch M, Turchin V, McConnell R et al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl Accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases // Thyroid. 2005 Nov;15(11):1291-7.
11. Corrente A, Aprile C. Iodine deficiency and increased risk from radioactive iodine intake in nuclear medicine personnel // G Ital Med Lav Ergon. 2000 Apr-Jun;22(2):135-8.
12. Reiners C, Schneider R. Potassium iodide (KI) to block the thyroid from exposure to I-131: current questions and answers to be discussed // Radiat Environ Biophys. 2013 May;52(2):189-93.
13. Robbins J, Dunn JT, Bouville A, Kravchenko VI, Lubin J, Petrenko S et al. Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: a workshop report in the Chernobyl long-term follow-up study // Thyroid. 2001 May;11(6):487-91.
14. Likhtarev I, Kovgan L, Chepurny M, Ivanova O, Boyko Z, Ratia G et al. Estimation of the thyroid doses for Ukrainian children exposed in utero after the Chernobyl accident // Health Phys. 2011 Jun;100(6):583-93.

(Надійшла до редакції 18.10.2017 р.)

## Создание базы данных Украинско-Американского проекта «Репродуктивные эффекты облучения in utero в результате аварии на Чернобыльской АЭС в йододефицитных регионах Украины»

Н.Д. Тронько<sup>1</sup>, І.П. Пастер<sup>1</sup>, Г. А. Замотаєва<sup>1</sup>,  
О.В. Лапикура<sup>1</sup>, М. Hatch<sup>2</sup>, К. Mabuchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
імені В.П. Комиссаренко НАМН України»

<sup>2</sup> National Cancer Institute

**Резюме.** В результате аварии на Чернобыльской АЭС значительная часть населения Украины подверглась облучению радиоактивным йодом-131. Имеется существенный недостаток данных относительно побочных эффектов пренатального радиационного облучения на течение и исход беременности, а также на развитие ребенка. В статье приведено подробное описание методологии проведения эпидемиологического исследования четко сформированной когорты (n=2582) облученных in utero детей и их матерей с индивидуальными оценками дозы йода-131 на щитовидную железу. Субъекты когорты проживали в трех областях Украины, характеризующихся слабой и умеренной йодной недостаточностью. Мы провели поиск

и ретроспективный анализ первичной медицинской документации о ходе беременности, родов и состоянии новорожденных, хранящейся в местных медицинских учреждениях. В результате была создана база данных, содержащая информацию о 2001 паре «мать-ребенок». Основной целью анализа планируется изучение связи между индивидуальной дозой на щитовидную железу плода и репродуктивными последствиями, а также влияние срока беременности при облучении, йодной обеспеченности матери и других. Созданная база данных предоставляет уникальную возможность получить важную информацию о возможных неблагоприятных последствиях радиационного облучения для репродуктивного здоровья в случае выбросов радионуклидов в окружающую среду.

**Ключевые слова:** авария на Чернобыльской АЭС, Украинско-Американский проект In Utero, течение беременности и родов, развитие плода и новорожденного, база данных.

## Creation of the database of the Ukrainian-American project «Reproductive effects of in utero exposure to chornobyl fallout in an iodine deficient regions of Ukraine»

M.D. Tronko<sup>1</sup>, I.P. Pasteur<sup>1</sup>, G.A. Zamotayeva<sup>1</sup>,  
O.V. Lapikura<sup>1</sup>, M. Hatch<sup>2</sup>, K. Mabuchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

<sup>2</sup> National Cancer Institute

**Abstract.** As a result of the Chernobyl nuclear power plant accident, a significant part of Ukraine's population was exposed to radioactive iodine-131. There is the substantial gap in knowledge concerning prenatal radiation exposure effects in the area of course and outcome of pregnancy and child development. This article presents a detailed description of the methodology of an epidemiological study of well-established cohort of 2582 in utero-exposed children and their mothers, with individual estimates of iodine-131 thyroid dose. Cohort subjects lived in three regions of Ukraine, which are characterized by a mild-moderate iodine deficiency. We conducted a search and a retrospective review of cohort members' prenatal, delivery and newborn records archived at the local medical facilities where participating mothers sought care. As a result, the database, counted information for 2001 mother-child pairs, was created. The principal objective of the analyses will be to examine the relationship between individual fetal thyroid I-131 dose estimates and reproductive outcomes, as well as effects of dose by gestational age at exposure, maternal iodine status and others.

The database provides a unique opportunity to contribute important information on possible adverse reproductive/developmental radiation effects in the event of environmental radiation releases.

**Keywords:** Chernobyl accident, Ukrainian-American project in utero, outcome of pregnancy and childbirth, development of fetus and newborn, database.

До 25-річчя НАМН України

**Додаток.** Форма для викопіювання даних дослідження когорти In Utero.

## Форма для викопіювання даних дослідження когорти In Utero

**РОЗДІЛ А: ПЕРСОНАЛЬНІ ДАНІ**

A1. Ідентифікаційний номер \_\_\_\_\_

A2. Прізвище, ім'я, по батькові матері \_\_\_\_\_

A3. Дівоче або будь-яке інше прізвище матері \_\_\_\_\_

A4. Дата народження матері \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

A4.1 Вік матері \_\_\_\_ (якщо не вказано рік народження)

A5. Адреса матері: Населений пункт \_\_\_\_\_

Адреса: \_\_\_\_\_

A6. Дата пологів \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

A7. Місце пологів (населений пункт) \_\_\_\_\_

A8. Назва медустанови або пологового відділення, де проходили пологи \_\_\_\_\_

A9. Чи відвідувала мати лікаря під час вагітності?

1. Так

2. Ні

3. Не вказано

Якщо Так, вкажіть назву жіночої консультації \_\_\_\_\_

A10. Професія/посада матері \_\_\_\_\_

**РОЗДІЛ В: РЕПРОДУКТИВНА ІСТОРІЯ**

B1. Вагітність

1. Перша

Якщо Перша, перейдіть до B4

2. Повторна

Якщо Повторна, кількість попередніх вагітностей \_\_\_\_\_

B2. Вкажіть дані про попередні вагітності:

| Номер вагітності | Рік вагітності/пологів | Результат вагітності (штучний аборт, спонтанний аборт, пологи, інше – уточніть) | Термін у тижнях або термінові, передчасні, перенесені пологи | Вага плода/дитини, г | Кількість плодів | Якщо пологи, вкажіть метод (фізіологічні, кесарів розтин, інше – уточніть) | Якщо пологи, дитина живонароджена, мертвна, померла пізніше |
|------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |
|                  |                        |                                                                                 |                                                              |                      |                  |                                                                            |                                                             |

B3. Обтяжений акушерський анамнез? 1. Так 2. Ні 3. Не вказано *Якщо Ні або Не вказано, перейдіть до B4*

1. Загроза переривання вагітності або передчасні пологи?

1. Інші ускладнення під час попередніх вагітностей? *Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

1. Операції та допоміжні маніпуляції в пологах? *Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

1. Інші ускладнення пологів і післяпологового періоду? *Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

1. Інші стани? *Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

B4. Чи діагностувалося коли-небудь безпліддя? 1. Так 2. Ні 3. Не вказано *Якщо Ні або Не вказано, перейдіть до Розділу C*

4.1 Безпліддя? 1. Первинне 2. Вторинне

### **РОЗДІЛ C: РЕЗЮМЕ ЦІЄЇ ВАГІТНОСТІ**

C1. Дата першого дня останнього менструального циклу \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

C2. Передбачувана дата пологів \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

C3. Зріст матері (см) \_\_\_\_

C4. Вага матері під час вагітності:

4.1 Вага матері під час пологів?

\_\_\_\_ кг Дата зважування \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

4.2 Вага матері під час першого

зважування в жіночій консультації \_\_\_\_ кг Дата зважування \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

C5. Тиреоїдна патологія до цієї вагітності?

1. Так 2. Ні 3. Не вказано *Якщо Ні або Не вказано, перейдіть до C5.2*

*Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

C5.1 Якщо Так, чи отримувала жінка лікування?

1. Так 2. Ні 3. Не вказано *Якщо Ні або Не вказано, перейдіть до C5.2*

*Якщо Так, вкажіть, яке саме* \_\_\_\_\_

C5.2 Які або інші діагнози хронічних і гострих станів до цієї вагітності?

1. Так 2. Ні 3. Не вказано *Якщо Ні або Не вказано, перейдіть до C6*

1. Хронічна гіпертензія

1. Діабет (прегестаційний)

1. Астма

1. Інфекції? *Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

1. Захворювання жіночих статевих органів? *Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

1. Інше? *Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

C6. Тиреоїдна патологія під час вагітності (або в післяпологовому періоді)?

1. Так 2. Ні 3. Не вказано *Якщо Ні або Не вказано, перейдіть до C7*

*Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

C6.1. *Якщо Так*, чи отримувала жінка лікування?

1. Так 2. Ні 3. Не вказано *Якщо Ні або Не вказано, перейдіть до C7*

*Якщо Так, вкажіть, що саме* \_\_\_\_\_

C7. Які-небудь з указаних ускладнень під час вагітності?

Загроза переривання вагітності 1. Так 2. Ні 3. Не вказано *Якщо Так, вкажіть термін* \_\_\_\_ (тижнів)

Загроза мимовільного аборту 1. Так 2. Ні 3. Не вказано *Якщо Так, вкажіть термін* \_\_\_\_ (тижнів)

## До 25-річчя НАМН України

|                                      |        |       |               |                                        |               |
|--------------------------------------|--------|-------|---------------|----------------------------------------|---------------|
| Загроза передчасних пологів          | 1. Так | 2. Ні | 3. Не вказано | Якщо Так, вкажіть термін ____ (тижнів) |               |
| Вагінальна кровотеча                 | 1. Так | 2. Ні | 3. Не вказано | Якщо Так, вкажіть термін ____ (тижнів) |               |
| Прееклампсія                         |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |
| Гестаційна гіпертензія               |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |
| Нефропатія                           |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |
| Гестаційний діабет                   |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |
| Передлежання плаценти                |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |
| Відшарування плаценти                |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |
| Підозра на затримку в розвитку плода |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |
| Токсикоз (нудота, блювота)           |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |
| Набряки                              |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |
| Інші ускладнення цієї вагітності     |        |       | 1. Так        | 2. Ні                                  | 3. Не вказано |

Якщо Інші ускладнення, вкажіть, що саме \_\_\_\_\_

С8. Приймання ліків під час цієї вагітності до надходження в пологове відділення?

1. Так 2. Ні 3. Не вказано

Якщо Так, вкажіть, що саме \_\_\_\_\_

С9.1 Дата початку допологової декретної відпустки \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

С9.2 Дата закінчення допологової декретної відпустки \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

С10. Термін вагітності (в тижнях) \_\_\_\_

С11. Клінічна оцінка пологів: 1. Термінові 2. Передчасні 3. Переношені

**РОЗДІЛ D. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛОГОВОГО І ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ**

D1. Ускладнення пологів або післяпологового періоду: 1. Так 2. Ні 3. Не вказано Якщо Так, вкажіть, що саме:

1. Нефропатія 1. Передчасне/раннє вилиття вод

1. Екламптичні конвульсії 1. Меконіальні/брудні води

1. Гіпотонічна (атонічна) кровотеча 1. Обвиття пуповини

1. Розрив м'яких тканин

1. Акушерські операції та процедури, вкажіть: \_\_\_\_\_

1. Слабкість пологової діяльності, вкажіть: 1. Первинна 2. Вторинна

1. Інфекції, вкажіть: \_\_\_\_\_

1. Інше, вкажіть: \_\_\_\_\_

D2. Приймання ліків під час пологів?

1. Так 2. Ні 3. Не вказано

Якщо Так, вкажіть, що саме \_\_\_\_\_

D3. Передлежання під час пологів

1. Головне 2. Сідничне 3. Інше, вкажіть \_\_\_\_

D4. Спосіб розродження

1. Спонтанний 2. Кесарів розтин 3. Інше, вкажіть \_\_\_\_\_

D5. Скільки було плодів?

1. Один 2. Два 3. Три 4. Інше, вкажіть \_\_\_\_\_

D6. Стать дитини? 1. Чоловіча 2. Жіноча 3. Не вказано

D7. Вага плаценти (в грамах) \_\_\_\_

**РОЗДІЛ Е. ОЦІНКА НОВОНАРОДЖЕНОГО**

E1. Вага дитини (в грамах) \_\_\_\_

E2. Зріст дитини (в сантиметрах)

2.1 Розмір голова-п'ятки \_\_\_\_ , \_\_\_\_ 2.2 Окружність голови \_\_\_\_ , \_\_\_\_ 2.3 Окружність грудей \_\_\_\_ , \_\_\_\_

E3. Оцінка АПГАР: 1. Балів \_\_\_\_ на \_\_\_\_ (час після народження, хвилин)

2. Балів \_\_\_\_ на \_\_\_\_ (час після народження, хвилин)

3. Балів \_\_\_\_ на \_\_\_\_ (час після народження, хвилин)

E4. Який тип харчування отримувала дитина в перші 24 години?

1. Материнське грудне молоко

1. Штучні молочні суміші

1. Догодовування

1. Інше, вкажіть \_\_\_\_\_

1. Немає даних

E5. Аномалії та дефекти розвитку \_\_\_\_\_

E6. Гострі захворювання та інші стани новонародженого \_\_\_\_\_

E7. Приймання ліків новонародженим?

1. Так

2. Ні

3. Не вказано

Якщо Так, вкажіть, що саме \_\_\_\_\_

E8. Рекомендації відносно догляду за новонародженим

1. Амбулаторне спостереження

2. Стаціонарне спостереження

3. Стаціонарне лікування

**КОМЕНТАРІ ВИКОПЮВАЛЬНИКА:**

Опишіть розбіжності у вихідних даних \_\_\_\_\_

Інші коментарі або додаткова інформація \_\_\_\_\_

Дата викопіювання \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Прізвище викопіювальника \_\_\_\_\_ Підпис викопіювальника \_\_\_\_\_

# Інтраопераційні експрес-гістологічні дослідження та сучасні зміни в патологічній діагностиці пухлин щитоподібної залози

Т.І. Богданова,  
Л.Ю. Зурнаджи,  
Т.Л. Дегтярьова,  
Ю.М. Божок,  
М.Ю. Болгов,  
А.Є. Коваленко,  
С.В. Бурко,  
С.В. Чернишов,  
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме. Мета** — проаналізувати ефективність експрес-гістологічних досліджень (ЕГД) вузлової патології щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих віком < 18 років на час аварії на ЧАЕС у виявленні папілярної тиреоїдної карциноми (ПТК) і визначити обґрунтовані показання для виконання інтраопераційних ЕГД з урахуванням змін у патологічній діагностиці тиреоїдних пухлин на сучасному етапі. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів ЕГД у 406 хворих із вузловими утвореннями ЩЗ, прооперованих у періоди від 2009 до 2014 і від 2015 до 2017 років, яким виконували передопераційне цитологічне дослідження після проведення ТАПБ. Результати ЕГД отримано для кожного періоду спостереження порівняно з остаточними патологічними діагнозами та висновками ТАПБ.

**Результати.** Встановлено вірогідне підвищення ефективності ЕГД у визначенні ПТК 2015-2017 роками порівняно з 2009-2014 роками за рахунок зростання відсотка випадків, що направлялися на ЕГД із цитологічним висновком ТАПБ «підозра на карциному», та зменшення відсотка випадків із невизначеним висновком ТАПБ «фолікулярна неоплазія». Доведено, що ефективність ЕГД становить майже 100% за неінкапсульованої ПТК, а за наявності повної капсули пухлини знижується до 30-37%. **Висновки.** Єдиним цілком обґрунтованим висновком ТАПБ для виконання ЕГД є «підозра на карциному» (рівень V за TBSRTC), адже ЕГД за таких умов здатне суттєво вплинути на вибір адекватного обсягу оперативного втручання. Після висновків ТАПБ «фолікулярна неоплазія», «атипія», «доброякісне утворення» (IV, III і II рівні за TBSRTC) проводити ЕГД недоцільно.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, папілярна карцинома, тонкогіллява аспіраційна пункційна біопсія, фолікулярна неоплазія, експрес-гістологічне дослідження, остаточний патологічний діагноз.

## Вступ

Гістопатологічний аналіз післячорнобильського раку щитоподібної залози (РЩЗ) ре-

тельно проводиться в кожній із постраждалих країн [1-8]. Встановлено, що його домінуючим типом у хворих із когорти підвищеного ризику розвитку РЩЗ упродовж усього 30-річного періоду залишається папілярна тиреоїдна карцинома (ПТК), причому морфологічні характеристики ПТК змінюються зі збільшенням віку

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Т.І. Богданова, Л.Ю. Зурнаджи, Т.Л. Дегтярьова, Ю.М. Божок, М.Ю. Болгов, А.Є. Коваленко, С.В. Бурко, С.В. Чернишов, М.Д. Тронько

пацієнтів і часу, що минув після аварії на ЧАЕС, унаслідок чого ПТК стають менш агресивними за біологічною поведінкою [3, 9-11].

Із перших років вірогідного зростання захворюваності на РЩЗ після аварії на ЧАЕС, а саме з 1993 року, в Україні впровадили обов'язкове виконання передопераційної тонкоглоткової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) вузлових утворень ЩЗ із наступним цитологічним аналізом пунктатів [12], а також додаткове проведення інтраопераційних експрес-гістологічних досліджень (ЕГД) тиреоїдних вузлових утворень хворих, вік яких на час Чорнобильської аварії не перевищував 18 років [2, 13].

Основним завданням патологів у виконанні ЕГД є допомога хірургам остаточно визначитися з обсягом оперативного втручання, тобто провести тиреоїдектомію за наявності безсумнівного злоякісного процесу або запобігти надмірній радикальності за недостатності ознак злоякісності.

Забезпечення такого «подвійного контролю» (ТАПБ+ЕГД) у першій декаді після аварії на ЧАЕС цілком себе виправдало, ефективність ЕГД становила 92,1% у визначенні ПТК, тоді як цитологічний висновок «папілярна карцинома» після проведення ТАПБ мав місце лише в 60,7% випадків [14]. Слід додати, що в означений період спостереження серед ПТК переважали неінкапсульовані пухлини з ознаками інтратиреоїдного поширення [15], що полегшувало завдання патолога під час ЕГД (незважаючи на неможливість оцінки ядерних характеристик в умовах кріогенного впливу на клітини) та пояснювало розбіжності в результативності ТАПБ та ЕГД.

Тим часом подальшими роками суттєво вдосконалювалися цитологічні методи досліджень після проведення ТАПБ [12], зростав вік хворих на час операції, знижувався ризик розвитку в них саме «радіогенного» РЩЗ [16, 17], а також вірогідно збільшувалася частота цілком інкапсульованих ПТК [11, 15]. Останній факт призвів до суттєвого зниження ефективності ЕГД у встановленні злоякісності під час операції та паралельного зростання частоти «невизначеного» інтраопераційного гістологічного висновку «фолікулярна неоплазія». З огляду на це ми запропонували зменшити обсяг ЕГД за рахунок заздалегідь передбачуваних неефективних досліджень [18].

Слід додати, що цілком інкапсульовані пухлини є складними випадками не лише для інтраопераційної, але й для остаточної патологічної діагностики (ОПД), про що свідчить перегляд Гістологічної класифікації ВООЗ і введення в практику таких діагнозів, як «пухлина з невизначеним потенціалом злоякісності» та «неінвазивна фолікулярна пухлина з ядерними характеристиками, властивими папілярній карциномі» [19, 20]. Подібні новоутворення посідають проміжне місце між доброякісними та злоякісними пухлинами та за рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації не вимагають радикального хірургічного втручання в обсязі тиреоїдектомії незалежно від їхнього розміру [21, 22]. З огляду на означене вище сьогодні перегляд показань для виконання ЕГД є надзвичайно актуальною проблемою як для патологів, так і для ендокринних хірургів.

**Мета роботи** — проаналізувати ефективність ЕГД вузлової патології ЩЗ у хворих віком  $\leq 18$  років на час аварії на ЧАЕС упродовж періодів від 2009 до 2014 і від 2015 до 2017 років у виявленні ПТК і визначити обґрунтовані показання для виконання інтраопераційних гістологічних досліджень з урахуванням змін у патологічній діагностиці тиреоїдних пухлин на сучасному етапі.

## Матеріали та методи

Інтраопераційні ЕГД вузлової тиреоїдної патології проводили за відповідними направленнями відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР). За період від 2009 до 2017 року виконано 406 таких досліджень: 335 за 2009-2014 і 71 за 2015-2017 роки.

Біоптати ЩЗ, найчастіше у вигляді цілої її частки з вузловим утворенням, зважували, заміряли розміри утворення в трьох проєкціях, маркували, відрізали його третину суворо перпендикулярно до довгої вісі, заморожували в кріостаті Leica (Німеччина) за температури  $-20^{\circ}\text{C}$  і виготовляли зрізи товщиною 20 мкм з обов'язковою присутністю капсули (за її наявності), які забарвлювали гематоксиліном й еозином. Решту замороженого утворення переносили до морозильної камери (температура камери  $-80^{\circ}\text{C}$ ) для збереження в Чорнобиль-

## Оригінальні дослідження

ському банку тканин [23]. Забарвлені препарати досліджували в мікроскопі Leica (Німеччина).

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою комп'ютерної програми GraphPad InState. Вірогідність різниці між показниками оцінювали за допомогою двобічного точного критерію Фішера (Fisher's Exact Test) або непараметричного Mann-Whitney тесту. Різницю вважали статистично значущою за  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Впровадження у відділі хірургії ендокринних залоз ІЕОР запропонованої у виданому 2015 року Інформаційному листі стандартизації показань для проведення інтраопераційних ЕГД [18] привело до вірогідного зменшення кількості ЕГД із 56 в середньому на рік ( $SD=14,76$ , медіана — 54) впродовж 2009-2014 років до 24 у середньому на рік ( $SD=15,01$ , медіана — 23) протягом 2015-2017 років ( $p=0,048$ ). За остаточним патологічним діагнозом (ОПД) частота різних типів злоякісних і доброякісних утворень ЩЗ, що надійшли для проведення ЕГД, суттєво не різнилася між двома періодами аналізу (табл. 1).

ПТК за результатами ЕГД було встановлено на інтраопераційному етапі вірогідно частіше протягом другого періоду спостереження (74,0% випадків проти 57,4%,  $p=0,037$ ), тобто останніми трьома роками хірурги суттєво частіше під час операції мали чітку інформацію про злоякісність утворення, що, у свою чергу, дозволило виконати хворому адекватне хірургічне втручання. Водночас відсоток невизначених висновків («фолікулярна неоплазія») щодо діагностованої

за ОПД ПТК вірогідно знизився 2015-2017 роками (з 38,9% до 18,0%,  $p=0,005$ , табл. 2).

Слід додати, що поодинокі випадки, підозрілі щодо наявності ПТК під час проведення ЕГД (3,7% і 6,0% відповідно) та визначені як ПТК за ОПД (див. табл. 2) за протоколом лікування, розробленим в ІЕОР, також розглядаються як невизначено-сумнівні висновки, тобто тотальна тиреоїдектомія після направлення матеріалу на ЕГД виконується хворому лише за умови чіткого встановлення злоякісності.

Справжній помилково-негативний результат ЕГД був лише в одному випадку 2016 року, в якому за ОПД було діагностовано неінкапсульовану ПТК, а на заморожених зрізах пухлина мала вигляд численних вузлів або конгломератного вузла, що зумовило невиконання вчасного радикального хірургічного втручання.

Більшість утворень із висновком за ЕГД «фолікулярна неоплазія» в обох періодах спостереження за ОПД були фолікулярними аденомами, доброякісними солітарними або численними гіперпластичними/аденоматозними вузлами (див. табл. 2). Слід підкреслити, що в усіх цих випадках хворим було виконано адекватну органозберігаючу операцію, але не завдяки проведеному ЕГД, а за вже згаданим вище протоколом стосовно обсягу оперативного втручання для різних типів вузлової тиреоїдної патології.

Ми вже зазначали вище, що найбільші труднощі виникають в інтраопераційному дослідженні інкапсульованих ПТК. Так, неінкапсульовані ПТК було виявлено за допомогою ЕГД майже в 100% випадків в обидва періоди, а інкапсульовані — лише у 29,7% і 36,8%, практично без змін між періодами обстеження (табл. 3).

Результати наших досліджень наочно демонструють, що ефективність ЕГД щодо визначення ПТК безпосередньо залежить від частоти серед них цілком інкапсульованих пухлин. Так, за отриманими раніше даними [14], 1994-1999 роками частота інкапсульованих ПТК серед випадків, що надійшли для ЕГД, була найнижчою та становила 12,6% (16/127), водночас ефективність ЕГД у виявленні ПТК у цей період була найвищою (92,1%). Упродовж 2009-2014 років частота інкапсульованих ПТК серед випадків ЕГД була, навпаки, найвищою — 59,3% (128/216), а ефективність ЕГД — найнижчою (57,4%, див. табл. 2). Зменшення частоти інкапсульованих ПТК до 38% (19/50) серед тих, що

**Таблиця 1.** Розподіл випадків вузлової тиреоїдної патології, що були направлені на інтраопераційне експрес-гістологічне дослідження протягом 2009-2017 років, за остаточним патологічним діагнозом

| Характер ураження             | Остаточний патологічний діагноз | 2009-2014<br>(n=35) |      | 2015-2017<br>(n=71) |      | p     |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------|------|---------------------|------|-------|
|                               |                                 | n                   | (%)  | n                   | (%)  |       |
| Злоякісні пухлини             | Папілярна карцинома             | 216                 | 64,5 | 50                  | 70,4 | 0,410 |
|                               | Фолікулярна карцинома           | 18                  | 5,4  | 1                   | 1,4  | 0,219 |
| Доброякісні вузлові утворення | Фолікулярна аденома             | 73                  | 21,8 | 13                  | 18,3 | 0,632 |
|                               | Вузовий або багатовузовий зоб   | 28                  | 8,3  | 7                   | 9,9  | 0,645 |

**Таблиця 2.** Розподіл висновків експрес-гістологічних досліджень вузлової тиреоїдної патології протягом 2009-2017 років порівняно з остаточним патологічним діагнозом

| Висновок ЕГД            | Остаточний патологічний діагноз (ОПД) |                       |                       |                      |                       |                       |                             |                      |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------|
|                         | папілярна карцинома                   |                       | фолікулярна карцинома |                      | фолікулярна аденома   |                       | вузловий/багатовузловий зоб |                      |
|                         | 2009-2014<br>n=216 (%)                | 2015-2017<br>n=50 (%) | 2009-2014<br>n=18 (%) | 2015-2017<br>n=1 (%) | 2009-2014<br>n=73 (%) | 2015-2017<br>n=13 (%) | 2009-2014<br>n=28 (%)       | 2015-2017<br>n=7 (%) |
| Папілярна карцинома ЩЗ  | 124 (57,4)                            | 37* (74,0)            | -                     | -                    | -                     | -                     | -                           | -                    |
| Карцинома ЩЗ            | -                                     | -                     | 2 (11,1)              | -                    | -                     | -                     | -                           | -                    |
| Підозра на карциному ЩЗ | 8 (3,7)                               | 3 (6,0)               | -                     | -                    | 1 (1,4)               | -                     | -                           | -                    |
| Фолікулярна неоплазія   | 84 (38,9)                             | 9** (18,0)            | 15 (83,3)             | 1                    | 71 (97,3)             | 13 (100)              | 16 (57,1)                   | 7 (100)              |
| Вузол ЩЗ                | -                                     | 1 (2,0)               | 1 (5,6)               | 0                    | 1 (1,4)               | 0                     | 12 (42,9)                   | 0                    |

Примітка: \* —  $p=0,037$ ; \*\* —  $p=0,005$  порівняно з відповідними показниками 2009-2014 років за точним двобічним тестом Фішера.

надійшли для ЕГД в останній період спостереження, поєднувалося з підвищенням ефективності ЕГД у виявленні ПТК до 74% (див. табл. 2).

Зауважимо, що з висновком ЕГД «інкапсульована папілярна карцинома» на сучасному етапі слід бути вкрай обережними. Лише наявність ділянок класичної папілярної будови та чіткі ознаки інвазійного росту клітин пухлини до капсули або судин капсули новоутворення можуть бути підставою для подібного висновку. Інкапсульовані пухлини солідної, солідно-фолікулярної та, надто, фолікулярної будови за наявності безсумнівних чітких ознак інвазійності під час ЕГД можуть бути кваліфікованими лише як «інкапсульована тиреоїдна карцинома» з подальшим визначенням її типу на стаціонарних препаратах, адже ядерні характеристики клітин новоутворення змінюються внаслідок кріогенного впливу на тканину, і провести їх адекватний аналіз щодо наявності ПТК на заморожених зрізах неможли-

во [24, 25]. Крім того, впровадження минулого року в патологічну практику невизначених діагнозів, таких як WDTUMP, NIFTP, тобто проміжних між «карциномою» та «аденомою» [20], зменшує певною мірою ймовірність встановлення ОПД «інкапсульована ПТК» лише за відповідними ядерними характеристиками або мінімальними інвазійними властивостями пухлини, навіть після перегляду достатньої кількості стаціонарних парафінових препаратів.

З метою з'ясування, чи дійсно додаткове проведення ЕГД впливало на вибір тактики хірургічного лікування в періоди спостереження між 2009 і 2017 роками, ми провели аналіз результативності ЕГД після різних висновків ТАПБ згідно з TBSRTC — Бетездівською цитологічною класифікацією [26, 27].

Слід зазначити, що висновок після ТАПБ «папілярна карцинома» (рівень VI за TBSRTC) загалом не вимагає ЕГД за умови достатнього професійного рівня цитолога, але в окремих випадках (дитячий вік пацієнта, розмір пухлини в межах 10 мм тощо) хірурги направляють такий біопсійний матеріал на ЕГД. За 2009-2017 роки ПТК, визначену у 18 хворих на передопераційному етапі, було підтверджено як на інтра-, так і на поопераційному етапах, що зайвий раз свідчить про недоцільність проведення ЕГД після виявлення чітких ознак злоякісності на цитологічних передопераційних препаратах, адже ЕГД жодного разу не змінило запрограмований обсяг оперативного втручання (табл. 4).

Стосовно висновку після ТАПБ «підозра на карциному» (рівень V за TBSRTC) насамперед слід відзначити, що після впровадження рекомендацій, наведених в Інформаційному листі [18], відсоток випадків, що направлялися відділом хірургії ендокринних залоз ІЕОР для

**Таблиця 3.** Висновки ЕГД для папілярної карциноми щитоподібної залози залежно від наявності повної капсули пухлини протягом 2009-2017 років

| Висновок ЕГД            | Остаточний патологічний діагноз (ОПД) |                       |                       |                       |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                         | інкапсульовані ПТК                    |                       | неінкапсульовані ПТК  |                       |
|                         | 2009-2014<br>n=128 (%)                | 2015-2017<br>n=19 (%) | 2009-2014<br>n=88 (%) | 2015-2017<br>n=31 (%) |
| Папілярна карцинома ЩЗ  | 38 (29,7)                             | 7 (36,8)              | 86* (97,7)            | 30* (96,8)            |
| Підозра на карциному ЩЗ | 6 (4,7)                               | 3 (15,8)              | 2 (2,3)               | -                     |
| Фолікулярна неоплазія   | 84 (65,6)                             | 8 (42,1)              | -                     | 0                     |
| Вузол/вузли ЩЗ          | -                                     | 1 (5,3)               | -                     | 1                     |

Примітка: \* —  $p<0,0001$  порівняно з інкапсульованими ПТК в обидва періоди дослідження за точним двобічним тестом Фішера.

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 4.** Зіставлення результатів ТАПБ, ЕГД й ОПД у випадках інтраопераційних гістологічних досліджень вузлової тиреоїдної патології протягом 2009-2017 років

| Цитологічний висновок після ТАПБ                                   | Висновок експрес-гістологічного дослідження (ЕГД) |                    |                      |                    |                    |                    |                       |                    |                    |                    | Остаточний патологічний діагноз (ОПД) |                    |                       |                    |                     |                    |                             |                    |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
|                                                                    | папілярна карцинома                               |                    | підозра на карциному |                    | карцинома          |                    | фолікулярна неоплазія |                    | вузол              |                    | папілярна карцинома                   |                    | фолікулярна карцинома |                    | фолікулярна аденома |                    | вузловий/багатовузловий зоб |                    |
|                                                                    | 2009-2014<br>n (%)                                | 2015-2017<br>n (%) | 2009-2014<br>n (%)   | 2015-2017<br>n (%) | 2009-2014<br>n (%) | 2015-2017<br>n (%) | 2009-2014<br>n (%)    | 2015-2017<br>n (%) | 2009-2014<br>n (%) | 2015-2017<br>n (%) | 2009-2014<br>n (%)                    | 2015-2017<br>n (%) | 2009-2014<br>n (%)    | 2015-2017<br>n (%) | 2009-2014<br>n (%)  | 2015-2017<br>n (%) | 2009-2014<br>n (%)          | 2015-2017<br>n (%) |
| Папілярна карцинома (рівень VI за TBSRTC)                          | 16/16 (100)                                       | 2/2 (100)          | -                    | -                  | -                  | -                  | -                     | -                  | -                  | -                  | 16/16 (100)                           | 2/2 (100)          | -                     | -                  | -                   | -                  | -                           | -                  |
| Підозра на карциному (рівень V за TBSRTC)                          | 95/143* (66,4)                                    | 29/41** (70,7)     | 2/143 (1,4)          | 1/41 (2,4)         | 1/143 (0,7)        | -                  | 45/143 (31,5)         | 11/41 (12,1)       | -                  | -                  | 126/143 (88,1)                        | 35/41 (85,3)       | 3/143 (2,1)           | -                  | 10/143 (7,0)        | 4/41 (9,8)         | 4/143 (2,8)                 | 2/41 (4,9)         |
| Фолікулярна неоплазія / підозра на неоплазію (рівень IV за TBSRTC) | 4/81 (4,9)                                        | 5/18*** (27,6)     | 1/81 (1,2)           | 2/18 (11,1)        | -                  | -                  | 75/81 (92,6)          | 11/18 (61,1)       | 1/81 (1,2)         | -                  | 35/81 (43,2)                          | 10/18 (55,6)       | 9/81 (11,1)           | -                  | 34/81 (42,0)        | 7/18 (38,9)        | 3/81 (3,7)                  | 1/18 (5,6)         |
| Атипія / ураження невизначеного характеру (рівень III за TBSRTC)   | 8/34 (23,5)                                       | 1/7 (14,3)         | 5/34 (14,7)          | -                  | -                  | -                  | 20/34 (58,8)          | 6/7 (85,7)         | 1/34 (2,9)         | -                  | 24/34 (70,6)                          | 2/7 (28,6)         | 1/34 (2,9)            | 1/7 (14,3)         | 6/34 (17,6)         | 2/7 (28,6)         | 3/34 (8,8)                  | 2/7 (28,6)         |
| Доброякісне утворення / вузол (рівень II за TBSRTC)                | 1/61 (1,6)                                        | -                  | 1/61 (1,6)           | -                  | 1/61 (1,6)         | -                  | 46/61 (75,4)          | 2/3 (66,7)         | 12/61 (19,7)       | 1/3 (33,3)         | 15/61 (24,6)                          | 1/3 (33,3)         | 5/61 (8,2)            | -                  | 23/61 (37,7)        | -                  | 18/61 (29,5)                | 2/3 (66,7)         |

Примітка: \* —  $p < 0,0001$ , \*\* —  $p = 0,0003$  порівняно із сумарними показниками за висновками II-IV рівнів за TBSRTC; \*\*\* —  $p = 0,009$  порівняно з показником 2009-2014 років за точним двобічним тестом Фішера.

проведення ЕГД і мали цитологічний висновок ТАПБ «підозра на карциному», вірогідно збільшився 2015-2017 роками порівняно з 2009-2014 роками (з 143/335-42,7% до 41/71-57,7%,  $p = 0,025$ ). Наявність ПТК після такого висновку встановлено під час ЕГД у 66,4% і 70,7%, що дало змогу хірургам вчасно та аргументовано виконати адекватне радикальне оперативне втручання.

Наявність ПТК після інших висновків ТАПБ встановлювали під час ЕГД у значно нижчому відсотку випадків в обидва періоди спостереження ( $p < 0,0001$  і  $p = 0,0003$  відповідно порівняно з висновками II-IV рівнів за TBSRTC). У цілому результативність ЕГД у встановленні ПТК за висновками II-IV рівнів за TBSRTC становила 7,4% (13/176) у перший період і зросла до 24,0% (6/25) у другий період спостереження ( $p = 0,018$ ). Тим часом до вірогідності зареєстрованого зростання треба ставитися вкрай обережно, по-перше — через незначну кількість спостережень, по-друге — через відсутність капсули в чотирьох із шести виявлених ПТК, що не становило жодних труднощів для діагностики. Загальне ж зменшення кількості випадків для

проведення ЕГД із висновками ТАПБ IV, III і, надто, II рівнів за TBSRTC останніми трьома роками, безумовно, пов'язано зі значним підвищенням відповідальності хірургів ІЕОВ щодо направлення матеріалу на ЕГД.

У зв'язку з цим слід ще раз нагадати, що за протоколом, прийнятим в ІЕОР стосовно хірургічного лікування хворих із вузловою патологією ЩЗ, мінімальним обсягом оперативного втручання є гемітиреоїдектомія. Тиреоїдектомія виконується лише у випадках чіткого встановлення ПТК на передопераційному або інтраопераційному етапах.

Слід зазначити, що з огляду на зміни, що відбулися в Гістологічній класифікації тиреоїдних пухлин [20], деякі коментарі внесено 2017 року й до TBSRTC. Так, цитологам рекомендовано додавати примітки до висновків III-VI рівнів, що частка пухлин із подібними цитологічними ознаками може бути віднесеною за результатами патологічного аналізу стаціонарних препаратів до пухлин із невизначеним потенціалом малігнізації або до NIFTP [27]. Безперечно, проводити ЕГД у таких випадках недоцільно.

Щодо цитологічних висновків першого рівня за TBSRTC, то в наведеному аналізі випадки, незадовільні для діагностики після проведення ТАПБ, не розглядалися.

Стосовно фолікулярних тиреоїдних карцином (ФТК) аналіз цитологічних досліджень після ТАПБ, аналіз ЕГД, на жаль, не спроможні встановити цей тип тиреоїдної карциноми. В окремих випадках для широкоінвазивних пухлин із численними ознаками капсулярної та судинної інвазії ЕГД можуть засвідчити наявність карциноми без уточнення її типу, що мало місце у двох із 18 хворих із ФТК за результатами ОПД (11,1%) за період від 2009 до 2014 року (див. табл. 2). Тип карциноми в таких випадках (інкапсульована ПТК або ФТК) з'ясовується на поопераційному етапі за результатами аналізу численних стаціонарних препаратів [2, 24, 25].

Наявність медулярної карциноми на сучасному етапі встановлюється вже на передопераційному етапі за допомогою позитивної імуногістохімічної реакції з антитілами до кальцитоніну та не вимагає проведення ЕГД.

