

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466

eISSN 2524-0439

Індекс 74172

Ендокринологія

E N D O K R Y N O L O G I A

ТОМ 24

№3

2019



Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ★ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- ★ Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³
- ★ Зменшує оксидантний стрес^{1,2}



Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакогруппа.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо щільно, заливаючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одноразовий прийом їжі може перешкоджати всмоктуванню препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіполікемічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакогруппа.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 50 мл розчину містять 1,2% меглюмінову сіль α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогами® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіокоєвої кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Шаповалова О.А. Тіокоєва кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. 2. Палиєва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. 3. Міщенко Т.С., Романова І.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

2019

ТОМ 24, № 3
VOLUME 24, No. 3

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency - 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2019

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2019

Ендокринологія

2019

Том 24, № 3

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3

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

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., Дагого-Джек С. (США),
Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Кorpachev В.В.,
Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г.,
Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкар'ов 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), 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.comПовнотекстову версію журналу представлено на сайті
<http://www.endokrynologia.com.ua>. eISSN 2524-0439
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 24.09.2019 (протокол № 11)

*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: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 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. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07Підписано до друку 26.09.2019. Наклад 4000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2019
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2019

ENDOKRYNOLOGIA

2019

Volume 24, No. 3

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3

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

Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008

According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.07.2015

№ 1021, the journal is entered into the List of specific scientific publishings

of Ukraine (medical and biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]

KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]

MYKOSHA O.S. [deputy editor of the

experimental endocrinology]

GIRYAVENKO O.Ya. [executive secretary]

Bohdanova T.I., Bol'shova O.V., Dagogo-Jack S. (USA),
Karachentsev Yu.I., Kovalenko A.Ye., Kovzun O.I., Korpachev V.V.,
Kravchenko V.I., Luchyts'kyy Ye.V., Man'kov's'kyy B.M., Naumenko V.H.,
Orlenko V.L., Poltorak V.V., Pushkar'ov V.M., Reznikov A.G.,
Thomas J. (Great Britain), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL COUNCIL:

Botsyurko V.I. (Ivano-Frankivsk), Vendzylovych YU.M. (Lviv),
Vlasenko M.V. (Vinnytsia), Voynilovych V.O. (Chernihiv),
Kyrylyuk M.L. (Kyiv), Melnychenko H.O. (Russian Federation),
Sprynchuk N.A. (Kyiv), Tkach S.M. (Kyiv), Hutch M. (USA), Shestakova M.V.
(Russian Federation)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komissarenko, Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +38 (044) 430-36-94, fax: +38 (044) 428-19-96
E-mail: giryavenkoelena@gmail.comFull text of the journal presented on <http://www.endokrynologia.com.ua>
eISSN 2524-0439

Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (24 September, 2019, Protocol № 11)

*The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles.
The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.
No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original.
All rights reserved.*Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medkniga.kiev.ua
Publishing entity certificate ДК № 3066 dated 20/12/2007
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +38 (066) 753-81-78,
+38 (067) 847-85-05
Address: Kyryliv's'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +38 (044) 587-81-07For printing on 26.09.2019. Circulation 4000 copies.
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199© State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2019
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2019

КОНТРОЛЮЙ ДІАБЕТ! Діаформін metformin



**СТАРТОВА
ТЕРАПІЯ ЦД
2 ТИПУ²**

- ◆ Доведена біоеквівалентність
- ◆ Свобода від гіпоглікемії³
- ◆ Широкий вибір форм і дозувань!⁴



АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ, 04080,
Україна, тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Діаформін 500 мг № UA/2508/01/01 від 05.12.2014. Діаформін 850 мг № UA/2508/01/02 від 05.12.2014. Діаформін 1000 мг № UA/15141/01/03 від 12.05.2016. Діаформін SR 500 мг № UA/11856/01/01 від 23.01.2017. Діаформін SR 1000 мг № UA/11856/01/02 від 23.01.2017.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Діаформін®

Склад: 1 таблетка містить 500, 850 або 1000 мг метформіну гідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікеміючі засоби. Бігуаніди. Код АТС А10В А02. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу (інсуліно-незалежний) при неефективності дієтотерапії, особливо у хворих з надлишковою масою тіла: як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих; як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років. Зниження ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла, які застосовували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Спосіб застосування та дози.** Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг 2–3 рази на добу під час або після прийому їжі. Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в сироватці крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна добова рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак».

Література: 1. ADA/EASD Position Statement on Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes – Updated in January 2015. 2. American diabetic association. Standards of medicare in treatment of diabetes of diabet – 2015. 2015; 38 (доп 1) : P. 1–93. January 2015. 3. Інструкція для медичного застосування препарату. 4. Дані аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармастандарт» компанії «Proxima Research», січень 2016.



20:17



АКТИВНИЙ спосіб життя



РАЦІОНАЛЬНЕ харчування



ФІЗИЧНІ навантаження



ПОДОРОЖІ



РОБОТА



ВІДПОЧИНОК

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙЛАР® (ILAR®)

Склад. діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгін (ДНК-рекомбінантного) 100 МО; 1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкції, що відповідає 300 Од, інсуліну гларгін; 1 флакон містить 10 мл розчину для ін'єкції, що відповідає 1000 Од, інсуліну гларгін, допоміжні речовини: метакрезол, тліцерин (85%), цинку хлорид, кислота хлоридоводнева розведена або розчин натрію гідроксиду, вода для ін'єкції.

Лікарська форма: Розчин для ін'єкції.

Фармакогетеропетична група. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкції код АТХ A10A E04

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

Застосування у період вагітності та годування груддю. Діти. Не існує даних контрольованих клінічних досліджень стосовно застосування інсуліну гларгін у період вагітності. Дані щодо застосування цього препарату вагітним жінкам (дані про більш ніж 1000 випадків вагітності) вказують на те, що інсулін гларгін не має шкідливого впливу на перебіг вагітності, а також не спричиняє ані вад розвитку у плода/новонародженого, ані токсичного впливу на нього. Препарат Айлар® можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є потреба. Поки що невідомо, чи виділяється інсулін гларгін у грудне молоко. Жодних метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгін в організм новонародженого немовля із грудним молоком, не очікується, оскільки інсулін гларгін є пептидом, який у шлунково-кишковому тракті людини розщеплюється на аминокислоти. Однак жінки під час грудного годування можуть потребувати корекції дози препарату та діти. Застосовується дітям віком від 2 років. Препарат застосовувати дітям віком від 2 років тільки під ретельним медичним наглядом.

Побічні реакції. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. З боку імунної системи: алергічні реакції. Порушення загального стану та реакції у місці введення: реакції у місці ін'єкційного введення препарату, набряк. З боку шкіри та підшкірних тканин: ліпогіпертрофія, ліпоатрофія. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування препарату.

Особливості застосування. Айлар® не є препаратом вибору для лікування діабетичного кетозидозу. Замість нього у таких випадках рекомендується внутрішньовенне введення звичайного (регуляр) інсуліну. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація про медичний препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.



Невідкриті картриджі
Зберігати при температурі від +2 °C до +8 °C (у холодильнику).
Не заморозувати!
Картриджі після першого використання
Невідкриті флакони зберігати при температурі від +2 °C до +8 °C (у холодильнику). Не заморозувати!
Флакони після відкриття.
Умови зберігання див. у розділі «Термін придатності».

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату АЙЛАР®.

Упаковка. По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів у блистері, по 1 блистеру в пачці. По 10 мл у флаконі. По 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак»

Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ, 04080, Україна; тел.: +38 (044) 496 87 87
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



**СТАРТ
КОНТРОЛЮ**



Інформація для розповсюдження серед лікарів під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

203 Алгоритм доклинической диагностики сахарного диабета 1-го типа как основа для создания Реестра ДААт-позитивных детей и подростков Украины с прогнозированным развитием заболевания

Тронько Н.Д., Зак К.П., Попова В.В.

217 Стойкое снижение эндотелиальной десквамации у пациентов с сахарным диабетом

Кузнецова А.С., Гоженко А.И., Кузнецова Е.С., Бобрик Л.М., Кузнецов С.Г.

223 Ефективність використання метилкобаламіну в комплексному лікуванні діабетичної периферичної нейропатії

Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б., Озерянська О.Є., Черв'якова С.А., Тронько М.Д.

228 Активация протеинкиназы Akt у мононуклеарах периферичної крові. Зв'язок із рівнями інсуліну та інсуліноподібного чинника росту в крові хворих на рак і діабет

Вацеба Т.С., Соколова Л.К., Пушкарєв В.В., Ковзун О.І., Пушкарєв В.М., Гуда Б.Б., Тронько М.Д.

233 Рентгендоваскулярні втручання в хірургічному лікуванні пухлин надниркових залоз

Скумс А.В., Кондратюк В.А., Гулько О.М., Симонов О.М.

241 Рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб за умов лікування радіоїодом

Стенура Н.М., Замотаєва Г.А., Волинець І.П.

ORIGINAL PAPERS

203 An algorithm for preclinical diagnosis of type 1 diabetes as a basis for creating the Register of DAA-positive children and adolescents of Ukraine with predicted development of disease

Tronko M.D., Zak K.P., Popova V.V.

217 Persistent reduction of endothelial desquamation in patients with diabetes mellitus

Kuznetsova H.S., Gozhenko A.I., Kuznetsova K.S., Bobryk L.M., Kuznetsov S.H.

223 The effectiveness of methylcobalamin in the complex treatment of diabetic peripheral neuropathy

Sokolova L.K., Belchina Yu.B., Ozeryanskaya O.E., Chervyakova S.A., Tronko M.D.

228 Activation of the protein kinase Akt in peripheral blood mononuclear cells. Association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of patients with cancer and diabetes

Vatseba T.S., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Kovzun O.I., Guda B.B., Pushkarev V.M., Tronko M.D.

233 Endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels under X-ray control in the surgical treatment of adrenal tumors

Skums A.V., Kondratyuk V.A., Gulko O.M., Symonov O.M.

241 Level of circulating immune complexes in patients with diffuse toxic goiter under radioiodine treatment

Stepura N.M., Zamotayeva G.A., Volynets I.P.

Зміст / Table of contents

245 Сумісне використання визначення експресії тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази в пунктах у передопераційному прогнозуванні ефективності радіоїодтерапії поопераційних метастазів папілярного тиреоїдного раку

Зелінська Г.В.

253 Йодне забезпечення дітей м. Київ

Кравченко В.І., Березенко В.С., Сліпачук Л.В., Лузанчук І.А., Голінько О.М., Медведєв Б.К., Красніков В.І.

259 Актуальні діагностичні рішення клінічного завдання «Оцінка рівня йодного насичення організму»

Бобрик М.І., Резніченко В.М.

264 Зміни активності ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи та функції кори надниркових залоз щурів під дією метанандаміду

Калінська Л.М., Ковзун О.І., Левчук Н.І.

ОГЛЯДИ

271 Об основоположниках эндокринной хирургии. Профессор О.В. Николаев и его школа

Рыбаков С.И.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

283 Пам'яті Олексія Степановича Микоші

285 Інформація про ІХ з'їзд ендокринологів України

245 Joint use of the determination of thyroglobulin and thyroid peroxidase expression in punctates in preoperative prediction of the effectiveness of radioiodine therapy of postoperative metastases of papillary thyroid cancer

Zelinskaya A.V.

253 Iodine providing Kyiv children

Kravchenko V.I., Berezenko V.S., Slipachuk L.V., Luzanchuk I.A., Golin'ko O.M., Medvedev B.K., Krasnikov V.I.

259 Current diagnostic solutions of the clinical problem «Assessment of the level of body iodine saturation»

Bobryk M., Reznichenko V.

264 Changes in the activity of angiotensin-converting enzyme in the structures of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and the function of the adrenal cortex of rats under the conditions of methanandamide action

Kalyn's'ka L.M., Kovzun O.I., Levchuk N.I.

REVIEWS

271 About the Founders of endocrine surgery. Professor O.V. Nikolaev and his School

Rybakov S.I.

ACTUAL INFORMATION

283 In memory of Alexey Mikosha

285 Information about IX Congress of endocrinologists of Ukraine

Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперлікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber AJ, et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K, et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L, et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

Cefasel Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні
лікарський засіб, що містить селен
у дозах 100 мкг та 300 мкг*




Відтепер
у двох дозуваннях
300 мкг
та **100 мкг**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H₂O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.

* Державний реєстр лікарських засобів України

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.203

An algorithm for preclinical diagnosis of type 1 diabetes as a basis for creating the Register of DAA-positive children and adolescents of Ukraine with predicted development of disease

M.D. Tron'ko,
K.P. Zak,
V.V. Popova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Aim — The establishment of mechanisms for T1D development at early and late preclinical stages of disease formation in children and adolescents. **Material and methods.** At the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine» mentioned the Program «Immunity in the preclinical period of T1D development» was initiated, on the basis of which the Register of marker-positive children with predictable development of type 1 diabetes was created, which includes 612 children aged from 7 to 15 years with burdened heredity, in which the titer of diabetes-associated antibodies (DAA), cytokines, levels of basal and postprandial glycemia and secretion of C-peptide at preclinical and clinical stages of T1D development in children and adolescents based on the performed clinical and immunological study. **Results.** The new data have been obtained at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», which allowed to substantially supplement the existing ideas about the type 1 diabetes (T1D) pathogenesis. As a result of the performed study, a group of marker-positive children with burdened heredity and a predicted risk of developing the disease was formed. It was found that an increased titer of DAA was observed in 162 (35.45%) of 457 children with burdened heredity with no less than two times determination of DAA presence in them, mainly GADA and IA-2A, the clinical debut was manifested in 86 (53.08%) of them from 6 months to 16 years (27.4 ± 4.3 months). The formula of combined occurrence and

* 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: porovavv27@gmail.com

Оригінальні дослідження

values of simultaneously increased DAA titers to islet autoantigens, namely IA-2A + GADA, was determined, which is a predictor of both the duration of preclinical stage of T1D development and the debut rate. Impaired cytokine production (increase of the level of proinflammatory cytokines IL-1 α , IL-6 and TNF α , IL-8 and IL-16 while reducing the concentration of IL-4 in the PB) as key factors of the T1D pathogenesis, which determine the rate of T1D debut, and the aggressiveness of its course were also established. It was found that the early preclinical period of T1D development in DAA+ children was characterized by the presence of dysglycemia in the form of increased glycemia in 2 hour after the glucose tolerance test and a slight decrease in secretion of stimulated C-peptide; in addition, dysglycemia in the form of impaired fasting glycemia was added in DAA+ children in the late preclinical period, and a decrease in both basal and stimulated secretion of the C-peptide was determined, indicating that the potential of pancreatic beta cells was depleted. **Conclusions.** Data on the establishment of mechanisms for T1D development at early and late preclinical stages of disease formation. the identified significant changes in innate and acquired immunity, immunological, metabolic and hormonal parameters are important both at the early and later preclinical stages of T1D development, indicating that the period of chronologically increasing consecutive breakdowns in different links of immunity significantly ahead time of the clinical debut of T1D, which can be used as predictors of the disease development. The Register of marker-positive children with predictable development of type 1 diabetes was created.

Keywords: type 1 diabetes, children and adolescents, diabetes-associated autoantibodies (DAA), glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GADA), tyrosine phosphatase protein (IA-2A), cytokines, basal and postprandial glycemia, basal and stimulated C-peptide.

Introduction

Type 1 diabetes (T1D) is classified as the medical and social problems, which determine the priorities for the development of modern medicine, due to the constantly progressing an increase in the incidence of this pathology, the magnitude of its prevalence, early disability and high mortality of patients [1]. The priority actuality of this problem causes the resonance of clinical and immunological studies on the mechanisms of T1D evolution, and diagnosis at different stages of the disease formation and the development of new approaches to its prevention and treatment [2-9]. Studies of immunological markers as predictors of T1D development, which include the diabetes-associated autoantibody (DAA) to the islands of Langerhans (IL), and cytokines, as selective screening in clinical practice, are of primary importance [10-17]. The DAA determination has become an integral clinical tool for predicting the possible development of T1D in a still practically healthy subjects, a more in-depth study of latent immunological mechanisms in the latent preclinical period, which leads to T1D manifestation in humans and screening for selecting the patients to risk group long before of their disease development [18, 19]. The widespread

introduction of DAA study into the practice of clinical endocrinology and the standardization of methods for their determination according to WHO protocols resulted in the creation of national multicenter long-term programs for studying the mechanisms of preclinical T1D development [20]. Until recently, the prospective studies on the identification of patients positive for DAA content at the latent stage of disease formation in children and adolescents with burdened heredity in relation to T1D, and the state of carbohydrate metabolism and insulin-producing function were not performed in Ukraine. The directions of our study vector are also due to the fact that the scientific literature data available to date mainly cover the analysis of similar indicators of immunity in children diagnosed with both newly and long-term diagnosed T1D, while an information on the state of immune mechanisms in preclinical latent period of this pathology development is extremely limited and contradictory. The actuality for studying the clinical and immunological aspects of T1D development and preclinical diagnosis in children and adolescents was caused by the above-mentioned data.

The purpose is to establish the clinical and immunological mechanisms of type 1 diabetes

pathogenesis at the early and late preclinical stages of its development, and to develop the new approaches to preclinical diagnosis of the disease in children and adolescents.

Material and methods

To assess the state of carbohydrate metabolism, the level of fasting venous plasma glucose was determined using the glucose oxidase method in an accredited laboratory. Capillary or venous plasma glucose levels were evaluated by the glucose oxidase method or the Supreme Petit glucometer with Hypoguard Supreme strips. If fasting glycemia was measured in whole blood, the corresponding plasma glucose concentration was calculated by the equation: $G_{fp} = G_{fc} \times 1.11$ (mmol/L), where G_{fp} is the fasting plasma glucose concentration, G_{fc} is the fasting capillary glucose concentration. Fasting glucose limits in the capillary blood by this method were 3.6-5.5 mmol/L. To exclude or confirm the impaired carbohydrate tolerance, the oral glucose tolerance test (OGTT) was performed in all the examined subjects, according to the method, given in order № 582 of the Ministry of Health of Ukraine dated 15.12.2003. When assessing OGTT results, glucose tolerance was considered to be normal if its level in fasting plasma was less than 6.1 mmol/L and 2 hours after glucose loading – less than 7.8 mmol/L then the condition was classified as impaired glucose tolerance. If fasting glucose level did not exceed 6.1 mmol/L, and after 2 hours ranged from 7.8-11.1 mmol/L, the condition was classified as impaired glucose tolerance. The assessment of compensation degree for impaired carbohydrate metabolism in T1D development was performed in accordance with the recommendations [21]. The level of glycated hemoglobin (HbA1c) in the blood was examined to assess the compensation of carbohydrate metabolism in children and adolescents with T1D, and ascertaining the metabolic marker presence at preclinical stage of disease. HbA1c content was determined by the BTS-330 Semi-Auto biochemical analyzer using Glycated hemoglobin kit (Lachema, Czech Republic). The radioimmunological method to determine DAA: GADA, IA-2A, and IAA was used for detecting the presence of an autoimmune process in the pancreas. The number

of concentrations in examined DAA in the blood was determined according to the manufacturer's instructions using special kits for detecting their content (Immunotech, Czech Republic and CIS Bio International, France) by the Beckman 5500B Gamma Counter (USA). The normal level of autoantibodies – GADA and IA-2A was less than 1 U/ml, and the level of autoantibodies – IAA was less than 5.5 U/ml. The concentration of different types of cytokines (IL-1 α and β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , IFN γ) and chemokines (IL-8 and IL-16) in PB was studied by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) using Stat Fax 3200 spectrophotometer (USA), and reagent kits from Diaclone (France).

Radioimmunoassay (RIA) method was used to determine the C-peptide content in the blood of sick and healthy children. According to the attached instructions, RIA kits were used for determining the serum and plasma hormone concentrations: IMMUNOTECH (Czech Republic), radioactivity was calculated by the Beckman 5500B Gamma Counter (USA).

The calibration curves were automatically built. The results obtained were considered valid if the coefficient of variation did not exceed 10% within and between the series. Levels of C-peptide within 0.644-2.83 ng/ml were considered normal. Statistical analysis of the data was performed on the grounds of Microsoft Excel and SPSS11 application packages (SPSS Inc., USA) using parametric methods for statistical analysis. Under the condition of a normal distribution of data, they are presented both in the form of arithmetic mean values with a standard deviation as well as from arithmetic mean value ($M \pm \sigma$), and mean values and their standard error ($M \pm m$). Student's t-test was used to compare two groups according to quantitative normally distributed by characters. The differences were considered significant when confidence level was $p < 0.05$. All the statistical calculations were performed at significance level of 95%, $p = 0.05$. The critical level of significance for testing statistical hypotheses when comparing groups was assumed to be 0.05.

Clinical characteristics of the examined subjects. Within the State Program «Diabetes mellitus» there were examined 612 children and adolescents of both sexes aged from 7 to 15 years (mean age – 12.34 ± 0.82 year). Of the 612 practically healthy children who were

Оригінальні дослідження

examined, the main group included 457 (74.67%) children and adolescents with normoglycemia who had the relatives with first-degree of T1D: parents, siblings. This group of children, according to the radioimmunoassay performed for the presence of simultaneously increased titers of DAA, such as: IAA, IA-2A and GADA was divided into two large subgroups. The DAA-positive group consisted of 162 (35.45%) children; the necessary inclusion criterion was the obligatory presence, by the double determination, of simultaneously increased titer of at least two types of DAA for Li antigens, predominantly GADA and IA-2A ones. The DAA-negative (DAA-) group consisted of 295 (74.32%) patients with a normal glycemic level and the absence of simultaneously increased titer of DAA during a double examination at the beginning of a prospective observation. Another group appeared as the logical chronological completion of the autoimmune process in the group of DAA-positive (DAA+) children – a group of children with T1D debut. It was made up of 86 (72.34%) children, who gradually changed their «normoglycemic» DAA-positive status of practically healthy children to the status of patients with clinical debut of T1D during 6 months – 15 years (average 27.4 ± 4.3 month). Another large observation group consisted of 143 patients with T1D of different disease duration and degree of compensation. The control group included 155 practically healthy normoglycemic children (25.32%).

Results and discussion

The highest-frequency detection of all three types of DAA was diagnosed in the DAA+ children group: IAA – in 149 (92.56%), GADA – in 137 (84.61%), and IA-2A – in 23 (76.59%) children. IAA were identified in 73 (85.71%), GADA – in 67 (78.26%), and IA-2A – in 35 (70.58%) children of the group of DAA+ ones with clinical debut of disease. IAAs were detected in 53 (69.2%), GADA – in 65 (69.1%), and IA-2A – in 47 (50%) children from the group of patients with T1D debut who were not included in clinical-immunological examinations. There were found 33.3% of IAA, 46.6% of GADA, and 33.3% of IA-2A in the group consisting of 15 children with T1D duration from 1 to 5 years. In the group which included 14 children with

disease duration more than 5 years IAA were determined in 24.42%, GADA – in 35.71%, IA-2A – in 14.8% of children, and in the group of 10 children with disease duration more than 10 years IAA were detected in 12.07%, GADA – in 24.12%, IA-2A – in 7.13% of children. As one of the criteria for inclusion of children with hereditary burden of T1D into DAA+ group was the presence of combined double increase of at least two types of DAA, the mean values of the initial and final (pre-debut) levels of DAA titers – IAA, GADA and IA-2A were determined by us in children in the preclinical period of T1D development. It was shown that the highest titers of autoantibodies: IA-2A – 18.96 ± 1.95 U/ml, GADA – 17.26 ± 1.95 U/ml, IAA – 14.82 ± 1.372 U/ml compared to similar values in the group of DAA-positive children at the early stage of T1D development: IA-2A – 6.83 ± 0.88 U/ml ($p < 0.001$), GADA – 12.46 ± 1.36 U/ml ($p < 0.001$), IAA – 9.04 ± 0.77 U/ml ($p < 0.001$), and in children with clinical debut of T1D: IA-2A – 12.65 ± 1.40 U/ml ($p < 0.001$), GADA – 13.69 ± 1.023 U/ml ($p < 0.001$) and IAA – 11.05 ± 1.20 U/ml ($p < 0.05$), respectively, we received in the group of DAA-positive children at the late preclinical stage of T1D development which preceded to the clinical debut of disease in the chronological aspect.

The prospective pathogenetic priority of elevated IA-2A and GADA titers was determined comparing to IAA content at the preclinical and early clinical stages of T1D development in DAA+ children and adolescents. The significantly highest titers of IAA, GADA, and IA-2A compared with titers of DAA+ children at early stage of T1D development and DAA levels of children with a clinical debut of disease, respectively, were noted in the group of DAA+ children at late latent stage of T1D development, approximate in time to the clinical debut of disease [24-26]. The reduced frequency detection of DAA and the lower values of their levels were registered by us in children with newly detected T1D compared with the group of DAA+ children at the late preclinical stages of disease development confirms the completion of autoimmune destruction for desensitizing autoantigens, and, as a result, a decrease in previously elevated DAA titers, which is confirmed in recent publications [17, 22-25].

Determining the duration of preclinical stage of type 1 diabetes development by detecting the values of simultaneously raised titers of DAA – IA-2A and GADA. The prognostic significance for the combination of increased IA-2A and GADA titers was identified as the major marker predicting T1D manifestation and significantly predicts the duration of the preclinical stage of disease development. When analyzing the time of clinical debut of T1D in 86 DAA+ patients (**Fig. 1**), we found that clinical debut of T1D occurred in 43 (50.00%) children within the first 3 years from the moment of the first determination of elevated titers of DAA, the disease manifestation was registered in 19 (22.10%) of patients in the period from 3 to 5 years after inclusion of patients in the group of DAA+ children, in 14 (16.27%) of children the newly onset T1D was diagnosed after 5 years and in 10 (11.63%) – 10 years after the initial simultaneous detection of high IA-2A and GADA values in the blood of DAA+ patients.

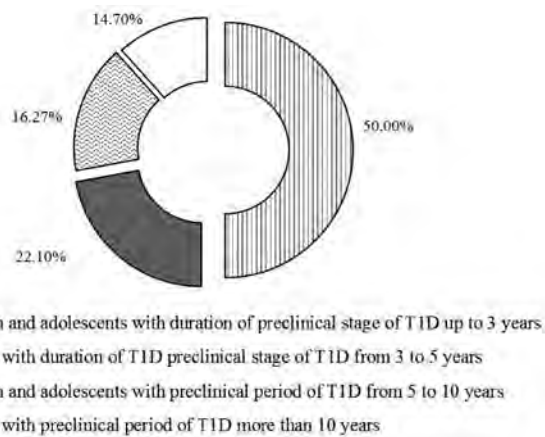


Fig. 1. Clinical manifestation of T1D in DAA+ children depending on the duration of the preclinical stage of disease.

Analyzing the combination and the titer values in the group of DAA+ children with a minimum duration of preclinical stage of T1D up to 3 years, a significant prevalence of tandem combination of IA-2A and GADA with elevated titers was determined as well as at early 7.57 ± 1.14 U/ml; 14.897 ± 2.44 U/ml and at the final stages of the preclinical period of T1D development IA-2A – 19.11 ± 2.48 U/ml; GADA – 18.096 ± 2.71 U/ml, respectively, compared with similar indicators, such as IA-2A – 13.34 ± 1.96 U/ml and GADA – 16.49 ± 2.58 U/ml in the group of patients with

the type 1 diabetes debut (**Fig. 2**) compared with similar values of DAA+ patients with a duration of preclinical stage of T1D from 3 to 5 years (IA-2A – 5.75 ± 1.06 U/ml and GADA – 10.40 ± 1.74 U/ml, $p < 0.05$ and IA-2A – 9.81 ± 2.17 U/ml and 11.71 ± 3.84 U/ml, $p < 0.05$, respectively) compared to similar values, such as IA-2A – 7.78 ± 1.03 U/ml and GADA – 11.05 ± 1.34 U/ml in the group of patients with type 1 diabetes debut (**Fig. 3**) and in patients with newly diagnosed T1D, where the latent stage of disease development lasted from 5 to 10 years (IA-2A – 4.30 ± 1.48 U/ml and GADA – 3.84 ± 1.13 U/ml, $p < 0.05$ and IA-2A – 7.79 ± 3.47 U/ml and GADA – 6.32 ± 1.34 U/ml, $p < 0.05$, respectively) compared to similar values, such as IA-2A – 6.43 ± 2.35 U/ml and GADA – 5.08 ± 1.23 U/ml in the group of patients with type 1 diabetes debut (**Fig. 4**) and in patients with T1D debut and the preclinical period duration of disease formation over 10 years (IA-2A – 3.20 ± 1.13 U/ml, GADA – 2.46 ± 1.21 U/ml, $p < 0.05$, and IA-2A – 5.49 ± 3.03 U/ml, GADA – 4.93 ± 1.76 U/ml, $p < 0.05$, respectively) compared with similar values, such as IA-2A – 4.13 ± 2.16 U/ml and GADA – 3.18 ± 1.57 U/ml in the group of patients with type 1 diabetes mellitus debut (**Fig. 5**).

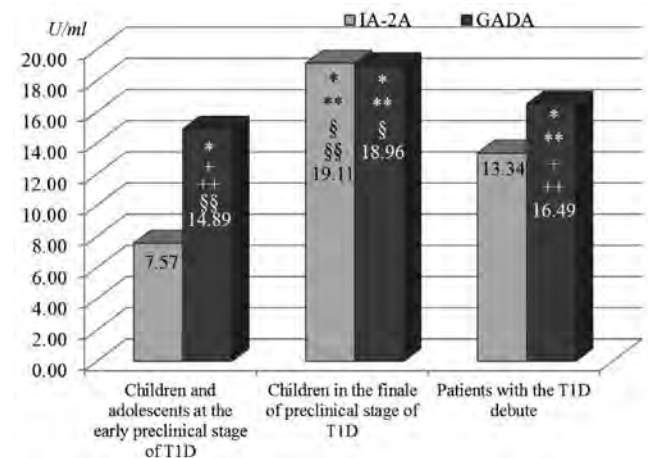


Fig. 2. The dynamics of IA-2A and GADA titers in patients with a duration of the preclinical period of T1D up to 3 years: * – $p_1 < 0.001$, compared with IA-2A in group of DAA+ children at early preclinical stage; ** – $p_2 < 0.05$, compared with GADA in group of DAA+ children at early preclinical stage; + – $p_3 < 0.001$, compared with IA-2A in group of DAA+ children in the finale of the preclinical stage; ++ – $p_4 < 0.001$, compared with GADA in group of DAA+ children in the finale of the preclinical stage; § – $p_5 < 0.001$, compared with IA-2A in group of DAA+ children with T1D debut; §§ – $p_6 < 0.05$, compared with GADA in group of DAA+ children with T1D debut.

Оригінальні дослідження

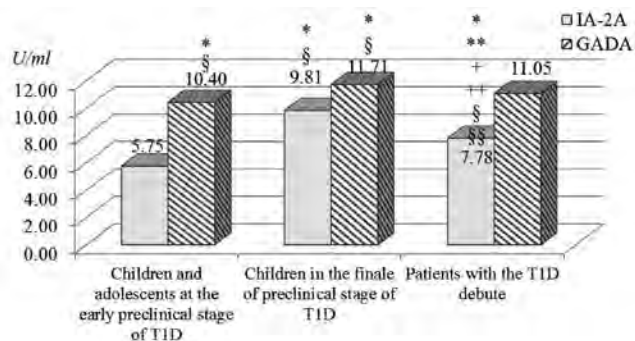


Fig. 3. Dynamics of IA-2A and GADA titers in patients with a duration of T1D preclinical stage from 3 to 5 years:

* — $p_1 < 0.001$, compared with IA-2A in group of DAA+ children at early preclinical stage; ** — $p_2 < 0.05$, compared with GADA in group of DAA+ children at early preclinical stage; + — $p_3 < 0.05$, compared with IA-2A in DAA+ group of children in the finale of the preclinical stage; ++ — $p_4 < 0.001$, compared with GADA in group of DAA+ children in the finale of the preclinical stage; § — $p_5 < 0.001$, compared with IA-2A in group of DAA+ children with T1D debut; §§ — $p_6 < 0.05$, compared with GADA in group of DAA+ children with T1D debut.

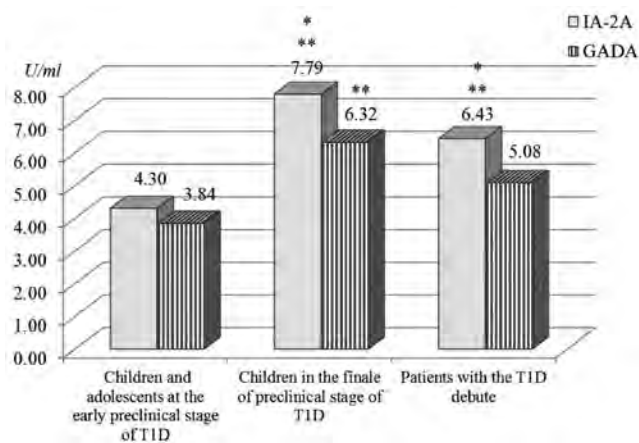


Fig. 4. Dynamics of IA-2A and GADA titers in patients with duration of latent stage of T1D development from 5 to 10 years:

* — $p_1 < 0.001$, compared with IA-2A in group of DAA+ children at early preclinical stage; ** — $p_2 < 0.05$, compared with GADA in group of DAA+ children at early preclinical stage; + — $p_3 < 0.05$, compared with IA-2A in group of DAA+ children in the finale of the preclinical stage; ++ — $p_4 < 0.001$, compared with GADA in group of DAA+ children in the finale of the preclinical stage; § — $p_5 < 0.001$, compared with IA-2A in group of DAA+ children with T1D debut; §§ — $p_6 < 0.05$, compared with GADA in group of DAA+ children with T1D debut.

Thus, the highest values of elevated IA-2A and GADA titers were determined in the group of DAA+ children both at baseline and in the final of the preclinical stage of T1D development, and the maximum increase of IA-2A and GADA titers was detected in the finale of preclinical stage of T1D development in DAA+ children and adolescents in whom the disease manifestation

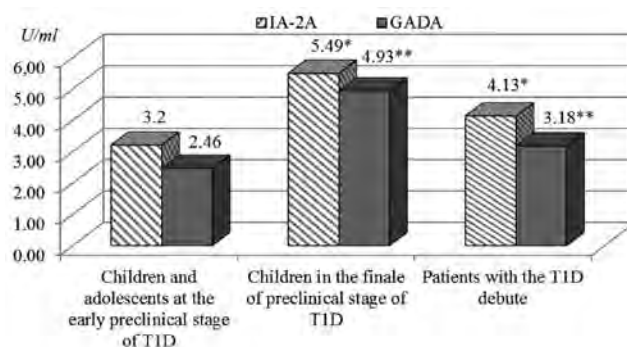


Fig. 5. Dynamics of IA-2A and GADA titers in patients with the duration of latent stage of T1D development more than 10 years: * — $p_1 < 0.05$, compared with IA-2A in group of DAA+ children at early preclinical stage; ** — $p_2 < 0.05$, compared with GADA in group of DAA+ children at early preclinical stage.

occurred within the first three years after the establishing DAA-positive status, which allows us quite accurately predict the time of clinical debut of T1D in DAA+ children [26]. Thus, it was found that the prevalence of tandem-simultaneous combination increasing the autoantibody titers — IA-2A and GADA has a pathogenetic priority importance during the evolution of T1D latent stage, which is consistent with the data of other authors [16, 23, 27-29].