Визначення низькодиференційованої або анапластичної карциноми пов'язано з проведенням відповідних імуногістохімічних реакцій на поопераційному етапі, тобто висновок ЕГД у таких випадках буде «карцинома» для неінкапсульованої форми або навіть «фолікулярна неоплазія» для інкапсульованої пухлини.

Отже, показання для проведення ЕГД у дійсності зводяться до можливості виявлення ПТК. Причому слід зазначити, що за необхідності засвідчити наявність метастазів ПТК на інтраопераційному етапі хірургам слід пам'ятати про неможливість отримання заморожених зрізів із жирової клітковини, тому в ході профілактичної середньої дисекції шиї, яка є частиною сучасного протоколу хірургічного лікування ПТК, за відсутності лімфовузлів розміром понад 5 мм ЕГД не проводиться. Спроба отримати зрізи з жирової клітковини призводить лише до втрати можливості визначити метастази в мікроскопічних лімфовузлах жирової клітковини на парафінових зрізах. За розмірів лімфовузлів понад 5 мм ЕГД спроможне виявити метастази тиреоїдної карциноми.

Якщо підсумувати все наведене вище, можна зазначити, що єдиним цитологічним висновком після проведення ТАПБ для обґрунтованого направлення вузлового утворення ЩЗ на експрес-гістологічне дослідження є «підозра на карцино-

му» (рівень V за TBSRTC). Лише у хворих із таким цитологічним висновком ЕГД дійсно виконує свою функцію та встановлює злоякісність новоутворення — за нашими даними, в 66-70% випадків. Необхідність проводити ЕГД лише за підозри на карциному після ТАПБ підкреслюється і в багатьох сучасних публікаціях [24, 25, 28-32].

Після висновків ТАПБ IV, III і, надто, II рівнів за TBSRTC проводити ЕГД недоцільно, адже надати додаткову інформацію та вплинути таким чином на обсяг оперативного втручання вони можуть лише в незначному відсотку випадків. Слід погодитися, що адекватним первинним хірургічним лікуванням за таких умов є гемітиреоїдектомія без застосування інтраопераційних експрес-морфологічних досліджень [33-35].

Окрім того, слід брати до уваги, що кожне експрес-гістологічне дослідження наразі коштує не менше від 500-600 гривень. На прикладі проведеного аналізу очевидно, що в дійсності ефективними на першому етапі спостереження ЕГД були в 110 випадках із 335, коли, на відміну від ТАПБ, чітко визначили ПТК у 108 і карциному (ФТК за ОПД) у двох хворих. У решті 225 пацієнтів ЕГД жодним чином не вплинули на обсяг оперативного втручання — отже, понад 100 000 гривень було витрачено марно. Останніми трьома роками (другий етап спостереження) число подібних неефективних ЕГД скоротилося до 36 випадків, що дозволило суттєво заощадити бюджетні кошти, надто з огляду на подорожчання реактивів і матеріалів для ЕГД із кожним роком. Вважаємо, що в сучасних складних економічних умовах для України значні витрати на виконання заздалегідь неефективних діагностичних досліджень є вагомим аргументом на користь зменшення показань для проведення інтраопераційних ЕГД.

## Висновки

1. Направлення вузлового утворення на інтраопераційне ЕГД має спиратися на висновок ТАПБ. Недоцільно проводити таке дослідження після чіткого цитологічного висновку «папілярна карцинома» (рівень VI за TBSRTC), адже він завжди підтверджується на інтраопераційному етапі.
2. Висновок ТАПБ «підозра на карциному» (рівень V за TBSRTC) вимагає проведення ЕГД, адже воно може суттєво вплинути на вибір адекватного обсягу оперативного втручання.

## Оригінальні дослідження

3. Після висновків ТАПБ «фолікулярна неоплазія», «атипія», «доброякісне утворення» (IV, III і, надто, II рівні за TBSRTC) проводити ЕГД недоцільно, адже вони лише в незначному відсотку випадків здатні надати додаткову інформацію та вплинути таким чином на обсяг оперативного втручання.
4. Виконання ЕГД у меншому обсязі, але з більшою ефективністю запобігатиме невиправданим витратам на додаткові матеріали та реактиви для проведення інтраопераційних досліджень, що є вкрай важливим у сучасних складних для України економічних умовах.

## Список використаної літератури

1. Тронько НД, Богданова ТІ. Рак щитовидної залози у дітей України (последствия Чернобыльской катастрофы). Киев: ЧернобыльИнтерИнформ; 1997:200. (Tronko ND, Bogdanova TI. Thyroid cancer in children of Ukraine (consequences of the Chernobyl disaster). Kiev: ChernobylInterInform; 1997:200).
2. Богданова ТІ, Козырицкий ВГ, Тронько НД. Патология щитовидной железы у детей (Атлас). Киев: ЧернобыльИнтерИнформ; 2000:160. (Bogdanova TI, Kozyrtsky VG, Tronko ND. Pathology of the thyroid gland in children (Atlas). Kiev: ChernobylInterInform; 2000:160).
3. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S (eds). Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NSSHM: IN-TEX; Nagasaki, Japan. 2014:175.
4. Демидчик ЮЕ, Фридман МВ. Ювенильная папиллярная карцинома щитовидной железы. Минск: Беларуская навука; 2015:155. (Demidchik YuE, Fridman MV. Juvenile papillary thyroid carcinoma. Minsk: Belarusskaya navuka; 2015:155).
5. Fridman M, Lam A, Krasko O, Schmid KW, Branovan DI, Demidchik Yu. Morphological and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus: The influence of radiation exposure and the source of irradiation. *Experim Mol Pathology*. 2015;98:527-31.
6. Demidchik YuE, Fridman MV, Mankovskaya S, Krasko O, Schmid KW, Lam AK, et al. Post-Chernobyl pediatric papillary thyroid carcinoma in Belarus: histopathological features, treatment strategy, and long-term outcome. In: Yamashita S, Thomas G (eds). Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier; 2017: 49-58.
7. Абросимов АЮ. Рак щитовидной железы у детей и подростков России после аварии на Чернобыльской АЭС (проблемы диагностики и верификации диагноза, морфологическая характеристика). Автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук. Обнинск; 2004:40. (Abrosimov AYU. Thyroid cancer in children and adolescents in Russia after the Chernobyl accident (diagnosis and verification of diagnosis, morphological characteristics). Avtoref. dis. na soiskaniye uchenoy stepeni dokt. med. nauk. Obninsk; 2004:40).
8. Лушников ЕФ, Цыб АФ, Ямашита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. Москва: Медицина; 2006:126. (Lushnikov EF, Tsyb AF, Yamashita S. Cancer of the thyroid gland in Russia after Chernobyl. Moskva: Meditsina; 2006:126).
9. Williams ED, Abrosimov AA, Bogdanova TI, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl: latent period, morphology and aggressiveness. *Br J Cancer*. 2004;90:2219-24.
10. Журнаджи ЛЮ. Папілярна карцинома щитовидної залози: морфологічна характеристика в різні періоди після Чорнобильської катастрофи. Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Київ; 2009. (Zurnadzhi LYU. Papillary carcinoma of the thyroid gland: morphological characteristics in different periods after the Chernobyl catastrophe. Avtoref. dys. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk. Kyiv; 2009:24).
11. Bogdanova T, Saenko V, Shpak V, Zurnadzhy L, Voskoboinyk L, Dekhtyarova T, et al. Long-term analysis of the incidence and histopathology of thyroid cancer in Ukraine in adult patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident. In: Yamashita S, Thomas G (eds). Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier; 2017:67-76.
12. Божок ЮМ. Цитологічна діагностика новоутворень щитовидної залози. Київ: Міжнародна агенція; 2006:225. (Bozhok YuM. Cytological diagnostics of tumors of the thyroid gland. Kyiv: Mizhnarodna ahentsiya; 2006:225).
13. Kozyrtsky VG, Bogdanova TI, Voskoboinik LG, Bragarnik MN, Komissarenko IV, Rybakov SI, et al. Analysis of the results on the use of frozen sections and smears-prints in express diagnosis of tumoral processes in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident. In: Karaoglou A, Desmet G, Kelly GN and Menzel HG (eds). The radiological consequences of the Chernobyl accident. Proceedings of the first interhational conference. Minsk, Belarus 18 to 22 March 1996. Brussels-Luxembourg: ECSC-EAEC; 1996: 799-801.
14. Болгов МЮ, Комиссаренко ИВ, Богданова ТИ, Божок ЮМ, Эпштейн ЕВ, Рыбаков СИ, и др. Характеристика результатов тонкоигльной аспирационной биопсии и экспресс-гистологического исследования при хирургическом лечении узловых патологий щитовидной железы. *Эндокринология*. 1999;4:146-58.
15. Bogdanova T, Zurnadzhy L, LiVolsi VA, Williams ED, Ito M, Nakashima M, et al. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarev, Yamashita S (eds). Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. Nagasaki: NASHIM: IN-TEX; 2014: 65-108.
16. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Hatch M, Likhtarev I, et al. Thyroid cancer risk in Ukraine following the Chernobyl accident (the Ukrainian-American cohort thyroid study). In: Yamashita S, Thomas G, editors. Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2017: 77-86.
17. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Oliynyk V, Cahoon E, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int J Cancer*. 2017;141:1585-8.
18. Богданова ТІ, Журнаджи ЛЮ, Коваленко АЄ, Воскобойник ЛГ, Дегтярьова ТЛ, Болгов МЮ, та ін. Стандартизація показань для проведення інтраопераційних експрес-гістологічних досліджень вузлових новоутворень щитовидної залози. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 89. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2015:1-3. (Bogdanova TI, Zurnadzhi LYU, Kovalenko AYe, Voskoboinik LH, Degtyarova TL, Bolhov MYu, et al. Standardization of indications for intraoperative rapid-histological studies of nodal neoplasms of the thyroid gland. Informatsiynny lyst pro novovvedennya v sferi okhorony zdorov'ya № 89. Kyiv: Ukrmedpatentinform MOZ Ukrainy; 2015:1-3).
19. Nikiforov YuE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2:1023-9.
20. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. (eds). WHO classification of tumours of endocrine organs: 4<sup>th</sup> edition. Lyon: IARC; 2017.
21. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid*. 2017;27:481-3.
22. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle MR, Gosselin RA. Outcome of Large Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27:512-7.
23. Thomas GA, Williams ED, Becker DV, Bogdanova TI, Demidchik EP, Lushnikov E, et al. Thyroid tumor banks. *Thyroid*. 2000;10:1126-27.
24. LiVolsi VA, Baloch ZW. Use and abuse of frozen section in diagnosis of follicular thyroid lesions. *Endocrine Pathol*. 2005;16:285-93.
25. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol*. 2007; 60:244-50.
26. Ali SZ, Cibas ES (eds). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2010.

27. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341-6.
28. Rosai J. Thyroid gland. In: Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. Edinburg: Elsevier; 2011. 1:487-564.
29. Tan WJ, Sanghvi K, Liao KH, Low CH. An audit study of the sensitivity and specificity of ultrasound, fine needle aspiration cytology and frozen section in the evaluation of thyroid malignancies in a tertiary institution. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:359-62.
30. Lumachi F, Borsato S, Tregnaighi A, Marino F, Polistina F, Basso SM, et al. FNA cytology and frozen section examination in patients with follicular lesions of the thyroid gland. *Anticancer Res*. 2009;29:5255-7.
31. Leiker AJ, Yen TW, Cheung K, Evans DB, Wang TS. Cost analysis of thyroid lobectomy and intraoperative frozen section versus total thyroidectomy in patients with a cytologic diagnosis of «suspicious for papillary thyroid cancer». *Surgery*. 2013;154:1307-14.
32. Antic T, Taxy JB. Thyroid frozen section: supplementary or unnecessary. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:282-6.
33. Conzo G, Troncone G, Docimo G, Pizzi A, Sciascia V, Bellevicini C, et al. Cytologically underdetermined thyroid's follicular lesions: surgical procedure and histological outcome in 472 cases. *Ann Ital Chir*. 2013;84:251-6.
34. Pradeep PV, Vissa S. Follicular neoplasm involving one lobe of thyroid: is hemithyroidectomy the adequate initial procedure? *Ir J Med Sci*. 2013;182:37-40.
35. Zanocco K, Heller M, Elaraj D, Sturgeon C. Cost effectiveness of intraoperative pathology examination during diagnostic hemithyroidectomy for unilateral follicular thyroid neoplasms. *J Am Cell Surg*. 2013;217:702-10.

(Надійшла до редакції 01.02.2018 р.)

## Интраоперационные экспресс-гистологические исследования и современные изменения в патологической диагностике опухолей щитовидной железы

**Т.И. Богданова, Л.Ю. Журнаджи, Т.Л. Дегтярева, Ю.М. Божок, М.Ю. Болгов, А.Е. Коваленко, С.В. Бурко, С.В. Чернышев, Н.Д. Тронько**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме. Цель работы** — проанализировать эффективность экспресс-гистологических исследований (ЭГИ) узловой патологии щитовидной железы (ЩЖ) у больных в возрасте <18 лет на момент аварии на ЧАЭС по выявлению папиллярной тиреоидной карциномы (ПТК) и определить обоснованные показания для выполнения интраоперационных ЭГИ с учетом изменений в патологической диагностике тиреоидных опухолей на современном этапе. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов ЭГИ у 406 больных с узловыми образованиями ЩЖ, оперированных в течение 2009-2014 и 2015-2017 годов, которым выполнялось дооперационное цитологическое исследование после проведения ТАПБ. Результаты ЭГИ, полученные для каждого периода наблюдения, сравнивали с окончательными патологическими диагнозами и заключениями ТАПБ. **Результаты.** Установлено достоверное повышение эффективности ЭГИ в 2015-2017 годах в установлении ПТК по сравнению с 2009-2014 годами за счет увеличения процента случаев, направленных на ЭГИ с цитологическим заключением после ТАПБ «подозрение на карциному», и уменьшения процента случаев с неопределенным

заключением после ТАПБ «фолликулярная неоплазия». Доказано, что эффективность ЭГИ составляет почти 100% при неинкапсулированной ПТК, а при наличии полной капсулы опухоли снижается до 30-37%. **Выводы.** Единственным полностью обоснованным заключением ТАПБ для направления на ЭГИ является «подозрение на карциному» (уровень V по TBSRTC), потому что ЭГИ в таких случаях способно существенно повлиять на выбор адекватного объема оперативного вмешательства. При заключении ТАПБ «фолликулярная неоплазия», «атипия», «доброкачественное образование» (IV, III и II уровни по TBSRTC) проводить ЭГИ нецелесообразно

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярная карцинома, ТАПБ, фолликулярная неоплазия, экспресс-гистологическое исследование, окончательный патологический диагноз.

## Intraoperative frozen section examination and current changes in the pathological diagnosis of thyroid tumors

**T.I. Bogdanova, L.Yu. Zurnadzhly, T.L. Degtyareva, Yu.M. Bozhok, M.Yu. Bolgov, A.Ye. Kovalenko, S.V. Burko, S.V. Chernyshov, M.D. Tronko**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract. The aim** — to determine the effectiveness of intraoperative frozen section examination (FSE) of thyroid nodular pathology in patients aged <18 years at the time of the Chernobyl accident in identifying of papillary thyroid carcinoma (PTC), and to determine justified indications for the performance of intraoperative FSE, taking into account changes in the pathological diagnoses of thyroid tumors at the present time. **Materials and methods.** The analysis of the results of FSE in 406 patients with nodular thyroid lesions operated during the 2009-2014 and 2015-2017 with availability of the cytological conclusions after FNA, has been performed. The results of FSE for each study period were compared with the final pathological diagnoses and the FNA conclusions. **Results.** A significant increase in the effectiveness of the FSE during 2015-2017 in identifying the PTC in comparison with 2009-2014 was revealed, due to an increase in the percentage of cases referred to the FSE with a cytological conclusion after FNA «suspicion of carcinoma» and a decrease in the percentage of cases with uncertain conclusion after FNA «follicular neoplasm». It has been proved that the FSE effectiveness is almost 100% for non-encapsulated PTC, but in the presence of a complete tumor capsule it decreases to 30-37%. **Conclusions.** The only FNA conclusion «suspicion of carcinoma» (level V according to TBSRTC) is fully justified for FSE performing, because FSE in such case can significantly influence the choice of adequate surgical intervention. At the FNA conclusions such as «follicular neoplasm», «atypia», «benign lesion» (IV, III and II levels according to TBSRTC), FSE is unreasonable.

**Keywords:** thyroid, papillary thyroid carcinoma, FNA, frozen section examination, follicular neoplasm, final pathological diagnosis.

Л.Г. Воскобойник

# Порівняльний аналіз цитологічних характеристик доброякісних і злоякісних пухлин щитоподібної залози за результатами інтраопераційних досліджень

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Проведення інтраопераційних цитологічних досліджень (ІЦД) підвищує результативність виявлення папілярної карциноми (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ). Для аналізу препаратів під час ІЦД використовують ті самі критерії, що й для оцінки пунктів, отриманих після тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), проте шлях отримання матеріалу та спосіб виготовлення препаратів є іншими, а час для аналізу — дуже обмеженим. **Мета** — проаналізувати частоту цитологічних ознак, характерних для ПК, за умов різних вузлових новоутворень щитоподібної залози (ЩЗ). **Матеріали та методи.** Проаналізовано цитологічні характеристики 879 вузлових утворень ЩЗ, в яких було виконано ІЦД. За остаточним гістологічним діагнозом розподіл пухлин був таким: 501 — ПК, 59 — фолікулярна карцинома, 209 — фолікулярна аденома і 110 — вузловий зоб. **Результати.** За результатами проведеного аналізу встановлено точність, специфічність і чутливість таких цитологічних ознак ПК ЩЗ в оцінці результатів ІЦД, як наявність у препараті папілярних структур, відсутність колоїду, багатоклітинність препарату, ступінь збереженості пухлинних клітин зі збільшеними, світлими ядрами та рясною, вакуолізованою цитоплазмою, наявність справжніх внутрішньоядерних включень і псевдовключень, борозенок і псамомних тілець тощо. **Висновок.** Важливими цитологічними ознаками ПК ЩЗ, отриманими за результатами інтраопераційної цитологічної діагностики, можна вважати наявність у препараті папілярних структур, відсутність колоїду, багатоклітинність препарату з обов'язковим високим ступенем збереженості пухлинних клітин зі збільшеними, світлими ядрами та рясною, вакуолізованою цитоплазмою, а також наявність справжніх внутрішньоядерних включень (навіть 1-2) і псевдовключень, борозенок і псамомних тілець.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, папілярна карцинома, інтраопераційна цитологічна діагностика.

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: vslora@mail.ru

© Л.Г. Воскобойник

Доведено, що використання інтраопераційних цитологічних досліджень (ІЦД) паралельно з експрес-гістологічними підвищує результативність виявлення папілярної карциноми (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема у випадках, коли цитологи за результатами оцінки матеріалу тонокогальної аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) констатують підозру на карциному [1, 2]. Для аналізу препаратів під час ІЦД використовують ті самі критерії, що й для оцінки пунктатів після ТАПБ, натомість шлях отримання матеріалу та спосіб виготовлення препаратів є іншими. І якщо з питань цитологічної діагностики ТАПБ видано численні підручники та монографії, для ІЦД будь-які керівництва відсутні. Оскільки препарати на етапі ІЦД мають значно більшу кількість клітинного матеріалу з іншим виглядом клітин, зокрема станом ядерного хроматину, а час для дослідження є дуже обмеженим, виникають деякі запитання. Чи доцільно в ІЦД використовувати весь комплекс відомих цитологічних критеріїв ПК, описаний у керівництвах щодо ТАПБ? І чи всі критерії обґрунтовано для використання за таких умов? Тому було вирішено ретроспективно проаналізувати частоту різних цитологічних ознак, характерних для ПК, за архівними цитологічними препаратами з різних вузлових новоутворень ЩЗ (ПК, фолікулярна карцинома, фолікулярна аденома, вузловий зоб).

## Матеріали та методи

Ретроспективно проаналізовано 879 випадків вузлових утворень ЩЗ, в яких було виконано ІЦД упродовж 1996-2014 рр. у лабораторії морфології ендокринної системи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». За остаточним гістологічним діагнозом (ОГД) розподіл пухлин був таким: 501 — ПК, 59 — фолікулярна карцинома (ФК), 209 — фолікулярна аденома (ФА), 110 — вузловий зоб (ВЗ). В усіх випадках ОГД було встановлено згідно з класифікацією ВООЗ [3]. Цитологічні препарати, як і заморожені гістологічні зрізи, забарвлювали гематоксилін-еозином за прискороною методикою.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за критерієм  $\chi^2$ .

## Результати та їх обговорення

Цитологічний висновок «папілярна карцинома» ґрунтується на цілому комплексі цитологічних характеристик [4-6], зокрема наявності в препаратах тканинних фрагментів, у тому числі у вигляді папіл, або моношарових структур, великих клітин зі збільшеними світлими ядрами, що містять пилоподібний хроматин; внутрішньоядерних цитоплазматичних включень і борозенок рясної пінистої цитоплазми, а також ознак її вакуолізації, псамомних тілець і багатоядерних клітин за типом сторонніх тіл. Причому лише однієї ознаки переліченого комплексу бракує для висновку «папілярна карцинома», адже кожна з них окремо може бути присутньою і за умов іншої вузлової тиреоїдної патології. З іншого боку, повний спектр зазначених характеристик також досить рідко присутній у препараті [4, 5].

Для зручності викладення та сприйняття матеріалу цитологічні характеристики ПК ЩЗ об'єднали в групи залежно від структурного рівня локалізації ознаки: тканинна, клітинна, ядерна, цитоплазматична, додаткова та фонові. Цитологічні ознаки ПК ЩЗ, що визначаються на тканинному рівні, є такими: наявність у препараті будь-яких тканинних фрагментів, у тому числі конкретно папілярних структур або моношарових структур, які мають вигляд стільників (**табл. 1**). Цитологічні ознаки ПК ЩЗ, що визначаються на клітинному рівні: висока клітинність і високий ступінь збереженості клітин. Ядерні характеристики є такими: збільшені, світлі ядра, наявність справжніх внутрішньоядерних включень, наявність борозенок. Окрім розглянутих цитологічних характеристик, ми звернули увагу ще на одну — наявність так званих «псевдо-включень» у ядрах пухлинних клітин. Це невеличкі за розміром включення, які, на відміну від справжніх, не містять цитоплазми, мають невеличкі розміри та цілком імовірно можуть бути ліпідними краплями. Як цитоплазматичні характеристики було виділено рясну еозинофільну цитоплазму, її пінистість та ознаки вакуолізації. До додаткових фонових цитологічних ознак включено наявність псамомних тілець, великих багатоядерних клітин за типом сторонніх тіл і відсутність колоїду.

## Оригінальні дослідження

Проведений аналіз довів, що переважна більшість цитологічних препаратів у випадках ПК ЩЗ характеризувалася наявністю тканинних фрагментів, відсутністю колоїду, наявністю значної кількості клітин із високим ступенем їх збереження, які зазвичай містили збільшені, світлі ядра, часто з наявністю псевдовключень, і рясну, пінисту еозинофільну цитоплазму (табл. 1).

Тканинні фрагменти було виявлено в переважній більшості ПК ЩЗ, проте ця ознака

**Таблиця 1.** Частота ідентифікування різних цитологічних характеристик у препаратах із пухлин щитоподібної залози під час інтраопераційних цитологічних досліджень (n=879)

| Рівень           | Ознака                                                        | Кількість випадків, n (%) |                |                 |                |
|------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|----------------|
|                  |                                                               | ПК<br>(n=501)             | ФК<br>(n=59)   | ФА<br>(n=209)   | ВЗ<br>(n=110)  |
| Тканинний        | Тканинні фрагменти                                            | 439<br>(87,6)             | 58<br>(98,3)   | 194<br>(92,8)   | 88<br>(80,0)   |
|                  | Папілярні структури                                           | 204<br>(40,7)             | 8<br>(13,6)**  | 43<br>(20,6)**  | 24<br>(21,8)** |
|                  | Моношарові структури у вигляді стільників                     | 61<br>(12,2)              | 5<br>(8,5)     | 20<br>(9,6)     | 14<br>(12,7)   |
|                  | Висока клітинність препарату                                  | 440<br>(87,8)             | 53<br>(89,8)   | 136<br>(65,1)** | 52<br>(47,3)** |
| Клітинний        | Високий ступінь збереженості клітин                           | 445<br>(88,8)             | 38<br>(64,4)** | 88<br>(42,1)**  | 22<br>(20,0)** |
|                  | Збільшені ядра                                                | 466<br>(93,0)             | 44<br>(74,6)** | 131<br>(62,7)** | 42<br>(38,2)** |
|                  | Світлі ядра                                                   | 386<br>(77,0)             | 15<br>(25,4)** | 93<br>(44,5)**  | 28<br>(25,5)** |
|                  | Наявність справжніх внутрішньоядерних включень                | 266<br>(53,1)             | 0**            | 0**             | 0**            |
| Ядерний          | Наявність псевдовключень                                      | 413<br>(83,4)             | 15<br>(25,4)** | 73<br>(34,9)**  | 19<br>(17,3)** |
|                  | Наявність бороzenок                                           | 311<br>(62,1)             | 3<br>(5,1)**   | 14<br>(6,7)**   | 4<br>(3,6)**   |
|                  | Рясна еозинофільна цитоплазма                                 | 438<br>(87,4)             | 32<br>(54,2)** | 88<br>(42,1)**  | 20<br>(18,2)** |
|                  | Піниста цитоплазма                                            | 445<br>(88,8)             | 43<br>(72,9)** | 108<br>(51,7)** | 35<br>(31,8)** |
| Цитоплазматичний | Ознаки вакуолізації                                           | 249<br>(49,7)             | 8<br>(13,6)**  | 24<br>(11,5)**  | 4<br>(3,6)**   |
|                  | Наявність псамомних тілець                                    | 54 (10,8)                 | 0**            | 0**             | 0**            |
|                  | Наявність великих багатоядерних клітин за типом сторонніх тіл | 177<br>(35,3)             | 5<br>(8,5)**   | 12<br>(5,7)**   | 17<br>(15,5)** |
|                  | Відсутність колоїду                                           | 314<br>(62,7)             | 27<br>(45,8)*  | 82<br>(39,2)**  | 14<br>(12,9)** |

Примітка: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$  порівняно з ПК.

мала місце і за умов іншої вузлової тиреоїдної патології — ФК, ФА та ВЗ, причому майже з такою ж частотою, що й за ПК ЩЗ (табл. 1). Тому діагностична цінність наявності в препараті тканинних фрагментів є незначною, а специфічність — ще меншою, лише 10% (табл. 2).

Якщо наявність тканинних фрагментів було зафіксовано в переважній більшості ПК ЩЗ, то конкретно папілярні та моношарові структури у вигляді стільників мали місце в значно меншому відсотку випадків (див. табл. 1). Причому за наявністю папілярних структур ПК ЩЗ вірогідно відрізнялися від усіх інших вузових утворень ЩЗ. Проте діагностична цінність цієї ознаки також не може бути абсолютною: її специфічність є досить високою, проте точність і специфічність — незадовільними. Аналогічною була ситуація й відносно наявності моношарових структур у вигляді стільників (табл. 2), до того ж вірогідної різниці в їх наявності на тлі різної вузлової тиреоїдної патології не було (див. табл. 1).

Обидві цитологічні ознаки клітинного рівня вірогідно частіше мали місце за ПК ЩЗ порівняно з іншими утвореннями ЩЗ (див. табл. 1). Утім, якщо чутливість цієї ознаки виявилася високою, точність — достатньою, то специфічність — незначною (табл. 2).

Частота всіх ядерних характеристик за ПК ЩЗ була вірогідно вищою порівняно з іншими тиреоїдними утвореннями (див. табл. 1). Проте лише три з них мали відносно високі показники ефективності: світлі ядра, наявність псевдовключень та бороzenок (табл. 2). Найважливішою цитологічною рисою ПК ЩЗ є наявність внутрішньоядерних включень у ядрах пухлинних клітин. Саме наявність такої ознаки (не менше від п'яти включень у цитологічному препараті) вважають достатньою для встановлення цитологічного висновку «папілярна карцинома». У даному дослідженні наявність внутрішньоядерних включень було зафіксовано лише в половині ПК ЩЗ (див. табл. 1). Тому показник чутливості зазначеної цитологічної характеристики виявився невисоким, а специфічності та точності — достатніми (табл. 2). Причому слід зазначити, що лише в 35 випадках ПК ЩЗ кількість таких справжніх внутрішньоядерних включень у препаратах була достатньою (не менше від п'яти включень у цитологічно-

му препараті). У решті випадків зазвичай ми спостерігали лише 1-2 справжніх внутрішньоядерних включення. Така ситуація є цілком зрозумілою, оскільки всі ПК ЩЗ, які містять достатню кількість клітин із наявністю внутрішньоядерних включень, вчасно виявляють цитологи за результатами ТАПБ на передопераційному етапі. Такі випадки зазвичай не вимагають інтраопераційних досліджень. Утім, дуже висока специфічність такої ознаки (табл. 2) свідчить, що в оцінці інтраопераційних цитологічних препаратів можна обмежитися меншими кількісними величинами, ніж зазначено в керівництвах для цитологів. За даними літератури, внутрішньоядерні включення можуть виявлятися не лише за ПК ЩЗ, але й за ФА ЩЗ, зокрема за трабекулярної гіалінізуючої аденоми, вузлового зоба, натомість у нашій практиці таких випадків не було.

Щодо додаткових фонових цитологічних ознак слід відзначити як важливу, майже 100-відсоткову ознаку ПК ЩЗ наявність псамомних тілець, але слід пам'ятати, що вони

**Таблиця 2.** Показники ефективності цитологічних характеристик за результатами інтраопераційних досліджень (%)

| Рівень                  | Ознака                                                        | Чутливість | Специфічність | Точність |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------|
| Тканинний               | Тканинні фрагменти, в т.ч.                                    | 87,6       | 10,1          | 54,3     |
|                         | папілярні структури                                           | 40,7       | 80,2          | 57,7     |
|                         | моношарові структури                                          | 12,2       | 89,7          | 45,5     |
| Клітинний               | Висока клітинність препарату                                  | 87,8       | 36,2          | 65,6     |
|                         | Високий ступінь збереженості клітин                           | 88,8       | 48,1          | 74,0     |
|                         | Збільшені ядра                                                | 93,0       | 38,7          | 70,5     |
|                         | Світлі ядра                                                   | 77,0       | 64,0          | 71,4     |
| Ядерний                 | Наявність справжніх внутрішньоядерних включень                | 53,1       | 99,7          | 73,2     |
|                         | Наявність псевдовключень                                      | 82,4       | 71,7          | 77,8     |
|                         | Наявність борозенок                                           | 62,1       | 94,4          | 76,0     |
|                         | Рясна еозинофільна цитоплазма                                 | 87,4       | 63,0          | 76,9     |
| Цитоплазматичний        | Піниста цитоплазма                                            | 88,8       | 50,8          | 72,5     |
|                         | Ознаки вакуолізації                                           | 49,7       | 90,5          | 67,2     |
|                         | Наявність псамомних тілець                                    | 10,8       | 100,0         | 49,1     |
| Додаткові фонові ознаки | Наявність великих багатоядерних клітин за типом сторонніх тіл | 35,3       | 91,0          | 59,3     |
|                         | Відсутність колоїду                                           | 62,7       | 67,5          | 64,7     |

можуть також спостерігатися в гіалінізованій трабекулярній пухлині, низькодиференційованій карциномі та в окремих випадках медулярної карциноми [6]. У дослідженій серії випадків ПК ЩЗ псамомні тілця спостерігали в невеликому відсотку випадків (див. табл. 1), натомість специфічність цієї ознаки виявилася дуже високою (табл. 2), що, безсумнівно, слід враховувати для встановлення цитологічного висновку.

Вважають, що внаслідок активних проліферативних процесів і зниження ступеня диференціювання клітин у злоякісних пухлинах ЩЗ кількість колоїду знижується, або він цілком відсутній. У даному дослідженні відсутність колоїду в цитологічних препаратах спостерігали в більшості ПК ЩЗ, лише в 37,3% випадків визначено його наявність (див. табл. 1). Оскільки чутливість, специфічність і точність цієї ознаки виявилася досить високою (див. табл. 2), відсутність колоїду в цитологічному препараті слід розцінювати як насторожуючу щодо ПК ЩЗ. Великі багатоядерні клітини за типом сторонніх тіл вірогідно частіше фіксували за ПК ЩЗ, ніж за іншої вузлової патології ЩЗ (див. табл. 1), проте суттєвої діагностичної цінності така ознака не мала (див. табл. 2).

## Висновки

Отже, як важливі цитологічні ознаки ПК ЩЗ, що виявляються за результатами інтраопераційної цитологічної діагностики, можна розглядати такі: наявність у препараті папілярних структур, відсутність колоїду, багатоклітинність препарату з обов'язковим високим ступенем збереженості пухлинних клітин зі збільшеними, світлими ядрами та рясною, вакуолізованою цитоплазмою, а також наявність справжніх внутрішньоядерних включень (навіть 1-2) і псевдовключень, борозенок і псамомних тілець.

## Список використаної літератури

1. Воскобойник ЛГ, Богданова ТІ, Журнаджи ЛЮ, Дегтярьова ТЛ. Оцінка ефективності використання експрес-гістологічних та цитологічних методів в інтраопераційній діагностиці новоутворень щитовидної залози. Ендокринологія. 2009;14(1):4-13. (Voskoboinyk LH, Bohdanova TI, Zurnadzhly LYU, Dehtyariova TL. Estimation of effective use of express-histological and cytological methods in intraoperative diagnosis of thyroid tumors. Endokrynolohiya. 2009;14(1):4-13).

## Оригінальні дослідження

2. Богданова ТІ, Журнаджі ЛЮ, Коваленко АЄ. Стандартизація показань для проведення інтраопераційних експрес-гістологічних досліджень вузлових новоутворень щитовидної залози // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 89. 2015, Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 6 с. (Bohdanova TI, Zurnadzhy LYU, Kovalenko AYE. Standardization of indications for intraoperative express-histological studies of nodular neoplasms of the thyroid gland // Informatsiynyy lyst pro novovvedennya v sferi okhrony zdorov'ya № 89. 2015, Kyiv: Ukrmedpatentininform Ministry of Health of Ukraine, 6 p.).
3. DeLellis R, Lloyd R, Heitz Ph, Eng Ch. Pathology and genetic of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2004:320 p.
4. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York, NY: Springer; 2010:272 p.
5. Hambleton C, Kandil E. Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules: a review of thyroid fine-needle aspiration. Int J Clin Exp Med. 2013;6(6):413-22.
6. Kini SR. Thyroid. Guides to clinical aspiration biopsy. New York-Tokio: Igaku-Shoin, 1989: 362 p.

(Надійшла до редакції 26.07.2017 р.)

## Сравнительный анализ цитологических характеристик доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы по результатам интраоперационных исследований

Л.Г. Воскобойник

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко Национальной Академии медицинских наук Украины»

**Резюме.** Проведение интраоперационных цитологических исследований (ИЦИ) повышает результативность выявления папиллярной карциномы (ПК) щитовидной железы (ЩЖ). Для анализа препаратов при ИЦИ используют те же критерии, что и для оценки пунктатов, полученных после тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), но путь получения материала и способ приготовления препаратов иные, а время для анализа очень ограничено. **Цель** — проанализировать частоту цитологических признаков, характерных для ПК, при различных узловых новообразованиях ЩЖ. **Материал и методы.** Проанализированы цитологические характеристики 879 узловых образований ЩЖ, в которых были выполнены интраоперационные цитологические исследования. По окончательному гистологическому диагнозу распределение опухолей было следующим: 501 — ПК, 59 — фолликулярная карцинома, 209 — фолликулярная аденома и 110 — узловой зоб. **Результаты.** По результатам проведенного анализа установлены точность, специфичность и чувствительность таких цитологических признаков ПК ЩЖ в оценке результатов ИЦИ, как наличие папиллярных структур, отсутствие коллоида, степень сохранности опухолевых клеток с увеличенными, светлыми ядрами и обильной, вакуолизированной цитоплазмой, наличие истинных внутриядерных вклю-

чений, псевдовключений, бороздок и псаммомных телец и т.д.

**Вывод.** Важными цитологическими признаками ПК ЩЖ, полученными в результате интраоперационной цитологической диагностики, можно считать наличие в препарате папиллярных структур, отсутствие коллоида, многоклеточность препарата с высокой степенью сохранности опухолевых клеток с увеличенными, светлыми ядрами и обильной, вакуолизированной цитоплазмой, наличие истинных внутриядерных включений (даже 1-2), псевдовключений, бороздок и псаммомных телец.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярная карцинома, интраоперационная цитологическая диагностика.

## Comparative analysis of citological characteristics of benign and malignant thyroid tumors in intraoperative cytological examinations

L.H. Voskoboynik

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Using the intraoperative cytologic examinations (ICE) increases the effectiveness of the detection of papillary thyroid carcinoma (PTC). For analyzing the cytological preparations during ICE, the same criteria as during the evaluation of the smears, obtained during fine needle aspiration biopsy (FNA), are used. However, both, the way of taking the material and the technique of staining are different, also the time for analyses is very limited. **Aim** was to analyze the frequency of cytological signs, specific for PTC, in different thyroid tumors. **Material and methods.** There were analyzed 879 thyroid tumors, in which ICE were carried out. In accordance with the final histological diagnosis, the distribution of studied tumors was as follows: 501 — PTC, 59 — follicular thyroid carcinoma, 209 — follicular thyroid adenoma, and 110 — nodular goiter. **Results.** Based on the results of the analysis, the accuracy, specificity and sensitivity of such cytological signs of PCH in assessing the results of IRC, such as the presence of papillary structures, the absence of a colloid, the degree of preservation of tumor cells with enlarged, light nuclei and abundant, vacuolated cytoplasm, the presence of true intranuclear inclusions, pseudo-grooves and psammoma bodies and others were established. **Conclusion.** The carried out analysis found that as important cytological signs of PTC should be allocated the following: the presence of papillary structure, absent of colloid, multcellularity with a compulsory high degree of preservation of tumor's cells with enlarged, light nuclei and abundant, vacuolated cytoplasm, as well as the presence of intranuclear inclusions (even 1-2) and pseudo inclusions, grooves and psammoma bodies.

**Keywords:** thyroid, papillary thyroid carcinoma, intraoperative cytological studies.

# Можливості цитологічної діагностики в передопераційному прогнозуванні поведінки пухлини та виборі адекватної терапії

Г.В. Зелінська

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** У лекції наведено літературні та власні дані, які демонструють можливості та досягнення малоінвазійного та безпечного методу цитологічної діагностики злоякісних пухлин різних локалізацій (пухлини молочної залози, лімфоми, карциноми щитоподібної залози) в передопераційному прогнозуванні їх поведінки та виборі адекватної таргетної терапії на підставі використання імуноцитохімічних досліджень на матеріалі тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій. Розроблено власні методи передопераційного прогнозування радіюодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози, які дозволяють досить точно прогнозувати ефективність радіюодтерапії папілярного раку щитоподібної залози та його метастазів, виявлених у поопераційний період, і дають можливість визначити адекватну тактику лікування (радіюодтерапія або хірургічне видалення метастазів у випадках прогнозування її неефективності).