Dysglycemia at the early and late preclinical stages of T1D development. Recently, there were appeared new data regarding that IA-2A and GADA are not only absolutely significant predictors of T1D development, but also serve as accurate markers of impaired carbohydrate metabolism preceding the clinical debut of disease [30-32]. In studies of other authors, it was found that the progressive production of diabetes-associated autoantibodies to islet autoantigenes correlates with a rapid loss of beta-cell function [33-35].

The criterion for inclusion in the group of patients with dysglycemia were impairments of fasting glycemia > 6.1 mmol/L, borderline hyperglycemia at the end of 2 hour point when performing OGTT in the range of 7.8-11.1 mmol/L, or determining the integration index — HbA1c $> 6.1\%$, since the HbA1c level shows at the same time both fasting, preprandial and postprandial glucose contents. These examinations and observations made it possible to identify four groups of patients (Table 1). HbA1c values, basal glycemia, postprandial glycemia in OGTT were studied by us in each of the examined groups. The largest group (group 4) consisted of DAA- children with

Table 1. Indicators of basal and postprandial glycemia (mmol/L) at the 2-hour point in OGTT of DAA+ and DAA- children (M±m)

Group	DAA+ or DAA-	Basal glycemia mmol/L	Glycemia at the 2-hour point in OGTT	The total number of children in the group	Percentage of total number of children
1	DAA+	6.31±0.28 ^{+#}	9.8±0.31 ^{*+##}	25	5.47%
2	DAA+	4.80±0.46 [§]	5.1±0.03 ^{#§}	125	27.35%
3	DAA+	5.03±0.51	7.92±0.04 ^{*+##}	12	2.62%
4	DAA-	4.99±0.67	4.54±0.11 ^{#§}	295	64.55%

Notes: * — $p_1 < 0.001$, compared with group of DAA- children (group 4); + — $p_2 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at early preclinical stage of T1D development (group 2); # — $p_3 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at early preclinical stage of T1D development (group 3); § — $p_4 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at late latent stage of T1D development (group 1).

no signs of chronic hyperglycemia (HbA1c<6.1%) (Table 1). This group included 295 (64.55%) examined DAA- children; Group I – 25 DAA+ patients with signs of chronic hyperglycemia (HbA1c>6.1%) without clinical symptoms of T1D, which amounted up to 5.47%. T1D was debuted in all 25 children of this group for the period from 6 months to 3 years, which confirms the diagnostic value of the combined detection of immunological markers of autoimmune β -cell destruction and metabolic markers of impaired carbohydrate metabolism – impaired fasting glycemia (glucose) and postprandial glycemia (glucose) at 2-hour point in OGTT. Group 2 included DAA+ children without signs of impaired carbohydrate metabolism (HbA1c<6.1) – 125 (20.76%) children. During the process of dynamic observation of these patients for 10 years and with the repeated determination of DAA in the blood of 49 (45.12%) children of this group, the clinical debut of T1D was diagnosed. OGTT was identified as normal in the group II of DAA+ children with HbA1c<6.1 and without dysglycemia. Over time, group 3 of 12 DAA+ children with HbA1c<6.1 were retrospectively identified from the group 2 of DAA+ children, in which T1D was developed after 4-5 years (2.62%) (Fig. 6).

When performing OGTT in DAA+ children of this group, dysglycemia in the form of borderline hyperglycemia at the end of the 2-hour point was found – 7.92 ± 0.04 mmol/L compared to normal basal glycemia values 5.03 ± 0.51 mmol/L ($p < 0.001$), which allowed to retrospectively identify DAA+ children of this group as being in the early preclinical period of T1D development.

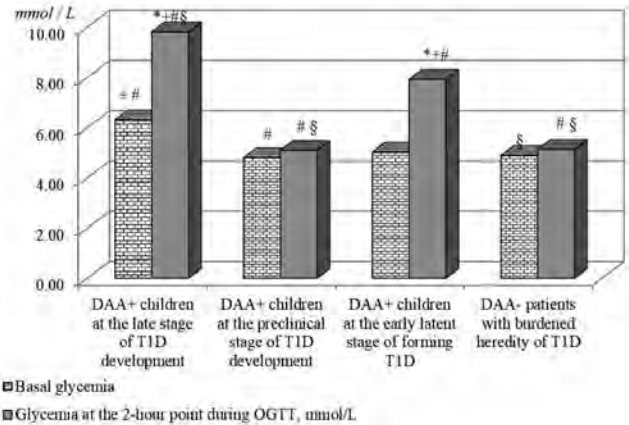


Fig. 6. Basal and postprandial glycemia at the 2-hour point when performing OGTT with glucose load in DAA+ and DAA- children (mmol/L): * — $p_1 < 0.001$, compared with group of DAA+ children with analogous values; + — $p_2 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at preclinical stage of T1D development with analogous values; # — $p_3 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at early latent stage of T1D development with analogous values; § — $p_4 < 0.001$, compared with group of DAA+ children at the late latent stage of T1D development with analogous values.

In 295 (74.32%) DAA- children of group 4, HbA1c values were <6.1 and no symptoms of dysglycemia were recorded in any of its manifestations. The change in DAA titer by the moment of hyperglycemia onset was unidirectional in nature in all the children: autoantibodies to islet antigens were determined in increasing titer values.

Thus, it was found that the early stage of the preclinical period of T1D development is characterized by the presence of dysglycemia at the 2-hour point in 2.62% DAA+ children during the OGTT implementation. For some DAA+ children (5.47%), who were at the late stage of the preclinical period of T1D formation is characterized as well as the presence of postprandial hyperglycemia in OGTT – 9.8 ± 0.31 mmol/L, and dysglycemia in the form of impaired fasting glycemia – 6.31 ± 0.28 mmol/L ($p < 0.001$).

The content of C-peptide in DAA+ children at different stages of T1D development. Our studies have shown that there is a significant decrease in both basal and stimulated secretions of C-peptide in the group of DAA+ children, under the development of dysglycemia in the form of impaired postprandial glycemia at 2-hour point in OGTT, and impaired fasting glycemia (Table 2).

Оригінальні дослідження

Table 2. Content of basal and stimulated C-peptide (ng/ml) in DAA+ and DAA- children at different stages of T1D development (M±m)

Group	DAA+ or DAA-	Basal C-peptide, ng/ml	Stimulated C-peptide, ng/ml
1	DAA+ (n=25)	0.21±0.01 ^{*##}	0.45±0.08 ^{*##}
2	DAA+ (n=125)	0.92±0.02 ^{*#}	2.15±0.04 ^{*##}
3	DAA+ (n=12)	0.83±0.05 ^{*§}	1.13±0.06 ^{*#§}
4	DAA- (n=295)	1.24±0.04	3.12±0.06 [*]

Notes: * — $p_1 < 0.001$, compared with group of DAA+ children with analogous values (group 4); + — $p_2 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at preclinical stage of T1D development with analogous values (group 2); # — $p_3 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at early latent stage of T1D development (group 3); § — $p_5 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at the late latent stage of T1D development with analogous values (group 1).

In all DAA+ children in this group, T1D was debuted within 3 years. In this group of children, the values of basal C-peptide secretion were recorded at reduced levels long before T1D debut (Table 2).

Further studies showed that in the group DAA+ children, with no metabolic changes in carbohydrate metabolism, HbA1c < 6.1%, the average content of basal C-peptide was determined at the level of 0.92±0.02 ng/ml, and stimulated ones — at the level of 2.15±0.04 ng/ml ($p < 0.001$), which indicated its preservation. In group 3 of DAA+ children, at the early latent stage of T1D development, with HbA1c < 6.1 and dysglycemia in the form of borderline hyperglycemia at the end 2-hour point in OGTT and with T1D debut during the next 4-5 years, the average content of basal C-peptide was determined at the level of 0.83±0.05 ng/ml, stimulated ones — at the level of 1.13±0.06 ng/ml ($p < 0.05$), which indicated a slight decrease in β -cell secretory capacity. In DAA-children of group 4 with HbA1c < 6.1 and without dysglycemia in any manifestation, the secretory activity of β -cells was completely preserved, with the basal value being 1.24±0.04 ng/ml and stimulated — 3,120,06 ng/ml ($p < 0,05$) secretions of C-peptide showed complete preservation of secretory capacity of insulin-producing pancreatic β -cells and were almost completely consonant with basal 1,29±0,05 ng/ml and stimulated 3.94±0.09 ng/ml ($p < 0.001$) numbers of C-peptide secretion in children of control group (Fig. 7).

In the group of children with newly diagnosed T1D, the concentration of basal C-peptide in the blood was lower than the norm — 0.31±0.02 ng/ml, and the reserves of stimulated

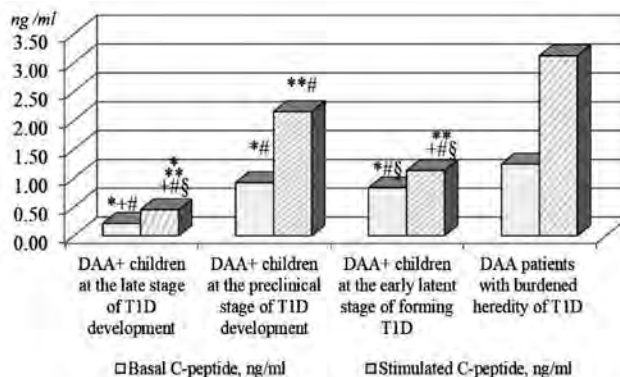


Fig. 7. Content of basal and stimulated C-peptide in DAA+ and DAA- children at different stages of T1D development (ng/ml): * — $p_1 < 0.001$, compared with group of DAA+ children with analogous values; + — $p_3 < 0.001$, compared with group of DAA+ children at early preclinical stage of T1D development with analogous values; # — $p_4 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at the early latent stage of T1D development with analogous values; § — $p_5 < 0.05$, compared with group of DAA+ children at early latent stage of T1D development with analogous values.

C-peptide were practically exhausted — 0.49±0.06 ng/ml ($p < 0.05$), which is absolutely pathognomonic for the clinical debut of T1D. Thus, the performed studies revealed a significant secretory range in the C-peptide content at the stages of progressive development of T1D. The secretory capacity of DAA+ children with metabolic markers of carbohydrate metabolism disorders were saved, but there is a tendency for their decline. Conversely, the results of our studies on the C-peptide content day before the debut and in the disease manifestation, make the fact indisputable and coincide with the data of other authors affirming that significantly reduced the C-peptide level — the result of prolonged autoimmune aggression aggression in time, which is ending allowing us to use the study of C-peptide level together with DAA, as a hormonal marker of T1D development in children and adolescents [21, 36].

Levels of different types of cytokines (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ , TNF α , IL-8, IL-16) in children blood at the preclinical and early clinical stages of T1D development. IL-1. A study of IL-1 α level in PB of DAA+ children revealed that the median (Me) of its content (9.16; 5.00-17.5 pg/ml) (Table 3) was more than twice that in DAA- children and children of control group. In children with T1D debut Me of IL-1 α content in the PB was also slightly elevated, but not to the extent that DAA+

children had. The content of IL-1 β in the PB serum was practically undetermined in all 4 groups of children examined. A more significant increase in the level of circulating IL-1 α at the preclinical stage compared to the clinical stage of T1D may be explained by the fact that the most active autoimmune process in IL occurs at the latent stage. As most β -cells are destructed, the autoimmune process gradually subsides, which is reflected in the reduction of IL-1 levels in many patients with already debuted T1D. M.J. Hussain et al. [37] when determining the IL-1 α content in children with newly diagnosed T1D a significant increase in its level in PB revealed. Higher IL-1 α levels were also observed in the pre-diabetes period in identical twins. In addition, children with diabetes and their sibs had a decrease in the IL-1 α production by PB mononuclear cells after their stimulation by mitogens in vitro. No such changes were observed in T1D with a long course and in T2D. It was somewhat surprising that IL-1 α , which has the most pronounced cytotoxic effect on IL in vitro, was not detected at all in the PB of the examined subjects.

Our studies of IL-1 α and IL-1 β in children with burned heredity at preclinical and early

clinical periods of T1D development confirm the data of M.J. Hussain [37], that there is a significant increase in the level of IL-1 α and not of IL-1 β in the PB at the latent and clinical stages of T1D. This opinion is confirmed by recent publications [38], which found similar changes in the level of IL-1 α and IL-1 β in the PB of healthy children and children with T1D.

IL-4. The content of IL-4 cytokine in the PB of children from control group ranged from 0 to 7.7 pg/ml (Me – 0.55; 0.00-3.00 pg/ml) (Table 3). Unlike DAA-, the IL-4 content in the PB of DAA+ children was not determined (Me – 0; 0.00-0.00 pg/ml), which made a high significant difference for the group of DAA-children ($p < 0.001$). The data obtained by us are confirmation of the point of view of other authors [39], that IL-4 plays a protective role in the human body by participating in mechanisms that impede the T1D development. In contrast to proinflammatory cytokines, the content of which is increased at different stages the autoimmune process, the level of IL-4 is sharply reduced and its overall decrease is often recorded, practically at zero values. Therefore, the practical absence of IL-4 cytokine in circulation of DAA+ children may serve as a marker that indicates the possibility of rapid development of the clinical debut of disease and provides an opportunity to conclude that there is a presence of preclinical stage of T1D development.

IL-6. The level of proinflammatory cytokine IL-6 in most DAA+ children (Table 3) was more elevated (fluctuations from 1.0 to 174.0 pg/ml) in the PB compared to DAA- children and those of control group, that coincides with data [38]. Moreover, in 10 DAA+ children, the IL-6 level in PB reached the significant values (from 11.00 to 174.00 pg/ml), and in three of them with particularly high levels of IL-6 in the PB (18.0; 22.0 and 174.0 pg/ml) over time a clinical debut of T1D with a more aggressive course than in other children with this disease was diagnosed. It is also important to emphasize that in three children with T1D, and quite high level of IL-6 in the PB (84.0-95.0 pg/ml), complications of inflammatory nature were appeared after 5-7 years. Thus, the data obtained demonstrate that the peak of the highest level of IL-6 in circulation was detected at the latent stage long before the clinical signs of the disease, which

Table 3. The level of different types of cytokines in the blood of children at preclinical and early clinical stages of T1D development (pg/ml)

Type of cytokines	Healthy children (n=155)	DAA- children (n=295)	DAA+ children (n=162)	DAA+ children with T1D debut (n=86)
IL-1 α , Me	3.7 (0.00-6.00)	2.85* (0.00-5.40)	9.16* ** (5.00-17.5)	4.00 (2.00-19.00)
IL-4, Me	0.55 (0.00-3.00)	0.00* (0.00-0.00)	0.00* ** (0.00-0.00)	0.00* (0.00-0.00)
IL-6, Me	0.00 (0.00-1.06)	1.50 (0.00-4.00)	2.50* ** (1.60-11.00)	1.00+ (0.60-2.00)
IL-10, Me	2.10 (0.50-3.00)	2.60 (1.40-5.50)	2.00* ** (1.50-5.00)	2.00 (1.50-3.00)
IFN γ , Me	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
TNF α , Me	0.75 (0.00-1.00)	2.00* (0.00-4.00)	3.50* (0.50-6.50)	1.55** (0.00-3.00)
IL-8, Me	0.00 (0.00-3.70)	0.00 (0.00-0.00)	23.00* ** (0.00-30.00)	6.50** (0.00-10.50)
IL-16, M \pm m	136.3 \pm 19.1	153.4 \pm 16.2	197.3 \pm 16.3* **	73.2 \pm 9.7* ***

Notes: * — $p_1 < 0.05$ compared with control group of children; ** — $p_2 < 0.05$ compared with group of DAA- children; * — $p_3 < 0.05$ compared with group of DAA+ children.

Оригінальні дослідження

is a reflection of the maximum intensity of the autoimmune process in IL and are confirmed by the work of a number of authors [40, 41].

IL-10. It was shown (Table 3) that Me of the IL-10 content in PB in all groups of examined children was not significantly different, although it was slightly lower in healthy, DAA- children and children with T1D compared to DAA+. However, in three DAA+ children the level of this cytokine in circulation ranged from 5.0 to 11.0 pg / ml, and in three patients with T1D – from 5.0 to 8.5 pg/ml. The results obtained are consistent with those of other authors [42], which in some children with T1D sometimes found increased levels of circulating IL-10. This has been confirmed in recent publications [38]. At the same time, it has been shown that mononuclear cells isolated from the PB of patients with T1D secrete less number of IL-10 than mononuclear cells of healthy individuals and that when incubated IL-10 with human IL in vitro, it has the ability to protect them from the destructive action of proinflammatory cytokines [43].

IFN γ . No significant changes in IFN γ content in PB of DAA+ children and patients with T1D were detected. In all four groups of examined children (Table 3), Me of IFN γ content in PB was zero. However, in 4 of DAA+ children, the increased level of IFN γ in PB ranged from 6.0 to 21.0 pg/ml. Its content was slightly increased in the PB (from 2.0 to 5.0 pg/ml), close to the possibilities of the method sensitivity was in 3 patients with T1D. According to the available data, IFN γ , especially in combination with IL-1 β and TNF α , causes a pronounced cytotoxic effect on human IL in vitro in tissue culture [43]. At the same time, the data on the level of IFN γ in PB of patients with T1D are extremely controversial. Some authors [44, 39] even report of a decrease of IFN γ content in PB of patients with T1D debut and in DAA+ children. However, recent publications indicate a devastating increase in IFN γ levels at the early clinical period of T1D development [45]. Thus, it can be assumed that the local increase of IFN γ content in IL does not exclude the simultaneous decrease of its concentration in PB. The increase in IFN γ content in PB was observed of some children at preclinical stage and T1D debut may be due not only to the autoimmune process in IL but also to other causes, in particular, manifest and early development of T1D complications.

TNF α . It was shown that Me of the content of cytokine TNF α in PB of DAA+ children significantly exceeds that of DAA- and children of control group (Table 3). In children with already manifested T1D, there was a decrease in Me of TNF α content compared with DAA+ children, although in 9 children it was elevated and in 3 of them it was 11.0-15 pg/ml, which is consistent with the data of other authors [38]. Thus, the obtained results indicate that in many children with the preclinical stage of T1D, an increased level of TNF α in PB is characteristic, reflecting the degree of aggressiveness of autoimmune destruction of β -cells in IL at the preclinical stage of T1D development. In some children with advanced disease, the decrease of TNF α in PB is explained by a decrease in autoimmune aggression [46].

IL-8. Studying proinflammatory α -chemokine IL-8 (Table 3) a marked increase of its content in PB was revealed in DAA+ children. Thus, in the 8 examined patients, IL-8 levels in the PB exceeded 20 pg/ml, whereas among DAA- children, IL-8 was detected in PB only in one child. In the control group of children, the content of IL-8 ranged from 1.6 to 10 pg/ml. In children with newly diagnosed T1D, the increase of IL-8 content in PB was in 6 children, Me of the content was 6.5 pg/ml, ie was significantly less than in DAA+ children. The data obtained are consistent with the limited data on this issue [47, 48], that the elevated level of IL-8 in PB is characteristic for many patients at the initial stage of T1D. At the same time, the data indicate that the highest content of chemoattractant IL-8 in PB is observed not only, but also in such purely inflammatory cytokines as IL-6 and TNF α at the latent stage of T1D development. This it allows us to predict that IL-8 is involved in the migration of autoreactive cells at the earliest stages of the autoimmune process development long before the clinical manifestation of disease, which promotes the migration of autoreactive lymphocytes from the blood to the focus of inflammation, that is, still in a practically «healthy» child. As the destruction of β -cells is finishing, a decrease of IL-8 level in circulation is noted.

IL-16. Pronounced statistically significant increase of IL-16 level was shown in the PB of DAA+ children (Table 3). In already developed T1D, the average content of IL-16 in the PB was reduced. The results obtained suggest that

at the latent stage of T1D development, that is, during the period of the most active destruction of β -cells, IL-16, like other types of chemokines, promotes the migration of autoreactive T cells in IL, where they, through proinflammatory cytokines, carry out the destruction and apoptosis of insulin-producing cells. When the intensity of the autoimmune process decreases, the concentration of IL-16 in the PB decreases below the norma and, accordingly, the chemotaxis of effector mononuclear cells in IL is weakened or terminated. Thus, for the first time it has been shown that IL-16, like other types of typical chemokines, is actively involved in the earliest stage of the autoimmune process development in IL, providing a foci of inflammation by antigen-dependent cells. As the inflammatory process attenuates, IL-16 level in the PB decreases as there is no need for its stimulating high content in blood circulation due to the total death of most β -cells. Thus, as can be seen from the above mentioned, the studies confirm the data of other authors that the level of most types of cytokines in the PB of both healthy and with T1D child has significant individual fluctuations caused by different biological purpose of different types of cytokines, their local and remote actions, as well as the complex relationships in the «cytokine network», i.e. when the neutralization is possible on the periphery or, conversely, an enhancement of the action of certain types of cytokines [2, 37]. At the same time, the studies have shown that many normoglycemic children with burdened heredity at the preclinical period of T1D development have a clear increase in such proinflammatory cytokines as IL-1 α , IL-6 and TNF α in the PB, which are markers of inflammation [49], and the decrease in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-4 involved in the protective mechanism for T1D [39]. In children with already clinically manifested T1D, a similar imbalance of cytokine content in the PB was observed, but the degree of its manifestation was less significant. The level of cytokines and chemokines in the PB of children with T1D is different depending on the dynamics of disease development. At the preclinical period, when the child is still «practically healthy», the most significant disturbance of the cytokine level occurs, reflecting the peak of autoimmune aggression, which attenuates as the destruction

of most β -cells, which leads to hypoinsulinemia and, therefore, is a reflection of the highest degree of autoimmune process intensity which results in total destruction of β -cells. The detected changes from the proinflammatory cytokines are consistent with the dynamics of changes in the level of chemoattractants IL-8 and IL-16, which carry out migration of autoreactive cells from circulation to IL, i.e., a sharp increase in the content of IL-8, IL-16 number at the latent period of T1D development and decrease of chemoattractant concentrations in the disease manifestation, which is confirmed by the works of other authors, in particular M. Baggiolini [50], who showed that the increase in chemokine levels occurs only at the preclinical stage of T1D development. The data obtained are also in line with the results of recent studies, which, using FACS analysis, revealed similar dynamic changes in the number of CD3 +, CD4 +, CD8 + T lymphocytes in the PB which are cell-producers of proinflammatory cytokines [51] in DAAb-positive children at preclinical and early clinical periods of disease [2]. These results may be useful in the development of novel specifically targeted methods of therapy and prophylaxis for T1D that block certain links of immune system involved, mainly through cytokines, in the destruction of insulin-producing cells.

Conclusions

1. It was found that the increased titer of DAA in 162 (35.45%) of 457 children with burdened heredity for not less than twofold determination of presence in them diabetes-associated autoantibodies, mainly GADA and IA-2A was noted, clinical debut of T1D was manifested in 86 (72.34%) of them in the period from 6 months to 16 years (27.4 ± 4.3 months).
2. It is determined that the most significant markers of T1D development are antibodies to the protein tyrosine phosphatase and antibodies to decarboxylase glutamic acid, which is confirmed by both the prevailing increase in the titers of IA-2A and GADA, and the dominant frequency of their combined occurrence.
3. In children with faster clinical manifestation of T1D and duration of preclinical stage of disease development less than 3 years, the prevalence

Оригінальні дослідження

of values of elevated titers of IA-2A and GADA is detected at both the early and final stages of the preclinical period of T1D development compared with similar indicators in patients with duration of T1D preclinical stage from 3 to 5 years and in patients with newly diagnosed T1D in which the latent stage of disease development lasted more than 5 and 10 years.

4. Analysis of the time of T1D manifestation in 86 patients with the presence of high titers of DAA established in 50.00% of them the clinical debut of T1D, which occurred within 3 years from the moment of the first determination of the increased titers of DAA, in 22.10% the onset of the disease was diagnosed in terms from 3 to 5 years after the inclusion of patients in the group of DAA+ children, in 16.27% the first diagnosed T1D was in 5 years after the initial detection of simultaneously increased titers of two from the three types of studied DAA in the blood of patients and in 11.63% of DAA+ children – in 10 years after the primary simultaneous detection of high values of IA-2A and GADA in the blood of DAA+ patients.
5. The early preclinical period of T1D development in children with the presence of increased titers of DAA was characterized by the presence of dysglycemia in the form of increased glycemia in 2 hours after the glucose tolerance test and a slight decrease in the secretion of stimulated C-peptide; in addition, in late preclinical period in DAA+ children dysglycemia was developed in the form of impaired fasting glycemia, as well as a decrease in both basal and stimulated secretion of C-peptide, indicating gradually decrease of potential secretory capacity of insulin-producing β -cells of the Langerhans islands at preclinical period of T1D development.
6. Development of T1D in DAA+ children is preceded by an increase in the level of proinflammatory cytokines IL-1 α , IL-6 and TNF α , chemokines IL-8 and chemoattractant IL-16, which positively correlates with increased titers of IA-2A and GADA, while reducing IL concentration in the PB was observed. These changes in indicators of immunity were less pronounced after the clinical debut of disease, confirming the pathogenetic key role of cytokines in the preclinical period of T1D pathogenesis.

References

1. Тронько МД. Досягнення та перспективи розвитку сучасної ендокринології в Україні (до 25-річчя НАМН України). Ендокринологія. 2019;23(1):5-15. (Tronko MD. Achievements and prospects of development of modern endocrinology in Ukraine (to the 25th anniversary of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine). Endokrynolohiya. 2019;23(1):5-15).
2. Зак КП, Тронько НД, Попова ВВ, Бутенко АК. Сахарный диабет. Иммунология. Цитокины. Київ: Книга-плюс, 2015;488 с. (Zak KP, Tronko ND, Popova VV, Butenko AK. Diabetes. Immunity. Cytokines. Kyiv: Knyha-plyus, 2015;488 p.).
3. Atkinson MA. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(11):a007641.
4. Atkinson MA. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: Why can't we prevent or reverse this disease. Diabetes. 2005;54(5):1253-63.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014;383(9911):69-82.
6. Bender Ch, Schlosser M, Christen U. GAD autoantibody affinity in schoolchildren from the general population. Diabetologia. 2014;57(9):1911-8.
7. He JS, Xie PS, Luo DS. Role of immune dysfunction in pathogenesis of type 1 diabetes mellitus in children. Asian Pacific J. Tropical Medicine. 2014;7(10):823-6.
8. Sherry NA, Tsai EB, Herold KC. Natural history of β -cell function in type 1 diabetes. Diabetes. 2005;54(Suppl 2):S32-9.
9. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP. A longitudinal study of GAD65 and ICA512 autoantibodies during the progression to type 1 diabetes in Diabetes Prevention Trial–Type 1 (DPT-1) participants. Diabetes Care. 2011;34(11):2435-7.
10. Bingley PJ. Interactions of age, islet cell antibodies, insulin autoantibodies, and first-phase insulin response in predicting risk of progression to IDDM in ICA+ relatives: the ICARUS data set. Islet Cell Antibody Register Users Study. Diabetes. 1996;45(12):1720-8.
11. Chmiel R, Giannopoulou EZ, Winkler Ch. Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening. Diabetologia. 2015;58(2):411-3.
12. Gabbay MAL, Sato MN, Duarte AJS, Dib SA. Serum titres of anti-glutamic acid decarboxylase-65 and anti-IA-2 autoantibodies are associated with different immunoregulatory milieu in newly diagnosed type 1 diabetes patients. Clin Exp Immunol. 2012;168(1):60-7.
13. Lebastchi J, Herold KC. Immunologic and metabolic biomarkers of β -cell destruction in the diagnosis of type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(6):a007708.
14. Pietropaolo M, Towns R, Eisenbarth GS. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(10):a012831.
15. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark Å. Autoantibodies in diabetes. Diabetes. 2005;54(Suppl 2):S52-61.
16. Schneider DA, von Herrath MG. Potential viral pathogenic mechanism in human type 1 diabetes. Diabetologia. 2014;57(10):2009-18.
17. Siljander HTA, Simell S, Hekkala A. Predictive characteristics of diabetes-associated autoantibodies among children with HLA-conferred disease susceptibility in the general population. Diabetes. 2009;58(12):2835-42.
18. Parikka V, Nantö-Salonen K, Saarinen M. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. Diabetologia. 2012;55(7):1926-36.
19. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. Diabetes Care. 2013;36(9):2615-20.
20. Standards of medical care in diabetes – 2015. Diabetes care. 2015;38(Suppl 1):S1-90.
21. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice

- Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(6):343-51.
22. Battaglia M, Atkinson MA. The streetlight effect in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(4):1081-90.
 23. Howson JMM, Stevens H, Smyth DJ. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes*. 2011;60(10):2635-44.
 24. Kukreja A, Cost G, Marker J. Multiple immuno-regulatory defects in type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2002;109(1):131-40.
 25. Pietropaolo M, Surhigh JM, Nelson PW, Eisenbarth GS. Primer: immunity and autoimmunity. *Diabetes*. 2008;57(11):2872-82.
 26. Salami F, Lee HS, Freyhult E, Elding Larsson H, Lernmark Å, Törn C; TEDDY Study Group. Reduction in white blood cell, neutrophil, and red blood cell counts related to sex, HLA, and islet autoantibodies in Swedish TEDDY Children at increased risk for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2018;67(11):2329-36.
 27. Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care*. 2012;35(3):465-70.
 28. Endesfelder D, Zu Castell W, Bonifacio E, Rewers M, Hagopian WA, She JX, et al. Time-resolved autoantibody profiling facilitates stratification of preclinical type 1 diabetes in children. *Diabetes*. 2019;68(1):119-30.
 29. Grubb AL, McDonald TJ, Rutters F, Donnelly LA, Hattersley AT, Oram RA, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can identify patients with GAD65 autoantibody-positive type 2 diabetes who rapidly progress to insulin therapy. *Diabetes Care*. 2019;42(2):208-14.
 30. Nathan BM, Boulware D, Geyer S. Dysglycemia and index 60 as prediagnostic end points for type 1 Diabetes Prevention Trials. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1494-9.
 31. Van Buecken DE, Greenbaum CJ. Residual C-peptide in type 1 diabetes: what do we really know? *Pediatr Diabetes*. 2014;15(2):84-90.
 32. Veijola R, Koskinen M, Helminen O, Hekkala A. Dysregulation of glucose metabolism in preclinical type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(Suppl 22):25-30.
 33. Agarwal T, Wherrett D. Dysglycemia to type 1 diabetes: evaluating the association of risk factors with disease progression. *Paediatrics Child Health*. 2017;22(Suppl 1):13.
 34. Mortensen HB, Swift PGF, Holl RW. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(4):218-26.
 35. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1603-7.
 36. Pinger CW, Entwistle KE, Bell TM. C-peptide replacement therapy in type 1 diabetes: are we in the trough of disillusionment? *Mol Biosyst*. 2017;13(8):1432-7.
 37. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia*. 1996;39(1):60-9.
 38. Jin-Shui He, Pu-Song Xie, Dao-Shu Luo. Role of immune dysfunction in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus in children. *Asian Pacific J Tropical Medicine*. 2014;8:23-6.
 39. Galassetti PR, Iwanaga K, Crisostomo M. Inflammatory cytokine, response factor and growth factor. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(1):16-24.
 40. Basu S, Larsson A, Vessby J. Type 1 diabetes is associated with increased cyclooxygenase – and cytokine-mediated inflammation. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1371-5.
 41. Gurgel-Convey E, Soura KLA, Elsner M, Lensen S. Effect of antiinflammatory cytokines on insulin-producing cells. *Diabetologia*. 2007;47(Suppl 1):460.
 42. Mysliwska J, Zorena K, Semetkowska-Jurkiewicz E. High levels of circulating interleukin-10 in diabetic nephropathy patients. *Eur Cytokine Netw*. 2005;16(2):117-22.
 43. Avanzini MA, Ciardelli L, Lenta E. IFN- γ low production capacity in type 1 diabetes mellitus patients at onset of disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(6):1-5.(313-7).
 44. Nakayama M, McDaniel K, Fitzgerald-Millera L. Regulatory vs. inflammatory cytokine T-cell responses to mutated insulin peptides in healthy and type 1 diabetic subjects. *PNAS*. 2015;112(14):4429-34.
 45. Donath MY, Storling J, Berchtold LA. Cytokines and β -cell biology: from concept to clinical translation. *Endocr Rev*. 2008;29:334-50.
 46. Hui-Chen Lo, Su-Chen Lin, Yu-Mei Wang. The relationship among serum cytokines, chemokine, nitric oxide, and leptin in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2004;37(8):666-72.
 47. Erbagci AB, Tarakcioglu M, Coskun Y. Mediators of inflammation in children with type 1 diabetes mellitus: cytokines in type 1 diabetic children. *Clin Biochem*. 2001;34(8):645-50.
 48. Schneider DA, von Herrath MG. Potential viral pathogenic mechanism in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(10):2009-18.
 49. Baggiolini M. Chemokines in pathology and medicine. *J Intern Med*. 2001;250:9100-4.
 50. Pietropaolo M, Surhigh JM, Nelson PW, Eisenbarth GS. Primer: immunity and autoimmunity. *Diabetes*. 2008; 57(11): 2872-82.

(Надійшла до редакції 16.08.2019 р.)

Алгоритм передклінічної діагностики цукрового діабету 1-го типу як підґрунтя для створення Реєстру ДААТ-позитивних дітей і підлітків України з прогнозованим розвитком захворювання

М.Д. Тронько, К.П. Зак, В.В. Попова

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

Резюме. Мета — встановлення механізмів розвитку цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) на ранній і пізній передклінічних стадіях формування захворювання в дітей і підлітків. **Матеріал і методи.** У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було ініційовано програму «Імунітет у передклінічний період розвитку ЦД1», на базі якої створено Реєстр маркерпозитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1, що налічує 612 дітей віком від 7 до 15 років з обтяженою спадковістю, в яких визначено титр діабетасоційованих автоантитіл (ДААТ), цитокінів, базальної та постпрандіальної глікемії й секреції С-пептиду на передклінічному та клінічних етапах розвитку ЦД1. **Результати.** Отримано нові дані, які дозволили суттєво доповнити існуючі уявлення про патогенез ЦД1. У результаті виконаного дослідження сформовано групу маркерпозитивних дітей з обтяженою спадковістю та прогнозованим ризиком розвитку захворювання. У 162 (35,45%) із 457 дітей з обтяженою спадковістю після щонайменше дворазового визначення ДААТ виявлено їх підвищений титр, переважно GADA та IA-2A, у 86 (53,08%) із них у термін від 6 міс. до 16 років (27,4 \pm 4,3 міс.) маніфестував ЦД1. Визначено формулу поєднаної наявності та значень одночасно підвищених титрів ДААТ до острівцевих автоантигенів, а саме IA-2A+GADA, що є предиктором як тривалості передклінічної стадії розвитку ЦД1, так і швидкості дебюту. Встановлено також порушення продукції цитокінів (підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 α , ІЛ-6 і ЧНПа, ІЛ-8 і ІЛ-16 з одночасним зниженням концентрації ІЛ-4

Оригінальні дослідження

у крові) як ключових чинників патогенезу ЦД1, що зумовлюють як швидкість дебюту ЦД1, так і агресивність його перебігу. Встановлено, що ранній передклінічний період розвитку ЦД1 у ДААт+ дітей характеризувався наявністю дисглікемії у вигляді підвищеної глікемії через 2 год після виконання тесту толерантності до глюкози та нерізким зниженням секреції стимульованого С-пептиду; крім того, у пізній передклінічний період у ДААт+ дітей приєднувалася дисглікемія у вигляді порушеної глікемії натще, а також знижувалася як базальна, так і стимульована секреція С-пептиду, що свідчить про виснаження потенційних можливостей β -клітин підшлункової залози. **Висновки.** На підставі виконаного клініко-імунологічного дослідження отримано нові дані про механізми розвитку ЦД1 на ранній і пізній передклінічних стадіях формування захворювання в дітей і підлітків, а саме: суттєві зміни вродженого та набутого імунітету, зсуви імунних, метаболічних і гормональних показників як на ранній, так і на пізніших передклінічних стадіях розвитку ЦД1. Ці зміни свідчать, що період хронологічно зростаючих послідовних поломок у різних ланках імунітету значно випереджає час клінічного дебюту ЦД1, і можуть бути використані як предиктори розвитку захворювання. Створено Реєстр маркер-позитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, діти та підлітки, діабетасоційовані аутоантитіла (ДААт), аутоантитіла до декарбоксілази глютамінової кислоти (GADA), аутоантитіла до протеїну тирозинфосфатази (IA-2A), цитокини, базальна та постпрандіальна глікемія, базальний і стимульований С-пептид.