**Ключові слова:** цитологічна діагностика, пухлини молочної залози, лімфоми, імуноцитохімічні дослідження, прогнозування, щитоподібна залоза, папілярна карцинома, тонкогілкова аспіраційна пункційна біопсія, радіюодрезистентні метастази.

Призначення методу цитологічної діагностики пухлин не вичерпується його звичайним застосуванням — якомога точнішою диференційною

діагностикою між злоякісним і доброякісним характером новоутворення. Сьогоднішні можливості цитологічної діагностики є набагато ширшими, однією з них є передопераційне прогнозування поведінки пухлини, на підставі чого розробляється адекватна для кожної конкретної пухлини терапія.

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

## Оригінальні дослідження

Можливості цитологічного методу значно збільшуються завдяки використанню імуноцитохімічного дослідження, яке розширює можливості суто цитологічної діагностики. Яскравим прикладом є використання імуноцитохімічного методу для прогнозування поведінки раку молочної залози, на підставі чого добирається адекватна терапія. Зіставлення результатів експресії різних маркерів, виявлених імуногістохімічно, порівняно з імуноцитохімічним визначенням, за даними різних авторів, демонструють збіг результатів у 81-93% випадків. Тому малотравматичний, інформативний, швидкий цитологічний метод дослідження дозволяє не лише встановити характер пухлини (злоякісний/доброякісний), але й разом з імуноцитохімічним методом досить точно передбачити ще перед операцією поведінку пухлини, ступінь її агресії та допомагає визначити придатну саме для конкретної пухлини адекватну терапію [1].

Саме імуноцитохімічний метод визначення рецепторів гормонів — естрогенів в прогестеронів у клітинах злоякісних пухлин молочної залози є золотим стандартом встановлення гормонального статусу пухлини, від якого залежить тактика лікування. Пухлини з високим рівнем рецепторів до цих гормонів мають високий ступінь диференціювання та демонструють найбільш сприятливу клінічну поведінку, тому гормональна терапія для таких пацієнток є найбільш ефективною [2].

Встановлено, що для хворих із гормонально позитивним статусом пухлини гормональна терапія в 50-60% випадків є успішною. Найліпші результати гормональної терапії (головним чином тамоксифеном) у хворих на рак молочної залози досягаються, якщо клітини пухлин містять рецептори як до естрогену (РЕ), так і до прогестерону (РП). Причому позитивні результати лікування спостерігаються в 77% хворих, а 5-річне безрецидивне виживання збільшується на 20-30%. Ефективність гормональної терапії становить 27% у пацієнток із пухлинами, які містять РЕ та не містять РП, і 46%, якщо пухлина, навпаки, містить РП і не містить РЕ. За відсутності рецепторів до обох гормонів адекватну відповідь на гормональне лікування спостерігали приблизно в 10-15% випадків [3]. Відповідно до спостережень Міжнародної групи досліджень раку молочної залози (International Breast Cancer Study Group) залежно від відсо-

тку клітин, які прореагували з антитілами до рецепторів гормонів, виділяють три групи пухлин — чутливі до гормональної терапії (гормон-позитивні клітини пухлини становлять 10%), пухлини, відповідь яких на терапію є сумнівною (позитивні клітини становлять 1-9%), і пухлини, що не відповідають на терапію (позитивні клітини в пухлині відсутні) [4].

Крім того, важливим прогностичним маркером злоякісних пухлин молочної залози є онкопротейн C-erbB-2, або HER-2/neu, що належить до сімейства тирозинкіназних рецепторів. Виявлення цього маркера імуноцитохімічним методом у матеріалі пункційних біопсій дозволяє передбачити на передопераційному етапі агресивну поведінку пухлини та її підвищену схильність до віддаленого метастазування [5-7]. Наразі вважають, що пацієнтам із C-erbB-2-позитивними пухлинами слід рекомендувати більш інтенсивні курси хіміотерапії та включати до схеми лікування герцептин, тобто використовувати таргетну терапію замість тамоксифену. За даними дослідників, результати стандартного імуноцитохімічного виявлення цього антигену добре корелюють із результатами методу гібридизації *in situ* (FISH).

Ще одним маркером прогнозу агресивної поведінки раку молочної залози є маркер клітинної проліферації — протеїн Ki-67. За даними літератури, субтипи раку молочної залози, для яких є характерною висока експресія цього антигену, добре відповідають на початкову хіміотерапію, проте асоційовані з поганим довгостроковим прогнозом. Пацієнти, в яких відсоток Ki-67-позитивних клітин у пухлині становить 10-14%, належать до групи високого ризику щодо несприятливої поведінки пухлин. Відповідно до St. Gallen Consensus індекс Ki-67-позитивних клітин використовується для відбору пацієнтів, пухлини яких мають гормональні рецептори, для хіміотерапії, додаткової до гормональної терапії. Дані від Clinical Cancer Registry Regensburg демонструють, що експресія протеїну Ki-67 є незалежним прогностичним маркером виживання пацієнток із раком молочної залози. Крім того, визначення експресії Ki-67 використовується для контролю ефекту терапії тамоксифеном на проліферацію клітин раку молочної залози. Показано, що антипроліферативний ефект тамоксифену досягається на низьких дозах препарату. Крім того, високий Ki-67-індекс проліферації ви-

користується для класифікації найбільш агресивних раків молочної залози на субтипи, які різняться за прогнозом або відповіддю на терапію. Високий індекс Ki-67 у цих пацієнтів означає агресивнішу клінічну поведінку пухлини. Проліферативний індекс є незалежним прогностичним показником виникнення рецидиву, виживання пацієнтів і чинником передбачення чутливості до хіміо- та променевої терапії. Так, за індексу Ki-67 менше від 20% 10-річне виживання хворих на рак молочної залози становило 80%, а за більшого показника — лише 52% [8].

Такі маркери, як BCL2 і p53, мають відношення до процесів апоптозу та проліферації клітин і відіграють важливу роль у прогнозуванні росту пухлини. Експресію протеїну BCL2 у пухлинах молочної залози асоційовано з неагресивним фенотипом і повільною проліферацією E-позитивних пухлин.

Згідно з літературними даними, гіперекспресія білка p53, яку виявляють за допомогою імунохімічного методу, частіше асоціюється з несприятливими чинниками прогнозу раку молочної залози — PE- і RP-негативним статусом пухлини, гіперекспресією Her2/neu, високим мітотичним індексом, низьким ступенем диференціювання пухлини, що клінічно проявляється низьким загальним або безрецидивним виживанням [9-11].

У більшості досліджень виявлено взаємозв'язок між аномальним p53-фенотипом і поганим клінічним результатом: якщо пухлини були p53-позитивними, рецидиви спостерігали в 60% хворих, якщо p53-негативними — лише у 20% випадків. Існує думка, що p53-статус пухлини може бути вирішальним чинником, який визначає її чутливість до хіміо- та променевої терапії. Водночас значення гіперекспресії p53 як маркера ефективності протипухлинної терапії залишається предметом дискусій, оскільки відповідні клінічні дані є суперечливими, а деякі дослідники не вважають за потрібне рекомендувати використання p53-статусу пухлини як рутинного маркера в клінічній практиці.

Велика увага приділяється останніми роками проблемі неоангіогенезу, важливим регулятором якого є чинник росту ендотелію судин (ФРЕС, або VEGF). Його експресія має суттєве значення для прогнозу поведінки пухлини та впливає на чутливість пухлин до лікування. Високий вміст цього чинника свідчить про несприятливий прогноз раку молочної залози. Прогностичну цінність

VEGF у випадку інвазійного раку молочної залози асоційовано зі стадією раку та гормональним статусом [12, 13].

Експресія в пухлинах молочної залози компонентів системи плазміногену (uPA, PA-1, tPA), металопротеїназ, катепсину D належить до несприятливих прогностичних чинників поведінки раку молочної залози.

Отже, використання імунохімічного методу в передопераційній цитологічній діагностиці дозволяє визначити рецепторний статус і чинники прогнозу поведінки пухлин молочної залози, які впливають на розробку схем хіміотерапії та дозволяють адекватно спланувати лікування ще перед операцією. Це є надто важливим для пацієнток, першим етапом лікування яких є не операція, а хіміо- або променева терапія, а також за дисемінованого раку або прогресії пролікованого раку, а також тоді, коли хірургічне втручання протипоказано.

Ще однією точкою докладання імунохімічного методу є диференційна діагностика лімфом. Часто лімфоми, що походять із різних клітин, зокрема В- і Т-лімфоми, важко диференціювати, але вони характеризуються різною клінічною картиною, мають різний перебіг і, відповідно, вимагають різних методів лікування. Так, за В-клітинних лімфом маргінальної зони, MALT-лімфом, фолікулярних лімфом 5-річне виживання перевищує 70%. Натомість за Т-лімфобластичних, периферичних Т-клітинних лімфом цей показник становить менше від 30%. Диференційна діагностика лімфом здійснюється завдяки імунохімічному виявленню унікальних молекул на поверхні лімфоцитів, що є їх візитною карткою та називаються CD-маркерами, або маркерами кластерного диференціювання (cluster differentiation). Наразі ідентифіковано понад 350 CD-маркерів, і цей список продовжує збільшуватись. Їх визначення за допомогою моноклональних антитіл називається імунофенотипуванням. Тестування на CD-маркери є надто важливим у діагностиці лімфом, лейкозів і мієлом. Так, виявлення CD-маркерів дозволяє диференціювати дифузну В-клітинну лімфому (DLBCL) від анапластичної лімфоми з великих клітин (ALCL), які неможливо розрізнити морфологічно. Водночас прогноз і лікування цих лімфом різняться. Якщо лімфома DLBCL є CD20-позитивною, то лімфома ALCL не має цього маркера, але позитивна для CD30.

## Оригінальні дослідження

Типовий набір CD-маркерів, характерний для В-клітинної хронічної лейкемії, є таким: CD5+, CD10-, CD19+, CD20+, CD23+, CD38-, для мієломи: CD19-, CD20-, CD38+. CD3 є маркером зрілих Т-лімфоцитів, CD4 — маркер Т-хелперів, CD8 — цитотоксичних Т-клітин [14, 15].

Виявлення CD-маркерів забезпечує визначення таргетної, тобто прицільної терапії лімфом, яка ґрунтується на використанні певних моноклональних антитіл, здатних до взаємодії з певними CD-маркерами, що забезпечує високоєфективне лікування разом із хімотерапією. Так, моноклональні антитіла ритуксан (Rituxan, rituximab), таргетом, або мішенню яких є антиген CD20, використовуються для лікування хронічної лейкемії. Приклади препаратів, які використовуються для таргетної терапії лімфом і відповідних CD-маркерів, такі: Зевалін (Ibritumomab Tiuxetan) — інше антитіло проти CD20, мічене випромінюючою речовиною (Y90); Бексар (Tositumomab) — подібний до Zevalin, але мічений  $^{131}\text{I}$ ; Газіва (Obinutuzumab): мішень — антиген CD20, використовується для початкової обробки дрібнолімфоцитарних лімфом (хронічних лейкемій); Кампас (Alemtuzumab): мішень — антиген CD52, для лікування SLL/CLL і периферичних Т-клітинних лімфом [16].

Окрім того, показано принципово нові можливості використання пункційного матеріалу раку підшлункової залози для тестування таргетних протиракових препаратів у культурі. Проведено дослідження, в яких за допомогою малоінвазивної процедури пункційної біопсії отримували клітини раку підшлункової залози, що в умовах *in vitro* тестували на чутливість до різних агентів (темсіролімус, ерлотиніб), і встановили, які таргетні протиракові препарати є найбільш ефективними [17].

Подібні підходи розробляються також для анапластичного раку щитоподібної залози (ЩЗ). Відомо, що прогноз виживання хворих із такою пухлиною є дуже несприятливим, а термін виживання становить щонайбільше 6 місяців. Проте тестування матеріалу такої карциноми в умовах *in vitro* на чутливість до різних протиракових препаратів може дозволити обрати терапію, найефективнішу для боротьби з клітинами пухлини, та за допомогою цього підвищити термін виживання пацієнта [18].

Свій внесок у передопераційне прогнозування пухлин зробили й ми, розробивши нові ефективні методи передопераційного прогнозування

поведінки папілярних карцином щитоподібної залози. Незважаючи на переважно сприятливу поведінку цих пухлин (20-річне виживання в понад 90% пацієнтів) завдяки унікальній здатності тиреоцитів до накопичення радіоїоду, а отже, можливості ефективного застосування радіоїодотерапії, у 2-25% випадків виникають метастази, клітини яких втрачають здатність до накопичення радіоїоду. Саме такі метастази, які називають радіоїодрефрактерними, є головною проблемою в боротьбі з диференційованим раком ЩЗ. Вони не піддаються лікуванню радіоїодом і можуть неконтрольовано поширюватися в організмі хворого й спричинювати його смерть. За даними різних авторів, середня медіана виживання у хворих із віддаленими радіоїодрефрактерними метастазами становить лише 2,5-3,5 року [19, 20].

Запізнення у виявленні метастазів різко погіршує показники виживання хворих на рак ЩЗ, тому важливо мати можливість раннього прогнозування появи радіоїодрефрактерних метастазів для можливого запобігання їх появі або для вчасного виявлення. Найбільш раннім способом прогнозування радіоїодрефрактерності метастазів папілярного раку ЩЗ є його передопераційне цитологічне прогнозування з використанням матеріалу тонкоголкових аспіраційних пункційних біопсій.

У світовій практиці для прогнозування поведінки карцином ЩЗ на передопераційному матеріалі використовують молекулярно-генетичні методи, такі як виявлення мутацій гена *BRAF*. Натомість ці методи є дуже вартісними та напевно чи можуть бути використаними в поточній практиці в Україні [21].

Тому ми провели комплексне цитологічне та імуноцитохімічне дослідження пунктатів 70 радіоїодрефрактерних метастазів порівняно з такими 20 радіоїодчутливих метастазів і 90 первинних папілярних карцином ЩЗ. Це дозволило знайти деякі специфічні цитологічні та імуноцитохімічні ознаки їх тиреоцитів і вперше розробити на цій підставі методи передопераційного прогнозування радіоїодрефрактерності. Раніше подібних досліджень не проводилось. Чинники, запропоновані для прогнозу радіоїодрефрактерності, використовувались на гістологічному, поопераційному матеріалі, коли план операції вже неможливо змінити [22, 23]. Натомість саме передопераційне прогнозування радіоїодрезистентності може дозволити передбачити

статус пухлини або метастазу щодо радіоїоду та ефективність подальшої радіоїодтерапії ще перед його видаленням.

Отже, розроблено та запатентовано методи передопераційного прогнозування радіоїодрефрактерності папілярної карциноми ЩЗ. Використання імуноцитохімічного виявлення клітин, які містять цитокератин-17 у пунктатах первинних папілярних карцином, дозволяє з 70% ймовірністю передбачити появу радіоїодрефрактерних метастазів у тих випадках, коли відсоток цих клітин становить понад 10% [24]. Цей метод дозволяє виділити групу ризику хворих із високою ймовірністю появи радіоїодрефрактерних метастазів і ретельніше ставитися до їх спостереження. Тобто, за отримання радіоїоднегативних сканограм враховувати можливість приховування за ними «німих» радіоїодрефрактерних метастазів, які не накопичують радіоїод і можуть бути візуалізованими за допомогою таких додаткових методів дослідження, як рентген, УЗД, FDG PET-діагностика. Враховуючи високий ризик агресії цитокератин-17-позитивних папілярних карцином, слід уникати проведення гемітиреоїдектомії навіть у випадках невеликого розміру подібних карцином.

Наступний запропонований нами метод передопераційного прогнозування радіоїодрефрактерності папілярних карцином стосується метастазів, які можуть з'являтися в поопераційний період навіть на тлі проведення стандартного лікування раку ЩЗ (тиреоїдектомія, гормональна супресивна терапія, радіоїодтерапія). У випадку сонографічного виявлення метастазів у поопераційний період ми пропонуємо для визначення їх статусу щодо радіоїоду імуноцитохімічне виявлення в їх пунктатах експресії тиреоїдної пероксидази. За відсутності клітин із тиреоїдною пероксидазою передбачають радіоїодрефрактерність метастазу та неефективність подальшої радіоїодтерапії й доцільність хірургічного видалення метастазу. У випадках, коли понад 75% тиреоцитів пунктату метастазу містять тиреоїдну пероксидазу, передбачають високу ефективність і доцільність подальшої радіоїодтерапії [25]. Це дозволяє уникати зайвих курсів радіоїодтерапії та вдаватися до хірургічного видалення метастазів у випадках, коли радіоїодтерапія не може бути ефективною, а використовувати її у випадках, коли передбачається її висока ефективність. Ці методи активно використовуються в практичній діяльності радіологічного, хірургічного та ендокринологічного

відділень ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та дозволяють обирати адекватне лікування в кожному конкретному випадку.

Отже, дана лекція демонструє можливості та переваги методу цитологічної діагностики злоякісних пухлин різних локалізацій у передопераційному прогнозуванні їх поведінки та виборі адекватної терапії на підставі використання імуноцитохімічних досліджень на матеріалі тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій. Окрім того, описано власні методи передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності папілярного раку ЩЗ, які дозволяють досить точно прогнозувати ефективність радіоїодтерапії папілярного раку ЩЗ і його метастазів, виявлених у поопераційний період, і дають можливість визначити адекватну тактику лікування (радіоїодтерапія або хірургічне видалення метастазів у випадках прогнозування її неефективності).

## Список використаної літератури

1. Jayaram G, Elsayed EM. Cytologic evaluation of prognostic markers in breast carcinoma. *Acta Cytol.* 2005;49(6):605-10.
2. Almasri NM, Al Hamad M. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma. *Breast Cancer Res.* 2005;7 (5):598-604.
3. Савостикова МВ, Коротких ІЮ, Лактионов КІ. Імуноцитохімічне визначення важливих факторів прогнозу у больових раком молочної залози. *Онкологія.* 2014;3(1):33-36. (Savostikova MV, Korotkih IYu, Laktionov KP. Immunocytochemical detection of the most important prognostic factors in patients with breast cancer. *Oncology.* 2014;3(1):33-36).
4. Nizzoli R, Bozzetti C, Naldi N et al. Comparison of the results of immunocytochemical assays for biologic variables on preoperative fine-needle aspirates and on surgical specimens of primary breast carcinomas. *Cancer.* 2000; 90:61-6.
5. HER2-positive breast cancer: What is it? <http://www.mayoclinic.org/breast-cancer/expert-answers/faq-20058066>
6. Yamauchi H, et al. HER2 and predicting response to therapy in breast cancer. <http://www.uptodate.com/home>. Accessed March 3, 2015.
7. Recondo G, et al. Therapeutic options for HER-2 positive breast cancer: Perspectives and future directions. *World Journal of Clinical Oncology.* 2014;5:440.
8. Ács Balázs, Zámbo Veronika, Vizkeleti Laura et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol.* 2017;12:20.
9. Щепотин ІБ, Зотов АС, Любота РВ. Клиническое значение мутаций p53 при раке грудной железы (обзор литературы). *Клиническая онкология.* 2012;8(4). (Shchepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV. Clinical significance of p53 mutations in breast cancer (review of literature). *Clinical Oncology.* 2012;8(4)).
10. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011;22:1736-47.
11. Fernández-Cuesta L, Oakman C, Falagan-Lotsch P et al. Prognostic and predictive value of TP53 mutations in node-positive breast cancer patients treated with anthracycline- or anthracycline/taxane-based adjuvant therapy: results from the BIG 02-98 phase III trial. *Breast Cancer Res.* 2012;14(3).

## Оригінальні дослідження

12. Герштейн ЕС, Кушлинский НЕ. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы. Практическая онкология. 2002; 3(1):38-44. (Gershtein ES, Kushlinsky NE. Tissue markers as predictors of breast cancer. Practical Oncology. 2002;3(1):38-44).
13. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Europ. J. Cancer.* 2001;37(4): 9-15.
14. Sue Herms. CD markers and lymphoma. <http://www.iwmmf.com/sites/default/files/docs/publications/Herms2.pdf>
15. A short list of CD markers General pathology. *Hematopathology* 2013,1 [http://www.pathologystudent.com/?p=7963]
16. Indranil Mallick, MD. How Lymphoma Is Diagnosed. 2017, December 05. <https://www.verywell.com/how-is-lymphoma-diagnosed-2252461>
17. Rubio-Viqueira B, Mezzadra H, Nielsen ME, et al. Optimizing the development of targeted agents in pancreatic cancer: tumor fine-needle aspiration biopsy as a platform for novel prospective ex vivo drug sensitivity assays. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(2):515-23.
18. Eckhardt S, Hoffmann S, Damanakis AI et al. Individualized multimodal treatment strategy for anaplastic thyroid carcinoma — Case report of long-term remission and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2016;25:174-178.
19. David G. Pfister, James A. Fagin. Refractory Thyroid Cancer A Paradigm Shift in Treatment Is Not Far Off *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(29) <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2008.17.3682>
20. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999;16(1):34-41.
21. Hirshfield KM, Aisner J, Ali SM, et al. Targeted treatment of RAI-resistant metastatic thyroid cancer postcomprehensive genomic profiling. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (15) <http://meetinglibrary.asco.org/content/131482-144>
22. Chung J-K, Youn HW, Kang JH et al. Sodium Iodide Symporter and the Radioiodine Treatment of Thyroid Carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging.* 2010;44(1):4-14.
23. Min JJ, Chung JK, Lee YJ, Jeong JM, Lee DS, Jang JJ, et al. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and I-131 uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:639-645.
24. Зелінська ГВ. Йодпероксидаза та цитокератин № 17 в доопераційній діагностиці папілярного раку щитовидної залози та визначенні резистентності його метастазів до радіоїоду: дис. канд. біол. наук., 2007. — 139 с. (Zelinskaya GV. Iodine peroxidase and cytokeratin № 17 in the preoperative diagnosis of thyroid papillary carcinoma and determination of the resistance of its metastases to the radioiodine: dis. Cand. biology sciences. 2007.— 139 p.)
25. Зелінська ГВ. Тиреоїдна пероксидаза в пунктатах радіоїодрезистентних та радіоїодчутливих метастазів папілярного раку щитовидної залози. *УРЖ.* 2012;20(3):299-301. (Zelinskaya GV. Thyroid peroxidase in punctates of radioiodine resistant and radioiodine-sensitive metastatic papillary thyroid cancer. *URJ.* 2012;20(3):299-301).

(Надійшла до редакції 30.01.2018 р.)

## Возможности цитологической диагностики в дооперационном прогнозировании поведения опухолей и выборе адекватной терапии

**А.В. Зелинская**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В лекции представлены литературные и собственные данные, которые демонстрируют возможности и достижения малоинвазивного и безопасного метода цитологической диа-

гностики злокачественных опухолей разных локализаций (опухоли молочной железы, лимфомы, карциномы щитовидной железы) в дооперационном прогнозировании их поведения и выборе адекватной таргетной терапии на основе применения иммуноцитохимических исследований на материале тонкоигольных аспирационных пункционных биопсий. Разработаны собственные методы дооперационного прогнозирования радиойодрезистентности папиллярного рака щитовидной железы, позволяющие достаточно точно прогнозировать эффективность радиойодтерапии папиллярного рака щитовидной железы и его метастазов, выявленных в послеоперационный период, и дают возможность определить адекватную тактику лечения (радиойодтерапия или хирургическое удаление метастазов в случаях прогнозирования ее неэффективности).

**Ключевые слова:** цитологическая диагностика, опухоли молочной железы, лимфомы, иммуноцитохимические исследования, прогноз, щитовидная железа, папиллярная карцинома, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, радиойодрезистентные метастазы.

## Possibilities of cytological diagnostics in preoperative prediction of tumor behavior and the choice of adequate therapy

**A.V. Zelinskaya**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** The lesson presents literature and personal data demonstrating the potential and achievement of a minimally invasive and safe methods of cytological diagnosis of malignant tumors of various localizations (breast tumors, lymphomas, thyroid carcinomas) in preoperative prediction of their behavior and the choice of adequate tangent therapy based on the use of immunocytochemical studies on the material of fine needle aspiration biopsies. We have developed our own methods for preoperative prediction of radioiodine resistance of papillary thyroid cancers, which allow to accurately predict the effectiveness of radioiodine therapy of papillary thyroid cancer and metastases detected in the postoperative period, and provide an opportunity to determine adequate treatment tactics (radioiodine therapy or surgical removal of metastases in cases of prediction of ineffective radioiodine therapy).

**Keywords:** cytological diagnosis, prognosis, immunocytochemical studies, breast tumors, lymphomas, papillary thyroid carcinoma, fine-needle aspiration punctional biopsy, radioiodine resistant metastasis.

# Особливості змін функції NK-клітин і нейтрофілів у хворих на рак щитоподібної залози залежно від віку та наявності віддалених метастазів у ранній термін після радіойодотерапії

Г.А. Замотаєва,  
Т.Ф. Захарченко,  
С.В. Гулеватий

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме. Мета дослідження** — порівняльний аналіз цитотоксичної активності NK-клітин і метаболічної активності нейтрофілів (НФ) у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) залежно від віку та наявності віддалених метастазів у ранній термін після радіойодотерапії (РЙТ). **Матеріали та методи.** Дослідження імунних показників провели у хворих на ДРЩЗ 3 вікових груп: 1 — від 12 до 18 років, 2 — від 19 до 39 років, 3 — від 40 до 71 року, кожну з яких розділили на 2 підгрупи залежно від наявності віддалених метастазів (А та В). Хворі підгрупи А отримали від 1 до 5 курсів РЙТ, підгрупи В — від 1 до 12 курсів РЙТ. Дослідження проводили напередодні та через 5 або 6 діб після приймання  $^{131}\text{I}$  активністю від 2180 МБк до 8000 МБк. Контрольні групи склалися з донорів відповідного вікового та статевого складу. Цитотоксичну активність NK-клітин проти індикаторних клітин-мішеней визначали, використовуючи спектрофотометрію. Метаболічну активність НФ досліджували у стандартному тесті відновлення нітросинього тетразолію. **Результати.** У хворих без віддалених метастазів (А) після курсу РЙТ функція NK-клітин знижувалась у групах 1 і 3, метаболічна активність НФ значно підвищувалась у групах 1 і 2. У хворих із віддаленими метастазами (В) після курсу РЙТ активність NK-клітин відносно вихідного значення знижувалась в усіх вікових групах, метаболічна активність НФ залишалась низькою в групі 1 і підвищувалась у групі 2. Найнижчі по-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

## Оригінальні дослідження

казники активності NK-клітин напередодні та після курсу РІТ виявлено у хворих старшого віку. **Висновки.** У хворих молодого та старшого віку наявність віддалених метастазів впливає на ступінь зниження активності NK-клітин після курсу РІТ. У хворих різного віку підвищення активності НФ після курсу РІТ залежить від наявності віддалених метастазів ДРЩЗ.

**Ключові слова:** метастази раку щитоподібної залози, радіойодотерапія, активність NK-клітин, метаболічна активність нейтрофілів, вік хворих.

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) походить із фолікулярних клітин і розрізняється за низкою параметрів: гістологічною будовою, інвазійністю, метастазуванням, здатністю накопичувати радіойод тощо. Папілярна форма ДРЩЗ становить до 80% від загальної кількості випадків злоякісних пухлин ЩЗ і частіше спостерігається у хворих молодого віку. Фолікулярна форма ДРЩЗ є менш поширеною (до 20%), агресивнішою та частіше діагностується у хворих старшого віку. До того ж у хворих цього віку з більшою частотою виявляються віддалені метастази. Пацієнти віком до 18 і понад 45 років із розміром первинної пухлини понад 1,5 см та/або ураженням регіонарних лімфатичних вузлів, мультифокальним ростом, екстратиреоїдним поширенням карциноми, наявністю віддалених метастазів належать до групи з гіршим прогнозом ДРЩЗ.

У протипухлинному контролі першочергову роль відіграють клітини вродженого імунітету (NK-клітини, макрофаги, поліморфоядерні нейтрофіли (НФ) тощо), оскільки вони здійснюють цитоліз тоді, коли кількість трансформованих клітин є ще незначною. Із ростом злоякісного новоутворення в крові збільшується кількість специфічних антигенів. Із часом розвивається протипухлинна відповідь клітин адаптивного імунітету.

Серед можливих причин недостатнього імунного захисту у хворих на ДРЩЗ виділяють дефект імунної системи на рівні розпізнавання ракових клітин або нездатність ефективно їх знищувати. Пригнічення протипухлинного імунітету також пов'язують із безпосереднім впливом клітин тиреоїдної карциноми на інфільтруючі лімфоцити (за участю системи Fas/FasL) та з впливом цитокінів, які продукуються пухлиною. На-

звані вище механізми допомагають пухлині уникати імунного контролю та прогресувати.

Контактна взаємодія NK-клітин із клітинами-мішенями регулюється генами, які контролюють інгібіторні та активаторні мембранні рецептори. Ці рецептори різняться в різних осіб за кількістю, типом та асоціюються з певними захворюваннями. Показано, що у хворих на РЩЗ на мембрані NK-клітин, які інфільтрують пухлину, збільшено кількість активаторних KIR2DS5 рецепторів [1]. Прогресування захворювання пов'язують із дисбалансом взаєморегуляторних лімфоцитів у тканині папілярної карциноми — зниженням рівня NK-клітин і збільшенням — Трег-клітин [2]. Водночас у периферичній крові хворих на ДРЩЗ інші автори знайшли збільшення кількості як NK-клітин, так і Трег-клітин [3].

Нейтрофіли разом з іншими нелімфоїдними клітинами (дендритні клітини, макрофаги, мастоцити) також активно залучаються до протипухлинного імунітету, входять до складу лейкоцитарних інфільтратів тиреоїдного раку з формуванням запального процесу [4]. Роль НФ у генезі пухлини є неоднозначною. Певне співвідношення про- та антипухлинної активності цих клітин асоціює з прогнозом захворювання.

У протипухлинному захисті організму локальний і системний імунітет тісно пов'язано. Дослідження імунних показників у периферичній крові допомагає спостерігати за перебігом хвороби. Літературні джерела свідчать, що у хворих на ДРЩЗ зниження рівня CD8+ Т-клітини корелює з наявністю віддалених метастазів, а порушення вмісту NK-клітин та індексу CD4+/CD8+ пов'язано з інвазією за межі капсули [5]. Проте функцію NK-клітин і НФ у периферичній крові хворих на ДРЩЗ досліджено недостатньо.

Після тиреоїдектомії у хворих на ДРЩЗ застосовують терапію радіоїодом ( $^{131}\text{I}$ ) для абляції залишку тиреоїдної тканини, виявлення та лікування регіонарних і віддалених метастазів. Досліджень ефекту радіоїодотерапії (РІТ) на клітини імунної системи бракує.

**Метою** дослідження було визначення та проведення порівняльного аналізу цитотоксичної активності НК-клітин і метаболічної активності НФ у ранній термін після РІТ у хворих на ДРЩЗ залежно від їх віку та наявності віддалених метастазів.

## Матеріали та методи

Досліджували активність НК-клітин і метаболічну активність НФ у прооперованих хворих на ДРЩЗ, які отримували РІТ у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та в Національному інституті раку. Залежно від віку хворих розподілили на 3 групи, залежно від наявності віддалених метастазів — на 2 підгрупи — А і В. Детальну характеристику груп хворих наведено в **табл. 1**.

Першу (1) групу становили діти та підлітки: 33 хворих (папілярна карцинома — 31 особа, фолікулярна — 2) без віддалених метастазів (підгрупа А) і 16 хворих із віддаленими метастазами папілярної карциноми (підгрупа В).

Другу (2) групу становили пацієнти молодого віку: 32 хворих із папілярною карциномою без віддалених метастазів (підгрупа А) і 36 хворих (папілярна карцинома — 34 особи, фолікулярна — 2) із віддаленими метастазами (підгрупа В).

Третю (3) групу становили хворі старшого віку: 33 хворих (папілярна карцинома —

24 особи, фолікулярна — 9) без віддалених метастазів (підгрупа А) і 35 хворих (папілярна карцинома — 23 особи, фолікулярна — 12) із віддаленими метастазами (підгрупа В).

Дослідження проводили напередодні та через 5 або 6 діб після приймання  $^{131}\text{I}$  активністю від 2180 МБк до 8000 МБк. Контрольні групи склалися з донорів відповідного вікового та статевих складу. Цитотоксичну активність НК-клітин проти індикаторних клітин-мішеней визначали, використовуючи спектрофотометрію [6]. Метаболічну активність НФ досліджували в стандартному тесті відновлення НСТ (нітросиній тетразолій) [7]. Статистичне опрацювання отриманих даних проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel, BioStat і критерію (t) Стюдента. Результати оцінювали за рівнем значущості ( $p < 0,05$ ).

## Результати та їх обговорення

Проведено дослідження впливу РІТ на цитотоксичну активність НК-клітин периферичної крові в групі дітей і підлітків, дорослих молодого та старшого віку з наявністю та без легеневих метастазів ДРЩЗ. Результати наведено в **таблиці 2**. Так, у хворих молодого

**Таблиця 2.** Вплив  $^{131}\text{I}$ -терапії на активність НК-клітин у хворих на ДРЩЗ різних вікових груп залежно від наявності легеневих метастазів ( $M \pm m$ )

| Група                                | Цитотоксична активність НК-клітин, % |                                    |                                         |                                      |                                       |
|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                                      | Донори                               | Хворі без легеневих метастазів (А) | Хворі з легене-<br>вими метастазами (В) |                                      |                                       |
|                                      |                                      |                                    | напере-<br>додні РІТ                    | через<br>6 діб піс-<br>ля РІТ        | напе-<br>редод-<br>ні РІТ             |
| (1)<br>діти та<br>підлітки           | 33,7±2,8<br>n=14                     | 47,7± 2,0 <sup>a</sup><br>n=33     | 34,0± 2,0 <sup>b</sup><br>n=31          | 27,4±<br>2,0 <sup>e</sup><br>n=16    | 20,7± 1,2 <sup>be</sup><br>n=14       |
| (2)<br>дорослі<br>молодо-<br>го віку | 35,4±1,9<br>n=25                     | 28,9± 1,5 <sup>ac</sup><br>n=32    | 26,2± 1,6 <sup>ac</sup><br>n=26         | 20,6±<br>0,9 <sup>ace</sup><br>n=36  | 14,8±<br>0,5 <sup>abce</sup><br>n=30  |
| (3)<br>дорослі<br>старшого<br>віку   | 31,4±1,3<br>n=20                     | 22,5± 0,7 <sup>acd</sup><br>n=33   | 19,1±<br>0,8 <sup>abcd</sup><br>n=33    | 17,1±<br>0,9 <sup>acde</sup><br>n=31 | 12,5±<br>0,6 <sup>abcde</sup><br>n=29 |

Примітки: *a* — вірогідна різниця з показником донорів ( $p < 0,01$ ); *b* — вірогідна різниця з показником напередодні РІТ ( $p < 0,05$ ); *c* — вірогідна різниця з показником групи (1) ( $p < 0,001$ ); *d* — вірогідна різниця з показником групи (2) ( $p < 0,05$ ); *e* — вірогідна різниця з показником групи А ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 1.** Характеристика груп порівняння

| Група, вік (рр.) | Підгрупа | Середній вік (р.) | Регіонарні метастази (%) | Віддалені метастази (%) | Діапазон кількості курсів $^{131}\text{I}$ | Середня кількість курсів $^{131}\text{I}$ |
|------------------|----------|-------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| (1) 12-18        | А        | 15,4 $\pm$ 0,3    | 45                       | -                       | 1-4                                        | 1,2 $\pm$ 0,1                             |
|                  | В        | 14,9 $\pm$ 0,5    | 100                      | 100                     | 1-7                                        | 3,7 $\pm$ 0,5                             |
| (2) 19-39        | А        | 28,4 $\pm$ 1,0    | 37                       | -                       | 1-5                                        | 1,3 $\pm$ 0,2                             |
|                  | В        | 29,0 $\pm$ 0,9    | 97                       | 100                     | 1-12                                       | 5,6 $\pm$ 0,6                             |
| (3) 40-71        | А        | 52,6 $\pm$ 1,5    | 42                       | -                       | 1-5                                        | 1,7 $\pm$ 0,2                             |
|                  | В        | 52,9 $\pm$ 1,7    | 83                       | 100                     | 2-10                                       | 4,3 $\pm$ 0,4                             |

## Оригінальні дослідження

го та старшого віку без метастазів у легенях (підгрупа А) та з легеневиими метастазами (підгрупа В) активність НК-клітин ще перед отриманням курсу РІТ була значуще нижчою від показників донорів. Надто значним зниження цього показника було в пацієнтів підгрупи В старшого віку (на 46%). На відміну від цього, у хворих дітей і підлітків підгрупи А активність НК-клітин напередодні РІТ майже на 30% перевищувала норму. У хворих першої групи (1) з легеневиими метастазами вихідний показник активності НК-клітин не різнився з нормою. Найнижчі вихідні показники активності НК-клітин виявлено у хворих старшого віку.

Результати дослідження функції НК-клітин напередодні РІТ показали, що в кожній віковій групі з легеневиими метастазами (підгрупа В) цей показник був значно нижчим, ніж у відповідній групі без віддалених метастазів (підгрупа А). Різницю вихідних показників активності НК-клітин у групах А і В, можливо, зумовлено клінічними особливостями перебігу, стадією хвороби, наслідками попередніх курсів РІТ.

Порівняльний аналіз результатів дослідження активності НК-клітин після курсу РІТ показав її зниження відносно вихідного значення в групі дітей і підлітків та в групі дорослих старшого віку в підгрупі А та в підгрупі В. У дітей і підлітків обох підгруп ступінь зниження цього показника відносно вихідного значення був майже однаковим (29% і 25% відповідно). У хворих старшого віку ступінь зниження активності НК-клітин після РІТ у підгрупі В був більшим (27%), ніж у підгрупі А (15%), що свідчить про значніший вплив опромінення та менш виражене відновлення функції НК-клітин після чергового курсу РІТ за наявності віддалених метастазів. До того ж у хворих старшого віку і вихідне значення активності цих клітин, і значення після дії радіоїоду були найнижчими серед усіх вікових груп. У хворих молодого віку активність НК-клітин після РІТ порівняно з вихідним значенням знижувалася (на 28%) лише в підгрупі В. Натомість у хворих молодого віку підгрупи А активність НК-клітин після опромінення не відрізнялася від вихідного показника.

Тобто, у хворих на ДРЩЗ дітей і підлітків наявність метастатичного ураження легень

не впливає на ступінь зниження активності НК-клітин у ранній термін після РІТ, а у хворих молодого та старшого віку — впливає.

Після РІТ активність НК-клітин у хворих усіх трьох вікових груп була значно нижчою в обстежених підгрупи В, ніж підгрупи А. Водночас ступінь зниження активності НК-клітин відносно вихідного значення у хворих різного віку підгруп В був майже однаковим і від віку не залежав.

Звертаючись до джерел літератури, можна відзначити, що праць стосовно впливу РІТ на активність НК-клітин у хворих на ДРЩЗ практично немає. Існують дані, які свідчать про зниження кількості НК-клітин у крові дорослих хворих на РЩЗ через 15 діб після РІТ [8]. Наші дослідження лімфоцитів периферичної крові у хворих на ДРЩЗ показали, що в ранній термін після РІТ кількість CD16+56+ лімфоцитів збільшується, а активність НК-клітин знижується як перед, так і після опромінення [6, 9].

Різностямованість показників може відображати те, що напрямок зміни кількості та активності НК-клітин у хворих не завжди збігається. Це пояснюється низкою причин: гетерогенністю субпопуляції НК-клітин, їх міграцією до осередків запалення, різною експресією активаторних та інгібіторних рецепторів на їх мембрані, перерозподілом лімфоцитів, а також наявністю компенсаторних процесів в організмі. На підтвердження цього можна навести літературні дані про збільшення інфільтрації в мікрооточенні папілярної тиреоїдної карциноми не цитолітичних НК-клітин — CD3(–)CD16(+)CD56(dim), а регуляторних — CD3(–)CD16(–)CD56(bright), що негативно асоціює зі стадією хвороби [10]. Причому в периферичній крові хворих на ДРЩЗ інші автори відзначають збільшення вмісту НК-клітин, які експресують CD94-NKG2A-інгібіторні рецептори [3].

У даній роботі також досліджено вплив РІТ на метаболічну активність НФ у двох вікових групах хворих на ДРЩЗ: дітей і підлітків (1) і дорослих молодого віку (2). Отримані результати проаналізовано залежно від віку та наявності легеневиих метастазів. Як свідчать дані, наведені в **таблиці 3**, в групі дітей і підлітків (1) без легеневиих метастазів (підгрупа А) вихідне значення метаболічної ак-

тивності НФ було істотно (на 37%) більшим, ніж у хворих із легеневиими метастазами (підгрупа В). Після курсу РЙТ у хворих підгрупи А активність НФ значно підвищувалася (на 39%) порівняно з вихідним показником. На відміну від цього, у хворих підгрупи В активність НФ статистично не відрізнялася від вихідного значення.

У хворих молодого віку (2) підгрупи А вихідний показник не відрізнявся від показника норми. У хворих підгрупи В вихідне значення функції НФ майже на 30% було нижчим від показника в групі донорів і в підгрупі А. Після курсу РЙТ у групі (2) метаболічна активність НФ зростала, причому в обох підгрупах. Ступінь збільшення активності НФ у підгрупі А був більшим (на 37%), ніж у підгрупі В (на 22%).

Зіставлення показників метаболічної активності НФ у хворих на ДРЩЗ виявило, що функція цих клітин була значно нижчою у хворих підгрупи В, ніж у хворих підгрупи А в обох вікових групах. Активність НФ напередодні та після РЙТ у дітей і підлітків була значно нижчою, ніж у дорослих молодого віку в обох підгрупах.

Отже, у хворих на ДРЩЗ дітей і підлітків і дорослих молодого віку і вихідні показники функції НФ, і показники після РЙТ залежать від наявності легеневиих метастазів. У дітей і підлітків напрямок зміни активності НФ після РЙТ у підгрупах А та В був різним,

а у дорослих хворих молодого віку — однаковим, але ступінь змін — різним.

Розвиток пухлини в організмі супроводжується збільшенням кількості та розміру НФ в осередку запалення, збільшенням продукції АФО ( $O_2^-$ ,  $\cdot OH$ ,  $OCI^-$ ,  $H_2O_2$  тощо) та дегрануляції білків — мієлопероксидази, серинових протеаз, дефензинів, перфोरину, гранзиму В тощо. Натомість на пізніших стадіях канцерогенезу НФ можуть проявляти протипухлинну активність, посилюючи ангиогенез, неопластичну прогресію. Існують дані про негативну дію підвищення продукції АФО в сироватці крові хворих на ДРЩЗ, оціненої за рівнем малонового діальдегіду [11]. АФО, які продукуються гіперактивними НФ, можуть пошкоджувати хроматин, ДНК, збільшуючи кількість мутацій. Крім того, АФО пригнічують реакції адаптивного імунітету.

Іонізуюче опромінення призводить в організмі до збільшення концентрації вільних радикалів і зменшення кількості антиоксидантів, які їх нейтралізують. У виникненні пострадіаційного оксидативного стресу також можуть брати участь АФО, які генеруються активованими НФ. Так, опромінення малими дозами радіації осіб під час аварії на ЧАЕС викликало виражене збільшення метаболічної активності НФ, високу активність прооксидантних процесів (утворення АФО тощо) та зниження антиоксидантних [12]. У дітей, які зазнали впливу зовнішнього опромінення в сукупності з впливом інкорпорованих радіонуклідів йоду та дозовим навантаженням на ЩЗ понад 5 Гр унаслідок аварії на ЧАЕС, виявилися ознаки вторинного імунodefіциту та вірогідне збільшення кількості НСТ-позитивних НФ [13].

Однією з причин збільшення продукції АФО НФ під впливом опромінення може бути компенсаторна реакція на дефіцит мієлопероксидази — ферменту азурофільних гранул цих клітин, адже показано, що в медичного персоналу, який довгий час піддавався впливу радіонуклідів ( $^{131}I$ ,  $m^{99}Tc$ ), знижується активність ферментів НФ — мієлопероксидази та лужної фосфатази [14].

Виявлене нами збільшення метаболічної активності НФ у ранній термін після РЙТ (надто у хворих без віддалених метастазів) узгоджується з результатами дослідження

**Таблиця 3.** Вплив  $^{131}I$ -терапії на метаболічну активність нейтрофілів у хворих на ДРЩЗ різних вікових груп залежно від наявності легеневиих метастазів ( $M \pm m$ )

| Група                              | Метаболічна активність НФ у НСТ-тесті, % |                                         |                                 |                                        |                                 |
|------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
|                                    | Донори                                   | Хворі без легене-<br>вих метастазів (А) |                                 | Хворі з легеневиими<br>метастазами (В) |                                 |
|                                    |                                          | напере-<br>додні<br>РІТ                 | через<br>6 діб<br>після РІТ     | напере-<br>додні<br>РІТ                | через<br>6 діб піс-<br>ля РІТ   |
| (1)<br>діти та<br>підлітки         | н/д.                                     | 24,5±1,2<br>n=31                        | 40,2±2,1 <sup>b</sup><br>n=27   | 15,4±0,9 <sup>e</sup><br>n=15          | 14,5±0,9 <sup>e</sup><br>n=15   |
| (2)<br>дорослі<br>молодого<br>віку | 32,7±1,9<br>n=10                         | 30,5±1,2 <sup>ac</sup><br>n=31          | 48,1±1,7 <sup>abc</sup><br>n=25 | 22,1±1,5 <sup>ace</sup><br>n=32        | 28,4±2,0 <sup>bce</sup><br>n=30 |

Примітки: а — вірогідна різниця з показником донорів ( $p < 0,01$ );  
b — вірогідна різниця з показником напередодні РЙТ ( $p < 0,05$ );  
c — вірогідна різниця з показником групи (1) ( $p < 0,001$ );  
e — вірогідна різниця з показником підгрупи А ( $p < 0,001$ ).

## Оригінальні дослідження

інших авторів, які свідчать про поглиблення оксидативного стресу (системного вироблення АФО) на третій день після РІТ у хворих на ДРЩЗ [11].

Низьке значення метаболічної активності НФ, відзначене напередодні чергового курсу РІТ у хворих із віддаленими метастазами, які неодноразово отримували РІТ, свідчить про можливість ушкодження функціональної здатності НФ. Підвищення метаболічної активності НФ у ранній термін після РІТ у хворих на ДРЩЗ обох вікових груп без легeneвих метастазів, імовірно, є реакцією на дію опромінення та запальний процес. У групі дітей і підлітків із легeneвими метастазами активність НФ після опромінення практично не змінювалася, що свідчить про можливість виснаження функції цих клітин.

## Висновки

Отже, проведений порівняльний аналіз результатів дослідження раннього ефекту  $^{131}\text{I}$  на цитотоксичну активність НК-клітин і метаболічну активність НФ у хворих на ДРЩЗ виявив певні зміни цих показників. За наявності легeneвих метастазів ДРЩЗ функція НК-клітин знижується після РІТ незалежно від віку хворих. Найнижчі показники активності НК-клітин напередодні та після РІТ виявлено у хворих на ДРЩЗ старшого віку.

У хворих молодого та старшого віку наявність віддалених метастазів впливає на ступінь зниження активності НК-клітин після курсу РІТ. Істотну активацію НФ після  $^{131}\text{I}$ -терапії відзначено у хворих без легeneвих метастазів ДРЩЗ, яка не залежить від віку. У хворих різного віку підвищення активності НФ під впливом РІТ залежить від наявності віддалених метастазів ДРЩЗ.

## Список використаної літератури

- Ashouri E, Dabbaghmanesh MH, Rowhanirad S, Bakhshayeshkaram M, Ranjbar Omrani G, Ghaderi A. Activating KIR2DS5 receptor is a risk for thyroid cancer. *Hum Immunol*. 2012; 73(10):1017-22.
- Gogali F, Paterakis G, Rassidakis GZ, Kaltsas G, Liakou CI, Gousis P, et al. Phenotypical analysis of lymphocytes with suppressive and regulatory properties (Tregs) and NK cells in papillary carcinoma of thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1474-82.
- Hossain S, Bhimani C, Chen Z, Ramalingam SS, Shin DM, Cohen C, et al. Comparison of native and adaptive immunity profiles of healthy volunteers and patients with well-differentiated thyroid cancer: 2011 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl): 5585.
- Ward LS. Immune response in thyroid cancer: widening the boundaries. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:125450.
- Han T, Liang J, Meng C, Yang K, Li XY, Lin YS. Correlations between cellular immunity and invasiveness in differentiated thyroid cancer. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2014;36(1):42-6.
- Захарченко ТФ, Замотаєва ГА, Тронько МД. Вплив радіоїодотерапії на цитотоксичну активність природних кілерних клітин у хворих на рак щитоподібної залози. *Журн АМН України*. 2007;13(1):153-8. (Zakharchenko TF, Zamotayeva GA, Tron'ko MD. Effect of radioiodine therapy on natural killer cells cytotoxicity in patients with thyroid cancer. *Zhurn AMN Ukrainy*. 2007;13(1):153-8).
- Татарченко ВВ, Игнатов ДЮ, Воробьева ОВ, Беленко ВА, Герасимов ИГ. Особенности спонтанного НСТ-теста у новорожденных. *Лабораторная диагностика*. 2007;2(40):57-9. (Tatarchenko VV, Ignatov DJu, Vorobyova OV, Belenko VA, Gherasimov IG. Peculiarities of spontaneous NBT-test in newborns. *Laboratornaya Diagnostika*. 2007;2 (40):57-9).
- Tofani A, Sciuto R, Cioffi RP, Pasqualoni R, Rea S, Festa A, et al. Radioiodine-induced change in lymphocyte subsets in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(8):824-9.
- Замотаєва ГА, Фільчаков ФВ, Степура НА, Шуміліна КС, Гулеватий СВ, Кукушкіна СМ та ін. Вплив радіоїодотерапії на імунотип лімфоцитів периферичної крові хворих на рак щитоподібної залози різного віку. *Український радіологічний журнал*. 2015; XXIII(2):131-4. (Zamotayeva GA, Filchakov FV, Stepura NM, Shumilina KS, Gulevatyi SV, Kukushkina SM et al. Influence of radioiodine therapy on the immunophenotype of peripheral blood lymphocytes of patients with thyroid cancer of different age. *Ukrainskii zhurnal radiolohii*. 2015; XXIII(2):131-4).
- Gogali F, Paterakis G, Rassidakis GZ, Liakou CI, Liapi C. CD3(-)CD16(-)CD56(bright) immunoregulatory NK cells are increased in the tumor microenvironment and inversely correlate with advanced stages in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2013; 23(12):1561-8.
- Vrncic OB, Radivojevic SD, Jovanovic MD, Djukic SM, Teodorovic LC, Simonovic ST. Oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer: early effects of radioiodine therapy. *Indian J Biochem Biophys*. 2014;51(3):223-9.
- Коляда ТИ, Брусник СВ, Андреева ИД, Нестеренко АМ, Щербак ОН, Михайличенко МС. Некоторые особенности иммунного ответа под влиянием различных доз ионизирующего облучения у животных и человека. *Annals of Mechnikov Institute*. 2007;3:17-22. (Kolyada TI, Brusnik SV, Andreeva ID, Nesterenko AM, Sherbak ON, Mikchailichenko MS. Some features of immune status under the impact of different ionizing irradiation doses. *Annals of Mechnikov Institute*. 2007;3:17-22).
- Талько ВВ, Мінченко ЖМ, Михайловська ЕВ, Лагутін АЮ. Показники імунного стану дітей, які зазнали впливу іонізуючого опромінення, через 5 років після дії чинників радіаційної аварії. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 1993;4:25-7. (Tal'ko VV, Minchenko ZhM., Mykhaylovs'ka YeV, Lagutin AYU. Indicators of the immune status of children exposed to ionizing radiation after 5 years after the effects of radiation accident factors. *Pediatrics, akusherstvo ta hinekolohiya*. 1993;4:25-7).
- Milacic S. Granulocytes' enzymes as biomarkers of radiotoxicity in individuals occupationally exposed to low-level radiation. *J Buon*. 2009 Jan-Mar;14(1):85-91.

(Надійшла до редакції 18.10.2017 р.)

## Особенности изменений функции НК-клеток и нейтрофилов у больных раком щитовидной железы в зависимости от возраста и наличия отдаленных метастазов в ранние сроки после радиойодтерапии

Г.А. Замотаева, Т.Ф. Захарченко, С.В. Гулеватый

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Цель исследования — сравнительный анализ цитотоксической активности НК-клеток и метаболической активности нейтрофилов (НФ) у больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) в зависимости от возраста и наличия отдаленных метастазов в ранние сроки после радиойодтерапии (РИТ).

**Материалы и методы.** Исследование иммунных показателей провели у больных ДРЩЖ 3 возрастных групп: 1 — от 12 до 18 лет, 2 — от 19 до 39 лет, 3 — от 40 до 71 года, каждая из которых была разделена на 2 подгруппы в зависимости от наличия отдаленных метастазов (А и В). Больные подгруппы А получили от 1 до 5 курсов РИТ, подгруппы В — от 1 до 12 курсов РИТ. Исследования проводили накануне и через 5 или 6 суток после приема активности  $^{131}\text{I}$  от 2180 до 8000 МБк. Контрольные группы состояли из доноров соответствующего возраста и пола. Цитотоксическую активность НК-клеток против индикаторных клеток-мишеней определяли, используя спектрофотометрию. Метаболическую активность НФ исследовали в стандартном тесте восстановления нитросинего тетразолия. **Результаты.** У больных без отдаленных метастазов (А) после курса РИТ функция НК-клеток снижалась в группах 1 и 3, метаболическая активность НФ значительно повышалась в группах 1 и 2. У больных с отдаленными метастазами (В) после курса РИТ активность НК-клеток относительно исходного значения снижалась во всех возрастных группах, активность НФ оставалась низкой в группе 1 и повышалась в группе 2. Наиболее низкие показатели активности НК-клеток накануне и после курса РИТ обнаружены у больных старшего возраста. **Выводы.** У больных молодого и старшего возраста наличие отдаленных метастазов влияет на степень снижения активности НК-клеток после курса РИТ. У больных разного возраста повышение активности НФ после курса РИТ зависит от наличия отдаленных метастазов ДРЩЖ.

**Ключевые слова:** метастазы рака щитовидной железы, радиойодтерапия, активность НК-клеток, метаболическая активность нейтрофилов, возраст больных.

## Peculiarities of changes in the function of NK-cells and neutrophils in patients with thyroid cancer depending on age and presence of distant metastases in the early terms after radioiodine therapy

G.A. Zamotaeva, T.F. Zakharchenko, S.V. Gulevatyi

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv

**Abstract.** The aim is a comparative analysis of cytotoxic activity of NK-cells and metabolic activity of neutrophils (NF) in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) depending on the age and the presence of distant metastases in the early terms after radioiodine therapy (RIT). **Materials and methods.** The study of immunological parameters was carried out in 3 groups of patients with DTC: group 1 — from 12 to 18 years, group 2 — from 19 to 39 years, group 3 — from 40 to 71 years, each of which was divided into 2 subgroups depending on the presence of distant metastases (A and B). Patients subgroups A received 1-5 courses of RIT, subgroup B — from 1 to 12 courses of RIT. The studies were conducted the day before and in 5 or 6 days after taking  $^{131}\text{I}$  from 2180 to 8000 MBq activity. The control group consisted of donors with respective age and gender. Cytotoxic activity of NK-cells against indicator target cells was determined using spectrophotometry. Metabolic activity of NF was investigated by a standard test of nitro blue tetrazolium. **Results.** In patients without distant metastases (A) after the course of RIT, the function of NK cells decreases in groups 1 and 3, the metabolic activity of NF significantly increases in groups 1 and 2. In patients with distant metastases (B) after the RIT course, the activity of NK-cells decreases in all age groups compared to baseline value, the metabolic activity of NF remains low in group 1 and increases in group 2. The lowest indices of NK-cell activity before and after the course of RIT were found in older patients. **Conclusions.** In young and older patients, the presence of distant metastases affects the degree of decrease in the activity of NK cells after the course of RIT. The increase in NF activity after a course of RIT depends on the presence of distant metastases of the DTC in patients of different ages.

**Keywords:** metastatic thyroid cancer, radioiodine therapy, the activity of NK-cells, metabolic activity of neutrophils, the age of patients.

# L-аргинин в лечении пациентов с сахарным диабетом и диабетической кардиомиопатией

Ю.Б. Бельчина,  
Л.К. Соколова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Целью исследования было изучение внутрисердечной гемодинамики у больных СД1 молодого возраста и оценка целесообразности и эффективности применения L-аргинина для коррекции выявленных нарушений. **Материал и методы.** Оценка систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) проведена у 70 больных СД1 и у 30 лиц контрольной группы аналогичного возраста. Исследование проводили в дуплексном режиме (сочетание 2-мерной ЭхоКГ и ДЭхоКГ). Традиционная терапия была дополнена L-аргонином (4,2% раствор препарата Тивортин, «Юрия-Фарм», Украина). Курс лечения составил 10 дней. Затем препарат назначался в виде питьевого раствора в течение 1 мес. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии L-аргинина на функциональное состояние внутрисердечной гемодинамики у больных СД1 молодого возраста.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая кардиомиопатия, миокард, диастолическая дисфункция, эндотелий, L-аргинин.

Среди осложнений сахарного диабета (СД) поражение сердечно-сосудистой системы представляет особый интерес, так как является одной из основных причин повышенной смертности среди этого контингента больных. У больных СД в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции, встречаются ишемическая болезнь

сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ) с церебральными осложнениями, внезапная коронарная смерть вследствие развития автономной кардиальной нейропатии. Сосудистые изменения, приводящие в дальнейшем к клиническим проявлениям и развитию инвалидности, могут закладываться уже на самых ранних стадиях заболевания. Поэтому актуальными являются вопросы ранней диагностики поражения сердца задолго до его клинических проявлений. В этом случае

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова

своевременное подключение корректирующей терапии способствовало бы отдалению сроков появления указанных осложнений СД (или их возможному устранению), что могло бы повысить качество жизни больных и продлить период их трудоспособности в наиболее активном возрастном периоде.

Согласно статистическим данным, изменения в сердечно-сосудистой системе, обусловленные диабетом, наблюдаются у 90-100% больных [1, 2]. Кардиальная патология у больных СД проявляется ИБС, АГ, автономной нейропатией и кардиомиопатией. Диабетическая кардиомиопатия (ДКМП), возникающая у больных СД как 1-го, так и 2-го типа, ведет к нарушению функции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. Поскольку раннее выявление и лечение кардиомиопатии является важным звеном профилактики возможной ИБС и сердечной недостаточности, а клинические проявления данной патологии сердца весьма скудны и неспецифичны, особенно на начальных стадиях развития, большую роль в диагностике играют инструментальные методы исследования, позволяющие диагностировать ДКМП на ранних стадиях [3-6].

В миокарде при СД возникают дистрофические изменения, в патогенезе которых имеют значение первичное нарушение метаболизма кардиомиоцита (обусловленное нарушением всех видов обмена), микроангиопатия, т.е. поражение мелких артерий миокарда, нейропатия, приводящая к нарушению регуляции сердечного ритма, а также снижение «податливости» миокарда левого желудочка, связанное с развитием интерстициального кардиосклероза и нарушением деятельности клеточных органелл, контролирующих транспорт ионов, особенно ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

Окислительный стресс играет важную роль в нарушении эндотелийзависимой регуляции коронарного кровотока, а также в развитии периваскулярного фиброза и изменений в автономных нервных волокнах и в сократительной системе миокарда [7].

Таким образом, по современным представлениям, поражение сердечной мышцы при диабете обусловлено сочетанием диабетической автономной кардиальной нейропатии и диабетической микроангиопатии. В свою очередь, диабетическая микроангиопатия характери-

зуется утолщением базальной мембраны, отложением в ней иммунных комплексов, пролиферацией эндотелия вследствие нарушения обмена полисахаридов, повышением проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы и других макромолекул, увеличением количества гликированных белков и других макромолекул в сосудистой стенке, снижением кровотока, что приводит к гипоксии и ухудшению питания эндотелия. Понятие «дисфункция эндотелия» ассоциируется со снижением биодоступности NO (принято считать, что продукцию NO эндотелием *in vivo* достоверно отражает состояние эндотелийзависимой вазомоторной функции). Дисфункциональный эндотелий, не образуя достаточных количеств NO, активно продуцирует цитокины и молекулы клеточной адгезии. Дефицит NO способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, пролиферации ГМК и тромбозу и таким образом оказывает провоспалительное/проатерогенное действие. Основная защитная роль в интактном эндотелии принадлежит оксиду азота (NO), обеспечивающему вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегации тромбоцитов и обладающему антипролиферативным, антиапоптотическим и антитромботическим эффектами. Синтез NO осуществляется при участии эндотелиальной NO-синтетазы (фермента, секретируемого клетками эндотелия под воздействием ламинарного кровотока), а также химических медиаторов, таких как ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембране клеток эндотелия [8-12].

NO ингибирует процессы окисления ЛПНП, вмешивается в воспалительные реакции при атеросклерозе, ингибируя экспрессию лейкоцитарных молекул адгезии и ухудшая таким образом прилипание лейкоцитов и моноцитов к эндотелию. Кроме того, NO предотвращает пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию тромбоцитов и синтез эндотелина [13].

Таким образом, нарушение синтеза NO и развивающееся вследствие этого снижение его биологической активности — одна из причин начала заболевания, его прогрессирования и клинической манифестации кардиальных осложнений при СД [14].

Вследствие значительно большего риска развития сердечно-сосудистой патологии

## Оригінальні дослідження

больные СД требуют особого внимания кардиологов и эндокринологов, более активного подхода к терапии и профилактике сосудистых осложнений. Соответственно, лечение этой категории больных должно предусматривать как воздействие на доказанные факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии, так и на коррекцию метаболических нарушений.

В последние годы возрос интерес к препаратам, содержащим аргинин [15-19]. L-аргинин принадлежит к полунезаменимым кислотам, впервые выделен в 1886 году. В 1995 году признали, что аргинин — продукт гидролиза белков, а в 1910 году установили его строение. С едой взрослый человек потребляет 5,4 г аминокислоты, но биодоступность аргинина незначительна, потому что фермент аргиназа в слизистой оболочке тонкого кишечника разрушает его, и только 50% потребляемого с едой аргинина поступает в воротную вену и в дальнейшем в круг кровообращения [20].

Оксид азота является главным соединением в регуляции сосудистого тонуса, микроциркуляции и других жизненно важных процессов. Главным источником оксида азота является L-аргинин. В настоящее время существует достаточное количество экспериментальных и клинических работ, подтверждающих целесообразность применения L-аргинина при заболеваниях, развитие которых сопровождается дефицитом NO.

Лечебно-профилактическое влияние L-аргинина на патогенетические проявления гипоксии и эндотелиальной дисфункции характеризовалось увеличением синтеза оксида азота, уменьшением процессов перекисного окисления липидов, восстановлением функции системы антиоксидантной защиты и энергообеспечения митохондрий в печени [21, 22].

Аргинин не только является предшественником NO, он оказывает ингибирующее влияние на процессы развития атеросклероза и блокирует активацию и адгезию лейкоцитов к эндотелию и адгезию тромбоцитов, а также синтез протеинов адгезии Vcam1 MCP1. L-аргинин, оказывая антиоксидантное действие, подавляет синтез эндотелина-1, препятствует избыточному накоплению внеклеточного матрикса. Препараты аргинина обладают значительным кардиопротекторным эффек-

том при неблагоприятном влиянии гипоксии, питуитриновом коронарораспазме в эксперименте [23].

В опытах на животных показано, что аргинин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию в сосудах и на уровне микроциркуляции, и в плечевой артерии больных ИБС.

Противовоспалительное действие L-аргинина связано с ингибированием нейтрофилов, снижением образования провоспалительных цитокинов через NO-синтазный механизм.

**Целью** данной работы было изучение функционального состояния внутрисердечной гемодинамики у больных СД1 молодого возраста, а также оценка целесообразности и эффективности применения L-аргинина для коррекции выявленных нарушений.

## Материал и методы

Оценку систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) проведено у 70 больных СД1 и у 30 лиц контрольной группы аналогичного возраста. Исследование проводили в дуплексном режиме (сочетание 2-мерной ЭхоКГ и ДЭхоКГ), который позволяет изучать последовательно митральный и трикуспидальный потоки крови и характеризовать наполнение обоих желудочков.

## Результаты и их обсуждение

При анализе отношения пиковых показателей E/A, где E — ранний диастолический пик, A — второй пик, образующийся в поздней диастоле во время сокращения предсердий, изменений его величин у больных СД по сравнению с контрольной группой не выявлено. Так, в группе больных СД отношение E/A составляло  $1,55 \pm 0,14$ , в контрольной группе —  $1,49 \pm 0,03$  ( $p > 0,05$ ). Сравнивая показатели величины пика E ( $1,73 \pm 0,17$  м/с) и пика A ( $1,46 \pm 0,19$  м/с) с таковыми контрольной группы ( $1,35 \pm 0,08$  м/с и  $0,9 \pm 0,08$  м/с соответственно), также достоверной разницы не выявили ( $p > 0,05$ ).

По результатам анализа длительности периода изоволюмической релаксации (IVRT), который у больных СД был равен  $102,29 \pm 2,18$  мс, а в контрольной группе —  $82,33 \pm 1,32$  мс ( $p < 0,05$ ), и времени замедления

(deceleration time DT) ЛЖ ( $225,87 \pm 6,21$  мс) против  $195,17 \pm 3,66$  мс в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) установлено их увеличение.

Согласно нашим данным, у 46 (65,7%) из 70 больных СД1 выявлены признаки диастолической дисфункции ЛЖ, что составляет 2/3 обследованных пациентов.

По результатам сравнительной характеристики показателей DT и IVRT достоверная разница с показателями контрольной группы была выявлена в группе больных с длительностью заболевания СД от 6 до 10 лет и более 10 лет. Наиболее ранние достоверные изменения показателя DT выявлены у больных, страдающих СД более пяти лет. Интервал DT, который отражает скорость снижения градиента давления ЛП-ЛЖ, удлиняется при повышении давления в аорте и замедлении миокардиальной релаксации. Таким образом, мы можем предположить, что данные изменения присутствуют уже в начале заболевания СД, хотя клинически не проявляются. IVRT левого желудочка определяется скоростью релаксации миокарда и зависит от нагрузочных условий. Достоверное изменение IVRT отмечено у пациентов с длительностью заболевания СД более 5 лет.

Для иллюстрации применения препарата L-аргинина приводим клинический случай.

Больной В.И., 37 лет, болен СД 17 лет. По результатам обследования HbA1c составил 8,1%, показатели липидного обмена и биохимические показатели — в пределах нормы. Микро- и макроангиопатия сосудов нижних конечностей 2-й ст. Общий анализ крови и мочи — без патологических изменений. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) при оценке диастолической функции: период изоволюмического расслабления (IVRT) — 104 мс (больше нормы), фаза медленного диастолического наполнения (DT) — 124 мс (норма), пиковые отношения максимальной скорости раннего диастолического потока (PeakE) к скорости тока, обусловленного систолическим предсердия (Peak),  $\text{Peak E/Peak A} = 0,8/1,5 = 0,53$  (меньше нормы). По этим показателям у больного диагностирована диастолическая дисфункция ЛЖ.

На фоне интенсивной инсулинотерапии назначен L-аргинин (4,2% раствор препарата Тивортин, «Юрия-Фарм», Украина). Курс

лечения составил 10 дней. Затем препарат назначался в виде питьевого раствора. Дозировка Тивортина — по две мерные ложки 3 раза в день. Курс составил 30 дней.

Через 3 месяца больному проведено ЭхоКГ, по данным которой показатели диастолической функции составили: IVRT — 98 мс (норма), DT — 129 мс (норма), пиковые отношения сохранены  $\text{E/A} = 1,1/0,9 = 1,2$  (норма). У больного не выявлено нарушений диастолической функции, отмечается нормализация вышеуказанных показателей, то есть нормализация процессов релаксации левого желудочка.

## Выводы

1. Полученные нами данные свидетельствуют о позитивном влиянии L-аргинина на функциональное состояние внутрисердечной гемодинамики у больных СД1 молодого возраста.
2. Продолжение исследований клинико-фармакологических свойств L-аргинина и его производных как перспективных лекарственных средств будет способствовать эффективному лечению и улучшению состояния больных сахарным диабетом.

## Список использованной литературы

1. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах (Аналітично-статистичний посібник). Київ, 2012:117. (Cardiovascular morbidity in Ukraine and recommendations for improving health in modern conditions (Analytical and statistical manual). Kyiv, 2012:117).
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4):e38-360.
3. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*. 2012 May;17(3):325-44.
4. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*. 2013 Oct 15;4(5):177-89.
5. Tarquini R, Pala L, Brancati S, Vannini G, De Cosmo S, Mazzocchi G, et al. Clinical approach to diabetic cardiomyopathy: a review of human studies. *Curr Med Chem*. 2017 Jul 5.
6. Yilmaz S, Canpolat U, Aydogdu S, Abboud HE. Diabetic cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean Circ J*. 2015 Jul;45(4):266-72.
7. Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 May;24(4):165-9.
8. Кравчун НА, Чернявская ИВ. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты. Здоров'я України. Тематичний номер «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади» № 1 (33) березень 2016 р. (Kravchun NA, Chernyavskaya IV. Endothelial dysfunction in

## Оригінальні дослідження

- diabetes mellitus: theoretical and practical aspects. Zdorov'ya Ukrainy. Tematichnyi nomer «Diabetologiya, Tireoidologiya, Metabolichni rozladi» № 1 (33) berezen' 2016).
9. Duby S, Gallegos D, Cabrera L, Sobrevia L, Zuniga L, Gonzalez M. Cardiovascular action of insulin in health and disease: Endothelial L-arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels. *Front Physiol.* 2016; 7:74.
  10. Yang G, Lucas R, Caldwell R, Yao L, Romero MJ, Caldwell RW. Novel mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *J Cardiovasc Dis Res.* 2010 Apr;1(2):59-63.
  11. Bohlen HG. Nitric oxide and the cardiovascular system. *Compr Physiol.* 2015 Apr;5(2):808-23.
  12. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2005 Aug;109(2):143-59.
  13. Dias RG, Negrão CE, Krieger MH. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011 Jan;96(1):68-75.
  14. Tessari P, Cecchet D, Cosma A, Vettore M, Coracina A, Million R, et al. Nitric oxide synthesis is reduced in subjects with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes.* 2010 Sep;59(9):2152-9.
  15. Иманкулова АС, Нурманбетов ДН, Белеков ЖО, Акматов НЭ, Султангазиев РА. Применение тивортина в комплексном лечении нейроишемической формы синдрома диабетической стопы. *Вестник КРСУ.* 2014;14(7):146-50. (Imankulova AS, Nurmanbetov DN, Belevkov ZhO, Akmatov NE, Sultangaziyev RA. The use of tivortin in the complex treatment of the neuroischemic form of the diabetic foot syndrome. *Vestnik KRSU.* 2014; 14(7):146-50).
  16. Rajapakse NW, Chong AL, Zhang WZ, Kaye DM. Insulin-mediated activation of the L-arginine nitric oxide pathway in man, and its impairment in diabetes. *PLoS One.* 2013 May 2;8(5):e61840.
  17. Слободський ВА. Досвід застосування препарату Тивортин® аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. *Український медичний часопис* 2009;5(73) IX-X. (Slobodskiy VA. Experience of Tivortin® aspartate application in treating patients with stable angina pectoris. *Ukrayins'kyi medychnyi chasopys.* 2009;5(73) IX-X).
  18. Шодикіулова ГЗ. Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана. *Казанский медицинский журнал.* 2014;9(3):326-31. (Shodikulova GZ. Influence of L-arginine on endothelial dysfunction in patients with congenital mitral valve prolapse. *Kazanskiy meditsynskiy zhurnal.* 2014;9 (3):326-31).
  19. Meng Q, Cooney M, Yepuri N, Cooney RN. L-arginine attenuates Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )inducedNuclearFactorKappa-Beta(NF- $\kappa$ B) activation in Caco-2 cells. *PLoS One.* 2017 Mar 23;12(3):e0174441.
  20. Fritz JH. Arginine cools the inflamed gut. *Infect Immun.* 2013 Oct; 81(10):3500-3502.
  21. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(4):385-94.
  22. Korish AA. Multiple antioxidants and L-arginine modulate inflammation and dyslipidemia in chronic renal failure rats. *Ren Fail.* 2010 Jan;32(2):203-13.
  23. Jabiecka A, Bogdacki P, Balcer N, Cieslewicz A, Skoiuda A, Musialik K. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Mar;16(3):342-50.

(Надійшла до редакції 31.01.2018 р.)

## L-аргінін у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом і діабетичною кардіоміопатією

Ю.Б. Бельчіна, Л.К. Соколова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЦД1 молодого віку та оцінка доцільності й ефективності застосування L-аргініну для корекції виявлених порушень. **Матеріал і методи.** Оцінку систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) здійснено в 70 хворих на ЦД1 і в 30 осіб контрольної групи аналогічного віку. Дослідження проводили в дуплексному режимі (поєднання 2-мірної ЕхоКГ і ДЕхоКГ). Традиційну терапію доповнювали L-аргініном (4,2% розчин препарату Тивортин, «Юрія-Фарм», Україна). Курс лікування становив 10 днів. Потім препарат призначали у вигляді питного розчину протягом 1 міс. **Результати.** Отримані дані свідчать про позитивний вплив L-аргініну на функціональний стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЦД1 молодого віку. **Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична кардіоміопатія, міокард, діастолічна дисфункція, ендотелій, L-аргінін.

## L-arginine in the treatment of patients with diabetes mellitus and diabetic cardiomyopathy

Yu.B. Belchina, L.K. Sokolova

Institute of Endocrinology and Metabolism. V.P. Komissarenko of the NAMS of Ukraine

**Abstract.** The aim of the study was to study the functional state of intracardiac hemodynamics in young patients with type 1 diabetes (T1D), and to evaluate the expediency and efficiency of L-arginine use to correct the revealed disorders. **Materials and methods.** Assessment of systolic and diastolic functions of the left ventricle (LV) was performed in 70 patients with T1D and in 30 controls of the same age. The study was carried out in a duplex mode. Traditional therapy was supplemented with L-arginine (4.2% solution of Tivortin, Yuriya-Pharm, Ukraine). The course of treatment consisted of 10 days. Then the drug was administered in the form of a drinking solution for 1 month. **Results.** The data obtained testify to the positive effect of L-arginine on the functional state of intracardiac hemodynamics in patients with T1D of young age.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, myocardium, diastolic dysfunction, endothelium, L-arginine.

# Використання альфа-ліпоєвої кислоти в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2-го типу та без нього

Л.В. Журавльова,  
Н.А. Лопіна

Харківський національний медичний університет

**Резюме. Мета** — оцінити показники артеріальної жорсткості, товщину інтима-медіа сонної артерії у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) у процесі стандартної та комбінованої терапії з додаванням альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК, препарат Діаліпон® Турбо, «Фармак», Україна). **Матеріали та методи.** Обстежено 131 пацієнта з ІХС. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Залежно від наявності ЦД2 хворих розподілили на 2 групи: 1-а група (n=70) — із ЦД2, 2-а група (n=61) — без ЦД2. Залежно від характеру проведеної терапії пацієнтів розподілили на 2 підгрупи — ІА (стандартна терапія) та ІВ (комбінована терапія). Усім пацієнтам проводили вимірювання каротидно-феморальної швидкості розповсюдження пульсової хвилі (кфШРПХ) за допомогою реографії та ультразвукову доплерографію сонних артерій на початку та через 12 тижнів терапії. **Результати.** У пацієнтів з ІХС порівняно з групою контролю було вірогідно підвищено кфШРПХ. У пацієнтів 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї групи була вірогідно більшою кфШРПХ ( $12,29 \pm 2,10$  м/с vs  $11,02 \pm 2,15$  м/с;  $p=0,0009$ ). У пацієнтів 1-ї групи товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА) була вірогідно вищою за показник групи контролю ( $1,22 \pm 0,10$  мм vs  $0,89 \pm 0,06$  мм;  $p=0,00001$ ), у пацієнтів 2-ї групи також ТІМ ЗСА вірогідно перевищувала контрольний показник ( $1,11 \pm 0,15$  мм vs  $0,89 \pm 0,06$  мм;  $p=0,00001$ ). Окрім того, в пацієнтів 1-ї групи ТІМ ЗСА була вірогідно вищою за показник пацієнтів 2-ї групи ( $1,22 \pm 0,10$  мм vs  $1,11 \pm 0,15$  мм;  $p=0,00001$ ). У пацієнтів 1-ї групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ( $10,60 \pm 2,26$  м/с vs  $10,23 \pm 2,16$  м/с;  $p>0,05$ ) і ТІМ ЗСА ( $1,11 \pm 0,07$  мм vs  $1,07 \pm 0,07$  мм;  $p>0,05$ ). У пацієнтів 2-ї групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування відзначено незначне зниження кфШРПХ ( $9,85 \pm 2,10$  м/с vs  $9,49 \pm 2,10$  м/с), ТІМ ЗСА ( $1,07 \pm 0,10$  мм vs  $1,05 \pm 0,10$  мм;  $p>0,05$ ). У пацієнтів 1-ї групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ( $12,64 \pm 1,87$  м/с vs  $12,12 \pm 1,88$  м/с;  $p>0,05$ ), вірогідне зниження ТІМ ЗСА ( $1,24 \pm 0,08$  мм vs  $1,21 \pm 0,09$  мм;  $p=0,0302$ ). У пацієнтів 2-ї групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ( $11,37 \pm 2,10$  м/с vs  $10,83 \pm 2,07$  м/с;  $p>0,05$ ) і ТІМ ЗСА

\* Адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна.  
E-mail: zdovado@ukr.net

## Оригінальні дослідження

( $1,11 \pm 0,14$  мм vs  $1,08 \pm 0,14$  мм;  $p > 0,05$ ). **Висновки.** Включення АЛК до стандартної терапії пацієнтів з ІХС і ЦД2 сприяє поліпшенню еластичності судинної стінки та зменшенню показника ТІМ ЗСА. Необхідно проведення подальших клінічних досліджень із більшим терміном спостереження для уточнення ролі АЛК у зниженні резидуального кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з ІХС і ЦД2.