Алгоритм доклінічної діагностики сахарного діабета 1-го типу як основа для створення Реєстра ДААт-позитивних дітей і підлітків України з прогнозованим розвитком захворювання

Н.Д. Тронько, К.П. Зак, В.В. Попова

ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ, Україна

Резюме. **Цель** — установление механизмов развития сахарного диабета 1-го типа (СД1) на ранней и поздней доклинических стадиях формирования заболевания у детей и подростков. **Материал и методы.** В ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» иницирована программа «Иммунитет в доклинический период развития СД1», на базе которой создан Реестр маркер-позитивных детей с прогнозируемым развитием СД1, который насчитывает 612 детей в возрасте от 7 до 15 лет с отягощенной наследственностью по СД, у которых определен титр диабетассоциированных аутоантител (ДААт), уровней цитокинов, показателей базальной и постпрандиальной

ной гликемии и секреции С-пептида на доклиническом и клинических этапах развития СД1. **Результаты.** Получены новые данные, которые позволили существенно дополнить существующие представления о патогенезе СД1. В результате выполненного исследования сформировано группу маркер-позитивных детей с отягощенной наследственностью и прогнозируемым развитием заболевания. У 162 (35,45%) из 457 детей с отягощенной наследственностью после не менее чем двукратного определения ДААт выявлен повышенный титр ДААт, преимущественно GADA и IA-2A, у 86 (53,08%) из них в течение периода от 6 мес. до 16 лет ($27,4 \pm 4,3$ мес.) манифестировал СД1. Определена формула сочетанной встречаемости и значений одновременно повышенных титров ДААт к островковым аутоантигенам, а именно IA-2A+GADA, которые являются предикторами как длительности доклинической стадии развития СД1, так и скорости дебюта. Установлено также нарушение продукции цитокинов (повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-6 и ФНО α , ИЛ-8 и ИЛ-16 при одновременном снижении концентрации ИЛ-4 в крови) как ключевых факторов патогенеза СД1, которые обуславливают как скорость дебюта СД1, так и агрессивность его течения. Установлено, что ранний доклинический период развития СД1 у ДААт-детей характеризуется наличием дисглікемії в виде повышения глікемії через 2 часа теста толерантності к глюкозе и нерезким снижением стимулированной секреции С-пептида; в поздний же доклинический период у ДААт+ детей дополнительно развивалась дисглікемія в виде нарушенной гликемии натощак, а также снижались как базальная, так и стимулированная секреция С-пептида, что свидетельствует о постепенно нарастающем снижении потенциальных секреторных возможностей β -клеток островков Лангерганса в доклинический период развития СД1. **Выводы.** Получены новые данные о механизмах развития СД1 на ранней и поздней доклинических стадиях формирования заболевания у детей и подростков, а именно: выявлены существенные изменения естественного и приобретенного иммунитета, иммунных, метаболіческих и гормональных показателей как на ранней, так и на более поздних доклинических стадиях развития СД1, которые свидетельствуют о том, что период хронологически нарастающих последовательных поломок в разных цепях иммунитета значительно опережает время клинического дебюта СД1, что может быть использовано в качестве предикторов развития заболевания. Создан Реестр маркер-позитивных детей с прогнозируемым развитием СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети и подростки, диабетассоциированные аутоантитела (ДААт), аутоантитела к декарбоксілазе глютамінової кислоти (GADA), аутоантитела к протеїну тирозинфосфатази (IA-2A), цитокини, базальная и постпрандиальная гликемия, базальный и стимулированный С-пептид.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.217

Стойкое снижение эндотелиальной десквамации у пациентов с сахарным диабетом

А.С. Кузнецова^{1,2},
А.И. Гоженко¹,
Е.С. Кузнецова^{1,2},
Л.М. Бобрик²,
С.Г. Кузнецов²

¹ ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса

² КУ «Одесский областной клинический медицинский центр»

Резюме. В статье представлены результаты клинического исследования особенностей повреждения эндотелия у пациентов с сахарным диабетом. **Цель работы** — определить характер и степень изменения десквамации эндотелия в результате нормализации гликемии и коррекции сопутствующей патологии у пациентов с СД 1-го и 2-го типов. **Материал и методы.** В исследовании принимали участие 50 пациентов с СД1 и СД2. Интенсивность десквамации эндотелия определяли по модифицированному методу J. Hladovec. **Результаты.** Исходно уровень эндотелиоцитемии у пациентов с СД составил 2530 ± 694 клеток/мл. Назначенная сахароснижающая терапия ассоциировалась с клинически значимым улучшением контроля гликемии — средний уровень HbA1c снизился с $8,42 \pm 0,2\%$ до $7,36 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$). Через 3 месяца от начала исследования уровень ЦЭК снизился на 32,57% со средним значением $1706 \pm 58,9$ клеток/мл ($p < 0,001$). Статистически значимой разницы по уровню эндотелиальной десквамации между пациентами с СД1 и СД2 не было на всех этапах исследования. **Выводы.** У пациентов с СД1 и СД2 наблюдается похожая картина эндотелиального повреждения. Улучшение гликемического контроля и комплексная терапия имеющихся осложнений СД приводит к значительному снижению эндотелиального повреждения у пациентов с СД1 и СД2, а значит, способствует протекции сосудов ($p < 0,001$).

Ключевые слова: сахарный диабет, десквамация эндотелия, диабетические микроангиопатии, циркулирующие эндотелиальные клетки.

Данная статья является фрагментом НИР «Исследование эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете, возможность и эффективность применения новой методики лече-

* Адреса для листування (Correspondence): ДП «Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту МОЗ України», вул. Канатна, 92, м. Одеса, 65039, Україна. E-mail: hanna.serg.kuznetsova@gmail.com

© А.С. Кузнецова, А.И. Гоженко, Е.С. Кузнецова, Л.М. Бобрик, С.Г. Кузнецов

ния сахарного диабета», № гос. регистрации 0118U001852.

Сахарный диабет (СД) является одной из самых серьезных научно-медицинских, социальных и экономических проблем в большинстве стран мира [1]. Мировая распространенность СД среди взрослого населения

Оригінальні дослідження

составляет до 10% и продолжает стабильно увеличиваться по всему миру. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество людей с СД с 1980 года увеличилось со 108 миллионов почти в четыре раза [2, 3].

Пациенты с диабетом подвержены высокому риску развития микро- и макрососудистых осложнений. Развитие микро- и макроангиопатий при СД начинается на уровне эндотелия, который первым подвергается влиянию нарушения обмена глюкозы, т.к. эндотелиоциты являются инсулиннезависимыми клетками. Конечные продукты гликирования белков, образующиеся в условиях гипергликемии, принимают участие в увеличении проницаемости клубочков, воспалении канальцев, что впоследствии приводит к диабетическим ангиопатиям [4].

Исследования последних лет существенно изменили представления о роли эндотелия сосудов в общем гомеостазе. С тех пор как в 1980 году была открыта способность эндотелия синтезировать оксид азота (NO), стало известно, что эндотелий отвечает за модулирование тонуса сосудов, транспорт веществ в клетки сосудистой стенки, участвует в регуляции поддержания агрегатного состояния крови, проницаемости кровеносных сосудов, ангиогенезе, формировании внеклеточного матрикса, обеспечивает трофическую и защитную функции по отношению к другим слоям сосудистой стенки и многое другое [5, 6].

Длительное воздействие гипергликемии в настоящее время признано одним из основных факторов патогенеза эндотелиальной дисфункции (ЭД) и, как следствие, диабетических сосудистых осложнений [7]. Диабетические ангиопатии ассоциированы прежде всего с усилением ферментативного и неферментативного гликирования белков и липидов, активацией протеинкиназы C, образованием реактивных форм кислорода, фосфорилированием серина, а также увеличением либо уменьшением экспрессии многих генов [1, 6].

Вместе с тем биохимические и клеточные связи между повышенным уровнем глюкозы в крови и структурно-функциональными нарушениями эндотелия остаются в полном объеме нераскрытыми. Маркером повреждения и нарушения целостности эндотелиального монослоя является определение десквами-

рованных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), уровень которых отражает процесс апоптоза и некроза в эндотелии [8].

Цель работы — определить характер и степень изменения десквамации эндотелия в результате нормализации гликемии и коррекции сопутствующей патологии у пациентов с СД 1-го и 2-го типов.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 50 пациентов с СД 1-го (n=11) и 2-го типов (n=39), находившихся на стационарном лечении в КП «Одесский областной клинический медицинский центр» с апреля по декабрь 2018 года.

Верификацию диагнозов проводили согласно приказам МЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г. и № 1118 от 21.12.2012 г. Диагноз СД1 верифицировали согласно диагностическим критериям American Diabetes Association (ADA) 2016 г. и унифицированному клиническому протоколу первичной, экстренной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Сахарный диабет 1-го типа у молодых людей и взрослых» № 1021 от 29.12.2014 г.

ЭД определяли по интенсивности десквамации эндотелия по модифицированному методу J. Hladovec [10]. Морфологическая картина ЦЭК полиморфна и представлена целыми клетками с мелко-глыбчатым распадом ядерных структур, безъядерными эндотелиоцитами, подвергающимися фрагментации, а также отдельно лежащими фрагментами — апоптотическими тельцами, ограниченными плазматической мембраной. В связи с данными особенностями определяли количество ЦЭК на 3 стадиях распада — на начальной, стадии выраженных изменений и конечной стадии [11].

Статистическую обработку и визуализацию данных проводили при помощи программы Plotus, разработанной сотрудниками отдела общей и молекулярной патофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины [9]. Для описания количественных данных использовали средние значения (M) и их стандартные отклонения (SD), качественные — проценты, а для сравнения групповых средних данные представляли как

М и стандартная ошибка среднего (SEM). Для оценки гомогенности дисперсий использовали критерий Левена, анализ на нормальность распределения проводили с помощью критерия Д'Агостино – Пирсона. Связи и наличие корреляции между изучаемыми параметрами определяли при помощи коэффициента корреляции Пирсона (r). Коэффициент корреляции в диапазоне $0,5 \leq |r| < 1$ указывает на сильную корреляционную связь, $0,3 \leq |r| < 0,5$ – на связь средней силы, $0 < |r| < 0,3$ – на слабую корреляционную связь. Разницу между группами определяли при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с СД было 25 (50,0%) мужчин и 25 (50,0%) женщин. Средний возраст пациентов составил $56,32 \pm 12,4$ года, длительность СД – $10,3 \pm 7,3$ года. Пациенты с СД1 болели в среднем $6,81 \pm 5,11$ года, у пациентов с СД2 заболевание продолжалось в среднем $11,28 \pm 7,6$ года.

Исходные параметры пациентов в зависимости от типа СД, которые принимались во внимание при назначении новой тактики сахароснижающей терапии и лекарственных средств для коррекции сопутствующей патологии и диабетических осложнений, приведены в **табл. 1**.

Существенных различий между группами не выявлено почти по всем показателям, кроме уровней АЛТ, АСТ, мочевины, СКФ и триглицеридов.

Исходно в группе пациентов с СД1 уровень ЦЭК находился в диапазоне 1300-3900 клеток/мл и в среднем составил $2745,45 \pm 704,7$ клеток/мл. У пациентов с СД2 концентрация ЦЭК составляла от 1200-4600 клеток/мл со средним значением $2469,23 \pm 687,9$ клеток/мл.

Ранее нами было показано [6], что среди лиц, не страдающих эндокринной и сердечно-сосудистой патологией, сопоставимых по возрасту и полу, уровень эндотелиоцитемии в среднем составляет $1350 \pm 457,1$ клеток/мл, что значительно ниже по сравнению с результатами обследуемых пациентов ($p < 0,001$).

Данные об уровнях и распределения ЦЭК среди пациентов с СД1 и СД2 представлены на **рис. 1**.

Таблица 1. Характеристики пациентов в зависимости от типа сахарного диабета (M±SD)

Характеристика	СД1 (n=11)	СД2 (n=39)
Гемоглобин, г/л	149,54±16,1	148,02±14,4
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,77±0,3	4,7±0,3
Цветной показатель	0,93±0,04	0,94±0,03
Билирубин, мкмоль/л	17,45±6,8	13,43±4,0
АЛТ, Ед/л	55,36±70,65*	29,92±15,3*
АСТ, Ед/л	79,09±143,3*	35,74±17,3*
Тимолова проб, Ед	2,37±1,9	2,56±1,84
α -амилаза, Ед/л	37,36±11,1	44,3±26,7
Общий белок, г/л	70,27±7,0	74,43±5,7
Мочевина, ммоль/л	4,53±1,5*	6,2±1,8*
Креатинин, ммоль/л	81,81±13,7	94,17±21,0
СКФ, мл/мин/1,73м ²	89,85±17,87	68,46±16,3
Гликемия натощак, ммоль/л	13,26±2,6	13,85±3,7
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	14,22±3,9	14,73±4,7
Фруктозамин, ммоль/л	4,45±1,0	4,49±1,0
HbA1c, %	8,29±1,1	8,45±1,3
Общий холестерин, ммоль/л	5,21±1,25	6,19±2,5
ЛПВП, ммоль/л	1,46±0,5	1,18±0,3
ЛПНП, ммоль/л	0,65±0,3	1,27±0,8
ЛПОНП, ммоль/л	3,15±1,4	3,63±2,2
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,8*	2,91±1,8*
КА, ммоль/л	3,1±2,5	4,96±4,8
САТ, мм рт. ст.	121,36±8,6	130,51±17,12
ДАТ, мм рт. ст.	75±7,4	75,21±9,8
Пульс, уд/мин	74,72±14,8	77,84±12,6
Альбумин в моче, г/л	0,03±0,04	0,07±0,08

Примечание: * — разница достоверна по критерию Фишера F ($p < 0,05$).

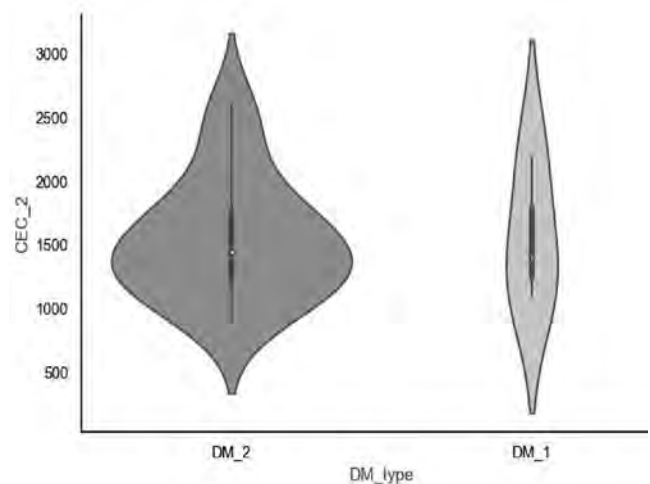


Рис. 1. Исходная концентрация ЦЭК у пациентов с СД1 и СД2: данные представлены как медиана, интерквартильные диапазоны с графиком плотности распределения.

Оригинальні дослідження

Необходимо отметить, что, несмотря на различия в этиологии и особенностях течения СД1 и СД2, не найдено существенных различий между степенью эндотелиальной дисквации и типом диабета.

Был проанализирован уровень циркулирующих в крови десквамированных клеток с учетом стадии распада эндотелиоцитов. У пациентов с СД количество ЦЭК, находившихся в начальной стадии распада, составило 12,9% при среднем уровне эндотелиоцитемии $328 \pm 214,7$ клеток/мл. На второй стадии распада количество ЦЭК составляло 70,6% при средней концентрации $1788 \pm 470,1$ клеток/мл. Десквамированных эндотелиоцитов, находившихся на конечной стадии распада, в плазме крови было в среднем 16,4% при уровне эндотелиоцитемии $416 \pm 197,2$ клеток/мл. Данные по ЦЭК в зависимости от стадии распада приведены в **табл. 2**. Группы были сопоставимы по соотношению общего количества ЦЭК и ЦЭК на разных стадиях распада.

Установлено наличие статистически значимых положительных связей между всеми параметрами эндотелиальной дисквации. Корреляционные связи наибольшей силы определялись между общим уровнем ЦЭК и количеством ЦЭК на начальной стадии ($r=0,71$; $p<0,001$), общим уровнем эндотелиоцитемии и концентрацией ЦЭК на стадии выраженных изменений ($r=0,9$; $p<0,001$), содержанием ЦЭК в крови на начальной стадии и стадии выраженных изменений ($r=0,76$; $p<0,001$).

У пациентов на фоне предыдущей сахароснижающей терапии целевой уровень HbA1c не был достигнут, или контроль гликемии был утрачен в связи с прогрессирующим характером СД. Все пациенты с СД1 получили инсулинотерапию по базисно-болюсной схеме в виде комбинации продленного аналога инсулина гларгин Айлар® и человеческого инсулина короткого действия Фармасулин®Н.

Пациентов с СД2 переводили с предыдущей терапии на аналог инсулина гларгин Айлар® и комбинацию пероральных сахароснижающих препаратов в составе метформина, глимепераида±воглибоза по согласованному решению врача и пациента и в соответствии с инструкцией по применению препаратов.

Назначенная сахароснижающая терапия ассоциировалась с клинически значимым улучшением контроля гликемии. По завершению

3-месячного применения данной сахароснижающей терапии у пациентов с СД ($n=50$) средний уровень HbA1c снизился с $8,42 \pm 0,2\%$ до $7,36 \pm 0,3\%$, что соответствует значимой разнице в $-1,05 \pm 0,2\%$ ($p<0,001$). Динамика гликемии по группам представлена на **рис. 2**.

У пациентов с СД отмечено значимое ($p<0,001$) снижение степени дисквации эндотелия как через 11 дней после стационарного лечения, так и через 3 месяца (**рис. 3**).

Уровень эндотелиоцитемии через 3 месяца от начала данного исследования представлен в **табл. 3**.

Таблица 2. Исходные показатели эндотелиоцитемии у пациентов с СД, клеток/мл ($M \pm SEM$)

Показатель	Всего ($n=50$)	СД1 ($n=11$)	СД2 ($n=39$)
$\Sigma_{\text{цэк}}$	2530 ± 694	$2745,4 \pm 704,7$	$2469,23 \pm 687,9$
S_1	$328 \pm 214,7$	$409 \pm 175,8$	$305,1 \pm 221,1$
S_2	$1788 \pm 470,1$	$1918,1 \pm 511,5$	$1751,2 \pm 458,1$
S_3	$416 \pm 197,2$	$418,1 \pm 147$	$415,3 \pm 210,9$

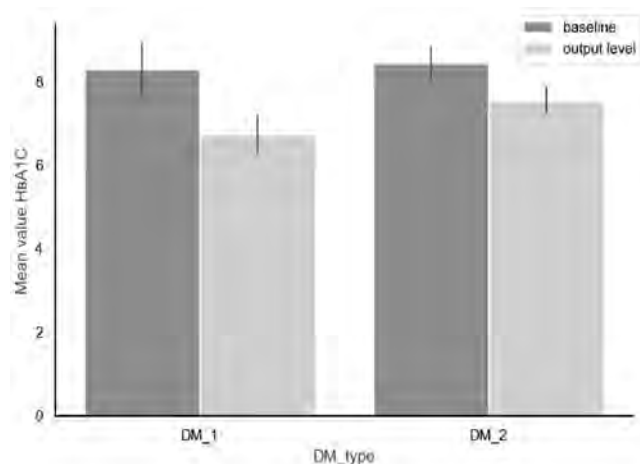


Рис. 2. Показатели HbA1c в зависимости от типа СД до и после лечения ($M \pm SEM$).

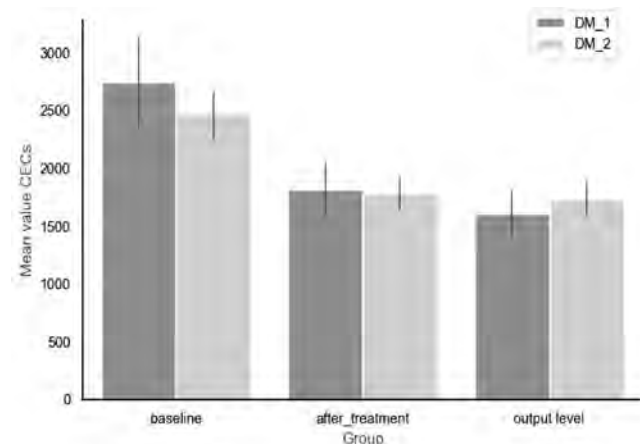


Рис. 3. Динамика уровней ЦЭК за период исследования в зависимости от типа СД ($M \pm SEM$).

Таблиця 3. Заключительний рівень ЦЭК в залежності
от типа СД, клеток/мл (M±SEM)

Показатель	Всего (n=50)	СД1 (n=11)	СД2 (n=39)
$\Sigma_{цэк}$	1706±58,9	1609,09±124,4	1733,33±67,6
S ₁	190±17,1	163,63±28,8	197,43±20,3
S ₂	1186±56	1145,45±119	1197,43±64,4
S ₃	302±20,9	281,81±61,1	307,69±21,4

Статистически значимой разницы по показателям эндотелиального повреждения и через 3 месяца от начала исследования между группами пациентов с СД1 и СД2 не выявлено.

Выводы

1. Определение степени повреждения эндотелия является информативным исследованием, позволяющим путем анализа общего уровня циркулирующих эндотелиальных клеток и уровня эндотелиоцитов на разных стадиях распада прогнозировать формирование и прогрессирование сосудистых осложнений СД, вовремя их выявлять и корректировать назначенную терапию с целью предотвращения дальнейшего развития сердечно-сосудистых осложнений СД.
2. Несмотря на различия в этиологии и особенностях патогенеза СД1 и СД2, у пациентов наблюдается похожая картина эндотелиального повреждения.
3. Улучшение гликемического контроля и комплексная терапия имеющихся осложнений СД приводит к значительному ($p < 0,001$) снижению эндотелиального повреждения у пациентов с СД1 и СД2, а значит, способствует протекции сосудов.
4. На основании полученных данных предлагается проводить определение концентрации циркулирующих эндотелиальных клеток в качестве независимого маркера эндотелиальной дисфункции у больных СД1 и СД2 в динамике.

Конфликт интересов: осуществлялась спонсорская поддержка исследований ПАТ «ФАРМАК».

Список использованной литературы

1. Saeedi Borujeni MJ, Esfandiary E, Taheripak G, Codoñer-Franch P, Alonso-Iglesias E, Mirzaei H. Molecular aspects of diabetes mellitus: Resistin, microRNA, and exosome. *J Cell Biochem.* 2018; 119(2): 1257-72.
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. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsov SH, Kuznetsova KS, Byts TM. The number of circulating endotheliocytes in the blood plasma of the patients with diabetes mellitus increases *Pharmacologyonline*, 2017; 3: 23-6.
4. Omidian M, Abshirini M, Djalali M, Omidian P, Zarei M, Hasani H, Djalali M. The effects of vitamin D supplementation on serum levels and gene expression of some inflammatory and endothelial biomarkers in patients with type-2 diabetes mellitus: a study protocol for a randomized double-blind controlled trial. *IOSR J Pharmacy (IOSRPHR)*, 2019; 9(1): 06-11.
5. Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Byts TM, Bobryk LM, Kuznetsova OM, Gozhenko AI. Mechanisms of regeneration of the endothelium at diabetes mellitus. *Endokrinolohiya.* 2018; 23(4): 384-90.
6. Кузнецова АС, Гоженко АИ, Кузнецова ЕС, Шухтин ВВ, Кузнецова ЕН, Кузнецов СГ. Эндотелий. Физиология и патология: монография. Одесса: «Феникс», 2018. 284 с. (Kuznetsova AS, Gozhenko AI, Byts TM, Bobryk LM, Kuznetsova OM, Kuznetsova SG. Endothelium. Physiology and pathology: monograph. Odessa: Phoenix, 2018. 284 p.)
7. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС, Быць ТН, Сусли А.Б. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики. *Эндокринология.* 2017; 22 (2): 171-81. (Gozhenko AI, Kuznetsova AS, Kuznetsova ES, Byts TN, Susla AB. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. Report I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods. *Endokrinologiya.* 2017; 22 (2): 171-81).
8. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС, Кузнецова ЕН, Быць ТН, Жуков В. Морфо-функциональные основы эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. *J Educ, Health and Sport.* 2017; 7(6): 516-24. (Gozhenko AI, Kuznetsova AS, Kuznetsova YeS, Kuznetsova YeN, Byts TN, Zhukov V. Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Educ, Health and Sport.* 2017;7(6):516-24).
9. <https://www.plotus.xyz/> Программа анализа и визуализации данных.
10. Шафран ЛМ, Третьякова ОВ, Потапов ЄА, винахідники; Шафран ЛМ, Третьякова ОВ, Потапов ЄА, патентовласники. Спосіб визначення ендотеліальної дисфункції. Патент України № 125773. 2018 трав. 25.
11. Кузнецова АС, Кузнецова ЕС, Быць ТН, Кузнецова ЕН, Демидов СМ, Поветкина ТН, Гоженко АИ. Характеристики эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2018; 2(52): 116-22. (Kuznetsova AS, Kuznetsova YES, Byts' TN, Kuznetsova YeN, Demidov SM, Povetkina TN, Gozhenko AI. Characteristics of endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Aktual'nyye problemy transportnoy meditsiny.* 2018; 2(52): 116-22).

(Надійшла до редакції 04.08.2019 р.)

Стійке зниження ендотеліальної десквамації в пацієнтів із цукровим діабетом

Г.С. Кузнецова^{1,2}, А.І. Гоженко¹, К.С. Кузнецова^{1,2}, Л.М. Бобрик², С.Г. Кузнецов²

¹ДП «Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, Україна

²КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр»

Резюме. У статті наведено результати клінічного дослідження особливостей пошкодження ендотелію в пацієнтів із цукровим діабетом. **Мета роботи** — визначити характер і ступінь змін десквамації ендотелію внаслідок нормалізації глікемії та корекції

Оригінальні дослідження

супутньої патології в пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів. **Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 50 пацієнтів із ЦД1 і ЦД2. Інтенсивність десквамації ендотелію визначали за модифікованим методом J. Hladovec. **Результати.** Вихідний показник ендотеліоцитемії в пацієнтів із ЦД становив 2530 ± 694 клітин/мл. Призначена цукрознижувальна терапія асоціювалася з клінічно значущим поліпшенням контролю глікемії — середній рівень HbA1c знизився з $8,42 \pm 0,2\%$ до $7,36 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$). Через 3 місяці від початку дослідження рівень ЦЕК знизився на 32,57% із середнім значенням $1706 \pm 58,9$ клітин/мл ($p < 0,001$). Значущої різниці в показниках ендотеліальної десквамації між пацієнтами із ЦД1 і ЦД2 не було на всіх етапах дослідження. **Висновки.** У пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 типів спостерігається схожа картина ендотеліального ушкодження. Поліпшення глікемічного контролю та комплексна терапія наявних ускладнень ЦД приводить до значного зниження ($p < 0,001$) ендотеліального пошкодження в пацієнтів із ЦД1 і ЦД2, а отже, сприяє протекції судин.

Ключові слова: цукровий діабет, десквамація ендотелію, діабетичні мікроангіопатії, циркулюючі ендотеліальні клітини.

Persistent reduction of endothelial desquamation in patients with diabetes mellitus

H.S. Kuznetsova^{1,2}, A.I. Gozhenko¹, K.S. Kuznetsova^{1,2},
L.M. Bobryk², S.H. Kuznetsov²

¹State Enterprise «Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine of Ministry of Health of Ukraine», Odesa, Ukraine

²ME «Odessa Regional Clinical Medical Center», Odessa, Ukraine

Abstract. The results of a clinical study of endothelial damage in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM) are presented in the article. **Aim** — is to determine the nature and changes in the endothelial desquamation due to normalization of glycemia and the correction of concomitant pathology in patients with type 1 and 2 diabetes. **Material and methods.** 50 patients with type 1 and type 2 DM were involved in the study. Endothelial desquamation intensity was determined by modified Hladovec J. method. **Results.** Initially, the level of was 2530 ± 694 cells/ml endotheliocytosis in patients with diabetes. Prescribed hypoglycemic therapy was associated with a clinically significant improvement of glycemic control — the average HbA1c level decreased from $8.42 \pm 0.2\%$ to $7.36 \pm 0.3\%$ ($p < 0.001$). In three months from the beginning of the study, the level of circulating endothelial cells was established to be 32.57% lower with an average mean of 1706 ± 58.9 cells/ml ($p < 0.001$). The statistically significant difference in the level of endothelial desquamation between patients with type 1 and type 2 DM was not detected at all stages of the study. **Conclusion.** Patients with type 1 and type 2 DM have a similar pattern of endothelial damage. Improvement of glycemic control and complex therapy of existing diabetic complications leads to a significant reduction ($p < 0.001$) in endothelial damage in patients with type 1 and 2 DM, and, therefore, contributes to the protection of blood vessels.

Keywords: diabetes mellitus, endothelial desquamation, diabetic microangiopathy, circulating endothelial cells.

СИСТЕМА MINIMED™ 640G З ТЕХНОЛОГІЄЮ SMARTGUARD™

НАДАЄ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ УПЕВНЕНОСТІ, ЩОБ ВОНИ МОГЛИ ЗОСЕРЕДИТИСЯ НА СВОЇЙ ДІЯЛЬНОСТІ ЗАМІСТЬ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ЕПІЗОДІВ

Датчик Guardian™ Sensor 3

Наш найбільш точний⁴ датчик лежить в основі нашої ексклюзивної технології SmartGuard™ для сприяння зменшенню частоти гіпоглікемічних епізодів¹



suspends insulin
if glucose is
near low limit



Інсулінова помпа
MiniMed™ 640G

CONTOUR® NEXT LINK 2.4 глюкометр для визначення рівня глюкози в крові

Єдиний глюкометр із безпроводним з'єднанням з інсуліновою помпою MiniMed™ 640G для високоточного калібрування датчика⁶



Набір для інфузій MiniMed™ Quick-set™

Компанія «Медтронік» пропонує широкий вибір наборів для інфузій, щоб Ви могли обрати найкращий для Вашого комфорту та безпеки



Програмне забезпечення CareLink™

Завантажте програмне забезпечення CareLink™, щоб зручно відстежувати свої показники рівня глюкози в крові та віддалено відправляти цю інформацію своєму лікареві



Офіційний представник Медтронік в Україні
ТОВ «МЕД ЕК СЕРВІС»
м. Київ 01032, вул. Симона Петлюри, 2/4, оф. 34-35
тел/факс: (044) 235-95-33
тел: (044) 545-77-05
тел: (044) 585-38-42
e-mail: info_mes@ukr.net
www.mes.kiev.ua
www.pump-ukraine.com.ua
Безкоштовна лінія підтримки 080501420 (n-n 9:00 -18:00)

1. Abraham MB, et al. Diabetes Care 2018 Feb; 41(2):303-310
2. Fidler, C. et al. J Med Econ. 2011;14(5):646-655.
3. Неопубліковані дані, серпень 2016 р. Опитування, проведене компанією «Медтронік» у Німеччині, США, Швеції та Нідерландах (n= 1,027).
4. Christiansen M et al. Diabetes Technol Ther. 2017; 19(9): 1-11
5. Звіт з ефективності датчика Guardian Sensor 3; 6026113-25A1_A 2016-10
6. Bailey T, et al. Clin Chim Acta 2015;448:139-145

Детальна інформація щодо інструкції для застосування, показань, протипоказань, попереджень, застережень та потенційних побічних ефектів наведена в інструкції до пристрою. Додаткову інформацію можна отримати у Вашого місцевого представника компанії «Медтронік».

Повну інформацію можна знайти на сайті www.medtronicdiabetes.com/important-safety-information.

© 2018 Medtronic. Всі права захищено. Medtronic, логотип Medtronic logo та Further, Together є торговими марками компанії «Медтронік». Всі інші бренди є торговими марками компанії «Медтронік». Ascensia, логотип Ascensia Diabetes Care та Contour є торговими марками та/або зареєстрованими торговими марками компанії Ascensia Diabetes Care.



ВИЙДИ З ТІНІ ДІАБЕТУ



Реєстраційне посвідчення: № UA/16294/01/01. **Склад:** діюча речовина: метилкобаламін (methylcobalamin); 1 таблетка містить метилкобаламіну 500 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Периферична нейропатія. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до метилкобаламіну або до інших компонентів препарату. Еритремія, еритроцитоз. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне призначення з фолієвою кислотою покращує всмоктування та засвоєння метилкобаламіну. Не слід призначати одночасно інші препарати, які містять вітамін B₁₂. **Особливості застосування.** Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із проявами алергії, захворюваннями печінки в анамнезі. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально дорослим. Рекомендована добова доза становить 1500 мкг (3 таблетки), яку розділяють на три прийоми. **Діти.** Застосування препарату протипоказано дітям (віком до 18 років). **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея. З боку центральної нервової системи: подразливість, головний біль, запаморочення.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.223

Ефективність використання метилкобаламіну в комплексному лікуванні діабетичної периферичної нейропатії

Л.К. Соколова,
Ю.Б. Бельчіна,
О.Є. Озерянська,
С.А. Черв'якова,
М.Д. Тронько

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

Резюме. Діабетична нейропатія — найбільш часте ускладнення ЦД, що трапляється в 30-90% пацієнтів. Актуальність дослідження зумовлено поширеністю діабетичної нейропатії, а також оцінкою ефективності використання метильованої форми вітаміну B_{12} у лікуванні пацієнтів із ЦД. **Метою** даного дослідження було визначення ефективності метилкобаламіну (препарат Діакобал, «Кусум Фарм») у комплексному лікуванні пацієнтів із ЦД, ускладненим діабетичною периферичною нейропатією (ДПН). **Матеріал і методи.** Дослідження проведено простим відкритим методом. Для скринінгу та визначення вираженості симптомів ДПН використовували Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), шкалу неврологічних симптомів (Neurological Symptoms Score, NSS), Європейський опитувальник оцінки якості життя (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D). Неврологічне обстеження пацієнтів включало оцінку різних видів чутливості (больової, тактильної, вібраційної, холодової, теплової, пропріоцептивної, відчуття тиску). Усім пацієнтам визначали рівень у крові вітаміну B_{12} (ціанкобаламіну). Пацієнтам із ДПН, незалежно від показників вмісту вітаміну B_{12} , до схеми традиційного лікування ДПН додавали Діакобал. **Результати.** Показано, що ДПН є поширеним ускладненням ЦД — за суб'єктивними характеристиками (шкали MNSI та NSS) її симптоми виявлено у 84,3% випадків серед пацієнтів із ЦД. Суб'єктивних шкал, таких як EQ-5D, MNSI, NSS, недостатньо для оцінки наявності та ступеня полінейропатії у хворих на ЦД. Дані цих шкал не корелюють із результатами фізичального обстеження, але можуть застосовуватися як допоміжний метод для аналізу суб'єктивних симптомів пацієнта. Неврологічне обстеження рекомендовано пацієнтам із ЦД незалежно від того, чи пред'являють вони активні скарги. ДПН виявлено в 64,8% випадків серед пацієнтів із ЦД за об'єктивними критеріями діагностики та визначенням різних видів чутливості (больової, тактильної, вібраційної, холодової, теплової, пропріоцептивної, відчуття тиску). Визначення рівня ціанкобаламіну має використовуватися в комплексі з визначенням гомоцистеїну та фолієвої кислоти. **Висновок.** Застосування метилкобаламіну (препарат Діакобал у добовій дозі 1500 мкг протягом 3 місяців) у комплексному лікуванні діабетичної нейропатії в пацієнтів із ЦД є ефективним і безпечним, сприяє усуненню проявів діабетичної нейропатії та поліпшенню якості життя пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична периферична нейропатія, вітамін B_{12} , діагностика, лікування.

* 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

Сьогодні цукровий діабет (ЦД) вважають глобальною проблемою сучасної медицини, за соціо-економічним значенням він посідає третє місце після серцево-судинних та онкологічних хвороб. Швидкий розвиток і прогресування ускладнень є провідними чинниками ранньої інвалідації, зниження якості життя та високої смертності хворих на ЦД.

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) – найчастіше ускладнення ЦД, що розвивається в 30-90% пацієнтів. Імовірність розвитку даного ускладнення підвищується зі збільшенням тривалості та тяжкості захворювання [1]. Крім того, ДН суттєво знижує якісні показники життя пацієнта, провокує швидку інвалідацію, значно погіршує фізичне, психічне та соціальне здоров'я [2-4]. У пацієнтів із ЦД 1-го типу клінічні прояви діабетичної полінейропатії зазвичай виявляються через п'ять років після маніфестації захворювання, у хворих на ЦД 2-го типу – одночасно з діагностуванням захворювання [4-7].

Морфологічні зміни нервової тканини у хворих на ЦД є досить специфічними та відзначаються в усіх відділах центральної, периферичної та вегетативної нервової системи. Вони характеризуються зменшенням числа аксонів у нервових стовбурах. Спочатку уражаються тонші, безмієлінові волокна, у подальшому відбуваються витончення та демієлінізація нервових волокон, пошкодження шваннівських клітин до цілковитої їх дегенерації. Усе це призводить до денервації тканин. Причому дегенеративні зміни відбуваються і в нервових гангліях, унаслідок чого зменшується число клітинних структур [8, 9].

Актуальність даного дослідження зумовлено активною дискусією щодо спричиненого використання метформіну дефіциту вітаміну B_{12} , поширеності діабетичної нейропатії, а також необхідністю оцінки ефективності використання метильованої форми вітаміну B_{12} (метилкобаламіну) у лікуванні пацієнтів із ЦД.

Загальновідомо, що метформін є препаратом першої лінії в лікуванні ЦД 2-го типу. У низці великих досліджень доведено зв'язок дефіциту вітаміну B_{12} із тривалим прийманням метформіну. Зокрема, програма профілактики діабету Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DDPOS) є одним із найбільших і триваліших досліджень із застосування метформіну. Новий аналіз результатів DDPOS присвячено вивченню рівнів вітаміну B_{12} у пацієнтів із переддіабетом,

які двічі на день приймали 850 мг метформіну, порівняно з показниками тих, хто приймав плацебо. Результати дослідження показали, що використання метформіну підвищує ризик гіповітамінозу B_{12} . На 5-й рік приймання рівень ціанкобаламіну виявився зниженим у 5,3% випадків, на 13-й рік нестачу цього вітаміну було виявлено в 9,2% випадків серед учасників дослідження.

Вважається, що метформін погіршує всмоктування вітаміну B_{12} у кишечнику, пригнічуючи чинник Касла. Крім того, даними дослідження DDPOS показано, що на тлі приймання цього препарату підвищується рівень гомоцистеїну, маркера серцево-судинного ризику. Інші праці продемонстрували, що навіть 3 місяці використання метформіну можуть вплинути на концентрацію ціанкобаламіну в організмі. Виявилося, що вираженість дефіциту вітаміну B_{12} залежить від дози метформіну, причому цей ефект проявляється на тлі як тривалого (3 роки та більше), так і відносно короткочасного (до 3 років) приймання препарату [10]. Індукований метформіном дефіцит вітаміну B_{12} веде до розвитку анемії, нейропатії, зростання серцево-судинної захворюваності. Саме тому необхідною є розробка протоколу діагностики та скринінгу цього стану, а також оптимального способу його корекції.

Метою даного дослідження було визначення стерпності та ефективності метилкобаламіну (препарат Діакобал, «Кусум Фарм») у комплексному лікуванні пацієнтів із ЦД, ускладненим ДПН.

Матеріал і методи

Дослідження проведено простим відкритим методом. У першому етапі дослідження взяли участь 100 пацієнтів із ЦД, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі діабетології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнтам було запропоновано заповнити опитувальники для скринінгу та визначення вираженості симптомів ДПН: Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), шкалу неврологічних симптомів (Neurological Symptoms Score, NSS), Європейський опитувальник оцінки якості життя (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D).

Неврологічне обстеження пацієнтів включало оцінку різних видів чутливості (больової, тактильної, вібраційної, холодової, теплової, пропріоцептивної, відчуття тиску).

Для наступного етапу дослідження з пацієнтів попередньої групи методом простої випадкової вибірки було сформовано групу з 30 пацієнтів, які взяли участь у подальших дослідженнях. Група складалась з 11 жінок, 19 чоловіків, середній вік — $52,8 \pm 3,0$ року, із ЦД 1-го та 2-го типів — 11 і 20 пацієнтів відповідно. Тривалість захворювання ЦД становила від 1 до 48 років, у середньому $18,7 \pm 7,8$ року. ІМТ обстежених становив $28,3 \pm 2,1$ кг/м², рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) — $7,1 \pm 0,9\%$.

Усім пацієнтам визначали рівень у крові вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну). Пацієнтам, у яких було виявлено об'єктивні або суб'єктивні ознаки ДПН, незалежно від показників вмісту вітаміну B₁₂, до схеми традиційного лікування ДПН пропонували додати препарат Діакобал, що містить 500 мкг метилкобаламіну. Рекомендована добова доза становила 1500 мкг.

Результати та обговорення

Шкала MNSI включає збирання анамнезу та фізикальне обстеження — візуальну оцінку стану стоп, визначення вібраційної й тактильної чутливості. Крім того, питання шкали дозволяють запідозрити порушення кровообігу в нижніх кінцівках і наявність психоемоційних змін, які й було виявлено в 62,0% і 68,0% випадків відповідно. Взаємозв'язок між результатами опитування та фізикального обстеження виявився низьким, і це свідчить, що одного лише опитування бракує для адекватної оцінки стану пацієнта. Шкала NSS є суб'єктивним інструментом і ґрунтується на відповідях опитуваного. Скарги, характерні для ДПН, пред'являли більшість пацієнтів (90,0%).

Загалом суб'єктивні ознаки ДПН, оцінені за шкалами MNSI, NSS та опитувальником якості життя EQ-5D, виявлено у 84,3% випадків серед респондентів із ЦД, що підтверджує дані літератури останніх років про те, що ДПН є найчастішим ускладненням ЦД, яке суттєво впливає на якість життя хворих. Причому об'єктивні ознаки ДПН за оцінкою різних видів чутливості виявлено в 64,8% спостережень.

Вітамін B₁₂ має дві коферментні форми. Найбільш поширеною із цих форм є ціанокобаламін, що визначається лабораторно, з якого утворюється активна форма вітаміну B₁₂ після метаболічних перетворень в організмі [11]. Метилкобаламін є активною формою, яка не потребує перетворень.

Причиною дефіциту вітаміну B₁₂ у 50-70% пацієнтів є недостатня секреція слизовою шлунка внутрішнього чинника Касла, що може бути спричиненою утворенням антитіл до парієтальних клітин шлунка, які його продукують, або до ділянки зв'язування чинника Касла з вітаміном B₁₂. Дефіцит ціанокобаламіну, крім перніціозної анемії, приблизно в третини пацієнтів призводить до ураження нервової системи. Основними неврологічними проявами дефіциту вітаміну B₁₂ є ураження спинного та головного мозку з розвитком когнітивних порушень, зорових нервів і периферичних нервів кінцівок із розвитком дистальної сенсорної полінейропатії. Можливо також поєднане ураження центральної та периферичної нервових систем [12, 14, 15].

Безпосередніми причинами неврологічних розладів є порушення синтезу метіоніну, уповільнення окислення жирних кислот і накопичення токсичного для нервової системи метилмалонату, що викликає жирову дистрофію нейронів і демієлінізацію нервових волокон [13]. Крім того, відзначено накопичення в цереброспінальній рідині нейротоксичних речовин і зменшення рівнів нейротрофічних чинників. В експериментальних роботах на лабораторних щурах встановлено, що нестача вітаміну B₁₂ супроводжується збільшенням вмісту чинника некрозу пухлин, зменшенням концентрації епідермального чинника росту нервів та інтерлейкіну-6. Корекція надходження вітаміну B₁₂ усуває дані порушення [14].

Ціанокобаламін відіграє важливу роль у метаболізмі фолієвої кислоти, зокрема сприяє її транспорту в клітини. За участю метилкобаламіну в організмі утворюється активна форма фолієвої кислоти, яка бере участь у синтезі піримідинових і пуринових сполук, нуклеїнових кислот [14]. Вітамін B₁₂ є кофактором ферменту гомоцистеїн-метилтрансферази, що бере участь у перетворенні гомоцистеїну на метіонін. Метіонін необхідний для синтезу фосфоліпідів і мієлінової оболонки нейронів, саме тому дефіцит вітаміну B₁₂ супроводжується неврологічною симптоматикою. Отже, саме метилкобаламін є неврологічно активною формою вітаміну B₁₂.

Ціанокобаламін відіграє важливу роль у метаболізмі фолієвої кислоти, зокрема сприяє її транспорту в клітини. За участю метилкобаламіну в організмі утворюється активна форма фолієвої кислоти, яка бере участь у синтезі піримідинових і пуринових сполук, нуклеїнових кислот [14]. Вітамін B₁₂ є кофактором ферменту гомоцистеїн-метилтрансферази, що бере участь у перетворенні гомоцистеїну на метіонін. Метіонін необхідний для синтезу фосфоліпідів і мієлінової оболонки нейронів, саме тому дефіцит вітаміну B₁₂ супроводжується неврологічною симптоматикою. Отже, саме метилкобаламін є неврологічно активною формою вітаміну B₁₂.

Оригінальні дослідження

Наразі доведено, що дефіцит вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти, що виникає внаслідок особливостей дієти та/або порушення абсорбції, є одним з основних чинників ризику розвитку гіпергомоцистеїмії, що є незалежним чинником ризику розвитку атеросклерозу, тромбозів, судинних захворювань головного мозку та деменції [16], го-моцистеїн також проявляє токсичність у культурі рухових нейронів [14]. Метилкобаламін сприяє зменшенню рівня го-моцистеїну в плазмі [14], що, у свою чергу, може сприяти зниженню серцево-судинного ризику.

Згідно з отриманими даними, застосування метильованої форми вітаміну B_{12} (препарат Діакобал) у пацієнтів із ЦД, ускладненим ДПН, супроводжується поліпшенням якості життя, зменшенням проявів ДПН за результатами оцінки даних опитувальників MNSI і NSS (табл.).

Таблиця. Результати оцінки впливу препарату Діакобал через 3 місяці лікування ($M \pm m$)

Показник	Перед початком лікування	Через 3 місяці лікування
HbA1c, %	7,1 \pm 0,9	7,4 \pm 1,0
ІМТ, кг/м ²	28,3 \pm 2,1	28,1 \pm 2,0
Вітамін B_{12} , пг/мл	478,2 \pm 130,0	630,0 \pm 100,3
EQ-5D, %	53,7 \pm 10,5	70,0 \pm 9,8*
MNSI, бали	7,5 \pm 1,2	4,0 \pm 1,0*
MNSI, бали	4,8 \pm 0,4	3,8 \pm 0,7*
NSS, бали	10,0 \pm 1,0	8,1 \pm 1,0*

Примітка: * — вірогідна різниця з показником перед початком лікування ($p < 0,05$).

Висновки

1. ДПН є поширеним ускладненням ЦД — за суб'єктивними характеристиками (шкали MNSI та NSS) її симптоми виявлено у 84,3% випадків серед пацієнтів із ЦД.
2. Суб'єктивних шкал, таких як EQ-5D, MNSI, NSS, недостатньо для оцінки наявності та ступеня полінейропатії у хворих на ЦД. Дані цих шкал не корелюють із результатами фізикального обстеження, але можуть застосовуватися як допоміжний метод для аналізу суб'єктивних симптомів пацієнта. Неврологічне обстеження рекомендовано пацієнтам із ЦД незалежно від того, чи пред'являють вони активні скарги.
3. ДПН виявлено в 64,8% випадків серед пацієнтів із ЦД за об'єктивними критеріями діагностики та визначенням різних видів чутливості (больової, тактильної, вібраційної, холодової,

теплової, пропріоцептивної, відчуття тиску).

4. Визначення рівня ціанокобаламіну має використовуватися в комплексі з визначенням го-моцистеїну та фолієвої кислоти.
5. Застосування активної метильованої форми вітаміну B_{12} (метилкобаламін, препарат Діакобал у добовій дозі 1500 мкг протягом 3 місяців) у комплексному лікуванні ДПН у пацієнтів із ЦД є ефективним і безпечним, сприяє усуненню проявів нейропатії та поліпшенню якості життя.

Список використаної літератури

1. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8.
2. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-34.
3. American Diabetes Association. ADA: Standards of medical care in diabetes — 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S1-52.
4. Vinik AI. Clinical Practice. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1455-64.
5. Зозуля ІС, Зозуля АІ, Волосовец АО, Бигун ІЮ. Нейропатії: діагностика, диференційна діагностика, лікування. Український медичний часопис. 2019;2(1). (Zozulya IS, Zozulya AI, Volosovets AO, Byhun IYu. Neuropathies: diagnosis, differential diagnosis, treatment. *Ukrayins'kyu medychnyy chasopys*. 2019;2(1)).
6. Маньковский БН. Клинические проявления и подходы к терапии периферической сенсорномоторной диабетической нейропатии. *Ліки України*. 2009;2(128):63-6. (Man'kovskiy BN. Clinical manifestations and approaches to the treatment of peripheral sensorimotor diabetic neuropathy. *Lіky Ukraїny*. 2009;2(128):63-6).
7. Паньків ВІ. Патогенетичне лікування діабетичної нейропатії: комплексний підхід. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012;7(47):55-60. (Pan'kiv VI. Pathogenetic treatment of diabetic neuropathy: a comprehensive approach. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal*. 2012;7(47):55-60).
8. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(3):348-62.
9. Левин ОС. Полинейропатии. Клиническое руководство. Москва: Медицинское информационное агентство, 2005. 496 с. (Levin OS. Polyneuropathy. Clinical management. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2005. 496 p.).
10. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al; 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374(9702):1677-86.
11. Луцкий ІС, Лютикова ІВ, Луцкий ЕІ. Витаміни групи В в неврологічній практиці. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2008;5:89-93. (Lutskiy IS, Lyutikova IV, Lutskiy YeI. B vitamins in neurological practice. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskyy zhurnal*. 2008;5:89-93).
12. Allen LH. How common is vitamin B12 deficiency. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):693-6.
13. Nardin RA, Amic AN, Raynor EM. Vitamin B(12) and methylmalonic acid levels in patients presenting with polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2007;36(4):532-5.
14. Candito M, Rivet R, Herbeth B, Boisson C, Rudigov R-C, Luton D, et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(9):1128-33.
15. Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, et al. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1384-91.

16. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. Acta Neurol Taiwan. 2005;14(2):48-54.

(Надійшла до редакції 18.09.2019 р.)

Эффективность использования метилкобаламина в комплексном лечении диабетической периферической нейропатии

Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчина, О.Е. Озерянская,

С.А. Червякова, Н.Д. Тронько

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

Резюме. Диабетическая нейропатия — наиболее частое осложнение СД, встречается у 30-90% пациентов. Актуальность исследования обусловлена распространенностью диабетической нейропатии, а также оценкой эффективности использования метилированной формы витамина В₁₂ в лечении пациентов с СД. **Целью** данного исследования было определение эффективности метилкобаламина (препарат Диакобал, «Кусум Фарм») в комплексном лечении пациентов с СД, осложненном диабетической периферической нейропатией (ДПН). **Материал и методы.** Исследование проведено простым открытым методом. Для скрининга и определения выраженности симптомов ДПН использовали Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), шкалу неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS), Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D). Неврологическое обследование пациентов включало оценку различных видов чувствительности (болевой, тактильной, вибрационной, холодовой, тепловой, проприоцептивной, ощущение давления). Всем пациентам определяли уровень в крови витамина В₁₂ (цианокобаламина). Пациентам с ДПН, независимо от показателей содержания витамина В₁₂, к схеме традиционного лечения ДПН добавляли Диакобал. **Результаты.** Показано, что ДПН является распространенным осложнением СД — по субъективным характеристикам (шкалы MNSI и NSS) ее симптомы выявлены в 84,3% случаев среди пациентов с СД. Субъективных шкал, таких как EQ-5D, MNSI, NSS, недостаточно для оценки наличия и степени полинейропатии у больных СД. Данные этих шкал не коррелируют с результатами физикального обследования, но могут применяться как вспомогательный метод для анализа субъективных симптомов пациента. Неврологическое обследование рекомендуется пациентам с СД независимо от того, предъявляют они активные жалобы. ДПН выявлена в 64,8% случаев среди пациентов с СД по объективным критериям диагностики и определения различных видов чувствительности (болевой, тактильной, вибрационной, холодовой, тепловой, проприоцептивной, ощущение давления). Определение уровня цианокобаламина должно использоваться в комплексе с определением гомоцистеина и фолиевой кислоты. **Вывод.** Применение метилкобаламина (препарат Диакобал в суточной дозе 1500 мкг

в течение 3 месяцев) в комплексном лечении диабетической нейропатии у пациентов с СД является эффективным и безопасным, способствует устранению проявлений диабетической нейропатии и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая периферическая нейропатия, витамин В₁₂, диагностика, лечение.

The effectiveness of methylcobalamin in the complex treatment of diabetic peripheral neuropathy

L.K. Sokolova, Yu.B. Belchina, O.E. Ozeryanskaya,

S.A. Chervyakova, M.D. Tronko

State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko NAMS of Ukraine»

Abstract. Diabetic neuropathy is the most common complication of diabetes, found in 30-90% of patients. The relevance of the study is due to the prevalence of diabetic neuropathy, as well as assessing the effectiveness of the use of methylated form of Vit B₁₂ in the treatment of patients with diabetes. **The aim** of this study was to determine the effectiveness of methylcobalamin (Diacobal, Kusum Pharm) in the complex treatment of patients with diabetes complicated by diabetic peripheral neuropathy (DPN).

Material and methods. The study was conducted by a simple open method. The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), the Neurological Symptoms Score (NSS), the European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) were used to screen and determine the severity of symptoms of DPN. Neurological examination of patients included an assessment of various types of sensitivity (pain, tactile, vibrational, cold, heat, proprioceptive, pressure sensation). Blood levels of vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) were determined in all patients. Diacobal was added to the regimen of traditional treatment for DPN regardless of the levels of vitamin B₁₂. **Results.** It was shown that DPN is a common complication of diabetes — according to subjective characteristics (MNSI and NSS scales), its symptoms were detected in 84.3% of cases among patients with diabetes. Subjective scales, such as EQ-5D, MNSI, NSS, are not enough to assess the presence and degree of polyneuropathy in patients with diabetes. The data of these scales do not correlate with the results of a physical examination, but can be used as an auxiliary method for the analysis of subjective symptoms of a patient. A neurological examination is recommended for patients with diabetes, regardless of whether they present active complaints. DPN was detected in 64.8% of cases among patients with diabetes according to objective criteria for the diagnosis and determination of various types of sensitivity (pain, tactile, vibrational, cold, thermal, proprioceptive, pressure sensation). Determining the level of cyanocobalamin should be used in conjunction with the determination of homocysteine and folic acid. **Conclusion.** The use of methylcobalamin (Diacobal in a daily dose of 1.500 µg for 3 months) in the complex treatment of diabetic neuropathy in patients with diabetes is effective and safe, helps to eliminate the manifestations of diabetic neuropathy and improve the quality of life of patients.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, vitamin B₁₂, diagnosis, treatment.

Activation of the protein kinase Akt in peripheral blood mononuclear cells. Association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of patients with cancer and diabetes

T.S. Vatseba¹,
L.K. Sokolova²,
V.V. Pushkarev²,
O.I. Kovzun², B.B. Guda²,
V.M. Pushkarev²,
M.D. Tronko²

¹ SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk

² SI «V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. Signal cascade PI3K/Akt/mTOR/p70S6K plays an important role in the pathogenesis of cancer and diabetes. Macrophages and lymphocytes are involved in the development of diabetes, diabetic atherosclerosis, the formation of tissue resistance to insulin, as well as in the immune response to cancer and tumor support.

The aim of the study was to determine the activation of Akt by mTORC2 kinase in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with type 2 diabetes and cancer. **Material and methods.** The following groups were studied: 1 — the control group, 2 — patients with breast cancer, 3 — patients with endometrial cancer, 4 — patients with bowel cancer, 5 — patients with pancreatic cancer. The amount of phospho-Akt (p-S473), insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) was determined using enzyme immunoassay. **Results.** Insulin and IGF-1 levels are higher in the blood of patients with breast and endometrial cancer compared with control, as well as bowel and pancreatic cancer. The change in the content of activated Akt in PMBC generally corresponds to the concentration of insulin and IGF-1 in the blood. The differences between breast/endometrial cancers and pancreatic/bowel cancers with IGF-1/insulin content in the blood and Akt activation in PMBC can be explained by the presence of hormonal background (estrogens) specific for the first two types of cancer. **Conclusion.** Chronic diseases such as type 2 diabetes and cancer can affect the signaling mechanisms in blood cells. The state of Akt phosphorylation in PMBC may indicate the activity of mTORC1 and its substrates, which may be important for the assessment of the pathological process and the effectiveness of treatment.

Keywords: Akt, insulin, insulin-like growth factor 1, peripheral blood mononuclear cells, cancer, diabetes.

* 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: pushkarev.vm@gmail.com

© Т.С. Вацеба, Л.К. Соколова, В.В. Пушкарєв, О.І. Ковзун, В.М. Пушкарєв, Б.Б. Гуда, М.Д. Тронько

Protein kinase Akt (v-act murine thymoma viral oncogene homolog) plays a key role in the regulation of cell growth, homeostasis, survival, proliferation and metabolism [1]. Akt is activated by PDK1 via T308 phosphorylation in the T-loop of the catalytic domain and by rapamycin-insensitive mTORC2 through S473 phosphorylation in the hydrophobic region on the C-tail. Akt enhances insulin-dependent translocation of GLUT-4 and glucose transport, and activates downstream protein kinases mTORC1 and p70S6K that control protein synthesis and biogenesis of ribosomes. Dysregulation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K signaling leads to severe diseases such as cancer, obesity and type 2 diabetes (T2D).

It was shown that the insulin/IGF system is often dysregulated in cancer, contributing to cancer progression, metastases, and resistance to cancer therapies [2].

The peripheral blood mononuclear cell (PBMC) include several types of cells that play a significant role in the development of pathological conditions such as diabetes and cancer [3-5]. The pathway PI3K/Akt is involved in the activation of macrophages and lymphocytes, secretion of cytokines, initiation of inflammatory processes and immune surveillance failure [6].

The aim of the work was to determine the activation of Akt, the main effector kinase of PI3K/Akt/mTORC/p70S6K cascade, in PBMC of patients with T2D and cancer.

Materials and methods

The study was conducted in the diabetology department of the Institute. All patients signed informed consent to conduct further diagnostic and research study. Immediately after collection, the blood was layered on histopaque 1077 (Sigma, USA), centrifuged (bucket-rotor of Hermle Z-300 micro-centrifuge) at 400 g (RT) for 30 min in the 15 ml conical Falcon™ tubes. The PBMC collected were washed in PBS by centrifugation at 200 g to remove platelets and frozen at -80°C prior to use and frozen at -80°C until use. For determination of phospho-Akt1/2/3 (p-S473) amounts ELISA kit 85-86046 (Invitrogen, USA) was used. The studies were carried out in triplets. The cells were lysed in the extraction buffer with inhibitors of proteases and phosphatases from the kit. The protein concentration in the lysate was determined

using BCA protein assay kit (Novagen, USA). The measurements were carried out on a microplate reader (Bio-tek Instruments, USA) at a wavelength of 450 nm.

The levels of insulin and IGF-1 were determined using the automatic analyzer Stat fax 303+ (USA) with the diagnostic kits Insulin ELISA (EIA-2935) and IGF-1600 ELISA (EIA-4140) from DRG (Germany). HbA1c was determined by ion-exchange chromatography, using the Bio-Rad D-10 analyzer and the Bio-Rad (USA) reagents.

The OD values of samples obtained are located on the calibration curve satisfactorily coinciding with a theoretical lines that indicates no scattering of the data.

The results of the study are presented as $M \pm SD$, $n=6-30$. To compare the data groups, Student's *t*-test was used. Values of $p \leq 0.05$ were considered as significant.

Results and discussion

The following groups were investigated: 1 – control group ($n=10$) – healthy people, representative by age; 2 – patients with endometrial cancer ($n=8$); 3 – patients with breast cancer ($n=7$); 4 – patients with bowel cancer ($n=4$); 5 – patients with pancreatic cancer ($n=5$). Therapy of patients included various combinations of glucose-lowering drugs and insulin. The average level of HbA1c in patients was $8.07 \pm 0.99\%$ corresponded to the decompensation of diabetes.

The PBMC include monocytes/macrophages and lymphocytes (T cells, B cells and NK) involved in the processes of cellular and humoral immunity. PI3K/Akt/mTOR is a signaling cascade that

Table. IGF/insulin concentrations in the blood and Akt activation in the PMBC of oncological patients with type 2 diabetes

	p-Akt1/2/3 conv. units	p/t-Akt, conv. units	Insulin mIU/ml	IGF-1 ng/ml
1. Control	0.0091± 0.0011	0.0602± 0.0066	7.56±0.81	141.57± 10.12
2. Breast cancer	0.0069± 0.0007*	0.0748± 0.0047*	15.27± 0.54*	191.17± 12.71*
3. Endometrial cancer	0.0094± 0.0017	0.0731± 0.0136	17.59± 2.76*	189.96± 15.55*
4. Bowel cancer	0.0062± 0.0007**	0.0427± 0.0096**	7.35±0.17+	172.75± 27.80
5. Pancreatic cancer	0.0030± 0.0018**	0.0291± 0.0234**	8.60±1.64+	158.16± 10.84+

Note: * — differences from control are significant, $p < 0.05$; + — differences from groups 2 and 3 are significant, $p < 0.05$.

Оригінальні дослідження

largely determines the functioning of these blood cells in diabetes and malignant neoplasm [3-5, 7].

As shown on the Table, the level of insulin in the blood of patients with breast and endometrial cancer is higher compared to control, as well as bowel and pancreatic cancer. Almost the same pattern we observed concerning IGF-1 concentration. Akt1/2/3 phosphorylation was lower than control in all types of cancer beside endometrial. More reliable indicator of kinase activation is normalization with respect to its total amount in the cells, that is the ratio of phospho-Akt to total. As can be seen on the Table the p/t-Akt content changes in PMBC in a whole coincide with insulin and IGF-1 concentrations in the blood.

It should be noted that Akt is phosphorylated by the mTORC2 on Ser473 in a partially IRS-independent manner, which indicates a weak connection of such phosphorylation with IRS/PI3K signaling [8, 9]. It is known that mTORC1 is regulated by the availability of nutrients, energy and growth factor signals, while mTORC2 is activated by growth factor signals [10, 11]. Thus, studying Akt phosphorylated by the mTORC2 on Ser473 we can partially separate the effect of nutrients from the effects of growth factors, and metabolic effects from mitogenic.

High levels of IGF-1 and insulin in the microenvironment provide a likely mechanism for carcinogenesis and early tumor growth through antiapoptotic signaling and metabolic reprogramming mediated by PI3K/Akt/mTOR. It is known that patients with obesity are characterized by higher levels of IGF-1 in the blood, compared to people with normal BMI [12]. This is consistent with the conclusion that diabetes and obesity increase the risk of developing types of cancer with the Warburg phenotype [13, 14].

The differences between breast and endometrial cancer on the one hand, and pancreatic and bowel cancer on the other hand, are apparently explained by the specific hormonal background that accompanies the first two types of cancer.

Early studies have shown that IGFs and estrogens are strong mitogens for breast cancer cells and that high circulating IGF-1 and estrogens are risk factors of breast cancer. Further experiments indicated that these hormones act synergistically on the pathogenesis of breast cancer. Estrogens increase the effect of IGF-1 on breast cancer cells by stimulating the expression of IGF-1 and IGF-1 receptor [15].

The insulin/IGF system and estrogens act synergistically as potent mitogens in normal breast as well as in breast tumor cells. At first it was thought that these agents act through separate pathways, but evidence was obtained that the insulin/IGF and estrogen-mediated signaling pathways are closely connected [16]. Estradiol upregulates the expression of several IGF family members, including IGF-1, IGF-2, IGF-BP2, IGF-1R, and IRS-1 [2]. It was shown that insulin receptor substrate 1 (IRS-1) has been known to be an associated factor with breast cancer progression [17].

As mentioned it is established that the insulin/IGF system is frequently impaired in cancer [2, 18]. Common alterations include overexpression of IR and IGF-1R by the malignant cells, increased IR/IGF-1R hybrid formation, deregulated autocrine secretion of IGFs, and increased IGFs secretion by the tumor stroma. IGF-BPs production in the tumor microenvironment may also be dysregulated [18]. Moreover, epidemiological studies have shown that elevated IGF-1 plasma concentrations are associated with a higher risk of developing various malignancies [2].

In estrogen-induced endometrial carcinogenesis, IGF-1 plays an important role. Estrogens increase the expression of IGF-1 in tissues, and IGF-1 is required to mediate their mitogenic effects on the endometrium. In addition, estrogens modulate IGF-1 signaling by regulating the expression of other members of the IGF family, including the IRS-1 and IGF binding proteins [19].

Estrogen and insulin play a synergistic role in type 1 endometrial carcinogenesis and progression. Epidemiologic studies have found that estrogens, insulin, and IGFs are higher in patients with type 1 endometrial cancer than in healthy individuals. Steroid hormones, such as estrogen, and growth factors, such as IGF/insulin, can be major drivers of this type of cancer. Besides, insulin also promotes the development of type 1 endometrial cancer in other ways. It was shown that insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia provoke androgen synthesis [20]. Increased free androgens supply more substrate for peripheral estrogen conversion. Also, insulin has been reported to inhibit the synthesis of sex hormone binding globulin, which tightly binds and regulates the activity of sex hormones. Thus, when insulin levels increase due to insulin resistance, this inhibition results in an increase

in free sex hormone levels (of both estrogens and androgens) and further stimulates type 1 endometrial tumorigenesis [21].

It is also important that tissue macrophage infiltration correlated positively with endometrial cancer development [22].

Conclusion

Thus, chronic diseases such as type 2 diabetes and cancer may have a systemic effect on signaling mechanisms in different tissues of the body, including blood cells.

There were the differences in patients with both cancer and diabetes between breast/endometrial cancers, and pancreatic/bowel cancers considering IGF/insulin content in the blood and Akt activation in the PMBC, that could be explained by the hormonal background of the first types of cancer.

The state of Akt phosphorylation in PBMC can indicate the activity of mTORC1 and its substrates, which may be important for the evaluation of the pathological process and the efficacy of the drugs. It also can be considered as an additional diagnostic feature for the first two types of cancer.

References

- Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: navigating the network. *Cell*. 2017 Apr;169:381-405.
- De Marco P, Cirillo F, Vivacqua A, Malaguarnera R, Belfiore A, Maggiolini M. Novel aspects concerning the functional cross-talk between the insulin/IGF-I system and estrogen signaling in cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 Mar;6:30.
- Senovillan L, Vacchellin E, Galon J, Adjemian S, Eggermont A, Fridman WH, et al. Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. *Oncoimmunology*. 2012 Nov;1(8):1323-43.
- de Oliveira CE, Oda JM, Losi Guembarovski R, de Oliveira KB, Ariza CB, Neto JS, et al. CC chemokine receptor 5: the interface of host immunity and cancer. *Dis Markers*. 2014;2014:126954.
- Тронько НД, Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун Е.И. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. Киев: Медкн., 2018. 261 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. K.: Publishing house Medkniga, 2018. 264 p. (In Russian).
- Dituri F, Mazzocca A, Giannelli G, Antonaci S. PI3K functions in cancer progression, anticancer immunity and immune evasion by tumors. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:947858.
- Kim LC, Cook RS, Chen J. mTORC1 and mTORC2 in cancer and the tumor microenvironment. *Oncogene*. 2017 Apr;36(16):2191-201.
- Copps KD, Hançer NJ, Qiu W, White MF. Serine 302 phosphorylation of mouse insulin receptor substrate 1 (IRS1) is dispensable for normal insulin signaling and feedback regulation by hepatic S6 kinase. *J Biol Chem*. 2016 Apr;291(16):8602-17.
- Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012 Oct;55(10):2565-2582.