**Ключові слова:** каротидно-феморальна швидкість розповсюдження пульсової хвилі, артеріальна жорсткість, товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, альфа-ліпоева кислота.

### Актуальність дослідження

Підґрунтям патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ) є атеросклеротичне ураження судин, яке призводить до виникнення та подальшого розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [1]. Як правило, серцево-судинна патологія супроводжується функціональними змінами артеріальних судин і структурною перебудовою їх стінки зі зміною співвідношення колаген / еластичні волокна, що призводить до збільшення жорсткості артерій. Відомо, що жорсткість судинної стінки залежить від віку, рівня артеріального тиску (АТ), куріння, маси тіла, гіперхолестеринемії та інших чинників [21]. Артеріальну жорсткість можна назвати інтегральним показником кардіоваскулярного ризику (КВР) [26]. Наразі класичним показником ригідності артеріальної стінки вважають швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ). Каротидно-феморальну ШРПХ (кфШРПХ) 2015 року визнано судинним біомаркером, який може бути використаний для стратифікації ризику [32-34].

Збільшення товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій (ТІМ ЗСА) також є сурогатним маркером атеросклерозу та предиктором таких серцево-судинних подій, як інфаркт міокарда або інсульт [26].

Згідно з визначенням Міжнародної ініціативної групи, резидуальний КВР — це значний залишковий ризик макросудинних подій, а також мікросудинних ускладнень, який зберігається в більшості пацієнтів попри лікування згідно з діючими стандартами, досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), оптимальний контроль АТ і рівня глюкози в крові [15]. Метааналіз 14 досліджень за участю понад 90 тис. пацієнтів довів, що терапія статинами дозво-

ляє знизити кардіоваскулярну смертність як у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), так і без нього. Проте, за даними субаналізу цього дослідження, в групі пацієнтів із ЦД2 ( $n=18686$ , середній термін спостереження 4,3 року) резидуальний ризик розвитку макросудинних ускладнень перевищував такий у пацієнтів без ЦД [15].

Відомо, що зниження експресії генів синтази альфа-ліпоевої кислоти (АЛК) прискорює розвиток атеросклерозу в мишей із відтвореним ЦД, із дефіцитом аполіпопротеїну Е та асоціюється з підвищенням рівня показників оксидативного стресу, зниженням антиоксидатного захисту (АОЗ), підсиленням системного перекисного окислення ліпідів [39]. Оpubліковано також дані, які свідчать, що дефіцит синтази АЛК пов'язано з активацією маркерів запалення (чинника некрозу пухлин  $\alpha$ , моноцит-хемоатрактивного протеїну 1). Це розцінюється як прояв активації запальної відповіді, яка є невід'ємним компонентом ушкодження судин, розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [11, 27].

АЛК є важливою ланкою системи АОЗ поряд із супероксиддисмутазою, каталазою, глутатіонпероксидазою, металозв'язувальними білками (хелатами), глутатіоном, убіхіноном, сечовою кислотою, аскорбіновою кислотою, токоферолом, селеном, рибофлавіном. АЛК також є кофактором низки метаболічних процесів як антиоксидант прямої та опосередкованої дії. АЛК синтезується в мітохондріях і є рацемічною сумішшю R(+)- і S(-)-ізомерів. R(+)-ізомер діє як незамінний кофактор, тоді як S(-)-ізомер перешкоджає його полімеризації для підсилення біодоступності. Саме R(+)-ізомером зумовлено основні терапевтичні ефекти АЛК: блокування активних форм

кисню, відновлення інших ендogenous антиоксидантів (вітамінів Е, С, глутатіону), хелатування іонів двовалентних металів завдяки наявності у своїй структурі двох тіолових груп, репарація окислених білків, регуляція генної транскрипції, пригнічення активації ядерного чинника каппа  $\beta$  — NF- $\kappa$ B. Перевагою АЛК перед іншими антиоксидантами є наявність амфіфільних властивостей, що сприяє широкому поширенню речовини в організмі — і в клітинних мембранах, і в цитоплазмі. Експериментальні дослідження показали, що після введення АЛК у тварин знижується використання заліза, його внутрішньоклітинна концентрація, що сприяє зниженню ризику окислювального стресу, індукованого залізом. Антиоксидантні властивості АЛК, зумовлені наявністю двох тіолових груп у молекулі, а також спроможністю зв'язувати молекули радикалів і вільне залізо в тканинах (запобігаючи його участі в ПОЛ), сьогодні добре вивчено [18].

Призначення АЛК обґрунтовано результатами як численних експериментальних праць [19, 28, 35, 37, 38], так і деяких клінічних досліджень як у хворих із ЦД [14, 22, 23, 27], так і без нього, в тому числі з ІХС [20, 29], завдяки спроможності АЛК впливати на універсальні патогенетичні механізми прогресування атеросклерозу — зменшення оксидативного стресу, запалення, дисфункції ендотелію, дисліпідемії, регуляцію вуглеводного обміну [10, 13, 17, 24, 30, 36, 41]. Перспективним є вивчення впливу АЛК на процеси метаболізму, регуляцію вуглеводного та ліпідного обмінів, ендотеліальну дисфункцію та атеросклероз та, як наслідок, на основні складові компоненти КВР. Наразі недостатньо вивчено ефекти комбінованої терапії з додаванням АЛК на показники ураження судин — кфШРПХ і ТІМ ЗСА.

**Метою** даної роботи було вивчення ефективності застосування АЛК у хворих на ІХС із ЦД2 або без нього за допомогою оцінки величин кфШРПХ і ТІМ ЗСА.

## Матеріали та методи

У кардіологічному відділенні КУОЗ «Обласна клінічна лікарня — Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова обстежено 131 пацієнта (42 жінки, 89 чоловіків) віком у середньому

59,6 $\pm$ 9,11 року, яких послідовно госпіталізували протягом 2014-2015 рр. До контрольної групи, порівнянної за статевим і віковим складом, увійшли 20 практично здорових добровольців.

Верифікацію діагнозу ІХС, стабільної стенокардії напруження, проводили на підставі даних клініко-анамнестичного та інструментального обстежень із використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2007), Асоціацією кардіологів України (2011), Робочою групою з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС (2008) Асоціації кардіологів України [7, 8]; діагноз ЦД2 встановлювали на підставі показників вуглеводного обміну (глікемічний профіль і глікований гемоглобін) [6, 9, 31].

Коронарографію для верифікації діагнозу ІХС проводили в стандартних проекціях на ангиографі Siemens AXIOM Artis. Для оцінки гемодинамічної значущості ураження коронарного русла орієнтувались на анатомічну класифікацію уражень коронарних артерій (КА), згідно з якою стенози КА менше від 70% прийнято вважати гемодинамічно незначущими, а стенози понад 70% — гемодинамічно значущими [7, 8]. За даними коронарографії оцінювали наявність і вираженість ураження КА, в тому числі дифузного багатосудинного ураження із залученням у процес великої кількості сегментів декількох КА.

КфШРПХ визначали за допомогою чотирьохканального реографа «РеоКом» [2-4]. Усім пацієнтам і особам контрольної групи проводили доплерографічне дослідження сонних артерій із вимірюванням ТІМ ЗСА, визначали ступінь стенозу (%) в зоні максимальної редукції діаметра досліджуваної артерії в поперечному перетині, наявність атеросклеротичної бляшки. Товщину стінки дистальної третини сонних артерій вимірювали на відстані 1 см проксимально від біфуркації в В-режимі, в поздовжньому перетині артерії. Виконували триразове вимірювання показника ТІМ, із кожного боку визначали середній показник, потім розраховували середній показник для правої та лівої ЗСА. Бляшкою вважали фокальну структуру, яка виступала в просвіт судини на 0,5 мм або на 50% більше за величину ТІМ розташованих поруч ділянок артерії, або збільшення ТІМ ЗСА понад 1,3 мм.

## Оригінальні дослідження

Усі хворі отримували терапію ІХС згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим на ІХС: стабільну стенокардію напруження II ФК і III ФК, яка містила як гіполіпідемічні засоби статини — розувастатин у дозі 20 мг 1 раз на день [7, 8]. Пацієнти із ЦД2 отримували метформін в індивідуально дібраній дозі [31].

Залежно від наявності ЦД2 хворих на ІХС розподілили на 2 групи: 1-а група — 70 (53,4%) хворих із ЦД2, 2-а група — 61 (46,6%) пацієнт без ЦД2.

У 19 (27,1%) пацієнтів 1-ї групи та 15 (24,6%) пацієнтів 2-ї виявлено гемодинамічно незначущі стенози КА, у 51 (72,9%) пацієнта 1-ї та 46 (75,4%) пацієнтів 2-ї — гемодинамічно значущі стенози КА. Дифузне ураження КА виявлено у 42 (60,0%) пацієнтів 1-ї та 8 (13,1%) пацієнтів 2-ї групи.

Залежно від особливостей ураження КА пацієнтів обох груп (n=131) розподілили на дві підгрупи: 26 (19,8%) пацієнтів із гемодинамічно незначущими стенозами КА та/або відсутністю дифузного ураження КА (підгрупа ІА), яким призначили терапію відповідно з діючими рекомендаціями; 105 (80,2%) пацієнтів із гемодинамічно значущими стенозами КА та/або дифузним ураженням КА (підгрупа ІВ), які отримували додатково Діаліпон® Турбо 600 мг (фл по 50 мл) на добу впродовж перших 10 днів крапельно, потім Діаліпон® (капсули) по 600 мг на добу per os протягом 3 місяців. Отже, АЛК призначали тяжчим пацієнтам, як із гемодинамічно значущими стенозами, так і з дифузним ураженням коронарних судин незалежно від наявності ЦД2, адже підґрунтям атерогенезу в усіх пацієнтів є універсальні патогенетичні механізми розвитку — запалення, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, дисліпідемія, для яких доведено вплив АЛК. Стандартну терапію отримували 12 пацієнтів 1-ї групи та 14 — 2-ї групи, 58 пацієнтів 1-ї групи та 47 пацієнтів 2-ї групи отримували комбіновану терапію з додаванням Діаліпону крапельно та у формі капсул.

Контроль стану пацієнтів здійснювали під час госпіталізації до стаціонару та через 12 тижнів терапії для оцінювання її ефективності.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета програм

Statistica ver. 10.0 for Windows та Exel 2010. Перевірку нормальності розподілу проводили за допомогою критеріїв Вілкоксона, Колмогорова — Смирнова, Шапіро — Уїлка. У випадку нормального розподілу використовували методи параметричної статистики, за ненормального розподілу дані оцінювали методами непараметричної статистики. Оцінку вірогідності різниці між групами за нормального розподілу проводили за допомогою t-критерію Стьюдента, у випадках ненормального розподілу — за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Вірогідною вважали різницю за  $p < 0,05$  [5].

### Результати та їх обговорення

Пацієнти 1-ї та 2-ї групи були порівнянними за віком, терміном ІХС, статусом куріння, анамнезом попереднього приймання статинів, функціональним класом стабільної стенокардії. Але пацієнти 1-ї групи мали вірогідно вищий ІМТ порівняно з показником 2-ї групи (табл. 1).

У пацієнтів з ІХС порівняно з показником групи контролю було вірогідно підвищено кфШРПХ ( $p < 0,05$ ; табл. 2). У пацієнтів 1-ї групи порівняно з 2-ю групою було вірогідно підвищено кфШРПХ. У пацієнтів як 1-ї, так і 2-ї групи ТІМ ЗСА була вірогідно більшою за показник контролю, причому в пацієнтів 1-ї групи — вірогідно вищою, ніж у пацієнтів 2-ї групи (табл. 2).

Також оцінювали показники кфШРПХ і ТІМ ЗСА залежно від режиму терапії. У пацієнтів 1-ї групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів 2-ї групи стандартної терапії через 12 тижнів лікування також спостерігалось незначне зниження кфШРПХ ( $p > 0,05$ ) і ТІМ ЗСА ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів 1-ї групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування відзначено невірогідне зниження кфШРПХ ( $p > 0,05$ ) і вірогідне зниження ТІМ ЗСА ( $p = 0,0302$ ). У пацієнтів 2-ї групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування спостерігалось невірогідне зниження кфШРПХ ( $p > 0,05$ ) і ТІМ ЗСА ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Оцінювали режими запропонованої терапії — стандартна (підгрупа ІА, n=26) і комбінована (підгрупа ІВ, n=105) терапія. У підгру-

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від наявності ЦД2 та осіб контрольної групи (M±SD)

| Показник                            | Кон-<br>трольна<br>група<br>(n=20) | ІХС, стабільна стенокардія<br>напруження II-III ФК |                               |                               | р                                                                           |
|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                     |                                    | 1-а група<br>(n=70)                                | 2-а група<br>(n=61)           | 1-а і 2-а<br>групи<br>(n=131) |                                                                             |
| Вік, роки                           | 58,6±9,44                          | 60,8±8,87                                          | 58,21±9,26                    | 59,6±9,11                     | p <sub>12</sub> >0,05                                                       |
| Жінки, n/%                          | 11/55                              | 25/35,7                                            | 17/27,87                      | 42/32,1                       | p <sub>12</sub> >0,05                                                       |
| Чоловіки,<br>n/%                    | 9/45                               | 45/64,3                                            | 44/72,13                      | 89/67,9                       | p <sub>12</sub> >0,05                                                       |
| Тривалість<br>ЦД, роки              | –                                  | 4,89±6,03<br>мода –0,0                             | –                             | –                             |                                                                             |
| Тривалість<br>ІХС, роки             | –                                  | 4,05±4,47<br>мода –1,0<br>медіана<br>–2,0          | 2,9±4,26<br>мода –0,1         | 3,56±4,52<br>мода –0,1        | p <sub>12</sub> >0,05                                                       |
| Стенокардія<br>напруження<br>I ФК   | –                                  | 8/11,42<br>19/27,14<br>43/61,44                    | 12/19,7<br>18/29,5<br>31/50,8 | 20/15,3<br>37/28,2<br>74/56,5 | p <sub>12</sub> >0,05<br>p <sub>12</sub> >0,05<br>p <sub>12</sub> >0,05     |
| II ФК                               |                                    |                                                    |                               |                               |                                                                             |
| III ФК                              |                                    |                                                    |                               |                               |                                                                             |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 25,9±3,5                           | 30,87±4,48                                         | 29,1±4,14                     | 30,0±4,4                      | p <sub>12</sub> =0,02<br>p <sub>1к</sub> =0,0026<br>p <sub>2к</sub> =0,0023 |
| Передожи-<br>ріння                  | –<br>–                             | 25/35,7<br>41/58,6                                 | 27/44,3<br>25/41              | 52/39,7<br>66/50,4            | p <sub>12</sub> >0,05<br>p <sub>12</sub> =0,0465                            |
| Ожиріння                            |                                    | 33/47,1                                            | 21/34,4                       | 54/41,2                       | p <sub>12</sub> >0,05                                                       |
| - 1-й ст.                           |                                    | 5/7,1                                              | 4/ 6,6                        | 9/6,9                         | p <sub>12</sub> >0,05                                                       |
| - 2-й ст.                           |                                    | 3/4,3                                              | –                             | 3/2,3                         |                                                                             |
| - 3-й ст.                           |                                    |                                                    |                               |                               |                                                                             |
| Статус<br>куріння                   | –                                  | 10/14,3<br>48/68,6                                 | 12/19,7<br>35/57,4            | 22/16,8<br>83/63,4            | p <sub>12</sub> >0,05<br>p <sub>12</sub> >0,05                              |
| палить                              |                                    | 12/17,1                                            | 14/22,9                       | 26/19,8                       | p <sub>12</sub> >0,05                                                       |
| не палить                           |                                    |                                                    |                               |                               |                                                                             |
| у минулому                          |                                    |                                                    |                               |                               |                                                                             |
| Приймання<br>статинів<br>в анамнезі |                                    | 24/34,3                                            | 20/32,8                       |                               | p <sub>12</sub> >0,05                                                       |

**Таблиця 2.** Показники кфШРПХ, ТІМ ЗСА у хворих на ІХС із ЦД2 і без нього та осіб контрольної групи (M±SD)

| Показник     | Контроль<br>(n=20) | 1-а група<br>(n=70) | 2-а група<br>(n=61) |
|--------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| кфШРПХ (м/с) | 7,69±0,88          | 12,29±2,10*/*       | 11,02±2,15**        |
| ТІМ ЗСА (мм) | 0,89±0,06          | 1,22±0,10**/*       | 1,11±0,15****       |

Примітка: вірогідність різниці з показником 2-ї групи — \* $p=0,0009$ ; \*\* $p=0,00001$ ; вірогідність різниці з показником контрольної групи — \* $p=0,00001$ ; \*\* $p=0,00001$ ; \*\*\* $p=0,00001$ ; \*\*\*\* $p=0,00001$ .

пі стандартної терапії через 12 тижнів лікування відзначено незначне зменшення кфШРПХ і ТІМ ЗСА ( $p>0,05$ ). У підгрупі комбінованої терапії через 12 тижнів лікування відзначено вірогідне зменшення кфШРПХ ( $p=0,0269$ ) і ТІМ ЗСА ( $p=0,048$ ; табл. 4).

**Таблиця 3.** Показники ураження судин у хворих на ІХС залежно від наявності ЦД2 і способу лікування на початку лікування та через 12 тижнів терапії

| Показник                   | 1-а група<br>стандарт-<br>на терапія<br>(n=12) | 1-а група<br>комбі-<br>нована<br>терапія<br>(n=58) | 2-а група<br>стандарт-<br>на терапія<br>(n=14) | 2-а група<br>комбі-<br>нована<br>терапія<br>(n=47) |
|----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| кфШРПХ, м/с                |                                                |                                                    |                                                |                                                    |
| на початку терапії         | 10,60±2,26                                     | 12,64±1,87                                         | 9,85±2,10                                      | 11,37±2,10                                         |
| через 12 тижнів<br>терапії | 10,23±2,16                                     | 12,12±1,88                                         | 9,49±2,10                                      | 10,83±2,07                                         |
| ТІМ ЗСА, мм                |                                                |                                                    |                                                |                                                    |
| на початку терапії         | 1,11±0,07                                      | 1,24±0,08                                          | 1,07±0,10                                      | 1,11±0,14                                          |
| через 12 тижнів<br>терапії | 1,07±0,07                                      | 1,21±0,09*                                         | 1,05±0,10                                      | 1,08±0,14                                          |

Примітка: \* — вірогідна різниця з вихідним показником ( $p=0,0302$ ).

**Таблиця 4.** Показники ураження судин у хворих на ІХС на початку лікування та через 12 тижнів терапії

| Показник                | підгрупа ІА<br>(n=26) | підгрупа ІВ<br>(n=105) |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| кфШРПХ, м/с             |                       |                        |
| на початку терапії      | 10,20±2,15            | 12,10±2,05             |
| через 12 тижнів терапії | 9,83±2,12             | 11,55±2,06*            |
| ТІМ ЗСА, мм             |                       |                        |
| на початку терапії      | 1,09±0,09             | 1,18±0,13              |
| через 12 тижнів терапії | 1,06±0,09             | 1,15±0,13**            |

Примітки: вірогідна різниця з вихідним показником: \* —  $p=0,0269$ ; \*\* —  $p=0,048$ .

У численних працях із вивчення ефективності АЛК продемонстровано її сприятливий вплив на зменшення дисфункції ендотелію, оксидативного стресу, поліпшення ліпідного, вуглеводного обмінів, але досліджень впливу АЛК на показники жорсткості судин, у тому числі кфШРПХ, а також на ТІМ ЗСА, не проводилось. Існують експериментальні дані, які підтверджують спроможність АЛК уповільнювати розвиток атеросклерозу — зменшувати площу стенозів КА як після перорального вживання, так і після попередньої обробки стента за допомогою АЛК. Необхідно проведення подальших клінічних досліджень впливу АЛК на показник жорсткості судин еластичного типу кфШРПХ як інтегральний маркер КВР.

## Висновки

- У пацієнтів груп стандартної терапії незалежно від наявності ЦД2 через 12 тижнів лікування не відбулося змін показників кфШРПХ і ТІМ ЗСА. У пацієнтів із ЦД2

## Оригінальні дослідження

групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування показник кфШРПХ практично не змінився, але вірогідно зменшилася ТІМ ЗСА. У пацієнтів без ЦД2 групи комбінованої терапії через 12 тижнів лікування досліджувані показники не зазнали значущих змін.

2. У підгрупі стандартної терапії через 12 тижнів лікування показники кфШРПХ і ТІМ ЗСА практично не змінилися, натомість у підгрупі комбінованої терапії через 12 тижнів лікування вони вірогідно зменшились.

3. Препарат АЛК (Діаліпон®, «Фармак», Україна) не проявляв побічної дії, добре переносився хворими.

Застосування в схемах комбінованої терапії препарату Діаліпон® («Фармак», Україна) сприяє уповільненню прогресування атеросклеротичного процесу, поліпшенню еластичності судинної стінки, проте необхідно проведення подальших клінічних досліджень із більшим терміном спостереження для уточнення ролі АЛК у зниженні резидуального КВР у пацієнтів з ІХС, у тому числі із ЦД2.

## Список використаної літератури

1. Бідучак АС, Шкробанець ІД, Леонет СІ. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області. Буковинський медичний вісник. 2013;173(67).2:100-3. (Biduchak AC, Shkrobanets' ID, Leonets' SI. Epidemiological features of circulatory system diseases in Ukraine and Chernivtsi region. Bukovyn's'kyu medychnyy visnyk. 2013;173(67).2:100-3).
2. Журавлева ЛВ, Лопина НА. Значение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны в прогнозировании атеросклеротического поражения венечных сосудов в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Український кардіологічний журнал. 2017;1:43-50. (Zhuravleva LV, Lopina NA. The significance of the carotid-femoral velocity of the pulse wave propagation in predicting the atherosclerotic lesion of coronary vessels, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. Ukraïns'kiy kardiologichnyi zhurnal. 2017;1:43-50).
3. Журавлева ЛВ, Лопина НА, Кузнецов ИВ, Ермоленко ТИ, Печенин АВ, Сергеев ВГ, и др. Методика измерения каротидно-феморальной, аортально-феморальной скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии. Ліки України. 2016;10:22-32. (Zhuravleva LV, Lopina NA, Kuznetsov IV, Yermolenko TI, Pechenin AV, Sergeev VG, et al. A technique for measuring carotid-femoral, aortic-femoral velocity of pulse wave propagation by means of rheography. Likey Ukraïny. 2016;10:22-32).
4. Журавлева ЛВ, Лопина НА, Кузнецов ИВ, Ермоленко ТИ, Печенин АВ, Сергеев ВГ, и др. Сравнительная оценка измерения скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии и ультразвуковой доплерографии. Серце і судини. 2016;4:72-9. (Zhuravleva LV, Lopina NA, Kuznetsov IV, Yermolenko TI, Pechenin AV, Sergeev VG, et al. Comparative evaluation of measurement of the pulse wave propagation speed by rheography and ultrasound dopplerography. Sertse i sudyny. 2016;4:72-9).
5. Москаленко ВФ, Гульчій ОП, Голубчиков МВ, Ледощук БО, Лехан ВМ, Огнев ВА, та ін. За загальною редакцією члена кореспондента АМН України, професора ВФ Москаленка. Біостатистика. Київ: Книга плюс, 2009:184. (Moskalenko VF, Hul'chiy OP, Holubchikov MV, Lyedoshchuk BO, Lyekhan VM, Ohnyev VA, et al. Za zahal'noyu redaktsiyeyu chlena-korespondenta AMN Ukrayiny, profesora VF Moskalenka. Biostatystyka. Kyiv: Knyha plyus, 2009:184).
6. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. 2014; 3(107):6-70. (Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. EASD / ESC / Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2014;3(107):6-70).
7. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ. 2016: 177. (Stable ischemic heart disease: an adapted clinical approach based on evidences. Kyiv. 2016:177).
8. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця. Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152:61. (Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical aid: Stable ischemic heart disease. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 02.03.2016 № 152:61).
9. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р.):115. (Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical aid: Type 2 diabetes mellitus (nakaz MOZ № 1118 vid 21.12.2012):115).
10. Chang JW, Lee EK, Kim TH, Min WK, Chun S, Lee KU, et al. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study. Am J Nephrol. 2007;27(1):70-4.
11. Dworacka M, Iskakova S, Krzyżagórska E, Wesołowska A, Kurmambayev Y, Dworacki G. Alpha-lipoic acid modifies circulating angiogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Feb;107(2):273-9.
12. Gianturco V, Bellomo A, D'Ottavio E, Formosa V, Iori A, Mancinella M, et al. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? Arch Gerontol Geriatr. 2009;49(1):129-33.
13. Harding SV, Rideout TC, Jones PJ. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk. J Diet Suppl. 2012 Jun;9(2):116-27.
14. Heinisch BB, Francesconi M, Mittermayer F, Schaller G, Gouya G, Wolzt M, et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. Eur J Clin Invest. 2010 Feb;40(2):148-54.
15. Holme I, Faergeman O, Fayyad R, Wun C-C, Kastelein J, Olsson A, et al. Prognostic model of residual risk for major cardiovascular events in statin-treated coronary patients: a combined analysis of the IDEAL and TNT trials. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(13s1):E1495-E1495.
16. Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. Ann Med. 2014 Dec;46(8):684-92.
17. Kim HS, Kim HJ, Park KG, Kim YN, Kwon TK, Park JY, et al. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity. Exp Mol Med. 2007 Feb 28;39(1):106-13.
18. Liao YF, Feng Y, Chen LL, Zeng TS, Yu F, Hu LJ. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes and arterial diseases characterized by endothelial function and endothelial progenitor cell. J Diabetes Complications. 2014 Mar-Apr;28(2):214-8.
19. Lim SY, Bae EH, Jeong MH, Kim JH, Hong YJ, Sim DS, et al. Effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model. J Cardiol. 2009 Dec;54(3):375-85.
20. McMackin CJ, Widlansky ME, Hamburg NM, Huang AL, Weller S, Holbrook M, et al. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007 Apr;9(4):249-55.
21. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010 Feb 2;121(4):505-11.
22. Mittermayer F, Pleiner J, Francesconi M, Wolzt M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients

- with type 2 diabetes mellitus. *Transl Res.* 2010 Jan;155(1):6-9.
23. Morcos M, Borcea V, Isermann B, Gehrke S, Ehret T, Henkels M, et al. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 Jun;52(3):175-83.
  24. Butler JA, Hagen TM, Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion. *Arch Biochem Biophys.* 2009 May 1;485(1):63-71.
  25. Park S, Karunakaran U, Jeoung NH, Jeon JH, Lee IK. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid. *Curr Med Chem.* 2014;21(32):3636-45.
  26. Sadeghi R, Adnani N, Erfanifar A, Gachkar L, Maghsoomi Z. Premature coronary heart disease and traditional risk factors-can we do better? *Int Cardiovasc Res J.* 2013 Jun;7(2):46-50.
  27. Scaramuzza A, Giani E, Redaelli F, Ungheri S, Macedoni M, Giudici V, et al. Alpha-lipoic acid and antioxidant diet help to improve endothelial dysfunction in adolescents with type 1 diabetes: a pilot trial. *J Diabetes Res.* 2015;2015:474561.
  28. Sena CM, Nunes E, Louro T, Proença T, Fernandes R, Boarder MR, et al. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats. *Br J Pharmacol.* 2008 Mar;153(5):894-906.
  29. Skibaska B, Goraca A. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:313021.
  30. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, Khan-Merchant N, Menon RG, Parthasarathy S, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation.* 2005 Jan 25;111(3):343-8.
  31. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39(Suppl. 1):1-109.
  32. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015;66(3):698-722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033.
  33. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
  34. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012 Mar;30(3):445-8.
  35. Wollin SD, Wang Y, Kubow S, Jones PJ. Effects of a medium chain triglyceride oil mixture and alpha-lipoic acid diet on body composition, antioxidant status, and plasma lipid levels in the Golden Syrian hamster. *J Nutr Biochem.* 2004 Jul;15(7):402-10.
  36. Xiang GD, Sun HL, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xu L. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycaemia during OGTT in impaired glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 May;68(5):716-23.
  37. Xu J, Yang W, Deng Q, Huang Q, Yang J, Huang F. Flaxseed oil and  $\alpha$ -lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis.* 2012 Oct 31;11:148.
  38. Yi X, Maeda N. alpha-Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet. *Diabetes.* 2006 Aug;55(8):2238-44.
  39. Yi X, Xu L, Hiller S, Kim HS, Maeda N. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2012 Jul;223(1):137-43.
  40. Ying Z, Kampfrath T, Sun Q, Parthasarathy S, Rajagopalan S. Evidence that  $\alpha$ -lipoic acid inhibits NF- $\kappa$ B activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res.* 2011 Mar;60(3):219-25.
  41. Zhang Y, Han P, Wu N, He B, Lu Y, Li S, et al. Amelioration of lipid abnormalities by  $\alpha$ -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Aug;19(8):1647-53.

(Надійшла до редакції 01.02.2018 р.)

## Использование альфа-липоевой кислоты в лечении больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа и без него

Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина

Харковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Цель — оценить показатели жесткости артерий, толщину интима-медиа сонной артерии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (СД2) в процессе стандартной и комбинированной терапии с добавлением альфа-липоевой кислоты (Диалипон® Турбо, «Фармак», Украина). **Материал и методы.** Обследованы 131 пациент с ИБС. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. В зависимости от наличия СД2 больных распределили на 2 группы: 1-я группа (n=70) — с СД2, 2-я группа (n=61) — без СД2. В зависимости от характера проводимой терапии пациентов распределили на 2 подгруппы — IA (стандартная терапия) и IB (комбинированная терапия). Всем пациентам измеряли каротидно-феморальную скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ) при помощи реографии и ультразвуковую доплерографию сонных артерий в начале и через 12 недель терапии. **Результаты.** У пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля была достоверно повышена кфСРПВ. У пациентов 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы кфСРПВ была достоверно большей ( $12,29 \pm 2,10$  м/с vs  $11,02 \pm 2,15$  м/с;  $p=0,0009$ ). У пациентов 1-й группы толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) была достоверно большей, чем в контроле ( $1,22 \pm 0,10$  мм vs  $0,89 \pm 0,06$  мм;  $p=0,00001$ ), у пациентов 2-й группы также ТИМ ОСА достоверно превышала контрольный показатель ( $1,11 \pm 0,15$  мм vs  $0,89 \pm 0,06$  мм;  $p=0,00001$ ). Кроме того, у пациентов 1-й группы ТИМ ОСА достоверно превышала показатель больных 2-й группы ( $1,22 \pm 0,10$  мм vs  $1,11 \pm 0,15$  мм;  $p=0,00001$ ). У пациентов 1-й группы стандартной терапии через 12 месяцев лечения отмечено достоверное снижение кфСРПВ ( $10,60 \pm 2,26$  м/с vs  $10,23 \pm 2,16$  м/с;  $p>0,05$ ) и ТИМ ОСА ( $1,11 \pm 0,07$  мм vs  $1,07 \pm 0,07$  мм;  $p>0,05$ ). У пациентов 2-й группы стандартной терапии через 12 месяцев лечения отмечено незначительное снижение кфСРПВ ( $9,85 \pm 2,10$  м/с vs  $9,49 \pm 2,10$  м/с) и ТИМ ОСА ( $1,07 \pm 0,10$  мм vs  $1,05 \pm 0,10$  мм;  $p>0,05$ ). У пациентов 1-й группы комбинированной терапии через 12 месяцев лечения отмечено недостоверное снижение кфСРПВ ( $12,64 \pm 1,87$  м/с vs  $12,12 \pm 1,88$  м/с;  $p>0,05$ ) и достоверное снижение ТИМ ОСА ( $1,24 \pm 0,08$  мм vs  $1,21 \pm 0,09$  мм;  $p=0,0302$ ). У пациентов 2-й группы комбинированной терапии через 12 месяцев лечения отмечено недостоверное снижение кфСРПВ ( $11,37 \pm 2,10$  м/с vs  $10,83 \pm 2,07$  м/с;  $p>0,05$ ) и ТИМ ОСА ( $1,11 \pm 0,14$  мм vs  $1,08 \pm 0,14$  мм;  $p>0,05$ ). **Выводы.** Включение АЛК в стандартную терапию пациентов с ИБС и СД2 способствует улучшению эластичности сосудистой стенки и уменьшению показателя ТИМ ОСА. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований с большим

## Оригінальні дослідження

сроком наблюдения для уточнения роли АЛК в снижении резидуального кардиоваскулярного риска у пациентов с ИБС и СД2.

**Ключевые слова:** каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, артериальная жесткость, толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, альфа-липоевая кислота.

## Introduction of alpha-lipoic acid into therapy of patients with coronary artery disease and associated type 2 diabetes mellitus or without it

L. Zhuravlyova, N. Lopina

Kharkiv national medical university

**Abstract. The purpose** — to evaluate the index of arterial stiffness and the common carotid artery in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), lesions of the coronary arteries (CA) prior to therapy and in the process of standard and combined therapy with the addition of alpha-lipoic acid (ALA). **Materials and Methods.** 131 patients with CAD and control group (n=20) were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group (n=70) — patients with concomitant T2DM, 2<sup>nd</sup> group (n=61) — patients with CAD and without T2DM. All patients depending on the nature of the therapy were divided into 2 subgroups — subgroup IA (standard therapy) and the subgroup IB (combination therapy). Also were assessed cfPWV and TIM CCA before treatment and after 12 weeks of treatment. **Results.** The study demonstrated that in patients with CAD, the values of cfPWV were significantly increased in comparison with the control group. In the 1<sup>st</sup> group patients, in comparison with the 2<sup>nd</sup> group, the values of cfPWV

( $12.29 \pm 2.10$  m/s vs  $11.02 \pm 2.15$  m/s,  $p_{12} = 0.0009$ ) were significantly increased. In the 1<sup>st</sup> group of patients TIM CCA was significantly higher in comparison with the control ( $1.22 \pm 0.10$  mm vs  $0.89 \pm 0.06$  mm,  $p = 0.00001$ ), in the 2<sup>nd</sup> group patients also TIM CCA was significantly higher in comparison with the control group ( $1.11 \pm 0.15$  mm vs  $0.89 \pm 0.06$  mm,  $p = 0.00001$ ). In addition, in the 1<sup>st</sup> group patients TIM CCA was significantly higher in comparison with patients of the 2<sup>nd</sup> group ( $1.22 \pm 0.10$  mm vs  $1.11 \pm 0.15$  mm,  $p = 0.00001$ ). In the 1<sup>st</sup> group patients of standard therapy, after 12 weeks of treatment, an unreliable decrease cfPWV ( $10.60 \pm 2.26$  m/s vs  $10.23 \pm 2.16$  m/s,  $p > 0.05$ ) and TIM CCA ( $1.11 \pm 0.07$  mm vs  $1.07 \pm 0.07$  mm,  $p > 0.05$ ). In the 2<sup>nd</sup> group patients of standard therapy, after 12 weeks of treatment, there was a slight decrease cfPWV ( $9.85 \pm 2.10$  m/s vs  $9.49 \pm 2.10$  m/s), TIM CCA ( $1.07 \pm 0.10$  mm vs  $1.05 \pm 0.10$  mm,  $p > 0.05$ ), but there was no significant difference ( $p > 0.05$ ). In the 1<sup>st</sup> group patients of combined therapy, after 12 weeks of treatment, an unreliable decrease in the value of cfPWV was noted ( $12.64 \pm 1.87$  m/s vs  $12.12 \pm 1.88$  m/s,  $p > 0.05$ ), a significant decrease TIM CCA ( $1.24 \pm 0.08$  mm vs  $1.21 \pm 0.09$  mm,  $p = 0.0302$ ). In the 2<sup>nd</sup> group patients of combined therapy, after 12 weeks of treatment, an unreliable decrease cfPWV was noted ( $11.37 \pm 2.10$  m/s vs  $10.83 \pm 2.07$  m/s,  $p > 0.05$ ), and TIM CCA ( $1.11 \pm 0.14$  mm vs  $1.08 \pm 0.14$  mm,  $p > 0.05$ ). **Conclusions.** Introduction of ALA into the standard therapy helps to improve the elasticity of the vascular wall, slow down the development of the atherosclerotic process in patients with CAD including T2DM. However, further clinical studies with a longer follow-up period are needed to clarify the role of ALA in reducing residual cardiovascular risk.