- Rad E, Murray JT, Tee AR. Oncogenic signalling through mechanistic target of rapamycin (mTOR): a driver of metabolic transformation and cancer progression. *Cancers (Basel)*. 2018 Jan;10(1):E5.
- Jhanwar-Uniyal M, Amin AG, Cooper JB, Das K, Schmidt MH, Murali R. Discrete signaling mechanisms of mTORC1 and mTORC2: Connected yet apart in cellular and molecular aspects. *Adv Biol Regul*. 2017 May;64:39-48.
- Brick DJ, Gerweck AV, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Fazeli P, et al. Determinants of IGF1 and GH across the weight spectrum: from anorexia nervosa to obesity. *Eur J Endocrinol*. 2010 Aug;163:185-91.
- Klement RJ, Fink MK. Dietary and pharmacological modification of the insulin/IGF-1 system: exploiting the full repertoire against cancer. *Oncogenesis*. 2016 Feb;5: e193.
- Fine EJ, Feinman RD. Insulin, carbohydrate restriction, metabolic syndrome and cancer. *Exp Rev Endocrin Metab*. 2015 Jan;10(1):15-24.
- Yu H, Shu XO, Li BD, Dai Q, Gao YT, Jin F, et al. Joint effect of insulin-like growth factors and sex steroids on breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Oct;12(10):1067-73.
- Bradley LM, Gierthy JF, Pentecost BT. Role of insulin-like growth factor system on an estrogen-dependent cancer phenotype in the MCF-7 human breast cancer cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Mar;109:185-96.
- Kim HG, Woo SU, Kim HY, Son GS, Lee JB, Bae JW, et al. The expression of insulin receptor substrate 1 and estrogen receptor as prognostic factor on breast cancer patient. *J Cancer Res Ther*. 2018 Jun;14(Suppl):S494-8.
- Samani AA, Yakar S, Le Roith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev*. 2007 Feb;28:20-47.
- Kwasniewski W, Gozdzińska-Jozefiak A, Wolun-Cholewa M, Polak G, Sierocinska-Sawa J, Kwasniewska A, et al. Microsatellite polymorphism in the P1 promoter region of the IGF-1 gene is associated with endometrial cancer. *Mol Med Rep*. 2016 Jun;13(6):4950-8.
- Suba Z. Interplay between insulin resistance and Estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis. *Pathol Oncol Res*. 2012 Apr;18:123-33.
- Tian W, Teng F, Zhao J, Gao J, Gao C, Sun D, et al. Estrogen and insulin synergistically promote type 1 endometrial cancer progression. *Cancer Biol Ther*. 2017 Dec;18(12):1000-10.
- Ning C, Xie B, Zhang L, Li C, Shan W, Yang B, et al. Infiltrating macrophages induce ER α expression through an IL17A-mediated epigenetic mechanism to sensitize endometrial cancer cells to estrogen. *Cancer Res*. 2016 Mar;76(6):1354-66.

(Надійшла до редакції 12.08.2019 р.)

Активация протеїнкінази Akt у мононуклеарах периферичної крові. Зв'язок із рівнями інсуліну та інсуліноподібного чинника росту в крові хворих на рак і діабет

Т.С. Вацеба¹, Л.К. Соколова², В.В. Пушкарєв²,
О.І. Ковзун², В.М. Пушкарєв², Б.Б. Гуда², М.Д. Тронько²

¹ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Резюме

Сигнальний каскад PI3K/Akt/mTOR/p70S6K відіграє важливу роль у патогенезі раку та діабету. Макрофаги та лімфоцити беруть участь у розвитку діабету, діабетичного атеросклерозу, формуванні резистентності тканин організму до інсуліну, а також в імунній відповіді на рак і підтримці пухлини. **Метою** до-

Оригінальні дослідження

слідження було визначення активації Akt кіназою mTORC2 у мононуклеарах периферичної крові (PMBC) пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та раком. **Матеріал і методи.** Вивчали такі групи: 1 — контрольна, 2 — хворі на рак молочної залози, 3 — хворі на рак матки, 4 — хворі на рак кишечника, 5 — хворі на рак підшлункової залози. Кількість фосфо-Akt (p-S473), інсуліну й інсуліноподібного чинника росту 1 (IGF-1) визначали з використанням імуноферментних наборів. **Результати.** Рівні інсуліну й IGF-1 у крові хворих на рак молочної залози й ендометрія були вищими за контрольний і в пацієнтів із раком кишечника та підшлункової залози. Зміна вмісту активованої Akt у PMBC у цілому відповідала концентрації інсуліну та IGF-1 у крові. Відмінності між пухлинами молочної залози й ендометрія та пухлинами підшлункової залози і шлунка за вмістом IGF-1/інсуліну в крові й активацією Akt у PMBC можна пояснити наявністю гормонального тла (естрогени), характерного для перших двох типів раку. **Висновки.** Хронічні захворювання, такі як діабет 2-го типу та рак, можуть впливати на сигнальні механізми в клітинах крові. Стан фосфорилування Akt у PMBC може вказувати на активність mTORC1 і його субстратів, що є важливим для оцінки патологічного процесу й ефективності лікування.

Ключові слова: Akt, інсулін, інсуліноподібний чинник росту 1, мононуклеари периферичної крові, рак, діабет.

Активация протеинкиназы Akt в мононуклеарах периферической крови. Связь с уровнями инсулина и инсулиноподобных факторов роста в крови больных раком и диабетом

Т.С. Вацеба¹, Л.К. Соколова², В.В. Пушкарев²,
Е.И. Ковзун², В.М. Пушкарев², Б.Б. Гуда², Н.Д. Тронько²
¹ ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск

²ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Резюме

Сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR/p70S6K играет важную роль в патогенезе рака и диабета. Макрофаги и лимфоциты участвуют в развитии диабета, диабетического атеросклероза, формировании резистентности тканей организма к инсулину, а также в иммунном ответе на рак и поддержке опухоли. **Целью** исследования было определение активации Akt киназой mTORC2 в мононуклеарах периферической крови (PMBC) пациентов с диабетом 2-го типа и раком. **Материал и методы.** Изучали следующие группы: 1 — контрольная, 2 — больные раком молочной железы, 3 — больные раком матки, 4 — больные раком желудка, 5 — больные раком поджелудочной железы. Количество фосфо-Akt (p-S473), инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) определяли с использованием иммуноферментных наборов. **Результаты.** Уровни инсулина и IGF-1 в крови больных раком молочной железы и эндометрия были выше по сравнению с такими в контроле и у больных раком кишечника и поджелудочной железы. Изменение содержания активированной Akt в PMBC в целом соответствовало концентрации инсулина и IGF-1 в крови. Различия между опухолями молочной железы и эндометрия и опухолями поджелудочной железы и желудка по содержанию IGF-1/инсулина в крови и активации Akt в PMBC можно объяснить наличием гормонального фона (эстрогены), характерного для первых двух типов рака.

Выводы. Хронические заболевания, такие как диабет 2-го типа и рак, могут влиять на сигнальные механизмы в клетках крови. Состояние фосфорилирования Akt в PMBC может указывать на активность mTORC1 и его субстратов, что важно для оценки патологического процесса и эффективности лечения.

Ключевые слова: Akt, инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1, мононуклеари периферической крови, рак, диабет.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.233

Рентгенендоваскулярні втручання в хірургічному лікуванні пухлин надниркових залоз

**А.В. Скумс,
В.А. Кондратюк,
О.М. Гулько,
О.М. Симонов**

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, м. Київ

Резюме. Мета — вивчити результати застосування рентгенендоваскулярної селективної електрокоагуляційної оклюзії (РЕВСЕО) судин надниркових залоз (НЗ) у двоетапному хірургічному лікуванні пацієнтів із пухлинами НЗ. **Матеріал і методи.** За період 2015-2019 рр. у відділі хірургії поєднаної патології та захворювань заочеревинного простору Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова розроблено та застосовано в 52 пацієнтів із пухлинами НЗ мультидисциплінарний підхід, який полягав у послідовному виконанні РЕВСЕО судин НЗ та адреналектомії. У групі дослідження було 6 (11,5%) хворих із гормонально неактивними пухлинами та 46 (88,5%) — із гормонально активними. Через 24 год після РЕВСЕО судин НЗ виконували адреналектомію. **Результати.** Після РЕВСЕО судин НЗ виконано 49 лапароскопічних адреналектомій (ЛА) і три адреналектомії з відкритого доступу. Під час флебографії в 9 (17,3%) випадках виявлено варіанти анатомічного розташування вен. Серед 52 пацієнтів РЕВСЕО артерій НЗ виконано в 49 (94,2%) випадках. У трьох (5,8%) пацієнтів у зв'язку з неможливістю катетеризації дрібних гілок артерій НЗ РЕВСЕО не проводили. Тривалість РЕВСЕО судин НЗ становила 20-30 хв. Під час РЕВСЕО судин НЗ середній рівень САТ становив $135,9 \pm 8,1$ мм рт. ст., ЧСС — $71,9 \pm 10,4$ уд/хв. В однієї (1,9%) пацієнтки спостерігали епізод короточасного підвищення АТ і тахікардії (САТ — 170 мм рт. ст., ЧСС — 96 уд/хв). У двох пацієнтів у поопераційний період розвинувся больовий синдром, який купірували ненаркотичними анальгетиками. Після РЕВСЕО в одного пацієнта під час ЛА було виявлено субкапсульну гематому НЗ, що не викликало складнощів при виконанні ЛА. У решти пацієнтів візуальних патологічних змін, пов'язаних із виконанням ЛА, не було. У пацієнтів із феохромоцитомою НЗ середній рівень метанефрину в сечі напередодні та через 24 години після РЕВСЕО судин НЗ становив $1075,6 \pm 794,3$ мкг/добу та $313,2 \pm 109,6$ мкг/добу відповідно, у пацієнтів із кортизол-секретуючою аденомою НЗ рівень кортизолу в крові становив $438,6-658,0$ нмоль/л і $278,9 \pm 75,3$ нмоль/л відповідно, у пацієнтів з альдостерон-секретуючою аденомою рівень альдостерону в крові становив $243,9-637,2$ нг/мл і $145,2-311,5$ нг/мл відповідно. Після РЕВСЕО визначено нормалізацію рівня гормонів у 32 (69,6%) із 46 хворих із діагностованими гормонально активни-

* Адреса для листування (Correspondence): Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680, Україна. E-mail: skums.av@gmail.com

Оригінальні дослідження

ми аденомами. **Висновки.** Застосування РЕВСЕО судин НЗ у комплексному хірургічному лікуванні пухлин НЗ є перспективним напрямком профілактики інтраопераційних порушень гемодинаміки та кровотечі.

Ключові слова: лапароскопія, рентгеноваскулярна селективна електрокоагуляційна оклюзія, адреналектомія, гемодинамічна нестабільність.

Адреналектомія в лікуванні гормонально активних пухлин, надто феохромоцитом, часто супроводжується лабільністю гемодинаміки, зумовленою маніпуляціями з пухлиною та вивільненням гормонів у загальний кровобіг. Для зменшення ризику виникнення періопераційних серцево-судинних ускладнень у передопераційний період проводять медикаментозну підготовку, що включає α -, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту в поєднанні з сольовою дієтою за 7-14 днів перед оперативним втручанням [1]. Проте гемодинамічна нестабільність (ГН) залишається одним з основних ускладнень операції, що виникає в 17-48% випадків лапароскопічних адреналектомій (ЛА) та в 44-72% відкритих адреналектомій і стає причиною летальності у 2,4-3% хворих [1-3]. Частота виникнення інтраопераційної кровотечі становить 1,0-2,9% [4]. Одним із методів пригнічення функції надниркових залоз (НЗ) є рентгеноваскулярна оклюзія її судин, насамперед центральної вени. Для її виконання використовують полівініловий спирт, сталеві та платинові спіралі, ціаноакрилат, надувні кульки та інші матеріали, але кожен із них має свої недоліки [5, 6]. У зв'язку із цим доцільною є розробка нових методів профілактики інтраопераційних ускладнень адреналектомії з приводу пухлин НЗ.

Мета дослідження — вивчення результатів застосування рентгеноваскулярної селективної електрокоагуляційної оклюзії (РЕВСЕО) судин НЗ у двоетапному хірургічному лікуванні пацієнтів із пухлинами НЗ.

Матеріал і методи

За період 2015-2019 рр. у відділі хірургії поєднаної патології та захворювань заочеревинного простору Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова

розроблено та застосовано в 52 пацієнтів із пухлинами НЗ мультидисциплінарний підхід, який полягав у послідовному виконанні РЕВСЕО судин НЗ та адреналектомії. Усім хворим проводили стандартне обстеження, що включало ультразвукове дослідження і КТ черевної порожнини, загальну лабораторну діагностику, консультацію ендокринолога. Визначали рівні альдостерону, кортизолу в сироватці крові, а також метанефрину в сечі. У групі дослідження було 6 (11,5%) хворих із гормонально неактивними пухлинами (3 — адренкортикальний рак (АКР), 3 — аденома) та 46 (88,5%) із гормонально активними (2 — АКР із синдромом Кушинга, 37 — феохромоцитома, 4 — альдостерон-секретуюча аденома, 3 — кортизол-секретуюча аденома).

РЕВСЕО судин НЗ виконували з метою деваскуляризації пухлини та запобігання виходу гормонів у загальний кровобіг під час адреналектомії, тобто для зменшення ризику розвитку кровотечі та ГН. Основним завданням вважали досягнення оклюзії центральної вени НЗ (ЦВН), оклюзію інших судин проводили залежно від анатомічної ситуації.

В умовах рентген-операційної трансформальним доступом катетеризували нижню порожнисту вену катетером (Terumo OPTITORQUE®, Cobra 2 (C2) RH-AB55108M. Fr.51.7 мм; L: 80 см; Tip curve L: Middle; side holes 0). Якщо цільовою веною була права ЦВН, її знаходили на стінці нижньої порожнистої вени праворуч на рівні XI-XII грудних хребців. Для пошуку лівої ЦВН катетер проводили спочатку в ліву ниркову вену, потім знаходили гирло лівої ЦВН по верхній стінці проксимальної третини ниркової вени. Після стійкої катетеризації гирла ЦВН виконували флебографію шляхом ручного введення 10 мл неіонної, трийодованої рентгенконтрастної речовини. У просвіт ЦВН вводили електрод

(EMERALD™ Guidewire 502-542. 150 см, F09121862015-08), проводили РЕВСЕО ЦВН через встановлений електрод коагулятором (Söring Medizintechnik MBC601 UAM 2012) у режимі «Coag Force 120 W 350 kHz» протягом 3 с тричі. Через 5 хв виконували контрольну флебографію та оцінювали ефективність проведеної селективної РЕВСЕО. Після ангиографічного підтвердження оклюзії ЦВН катетер видаляли (**рис. 1**).

Для візуалізації артерій НЗ трансфеморальним доступом катетеризували аорту (катетер – Terumo OPTITORQUE®, Cobra 2 (C2) RH-AB55108M. Fr.51.7 мм; L: 80 см; Tip curve L: Middle; side holes 0) та виконували аортографію. Після селективної катетеризації ар-

терій НЗ (верхня надниркова артерія, середня надниркова артерія та нижня надниркова артерія, що беруть початок від нижньої діафрагмальної артерії, аорти та ниркової артерії відповідно) виконували їх ангиографію та вводили в просвіт електрод (EMERALD™ Guidewire 502-542. 150 см, F09121862015-08), проводили РЕВСЕО артерій НЗ через встановлений електрод коагулятором (Söring Medizintechnik MBC601 UAM 2012) у режимі «Coag Force 120 W 350 kHz» упродовж 3 с тричі. Через 5 хв виконували контрольну артеріографію. Після ангиографічного підтвердження оклюзії артерій НЗ катетер видаляли (**рис. 2**).

Через 24 год після РЕВСЕО судин НЗ виконували адреналектомію.



Рис. 1. Флебографія перед (1а) та після (1б) селективної рентгеноваскулярної електрокоагуляційної оклюзії ЦВН.



Рис. 2. Артеріографія перед (2а) та після (2б) селективної рентгеноваскулярної електрокоагуляційної оклюзії нижньої надниркової артерії.

Оригінальні дослідження

Результати та обговорення

За правобічної локалізації пухлини РЕВСЕО судин виконано в 32 (61,5%) пацієнтів, за лівобічної — у 20 (38,5%). Розміри пухлин становили від 3 см до 11 см (у середньому $5,9 \pm 2,8$ см). Після РЕВСЕО судин НЗ виконано 49 ЛА та три адреналектомії з відкритого доступу.

Під час флебографії в 9 (17,3%) випадках виявлено варіанти анатомічного розташування вен: у 7 пацієнтів — ЦВН та одна додаткова вена, в одного — ЦВН і дві додаткові вени, ще в одного — ЦВН і три додаткові вени. Усі вени впадали в нижню порожнисту вену (НПВ) (табл.). Зі збільшенням розмірів пухлини відзначали не лише варіантну анатомію вен, але й зміни в діаметрі самої центральної вени НЗ. Зі збільшенням розмірів пухлини НЗ понад 7 см діаметр центральної вени НЗ дорівнював або перевищував 5 мм (у середньому $5,6 \pm 0,8$ мм). У цих випадках для досягнення її селективної оклюзії використовували електрокоагуляцію в комбінації з емболізацією мініатюрними сталевими спіралями.

Серед 52 пацієнтів РЕВСЕО артерій НЗ виконано в 49 (94,2%) випадках: 17 (32,7%) випадків — верхньої, середньої та нижньої надниркових артерій, 15 (28,8%) — верхньої та середньої надниркових артерій, 9 (17,3%) — верхньої та нижньої надниркових артерій, 5 (9,6%) — нижньої надниркової артерії, 3 (5,8%) — лише середньої надниркової артерії (табл.). У трьох (5,8%) пацієнтів у зв'язку з неможливістю катетеризації дрібних гілок артерій НЗ РЕВСЕО не проводили. Тривалість РЕВСЕО судин НЗ становила 20-30 хв.

Таблиця. Кількісна характеристика РЕВСЕО вен та артерій надниркової залози

РЕВСЕО судин НЗ	n
Вени	52
ЦВН	41
ЦВН та одна додаткова вена	7
ЦВН та дві додаткові вени	1
ЦВН та три додаткові вени	1
ЦВН та гілки правої печінкової вени	1
ЦВН та гілки нижньої діафрагмальної вени	1
Артерії	49
верхня, середня та нижня надниркові артерії	17
верхня та середня надниркові артерії	15
верхня та нижня надниркові артерії	9
нижня надниркова артерія	5
середня надниркова артерія	3

Під час РЕВСЕО судин НЗ середній рівень САТ становив $135,9 \pm 8,1$ мм рт. ст., ЧСС — $71,9 \pm 10,4$ уд/хв. В однієї (1,9%) пацієнтки зафіксовано епізод короткочасного підвищення АТ і тахікардії (САТ — 170 мм рт. ст., ЧСС — 96 уд/хв.). У двох пацієнтів у поопераційний період розвинувся больовий синдром, який було купіровано ненаркотичними анальгетиками.

Після РЕВСЕО в одного пацієнта під час ЛА було виявлено субкапсулярну гематому НЗ, що не викликало складнощів у виконанні ЛА. У решти пацієнтів візуальних патологічних змін, пов'язаних із виконанням ендovasкулярного втручання, не було.

Слід зазначити, що в даному дослідженні дані передопераційної флебографії послужили причиною зміни раніше наміченого доступу в 3 пацієнтів. Під час РЕВСЕО судин НЗ в одному випадку було виявлено зв'язок між ЦВН і гілками нижньої діафрагмальної вени (рис. 3), у другому — комунікацію ЦВН із правою печінковою веною (рис. 4), у третьому — стиснення НПВ за рахунок інвазії пухлини. Пацієнтам було проведено оперативне лікування з відкритого доступу. В одному випадку виконано адреналектомію з нефректомією, резекцією та пластикомією діафрагми, у другому — адреналектомію з нефректомією, атипичною резекцією печінки Sg VI-VII, резекцією та пластикомією діафрагми, у третьому — адреналектомію з нефректомією, резекцією та пластикомією НПВ. За результатами



Рис. 3. Флебографія: зв'язок між ЦВН і гілками нижньої діафрагмальної вени.



Рис. 4. Флебографія: зв'язок ЦВН із правою печінковою веною.

патоморфологічного дослідження в усіх трьох випадках було діагностовано АКР.

У пацієнтів із феохромоцитомою середній рівень метанефрину в сечі перед РЕВСЕО судин НЗ і через 24 години після неї становив $1075,6 \pm 794,3$ мкг/добу (153-4011 мкг/добу, норма – 312 мкг/добу) і $313,2 \pm 109,6$ мкг/добу (108-614,5 мкг/добу, $p < 0,00001$) відповідно.

У пацієнтів із кортизол-секретуючою аденомою НЗ рівень кортизолу в крові перед РЕВСЕО становив від 438,6 нмоль/л до 658,0 нмоль/л (у середньому $533,8 \pm 113,0$ нмоль/л, норма – 190 нмоль/л). Середній рівень кортизолу в пацієнтів через 24 години після РЕВСЕО судин НЗ становив $278,9 \pm 75,3$ нмоль/л. Хоча рівень кортизолу після коагуляції судин зменшився, проте різниця не була достовірною ($p = 0,575$).

У пацієнтів з альдостерон-секретуючою аденомою рівень альдостерону в крові перед РЕВСЕО судин НЗ і через 24 години після неї становив від 243,9 нг/мл до 637,2 нг/мл ($433,1 \pm 162,8$ нг/мл, норма – 300 нг/мл) і $145,2 - 311,5$ нг/мл ($254,1 \pm 74,7$ нг/мл, $p = 0,96$). Отже, рівень альдостерону після РЕВСЕО судин НЗ дещо знизився, але також недостовірно.

Після РЕВСЕО визначено нормалізацію рівня гормонів у 32 (69,6%) із 46 пацієнтів із діагностованими гормонально активними аденомами.

За результатами морфологічного дослідження видалених НЗ після РЕВСЕО через добу після втручання визначено, що їх структура була збереженою, відзначався венозний застій у судинах мозкового шару та капсули НЗ. Мало

місце розширення капілярів клубочкової зони НЗ. У клітинах цієї зони відзначалася зернистість і незначна вакуолізація цитоплазми. У пацієнтів, яким адреналектомію було проведено через 2 доби після РЕВСЕО судин НЗ, наростає венозний застій у судинах НЗ, що поширювався на судини сітчастої та пучкової зони. У клубочковій зоні мав місце виражений набряк, а в пучковій зоні відзначалася вакуольна дистрофія.

За результатами гістологічного дослідження судин після застосування РЕВСЕО встановлено, що просвіт судини був закупорений оклюзійним коагулятом (денатурованим фібрином). Також спостерігалися втрата ендотелію та пошкодження сполучнотканинної пластинки.

Видалення пухлин НЗ, надто гормонально активних, асоціюється зі специфічними ризиками. Надмірний викид гормонів у загальний кровобіг може стати причиною порушення гемодинаміки та, як наслідок, призвести до розвитку ускладнень, таких як гострий інфаркт міокарда, серцева недостатність, серцевий шок, кардіоміопатія, включаючи кардіоміопатію Такоубо, аритмія та гіпертонічний криз [7].

Існуючі рекомендації для профілактики ГН передбачають проведення передопераційної медикаментозної підготовки α - та β -адреноблокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту в поєднанні зі збагаченою сіллю дієтою за 7-14 днів перед оперативним втручанням [1]. Низка авторів вважають доцільним подовжити цей термін до 2-6 тижнів [8]. Проте цей підхід не завжди дозволяє уникнути гормон-асоційованих порушень гемодинаміки під час операції [9]. Зокрема, під час мобілізації НЗ, незважаючи на попередню альфа-адренергічну блокаду, у 26% пацієнтів із феохромоцитомою було зафіксовано епізоди гіпертензії з показниками САТ у діапазоні 180-210 мм рт. ст. [10].

Отже, попри досягнуті успіхи, проблема профілактики гемодинамічних порушень у ході адреналектомії з приводу гормонально активних пухлин залишається актуальною. Одним із методів пригнічення гормональної активності функціонуючої пухлини НЗ є ендovasкулярні втручання. Їх використовують як альтернативу хірургічному втручання, а також із метою передопераційної підготовки пацієнтів і профілактики кровотеч під час операції [11-13].

Оригінальні дослідження

Для лікування хворих із гіперальдостеронізмом та артеріальною гіпертензією 1990 року Мазо Є.Б. та ін. було розроблено методику електрокоагуляції ЦВН, метою якої було досягнення непрямої порталізації венозної крові НЗ та інактивація кортикостероїдів у печінці [13].

Анатомічно венозну мережу НЗ представлено глибоким і поверхневим колектором. Глибокі вени формуються з капілярної мережі внутрішніх шарів кіркового та мозкового шару НЗ, потім укрупнюються й утворюють ЦВН, що з правого боку впадає в НПВ, а з лівого — у ліву ниркову вену, з'єднуючись із нижньою діафрагмальною веною [14]. Така анатомія є характерною для незмінених НЗ [15]. Проте на тлі їх патологічних змін і в міру росту пухлини може збільшитися кількість як судин, так і варіантів венозного відтоку, що зумовлено ангиогенезом [16]. За наявності колатеральних перетоків після виконання електрокоагуляційної оклюзії ЦВН венозна кров відтікала від НЗ у систему верхньої та нижньої порожнистих вен через вени капсули нирки, нижню діафрагмальну вену, притоки ниркової вени, вени хребетного сплетіння [17]. Тому у випадках виявлення під час ангиографії колатеральних шляхів відтоку доцільно проводити РЕВСЕО цих гілок. Розуміння варіантів анатомії вен НЗ під час ЛА є важливим для запобігання як синдрому НГ, так і кровотечі, надто в пацієнтів із пухлинами великих розмірів і феохромоцитомою.

Vipuan et al. 1978 р. першими повідомили про успішне використання трансартеріальної емболізації (ТАЕ) артерій НЗ із метою пригнічення гормональної активності та зниження рівня ускладнень у періопераційний період [10]. Nokotate et al. повідомили про серію з 33 випадків альдостерон-секретуючих аденом, де було успішно застосовано ТАЕ артерій НЗ із використанням висококонцентрованого етанолу. Результати були обнадійливими: рівень альдостерону в плазмі нормалізувався у 82% пацієнтів [18].

Застосування ТАЕ НЗ у пацієнтів із гормонально активними пухлинами з метою пригнічення гормональної активності пухлини в передопераційний період робить хірургічне втручання безпечним, а в деяких випадках може бути єдиним шансом для пацієнта [19]. Натомість ТАЕ не забезпечує тривалого позитивного ефекту, тому адреналектомія залиша-

ється золотим стандартом лікування. Крім того, в 15-17% випадків феохромоцитоми виявляються злякисними, що є ще одним вагомим аргументом на користь операції [20].

НЗ кровопостачаються трьома основними групами артерій: верхньою, середньою та нижньою, які діляться на 50-60 гілок [21]. Артерії НЗ мають невеликий діаметр, але можуть бути візуалізованими під час аортографії в 57-92% пацієнтів. Іноді артерії можуть бути виявлені за допомогою КТ органів черевної порожнини, виконаної з невеликою товщиною зрізу [22]. Через особливості артеріального кровопостачання НЗ оклюзія всіх артерій є трудомісткою процедурою, а коагуляція однієї артерії не призводить до інфаркту всієї залози [5].

Як правило, пацієнти добре переносять ТАЕ, а виникнення больового синдрому та субфебрильної температури коригуються консервативно [23]. Але деякі автори повідомляють і про випадки тяжчих ускладнень: по-перше, виникнення артеріальної гіпертензії та тахікардії [5, 6, 18], по-друге, рефлюкс емболізату в нецільові артерії [18]. Nokotate H. et al. повідомили про випадок паралічу нижніх кінцівок унаслідок випадкової емболізації передньої спінальної артерії під час емболізації артерій НЗ. Цього недоліку певною мірою позбавлений метод електрокоагуляції.

Електрокоагуляція є вигіднішою порівняно з існуючими методами емболотерапії. Метод може бути точним, ефективним, простим у використанні та не залежати від рефлюксу, міграції, коагулопатії або швидкості кровотоку. Для виконання РЕВСЕО електричний струм подавали коагулятором у режимі «Coag Force 120 W 350 kHz» протягом 3 секунд тричі, з підтягування електроду на 1 мм після кожного застосування радіочастотної енергії, що дозволило запобігти зміщенню коагуляту, адгезії кінчика провідника до стінки судини та уникнути перегріву й подальшого розриву судини.

Успішну оклюзію вен і артерій НЗ вдалося виконати в 52 (100%) і 49 (94,2%) випадках відповідно. Гемодинамічних порушень під час РЕВСЕО судин НЗ, за винятком одного епізоду (1,9%), не було. В одному випадку під час ЛА було виявлено субкапсулярну гематому НЗ. Порівняльний аналіз результатів гормонального дослідження в передопераційний період продемонстрував зниження рівня гормонів після

проведеної РЕВСЕО судин НЗ, що свідчить про ефективне пригнічення гормональної активності пухлини. Після застосування в передопераційний період РЕВСЕО судин НЗ під час ЛА зафіксовано суттєве зменшення частоти гемодинамічних порушень, а також об'єму крововтрати.

На підставі цього аналізу ми вважаємо, що РЕВСЕО судин НЗ є ефективним способом не лише пригнічення гіперфункції НЗ, але й профілактики кровотеч у періопераційний період.

Висновок

Застосування РЕВСЕО судин НЗ у комплексному хірургічному лікуванні пухлин НЗ є перспективним напрямком профілактики інтраопераційних порушень гемодинаміки та кровотечі.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що в них немає конкуруючих інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування НАМН України науково-дослідної роботи за темою «Розробити та впровадити мультидисциплінарний підхід у лікуванні хворих із новоутворюваннями надниркових залоз».

Список використаної літератури

- Lenders J, Duh Q, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A, Grebe S, Murad M et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
- Del Pizzo JJ, Schiff JD, Vaughan ED. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Curr Urol Rep.* 2005 Feb;6(1):78-85.
- Kasahara T, Nishiyama T, Takahashi K. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: evaluation of experience and strategy at a single institute. *BJU International.* 2009 May;103(2):218-22.
- Sommerey S, Foroghi Y, Chiapponi C, Baumbach S, Hallfeldt K, Ladurner R, et al. Laparoscopic adrenalectomy – 10-year experience at a teaching hospital. *Langenbeck's Arch Surg.* 2015 Apr;400(3):341-7.
- Fowler A, Burda J, Kim S. Adrenal artery embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Am J Roentgenol.* 2013;201(1):190-201.
- Ansari M, De La Garza M, Deavers M, Balogh J, Rosenberg W, Hai S, et al. Hypertensive emergency following embolization of a large adrenal myelolipoma-adrenal medullary infarction, pheochromocytoma, or acute sympathetic discharge? A case report and literature review. *AACE Clinical Case Reports.* 2015;1(4): e216-20.
- Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens.* 2011 Nov;29(11):2049-60.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4069-79.
- Conzo G, Pasquali D, Gambardella C, Della Pietra C, Esposito D, Napolitano S, et al. Long-term outcomes of laparoscopic adrenalectomy for Cushing disease. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijso.2014.05.036>

- Berends F, Van Der Harst E, Giraudo G, Terkivatan T, Kazemier G, Bruining H, et al. Safe retroperitoneal endoscopic resection of the pheochromocytoma. *World J Surg.* 2002 May;26(5):527-31.
- Bunuan H, Alltree M, Merendino K. Gel foam embolization of a functioning pheochromocytoma. *Am J Surg.* 1978 Sep;136(3):395-8.
- Pua U, Wong DE. Transarterial embolization of spontaneous adrenal pheochromocytoma rupture using polyvinyl alcohol particles. *Singapore Med J.* 2008 May;49(5): e126-30.
- Habib M, Tarazi I, Batta M. Arterial embolization for ruptured adrenal pheochromocytoma. *Curr Oncol.* 2010 Nov; 17(6): 65-70.
- Мазо ЕВ, Корякин МВ, Акоюн АС, изобретатели. 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, патентообладатель. Способ лечения артериальной гипертензии при альдостеронизме. Патент SU № 1690699. 1991 ноябрь 15. (Mazo YeB, Koryakin MV, Akopyan AS, inventors. N.I. Pirogov 2nd Moscow State Medical Institute, assignee. A method for the treatment of hypertension with aldosteronism. SU patent No. 1690699. 1991 November 15).
- Standring S, Neil R, Borley N, Gray H. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier. 2008. 1551 p.
- Parnaby CN, Galbraith N, O'Dwyer PJ. Experience in identifying the venous drainage of the adrenal gland during laparoscopic adrenalectomy. *Clin Anat.* 2008; 21(7):660-5.
- Scholten A, Cisco R, Vriens M, Shen W, Duh Q. Variant adrenal venous anatomy in 546 laparoscopic adrenalectomies. *JAMA Surg.* 2013 Apr;148(4):378-83.
- Суннатов РД. Обоснование и выбор метода рентгеноэндоваскулярных вмешательств у больных артериальной гипертензией надпочечникового генеза [диссертация]. Ташкент; 2000. 120 с. (Sunnatov RD. The rationale and choice of the method of endovascular interventions in patients with arterial hypertension of adrenal genesis [dissertation]. Tashkent; 2000. 120 c.).
- Hokotate H, Inoue H, Baba Y. Aldosteronomas: experience with superselective adrenal arterial embolization in 33 cases. *Radiology.* 2003;227:401-6.
- Marti JL, Millet J, Sosa JA, Roman SA, Carling T, Udelsman R. Spontaneous adrenal hemorrhage with associated masses: Etiology and management in 6 cases and a review of 133 reported cases. *World J Surg.* 2012 Jan;36(1):75-82.
- Chen KT, Lin TY, Foo NP, Lin H-J, Guo HR. Traumatic adrenal haematoma: A condition rarely recognised in the emergency department. *Injury* 2007 May;38(5):584-7.
- Manso JC, DiDio LJ. Anatomical variations of the human suprarenal arteries. *Ann Anat.* 2000 Sep;182(5):483-8.
- Toni R, Mosca S, Favero L, Ricci S, Roversi R, Toni G, Vezzadini P. Clinical anatomy of the suprarenal arteries: a quantitative approach by aortography. *Surg Radiol Anat* 1988;10(4):297-302.
- Wannachalee T, Buranagan R. Successful preoperative transcatheter arterial embolization of a large malignant pheochromocytoma to decrease intraoperative blood loss. *Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Expo, March 5-8, 2015. San Diego.* 2015 <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2015.AHPAA.15.FRI-403>.

(Надійшла до редакції 05.08.2019 р.)

Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в хирургическом лечении опухолей надпочечников

А.В. Скумс, В.А. Кондратюк, А.Н. Гулько, А.Н. Симонов
Национальный институт хирургии и трансплантологии
им. А.А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

Резюме. Цель — изучить результаты применения рентгеноэндоваскулярной селективной электрокоагуляционной окклюзии (РЕВСЕО) сосудов надпочечника (Н) при двухэтапном хирургическом лечении пациентов с опухолями Н. **Материал и методы.** За период 2015–2019 гг. в отделе хирургии сочетанной патологии и за-

Оригінальні дослідження

болеваній забрюшинного простору Національного інститута хірургії і трансплантології ім. А.А. Шалімова був розроблений і застосований у 52 пацієнтів з опухольми Н мультидисциплінарний підхід, який заключався в послідовному виконанні РЕВСЕО судин Н і адреналектомії. В групі дослідження було 6 (11,5%) хворих з гормонально неактивними опухольми і 46 (88,5%) — з гормонально активними. Через 24 ч після РЕВСЕО судин Н виконували адреналектомію. **Результати.** Після РЕВСЕО судин Н виконано 49 лапароскопічних адреналектомій (ЛА) і три адреналектомії з відкритого доступу. В час флебографії в 9 (17,3%) випадках виявлено варіанти анатомічного розташування вен. Серед 52 пацієнтів РЕВСЕО артерій Н виконано в 49 (94,2%) випадках. У трьох (5,8%) пацієнтів в зв'язі з неможливістю катетеризації малих гілок артерій Н РЕВСЕО не проводили. Продовжителістю РЕВСЕО судин Н складало 20-30 хв. В час РЕВСЕО судин Н середній рівень САД становив $135,9 \pm 8,1$ мм рт. ст., ЧСС — $71,9 \pm 10,4$ уд/хв. У однієї (1,9%) пацієнтки спостерігали епізод тимчасового підвищення АД і тахікардії (САД — 170 мм рт. ст., ЧСС — 96 уд/хв). У двох пацієнтів в післяопераційний період розвинувся болевий синдром, який купували ненаркотическими анальгетиками. Після РЕВСЕО у одного пацієнта в час ЛА була виявлена субкапсулярна гематома Н, яка не викликала складнощів при виконанні ЛА. У решти пацієнтів візуальних патологічних змін, пов'язаних з виконанням ЛА, не було. У пацієнтів з феохромоцитомою Н середній рівень метанефрину в сечі до і через 24 ч після РЕВСЕО судин Н становив $1075,6 \pm 794,3$ мкг/сут і $313,2 \pm 109,6$ мкг/сут відповідно, у пацієнтів з кортизол-секретуючою аденомою Н рівень кортизолу крові становив 438,6-658,0 нмоль/л і 278,975,3 нмоль/л відповідно, у пацієнтів з альдостерон-секретуючою аденомою рівень альдостерону в крові становив 243,9-637,2 нг/мл і 145,2-311,5 нг/мл. Після РЕВСЕО рівні гормонів нормалізувалися у 32 (69,6%) з 46 пацієнтів з діагностованими гормонально активними аденомами. **Висновки.** Застосування РЕВСЕО судин Н в комплексному хірургічному лікуванні опухольок Н є перспективним напрямком профілактики інтраопераційних порушень гемодинаміки і кровотечень.

Ключові слова: лапароскопія, рентгенова судинна оклюзія, адреналектомія, гемодинамічна нестабільність.

Endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels under X-ray control in the surgical treatment of adrenal tumors

A.V. Skums, V.A. Kondratyuk, O.M. Gulko, O.M. Symonov
Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

Abstract. The aim — evaluate the results of using the endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels under X-ray

control approach in the treatment of adrenal tumors. **Material and methods.** In the Department of Combined Pathology and Retroperitoneal Surgery to analyze the effectiveness of perioperative treatment regimen the study of the results of the multidisciplinary approach in 52 patients with the adrenal tumor for the period from 2015 to 2019 was conducted. In the study group, there were 6 (11.5%) patients with non-functioning tumors and 46 (88.5%) with hormone-producing tumors. Twenty-four hours after endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels under X-ray control, adrenalectomy was performed. **Results.** After endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels under X-ray control, 49 laparoscopic adrenalectomy and three open-access adrenalectomy were performed. Using phlebography in 9 (17.3%) cases, variant adrenal venous anatomy was found. Among 52 patients, endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal arteries under X-ray control in 49 (94.2%) cases were performed. In three (5.8%) cases, due to the impossibility of catheterization of small branches of the arteries of the adrenal gland, endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels under X-ray control was not performed. The duration of endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels was in the range of 20-30 minutes. During the endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels, the average level of the SBP was 135.9 ± 8.1 mm Hg, heart rate 71.9 ± 10.4 beats/min. One (1.9%) patient had an episode of the short-term increase of BP (SBP 170 mm Hg, heart rate 96 beats/min). After endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels, a subcapsular adrenal hematoma in one patient during LA was found, which did not cause any difficulties in performing the LA. In all other patients, with endovascular intervention no visual pathological changes there were associated. In patients with adrenal pheochromocytoma, the average levels of metanephrine in the urine of patients before and 24 hours after endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels was 1075.6 ± 794.3 $\mu\text{g}/24\text{h}$ and 313.2 ± 109.6 $\mu\text{g}/24\text{h}$. In patients with cortisol-secreting adrenal adenoma, the level of cortisol in the blood ranged from 438.6 to 658.0 nmol/l. The average level of cortisol in patients 24 hours after endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels was 278.9 ± 75.3 nmol/l. In patients with aldosterone-secreting adenoma, the level of aldosterone in the blood before and 24 hours after the endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels it ranged from 243.9 to 637.2 ng/ml and 145.2-311.5 ng/ml. After endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels, normalization of hormone levels was determined in 32 (69.6%) of 46 cases with functional tumors. **Conclusions.** The use of endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels under X-ray control in the complex surgical treatment of adrenal tumors is a promising direction for the prevention of intraoperative hemodynamic disorders and bleeding.

Keywords: laparoscopy, endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels under X-ray control, adrenalectomy, hemodynamic instability.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.241

Рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб за умов лікування радіоїодом

Н.М. Степура,
Г.А. Замотаєва,
І.П. Волинець

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

Резюме. Дифузний токсичний зоб — автоімунне захворювання, обов'язковими ознаками якого є стійка підвищена продукція тиреоїдних гормонів і дифузне збільшення щитоподібної залози (ЩЗ) різного ступеня. Причинами розвитку дифузного токсичного зоба (ДТЗ) є автоімунні процеси, тобто формування агресії антитіл проти тканини власної ЩЗ. **Мета роботи** — визначення впливу радіоїодотерапії на вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у хворих на тиреотоксикоз. **Матеріал і методи.** Визначали кількість ЦІК у 34 хворих на ДТЗ (хворобу Грейвса) та в 49 пацієнтів із тиреоїдним раком (група порівняння). Вимірювали рівні ЦІК напередодні, через 6 днів, 1 і 6 місяців після введення радіоїоду. **Результати.** У пацієнтів із тиреотоксикозом після введення йоду-131 кількість ЦІК протягом усього періоду обстеження практично не змінювалась. У хворих на рак ЩЗ введення лікувальних активностей йоду-131 спричинило зростання вмісту ЦІК із максимальним рівнем через 1 місяць після введення. **Висновки.** Різниця вмісту ЦІК після радіоїодотерапії у хворих на ДТЗ і тиреоїдний рак, вочевидь, є наслідком введення різних доз йоду-131: хворі з тиреотоксикозом отримували радіоїод, активність якого була в межах від 380 МБк до 784 МБк, тоді як активність йоду-131 у хворих на рак ЩЗ була значно більшою — від 2640 МБк до 6000 МБк.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, тиреотоксикоз, рак щитоподібної залози, радіоїодотерапія, йод-131, циркулюючі імунні комплекси.

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) є найпоширенішим автоімунним захворюванням щитоподібної залози (ЩЗ), за якого відбувається

* 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

© Н.М. Степура, Г.А. Замотаєва, І.П. Волинець

продукція антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (ТТГ), що чинять постійну стимулюючу дію на ЩЗ [1, 2]. Це призводить до збільшення маси тиреоїдної тканини, гіперфункції та підвищення рівня тиреоїдних гормонів T_3 (трийодтироніну) та T_4 (тироксину). ДТЗ супрово-

VERTE ►

Оригінальні дослідження

джується розвитком тиреотоксикозу, який клінічно проявляється підвищеними збудливістю та дратівливістю, зниженням маси тіла, серцебиттям, пітливістю, задихою, субфебрильною температурою [3].

Сьогодні існують три підходи до лікування ДТЗ: консервативний, оперативний і радіологічний. Вибір методу лікування залежить від тяжкості захворювання, ступеня збільшення та розташування зоба, розвитку ускладнень і супутньої патології. Метою консервативного лікування є нормалізація функціонального стану ЩЗ за допомогою тиреостатичних препаратів і досягнення імунної ремісії. Головна проблема медикаментозного лікування ДТЗ — часті рецидиви та труднощі їх прогнозування. Частота рецидивів упродовж перших п'яти років після відміни консервативної терапії становить 50-60% [4, 5].

Субтотальне видалення ЩЗ показано за відсутності стійкого ефекту від консервативної терапії, за зоба четвертого або п'ятого ступеня, тяжкого тиреотоксикозу, наявності протипоказань до застосування тиреостатиків, хвороб крові тощо. Проте досить часто (35-40% випадків) і після хірургічного лікування ДТЗ розвиваються рецидиви захворювання. Тому важливим напрямком практичної медицини є вибір оптимальних способів лікування ДТЗ, одним з яких є терапія радіоактивним йодом. Основними перевагами радіойодотерапії (РЙТ) є її неінвазивність, відсутність виражених больових відчуттів, відсутність імовірності розвитку ускладнень, характерних для хірургічного лікування, зокрема тиреотоксичного кризу. Крім цього, правильний добір дози ізотопу, що застосовується для радіойодотерапії, визначає її досить високу ефективність.

Лікування радіоактивним йодом ґрунтується на здатності тканини ЩЗ накопичувати йод, необхідний для синтезу гормонів. Введення в організм хворого невеликої кількості йоду-131 призводить до руйнування тканини ЩЗ бета-випромінюванням йоду та порушення її функції, тобто зниження продукції тиреоїдних гормонів. Результатом лікування радіоактивним йодом може бути як нормалізація синтезу гормонів, так і його зниження (гіпотиреоз). Розвиток гіпотиреозу має більші переваги, оскільки гарантує хворому відсутність рецидиву захворювання в майбутньому. Тому наразі є тенденція до використання дещо більших активностей радіоак-

тивного йоду в лікуванні ДТЗ, а швидкий розвиток гіпотиреозу вважається основною метою лікування [6, 7].

Дози ізотопу, які отримує пацієнт для лікування ДТЗ, зазвичай є не дуже великими — від 8 до 15 мКі та залежать від розміру зоба та ступеня тиреотоксикозу [8, 9]. Для лікування раку ЩЗ застосовують у десять разів більші дози йоду-131. Отже, розподіл радіоактивного йоду в організмі і, відповідно, дози опромінення периферичної крові, кровотворної тканини кісткового мозку та лімфоїдних органів істотно різняться.

ЦІК є показником розвитку різних запальних процесів в організмі та маркером аутоімунних захворювань. У певних публікаціях описано рівень ЦІК на тлі ДТЗ і різних методів його лікування [10]. Натомість даних щодо вмісту ЦІК у крові хворих із тиреотоксикозом після радіойодотерапії в доступній літературі не знайдено. Тому метою даної роботи було визначення кількості ЦІК у крові хворих на ДТЗ напередодні та в різні терміни після радіойодотерапії, а також порівняння отриманих даних із показниками хворих на рак ЩЗ.

Матеріал і методи

Визначено рівні ЦІК у 34 хворих на ДТЗ після першого курсу лікування радіойодом. Радіойодотерапію проводили в блоці для лікування радіофармацевтичними препаратами у відкритому вигляді ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Вік хворих був у межах від 22 до 67 років ($47,18 \pm 2,06$), серед них 7 чоловіків і 27 жінок. Дози радіоактивного йоду становили від 400 МБк до 800 МБк (значення $549 \pm 20,0$ МБк).

До групи порівняння увійшли 49 хворих на рак ЩЗ без віддалених метастазів. Серед них 77,6% становили жінки, 22,4% — чоловіки, середній вік пацієнтів — $53,5 \pm 1,3$ року, дози йоду-131 — від 2640 мБк до 6000 мБк.

Контролем була кров донорів відповідного віку та статі в кількості 23 осіб.

Рівні ЦІК визначали напередодні радіойодотерапії та на 6-у добу й через 1 і 6 місяців після курсу. Вміст ЦІК у сироватці крові визначали методом преципітації їх поліетиленгліколем із молекулярною масою 6000 (Serva) з наступ-

ним вимірюванням оптичної щільності досліджуваних зразків на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 450 нм [13]. Вміст імунних комплексів представляли в умовних одиницях ($E_{450} \times 10^3$).

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Перед початком дослідження було отримано інформовану згоду від усіх пацієнтів і донорів та дозвіл від Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати та обговорення

Результати визначення кількості ЦІК у крові хворих на ДТЗ і рак ЩЗ наведено в таблиці.

Як видно із результатів, наведених в таблиці, у хворих на ДТЗ і рак ЩЗ вміст ЦІК протягом усього періоду спостереження був достовірно більшим за показник контрольної групи.

Напередодні радіойодотерапії у хворих на ДТЗ кількість ЦІК була більшою, ніж у хворих на тиреоїдний рак, що, імовірно, є результатом активації гуморальної ланки імунітету та підтвердженням автоімунного генезу даного захворювання. Після радіойодотерапії динаміка змін кількості ЦІК у сироватці крові хворих на ДТЗ і рак ЩЗ мала деякі відмінності.

У пацієнтів із ДТЗ після введення радіойоду кількість ЦІК протягом усього періоду обстеження практично не змінювалася. Лише на

Таблиця. Рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб і рак щитоподібної залози в різні терміни після радіойодотерапії ($E_{450} \times 10^3$)

Контроль (донори)	Перед введенням йоду-131	Після введення йоду-131			
		6 днів	1 міс.	6 міс.	
63,7±2,2	хворі на дифузний токсичний зоб (I група)	96,8±5,7	107,4±6,4	97,2±9,4	97,0±8,4
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
		$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
89,6±2,3	хворі на рак щитоподібної залози (II група)	89,6±2,3	92,3±2,0	101,7±4,6	86,5±4,5
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
	$p_2 > 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	

Примітка: p — вірогідність різниці відносно групи донорів; p_1 — показника перед радіойодотерапією; p_2 — між показниками хворих I і II групи.

6-у добу спостерігали незначне зростання вмісту ЦІК — на 11,0%. У хворих на рак ЩЗ введення лікувальних активностей йоду-131 спричинило зростання вмісту ЦІК. Якщо на 6-й день після введення радіофармпрепарату досліджуваний показник збільшився незначно, то через 1 місяць він досягнув максимуму та вірогідно перебільшив вихідний. Через півроку вміст ЦІК у сироватці крові хворих на тиреоїдний рак зменшився до вихідного значення.

Порівняння вмісту ЦІК у сироватці крові пацієнтів із ДТЗ і з раком ЩЗ у динаміці виявило достовірну різницю між групами лише в ранній термін (на 6-у добу) після радіойодотерапії. У хворих на ДТЗ досліджуваний показник був вірогідно більшим за такий у пацієнтів, хворих на рак ЩЗ.

На нашу думку, високий рівень ЦІК у крові хворих на ДТЗ може свідчити про активацію продукції антитіл та дисфункцію ретикуло-ендотеліальної системи, що відповідає за виведення ЦІК із кров'яного русла. Встановлена різниця вмісту ЦІК після радіойодотерапії у хворих на ДТЗ і тиреоїдний рак, вочевидь, є наслідком застосування різних доз йоду-131: хворі з ДТЗ отримували радіойод, активність якого становила від 380 МБк до 784 МБк, тоді як активність йоду-131 у хворих на рак ЩЗ була значно більшою — від 2640 МБк до 6000 МБк.

Висновки

1. У хворих на ДТЗ напередодні радіойодотерапії та в різні терміни після введення ізотопу (до 6 місяців) було вірогідно збільшено кількість ЦІК у крові.
2. Напередодні радіойодотерапії рівень ЦІК у хворих на ДТЗ був більшим, ніж у пацієнтів із тиреоїдним раком, що може бути результатом активації гуморальної ланки імунітету та підтвердженням автоімунного генезу даного захворювання.
3. Встановлена різниця вмісту ЦІК у крові після радіойодотерапії у хворих на ДТЗ і рак ЩЗ, вочевидь, є наслідком введення різних активностей йоду-131.

Список використаної літератури

1. Morshed S, Latif R, Davies T. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunol Res.* 2012; 54(1-3):191-203.
2. Antonelli A, Ferrari S, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P.

Оригінальні дослідження

- Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):174-80.
- Паньків ВІ. Захворювання щитоподібної залози. Буквинська державна медична академія. 2003; 258 с. (Pan'kiv VI. Thyroid disease. Bukovyns'ka derzhavna medychna akademiya. 2003; 258 p.).
 - Пасечко НВ, Наумова ЛВ, Кульчінська ВМ, Джула МА. Особливості антигипертиреїдної терапії хворих на дифузний токсичний зоб. Досвід використання карбімазолу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015; 3 (67): 112-7. (Pasyechko NV, Naumova LV, Kul'chins'ka VM, Dzhula MA. Features of antithyroid therapy for patients with diffuse toxic goiter. Carbimazole use experience. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* 2015; 3 (67): 112-7).
 - Паньків ВІ. Синдром тиреотоксикозу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012; 4 (44): 102-16. (Pan'kiv VI. Thyrotoxicosis syndrome. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* 2012; 4 (44): 102-16).
 - Елишев ВГ, Аверина НВ, Шабалина ТІ. Опыт применения радиоiodтерапии тиреотоксикоза. Туменский медицинский журнал. 2013;15(4):67-8. (Yelishev VG, Averina NV, Shabalina TI. Experience in the use of radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013;15(4):67-8).
 - Санчес МН, Горбенко АЛ, Солодянникова ОІ, Василенко ІВ. З досвіду лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом. Український радіологічний журнал. 2012; 3: 324-5. (Sanches MN, Horbenko AL, Solodyannikova OI, Vasylenko IV. From experience in the treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine. *Ukrayins'kyu radiolohichnyy zhurnal.* 2012; 3: 324-5).
 - Гарбузов ПІ. Радиоiodтерапия заболеваний щитовидной железы (диффузный токсический зоб, рак щитовидной железы). Copyright ФГОУ «ГЦИПК». ГУ-МРНЦ РАМН.1997; 1-10. (Garbuzov PI. Radioiodine therapy of thyroid diseases (diffuse toxic goiter, thyroid cancer). Copyright FGOU «GTSIPK». GU-MRNTS RAMN.1997; 1-10).
 - Гарбузов ПІ, Дроздовский БЯ, Родичев АА, Тимохина ОВ, Подольхова НВ. Радиоiodтерапия рака щитовидной железы. Практическая онкология. 2007; 8(1):42-5. (Garbuzov PI, Drozdovskiy BYa, Rodichev AA, Timokhina OV, Podol'khova NV. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Prakticheskaya onkologiya.* 2007; 8(1):42-5).
 - Геворкян АГ, Цогоев АС, Болиева ЛЗ. Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреодитом. Вестник новых медицинских технологий. 2007; XIY(3):155-6. (Gevorkyan AG, Tsogoyev AS, Boliyeva LZ. Comparative characteristics of the immune status of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis).
 - Абазова ЗХ. Новый подход в тактике лечения субклинического гипертиреоза. Фундаментальные исследования. 2013; 3:41-6. (Abazova ZKh. A new approach to the treatment of subclinical hyperthyroidism. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2013; 3:41-6).
 - Ляшенко ЕА. Нарушения гуморального иммунитета у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и их коррекция полибиолоном. Український медичний альманах. 2013;16(3):98-100. (Lyashenko YeA. Humoral immunity disorders in patients with autoimmune thyroid diseases and their correction with polybiolone. *Ukrains'kiy medichniy al'manakh.* 2013;16(3):98-100).
 - Haskova V, Koslik J, Riha I. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glucol precipitation. *Immunitasforsoh.* 1978;154(4):399-406.

(Надійшло до редакції 05.08.2019 р.)

Уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных диффузным токсическим зобом при лечении радиоiodом

Н.Н. Степура, Г.А. Замотаева, И.П. Волинец

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

Резюме. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание, которое сопровождается стойким повышением продукции тиреоидных гормонов и диффузным увеличением щитовидной железы разной степени. Причинами развития ДТЗ являются ауто-

иммунные процессы, то есть формирование агрессии против ткани собственной щитовидной железы. **Целью работы** было изучение влияния радиоiodтерапии на количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови больных ДТЗ. **Материал и методы.** Изучен уровень ЦИК у 34 больных ДТЗ и 49 пациентов с тиреоидным раком (группа сравнения). Уровень ЦИК определяли накануне и через 6 дней, 1 и 6 месяцев после введения йода-131. **Результаты.** На протяжении всего периода после радиоiodтерапии содержание ЦИК у больных ДТЗ практически не менялось. Введение терапевтических активностей радиоiodа пациентам с раком щитовидной железы привело к увеличению уровня ЦИК с максимальным значением показателя через один месяц после введения радиофармпрепарата. **Выводы.** Полученная разница содержания ЦИК в крови после радиоiodтерапии у больных ДТЗ и тиреоидным раком, очевидно, является следствием введения различных активностей йода-131: пациенты с ДТЗ получали радиоiod, активность которого составляла от 380 МБк до 784 МБк, а больные раком щитовидной железы — от 2640 МБк до 6000 МБк.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, рак щитовидной железы, радиоiodтерапия, йод-131, циркулирующие иммунные комплексы.

Level of circulating immune complexes in patients with diffuse toxic goiter under radioiodine treatment

N.M. Stepura, G.A. Zamotayeva, I.P. Volynets

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

Abstract. Diffuse toxic goiter (DTG) is classified as an autoimmune disease that causes diffusely thyroid hyperplasia and excessive thyroid hormone overproduction. These diseases arise because of the loss of tolerance to «self» thyroid antigens in genetically susceptible individuals in association with environmental factors. **The aim** was to study the effect of radioiodine therapy on the content of circulating immune complexes in blood serum of patients with DTG. **Material and methods.** 34 patients with diffuse toxic goiter (Graves's disease) and 49 patients with differentiated thyroid cancer (comparison group) have been followed up. The CIC levels were determined one day prior to iodine-131 administration, and 6 days, 1 and 6 months after radioiodine therapy. **Results.** The content of immune complexes in patients with thyrotoxicosis did not change significantly throughout the observation period. Iodine-131 administration at therapeutic activities to patients with thyroid cancer caused an increase the level of CEC, with a maximum value in one month after radiotherapy. **Conclusion.** The difference in the content of antigen-antibody complexes after radioiodine therapy in patients with DTG and thyroid cancer is obviously due to iodine-131 activities: patients with thyrotoxicosis received iodine-131 doses in the range from 380 MBq to 784 MBq, and patients with thyroid cancer — from 2640 MBq to 6000 MBq.

Keywords: diffuse toxic goiter, thyrotoxicosis, thyroid cancer, radioiodine therapy, iodine-131, circulating immune complexes.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.245

Сумісне використання визначення експресії тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази в пунктатах у передопераційному прогнозуванні ефективності радіоїодтерапії поопераційних метастазів папілярного тиреоїдного раку

Г.В. Зелінська

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

Резюме. Мета роботи – дослідити вплив метанандаміду – метаболічно стійкого похідного ендоканабіноїду N-арахідоноїлетаноламіну на активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у центрах регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС), а також на рівень кортикостероїдів у плазмі крові щурів. **Матеріал і методи.** Активність АПФ у гіпоталамусі, аденогіпофізі, надниркових залозах і плазмі крові щурів визначали за допомогою флуориметричного методу, використовуючи як субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu (Sigma, США). Вміст 11-гідроксикортикостероїдів (11-ОКС) у плазмі крові щурів встановлювали із застосуванням флуориметричного мікрометоду. **Результати.** Через 1 годину після одноразового введення інтактним щурам метанандаміду в дозах 0,2 мг/кг і 0,02 мг/кг активність АПФ у центральних ланках ГГАС – гіпоталамусі та аденогіпофізі підвищувалася, активність АПФ у надниркових залозах та активність циркулюючого в крові ферменту знижувалися. Після одноразового введення інтактним щурам метанандаміду в дозі 0,2 мг/кг виявлено підвищення рівня 11-ОКС у плазмі крові щурів, введення метанандаміду в низькій дозі – 0,02 мг/кг не призводило до вірогідних змін рівня кортикостероїдів у крові

* 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

тварин. **Висновки.** Екзогенні канабіноїди модулюють активність ангіотензинової системи в різних ланках ГГАС, стимулюючи активність АПФ у гіпоталамусі ц аденогіпофізі та знижуючи активність ферменту в надниркових залозах і плазмі крові через 1 годину після одноразового введення метанандаміду інтактним щурам. Через кортикотропін-релізінг активність ангіотензину гіпоталамуса та аденогіпофіза підвищення активності АПФ у цих структурах може бути одним із важливих чинників активації ГГАС, зокрема, синтезу кортикостероїдів, спричиненого одноразовим введенням метанандаміду в високих дозах.

Ключові слова: ангіотензинперетворюючий фермент, гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальна система, метанандамід, кортикостероїди.

Фізіологічним підґрунтям успішної діагностики та лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) за допомогою радіоїоду є унікальна здатність тиреоїдного фолікулярного епітелію акумулювати радіоїод і використовувати його в синтезі тиреоїдних гормонів. Це забезпечує сприятливий прогноз для більшості хворих із папілярним тиреоїдним раком. Втрата клітинами тиреоїдного раку здатності до накопичення радіоїоду (розвиток радіоїодрезистентності) корелює зі скороченням виживання хворих, середня медіана якого знижується аж до 2,5-3,5 року в пацієнтів із віддаленими метастазами [1-3]. В основі розвитку радіоїодрезистентності лежать порушення клітинних механізмів акумуляції йоду тиреоцитами. За даними літератури, умовами ефективної акумуляції I-131 тиреоцитом є не лише його захоплення клітиною, а й ретенція в клітинах, достатня для забезпечення цитотоксичного ефекту радіоїоду. Ефективний період напівжиття ізотопу залежить від багатьох чинників, але важливий вплив на нього справляє період органіфікації йоду, який каталізується тиреоїдною пероксидазою (ТПО) [4-6]. Зниження процесу органіфікації внаслідок зменшення експресії ТПО призводить до швидкого рефлюксу радіоїоду з клітини та зменшує ефективність його акумуляції, оскільки за таких умов неможливо досягнення радіаційної дози, необхідної для здійснення радіаційного ефекту. До процесу акумуляції радіоїоду тиреоцитами залучено також тиреоглобулін (Тг), який є субстратом для зв'язування активного йоду та утворення тиреоїдних гормонів [4].

Імуногістохімічні дослідження тканин тиреоїдних метастазів, які не накопичують радіоїод, демонструють значну редукцію в них

Тг, ТПО та їх мРНК. Дослідники також знайшли значну кореляцію експресії ТПО зі здатністю клітин до накопичування радіоїоду, але відзначили неможливість прогнозування радіоїод-накопичувальної здатності за рівнем експресії NIS і ТПО. Про залежність розвитку радіоїодрезистентності від втрати експресії ТПО свідчать досліди з трансфекції гена, що кодує цей фермент у клітинах пухлинних ліній, для яких він не є характерним, що призводить до накопичення радіоїоду [7, 8]. Деякі дослідження демонструють зворотну залежність між рівнем експресії ТПО в тканині пухлини та стадією TNM. Так, знайдено різницю в експресії ТПО між мінімально та широко інвазивною папілярними карциномами (ПК). 20-річне виживання пацієнтів становило 72% для хворих із низькою експресією ТПО та 100% для пацієнтів з її високою експресією [9]. Показано, що високу експресію ТПО асоційовано з низьким ризиком метастазування впродовж 5 років і менш агресивною поведінкою пухлин [10]. Щодо Тг існують суперечливі дані про кореляцію його наявності в клітинах ПК і їх метастазів та явищем радіоїодрезистентності. Деякі дослідження демонструють, що наявність Тг у клітинах і сироватці крові не корелює зі здатністю до накопичення радіоїоду, а за рівнем сироваткового Тг неможливо передбачити результати йод-сканування. Водночас іншими авторами показано, що всі пацієнти зі слабкою експресією Тг клітинами рецидиву є йод-негативними, ¹⁸F-FDG-позитивними, але 45% пацієнтів із радіоїод-негативними метастазами характеризувалися вираженою експресією Тг у клітинах [11-13].

Отже, суперечливі літературні дані щодо кореляції експресії ТПО та Тг і йод-

накопичувальною здатністю метастазів тиреоїдних карцином і відсутність наукових даних щодо експресії цих антигенів у матеріалі тонкогілкових пункційних аспіраційних біопсій (ТАПБ) метастазів ПК ЩЗ залежно від їх йод-накопичувальної здатності спонукали нас до проведення даного дослідження. **Метою роботи** було імуноцитохімічне дослідження експресії ТПО та Тг у пункційному матеріалі радіоїодрезистентних (РЙРМ) і радіоїодчутливих метастазів (РЙЧМ) ПК ЩЗ і з'ясування можливості використання цих антигенів як маркерів передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності ПК ЩЗ.

Матеріал і методи

Дослідження проводили на матеріалі ТАПБ 104 метастазів ПК ЩЗ, які виявили за результатами сонографічного та скінтиграфічного обстеження пацієнтів у поопераційний період, тобто після проведення тиреоїдектомії та радіоїодтерапії (79 – РЙРМ, 25 – РЙЧМ). Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених за методом Романовського, непрямым імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл миші проти Тг – клон RBU/01 (Sigma, США) і клон ДАК-Тг 6 (DakoCytomation, Данія), розведення антитіл 1:100; ТПО (ТРО-47, DakoCytomation, Данія), розведення 1:50. Як антитіла другого шару використовували моноклональні антитіла проти γ -глобулінів миші (DakoCytomation, Данія), розведення 1:100. Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин дозбарвлювали розчином гематоксиліну та визначали відсоток антиген-позитивних тиреоцитів, підраховуючи щонайменше 1000 тиреоцитів пунктату. Статистичну обробку даних виконували за непараметричним методом Манна – Уїтні та методом кореляційного аналізу. Розрахунки виконано в програмі Statistica 11.

Результати та обговорення

Виявлено дуже високо значущу різницю з рівнем значущості $p < 0,001$ між відсотком тиреоцитів, які експресують ТПО і Тг, у РЙРМ і РЙЧМ ПК ЩЗ (для ТПО $p = 0$, для Тг $p = 0,000028$). Візуалізувати отримані резуль-

тати статистичних досліджень допомагають діаграми розмаху для кожного з показників. На діаграмі відображено медіану як міру центральної тенденції, квартильний розмах (діапазон, куди потрапляє 50% значень навколо медіани) та розмах варіації як міри неоднорідності для кожного з досліджуваних показників (відсоток клітин з експресією ТПО і Тг для РЙРМ і РЙЧМ) (**рис. 1**). Описові статистики для РЙРМ і РЙЧМ за показниками ТПО та Тг наведено в **таблиці**.

З побудованих діаграм бачимо, що максимальний відсоток ТРО-позитивних клітин становив 25% для групи РЙРМ, що нижче від мінімального значення цього показника

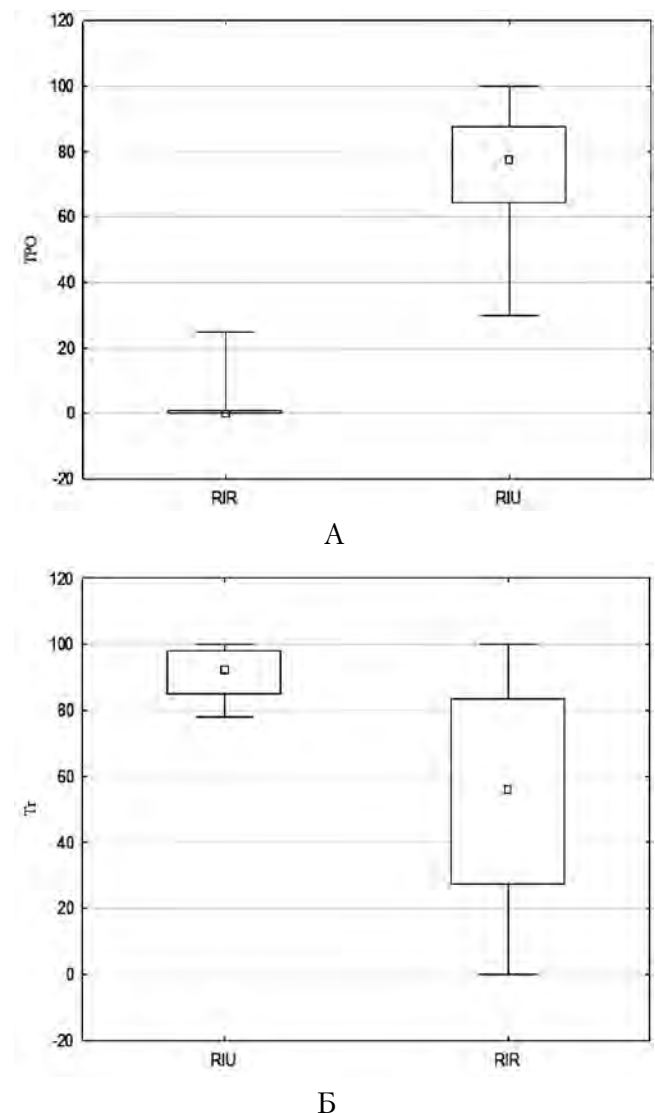


Рис. 1. Діаграми розмаху по групах RIR (радіоїодрезистентні метастази) та RIU (радіоїодчутливі метастази) для показників: А — ТРО (відсоток клітин, що містять тиреоїдну пероксидазу); Б — Тг (відсоток клітин, що містять тиреоглобулін).

Оригінальні дослідження

Таблиця. Описові статистики для радіоїодрезистентних (RIR) і радіоїодчутливих метастазів (RIU) за показниками ТПО та Тг

Показник	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижня квартиль	Верхня квартиль	Квартильний розмах
RIU (ТПО)	77,5	78	100	64,5	87,5	23
RIR (ТПО)	0	0	25	0	1	1
RIU (Тг)	92,5	78	100	87	98	13
RIR (Тг)	56	0	100	27,5	83,5	56

для групи РЙЧМ (30%). Значення медіани (77,5%) можна використовувати як граничний відсоток клітин, які містять ТПО, перевищення якого однозначно вказує на радіоїодчутливість досліджуваного метастазу, а відсутність клітин із ТПО свідчить про радіоїодрезистентність метастазу. Квартильний розмах для відсотка клітин із ТПО для групи РЙРМ становив 1, що свідчить про високу однорідність досліджуваних даних, а для групи РЙЧМ – 23, що свідчить про достатню неоднорідність даних. Дійсно, відсоток ТРО-позитивних клітин у цій групі варіював від 30% до 100%.

Усі РЙРМ було хірургічно видалено. У 12 із 79 пацієнтів цієї групи з часом неодноразово з'являлися повторні РЙРМ.

Аналіз ефективності проведеної радіоїодтерапії для групи пацієнтів із РЙЧМ демонструє, що, незважаючи на те, що всі метастази даної групи накопичували радіоїод, ефективність радіоїодтерапії в пацієнтів із різним відсотком ТРО-позитивних клітин була різною. Для 87,5% випадків у цій групі радіоїодтерапія була успішною, та нові метастази не з'являлися (відсоток ТРО-позитивних клітин у пунктатах поопераційних метастазів цих пацієнтів перевищував 50%). Водночас у 12,5% випадків у цій групі хоча спочатку метастази помірно накопичували радіоїод, з часом вони втрачали цю здатність, тобто розвивалась їх вторинна радіоїодрезистентність, тому вони були видалені хірургічно (відсоток ТРО-позитивних клітин у пунктатах таких метастазів становив від 30% до 46%). Окрім того, у цих пацієнтів РЙРМ з'являлися повторно через деякий час після ліквідації перших метастазів. Це демонструє, що проміжні значення відсо-

тка клітин з експресією ТПО (30-46%) хоча й зумовлюють помірне накопичення радіоїоду, але можуть не бути достатніми для успішної радіоїодтерапії. Це явище може бути пояснено існуванням різних клонів тиреоцитів – із різним рівнем експресії ТПО. Імовірно, епітеліоцити, які містили ТПО, було з часом знищено цим радіофармпрепаратом, а прогрес захворювання відбувався за рахунок тиреоцитів, які не містили цього антигену та не були здатними до накопичення радіоїоду.