**Keywords:** carotid-femor pulse wave velocity, arterial stiffness, intima media thickness of the common carotid artery, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, a marker of endothelial dysfunction, alpha-lipoic acid.

www.iem.net.ua/association  
www.fb.com/EndoSchool  
www.lavconsult.com.ua  
e-mail: endoschool@ukr.net  
+38 044 33 77 951

# Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**

2018

Щорічний цикл регіональних заходів

## НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

## ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

## ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд  
клінічних випадків, майстер-класи

## ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,  
неврологи, хірурги

## ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2018:

- лютий м. Київ
- квітень м. Ужгород
- червень м. Львів
- вересень м. Вінниця
- листопад м. Чернівці

EndoSchool

# Інформативні властивості показників фази реполяризації одноканальної електрокардіограми в дітей із діабетичною кардіоміопатією

А.О. Морозик<sup>1</sup>,  
В.Г. Майданник<sup>1</sup>,  
Л.С. Файнзільберг<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій і систем НАН України та МОН України

**Резюме. Мета роботи** — вивчення нових ранніх маркерів для діагностики діабетичної кардіоміопатії (ДКМП) у дітей із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) шляхом аналізу фази реполяризації на одноканальній електрокардіограмі (ЕКГ) у фазовому просторі з навантажувальним тестуванням. **Матеріали та методи.** Обстежено 23 дитини віком 7-16 років із ЦД1. Контрольну групу становили 22 практично здорових школярів віком 7-15 років. За допомогою комплексу ФАЗАГРАФ® досліджували й автоматично обчислювали традиційні та оригінальні параметри, що характеризують фазу реполяризації ЕКГ першого стандартного відведення, в стані відносного спокою, одразу після навантаження (20 присідань за 30 с) і на третій хвилині періоду реституції. **Результати та їх обговорення.** У стані спокою в дітей із ЦД1 на ЕКГ відзначається сплюснений і вузький зубець Т, а показник середньоквадратичного відхилення симетрії зубця Т (СКВ  $\beta_T$ ) у них є вірогідно вищим. На піку навантаження в дітей із ЦД1 частіше відзначається депресія сегмента ST, а показники симетрії зубця Т  $\beta_T$  і СКВ  $\beta_T$  мають більш виражену тенденцію до зростання. Після 3 хвилин відпочинку в дітей із ЦД1 зберігаються депресія сегмента ST і значно вищі показники  $\beta_T$  і СКВ  $\beta_T$ , на відміну від групи контролю. Отримані результати свідчать про розвиток у дітей основної групи ДКМП і високий ризик серцево-судинної захворюваності та смерті в дорослому віці. **Висновки.** Обстеження дітей і підлітків із ЦД1 за допомогою портативного комплексу ФАЗАГРАФ®, надто з проведенням проб із фізичним навантаженням, значно підвищує точність та інформативність ЕКГ за рахунок оцінки оригінальних показників  $\beta_T$  і СКВ  $\beta_T$ , що характеризують фазу реполяризації міокарда. Виявлення зазначених вище змін

\* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.  
E-mail: n\_vladimirova@ukr.net

© А.О. Морозик, В.Г. Майданник, Л.С. Файнзільберг

показників фази реполяризації на ЕКГ дає привід для подальшого поглибленого обстеження дітей із ЦД1 для вчасного виявлення та наступної ранньої профілактики ДКМП.

**Ключові слова:** симетрія зубця Т, фаза реполяризації, ЕКГ, діабетична кардіоміопатія, цукровий діабет.

**Вступ.** Діабетична кардіоміопатія (ДКМП) — специфічне ураження серця, яке поєднує в собі метаболічні порушення в міокарді (міокардіодистрофію), розвиток мікроангіопатії та розлади вегетативної регуляції серцевої діяльності (автономну невропатію серця) [1]. У дитячому віці ДКМП досліджено досить слабо. Незначну кількість наукових публікацій і недосконалу діагностику ДКМП у дітей зумовлено тим, що педіатри та дитячі ендокринологи не виявляють її яскравих клінічних проявів [2, 3].

У виявленні ДКМП на ранніх етапах формування патології серця велику роль відіграє інструментальна діагностика від моменту маніфестації цукрового діабету (ЦД) [4]. Найбільш вживаним, технічно доступним і досить інформативним методом обстеження електричної активності серця є електрокардіографія (ЕКГ), яка наразі все ще залишається актуальною.

Хоча зміни за результатами ЕКГ у хворих на ЦД виявляються в 66-89% випадків, традиційні діагностичні ознаки ЕКГ мають у своїй більшості неспецифічний характер [5]. Відомо, що до найчастіших ранніх змін ЕКГ у хворих на ЦД належать порушення процесів реполяризації у вигляді зсуву сегмента ST нижче від ізолінії [6] та зміни зубця Т у вигляді інверсії, двофазності, зменшення або значного збільшення амплітуди із загостреною вершиною. Проте інтерпретація даних змін сегмента ST і зубця Т на традиційній ЕКГ за ЦД є досить важкою, адже вимагає проведення додаткових функціональних проб та інструментальних обстежень [7]. Особливе місце посідає обстеження з проведенням навантажувальних проб, що дає змогу якомога раніше зафіксувати появу найменших патологічних проявів і вчасно розпочати лікування даного хронічного ускладнення ЦД.

У Міжнародному науково-навчальному центрі інформаційних технологій і систем НАН України та МОН України розроблено оригінальну технологію реєстрації та обробки

одноканальної ЕКГ, що отримала назву «фазаграфія» [8] та реалізується в портативному комп'ютерному комплексі ФАЗАГРАФ® [9]. Технологія дозволяє одночасно визначати амплітудні та швидкісні параметри елементів електрокардіосигналу та проводити усереднення послідовності серцевих циклів на фазовій площині [10]. Такий метод усереднення ЕКГ забезпечив поліпшення якості оцінювання форми усередненого серцевого циклу порівняно з традиційним методом оброблення ЕКГ у часовій ділянці й тим самим дозволив значно підвищити точність визначення показників реальних ЕКГ, зокрема показників фази реполяризації [11].

Крім того, перехід до фазового портрету ЕКГ забезпечив можливість визначення низки додаткових інформативних ознак, які зазвичай приховано від лікаря в традиційному аналізі ЕКГ у часовій ділянці. До таких показників насамперед належить параметр  $\beta_T$ , що характеризує симетрію фрагмента реполяризації ЕКГ (зубця Т) на фазовій площині, діагностично значущі зміни якого майже непомітні за відображення ЕКГ у часовій ділянці та досі не використовувались у цифрових електрокардіографах [11].

Масштабні клінічні дослідження підтвердили діагностичну цінність визначення показника  $\beta_T$  і його середньоквадратичного відхилення СКО  $\beta_T$  у дорослих під час проведення скринінгу ішемічної хвороби серця [12, 13]. Проте зміни даного показника в дітей, надто із ЦД 1-го типу (ЦД1), залишаються досі невивченими.

Отже, сьогодні актуальним завданням є подальше вивчення показників фази реполяризації ЕКГ і пошук нових маркерів пошкодження міокарда, які були б корисними для застосування в дітей із ЦД1.

**Мета дослідження** — вивчення нових ранніх маркерів для діагностики ДКМП у дітей із ЦД1 шляхом аналізу фази реполяризації на

## Оригінальні дослідження

одноканальний ЕКГ у фазовому просторі в ході навантажувального тестування.

## Матеріали та методи

Дослідження ґрунтується на обстеженнях 23 пацієнтів віком від 7 до 16 років (середній вік  $11 \pm 3,9$  року), які перебували на стаціонарному лікуванні в Міському ендокринологічному відділенні Дитячої клінічної лікарні № 6 м. Києва з приводу ЦД1. Усі пацієнти отримували інтенсифіковану інсулінотерапію генно-інженерними аналогами інсуліну в режимі множинних ін'єкцій.

Контрольну групу становили 22 практично здорових школярі гімназії № 59 м. Києва віком 7-15 років (середній вік  $11 \pm 4,4$  року). Умовами відбору дітей до контрольної групи були благополучний сімейний анамнез, відсутність гострих і тяжких хронічних захворювань, а також будь-яких скарг на момент проведення обстеження.

За допомогою зручного сенсора з пальцевими електродами комплексу ФАЗАГРАФ® у дітей і підлітків основної та контрольної груп досліджували та автоматично обчислювали традиційні та оригінальні характеристики ЕКГ першого стандартного відведення (рис. 1).

Запис ЕКГ проводили в положенні пацієнта сидячи в стані відносного спокою, одразу після короткочасного фізичного навантаження (20 присідань за 30 с) і на третій хвилині відпочинку (періоду реституції).



Рис. 1. Реєстрація ЕКГ за допомогою комплексу ФАЗАГРАФ®.

У дітей і підлітків основної та контрольної груп досліджували показник фази повільної реполяризації — зсув сегмента ST ( $\delta_{ST}$ ) відносно ізоелектричної лінії та показники фази швидкої реполяризації — амплітуду ( $A_T$ ) та тривалість ( $\Delta_T$ ) зубця Т, а також оригінальні показники фази швидкої реполяризації на фазовій площині — симетрію зубця Т (показник  $\beta_T$ ) і його середньоквадратичне відхилення (СКВ  $\beta_T$ ) на послідовності серцевих циклів.

Дані обробили методами варіаційної статистики, вірогідність відмінностей оцінили на підставі t-критерію Стюдента. За  $p < 0,05$  різницю вважали вірогідною.

## Результати та їх обговорення

У ході дослідження виявлено вірогідні відмінності між показниками фази реполяризації на ЕКГ у дітей, хворих на ЦД1, і практично здорових школярів у стані спокою (табл. 1).

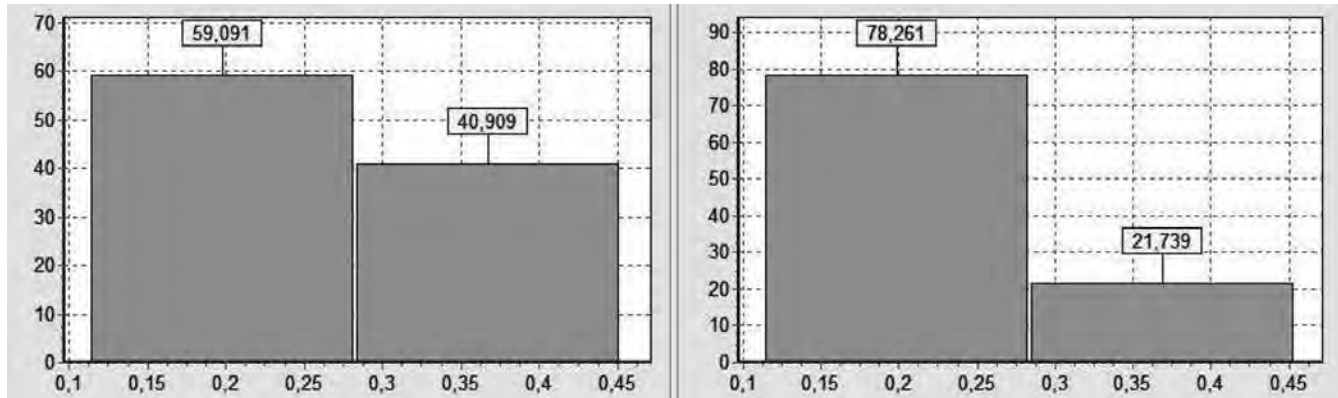
У стані спокою в дітей із ЦД1 вірогідно частіше виявляли зменшення амплітуди зубця Т ( $0,22 \pm 0,07$  мВ проти  $0,27 \pm 0,09$  мВ у здорових школярів,  $p < 0,05$ ). Причому, як видно з гістограм на рис. 2, майже у 80% хворих дітей даний показник був у межах до 0,28 мВ, тоді як в групі контролю в даний діапазон потрапили лише 60% дітей. У 40% здорових школярів показник  $A_T$  був у межах 0,29-0,45 мВ.

Крім того, за результатами обстеження дітей із ЦД1 відзначено зменшення тривалості зубця Т ( $\Delta_T$ ) на ЕКГ ( $0,25 \pm 0,04$  с проти  $0,26 \pm 0,03$  с у групі контролю), але для даного показника, на відміну від амплітуди зубця Т, суттєвої різниці в щільності ймовірності вибіркового розподілу не виявлено.

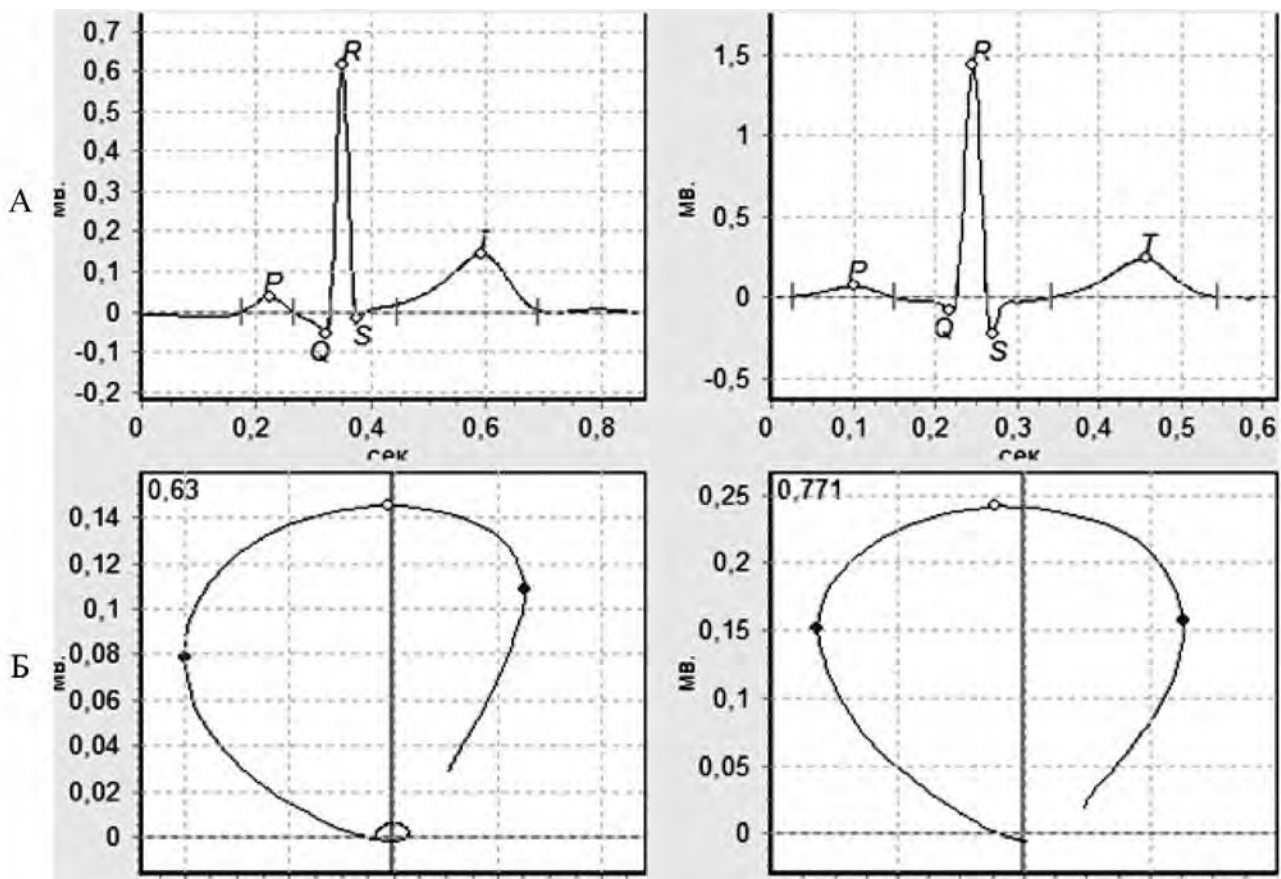
Сплощення та звуження зубця Т у дітей із ЦД1, найімовірніше, свідчить про розвиток дистрофічних змін у міокарді, а отже, про розвиток одного з компонентів ДКМП — міокардіодистрофії.

Таблиця 1. Показники ЕКГ у часовій ділянці та на фазовій площині ( $M \pm m$ ) в групах у стані спокою

| Показник                  | Основна група<br>(n=23) | Група контролю<br>(n=22) | p        |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| Амплітуда Т ( $A_T$ ), мВ | $0,22 \pm 0,07$         | $0,27 \pm 0,09$          | $< 0,05$ |
| СКВ $\beta_T$ , од        | $0,076 \pm 0,039$       | $0,060 \pm 0,024$        | $< 0,05$ |



**Рис. 2.** Гістограми розподілу параметра амплітуди зубця Т ( $A_T$ ) у практично здорових школярів (ліворуч) і в дітей із ЦД1(праворуч) у стані спокою.



**Рис. 3.** Приклади усереднених кардіоциклів (А) та фазових портретів зубця Т (Б) практично здорової дитини Є. 8 років (ліворуч) і хворого А. 7 років із ЦД1 (праворуч).

За результатами дослідження оригінальних показників фази реполяризації, отриманих завдяки аналізу ЕКГ на фазовій площині, в стані спокою підвищення значення маркера міокардіальної дисфункції — показника симетрії зубця Т на ЕКГ ( $\beta_T \geq 0,72$  од.) — виявлено в 56,5% випадків серед дітей і підлітків із ЦД1 і в 45,5% — серед здорових дітей групи контролю (рис. 3).

Крім того, суттєві відмінності між досліджуваними групами виявлено в показнику середньоквадратичного відхилення симетрії зубця Т (СКВ  $\beta_T$ ), що характеризує стабільність функціонування міокарда та варіативність морфології (форми) ЕКГ від кардіоциклу до кардіоциклу й автоматично обчислюється комплексом ФАЗАГРАФ® за формулою:

$$\text{СКВ } \beta_T = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N [\beta_T(i) - \bar{\beta}_T]^2}, \quad (1)$$

де  $\beta_T$  — середнє значення показника на послідовності  $N$  з кардіоінтервалів (у дослідженні обрано  $N=100$ ).

Збільшення СКВ  $\beta_T$  виявлено в 68,7% випадків серед дітей із ЦД1 і лише в 30,5% — серед практично здорових школярів. Середнє значення СКВ  $\beta_T$  у дітей із ЦД1 становило  $0,076 \pm 0,039$  од, у здорових школярів —  $0,060 \pm 0,024$  од ( $p < 0,05$ ). Розподіл показника СКВ  $\beta_T$  у групах суттєвих відмінностей у стані спокою не мав (рис. 4).

Цікавими виявилися результати аналізу як традиційних, так і оригінальних показників ЕКГ у ході проби з присіданнями. Виявлено значні відмінності в показниках, що характеризують фазу реполяризації на ЕКГ, між дітьми із ЦД1 і практично здоровими однолітками (табл. 2).

Так, на висоті навантаження в дітей із ЦД1 вірогідно меншою була амплітуда зубця Т порівняно з показником групи контролю ( $p < 0,05$ ; рис. 5). За результатами аналізу розподілу да-

ного показника в групах після навантаження виявлено, що серед хворих дітей лише у 22% випадків показник  $A_T$  потрапив до діапазону понад 0,24 мВ (45,5% — серед здорових). Аналогічні зміни відзначено для показника тривалості зубця Т ( $0,22 \pm 0,05$  с у хворих проти  $0,24 \pm 0,04$  с у здорових).

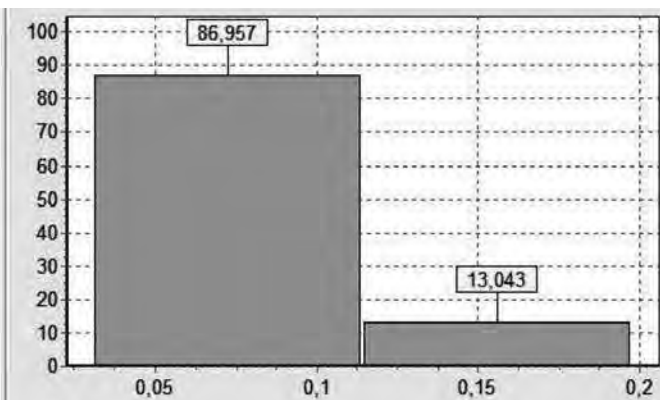
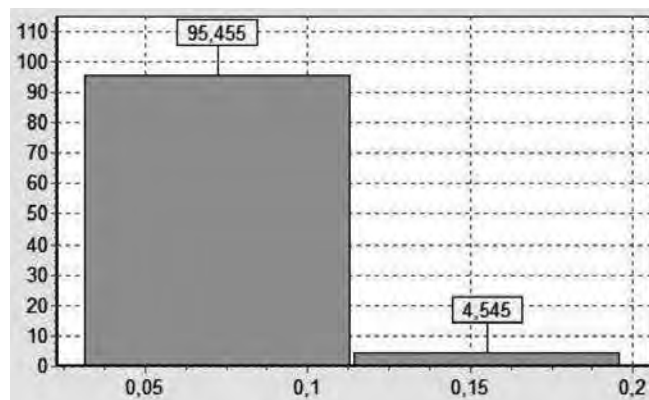
За результатами аналізу оригінального показника на ЕКГ — симетрії зубця Т ( $\beta_T$ ) — відзначено вірогідне його зростання в дітей із ЦД1 після навантаження порівняно з показником групи контролю ( $p < 0,05$ ). Виявлено суттєву різницю в розподілі даного показника в групах — у 17% хворих показник  $\beta_T$  перебільшував 0,9 од, тоді як в усіх без винятку обстежених здорових дітей він був меншим від даного порогу.

Після проби з присіданнями виявлено вірогідне збільшення показника СКВ  $\beta_T$  у дітей основної групи порівняно з однолітками групи контролю ( $p < 0,05$ ). Відзначено суттєву різницю на гістограмах розподілу в групах, побудованій для параметра СКВ  $\beta_T$  (рис. 6). У здорових дітей після навантаження розподіл показника СКВ  $\beta_T$  залишився практично незмінним (порівняно зі станом спокою), тоді як у 52,2% випадків серед дітей із ЦД1 даний показник потрапляв у діапазон понад 0,125 од. Нагадаємо, що в стані спокою суттєвої різниці в розподілі даного показника в групах виявлено не було (див. рис. 4), що свідчить про підвищення інформативності дослідження із застосуванням проби з фізичним навантаженням.

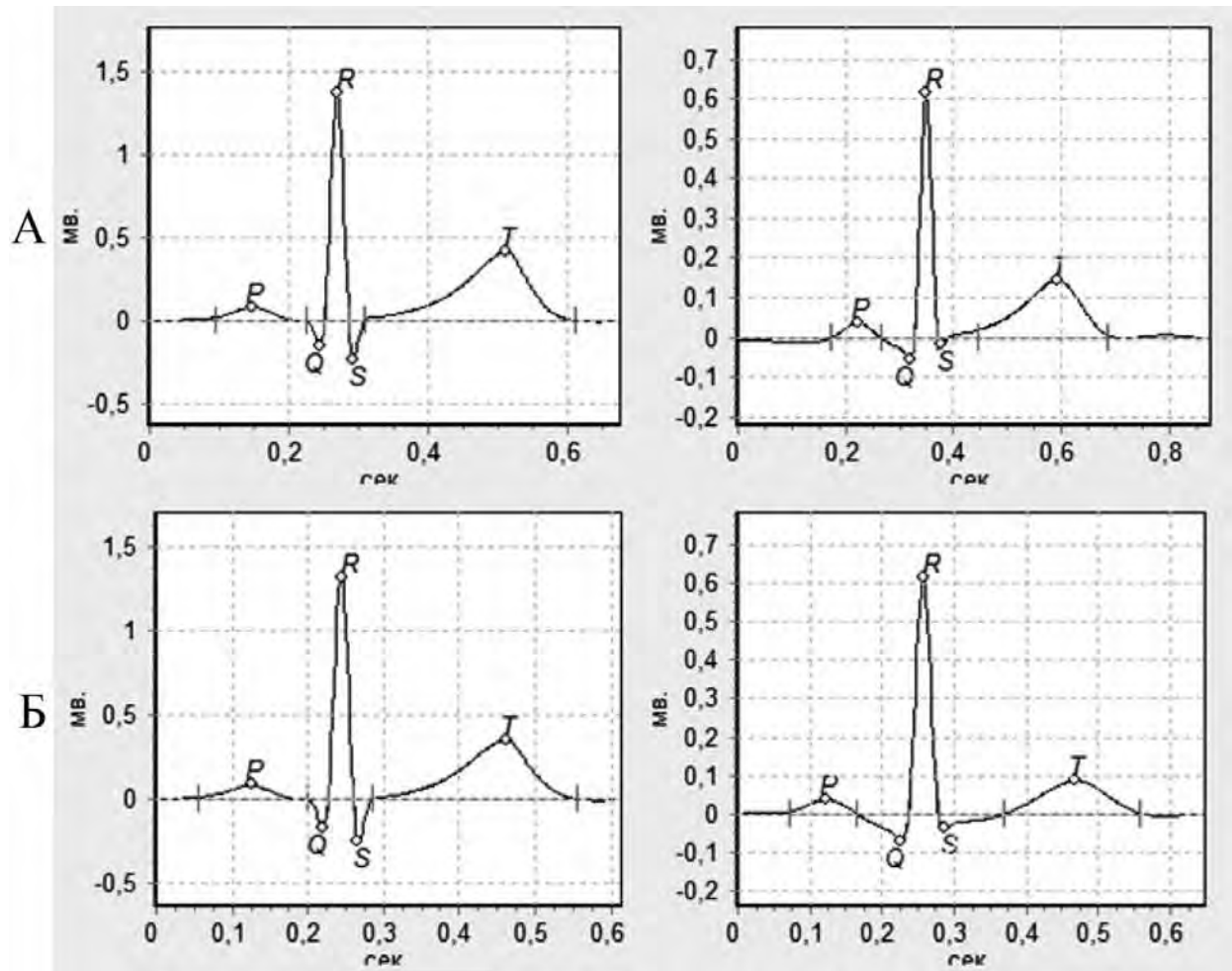
Варто відзначити, що на відміну від стану спокою після навантаження в дітей із ЦД1 виявлено депресію сегмента ST ( $p < 0,05$ ). У понад половини хворих дітей сегмент ST був

**Таблиця 2.** Показники ЕКГ у часовій ділянці та на фазовій площині ( $M \pm m$ ) в групах одразу після навантаження

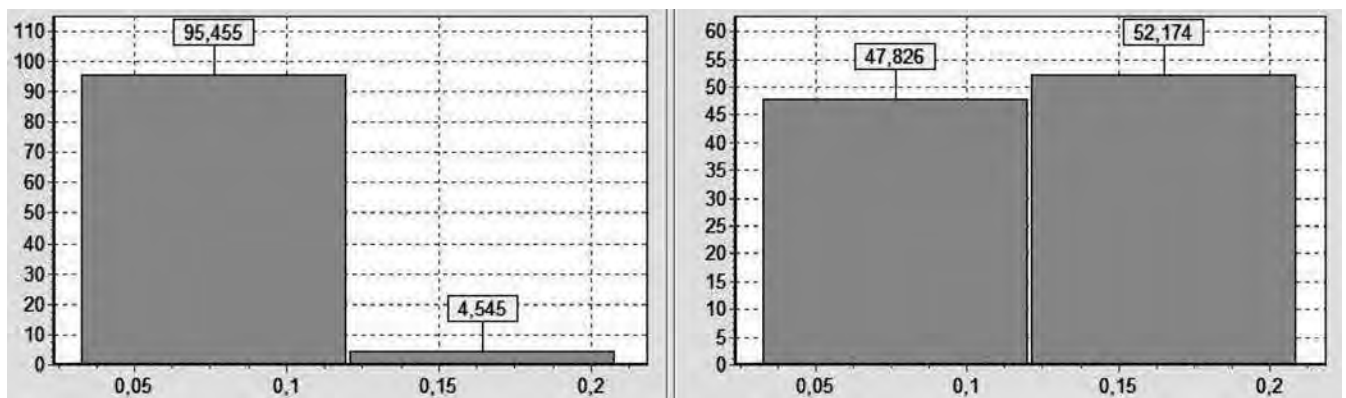
| Показник                      | Основна група (n=23) | Група контролю (n=22) | p        |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| Зсув ST ( $\delta_{ST}$ ), мВ | $-0,099 \pm 0,03$    | $+0,048 \pm 0,02$     | $< 0,05$ |
| Амплітуда Т ( $A_T$ ), мВ     | $0,17 \pm 0,06$      | $0,23 \pm 0,08$       | $< 0,05$ |
| Симетрія Т ( $\beta_T$ ), од  | $0,87 \pm 0,18$      | $0,74 \pm 0,09$       | $< 0,05$ |
| СКВ $\beta_T$ , од            | $0,118 \pm 0,045$    | $0,065 \pm 0,030$     | $< 0,05$ |



**Рис. 4.** Гістограми розподілу параметра СКВ  $\beta_T$  у практично здорових школярів (ліворуч) і в пацієнтів із ЦД1 (праворуч) у стані спокою.



**Рис. 5.** Приклади усереднених кардіоциклів у стані спокою (А) та на висоті навантаження (Б) практично здорового школяра Д. 11 років (ліворуч) і хворої К. 13 років із ЦД1 (праворуч).



**Рис. 6.** Гістограми розподілу параметра СКВ  $\beta_T$  у практично здорових школярів (ліворуч) і пацієнтів із ЦД1 (праворуч) на висоті навантаження.

нижчим від ізолінії. Водночас у більшості здорових школярів (68,2%) після навантаження сегмент ST перевищував  $-0,005$  мв. Виявлені зміни ЕКГ можуть бути пов'язаними з ранніми проявами порушення мікроциркуляції міокарда та розвитком мікроангіопатії — ще

одного компонента ДКМП у пацієнтів із ЦД1, і робити свій внесок у ранній розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС) у даних хворих у дорослому віці [14].

Аналіз результатів, отриманих у період реституції, виявив, що у дітей із ЦД1 зберіга-

## Оригінальні дослідження

лися риси, характерні для них у стані спокою (табл. 3). Зокрема, після відпочинку в дітей основної групи виявлявся нижчий зубець Т, ніж в однолітків групи контролю ( $p < 0,05$ ). Отже, можна дійти висновку, що морфологія ЕКГ зі сплосченим та/або звуженим зубцем Т є характерною для дітей із ЦД1 і свідчить про розвиток у них діабетичної кардіоміопатії (ДКМП).

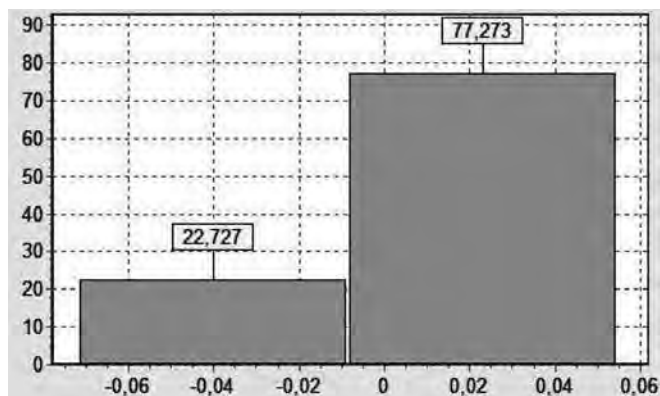
У 52,2% випадків серед дітей із ЦД1 і у 22,7% — серед здорових дітей у період реституції відзначено збереження депресії сегмента ST (рис. 7).

Варто відзначити, що під час проведення проб із присіданнями в жодного пацієнта не було виявлено скарг на біль у серці, тобто дані епізоди депресії сегмента ST були безбольовими. Оскільки безсимптомну депресію сегмента ST безпосередньо пов'язано з розвитком ІХС у дорослому віці [14], наявність ішемічних змін, що визначалися за депресією ST на піку навантаження й у відновлювальний період, у пацієнтів із ЦД може бути викликаною спазмом коронарних судин [15].

У дітей із ЦД1 порівняно з однолітками групи контролю виявлено вірогідно більші показники оригінальних діагностичних ознак ЕКГ на фазовій площині: СКВ  $\beta_T$  було на 38,9%, а показник симетрії зубця Т ( $\beta_T$ ) — на 11,5%

**Таблиця 3.** Показники ЕКГ у часовій ділянці та на фазовій площині ( $M \pm m$ ) у групах у період реституції

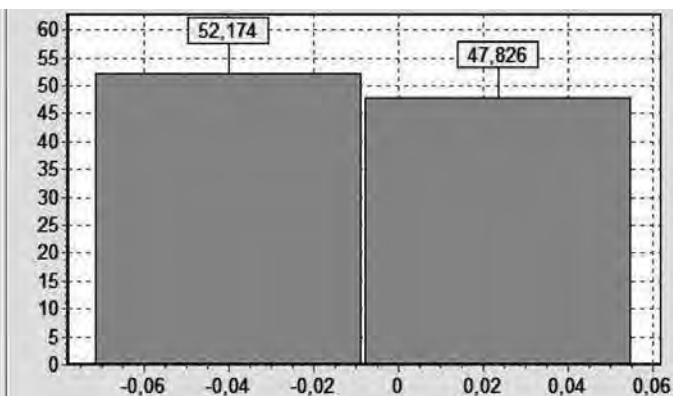
| Показник                      | Основна група (n=23) | Група контролю (n=22) | p         |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| Зсув ST ( $\delta_{ST}$ ), мВ | $-0,065 \pm 0,03$    | $+0,007 \pm 0,02$     | $< 0,05$  |
| Амплітуда Т ( $A_T$ ), мВ     | $0,20 \pm 0,08$      | $0,27 \pm 0,10$       | $< 0,05$  |
| Симетрія Т ( $\beta_T$ ), од  | $0,78 \pm 0,15$      | $0,69 \pm 0,09$       | $< 0,05$  |
| СКВ $\beta_T$ , од            | $0,090 \pm 0,035$    | $0,055 \pm 0,021$     | $< 0,001$ |



більшими. Для обох показників характерні схожі гістограми розподілу — у 48% хворих показник  $\beta_T$  перевищував 0,8 од, у 52% хворих показник СКВ  $\beta_T$  перевищував 0,09 од, тоді як серед здорових дітей у дані діапазони потрапляли лише 9% результатів. Це свідчить про збереження нестабільності функціонування міокарда та дисфункції самих кардіоміоцитів у дітей із ЦД1 навіть після відпочинку, тобто про обмежені відновлювальні можливості серцево-судинної системи.

## Висновки

1. У стані спокою в дітей із ЦД1 порівняно зі здоровими дітьми на 19,2% частіше відзначається сплосчений або вузький зубець Т, а оригінальний показник СКВ  $\beta_T$ , отриманий за результатами аналізу ЕКГ на фазовій площині, у хворих дітей є вірогідно більшим.
2. На відміну від групи контролю, в дітей із ЦД1 типу після проби з присіданнями на 24,7% частіше відзначалася депресія сегмента ST, а показники симетрії зубця Т ( $\beta_T$  і СКВ  $\beta_T$ ) мали більш виражену тенденцію до зростання.
3. У період реституції в дітей із ЦД1, на відміну від групи контролю, мали місце збереження депресії сегмента ST і значно вищі показники  $\beta_T$  і СКВ  $\beta_T$ .
4. Отримані результати свідчать про порушення процесів реполяризації міокарда та, ймовірно, відображають розвиток дистрофічних змін та ішемію міокарда на піку навантаження та в період відпочинку, посилення електричної негомогенності



**Рис. 7.** Гістограми розподілу параметра  $\delta_{ST}$  у практично здорових школярів (ліворуч) і пацієнтів із ЦД1 (праворуч) після 3 хвилин відпочинку.

міокарда внаслідок дисфункції кардіоміоцитів, нестабільність функціонування міокарда від кардіоциклу до кардіоциклу та зниження толерантності до фізичних навантажень у дітей із ЦД1, тобто про розвиток у них діабетичної кардіоміопатії та високий ризик серцево-судинної захворюваності та смерті в дорослому віці.

5. Обстеження дітей і підлітків із ЦД1 за допомогою портативного комплексу з пальцевими електродами ФАЗАГРАФ®, надто в умовах проведення проб із фізичним навантаженням, значно підвищує інформативність визначення традиційних показників ЕКГ і забезпечує розрахунок оригінальних показників  $\beta_T$  і СКВ  $\beta_T$ , що характеризують фазу реполяризації міокарда.
6. Виявлення зазначених вище змін показників фази реполяризації на ЕКГ дає привід для подальшого поглибленого обстеження дітей із ЦД1 для вчасного виявлення та наступної ранньої профілактики діабетичної кардіоміопатії.
7. Доцільно продовжити дане дослідження на вибірках більшого обсягу.

*Автори не мають фінансової зацікавленості в будь-якій формі.*

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

(Надійшла до редакції 01.02.2018 р.)

## Список використаної літератури

1. Иванов ДА, Гнусаев СФ. Изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом (обзор литературы). Педиатрия. 2002;4:78-81. (Ivanov DA, Gnusaev SF. Changes in the functional state of the cardiovascular system in children with insulin-dependent diabetes mellitus (literature review). *Pediatrics*. 2002; 4: 78-81).
2. Chessa M, Butera G, Lanza GA, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*. 2002 Dec;27(8):785-90.
3. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Dec;107(6):539-57.
4. Острополец СС, Нагорна НВ. Вторинна кардіоміопатія (міокардіодистрофія). Кардіологія дитячого і підліткового віку: наук.-практ. посіб. За ред. П.С. Мощича, Ю.В. Марушка. — Київ: Вища школа, 2006;302-15. (Ostropolets' SS, Nagorna NV. Secondary cardiomyopathy (myocardial dystrophy). *Kardiologiya dytyachoho i pidlitkovoho viku: nauk.-prakt. posib*. Za red. P.S. Moshchycha, Yu.V. Marushka. — Kyiv: Vyshcha shkola, 2006;302-15).
5. Кривцова ЛА, Чернышева ЮА, Сальникова ОА. Сравнительная оценка эффективности кардиометаболической терапии по данным ЭКГ-мониторинга при диабетической кардиопатии у детей. Педиатрия. 2004;3:29-32. (Krivosova LA, Chernysheva YuA, Salnikova OA. Comparative evaluation of the effectiveness of cardiometabolic therapy according to the ECG monitoring data for diabetic cardiopathy in children. *Pediatrics*. 2004;3:29-32).
6. Лаптев ДН, Кураева ТЛ, Рябыкина ГВ, Поляков СД, Корнеева ИТ, Намазова-Баранова ЛС. Диагностическая значимость бессимптомной депрессии сегмента ST при проведении загрузочного тестирования у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и автономной нейропатией. Сахарный диабет. 2015;18(2):54-60. (Laptev DN, Kurayeva TL, Ryabykina GV, Polyakov SD, Korneyeva IT, Namazova-Baranova LS. Diagnostic significance of asymptomatic depression of the ST segment during the boot testing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and autonomic neuropathy. *Sakharnyy diabet*. 2015;18(2):54-60).
7. Сергієнко ОО, Єфімов АС, Єфімов ДА, Сергієнко ВО. Діабетична кардіоміопатія. Львів-Київ: Кварт, 2007;341. (Serhiyenko OO, Yefimov AS, Yefimov DA, Serhiyenko VO. *Diabetic cardiomyopathy*. Lviv; Kyiv: Kwart, 2007;341).
8. Файнзилберг ЛС. Основы фазографии. Киев: Освита України, 2017;264. (Fainzil'berg LS. *Fundamentals of phazography*. Kyev: Osvita Ukrainy, 2017;264).
9. Файнзилберг ЛС. Компьютерная диагностика по фазовому портрету электрокардиограммы. Киев: Освита України, 2013;191. (Fainzil'berg LS. *Computer diagnostics by the phase portrait of the electrocardiogram*. Kyiv: Osvita Ukraine, 2013;191).
10. Патент 16024 UA Україна, МПК (2006) А61В5/024. Спосіб інтегральної оцінки поточного функціонального стану серцево-судинної системи людини / Файнзилберг ЛС.; заявник і патентовласник Файнзилберг ЛС. № u200601564; заявл. 15.02.2006; опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006. (Patent 16024 UA Ukraine, MPK (2006) A61B5/024. Method of integral assessment of the current functional state of the cardiovascular system of man / Fainzil'berg LS; Applicant and patent holder Fainzil'berg LS No. u200601564; stated February 15, 2006; has published Jul 17, 2006, Bul. No. 7, 2006).
11. Файнзилберг ЛС. Интеллектуальные возможности и перспективы развития фазографии — информационной технологии обработки сигналов сложной формы. Кибернетика и вычислительная техника. 2016; 186:56-77. (Fainzil'berg LS. Intellectual opportunities and prospects for the development of phazography — an information technology-processing of complicated forms of signals. *Kybernetika y vychyslytel'naya tekhnika*. 2016;186:56-77).
12. Дячук ДД, Гриценко ВІ, Файнзилберг ЛС, Кравченко АМ, Корчинська ЗА, Пасько ВС, та ін. Застосування методу фазографії при проведенні скринінгу населення для виявлення ішемічної хвороби серця: Методичні рекомендації № 163.16/13.17. Київ: Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи, 2017;32. (Dyachuk DD, Hrytsenko VI, Faynzil'berh LS, Kravchenko AM, Korchyn'ska ZA, Pas'ko VS, et al. Application of the phasography method during screening of the population for the detection of coronary heart disease: Metodychni rekomendatsiyi № 163.16/13.17. Kyiv: Ukrainy's'kyu tsentr naukovoï medychnoï informatsiyi i patentno-litsenziynoyi roboty, 2017;32).
13. Файнзилберг Л.С. ФАЗАГРАФ® — эффективная информационная технология обработки ЭКГ в задаче скрининга ишемической болезни сердца. Клиническая информатика и телемедицина. 2010;6(7):22-30. (Fainzil'berg LS. *Phasagraf® — an effective information technology for ECG processing in the problem of screening ischemic heart disease*. *Klynycheskaya informatika y telemeditsina*. 2010;6(7):22-30).
14. Valensi P, Sachs R-N, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes care*. 2001 Feb; 24(2):339-43.
15. Almeda FQ, Kason TT, Nathan S, Kavinsky CJ. Silent myocardial ischemia: concepts and controversies. *Am J Med*. 2004 Jan 15;116(2):112-8.