Отже, відсутність ТПО в пунктатах метастазів ПК, виявлених у поопераційний період, свідчить про нездатність їх клітин до зв'язування радіоїоду, безперспективність лікування радіоїодом цього метастазу та доцільність його хірургічного видалення. Якщо понад 77,5% тиреоцитів пунктату метастазу містять ТПО, передбачають високу ефективність радіоїодтерапії та доцільність її подальшого використання. Якщо виявлено невеликий відсоток ТПО-позитивних тиреоцитів у пунктаті метастазу (30-46%), можливо помірне накопичення радіоїоду, але ефективність радіоїодтерапії може бути низькою. На це слід звернути увагу клініцистів.

Аналіз діаграми розмаху для Тг демонструє, що медіана відсотка Тг-позитивних клітин для групи РЙРМ становила 56%, а для групи РЙЧМ – 92,5%. Квартильний розмах для показника (відсоток клітин із Тг) для групи РЙРМ становив 56%, що свідчить про дуже високу неоднорідність досліджуваних даних (дійсно, відсоток Тг-позитивних тиреоцитів у цій групі варіював від 0% до 100%), а для групи РЙЧМ – 13%, що свідчить про достатню однорідність даних (від 78% до 100%).

Попри статистично доведену наявність дуже високої значущої різниці між групами РЙРМ і РЙЧМ за відсотком Тг-позитивних клітин діаграма демонструє, що загальний розмах варіації їх відсотків для групи РЙРМ і РЙЧМ перетинається. Причому максимальне значення відсотка Тг-позитивних клітин (100%) в обох групах збігалось. Із цього випливає висновок, що, якщо відсоток Тг-позитивних клітин у пунктатах метастазів перевищує 78% (мінімальне значення для РЙЧМ), прогнозування їх радіоїодрезистентності за цим показником є неможливим. Але мінімальне значення відсотка Тг-позитивних

клітин у групі РЙРМ дорівнює нулю, що ніколи не спостерігалось в групі РЙЧМ.

У результаті проведеного відповідного кореляційного аналізу визначено наявність несуттєвого прямого лінійного зв'язку на рівні значущості $p=0,05$ між експресією Тг і ТПО в пунктатах РЙРМ ПР ЩЗ (коефіцієнт кореляції становив 0,4186). Діаграма розсіювання демонструє, що за відсутності ТРО-позитивних клітин у пунктатах метастазів кореляція не простежується. Водночас за значень ТРО-позитивних клітин, що перевищують 0%, простежується тенденція до прямого зв'язку між показниками експресії ТПО та Тг (рис. 2.)

Отже, визначення обох антигенів у пунктатах поопераційних метастазів збільшує точність прогнозування їх радіодрезистентності. За наявності відсотка клітин із ТПО в межах 30-46% необхідно також враховувати вміст Тг у пунктатах для підвищення точності прогнозування радіодрезистентності ПР ЩЗ. Якщо він не перевищує 56% (значення медіани), більш імовірною є неефективна радіоїодтерапія. За низького відсотка обох антигенів високою є ймовірність радіодрезистентності метастазів і неефективної радіоїодтерапії.

Розроблений простий і швидкий метод прогнозування радіодрезистентності поопераційних метастазів ПК ЩЗ за сумісним визначенням відсотка тиреоцитів, які містять ТПО та Тг у пунктатах, може позбавити пацієнтів із РЙРМ зайвих курсів радіоїодтерапії, а пацієнтів із РЙЧМ направити на радіоїодтерапію замість операції. З огляду на можливість серйозних побічних ефектів від використання

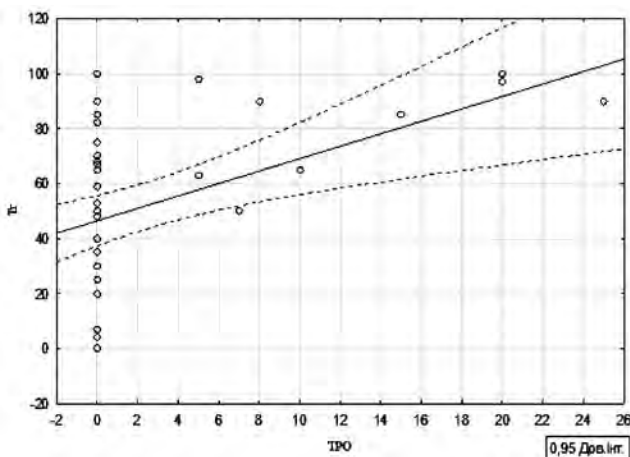


Рис. 2. Діаграма розсіювання показників відсотка ТРО-позитивних і Тг-позитивних тиреоцитів у пунктатах РЙРМ ПР ЩЗ.

радіоїоду (розвиток вторинних онкологічних захворювань, лейкоцитопенії та тромбоцитопенії, сіалоаденітів, набряку тканин, фіброзу легень тощо) та вартісність його використання зрозуміло, наскільки важливим є уникання зайвих курсів радіоїодтерапії.

Важливим є обговорення випадків цілковитої відсутності або наявності лише поодиноких Тг-позитивних клітин, що спостерігалось в 17% пунктів РЙРМ (10/57). У декількох із цих випадків попри наявність регіонарних метастазів ПК ЩЗ не виявили підвищення рівня сироваткового Тг, який вважається надійним маркером розвитку рецидивів ПК у поопераційний період. Це явище є цілком зрозумілим, якщо взяти до уваги думку авторів, що рівень Тг у сироватці крові залежить від кількості пухлинних клітин, які синтезують Тг, режиму секреції Тг і ступеня диференціювання пухлинних клітин [14]. Тобто, за відсутності в клітинах метастазу Тг цілком очікуваним є його нульовий рівень у сироватці крові. Це спонукає до ретельнішого спостереження пацієнтів із великою ймовірністю розвитку радіодрезистентності, визначеною за допомогою прогностичних цитологічних чинників (висока експресія цитокератину № 17, наявність особливих клітинних субпопуляцій у первинних ПК, відсутність експресії ТПО та Тг у метастазах, виявлених у поопераційний період) навіть за отримання негативних сканів із радіоїодом і за наявності нульового значення сироваткового Тг.

Отже, комплексне дослідження імунітохімічного профілю РЙРМ метастазів ПК ЩЗ дозволило розробити персоналізований підхід до прогнозування, моніторингу та терапії пацієнтів із папілярною тиреоїдною карциномою.

Наведемо декілька прикладів використання розробленого методу передопераційного прогнозування радіодрезистентності ПК ЩЗ у практичній діяльності клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі – Інститут).

У пацієнта Г., 1979 року народження, 1996 року після цитологічного дослідження пунктів збільшеної правої частки ЩЗ було діагностовано ПК ЩЗ. Після проведеної тиреоїдектомії пацієнт пройшов обстеження та лікування у відділенні радіоїодтерапії Інституту. За результатами діагностичного скану-

Оригінальні дослідження

вання 1997 року було виявлено слабе накопичення радіоїоду в лімфатичному вузлі шиї ліворуч. Пацієнт отримав лікувальну дозу радіоїоду 100 мСі. За результатами діагностичного сканування 2003 року не було виявлено накопичення радіоїоду. Ультрасонографічне обстеження показало наявність лімфатичного вузла в підщелепній зоні ліворуч розміром 23 мм, після чого було проведено його ТАПБ під контролем сонографії та цитологічне дослідження, за результатами яких встановлено діагноз – метастаз ПК ЩЗ. Проведено імуноцитохімічне дослідження пунктату метастазу з використанням антитіл до ТПО та Тг, ТПО в клітинах пунктату не виявили, відсоток Тг-позитивних клітин був невеликим – 16%, що свідчило про радіоїодрезистентність метастазу та неефективність подальшої радіоїодтерапії. Пацієнту було виконано хірургічне видалення метастазу.

Пацієнтку К., 1975 року народження, було прооперовано з приводу ПК ЩЗ. За результатами контрольного ультрасонографічного дослідження виявлено та пропунктовано підозрілий претрахеальний лімфовузол діаметром 9 мм. Імуноцитохімічне дослідження пунктату виявило 87% ТПО-позитивних тиреоцитів і 100% присутність Тг, що дозволило передбачити здатність клітин метастазу до накопичення радіоїоду. Пацієнтка отримала лікувальну дозу радіоїоду, і через деякий час метастаз не фіксувався за допомогою сонографічного та сцинтиграфічного обстежень. Упродовж наступних років спостереження в пацієнта не виявлено метастатичних осередків, тому можна констатувати успіх проведеного даній пацієнтці лікування радіоїодтерапією.

Пацієнтку К., 1993 року народження, прооперовано 2012 року з приводу ПК ЩЗ, після чого проведено радіоїодтерапію. За результатами сонографічного обстеження 2013 року виявлено лімфовузол, підозрілий на метастатичний. За даними ТАПБ встановлено діагноз метастазу ПК ЩЗ і проведено імуноцитохімічну реакцію з антитілами до ТПО та Тг. Виявлено високий рівень експресії ТПО (95%) і 100% Тг-позитивних клітин, передбачено високу ефективність радіоїодтерапії. Дійсно, проведена радіоїодтерапія була успішною, упродовж 4 років метастазів ПК виявлено не було. За результатами діагностичної радіоїодтерапії

не виявлено осередків накопичення радіоїоду. Але 2017 року за даними контрольної сонографії виявлено підозрілий лімфатичний вузол, і за результатами його ТАПБ діагностовано метастаз ПК ЩЗ. Цитологічна картина пунктату метастазу відрізнялася від такої попереднього метастазу, за даними імуноцитохімічної реакції з антитілами до ТПО не було виявлено цього антигену, а відсоток Тг-позитивних клітин становив 52%. Прогнозували радіоїодрезистентність метастазу та неефективність і недоцільність подальшої радіоїодтерапії. Метастаз було видалено хірургічно. Упродовж подальших років метастазів виявлено не було.

У пацієнтки Х., 1977 р.н., після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії було виявлено метастатичний лімфатичний вузол із помірним накопиченням радіоїоду. За результатами ТАПБ встановлено цитологічний діагноз – метастаз ПК ЩЗ. Відсоток клітин із ТПО становив 30%, а відсоток Тг-позитивних клітин – 52%. Із часом накопичення радіоїоду зникло, причому ультразвукове обстеження фіксувало наявність метастатичного лімфовузла, який було видалено хірургічно. Гістологічно було підтверджено метастаз ПК ЩЗ. Імовірно, невелика кількість клітин з експресією ТПО та Тг забезпечувала незначне накопичення радіоїоду метастазом, яке зникло з часом після загибелі цих клітин під впливом радіоїоду та подальшою прогресією метастазу за рахунок інших клітин, які втратили ці антигени та здатність фіксувати радіоїод.

Висновки

1. Доведено вірогідну різницю в експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну в пункційному матеріалі радіоїодрезистентних і радіоїодчутливих поопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози, на підставі чого запропоновано новий метод передопераційного прогнозування ефективності радіоїодтерапії.
2. Показано, що імуноцитохімічне визначення експресії тиреоглобуліну в метастазах є ефективним у передопераційному моніторингу радіоїодрезистентності папілярних карцином щитоподібної залози за відсотка тиреоглобулін-позитивних клітин у пунктаті менше від 56%.

3. Сумісне визначення тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази в пунктатах поопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози збільшує точність прогнозування їх радіоїодрезистентності, надто у випадках виявлення сумнівного відсотка клітин із тиреоїдною пероксидазою.
4. За відсутності імуноцитохімічної реакції з антитілами до тиреоглобуліну в клітинах метастазів папілярної тиреоїдної карциноми, виявлених у поопераційний період, не можна виключити нульовий рівень тиреоглобуліну в сироватці крові навіть за наявності метастазів. Тому необхідним є комплексний персоніфікований підхід до таких пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Haugen BR, Erik K A, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1):1-133.
2. Busaidy N, Cabanillas M. Differentiated Thyroid Cancer: Management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res*. 2012;2012:618985.
3. Pacini F, Ito Y, Luster M, Pitoia F, Robinson B, Wirth L. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012; 7 (5): 541-54.
4. Degroot LJ, Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metabolism*. 1977; 26(6): 665-718.
5. Furuya F, Shimura H, Suzuki H, Taki K, Ohta K, Haraguchi K, et al. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. *Endocrinology*. 2004;145(6):2865-75.
6. Liu YY, Stokkel MP, Pereira AM, Corssmit EP, Morreau HA, Romijn JA, Smit JWA. Bexarotene increases uptake of radioiodide in metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(4): 525-31.
7. Mian C, Barollo S, Pennelli G, Pavan N, Rugge M, Pelizzo MR, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131 I uptake. *Clin Endocrinol*. 2008; 68(1):108-16.
8. Huang M, Batra RK, Kogai T, Lin YQ, Hershman JM, Lichtenstein A, et al. Ectopic expression of the thyroperoxidase gene augments radioiodide uptake and retention mediated by the sodium iodide symporter in non-small cell lung cancer. *Cancer Gene Ther*. 2001;8(8):612-8.
9. Caballero Y, López-Tomassetti EM, Favre J, Santana JR, Cabrera JJ, Hernández JR. The value of thyroperoxidase as a prognostic factor for differentiated thyroid cancer — a long-term follow-up study. *Thyroid Res*. 2015; 8(12).
10. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, et al. Poorly differentiated follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and relevance of histological classification. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):639-46.
11. Bätge B, Dralle H, Padberg B, von Herbay B, Schröder S. Histology and immunocytochemistry of differentiated thyroid carcinomas do not predict radioiodine uptake: A clinicomorphological study of 62 recurrent or metastatic tumours. *Vichows Archiv A Pathol Anat*. 1992, 421 (6):521-6.
12. Wiseman SM, Griffith OL, Deen S, Rajput A, Masoudi H, Gilks B, et al. Identification of molecular markers altered during transformation of differentiated into anaplastic thyroid carcinoma. *Arch Surg*. 2007;142(8):717-29.
13. Dralle H, Schwarzrock R, Lang W, Böcker W, Ziegler H, Schröder S, Geerlings H. Comparison of histology and immunohistochemistry with thyroglobulin serum levels and radioiodine uptake in recurrences and metastases of differentiated thyroid carcinomas. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985;108(4):504-10.
14. Wang C, Zhang X, Li H, Li X, Lin Y. Quantitative thyroglobulin response to radioactive iodine treatment in predicting radioactive iodine-refractory thyroid cancer with pulmonary metastasis. *PLoSOne*. 2017; 12(7): e0179664.

(Надійшла до редакції 13.08.2019 р.)

Совместное использование определения экспрессии тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы в пунктатах в дооперационном прогнозировании эффективности радиойодтерапии послеоперационных метастазов папиллярного тиреоидного рака

А.В. Зелинская

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

Резюме. Цель — иммуноцитохимическое исследование экспрессии тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина в пункционном материале радиойодрезистентных и радиойодчувствительных метастазов папиллярной тиреоидной карциномы и выяснение возможности их совместного применения в качестве маркеров дооперационного прогнозирования эффективности радиойодтерапии. **Материал и методы.** Иммуноцитохимические исследования с использованием моноклональных антител против тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы проводили на материале тонкоигольных аспирационных пункционных биопсий 104 метастазов, выявленных после тиреоидэктомии и радиойодтерапии (79 — радиойодрезистентных, 25 — радиойодчувствительных). Статистический анализ проводили по непараметрическому критерию Манна – Уитни в программе Statistica 11. **Результаты.** Выявлена очень высоко значимая разница ($p < 0,001$) между процентом тиреоцитов, экспрессирующих тиреоидную пероксидазу и тиреоглобулин, в радиойодрезистентных и радиойодчувствительных метастазах папиллярного рака щитовидной железы. Эффективность радиойодтерапии отличается у пациентов с разной экспрессией тиреоидной пероксидазы. Промежуточные значения процента клеток с экспрессией тиреоидной пероксидазы (30-46%) хотя и обуславливают умеренное накопление радиойода, но могут не быть достаточными для успешной радиойодтерапии. Показано, что иммуноцитохимическое определение экспрессии тиреоглобулина в метастазах эффективно в дооперационном мониторинге радиойодрезистентности папиллярных карцином щитовидной железы при проценте тиреоглобулин-положительных клеток в пунктатах ниже 56%. **Выводы.** Предложен новый метод дооперационного прогнозирования эффективности радиойодтерапии на основании иммуноцитохимического определения экспрессии тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина в пун-

Оригінальні дослідження

ктатах метастазов папілярного тиреоїдного рака, виявлених після тиреоїдектомії і радіоїодотерапії.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, радиоїод-резистентные метастазы, дооперационный прогноз, тиреоглобулин, тиреоїдная пероксидаза.

Joint use of the determination of thyroglobulin and thyroid peroxidase expression in punctates in preoperative prediction of the effectiveness of radioiodine therapy of postoperative metastases of papillary thyroid cancer

A.V. Zelinskaya

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine»

Abstract. Aim is the immunocytochemical study of the expression of thyroid peroxidase and thyroglobulin in the puncture material of radioiodine-resistant and radioiodine-sensitive metastatic papillary thyroid carcinoma, to ascertain the possibility of their joint use as markers of pre-operative prediction of the effectiveness of radioiodine-therapy. **Material and methods.** Immunocytochemical studies using monoclonal antibodies against thyroglobulin and thyroid peroxidase were performed on the material of Fine Needle Aspiration Biopsy of 104 metastases detected after thyroidectomy and radioiodine therapy (79 — radioiodine-resistant, 25 — radioiodine-uptake). The statistical analysis was performed using the

nonparametric Mann-Whitney method in the Statistica 11 program.

Results. A very significant difference was found at a significance level of $p < 0.001$ between percent of thyroid cells expressing thyroid peroxidase and thyroglobulin between radioiodine-resistant and radioiodine-sensitive papillary thyroid metastases. The efficacy of radioiodine therapy is different in patients with different expression of thyroid peroxidase. Intermediate values of the percentage of cells with the expression of thyroid peroxidase although they cause moderate accumulation of radioiodine, but may not be sufficient for successful radioiodinotherapy. The consistent determination of expression of thyroglobulin and thyroid peroxidase in the postoperative of the thyroid papillary cancers metastases increases the accuracy of prediction of their radioiodine resistance, especially when detecting a questionable percentage of cells with thyroid peroxidase. In the absence of an expression of thyroglobulin in papillary thyroid carcinoma metastases found in the postoperative period, it is impossible to exclude a zero level of thyroglobulin in serum, even in the presence of metastases. Therefore, it is not necessary to have a comprehensive personalized approach to such patients.

Conclusions. A new method of preoperative prediction of the effectiveness of radioiodine therapy based on immunocytochemical determination of thyroid peroxidase and thyroglobulin expression in punctates of papillary thyroid cancer metastases detected after thyroidectomy and radioiodine was proposed.

Keywords: thyroid papillary carcinoma, Fine Needle Aspiration Biopsy, radioiodine-resistant metastases, preoperative prognosis, thyroglobulin, thyroid peroxidase.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.253

Йодне забезпечення дітей м. Київ

**В.І. Кравченко¹,
В.С. Березенко²,
Л.В. Сліпачук²,
І.А. Лузанчук¹,
О.М. Голінько³,
Б.К. Медведєв¹,
В.І. Красніков¹**

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²Державний медичний університет ім. О.О. Богомольця

³Інститут екології та токсикології ім. В.І. Медведя

Резюме. Мета — визначення йодної забезпеченості дітей, які мешкають у м. Київ. **Матеріал і методи.** Досліджено йодний статус 121 дитини у двох районах м. Київ: 60 дітей у Подільському та 61 — у Дарницькому. Обстеження учнів 10-12 років проводили за дозволом органів освіти та згодою батьків. Дітям вимірювали зріст, масу тіла, їх оглядав лікар-ендокринолог із визначенням стану щитоподібної залози (ЩЗ). Діти здавали 50 мл ранкової сечі. Сечу перед визначенням йоду зберігали протягом 7-10 днів за -20°C . Визначення вмісту йоду в сечі здійснювали церій-арсенітним методом. За допомогою ультразвукового обстеження ЩЗ вимірювали її розміри та розраховували їх відношення до площі поверхні тіла. Отримані результати порівнювали з відповідними нормами МОЗ України. **Результати.** За допомогою спеціальної анкети, яку заповнювали батьки дітей, визначали ставлення до проблеми профілактики йодозалежних захворювань, вживання морепродуктів, збагачених йодом препаратів і йодованої солі. Рівень йодної забезпеченості дітей із двох районів був задовільним, медіана йодурії становила 107,23 мкг/л, хоча в 45,4% випадків діти були в стані йододефіциту слабкого та середнього ступеня. На наявність проблеми йододефіциту вказував інший показник йодної забезпеченості — частота випадків зоба. За даними ультразвукового дослідження, у 20,5% випадків у дітей було суттєво збільшено розміри ЩЗ, причому серед дівчаток ці зміни виявляли в 3 рази частіше, ніж серед хлопчиків. За даними анкетування, опитані лише у 20,5% випадків використовували йодовану сіль. **Висновок.** Йодне забезпечення дітей м. Київ є недостатнім, існує необхідність підвищення рівня споживання йодованої солі.

Ключові слова: йодне забезпечення, діти, профілактика йододефіциту.

Майже третина населення планети мешкає в умовах недостатнього харчового споживання йоду, наслідком чого є значне поширення йододефіцитних захворювань у різних країнах світу [1-3], насамперед захворювань щитоподіб-

ної залози (ЩЗ) серед різних верств населення. У дітей це явище є основною причиною поширеної патології — дифузного зоба. Встановлено, що серед районів зі слабким йододефіцитом (ЙД) частота зоба сягає до 20%, із середнім — до 30%, із тяжким — 40% і більше [4]. Нові критерії оптимальних розмірів ЩЗ у дітей [5] суттєво збільшують показник частоти випадків патології та, акцентуючи увагу на наявності ЙД, спри-

* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна. E-mail: 100mib@rambler.ru

© В.І. Кравченко, В.С. Березенко, Л.В. Сліпачук, І.А. Лузанчук, О.М. Голінько, Б.К. Медведєв, В.І. Красніков

Оригінальні дослідження

яють його усуненню. В Україні Міністерством охорони здоров'я затверджено оптимальні показники розмірів ЩЗ для дітей, перевищення яких вказує на наявність зоба [6].

Зоб — найпомітніший прояв недостатності споживання йоду, але він є лише верхівкою айсберга. Наступними наслідками недостатності йоду в харчуванні виступають гіпотиреоз, вузлові зміни в ЩЗ і зсуви в інших органах унаслідок порушення синтезу тиреоїдних гормонів. Найважливішим для дітей є їх вплив на психосоматичний розвиток. Реалізація негативних наслідків ЙД починається з ранніх етапів розвитку дитини, починаючи з внутрішньоутробного, та продовжується в наступні періоди [7, 8]. Від внутрішньоутробного ЙД насамперед потерпають слухова, рухова та інші функції головного мозку, пошкоджуються апарат равлика (cochlea), кора головного мозку та базальні ганглії. Зниження інтелекту — найсерйозніший наслідок [9, 10]. Виділяють тяжкі форми розумової відсталості та пограничні форми зниження інтелектуального розвитку. Тяжкі форми розумової відсталості виникають унаслідок вродженого гіпотиреозу, який розвивається на тлі тяжкого ЙД матері, в організм якої надходить менше від 20 мкг йоду на добу. Якщо цей гіпотиреоз не було вчасно проліковано, він часто супроводжується кретинізмом. Тяжкість пошкодження мозку та ступінь порушень інтелектуальної сфери залежать від етапу онтогенезу, на якому дитина зазнає йодного дефіциту.

Україна, на жаль, — одна з небагатьох країн Європи, де проблему профілактики йододефіцитних захворювань не вирішено. Геологічні особливості території України зумовлюють наявність йодної недостатності в західних і північних регіонах країни. Наші дослідження довели наявність йододефіциту різного ступеня практично на всій території України [11, 12]. Крім дітей, надто потерпають від ЙД вагітні [13, 14].

Місто Київ — найбільший мегаполіс країни, де впроваджуються сучасні методи профілактики і де, імовірно, можна очікувати наліпшої ситуації в країні стосовно ЙД. Тому метою даної роботи було визначення йодного статусу дітей м. Київ.

Матеріал і методи

Методом рівномірного розподілу [15] серед учнів 4-5-го класів школи № 8 Подільського

району та школи № 272 Дарницького району відібрано 60 та 61 школярів відповідно. Серед обстежених Подільського району було 28 хлопчиків і 33 дівчинки віком від 10 до 12 років, Дарницького району — 33 хлопчики та 27 дівчаток. На проведення дослідження отримано згоду органів освіти відповідних районних адміністрацій, керівництва шкіл і батьків дітей. Під час дослідження дітям вимірювали масу тіла та зріст, їх оглядав лікар-ендокринолог. Діти здавали 50 мл ранкової сечі. Зразки сечі доправляли в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», переносили у відповідно промарковані пробірки, закорковували їх та зберігали протягом 7-10 діб за температури $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до визначення концентрації йоду. Визначення вмісту йоду в сечі проводили церій-арсенітним методом [16, 17]. Результати трактували згідно з критеріями ВООЗ: нормальним вважається діапазон екскреції йоду із сечею на рівні 100-200 мкг/л, значення екскреції 50-100 мкг/л є недостатнім і трактується як йододефіцит легкого ступеня; показники екскреції 20-50 мкг/л відповідають йододефіциту середнього ступеня, нижче від 20 мкг/л — тяжкому йододефіциту. Показники екскреції понад 300 мкг/л свідчать про надмірне надходження йоду в організм [4]. Дослідження йодурії проходять постійний зовнішній контроль якості в CDC Центрі, Атланта (США), та мають відповідні сертифікати міжнародного зразка.

Ультразвукові дослідження ЩЗ проводили сканером Terason 2000 із лінійним датчиком із частотою 10 мГц (Terason Ultrasound, Burlington, MA, США). Розміри ЩЗ визначали відповідно до [18], їх співвідносили з віком дітей і площею поверхні тіла. Площу поверхні тіла розраховували за формулою:

$$x = \frac{\sqrt{3 \text{ріст} + \text{Маса тіла}}}{3600} \quad [19].$$

Відповідно до індикаторів МОЗ щодо співвідношення розмірів ЩЗ і площі поверхні тіла в дітей [6] встановлювали її збільшення, що вказувало на наявність зоба.

Для батьків дітей передавали анкети, що містили питання про ставлення до проблеми йододефіциту, про використання в домогосподарствах йодованої солі та споживання йодовмісних препаратів і продуктів, багатих на йод.

Статистичну обробку даних проводили відповідно до вимог доказової медицини та біостатис-

тики, застосовуючи підходи сучасної неінфекційної епідеміології [19, 20] із використанням пакетів програм SPSS11.0. і MedStat [21].

Результати та обговорення

Обстежували однорідні групи дітей віком 10-12 років Подільського та Дарницького районів м. Київ. Йодний статус оцінювали за показниками йодурії та станом ЩЗ. Дослідження рівня йоду в сечі дітей Подільського району показало значні розходження в індивідуальних показниках, які становили від 22,17 мкг/л до 482,77 мкг/л. Результати дослідження в Подільському районі наведено у вигляді гістограми на **рисунку**. Майже половина дітей мали йодурію нижче від 100 мкг/л, зафіксовано зсув показників ліворуч, тобто ненормальний їх розподіл.

Гістограма результатів по Дарницькому району та в цілому по двох районах мала подібний характер. У зв'язку із цим дані наведено у вигляді медіани йодурії та частоти випадків результатів у відсотках (**табл. 1**).

Медіана йодурії по двох районах незначно перевищувала 100 мкг/л, що, за існуючими критеріями, вказує на задовільне йодне забезпечення. Водночас значна кількість дітей були в стані слабкого та помірного йододефіциту, у цілому по двох районах — 45,5%. Показники йодурії значною мірою залежать від харчування, достатня

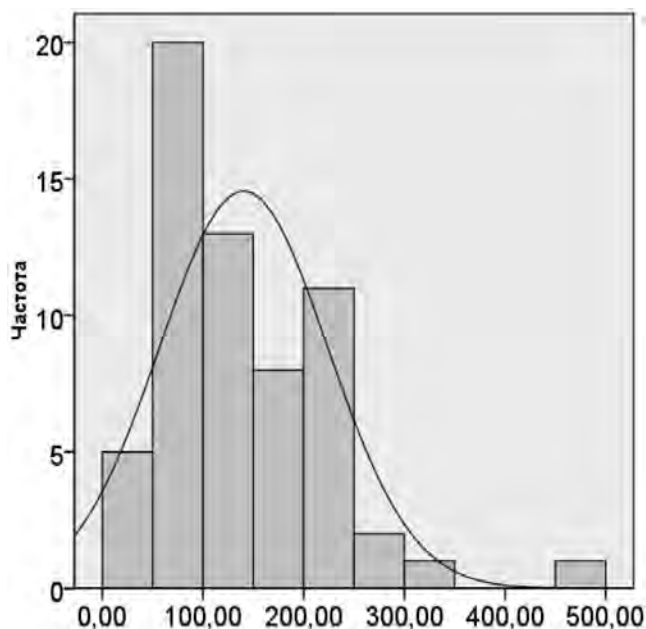


Рис. Розподіл показників йодурії дітей Подільського району.

вибірка надає можливість точніше оцінити стан йодного забезпечення.

Розміри ЩЗ відповідали більш сталому рівню йодного забезпечення. Патологічних змін за результатами УЗД у структурі ЩЗ дітей не спостерігалось. Порівняння показників об'єму ЩЗ у дітей різних районів достовірних відмінностей не виявило, як і статевих розбіжностей. Середній об'єм ЩЗ дітей віком 10 років загалом по двох районах становив $5,46 \pm 0,28$ см³, дітей віком 11 років — $5,47 \pm 0,21$ см³, 12 років — $6,46 \pm 0,32$ см³. Помітної різниці в об'ємах ЩЗ у дітей віком 10 і 11 років не спостерігали. У 12-річних дітей об'єм ЩЗ помітно збільшувався порівняно з показниками 10-11-річних дітей ($p < 0,05$).

За антропометричними характеристиками виявлено певну частку дітей із високим зростом і підвищеною масою тіла в обох вікових групах. Тому для оцінки відповідності розмірів ЩЗ віку дітей використовували верхню межу об'ємів ЩЗ відносно площі поверхні тіла (ППТ), рекомендовану МОЗ України (**табл. 2**).

Порівняння отриманих результатів з індикаторами МОЗ показало, що в Подільському районі в 4 хлопчиків і 11 дівчаток було перевищення прийнятих для дітей цього віку найбільших розмірів ЩЗ відносно площі поверхні тіла. Збільшення розмірів ЩЗ понад норму без додаткових змін (вузли, новоутворення, кісти, зміни ехоструктури залози тощо) розглядають як дифузний зоб. У Подільському районі дифузний зоб достовірно частіше виявлено серед

Таблиця 1. Екскреція йоду із сечею в дітей

Район	Кількість обстежених	Медіана йодурії, [Q1–Q3]	Розподіл показників йодурії, %		
			20-50	50-100	>100
Подільський	60	130,45 [79,48-191,12]	8,2	32,8	59,0
Дарницький	61	103,52 [76,01-148,21]	8,3	40,0	51,7
Загалом	121	107,23 [76,89-168,16]	8,26	37,3	54,5

Примітка: [Q1–Q3] — 1-а та 3-я квартилі.

Таблиця 2. Верхня межа об'ємів ЩЗ (см³) у дітей відносно площі поверхні тіла (м²)

	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
ППТ										
Об'єм хлопчики	3,4	4,2	5,0	6,7	7,6	7,6	8,4	9,3	10,2	11,3
ЩЗ дівчатка	3,3	3,8	4,2	5,0	5,7	6,5	7,6	8,6	9,9	11,2

Оригінальні дослідження

дівчаток, ніж серед хлопчиків ($p < 0,05$). Подібні результати отримано й у Дарницькому районі. Серед 60 обстежених у 10 за нормами МОЗ України встановлено зоб. Зареєстровано також статеві відмінності в збільшенні об'ємів ЩЗ. Серед хлопчиків виявлено 3 випадки збільшення ЩЗ, серед дівчаток — 7 ($p < 0,001$). У цілому по двох районах ($n=121$) серед хлопчиків зафіксовано 7 випадків зоба, серед дівчаток — 18, тобто частота випадків зоба серед дівчаток була у 2,57 раза вищою, ніж серед хлопчиків ($p < 0,005$).

Підсумовані дані ультразвукового обстеження ЩЗ дітей Подільського та Дарницького районів наведено в **таблиці 3**. Частота її збільшення понад верхню допустиму норму як у Подільському, так і в Дарницькому районах була досить високою, становивши по двох районах 20,5%, що відповідає слабкому йодному дефіциту.

З огляду на ці дані було поставлено завдання з'ясувати ставлення батьків обстежених дітей до йодної профілактики та рівень споживання дітьми йодованої солі і багатих на йод продуктів. Поінформованими стосовно наявності проблеми йододефіциту в Україні виявилися 85% опитаних. Серед найважливіших джерел інформації виділяють родину, лікарів, вчителів, засоби масової інформації, знайомих. У Подільському районі найвищий відсоток інформації надійшов від родини (33,3%) і знайомих (11,6%), із радіо та телебачення — 11,6%; на жаль, від лікарів і вчителів — лише 8,3% і 6,6% відповідно. Деяка інша картина стосовно джерела інформації спостерігалась у Дарницькому районі: від родичів і лікарів інформацію було отримано у 28,6% і 19,67% відповідно, у 19,67% випадків батьки дізналися про ЙД із радіо та телебачення, у 4,92% — від вчителів, у 8,2% — від знайомих. Також варто зауважити, що лише в одному випадку інформацію отримували з друкованих видань.

Таблиця 3. Частота випадків зоба (%) серед дітей за нормативами МОЗ України

Район	Кількість обстежених	Частота випадків зоба в хлопчиків	Частота випадків зоба в дівчаток	p	Частота випадків зоба в дітей
Подільський	60	12,5	37,9	<0,05	24,6
Дарницький	61	9,1	25,9	<0,001	16,6
Загалом	121	10,77	32,1	<0,005	20,5

Ситуація зі споживанням препаратів із вмістом йоду та йодованої солі по досліджених районах суттєво різнилась. Так, у Подільському районі основним засобом профілактики вказали морепродукти — 66,67%, із них постійно (1-2 рази на тиждень) їх вживали 15% респондентів, а періодично (1-2 рази на місяць) — 51,66%. Основний засіб масової йодної профілактики — йодовану сіль — вживали лише 2 особи з 60-3,33%. Зовсім інша ситуація спостерігалась у Дарницькому районі. Йодовану сіль загалом використовували для приготування їжі 37,7%, із них постійно — 52,17%, періодично — 47,83%. На нашу думку, поясненням цього є більша участь лікарів у роз'яснювальній роботі серед батьків і дітей у Дарницькому районі проти Подільського — 19,6% проти 8,3%. Для ефективного запобігання ЙД захворюванням ВООЗ рекомендує використання йодованої солі щонайменше у 85-90% домогосподарств. У даному дослідженні таких домогосподарств виявилось лише 20,5%.