## Информативные свойства показателей фазы реполяризации одноканальной электрокардиограммы у детей с диабетической кардиомиопатией

А.А. Морозик<sup>1</sup>, В.Г. Майданник<sup>1</sup>, Л.С. Файнзилберг<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

<sup>2</sup> Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАН Украины и МОН Украины

**Резюме. Цель работы** — изучение новых ранних маркеров для диагностики диабетической кардиомиопатии (ДКМП) у детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) путем анализа фазы реполяризации на одноканальной электрокардиограмме (ЭКГ) в фазовом пространстве при нагрузочном тестировании. **Материалы и методы.** Обследованы 23 ребенка в возрасте 7-16 лет с СД1. Контрольную группу составили 22 практически здоровых школьника в возрасте 7-15 лет. С помощью комплекса ФАЗАГРАФ® исследовались и автоматически исчислялись традиционные и оригинальные параметры, характеризующие фазу реполяризации ЭКГ первого стандартного отведения в состоянии относительного покоя, сразу после нагрузки (20 приседаний за 30 с) и на третьей минуте периода реституции. **Результаты и их обсуждение.** В состоянии покоя у детей с СД1 на ЭКГ отмечается уплощенный и узкий зубец Т, а показатель среднеквадратического отклонения симметрии зубца Т ( $SKO \beta_T$ ) у них достоверно выше. На пике нагрузки у детей с СД1 чаще отмечается депрессия сегмента ST, а показатели симметрии зубца Т  $\beta_T$  и СКВ  $\beta_T$  имеют более выраженную тенденцию к росту. После 3 минут отдыха у детей с СД1 наблюдаются сохранение депрессии сегмента ST и значительно более высокие показатели  $\beta_T$  и СКВ  $\beta_T$ , в отличие от группы контроля. Полученные результаты свидетельствуют о развитии у детей основной группы ДКМП и высоком риске сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти во взрослом возрасте. **Выводы.** Обследование детей и подростков с СД1 с помощью портативного комплекса ФАЗАГРАФ®, особенно при проведении проб с физической нагрузкой, значительно повышает точность и информативность ЭКГ за счет анализа оригинальных показателей  $\beta_T$  и СКВ  $\beta_T$ , характеризующих фазу реполяризации миокарда. Выявление указанных выше изменений дает повод для дальнейшего углубленного обследования детей с СД1 для своевременного выявления и последующей ранней профилактики ДКМП.

**Ключевые слова:** симметрия зубца Т, фаза реполяризации, ЭКГ, диабетическая кардиомиопатия, сахарный диабет.

## Informative properties of repolarization phase indicators on a single-channel electrocardiogram in children with diabetic cardiomyopathy

A.O. Morozyk<sup>1</sup>, V.G. Maidannyk<sup>1</sup>, L.S. Fainzilberg<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bohomolets National Medical University

<sup>2</sup> International Scientific and Educational Center for Information Technologies and Systems of the National Academy of Sciences of Ukraine and Ministry of Education and Science of Ukraine

**Abstract. The aim** was to study new early markers of diabetic cardiomyopathy (DCM) in children with type 1 diabetes mellitus (DM 1) by analyzing of repolarization phase on a single-channel electrocardiogram (ECG) in phase space under stress testing. **Material and methods.** 23 children aged 7-16 years with DM 1 were examined. The control group consisted of 22 practically healthy schoolchildren aged 7-15 years. With the help of the FAZAGRAF® complex, traditional and original parameters of repolarization phase of ECG first standard lead in a state of relative rest, immediately after the load (20 squats in 30 sec) and in the third minute of the restitution period were examined and automatically calculated. **Results and discussion.** In the state of rest in children with DM 1, a flattened and narrow T-wave is seen, and the value of the T-wave symmetry parameter  $SD \beta_T$  is significantly higher. At the peak of the load in children with DM 1 depression of the ST segment was more common, and the T-wave symmetry parameters  $\beta_T$  and  $SD \beta_T$  had more pronounced upward trend. After 3 minutes of rest, in children with DM 1 a persistence of ST-segment depression and significantly higher  $\beta_T$  and  $SD \beta_T$  parameters were identified. The obtained results indicate the development of DCM in children with DM 1 and high risk of cardiovascular morbidity and mortality in adulthood. **Conclusions.** Examination of children with DM 1 using the portable complex FAZAGRAF®, especially with stress tests, significantly improves the accuracy and informative value of the ECG by analyzing the original myocardial repolarization parameters  $\beta_T$  and  $SD \beta_T$ . Identification of the above changes provides the reason for further in-depth examination of children with DM 1 for the timely detection and subsequent early prevention of diabetic cardiomyopathy.

**Keywords:** T-wave symmetry, repolarization phase, ECG, diabetic cardiomyopathy, diabetes mellitus.

# Вплив L-карнітину на зниження маси тіла в дорослих: систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих клінічних випробувань

M. Pooyandjoo,  
M. Nouhi,  
S. Shab-Bidar,  
K. Djafarian,  
A. Olyaeemanesh

Тегеранський медичний університет, Тегеран, Іран

**Резюме.** Релевантні дослідження було ідентифіковано завдяки системному пошуку в базах даних PubMed, Embase, Кокранівському центральному реєстрі контрольованих клінічних випробувань і бібліографічних списках відповідних маркетингових досліджень. До огляду включено дев'ять досліджень ( $n=911$ ) адекватної методологічної якості. Клінічні випробування із середньою різницею (MD) 95% довірчого інтервалу (ДІ) об'єднано за допомогою моделі випадкового ефекту. Результати метааналізу відповідних правомочних клінічних випробувань показали, що в осіб, які отримували L-карнітин, значно більше знижувалися маса тіла (MD:  $-1,33$  кг; 95% ДІ: від  $-2,09$  до  $-0,57$ ) та індекс маси тіла (MD:  $-0,47$  кг/м<sup>2</sup>; 95% ДІ: від  $-0,88$  до  $-0,05$ ) порівняно з контрольною групою. Результати метарегресійного аналізу тривалості вживання добавки продемонстрували, що величина зниження маси тіла, спричинена додаванням L-карнітину, значно зменшувалась із часом ( $p=0,002$ ). Зроблено висновок, що приймання L-карнітину сприяє зниженню маси тіла.

**Ключові слова:** L-карнітин, індекс маси тіла, метааналіз.

## Вступ

Ожиріння, що набуло характеру епідемії в усьому світі, може призвести до розвитку дисліпідемії, цукрового діабету (ЦД)

2-го типу [1], жирової хвороби печінки [3] та серцево-судинних захворювань [4]. Фармакотерапія є популярним підходом до зниження маси тіла в людей. Карнітин — це один із препаратів, що може сприяти зниженню маси тіла.

L-карнітин, або L- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -N-триметил-аміномасляна кислота синтезується в печінці

\* Адреса для листування (Correspondence): Department of Clinical Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. E-mail: kdjafarian@tums.ac.ir

## Огляди

та нирках. L-карнітин зменшує в мітохондріях співвідношення ацетил-КоА/КоА шляхом захоплення ацетильних груп та активації піруват-дегідрогеназного комплексу [5]. Це приводить до одночасного зменшення рівнів ацетил-КоА в цитозолі, що сприяє активації гліколітичного шляху [6]. Отже, L-карнітин відіграє певну роль у метаболізмі глюкози та може збільшувати енергетичні витрати [7, 8]. L-карнітин також відіграє важливу роль у ліпідному обміні. Він полегшує проходження довголанцюгових жирних кислот крізь внутрішню мембрану мітохондрій і виступає обов'язковим кофактором  $\beta$ -окислення жирних кислот [9]. Завдяки двом ефектам (на обмін глюкози та ліпідів) L-карнітин, імовірно, може сприяти зниженню маси тіла за рахунок збільшення витрат енергії [10].

Застосування L-карнітину як засобу для зниження маси тіла ґрунтується на тому, що регулярне пероральне приймання цієї речовини приводить до збільшення його внутрішньоклітинної концентрації. Це, у свою чергу, активує окислення жиру та сприяє зменшенню жирових запасів в організмі. У деяких дослідженнях показано, що пероральне приймання L-карнітину (до 6 г/добу протягом 14 діб) не змінює його концентрацію в м'язах у здорових людей без ожиріння та не спричиняє зниження маси тіла [11, 12]. В інших клінічних дослідженнях повідомляється про ефективність застосування добавки L-карнітину в лікуванні ожиріння [13]. Виявлено, що гальмування карнітин-пальмітоїлтрансферази в гіпоталамусі зменшує всмоктування харчових продуктів [14]. Дієтичний L-карнітин стимулює активацію карнітин-пальмітоїлтрансферази [15], що може бути підставою його використання для зниження апетиту. Отже, твердження, що застосування L-карнітину не сприяє зниженню маси тіла в здорових людей без ожиріння, є недостатньо обґрунтованим і вимагає більшої кількості досліджень. Ми здійснили систематичний огляд і метааналіз рандомізованих клінічних випробувань для оцінки ефективності впливу добавки L-карнітину на зниження маси тіла.

## Матеріали та методи

### *Джерело даних і стратегія пошуку*

Для ідентифікації оглядів рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, що

індексуються в базах даних PubMed (із моменту заснування до травня 2015 р.), Кокранівської бібліотеки та Google scholar (із моменту заснування до травня 2015 р.), використано стратегії комплексного пошуку [16]. Для пошуку досліджень, що відповідали меті огляду, використовували такі ключові слова: карнітин, або L-карнітин, або левокарнітин; маса тіла, або втрата маси тіла, або зниження маси тіла, або ІМТ, або зміна маси тіла, або окислення ліпідів, або антропометрія; рандомізоване контрольоване випробування, або контрольоване клінічне випробування, або плацебо, або рандомізоване, або випробування. Крім того, проведено пошук бібліографічних списків вибраних досліджень для пошуку інших релевантних клінічних випробувань. Мовного обмеження публікацій не було.

Відбір досліджень включали рандомізовані контрольовані клінічні випробування, в яких порівнювався вплив L-карнітину та плацебо на зменшення маси тіла в людей. Виключали дослідження, проведені на тваринах, і ті, в яких термін спостереження тривав менше від 30 діб. L-карнітин визначили як прискорювач окислення жирних кислот у мітохондріях. Плацебо визначили як медикаментозно неефективне лікування, схоже на ін'єкційні добавки за формою та кольором. Зміну маси тіла вважали первинним результатом. Зміни інших показників (ІМТ та вміст жиру) розглядали як вторинні результати.

Зібравши відібрані статті та вилучивши дублікати, два рецензенти незалежно один від одного знімали статті та тези доповідей із пошуку за назвами, аби виявити потенційно прийнятні документи. Потім було ретельно вивчено склад відібраних досліджень для вилучення невідповідних і включення кваліфікованих рандомізованих контрольованих клінічних випробувань на підставі заздалегідь визначених критеріїв. Будь-які розбіжності між рецензентами обговорювалися з третім рецензентом для досягнення консенсусу.

### *Виділення даних та оцінка якості*

Було розроблено форму абстракції даних, і рецензенти виділяли статті із цікавими результатами з відібраних досліджень. Виділяли загальну інформацію (автори, назва, журнал і дата публікації), особливості популяції (вік, стать, раса, стан здоров'я та ІМТ) і результа-

ти дослідження (попередні результати). Для оцінки включених досліджень використовували шкалу Jadad [17]. До критеріїв входили рандомізаційний, приховуваний розподіл і сліпа оцінка результатів.

### Якісний і кількісний аналіз

Середню різницю (MD) використовували як основну міру для узагальнення клінічного впливу на результати. Для аналізу підготовлених даних застосовували зворотно-варіантний метод, для обчислення сукупної оцінки MD із 95% довірчим інтервалом (ДІ) — моделі з фіксованим і рандомізованим ефектами, для оцінки неоднорідності — тест  $I^2$ . Припускали, що за  $I^2 > 50\%$  наявні неоднорідні дослідження. Якщо неоднорідність досліджень не була значущою, повідомляли про оцінку фіксованих ефектів. Аналіз чутливості результатів використовували для дослідження неоднорідності клінічних випробувань. Метааналіз виконували за допомогою програмного забезпечення REVMAN5.2, а метарегресійний аналіз — за допомогою 14-програмного забезпечення STATA.

### Результати

За допомогою пошукових баз даних, як показано на **рис. 1**, було отримано загалом 2145 досліджень. Після видалення дублікатів залишилося всього 1236 досліджень. Далі ретельно вивчали решту 83 досліджень. Наприкінці дев'ять досліджень було включено в огляд. Чотири із цих досліджень було проведено в Італії [18-21], два — в Ірані [22, 23]. Решту випробувань проводили в Новій Зеландії [24], Австралії [25] та Бразилії [26]. Із загальної кількості 911 осіб, які брали участь у розглянутих дослідженнях, 449 отримували L-карнітин, решта 462 пацієнти — плацебо (контрольна група). Результати включених в огляд випробувань було опубліковано впродовж 13 років — із 2000 р. до 2013 р.

Окрім того, в чотирьох дослідженнях порівнювали L-карнітин із плацебо [18, 19, 24, 26]. У двох порівняльних дослідженнях враховували вплив фізичних вправ [12, 23] або деяких додаткових препаратів [20, 21]. Чотири дослідження включали хворих на ЦД [18, 20-22]. У трьох дослідженнях обстежували осіб з ожирінням [12, 23, 24]. Одне дослідження

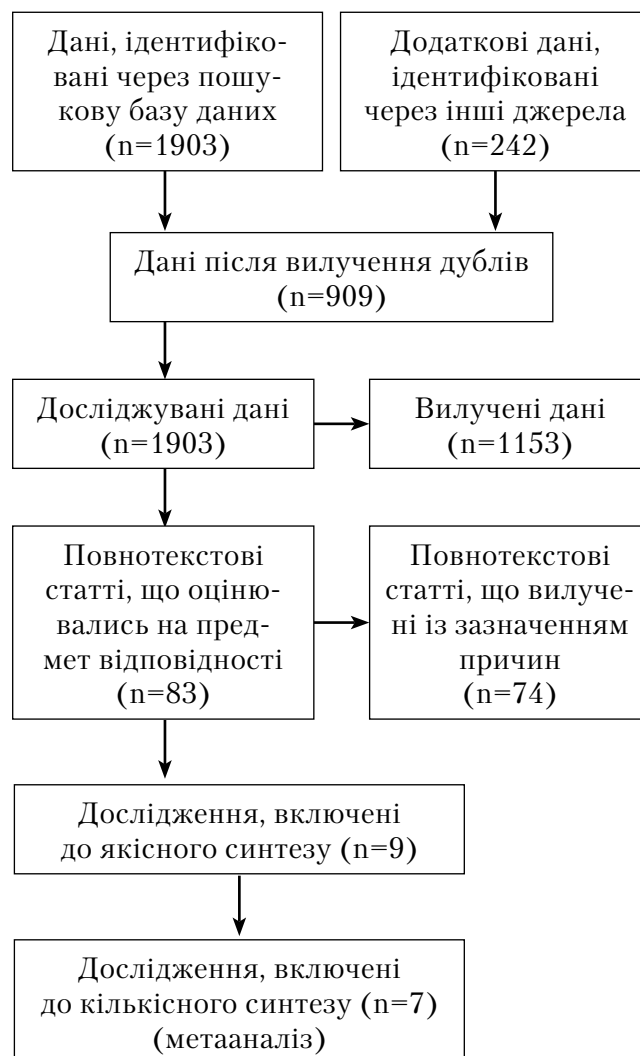
було зосереджено на фізично активних особах [26], а в останнє дослідження було включено осіб із м'язовою втомою [19]. У **таблиці** узагальнено особливості включених клінічних випробувань.

### Оцінка якості досліджень

Усі включені дослідження відповідали критеріям рандомізації, але в деяких із них не було чітко окреслено схеми процесу рандомізації [12, 22, 26]. Усі включені дослідження проводили всліпу, за винятком двох [22, 26]. За шкалою Jadad п'ять досліджень отримали оцінку 5 [18, 20, 21, 23, 24].

### Синтез даних

В огляд включено дев'ять досліджень, але



**Рис. 1.** Блок-схема ідентифікації включених клінічних випробувань.

## Огляди

**Таблиця.** Характеристика включених досліджень

| Автор           | Рік  | Популяція                                   | Препарат (доза)                                                                                                         | Обсяг вибірки (жінки%)                       | Середній вік (SD)                                       | Початковий (базальний рівень) маси тіла                      | Тривалість дослідження (доба) | Оцінка якості |
|-----------------|------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Barzegar et al. | 2013 | Жінки, хворі на цукровий діабет з ожирінням | L-карнітин (2 г/добу <sup>-1</sup> )<br>і низькокалорійна дієта<br>Плацебо<br>і низькокалорійна дієта                   | 30 (0)<br>30 (0)                             | У межах від 20 до 50                                    | 83,8 (8,21)<br>84,23 (7,8)                                   | 56                            | 1             |
| Coelho et al.   | 2009 | Фізично активні особи                       | L-карнітин (1,8 г/добу <sup>-1</sup> )<br>Плацебо                                                                       | 11 (0)<br>10 (0)                             | 46,7 (4,8)<br>44,7 (5)                                  | 82,35 (16,36)<br>83,57 (14,35)                               | 30                            | 2             |
| Derosa et al.   | 2003 | Пацієнти з діабетом                         | L-карнітин (2 г/добу <sup>-1</sup> )<br>Плацебо                                                                         | 46 (47,8)<br>48 (52,1)                       | 52 (6)<br>50 (7)                                        | 78,2 (5,8)<br>77,6 (6,4)                                     | 90                            | 5             |
| Derosa et al.   | 2010 | Хворі на цукровий діабет з ожирінням        | L-карнітин (2 г/добу <sup>-1</sup> )<br>та орлістат<br>Орлістат                                                         | 132 (50,7)<br>126 (50,7)                     | 51 (4)<br>53 (6)                                        | 94,5 (9,6)                                                   | 360                           | 5             |
| Derosa et al.   | 2011 | Хворі на цукровий діабет                    | L-карнітин (2 г/добу <sup>-1</sup> )<br>і сибутрамін (10 мг)<br>Сибутрамін (10 мг)                                      | 129 (49,6)<br>125 (49,6)                     | 54 (5)<br>51 (4)                                        | 97,7 (11,4)<br>96,9 (10,8)                                   | 360                           | 5             |
| Elmslie et al.  | 2006 | Пацієнти з біполярним порушенням            | L-карнітин (15 мг/кг <sup>-1</sup> /добу <sup>-1</sup> )<br>Плацебо                                                     | 30 (20)<br>30 (16,6)                         | 42 (10)<br>42 (13)                                      | 94,7<br>94,1                                                 | 182                           | 5             |
| Pistone et al.  | 2003 | Пацієнти похилого віку                      | Левокарнітин (4 г/добу <sup>-1</sup> )<br>Плацебо                                                                       | 42 (47,6)<br>42 (42,9)                       | 81,5 (6,7)<br>80,7 (6,9)                                | 66,9 (9,4)<br>65,4 (11,3)                                    | 30                            | 4             |
| Rafraf          | 2012 | Жінки, хворі на цукровий діабет             | L-карнітин (2 г/добу <sup>-1</sup> )<br>L-карнітин (2 г/добу <sup>-1</sup> )<br>і вправа<br>Плацебо<br>Плацебо і вправа | 11 (100)<br>11 (100)<br>11 (100)<br>11 (100) | 34,4 (5,48)<br>34,8 (6,25)<br>36,5 (7,33)<br>36,1 (7,2) | 87,72 (6,31)<br>85,08 (11,65)<br>85,6 (8,87)<br>82,61 (6,06) | 60                            | 5             |
| Vilani et al.   | 2000 | Жінки з ожирінням                           | L-карнітин (4 г/добу <sup>-1</sup> )<br>і програма з аеробіки<br>Плацебо та аеробіка                                    | 18 (100)<br>18 (100)                         | 27,2 (9,6)                                              | 70,1 (9,9)                                                   | 56                            | 3             |

Примітка: SD — стандартне відхилення.

лише в шести з них повідомляли про середнє (стандартне) відхилення маси тіла, а в п'яти — про середнє (стандартне) відхилення ІМТ. Одне клінічне випробування було виключено з метааналізу через те, що дані були середніми, а в останніх двох не повідомляли ані про результати ІМТ, ані про масу тіла.

У відповідних клінічних випробуваннях із кількісного аналізу повідомляли про їх результати в різні часові моменти та без оцінки результатів змін маси тіла або ІМТ. У деяких оглядах використовували різні приховані методи для визначення ефекту лікування [27, 28]. Дії, виконані в цьому дослідженні, чітко визначено в таблицях S1-S4. Цей метод був використаний у різних оглядах [29, 30]. Розглянуто аналіз підгруп з урахуванням деяких хронічних захворювань, таких як цукровий діабет та ожиріння. Недостатність доступних даних про інші потенційні причини неодно-

рідностей, такі як вік і стать пацієнтів, перешкоджає оцінці розбіжностей підгруп у включених клінічних дослідженнях.

### Зміна маси тіла

У шістьох клінічних випробуваннях повідомлялося про зміни в досліджуваних групах і групах контролю. Використовуючи зворотно-варіантний метод у пацієнтів, які отримували L-карнітин, спостерігали значно більше зниження маси тіла, ніж в осіб контрольної групи (MD: -1,33 кг; 95% ДІ: від -2,09 до -0,57;  $I^2=96\%$ ; **рис. 2**).

### Зміна індексу маси тіла

У п'яти клінічних випробуваннях використовували цей результат, аби повідомити про свої висновки. Аналіз показав, що використання L-карнітину сприяє вірогідному зменшенню ІМТ порівняно з особами, які отримували плацебо (MD: -0,47 кг/м<sup>2</sup>; 95% ДІ: від -0,88 до -0,05;  $I^2=93\%$ ; **рис. 3**).

### Підгрупи та метарегресійний аналіз

Три клінічні випробовування було проведено за участю пацієнтів із ЦД.

Оцінка результатів показала, що в пацієнтів із ЦД, які отримували L-карнітин, вірогідно знижувалася маса тіла порівняно з контрольною групою (MD: -1,96 кг; 95% ДІ: від -2,21 до -1,7;  $I^2=0\%$ ). У пацієнтів без ЦД також спостерігали вірогідне зниження маси тіла (MD: -0,54 кг; 95% ДІ: від -0,6 до -0,49;  $I^2=0\%$ ; **рис. 4**).

П'ять випробувань включали осіб з ожирінням. Результати показують, що ті, хто отримував L-карнітин, зазнали значного знижен-

ня маси тіла порівняно з контрольною групою (MD: -1,25 кг; 95% ДІ: від -2,14 до -0,36;  $I^2=97\%$ ). В осіб без ожиріння також спостерігали вірогідне зниження маси тіла (MD: -1,75 кг; 95% ДІ: від -2,37 до -1,12;  $I^2=0\%$ ; **рис. 5**).

### Дозування та тривалість приймання

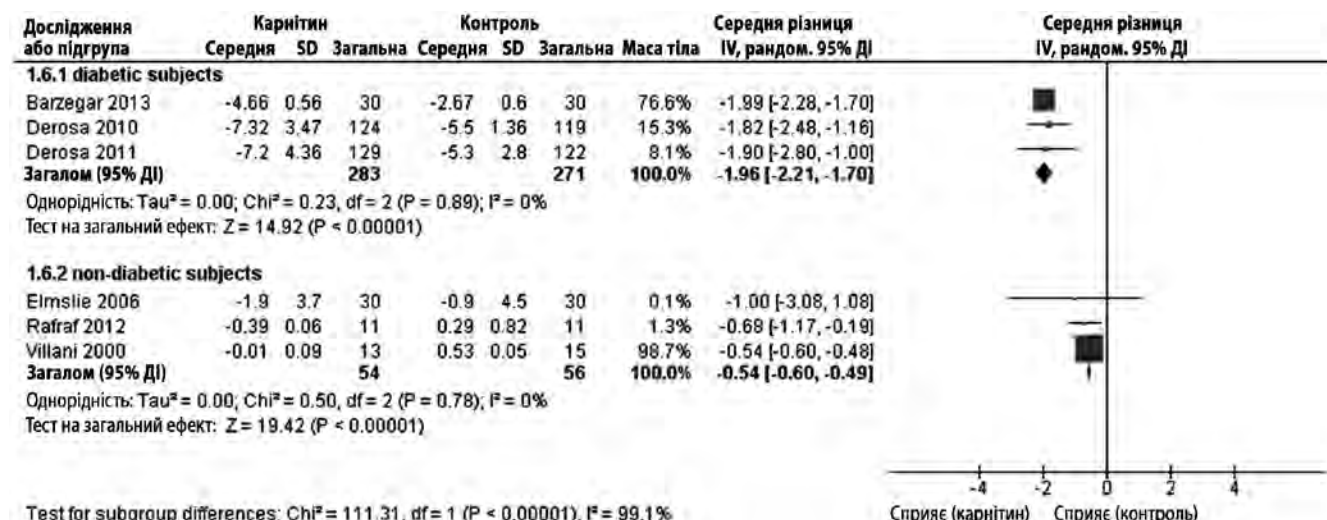
Тривалість включених клінічних випробувань варіювала від 1 місяця до 1 року. Метарегресійний аналіз показав, що тривалість приймання була негативно пов'язана з величиною ефекту (коефіцієнт регресії: -0,24; 95% ДІ: -0,38; -0,09;  $p=0,002$ ). Це означає, що коли L-карнітин вживали протягом тривалішого часу, очікували на зниження маси тіла.



**Рис. 2.** Зміни маси тіла.



**Рис. 3.** Зміни індексу маси тіла.



**Рис. 4.** Ефективність L-карнітину в пацієнтів із цукровим діабетом.

## Огляди

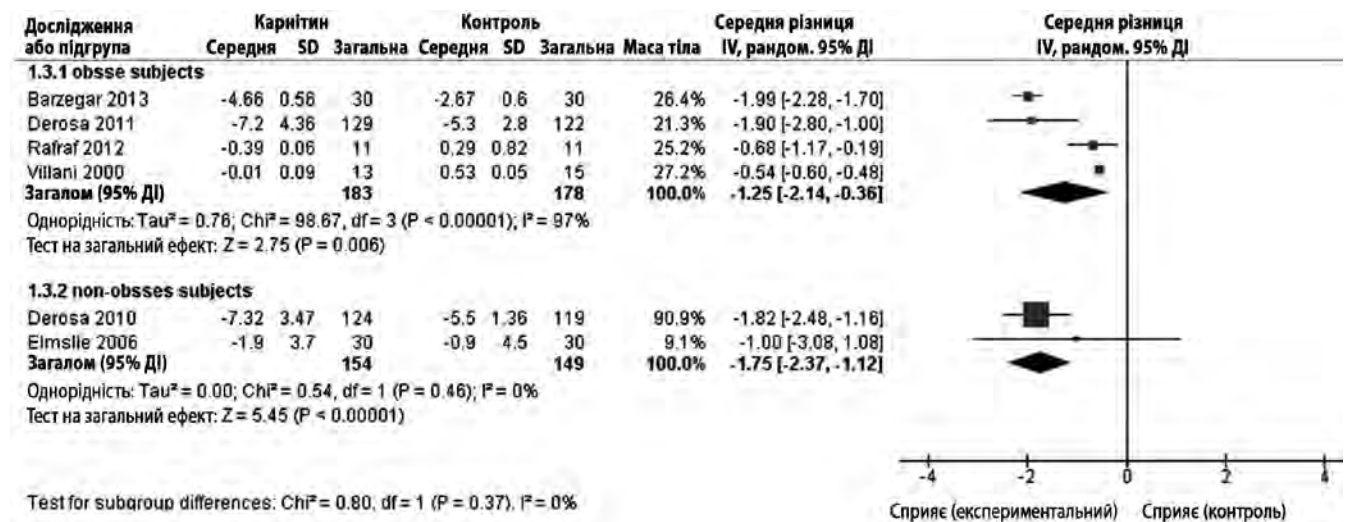


Рис. 5. Ефективність L-карнітину в пацієнтів з ожирінням.

У клінічних випробуваннях доза L-карнітину коливалася від 1,8 г/добу до 4 г/добу. У результаті проведеного метарегресійного аналізу підкреслено, що доза L-карнітину не суттєво змінювала величину ефекту (коефіцієнт регресії: 0,06; 95% ДІ: -3,16; 3,28;  $p=0,972$ ).

#### Аналіз чутливості

Щодо значної неоднорідності серед включених клінічних випробувань встановлено, що більшість неоднорідних клінічних випробувань мали низький бал в оцінці методологічної якості [12, 22]. Проте аналіз чутливості цих клінічних випробувань не вплинув на остаточні результати.

#### Обговорення

Ожиріння є серйозною проблемою для здоров'я, і його дедалі частіше пов'язують із підвищенням смертності у світі. L-карнітин застосовується для профілактики серцево-судинних захворювань [31], кінцевих стадій захворювань нирок [32], гіпертонії, пов'язаної з діалізом [33], лікування постійного депресивного розладу [34] та безалкогольної жирової хвороби печінки [35]. Проте докази ефективності L-карнітину в лікуванні ожиріння наразі залишаються непереконливими. У цьому огляді об'єднано результати клінічних випробувань, в яких порівнювали вплив L-карнітину на зниження маси тіла в дорослих. Маса тіла та ІМТ були двома змінними, які розглядалися в оцінці зниження маси тіла учасників. Після того вилучення досліджень, що не відповіда-

ли обраним критеріям, для остаточного аналізу було відібрано дев'ять досліджень. Проте лише сім із них підходили для кількісного аналізу. Більшість включених досліджень мали відносно адекватну методологічну якість. Ми виявили, що в цих клінічних випробуваннях L-карнітин впливав на зменшення маси тіла та ІМТ. Позитивний вплив L-карнітину на зниження маси тіла було виявлено в пацієнтів із такими хронічними захворюваннями, як ЦД та ожиріння. Метарегресійний аналіз показав, що величина зниження маси тіла з часом буде зменшуватися. Хоча аналіз показав, що доза L-карнітину корелювала, але невірогідно, зі змінами маси тіла, недостатня потужність аналізу не дозволила отримати рекомендацій щодо адекватної дози L-карнітину. У жодному з досліджень не здійснено систематичного огляду щодо впливу L-карнітину на ожиріння. Натомість був фактичний огляд, який зосереджувався на метаболічній функції L-карнітину в організмі людини [36], але це дослідження безпосередньо не торкнулося клінічного ефекту L-карнітину. Щодо фармакотерапії ожиріння докази отримано лише для довгострокового впливу орлістату, сибутраміну та римонабанту на зниження маси тіла в людей [37, 38]. Хоча L-карнітин, на відміну від зазначених препаратів, справляє менш виражений ефект на зниження маси тіла, він не має побічних ефектів, таких як проблеми зі шлунково-кишковим трактом, підвищення артеріального тиску і ЧСС і підвищений ризик психологічних розладів [39, 40]. Було декілька клінічних випро-

бувань, які мали відносно однорідні особливості. Відсутність достатніх даних не дозволяє оцінити вплив змінних на величину ефекту дослідження. Збільшення кількості досліджень допоможе ліпше оцінити порівняльний ефект препаратів проти ожиріння під час довгострокових досліджень. У цьому відношенні може бути корисним метааналіз різних методів лікування медикаментозними та немедикаментозними засобами.

## Висновок

L-карнітин може бути ефективним препаратом для зниження маси тіла в дорослих.

Автори заявили про відсутність потенційних конфліктів інтересу.

*Цей огляд профінансовано Тегеранським медичним університетом.*

*Додаткову інформацію можна знайти в онлайн-версії цієї статті, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12436>*

*Статтю надано для публікації компанії ТОВ «Юрія-Фарм».*

## Список використаної літератури

- Fried M, Hainer V, Basdevant A et al. Interdisciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Obes Facts* 2008;1:52-59.
- Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R. Pharmacological therapy of obesity. *G Ital Cardiol* 2008;9:83S-93S.
- Marovic D. Elevated body mass index and fatty liver. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136:122-25.
- Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. The obesity paradox: impact of obesity on the prevalence and prognosis of cardiovascular diseases. *Postgrad Med* 2008;120:34-41.
- Uziel G, Garavaglia B, Di Donato S. Carnitine stimulation of pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) in isolated human skeletal muscle mitochondria. *Muscle Nerve* 1988;11:720-24.
- di San Filippo CA, Taylor MR, Mestroni L, Botto LD, Longo N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Gen Metab* 2008;94:162-66.
- Kim JH, Pan JH, Lee ES, Kim YJ. L-carnitine enhances exercise endurance capacity by promoting muscle oxidative metabolism in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;464:568-73.
- Wall BT, Stephens FB, Constantin-Teodosiu D, Marimuthu K, Macdonald IA, Greenhaff PL. Chronic oral ingestion of L-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans. *J Physiol* 2011;589:963-73.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- Jeukendrup A, Randell R. Fat burners: nutrition supplements that increase fat metabolism. *Obes Rev* 2011;12:841-51.
- Barnett C, Costill DL, Vukovich MD et al. Effect of L-carnitine supplementation on muscle and blood carnitine content and lactate accumulation during high-intensity sprint cycling. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 1994;4:280-88.
- Villani RG, Gannon J, Self M, Rich PA. L-carnitine supplementation combined with aerobic training does not promote weight loss in moderately obese women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000;10:199-207.
- Walter P, Schaffhauser AO. L-carnitine, a 'vitamin-like substance' for functional food. Proceedings of the symposium on L-carnitine, April 28 to May 1, 2000, Zermatt, Switzerland. *Ann Nutr Metab* 2000;44:75-96.
- Obici S, Feng Z, Arduini A, Conti R, Rossetti L. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nat Med* 2003;9:756-61.
- Karlic H, Lohninger S, Koeck T, Lohninger A. Dietary L-carnitine stimulates carnitine acyltransferases in the liver of aged rats. *J Histochem Cytochem* 2002;50:205-12.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. The effect of L-carnitine on plasma lipoprotein(a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003;25:1429-39.
- Pistone G, Marino A, Leotta C, Dell'Arte S, Finocchiaro G, Malaguarnera M. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue: effect on body composition, lipid profile and fatigue. *Drug & Aging* 2003;20:761-7.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al. Comparison of orlistat treatment and placebo in obese type 2 diabetic patients. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1971-82.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al. Effects of combination of sibutramine and L-carnitine compared with sibutramine monotherapy on inflammatory parameters in diabetic patients. *Metabolism* 2011;60:421-9.
- Barzegar A, Alipour B, Panahi F, Karamzad N. Effect of L-carnitine supplementation on serum adipokines (leptin and visfatin) levels in obese type II diabetes mellitus women with hypocaloric diet. *Life Sci J* 2013;10:359-65.
- Rafraf M, Karimi M, Rashidi M, Jafari A. Effect of L-carnitine supplementation in comparison with moderate aerobic training on insulin resistance and anthropometric indices in obese women. *Sci J Zanjan Univ Med Univ* 2012;20:17-30.
- Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR, Hunt PJ, Mann JI. Carnitine does not improve weight loss outcomes in valproate-treated bipolar patients consuming an energy-restricted, low-fat diet. *Bipolar Disord* 2005;8:503-07.
- Villani RG, Gannon J, Self M, Rich PA. L-carnitine supplementation combined with aerobic training does not promote weight loss in moderately obese women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000;10:199-207.
- Coelho CF, Mota JF, Ravagnani FCP, Burini RC. The supplementation of L-carnitine does not promote alterations in the resting metabolic rate and in the use of energetic substrates in physically active individuals. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;54:37-44.
- Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:1169-80.
- Agerholm-Larsen L, Bell M, Grunwald G, Astrup A. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:856-60.
- Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB, Chung M, Balk EM. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007;147:41-50.
- Ballantyne JC, Carr DB, Suarez T et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598-612.
- Shang R, Sun Z, Li H. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:88.
- Chen Y, Abbate M, Tang L et al. L-carnitine supplementation for adults with end-stage kidney disease requiring maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;99:408-22.

33. Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, Flory J, Rowan CG, Brunelli SM. Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:962-71.
34. Kriston L, Wolff A, Westphal A, Holzel LP, Horter M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis. *Depress Anxiety* 2014;31:621-30.
35. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:79-104.
36. Pekala J, Patkowska-Sokola B, Bodkowski R et al. L-carnitine-metabolic functions and meaning in humans life. *Curr Drug Metab* 2011;12:667-78.
37. Rueda-Clausen CF, Padwal RS. Pharmacotherapy for weight loss. 2014.
38. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-77.
39. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-99.
40. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4.

(Надійшла до редакції 31.01.2018 р.)

## Влияние L-карнитина на снижение массы тела у взрослых: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых клинических испытаний

**M. Pooyandjoo, M. Nouhi, S. Shab-Bidar, K. Djafarian, A. Olyaeemanesh**

Тегеранский медицинский университет, Тегеран, Иран

**Резюме.** Релевантные исследования идентифицировали благодаря системному поиску в базах данных PubMed, Embase, Кокрановском центральном реестре контролируемых клинических испытаний и библиографических списках соответствующих маркетинговых исследований. Клинические испытания со средней разницей (MD) 95% доверительного интервала (ДИ) объединены при помощи модели случайного эффекта. Результаты мета-анализа соответствующих правомочных клинических испытаний показали, что у лиц, которые получали L-карнитин, значительно больше снижались масса тела (MD: -1,33 кг; 95% ДИ: от -2,09 до

-0,57) и индекс массы тела (MD: -0,47 кг/м<sup>2</sup>; 95% ДИ: от -0,88 до -0,05) по сравнению с контрольной группой. Результаты метарегрессионного анализа длительности приема добавки продемонстрировали, что величина снижения массы тела, обусловленная добавлением L-карнитина, значительно уменьшалась со временем (p=0,002). Сделан вывод, что прием L-карнитина приводит к снижению массы тела.

**Ключевые слова:** L-карнитин, индекс массы тела, метаанализ.

## The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

**M. Pooyandjoo, M. Nouhi, S. Shab-Bidar, K. Djafarian, A. Olyaeemanesh**

Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Abstract.** This study provides a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, which have examined the effect of the carnitine on adult weight loss. Relevant studies were identified by systematic search of PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials and reference lists of relevant marker studies. Nine studies (total n=911) of adequate methodological quality were included in the review. Trials with mean difference (MD) of 95% confidence interval (CI) were pooled using random effect model. Results from meta-analysis of eligible trials revealed that subjects who received carnitine lost significantly more weight (MD: -1.33 kg; 95% CI: -2.09 to -0.57) and showed a decrease in body mass index (MD: -0.47 kg m<sup>2</sup>; 95% CI: -0.88 to -0.05) compared with the control group. The results of meta-regression analysis of duration of consumption revealed that the magnitude of weight loss resulted by carnitine supplementation significantly decreased over time (p=0.002). We conclude that receiving the carnitine resulted in weight loss. Using multiple-treatments meta-analysis of the drugs and non-pharmacotherapy options seem to be insightful areas for research.

**Keywords:** (L-)carnitine, BMI, meta-analysis, weight change.

# Пять «крестных отцов» тиреотоксического зоба

С.И. Рыбаков

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Вопрос о приоритете описания тиреотоксического зоба (тиреотоксикоза) можно сравнить с исторической легендой о том, как в древности семь городов спорили за право считаться родиной великого греческого поэта Гомера. В литературе упоминаются по меньшей мере имена пяти исследователей, которым отдают пальму первенства в открытии и описании такой нередкой эндокринной патологии, как тиреотоксический зоб. Вот их имена в хронологическом порядке: A. Testa — G. Flajani — C. Parry — R. Graves — K. von Basedov. В действительности их было больше.

В недалеком прошлом отправными моментами для идентификации этого заболевания в большинстве случаев считали увеличение щитовидной железы, экзофтальм и тахикардию. Однако современные данные свидетельствуют, что оно может протекать и без увеличения щитовидной железы или экзофтальма. Следует отметить, что первые лица в этой «великолепной пятерке», описывая признаки тиреотоксического зоба, не усматривали четкой патогенетической связи между данными признаками. При более пристальном рассмотрении количество «первооткрывателей» этого заболевания можно было бы увеличить, т.к. начиная с глубокой древности указанные симптомы отмечались многими медиками, но далеко не все фиксиро-

вали эти наблюдения в соответствующих трудах и высказывались о наличии возможной связи между ними, тем более не предполагали, что рассматриваемые изменения являются самостоятельной формой патологии.

Одно из наиболее ранних упоминаний (1100 до н.э.) о сочетании «утолщенной шеи» (зоб) с экзофтальмом принадлежит выдающемуся персидскому врачу al J. Jurjani. В своем труде «Thesaurus of the Shah of Khwrazm» (Сокровища Шаха Хорезма) в главе о болезнях горла он рассматривает опухоль шеи и экзофтальм как единое заболевание и отмечает, что по мере роста зоба усиливалась тахикардия [1, 2]. Великий врач, философ, соотечественник al J. Jurjani Avicenna в своем знаменитом «Каноне медицины» на целое столетие раньше описал сочетание опухоли шеи с орбитопатией и отметил характерный признак у этих больных — повышенный аппетит, т.е. формировались первичные, зародышевые представления о тиреотоксикозе [2]. Однако, как следует из источников времен Византийской империи, почти на 1000 лет раньше в трудах Meletius (VIII в. до н.э.), Romanus (X в.), Actuarius (XIV в.) сообщалось о людях с опухолью на шее и «выступающими (выпученными) глазами». Например, Meletius писал: «...глаза у них были отечными, выступающими, что производило впечатление нервозности, неуверенности». Параллельно подчеркивали их низкую трудоспособность, утомляемость [3, 4]. Врач при дворе императора Юстиниана Aetios

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

of Amida (500 AD) в своей 17-томной медицинской энциклопедии рассматривал зоб как сосудистую аневризму и отмечал при нем наличие экзофтальма [5, 6].

Известный британский палеопатолог С. Wells [7] описывает найденный в раскопках в Перу керамический кувшин в форме человеческой головы с утолщенной шеей и выпученными глазами; подобная статуэтка была представлена также в работе Duran «Surgery of Mayas» [8]. Заслуживает внимания интересная деталь: на невольничьих рынках в Древнем Риме рабы с утолщенной шеей и выпученными глазами ценились гораздо ниже, чем невольники без этих признаков, т.к. считались менее трудоспособными, слабыми и нервными [9]. В древнеиндийских медицинских рукописях Аюрведа, датированных 1400 г. до н.э., упоминается об опухолях шеи (зоб?), именуемых «galaganda». По клиническим признакам их разделяли на 3 типа: «vataja», симптоматика которых укладывалась в гипертиреоз, «kaphaja», соответствующие гипотиреозу, и «medaja» — кисты [10]. Подобных примеров в литературе разных времен встречается немало, но пока щитовидная железа не была идентифицирована как самостоятельный орган, обсуждение вопросов ее патологии в виде повышения или снижения функции носило умозрительный характер.

Реальные сдвиги в этом направлении начались с начала XIX века. Первым, очевидно, описал тиреотоксический зоб в конце еще XVIII века английский врач Caleb Hillier Parry (1755-1822) — личность выдающаяся и интересная во многих отношениях [8, 11-16]. Он родился 21 октября 1755 г. в небольшом провинциальном городке Cirencester. Отец Joshua Parry был церковным служителем, мать Sarah — домашней хозяйкой. Начальное образование он получил в местной школе, где подружился на многие годы с Edward Jenner, чье имя осталось в истории человечества как ученого, который открыл природу оспы и предложил метод вакцинации [15]. Свой труд «Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae», опубликованный в 1798 г., Е. Jenner посвятил своему другу. Медицину Caleb начал осваивать в 1773 г. в Эдинбурге после 3-летнего обучения в Академии в Warrington. Затем продолжил учебу с 1775 г. в Лондоне, а возвратившись в 1777 г. в Эдинбург, защитил диссертацию на степень доктора

медицины, которая была посвящена изучению бешенства. Женившись в 1778 г. на Sarah Rigbe, своей соученице по Академии, которая была на 6 лет старше его, он переезжает в небольшой город Bath. В конце XVIII века этот город был одним из известных культурных центров страны, отличался изысканной архитектурой, источниками лечебных минеральных вод и привлекал многих известных и богатых людей.

В Bath С. Parry прожил всю оставшуюся жизнь, посвятив ее медицине и своим многочисленным увлечениям. Первые годы его медицинская практика была не очень обширной и приносила небольшой доход. Однако популярность его росла, и вскоре он стал зарабатывать до 1500 фунтов в год, что позволило приобрести участок земли и построить большой дом, вокруг которого находились обширные пастбища. Разведение овец стало одним из его увлечений, и он добился больших успехов на этом поприще [14, 17]. К 1807 г. его стадо насчитывало 443 овцы и 216 ягнят. Им написано несколько работ на эту тему, одна из которых была отмечена призом Министерства сельского хозяйства. Помимо этого, он увлекался археологическими раскопками, воздухоплаванием и также преуспел в этих областях, но основным делом его жизни оставалась медицина. Помимо обширной частной практики, С. Parry работал в Королевском госпитале минеральных вод и в городском Госпитале неотложной помощи. Среди его пациентов были многие известные и богатые лица, политические деятели, военные, бизнесмены, представители искусства. Кроме высокого профессионализма, С. Parry отличался доброжелательностью к пациентам и коллегам, внимательностью, независимостью суждений. Внешне он был обаятельным и привлекательным мужчиной с легким и веселым характером, неплохо пел, знал множество увлекательных историй, собрал огромную библиотеку старинных книг, которая сейчас хранится в Бристольском университете.

Круг научных интересов С. Parry отличался значительной широтой, тщательностью и глубиной разработки изучаемых проблем, умением совместить теоретические предпосылки с практическими результатами. Одним из основных направлений его деятельности было изучение вопросов сердечно-сосудистой патологии, в том числе стенокардии [14, 18]. С. Parry впервые

установил связь стенокардии с состоянием коронарных сосудов сердца. На биопсийном материале он показал наличие выраженной оссификации этих сосудов, но еще большее значение он придавал функциональному состоянию коронарной сосудистой системы. Параллельно им была предложена схема лечения, передовая для того времени. Эти данные были обобщены в работе «Inquiry into the Symptomas and Causes of the Syncope Anginosa, Called Angina Pectoris» (1799), которая считается классической. Представляет интерес его публикация «Cases of Tetanus and rabies contagiosa» (1814), которую он посвятил Е. Jenner. Подробно описав клинику и течение бешенства, он детально представил патоморфологические характеристики заболевания. Фундаментальные исследования различных характеристик пульса у человека и экспериментальных животных, обобщенные в работе «The Nature Cause and Varieties of Arterial Pulse» (1816), не утратили значения до настоящего времени. Он также описал идиопатическое расширение толстого кишечника, известное в настоящее время как болезнь Гиршпрунга, гемипаретическую атрофию лица — болезнь Ромберга — Перри, некоторые сезонные заболевания. Основные работы С. Парри были изданы в 1815 г. в капитальном труде «Elements of Pathology» [19]. Его сын Charles в 1825 г. организовал расширенное переиздание трудов отца, которое получило название «Elements of Pathology and Therapeutics», куда, помимо основных, включил ряд неопубликованных работ, в том числе посвященных зобу и экзофтальму. Последний момент объясняет возникшие трудности с определением его приоритета при описании этой патологии.

А теперь, собственно, о вкладе С. Парри в эндокринологию. В 1786 г. к С. Парри обратилась женщина Grace B., 37 лет, которая в течение 6 лет страдала ревматизмом. Через три месяца после родов у нее появились сильнейшие сердцебиения и значительно увеличилась щитовидная железа. Вот как он описал ее состояние: «... сонные артерии были расширены, глаза выступали из орбит, на лице было выражение возбуждения и расстройства, которое усиливалось при малейшем мышечном усилии. ...У нее не было головных болей, но наблюдались частые головокружения. Каждое сердечное сокращение сотрясало все ее тело». Помимо этого, наблюдались ночная потливость, жажда, отеки нижних

конечностей. В последующем он наблюдал еще 8 (по другим данным — 5) подобных больных. В 1813 г. он записал: «... после почти одновременной встречи с тремя последними больными у меня зародилась мысль о возможной связи заболевания сердца с бронхоцеле (зобом)». Написанная на эту тему работа «Enlargement of the Thyroid Gland in connexion with Enlargement or Palpitation of the Heart» была опубликована после его смерти в 1825 г. благодаря усилиям его сына Charles Parry [8, 13, 20].

Конец жизни С. Парри сложился трагически. Он страдал почечнокаменной болезнью, подагрой. В 1816 г. у него произошел инсульт с правосторонней гемиплегией и нарушениями речи. Он прожил еще 6 лет, страдая от болей, неподвижности, невозможности заниматься своими научными исследованиями, разведением овец и пр. Тем не менее он продолжал оформление некоторых своих работ, писал воспоминания, диктуя их дочери. 9 марта 1822 г. С. Парри скончался. Он был похоронен у стен местного аббатства, над одним из входов в которое была установлена мемориальная доска.

В списках «первоописателей» тиреотоксического зоба многие исследователи упоминают Giuseppe Flajani (1741-1808) [13, 21], известного итальянского хирурга и анатома. Он был родом из провинции Ascoli и получил медицинское образование в Риме, где в последующие годы работал в госпитале San Spirito. В 1772 г. G. Flajani занял пост главного хирурга госпиталя, а с 1775 г. стал личным врачом Папы Римского Пия VI. В своем родном городе он создал анатомический кабинет, которым руководил многие годы. Помимо глубоких анатомических исследований, он известен своими работами по травматологии, офтальмологии, заболеваниям сосудов. В 1802 г. G. Flajani описал двух больных с увеличенной щитовидной железой; в одном случае — с симптомами компрессии и экзофтальмом. Помимо этого, у обоих отмечалась тахикардия, но автор не усматривал какой-либо связи зоба с этими симптомами. В частности, у одного из его больных, испанского художника 22 лет, была обнаружена большая опухоль на передней поверхности шеи, затруднения дыхания, истощение, сердцебиения и экзофтальм. Лечение с помощью компрессов, включающих ряд ингредиентов (охлажденный уксус, аммоний, камфара, травяные настои и др.), привело

к почти полному исчезновению зоба, нормализации дыхания, пульса. Аналогичные симптомы, но без экзофтальма, наблюдались у второй больной, молодой женщины. Даже учитывая все заслуги G. Flajani, все же следует признать, что его вряд ли можно считать первооткрывателем тиреотоксического зоба.

Antonio Testa (1756-1814) [13, 22], профессор медицины и хирургии в университетах в Феррата и Болонье (Италия), в 1810 г. описал больного с экзофтальмом и заболеванием сердца, но не придавал значения подобному сочетанию и не возвращался в дальнейшем к этому вопросу. По свидетельству современников, он был «...грамотным теоретиком, но посредственным клиницистом», а по собственным высказываниям «...больше склонным к увлечениям разными отклонениями, более любопытным, чем полезным».

Хронологически следующее упоминание о сочетании экзофтальма с зобом относится к 1816 г. J. Legg [23] сообщил о публикации в Медико-хирургическом журнале без указания имени автора, в которой была описана молодая женщина, 22 лет, с учащенными сердцебиениями и «двумя опухолями на передней поверхности шеи величиной с гусиное яйцо». Глаза у нее резко выступали из орбит. Она была очень нервной, высокой, полнокровной. Предшествующее лечение портвейном и хиной было безуспешным. Были назначены противовоспалительные средства, кровопускание, каломель, дигиталис, диета. Через 6 месяцев она была в хорошем состоянии. G. Legg ссылается на описания еще нескольких подобных больных в течение 1820-1826 гг. Следует упомянуть также о 3 случаях сочетания экзофтальма и зоба, описанных еще в 1722 г. французским окулистом Ch. de Saint-Ives [24], которые сопровождались болями в сердце и незначительным увеличением щитовидной железы. До официального упоминания в 1825 г. сведений С. Парру о сочетании зоба с экзофтальмом в литературе появлялись отдельные сообщения на эту же тему. Так, J. Fletcher [25] в 1863 г., описав 6 собственных случаев и 3, представленных его коллегой, упоминает имена Louis (1774), Gilbert (1791), Wardrop (1800), Venzel (1818), Demours (1818), располагающих аналогичными собственными наблюдениями.

В ряду имен «крестных отцов» тиреотоксического зоба одно из первых, если не первое,

принадлежит крупному ирландскому исследователю, хирургу, педагогу, человеку, наделенному целым рядом достоинств, — Robert James Graves (1797-1853) [8, 13, 26-29]. Прежде чем говорить о его вкладе в эндокринологию, следовало бы остановиться на хотя бы краткой характеристике этой выдающейся личности. R.J. Graves, родившийся 27 марта 1797 г., был восьмым ребенком в семье декана, профессора теологии старейшего ирландского университета Trinity College Ardagh Richard Graves и его супруги Elizabeth Drought. Профессором богословия в этом же университете был его дед по материнской линии. В течение 1811-1818 гг. Robert обучался в Университете, закончив который получил высшую награду, присуждаемую студентам, — золотую медаль и степень по медицине. Далее он продолжил образование в Лондоне, изучал хирургию под руководством выдающегося хирурга W. Blizard, а затем отправился в Европу, где в течение трех лет продолжил образование в Берлине, Вене, Геттингене, Гамбурге, Копенгагене, а также во Франции и Италии. Будучи яркой талантливой личностью с элементами авантюризма в характере, он нередко попадал в неординарные ситуации. Так, он был арестован в Австрии в связи с подозрением в шпионаже и провел 10 дней в тюрьме, ибо никто не мог поверить, что этот молодой ирландец в совершенстве владеет немецким языком. Вместе с известным художником J. Turner, путешествуя в швейцарских Альпах и по Италии, они сделали ряд интересных зарисовок, но Robert даже не удосужился узнать его имя. Во время плавания из Генуи на Сицилию R. Graves фактически спас корабль, попавший в бурю. Он задержал на борту команду, собиравшуюся покинуть судно, прорубив дно единственной шлюпки. «Давайте утонем вместе, жаль оставлять хорошую компанию», — заявил он. Затем, используя кусок кожи, срезанной со своих ботинок, отремонтировал помпу, организовал откачивание воды и спас корабль.

Вернувшись в 1821 г. в Дублин, он занялся медицинской практикой, работал главным врачом Meath Hospital, в лечебнице Дублинского графства, в Госпитале для неизлечимых. Здесь он собрал команду единомышленников, которая фактически сформировалась в ирландскую медицинскую школу, сыгравшую значительную роль в развитии британской медицины. Он же

явился одним из основателей Медицинской школы в Дублине, Дублинского журнала медицины и химических наук. Ему принадлежит идея реформирования медицинского образования, в основе которого он видел изучение медицины у постели больного, а не путем прослушивания порой отвлеченных лекций. Значительное внимание уделялось непосредственным контактам студентов с больными, изучению истории заболевания «вживую», принятию решения о диагнозе и лечении под руководством преподавателя. Привлекательный, высокий, смуглолицый, с изящными манерами R. Graves был блестящим лектором, читал лекции на прекрасном английском, а не на латыни, уснащал их многочисленными примерами из практики, порой остроумными замечаниями. Он был избран профессором Ирландского института медицины, президентом Королевского колледжа врачей Ирландии, почетным членом Королевского общества врачей, медицинских обществ Берлина, Вены, Гамбурга, Брюгге, Монреаля.

Практическая медицинская деятельность R. Graves была не менее обширна и успешна, чем его педагогическая практика. Вернувшись из путешествия по Европе, он сразу попал в «гущу» эпидемии брюшного тифа, разразившегося в Ирландии. Совместно с группой коллег он провел ряд мероприятий, способствующих ограничению распространения эпидемии, а сам J. Graves внес ряд усовершенствований в методики лечения этого и еще нескольких заболеваний, сопровождавшихся лихорадочным синдромом. Помимо этого, он выполнил ряд исследований в области неврологии, кардиологии, гастроэнтерологии. Среди его многочисленных практических инноваций можно отметить предложения подсчитывать частоту пульса по минутам, изменять режимы принятия пищи при некоторых заболеваниях. Он предложил секундную стрелку на часах, но не запатентовал свое изобретение, а сделала это дублинская часовая фирма, распространив новшество по всему миру и заработав на этом немалые деньги.

Основным трудом его жизни явились «Клинические лекции», опубликованные частично в 1835 и 1838 гг., полностью — в 1843 и 1864 гг. и еще многократно переизданные и переведенные на французский, немецкий, итальянский языки [30]. В 70 включенных в издание лекциях изложены практически все медицинские темы,

представлявшие интерес в то время: вопросы инфекционных заболеваний (тиф, холера, скарлатина, грипп и др.), болезней органов желудочно-кишечного тракта, сердца, почек, кожи, органов дыхания.

Если не останавливаться на спорадических коротких описаниях единичных наблюдений сочетания зоба с экзофтальмом и тахикардией, после сообщения С. Parry об этом синдроме в 1786 г. минуло 49 лет, прежде чем к этому явлению с достаточно углубленных научных позиций того времени обратился R. Graves [13, 31, 32]. В 1835 г. он опубликовал сообщение о молодой женщине 20 лет, которую в течение 3 месяцев лечили от истерии, а затем обратили внимание, что «... пульс у нее оказался значительно учащенным, не ниже 120. Она жаловалась на слабость, особенно при физических усилиях, была бледной, худой». Щитовидная железа у нее была увеличена. Подобная картина наблюдалась в течение года. Затем «... ее глаза приобрели необычный вид. Глазные яблоки увеличились настолько, что когда она спала или пыталась закрыть глаза, ей это не удавалось...». Позднее он опубликовал описание еще трех женщин с аналогичной клинической картиной, но без экзофтальма. Сердцебиения у них были настолько интенсивными, что были слышны на расстоянии, без аускультации грудной клетки. Эпизоды учащения сердцебиений сопровождались значительным увеличением щитовидной железы. Подобное состояние он считал отличным от банального зоба, но результатом «возбуждения (erectile) щитовидной железы». В целом же первопричиной заболевания, по его мнению, была патология сердца. По авторитетному заключению профессора Т. McKenna [33] «... Graves дал одно из первых описаний сочетания зоба, генерализованного усиления метаболизма и глазных нарушений, которые известны как тиреоидная офтальмопатия. Он описал цветущий тиреотоксикоз у женщины, у которой ретроспективно имел место аутоиммунный тиреотоксикоз». В большинстве появившихся в последующие годы публикаций высоко оценивались результаты наблюдений R. Graves вплоть до предложений присвоить его имя вновь описанному заболеванию. Вокруг этого предложения развернулись оживленные прения. Так, профессор Университета штата Луизиана (США) G. Dock [34] проанализировал содержание

описаний «экзофтальмического зоба» начиная с J. Flajani, в том числе и R. Graves, и отметил, что они внесли мало существенного в понимание этой проблемы, и только С. von Basedow и А. Troussseau приблизились к ее реальной оценке. Он насчитал 21 эпоним, присвоенный этому заболеванию в течение 1835-1898 гг. Напротив, J. Legg [23] считал приоритетными исследования R. Graves. Он писал: «...если мы будем искать истинных основателей знаний об экзофтальмическом зобе, то следует обратить наши взгляды в сторону Дублина, а не Мерзебурга».

Менее удачно сложилась личная жизнь R. Graves. Он был трижды женат. Обе первые жены погибли после родов, как и новорожденные. В 1830 г. он женился в третий раз, и в этом браке родились шестеро детей. С годами сложились отчужденные отношения супругов, что, возможно, послужило причиной периодов депрессии у него и сравнительно раннего ухода в отставку. Состояние его ухудшилось осенью 1852 г., и он скончался 20 марта 1853 г., за неделю до своего 57-летия, предположительно от опухоли печени. Похоронен R. Graves на кладбище на горе Jerome в Дублине. В знак признания заслуг выдающегося ученого, врача, педагога в 1878 г. там же, в Дублине, был установлен памятник R. Graves в виде его скульптурного портрета в полный рост.

Третьей значимой фигурой в ряду авторов, описавших тиреотоксический зоб, был немецкий врач Karl Adolph von Basedow (1799-1854) [8, 13, 16, 35-38]. Он родился 28 марта 1799 г. в небольшом городке Dessau, столице земли Anhalt, поблизости от Берлина, в уважаемой аристократической семье, имеющей высокую репутацию. Его отец был главой муниципалитета Anhalt; дед — Johann Basedow, просветитель, педагог, писатель — создал известный Philanthropinum — сеть школ в Германии и Швейцарии, базирующихся на принципах натурфилософии. Начальное образование Karl получил в родном городе, а затем обучался в University of Galle, где в январе 1821 г. в возрасте 22 лет получил степень доктора медицины и хирургии. Его диссертация была посвящена описанию новых методов ампутаций нижних конечностей. Далее последовала 2-летняя стажировка в ведущих клиниках Парижа и получение лицензии врача общей практики, хирурга и гинеколога. Вся последующая жизнь K. von Basedow прошла в небольшом

городке Merseburg с 8000 жителей, недалеко от Halle. В 1841 г. он получал звание государственного медицинского советника, а в 1848 г. был назначен главой медицинской службы Мерзебурга. В апреле 1823 г. K. von Basedow женился на дочери местного нотариуса Louise Scheuffelhuth; у них родились три дочери и сын. Он был любящим отцом, примерным семьянином, увлекался музыкой, охотой, рыбной ловлей, длительными прогулками.

Со временем K. von Basedow завоевал репутацию грамотного, талантливого, уважаемого врача общей практики, обладающего обширными знаниями. Он одинаково безотказно, в любое время оказывал помощь людям разных сословий, включая бедных, нередко бесплатно. Помимо лечебной деятельности, в круг его обязанностей входили различные профилактические, организационные мероприятия, с которыми он успешно справлялся. Так, например, он принимал активное участие в ликвидации эпидемии холеры в Magdeburg, а затем успешно применил полученные навыки, когда эпидемия пришла в Merseburg, занимаясь улучшением водоснабжения региона, организацией принципов рационального вскармливания новорожденных, выполнял обязанности патологоанатома и пр. В 1838 г. K. von Basedow пережил тяжелую личную трагедию — скончалась от милиарного туберкулеза его 6-месячная дочь. Он сам произвел аутопсию, подтвердившую диагноз. К тому времени в городе было известно всего о 4 случаях этого заболевания. Столь же трагически завершился жизненный путь K. von Basedow. Вскрывая жителя города, умершего предположительно от сыпного тифа или цереброспинального менингита, он уколол палец и умер от сепсиса через три дня, 11 апреля 1854 г. Инфекция была настолько сильной, что через несколько дней умерли женщина, которая обряжала тело, и кучер, управлявший катафалком. Похоронили K. von Basedow в Страстную пятницу 14 апреля на Городском кладбище в Мерзебурге. Единственный прижизненный портрет K. von Basedow, написанный его племянником художником F. Kruger, был вывешен в холле Karl-von-Basedow-Klinikum в Мерзебурге в 1990 г. в дни Международной конференции, посвященной 150-й годовщине со дня его смерти.

Активную лечебно-профилактическую и организационную деятельность K. von Basedow

успешно совмещал с научными исследованиями. Он был талантливым ученым с широким кругозором и обширным кругом интересов. Выполняемые им работы отличались актуальностью, современным уровнем исполнения и содержали значимые научно-практические результаты. В 1838 г. он был избран членом Научного медицинского общества Лейпцига. Результаты его исследований были представлены в 60 опубликованных научных работах, в основном по вопросам хирургии, акушерства и гинекологии, внутренней медицины, а также заболеваний глаз, уха, горла, носа, дерматологии, неврологии, педиатрии.

Основным достижением научно-практической деятельности К. von Basedow, которое зафиксировало его фигуру в истории медицины, явилось изучение и описание нового заболевания — тиреотоксического зоба, по современной терминологии получившего его имя в ряде стран. Начиная с 1840 г. он опубликовал несколько работ с результатами наблюдения 4 больных в течение 11, 10, 5, 2 лет с необычным набором однотипных симптомов и идентичным течением заболевания [39-41]. Этими симптомами были экзофтальм, учащенные сердцебиения и зоб. В последующие годы этот симптомокомплекс получил название «мерзебургская триада». В первой работе на эту тему «*Exophthalmos durch hypertrophie des zellgewebes in der augenhohle*» автор обратил внимание на наиболее демонстративный симптом — экзофтальм. У первой же пациентки он отметил наличие «выраженной протрузии (выпячивание) глазных яблок, которые выглядят совершенно нормальными, и зрение полностью сохранено. Благодаря этому больная спит с открытыми глазами и имеет устрашающий вид». Со свойственной ему тщательностью и наблюдательностью он описывает частый, нередко аритмичный, пульс, увеличенную щитовидную железу и другие симптомы, наблюдаемые в различных сочетаниях: потливость, непереносимость тепла, тремор, диарею, исхудание при наличии повышенного аппетита, субфебрилитет, поведенческие изменения. Обращают на себя внимание характерологические сдвиги у двух больных женщин в виде возбудимости, беззаботности, «легкомысленного поведения», в результате чего одна из них даже попала в психиатрическую лечебницу, откуда ее пришлось вызывать. Автор отметил неблаго-

приятные последствия длительного экзофтальма. У больного мужчины этот процесс сопровождался присоединением инфекции и полной потерей зрения. У одной больной наблюдалась дермопатия, скорее всего претибальная микседема. По результатам наблюдения больных в течение длительного времени происходило улучшение течения заболевания во время беременности и ухудшение в послеродовой период. Используя сообщения о возможности лечения зоба йодом, К. von Basedow одной больной назначал его в сочетании с наперстянкой, а другую направил на воды, к йодному источнику. В обоих случаях отмечалось улучшение. Таким образом, К. von Basedow, в отличие от своих предшественников, представил полное детальное описание клинической картины и течения заболевания, получившего в последующем название «тиреотоксический зоб». Столкнувшись с новой, необычной патологией, автор, естественно, заинтересовался возможными причинами и механизмами ее развития. Следует учесть, что в то время существовали весьма смутные представления о функциях «беспротоковых желез», отсутствовало понятие о внутренней секреции, и тем более о гормонах. К. Basedow высказал предположение, что причинами заболевания, возможно, являются результаты «дискразии (смещения) крови с какими-то веществами», возможно, в области щитовидной железы, которые оказывают патологическое воздействие на собственно железу, глаза, сердце. При определенной степени воображения можно думать о полчищах антител, атакующих железу, или об эффектах действия тиреоидных гормонов.

Последующие десятилетия ознаменовались появлением большого количества сообщений ослучаях заболевания, описанного К. von Basedow и несколькими его предшественниками. Можно упомянуть имена Н. Marsh (1841), J. Begbie (1849), W. Cooper (1849), J. Charcot (1856), W. Mackenzie (1864) и др., которые обсуждали детали этой патологии, высказывали предположения о ее происхождении, путях диагностики, лечения [8, 13, 29]. На примере тиреотоксического зоба можно проследить многолетнюю борьбу мнений о присвоении эпонимического наименования этому заболеванию — болезнь Флаяни, Перри, Грейвса, Базедова и даже Марша, Бегби и др., или по характеру основных клинических симптомов и синдромов — экзофтальмический

зоб, экзофтальмическая зобная тахикардия, тиреоидная кахексия, тиреоидная истерия и др. [8, 13, 34]. Определенную роль в наименовании этого заболевания сыграли также факторы национального престижа. В большинстве англоговорящих стран его называют болезнь Грейвса, в немецкоязычных и в Центральной Европе — болезнь Базедова, в Италии — болезнь Флаяни.

В настоящее время для различных форм патологии щитовидной железы, сопровождающихся повышением ее функционального состояния, утвердились термины — «гипертиреоз», «тиреотоксикоз», «диффузный тиреотоксический зоб», «многоузловой токсический зоб», «аутоиммунный токсический зоб», «токсическая аденома щитовидной железы», которые получили широкое распространение [42]. Однако мы всегда должны помнить о тех, кто заложил основы представлений и снабдил нас базовыми знаниями об этом заболевании.

Возвращаясь к клинической характеристике тиреотоксического зоба, хотелось бы привести еще одно описание его, сделанное 90 лет тому назад великим знатоком человеческой души и тела, великим писателем И.А. Буниным в его рассказе «Конец Мопассана»: «Мать Мопассана, Лора де Мопассан ... всю жизнь страдала таинственной болезнью, мало известной в то время и теперь именуемой базедовой. Признаки этой болезни выражаются в увеличении сердца, глаз и шеи и делают взгляд блестящим и неподвижным, а выражение лица трагическим. Болезнь эта делает нервную систему необычайно чувствительной, парализует мускулы лица и глаз, делает больного раздражительным и неспособным долго оставаться на одном месте, бывает причиной сильных головных болей, нарушает все главные отправления организма». Здесь, как говорится, — ни убавить, ни прибавить, но это уже совсем другая история.

## Список использованной литературы

- Nabipour J. Clinical endocrinology in the Islamic Civilization in Iran. Intern J Endocrinol. 2003;1:43-5.
- Nabipour J, Burger A, Moharreri M, Azizi F. Avicenna, the first to describe thyroid-related orbitopathy. Thyroid. 2009; 19: 7-8.
- Marketos S, Eftychiadis A, Kourtas D. The first recognition of the association between goiter and exophthalmos. J Endocrinol Invest. 1983;6:401-3.
- Marketos S, Eftychiadis A, Kourtas D. Thyroid diseases in the Byzantine era. J Royal Soc Med. 1990;83:111-3.
- Leoutsakos V. A short history of the thyroid gland. Hormones. 2004;3:268-71. (Amideni A., Zervos A. Liber, XV, 1909, 21, 22-24).
- Greenwald J. The early history of goiter in the Americas, in New Zealand and in England. Bull Hist Med. 1945;17:229.
- Wells C. Bones. Bodies and diseases: Evidence of disease and abnormality in early man. London: Thames a. Hudson, 1964; 288 p.
- Medvei V. A History of endocrinology. Boston: MTP Press Ltd., 1984;912 p.
- Merke F. Geschichte und Ikonographie des endemischen Kropfes und Kretinismus. Berne: Verlag Hans Huller, 1971; 353 p.
- Kalra S. Endocrinology in Ayurveda: Modern science, ancient history. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15:227-8.
- Lewis T. Caleb Hiller Parry 1755-1822. Cardiff Med Soc Proc. 1940;1:71-89.
- Fitzwilliams D. Caleb Hiller Parry. Med Wld London. 1946;65:44-7.
- Iason A. The thyroid gland in medical history. New York: Froben Press, 1946; 130 p.
- Hull G. Caleb Hiller Parry (1755-1822): a notable provincial physician. J Royal Soc Med. 1998;91:335-8.
- Lamer A. Caleb Hiller Parry (1755-1822): Clinician, scientist, friend of Edward Jenner (1749-1823). J Med Biogr. 2005;13:189-94.
- Lindholm J, Laurberg P. Hyperthyroidism, exophthalmos and goiter: historical notes on the orbitopathy. Thyroid. 2010;20:291-300.
- Ford J. Caleb Hiller Parry (1755-1822). J. Med. Biogr. 2005;13:187.
- Livesley B. The resolution of the Heberden-Parry controversy. Med History. 1975; 19:158-71.
- Parry C. Elements of pathology. Bath: Cruttwell, 1815.
- Parry C. Collections from the unpublished medical writings of the Late Caleb Hiller Parry, vol. II. Diseases of the heart. London: Underwoods, 1825; 111-28.
- Flajani G. Sopra un tumor freddo nell'anterior parte del colobronchocelle (Osservazione LXVII). Collerzioned'osservazioni riflessioni di chirurgia. Rome: Mishele A Ripa Presso Lino Contedini. 1802;3:270-3.
- Testa A. Delle malattie del cuore, loro cagioni specie segni e cura. Bologna, 1810.
- Legg J. History of exophthalmic goiter. St Bartholomew's Hospital Reports. 1882; 18:7-10.
- de Saint Ives Ch. Nouveau traite des maladies yeux. — Paris: Lemercier, 1722.
- Fletcher J. On exophthalmic goiter. Brit Med J. 1863;1:529-33.
- Taylor S. Robert Graves. The golden years of Irish medicine. London: Royal Soc Med Services Ltd. 1989;160 p.
- Jay V. Dr. Robert James Graves. Arch Pathol Lab Med. 1999;123:284-6.
- Graves' disease. Pathogenesis and treatment. B Rapoport, S McLachlan (eds.). Boston: Kluwer Academic Publishers. 2000;301 p.
- Loriaux D. A biographical history of endocrinology. Ames, Iowa: Willey Blackwell a. Sons Ltd. 2016;504 p.
- Graves R. Clinical lectures on the practice of medicine. Dublin: Fannin a. Co. 1864.
- Graves R. Palpitation of the heart with enlargement of the thyroid gland. London Med Surg J (Renshaw's). 1835;7:516-7.
- Graves R. Clinical lectures, Lecture XII. — Philadelphia: Barrington a. Yaswell. 1842.
- McKenna T. Graves' disease. Lancet. 2001;357:1793-6.
- Dock G. The development of our knowledge of exophthalmic goiter. JAMA. 1908; 21:119-22.
- Hennemann G. Historical aspects about development of our knowledge of morbus Basedow. J Endocr Invest. 1991;14:61-4.
- Duntas L. A tribute to Karl Adolph von Basedow: to commemorate 150 years since his death. Hormones. 2004;3:208-9.
- Meng W. Karl Adolph von Basedow — Zuseinem 150 Todestag. Z fur Arztl. Fortbild Qualitatssicherung. 2004;98 (suppl 5):7-12.
- Yen T. Karl von Basedow 1799-1854. In: Surgical Endocrinopathies, J Pasieka, J Lee (eds). New York — London: Springer, 2015;17-9.
- von Basedow K. Exophthalmos durch hypertrophie des zellgewebes in der augenhöhle. Wochenschr Gesamte Heilkunde. 1840;13:20-8, 197-204.
- Basedov von K. Die Glotzaugen. Wochenschr Gesamte Heilkunde. 1848;49: 769-77.
- Basedow K. Ueber Exophthalmos ebenda. Wochenschr Gesamte Heilkunde. 1848;26:414-6.
- Ljunggren J. Who was the man behind the syndrome: Ismail al-Jurjani, Testa, Flajani, Parry, Graves or Basedov? Use the term hyperthyreosis instead. Lakartidningen. 1983;80:32-3.

(Надійшло до редакції 18.10.2017 р.)



Реєструйтеся на сайті:  
**www.chil.com.ua**

## **"ЛЮДИНА ТА ЛІКИ" - УКРАЇНА 2018 XI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС**

**27 - 29 березня м. КИЇВ**

Конференц-хол "ДЕПО"  
вул. Антоновича, 50

|                        |                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>24 травня</b>       | <b>м. Чернівці</b><br>готель "Буковина", вул. Головна, 141    |
| <b>12 (13) вересня</b> | <b>м Дніпро</b><br>КДЦ "Менора", вул. Шолом-Алейхема, 4/26    |
| <b>5 жовтня</b>        | <b>м. Одеса</b><br>ГК "Одеса", Гагарінське плато, 5           |
| <b>19 жовтня</b>       | <b>м. Львів</b><br>готель "Супутник", вул. Княгині Ольги, 116 |
| <b>9 листопада</b>     | <b>м. Запоріжжя</b><br><b>м. Запоріжжя</b>                    |
| <b>23 листопада</b>    | <b>м. Харків</b><br><b>м. Харків</b>                          |

Дивіться пряму інтернет-трансляцію  
обраних лекцій на головній сторінці порталу  
**www.chil.com.ua**

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»  
Адреса: м. Київ.  
вул. С. Петлюри. 13/135, офіс 23 (2 поверх)  
Тел./факс: +38 044 287 07 20  
e-mail: office@newvivo.com.ua

International Exhibition



## 26-я Международная медицинская выставка «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

**3-5** октября **2017**

Киев, МВЦ  
Броварской пр-т, 15  
Ⓜ Левобережная



В рамках выставки: ДЕНЬ ГЛАВНОГО ВРАЧА

Всеукраинское награждение

# «ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА-2017»

Организаторы:



Премьер Экспо  
Тел: +38 (044) 496-86-45  
E-mail: ph@pe.com.ua

Проходит одновременно:



V Международная выставка и конференция  
медицинского туризма MTEC.Kiev

[www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)