Отже, за даними дослідження йодурії, стану ЩЗ і рівня споживання йодованої солі в школярів двох районів м. Київ можна констатувати недостатність йодного забезпечення дітей. Проблема йодного забезпечення населення України вивчається нами протягом майже 20 років. На початку цих досліджень лише 0,5% населення України споживали йодовану сіль, і в різних регіонах України спостерігали йододефіцит різного ступеня: тяжкий, середнього ступеня та легкий, лише в окремих населених пунктах йодне забезпечення було в межах норми. Після прийняття Кабінетом Міністрів України Державної програми профілактики йодозалежних захворювань на 2002-2005 роки ситуація з йодною профілактикою суттєво змінилася. Більшість населених пунктів перебували в зоні слабкого йодного дефіциту, з'явилося багато населених пунктів із нормальним йодним забезпеченням, суттєво зменшилася їх кількість із середнім і тяжким ЙД. За результатами національного дослідження мікроелементного споживання, здійсненого фахівцями Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України та Інституту медицини праці НАМН України, споживання йодованої солі населенням в окремих досліджених кластерах досягло 50-90% населення. Відповідно рівень йодурії суттєво збільшився, медіана екскреції йоду

в цих населених пунктах досягла 130-145 мкг/л. У цілому ж по Україні споживання йодованої солі в обстежених домогосподарствах становило 25,9%. По м. Київ медіана йодурії становила 82,2 мкг/л, 23,1% опитаних (за даними аналізу харчової солі, принесеної з домогосподарств) використовували йодовану сіль [11, 23]. На жаль, як показали наші дослідження, споживання йодованої солі як основного засобу йодної профілактики наступними роками та наразі в м. Київ залишилося майже на цьому ж рівні.

Висновки

1. Більшість обстежених дітей Подільського та Дарницького районів м. Київ мали достатнє йодне забезпечення, медіана йодурії становила 107,23 мкг/л, натомість у 44,5% випадків виявлено слабкий і середнього ступеня йододефіцит.
2. У 20,5% випадків серед дітей виявлено збільшення об'єму щитоподібної залози, що свідчить про наявність йодної недостатності слабого ступеня.
3. Збільшення щитоподібної залози серед дівчаток зафіксовано втричі частіше, ніж серед хлопчиків.
4. Для йодної профілактики в домогосподарствах використовували морепродукти та йодовану сіль, рівень використання йодованої солі був недостатнім і становив близько 20%.
5. Вимагає уваги посилення роз'яснювальної роботи лікарів в інформації населення щодо наслідків йододефіциту та необхідності споживання йодованої солі.
6. Для нормалізації йодного забезпечення та поліпшення стану щитоподібної залози рекомендується збільшити споживання населенням йодованої солі.

Список використаної літератури

1. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983; 2(8359):1126-9.
2. WHO, Global Database on Iodine Deficiency «Iodine status worldwide». Geneva; 2004. 48 p.
3. Pearce EN, Anderson M, Zimmerman MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid*. 2013;23(5):1-6.
4. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO. Euro Nut. 2001. 1-107.
5. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, de Benoist B, Delange F, Braverman LE, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development

- Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(2):231-7.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 254 від 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». 109 с. (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 254 of April 27, 2006 «On approval of protocols for providing medical care to children in the specialty «Dityacha endokrynolohiya. 109 p.).
7. Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol*. 1997; 1(40):102-16.
8. Glinoe D. Clinical and biological consequences of iodine deficiency during pregnancy (Review). *Endocr Dev*. 2007; 10:62-9.
9. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. In: Pfaff D, Arnold A, Fahbrach S, Moss R, editors. *Hormones brain and behavior*. Academic Press; 2002. 543-87.
10. Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jrgensen T. Low socio-economic status and familial occurrence of goiter are associated with a high prevalence of goiter. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(2): 175-81.
11. Кравченко ВІ, Ткачук ЛА, Турчин ВІ, Лузанчук ІА, Тронько МД, Миронюк НІ, та ін. Споживання йодованих продуктів та стан йодної забезпеченості населення України. Доповіді НАН України. 2005; 10:188-94. (Kravchenko VI, Tkachuk LA, Turchyn VI, Luzanchuk IA, Tron'ko MD, Myronyuk NI, et al. Consumption of iodinated products and the state of iodine supply of the population of Ukraine. *Dopovidi NAN Ukrayiny*. 2005; 10:188-94).
12. Тронько НД, Мабучи К, Кравченко ВІ, Хатч М, Лихтарев ІА, Мак КР, и др. Йодный статус и дозы облучения щитовидной железы у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы, проживающих в северных регионах Украины (украинско-американское когортное исследование). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2013;19(3):355-66. (Tron'ko ND, Mabuchi K, Kravchenko VI, Khatch M, Likhhtarev IA, Mak KR, et al. Iodine status and thyroid doses in the Chernobyl-affected people living in the northern regions of Ukraine (Ukrainian-American cohort study). *Zhurnal Natsional'noi akademii medichnikh nauk Ukraini*. 2013;19(3):355-66).
13. Тананакіна НВ, Кравченко ВІ, Белкіна ОВ, Маландій ЄВ. Йодна профілактика та рівень інформованості вагітних жінок південно-східного регіону України щодо попередження йодозалежних захворювань. *Перинатологія та педіатрія*. 2009;3(39):39-44. (Tananakina NV, Kravchenko VI, Byelkina OV, Malandiy YeV. Iodine prevention and level of awareness of pregnant women in the southeastern region of Ukraine regarding the prevention of iodine-dependent diseases. *Pernatolohiya ta pediatriya*. 2009;3(39):39-44).
14. Лузанчук ІА, Кравченко ВІ, Медведєв БК. Йодне забезпечення та стан йодної профілактики серед вагітних. *Ендокринологія*. 2016;21(1):38-44. (Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Medvedev BK. Iodine supply and iodine prevention among pregnant women. *Endokrynolohiya*. 2016;21(1):38-44).
15. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. WHO, Geneva, Switzerland; 2007. 97 p.
16. Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by a catalytic method. *Microchemica Acta*. 1937; 1(1):9-25.
17. Dunn JT, Grutchfield HE, Cutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring iodine in urine. The Netherlands: International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, 1993:7-16.
18. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels real-time sonographie / Brunn J, Block U, Ruf J, Kunze WP, Scriba PC. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1981;106(41):1338-40.
19. Mosteller RD. Simplified calculations of body surface area. *N Engl J Med*. 1987; 37 (17):1098.
20. Биглхол Р, Бонита Р, Къельстрём Т, редакторы. Основы эпидемиологии. Женева: ВОЗ;1994. 259 с. (Biglhol R, Bonita R, K'yel'strom T, editors. *Basics of epidemiology*. Geneva: WHO 1994. 259 c.).
21. Власов ВВ. Введение в доказательную медицину. Москва: Медиа Сфера; 2001. 392 с. (Vlasov VV. *Introduction to evidence-based medicine*. Moskva: Media Sfera; 2001. 392 p.).
22. Лях ЮЕ, Гурьянов ВІ. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специа-

Оригінальні дослідження

лизированном статистическом пакете MEDSTAT. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2004; 8(1):155-67. (Lyakh YuYe, Gur'yanov VG. Analysis of the results of biomedical research and clinical trials in the specialized statistical package MEDSTAT. Vestnik gigiyeny i epidemiologii. 2004; 8(1):155-67).

23. Кравченко ВІ, Каракашян АН, Луб'янова ІП, Калачова ІВ. Звіт про національне дослідження живання населенням харчових мікроелементів: Україна. Київ: Прем'єр Медіа; 2004. 70 с. (Kravchenko VI, Karakashyan AN, Lub'yanova IP, Kalachova IV. Report on a national population micronutrient consumption survey: Ukraine. Kyiv: Prem'yer Media; 2004. 70 p).

(Надійшла до редакції 04.08.2019 р.)

Йодное обеспечение детей г. Киев

**В.И. Кравченко¹, В.С. Березенко², Л.В. Слипачук²,
И.А. Лузанчук¹, О.М. Голинько³, Б.К. Медведев¹,
В.И. Красников¹**

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

²Государственный медицинский университет им. А.А. Богомольца

³Институт экологии и токсикологии им. В.И. Медведя

Резюме. Цель — исследовать йодную обеспеченность детей, проживающих в г. Киев. **Материал и методы.** Исследован йодный статус 121 школьника по 2 районам г. Киев. Обследованы 60 детей в Подольском и 61 в Дарницком районе. Обследование учащихся 10-12 лет проводили с разрешения органов образования и родителей. Детям измеряли рост и массу тела, обследовали щитовидную железу (ЩЖ), их осматривал врач-эндокринолог. Дети сдавали 50 мл утренней мочи, которую хранили в течение 7-10 дней при -20 °C до определения йода, которое осуществляли церий-арсенитным методом. С помощью ультразвукового обследования щитовидной железы измеряли ее размеры и рассчитывали отношение ее объема к площади поверхности тела. **Результаты.** Полученные результаты сравнивали с соответствующими нормами Минздрава. С помощью специальной анкеты, которую представляли родителям детей, определяли их отношение к проблеме профилактики йододефицитных заболеваний, употреблению морепродуктов, препаратов, обогащенных йодом, и йодированной соли. Уровень йодной обеспеченности детей из двух районов был удовлетворительным, медиана йодурии составляла 107,23 мкг/л, хотя 45,4% детей находились в зоне йододефицита легкой и средней степени. На наличие проблемы йододефицита указывал другой показатель йодной обеспеченности — частота случаев зоба. По данным ультразвукового исследования 20,5% детей имели существенно увеличенные размеры щитовидной железы, причем у девочек эти изменения наблюдались в 3 раза чаще, чем у мальчиков. По данным анкетирования, только 20,5% опрошенных использовали йодированную соль. **Выводы.** Йодное обеспечение

детей г. Киев является недостаточным, необходимо увеличение уровня потребления йодированной соли.

Ключевые слова: йодная обеспеченность, дети, профилактика йодного дефицита.

Iodine providing Kyiv children

**V.I. Kravchenko¹, V.S. Berezenko², L.V. Slipachuk²,
I.A. Luzanchuk¹, O.M. Golin'ko³, B.K. Medvedev¹,
V.I. Krasnikov¹**

¹«V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv

²O.O. Bogomolets National Medical University

³Institute of Ecohygiene and Toxicology named after V.I. Medvedia

Abstract. The aim — determination of iodine providing Kyiv children. **Material and methods.** The iodine status of 121 children in 2 m districts of Kyiv is investigated. 60 children were surveyed in Podolsky and 61 in Darnytsky district. The examination of students aged 10-12 years was carried out by selecting the children by the method of even distribution by the permission of the educational authorities and the consent of the parents. All the subjects were weighed, measured the height, examined the doctor endocrinologist, and examined the thyroid gland. The children were given 50 ml morning urine. The urine was transferred to appropriately signed tubes, sealed them and stored for about 7-10 days at -20 °C until iodine was detected. Determination of iodine content in the urine was carried out by cerium-arsenic method. Using ultrasound examination of the thyroid gland, its dimensions were measured and their relation to the surface area of the body was calculated. **Results.** The obtained results were compared with the relevant indicators of the Ministry of Health. With the help of a special questionnaire, which was provided to parents of children, they determined the relation to the problem of prevention of iodine-dependent diseases, the use of seafood, preparations enriched in iodine and iodized salt. The level of iodine supply of children from two districts was satisfactory, median iodine was 107.23 µg I, although 45.4% of children were in the zone of iodine deficiency of weak and medium severity. The presence of a problem indicated iodine deficiency was indicated by another indicator of iodine availability — the frequency of goiter. According to ultrasound data, 20.5% of children had significantly increased thyroid gland size, with girls having these changes being 3 times more frequent than boys. According to the survey data, only 20.5% of respondents used iodized salt. **Conclusion.** The conclusion is made about insufficient iodine maintenance of children of Kyiv and the need to increase consumption of iodized salt.

Keywords: children, iodine providing, iodine insufficient prophylactic.



В 1,5-2 рази
зростає потреба
у фолієвій кислоті
та йоді під час вагітності
й годуванні груддю¹

*Профілактика дефіциту
йоду та фолієвої кислоти у жінок
в період планування вагітності,
а також в період вагітності
та лактації*

Йодофол

йод + фолієва кислота (B₉)

- ❖ Профілактика дефіциту йоду та фолієвої кислоти у жінок в період планування вагітності, а також в період вагітності і лактації
- ❖ Профілактика внутрішньоутробних аномалій розвитку нервової системи, кінцівок, серця
- ❖ Профілактика порушення росту і статевого дозрівання у підлітків
- ❖ Стан хронічної втоми, порушення пам'яті
- ❖ Профілактика рецидивів після терапевтичного лікування йод дефіцитного зоба



¹ Grischke E.M. Nutrition during pregnancy – current aspect // MMW. Fortschr. Med. – 2004.

Йодофол. Склад. 1 таблетка містить основні речовини: фолієва кислота (вітамін B₉) – 400 мкг; йод (у формі калію йодиду 200 мкг) – 150 мкг. **Рекомендації щодо застосування.** Для профілактики дефіциту фолієвої кислоти і йоду, особливо у жінок, які планують вагітність, в період вагітності та годування груддю, а також для збагачення раціону населення, що проживає в регіонах з недостатньою кількістю йоду в навколишньому середовищі. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза.** Дітям віком від 12 років та старше і дорослим – вживати по 1 таблетці на добу під час або після прийому їжі. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Застереження щодо застосування.** Не перевищувати рекомендовану добуву дозу. Дітям добуву не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник.** К.О. УОРПД МЕДИЦИН ЕВРОПА С.Р.Л., Румунія. **Завантажувач.** УОРПД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД, Велика Британія. **Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гієни харчування МОЗ України» №19 від 28.02.2018 р.** **Виробник.** «КЕНЦІ ПІД», Болгарія. **Завантажувач.** «УОРПД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД», Велика Британія. **Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гієни харчування МОЗ України» №88 від 18.09.2018 р.** Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



3M001
ДСТУ EN ISO 15189
(початок акредитації від 19.10.2016,
початок сертифікації від 25.07.2007)



МЛ ДІЛА –
гарантія
достовірних
результатів в
ендокринології

Єдина в Україні
лабораторія
з біотин-
незалежними
методиками*

Найбільш
точне
визначення
рівня гормонів
ТТГ, вільних Т3
і Т4**

* серед незалежних лабораторій з ISO 15189 станом на липень 2019 року.

** мається на увазі, що у МЛ ДІЛА використовуються біотин-незалежні методики CLIA, що виключають вплив біотину на результати визначення ТТГ, вільних Т3 і Т4.

 **Гаряча лінія для лікарів**
0 800 219 696

 www.dila.ua

 [dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA228577 від 15.09.2017

Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO15189:2015 (EN ISO 15189: 2012, IDT) № 30001 від 12.07.2019

Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 013358 від 23.02.2017 Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.259

Актуальні діагностичні рішення клінічного завдання «Оцінка рівня йодного насичення організму»

М.І. Бобрик¹,
В.М. Резніченко²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

²Державний заклад «Поліклініка № 2» Державного управління справами

Резюме. У статті наведено актуальні алгоритми ведення пацієнтів із йододефіцитом, у тому числі оптимальний комплекс лабораторної оцінки тиреоїдного статусу перед призначенням терапії — визначення рівнів ТТГ, вільн. T_4 (та вільн. T_3), АТПО (та АТТГ), при підозрі на гіпертиреоз — визначення антитіл до рецептора ТТГ стимулюючих, за наявності додаткового утворення в ділянці щитоподібної залози — визначення рівнів паратгормону, кальцію іонізованого, 25-гідроксивітаміну D, кальцитоніну. Обґрунтовано необхідність урахування інтерферуючих факторів, які впливають на результати досліджень (супутні стани у пацієнта, приймання препаратів, дотримання пацієнтом умов преаналітичного етапу), у тому числі можливість отримання хибних результатів, якщо пацієнт приймає препарати біотину та лабораторне дослідження проводилося за біотин-залежною методикою імуноаналізу.

Ключові слова: йододефіцит, ТТГ, вільн. T_4 , АТПО, антитіла до рецептора ТТГ стимулюючі, 25-гідроксивітамін D, Кальцитонін, інтерферуючі фактори, біотин.

Йододефіцит (ЙДЗ) є поширеною проблемою у світі та спричинює тяжкі наслідки для здоров'я популяції. Стан йододефіциту виявлено та підтверджено не лише в гірських регіонах, а й у прибережних, регіонах, де поширеність зоба є низькою, великих містах, високорозвинутих країнах, регіонах, де вважалося, що дефіцит йоду усунений. Проведені 1997-2000 рр. відділом епідеміології ендокринних захворю-

вань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка вперше епідеміологічні дослідження з використанням стандартних критеріїв ВООЗ констатували наявність йодної недостатності слабкого, середнього й тяжкого ступенів на території практично всіх регіонів України [5, 6].

ЙДЗ викликає захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), наслідком порушень тиреоїдного статусу є розлади, специфіка яких залежить від періоду життя, в якому ці захворювання проявляються:

* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна. E-mail: 100mib@rambler.ru

Оригінальні дослідження

- у пренатальний період — спонтанні викидні, мертвонароджуваність, вроджені вади розвитку, перинатальна смертність;
- у новонароджених — вроджений гіпотиреоз, дитяча смертність, за вираженого дефіциту йоду — ендемічний неврологічний кретинізм;
- у дітей і підлітків — ендемічний зоб, гіпотиреоз, порушення розумового та фізичного розвитку, порушення формування репродуктивної системи;
- у дорослих — ендемічний зоб, гіпотиреоз, зниження фізичної та інтелектуальної працездатності;
- у жінок дітородного віку — ендемічний зоб, анемія, неплідність, невиношування вагітності, передчасні пологи, ризик народження дитини з розумовою відсталістю [1-5].

У різних країнах на державному рівні впроваджуються програми профілактики та ліквідації ЙДЗ. Основними координаторами цих програм є відповідні національні комітети, координаційні ради, ВООЗ, ЮНІСЕФ, ICCIDD, Україну також включено до Програми ЮНІСЕФ і Міжнародної ради ВООЗ із контролю йодної недостатності [5]. Натомість заходи, що їх вживають, є недостатньо ефективними:

- скринінг ЙДЗ у регіонах України нерегулярний;
- якість інформування населення про важливість проблеми ЙДЗ потребує поліпшення;
- домогосподарства, що користуються йодованою сіллю, становлять незначну частку;
- групова йодна профілактика шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду, у групах найбільшого ризику розвитку ЙДЗ (діти, підлітки, вагітні та жінки, які годують) не є систематичною.

Оскільки вміст йоду в харчових продуктах і воді не забезпечує потреб організму, необхідним є щоденне додаткове вживання йоду. Всесвітня організація охорони здоров'я встановила норми щоденного споживання йоду (ВООЗ, 2007): діти дошкільного віку (0-6 років) — 90 мкг; діти шкільного віку (6-12 років) — 120 мкг; підлітки (понад 12 років) і дорослі — 150 мкг; вагітні та жінки в період грудного вигодовування — 250 мкг. Йодна профілактика здійснюється шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду: для дітей віком до 12 років — 50-100 мкг на день;

для підлітків і дорослих — 100-200 мкг на день; під час вагітності та годування груддю — 250 мкг на день.

Існують такі види йодної профілактики. Масова — збагачення йодом основних харчових продуктів, солі, хліба, води. Ефективна — якщо понад 90% населення споживають йодовану сіль (на кожний кілограм солі додано 40 мг калію йодату). Індивідуальна — споживання продуктів із підвищеним вмістом йоду (морська риба, продукти моря). Групова профілактика здійснюється шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду, у групах найбільшого ризику розвитку ЙДЗ (діти, підлітки, вагітні та жінки, які годують) препаратами йоду. Препарати калію йодиду містять добову фізіологічну дозу йоду, тому їх слід приймати щоденно, після їжі, запиваючи водою.

Критерії, які використовують із метою оцінки ступеня йодного дефіциту (ВООЗ/ЮНІСЕФ/ICCIDD):

- частота зоба за даними пальпаторного обстеження та тиреомегалії за даними УЗД;
- медіана екскреції йоду із сечею;
- рівень тиреотропного гормону (ТТГ);
- рівень тиреоглобуліну в сироватці крові.

Медіана екскреції йоду із сечею:

- ≤20 мкг/л — споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду — тяжким;
- ≤20-49 мкг/л — споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду — помірним;
- ≥50-99 мкг/л — споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду — легким;
- ≥100 мкг/л засвідчує відсутність дефіциту йоду в певній популяції. За медіани йодурії 100-199 мкг/л споживання йоду вважають нормальним і забезпеченість йодом — оптимальною.

Слід враховувати, що критерії, які використовують для оцінки ступеня йодного дефіциту, не є індивідуальними, застосовуються для епідеміологічних досліджень. Важливо, що не лише стан йододефіциту, а й надлишок йоду можуть призвести до небажаних наслідків [7-9]. Споживання йоду вважається таким, що перевищує потребу, а забезпеченість йодом такою, яка може створити незначний ризик надмірного споживання для населення, за медіани йодурії 200-299 мкг/л; ≥300 мкг/л — споживання йоду є надмірним, існує небезпека негативних наслідків для здоров'я (йод-індукованого гіпертиреозу,

автоімунних захворювань ЩЗ). У дітей шкільного віку концентрацію йоду в сечі ≥ 500 мкг/л пов'язують зі збільшенням об'єму ЩЗ, що дає негативні наслідки хронічного надлишку йоду [2-4].

Більшість людей сприймають хронічне надмірне споживання йоду з їжею через гомеостатичний механізм, відомий як ефект Вольфа — Чайкова. У відповідь на значне навантаження йодом відбувається тимчасове пригнічення синтезу тиреоїдних гормонів. Після кількох днів постійного впливу високих рівнів йоду здатність уникнути наслідків гострого ефекту Вольфа — Чайкова обумовлено зменшенням активного транспорту йоду в ЩЗ, і синтез гормонів щитоподібною залозою поновлюється на нормальних рівнях.

Деякі пацієнти сприйнятливі до гострого ефекту Вольфа — Чайкова, що призводить до гіпотиреозу в умовах високого споживання йоду. Надто чутливим може бути плід, адже здатність уникати гострого ефекту Вольфа — Чайкова не формується повноцінно до 36-го тижня вагітності.

Допустимі верхні рівні споживання йоду визначено як такі, що, імовірно, не несуть ризику несприятливих наслідків для здоров'я майже для всіх людей у загальній популяції. Верхні рівні споживання ґрунтуються на загальному споживанні поживних речовин з їжі, води та добавок і застосовуються в постійному щоденному вживанні. Вплив надлишку йоду може призвести до високої поширеності дисфункції ЩЗ, збільшення частоти гіпертиреотропінемії та розвитку гіпертиреозу в новонароджених. Окрім того, йод-індукований гіпотиреоз було зареєстровано в дітей, які зазнали впливу надлишку йоду в ході рентгеноконтрастних досліджень:

- йодовані внутрішньовенні рентгенографічні контрастні агенти містять до 380 мг/мл йоду;
- аміодарон містить 75 мг йоду на 200 мг таблетки;
- деякі антисептики містять йод, хоча системна абсорбція зазвичай не має клінічно важливого значення в дорослих, за винятком пацієнтів із тяжкими опіками;
- йодовмісні протиастматичні препарати та відхаркувальні засоби, деякі харчові добавки, такі як водорості, і деякі препарати йоду можуть містити йод, кількість якого в кілька тис. разів перевищує денну верхню межу;
- категорично забороняється використовувати для профілактики зоба краплі спиртового розчину йоду або розчину Люголя (в одній краплі

розчину Люголя міститься йоду в 100 разів більше, ніж потрібно організму на день).

Слід визнати, що навіть низькі дози йоду можуть викликати автоімунні процеси в щитоподібній залозі в невеликій частині жінок [1].

ВООЗ регламентовано — під час вагітності добове споживання йоду >500 мкг може бути надмірним, винятком можуть бути популяції, що історично послідовно споживали понад 500 мкг на добу, не відчуваючи побічних ефектів (наприклад, Японія). Вживання йоду та добавок із бурих водоростей, що містять йод, понад 500 мкг/добу не рекомендується під час вагітності через можливий розвиток дисфункції ЩЗ у плода або грудного вигодовування, за винятком випадків підготовки до хірургічного лікування хвороби Грейвса.

Керівництво Американської тиреоїдної асоціації «Діагностика та лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності та в післяпологовий період» (2017) регламентує:

- оптимальними є препарати йоду у формі калію йодиду. Бурі водорості та інші форми морських водоростей не забезпечують послідовне щоденне адекватне вживання йоду через варіативність вмісту йоду в них;
- жінкам, які планують вагітність або вагітні, слід збагатити свій раціон щоденною оральною добавкою, що містить 150 мкг йоду у формі калію йодиду, стартувати оптимально за 3 місяці перед планованою вагітністю;
- у регіонах із вираженим дефіцитом йоду вузли ЩЗ можуть бути присутніми в 30% вагітних. Синтез гормонів в автономних вузлах ЩЗ залежить від доступної кількості йоду, тому жінки з таким захворюванням, ймовірно, мають утримуватися від приймання йодовмісних добавок під час вагітності, надто якщо вже використовується йодована сіль;
- жінки, які регулярно приймають левотироксин ($L-T_4$), не мають потреби в додатковому вживанні йоду як субстрату для синтезу гормонів;
- не слід призначати препарати йоду вагітним, які лікуються від гіпертиреозу;
- у регіонах із дефіцитом йоду від легкого до помірного ступеня наразі не проведено досліджень, в яких би конкретно вивчався вплив добавок йоду в період лактації.

Рекомендації ВООЗ є такими: вживати йод у дозі 250 мкг/добу для вагітних і жінок, що годують груддю (цей рівень підтверджено резуль-

Оригінальні дослідження

татами обстеження понад 7000 вагітних китайок, які встановили, що субклінічний гіпотиреоз і гіпотироксинемія траплялися рідше за йодурії 150-249 мкг/л, але ризик обох цих порушень підвищувався, коли показник йодурії був нижчим або вищим за цей діапазон). Інститут медицини США рекомендував як цільовий показник для індивідуального загального добового споживання йоду (харчування + доповнення до харчування) 220 мкг/добу для вагітних і 290 мкг/добу для жінок, які годують груддю, 150 мкг/добу для жінок, які планують вагітність. Промисловою групою США рекомендовано включати 150 мкг йоду в полівітамінні препарати для цих категорій жінок.

В Україні Інструкція Міністерства охорони здоров'я до препаратів йоду містить такі застереження [10]:

- Протипоказання: не дозволяється застосовувати за маніфестного гіпертиреозу; латентного гіпертиреозу в дозах, які перевищують 150 мкг йоду на добу; за наявності автономної аденоми та фокальних і дифузних осередків автономії ЩЗ у дозах від 300 мкг до 1000 мкг йоду на добу, за винятком передопераційної йодотерапії, з метою блокади ЩЗ за Пламером. Не можна цілком виключити, що за наявності в ЩЗ більш значних автономних ділянок і за добових доз понад 150 мкг йоду гіпертиреоз може перейти в маніфестну форму. У дорослих на тлі застосування препарату в дозах від 300 мкг до максимальної 1000 мкг йоду на добу в окремих випадках може розвинути гіпертиреоз, індукований йодом. Передумовою цього в переважній більшості випадків є наявність у ЩЗ дифузних або обмежених осередків автономії.
- Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Дефіцит йоду підвищує, а надмір його знижує реакцію на терапію гіпертиреозу тиреостатичними засобами, у зв'язку із цим перед лікуванням або під час лікування гіпертиреозу необхідно уникати, якщо це можливо, будь-якого приймання йоду. Тиреостатичні засоби, зі свого боку, гальмують перехід йоду в органічні сполуки в ЩЗ і, отже, можуть спричинити утворення зоба. Поглинання йоду ЩЗ конкурентно пригнічується речовинами, проникнення яких в орган відбувається за таким самим механізмом «захоплення», як і проникнення йоду, наприклад перхлоратом, а також

субстанціями, які самі собою не транспортуються, наприклад тіоціанат, у концентрації, що перевищує 5 мг/дл. Поглинання йоду ЩЗ і його обмін у ній стимулюються ендogenous та екзогенним ТТГ. Одночасне лікування високими дозами йоду, які пригнічують інкрецію гормонів ЩЗ, і солями літію може провокувати виникнення зоба та гіпотиреозу. Вищі дози калію йодиду в поєднанні з калій-зберігаючими діуретиками можуть призводити до гіперкаліємії.

- Особливості застосування. У зв'язку з проходженням йоду через плаценту та чутливістю плода до фармакологічно активних його доз, йод не рекомендують призначати в міліграмовому діапазоні. Це стосується також періоду лактації, оскільки концентрація йоду в молоці в 30 разів перевищує таку в сироватці крові. Винятком є, звичайно, високодозована йодна профілактика, яка проводиться після ядерно-технічних аварій.

Категорично забороняється використовувати для профілактики зоба краплі спиртового розчину йоду або розчину Люголя (в одній краплі розчину Люголя міститься йоду в 100 разів більше, ніж потрібно організму на день).

Висновки

1. Профілактику ЙДЗ регламентовано, стандартизовано актуальними міжнародними керівництвами, вона є доступною, ефективною, дозволяє запобігати розвитку наслідків йодного дефіциту (у тому числі тяжких, необоротних – розумової відсталості, кретинізму).
2. Призначати препарати йоду слід з урахуванням протипоказань, взаємодії з іншими лікарськими засобами, особливостей застосування. Необхідними є попередні як ультразвукове, так і лабораторне обстеження пацієнта щодо тиреоїдної патології. Оптимальний комплекс лабораторної оцінки тиреоїдного статусу включає визначення рівнів ТТГ, вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) та антитиреоїдних антитіл (АТТГ), за підозри на гіпертиреоз – визначення антитіл до рецептора ТТГ, за наявності додаткового утворення в ділянці ЩЗ – визначення рівнів паратгормону, кальцію іонізованого, 25-гідроксивітаміну D, кальцитоніну.

3. В інтерпретації отриманих результатів слід враховувати інтерферуючі чинники, що впливають на результати досліджень (супутні стани в пацієнта, приймання препаратів, дотримання пацієнтом умов преаналітичного етапу), у тому числі можливість отримання хибних результатів, якщо пацієнт приймає препарати біотину, а лабораторне дослідження проводилося за біотин-залежною методикою імуноаналізу.

На відміну від інших лабораторій, у МЛ «ДІЛА»:

- методики визначення ТТГ, в_{T₄}, в_{T₃}, АТПО, АТТГ, антитіл до рецептора ТТГ стимулюючих, паратгормону, 25-гідроксिवітаміну D є біотин-незалежними;
- ТТГ, в_{T₄} — наявні референси для вагітних;
- унікальна методика визначення антитіл до рецептора ТТГ стимулюючих — достовірна диференційна діагностика та моніторинг хвороби Грейвса.

МЛ «ДІЛА» — достовірна діагностика та моніторинг тиреоїдного статусу.

Список використаної літератури

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-89.
2. UNICEF <https://data.unicef.org/topic/nutrition/iodine-deficiency/> Iodine deficiency July 2018.
3. EQUIP Ensuring the Quality of Urinary Iodine Procedures, March 2012.
4. WHO Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for program managers. 3rd ed, 2007.
5. Скрипник НВ. Подолання йододефіциту — ключ до розвитку країни. *Здоров'я України*. 2016;1(33). (Skrypnyk NV. Overcoming iodine deficiency is the key to developing the country. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2016;1(33).)
6. Кваченюк АМ, Кваченюк ДА. Клініко-лабораторні особливості застосування замісної тиреоїдної терапії в пацієнтів похилого віку. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018;14(3): 275-8. (Kvachenyuk AM, Kvachenyuk DA. Clinical and laboratory features of the use of thyroid replacement therapy in elderly patients. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal*. 2018;14(3): 275-8).
7. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55-66.
8. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: What is new and what has changed? *Cancer*. 2017;123:372-81.
9. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24(12). <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
10. L-тироксин 50 Берлін-Хемі. Інструкція, застосування препарату (L-thyroxine 50 Berlin-Hemi. Instruction, use of the drug) <http://mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=6732>

(Надійшла до редакції 29.08.2019 р.)

Актуальные диагностические решения клинической задачи «Оценка уровня йодного насыщения организма»

М.И. Бобрик, В.М. Резниченко

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

²Государственное учреждение «Поликлиника № 2» Государственного управления делами

Резюме. В статье приведены актуальные алгоритмы ведения пациентов с йододефицитом, в том числе оптимальный комплекс лабораторной оценки тиреоидного статуса перед назначением терапии — определения уровней ТТГ, св. T₄ (и св. T₃), АТПО (и АТТГ), при подозрении на гипертиреоз — определение антител к рецептору ТТГ стимулирующих, при наличии дополнительного образования в области щитовидной железы — определение уровней паратгормона, кальция ионизированного, 25-гидроксивитамина D, кальцитонина. Обоснована необходимость учета интерферирующих факторов, влияющих на результаты исследований (сопутствующие состояния у пациента, прием препаратов, соблюдение пациентом условий преаналитического этапа), в том числе возможность получения ложных результатов, если пациент принимает препараты биотина и лабораторное исследование проводилось по биотин-зависимой методике иммуноанализа.

Ключевые слова: йододефицит, ТТГ, св. T₄, АТПО, антитела к рецептору ТТГ стимулирующие, 25-гидроксивитамин D, кальцитонин, интерферирующие факторы, биотин.

Current diagnostic solutions of the clinical problem «Assessment of the level of body iodine saturation»

M. Bobryk, V. Reznichenko

¹Bogomolets national medical university

²State Institution «Polyclinic № 2» of the State Affairs Department

Abstract. Current algorithms for managing patients with iodine deficiency are presented in the article, including the optimal complex of laboratory evaluation of thyroid status before prescribing therapy — determination of TSH, free T₄ (and free T₃), ATPO (and ATTG), in case of suspected hyperthyroidism — determination of TSH receptor stimulating antibodies. In case of nodular goiter, determination of parathormone levels, calcium ionized, 25-hydroxyvitamin D is recommended. The necessity to take into account the interfering factors that influence the laboratory results (concomitant conditions in the patient, medication, adherence of the patient to the preanalytic stage), including the possibility of obtaining false results if the patient takes biotin and laboratory tests are biotin-dependent.

Keywords: iodine deficiency, TSH, free T₄, ATPO, TSH receptor stimulating antibodies, 25-hydroxyvitamin D, interfering factors, biotin.

Л.М. Калинська,
О.І. Ковзун,
Н.І. Левчук

Зміни активності ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно- адренокортикальної системи та функції кори надниркових залоз щурів під дією метанандаміду

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

Резюме. Мета роботи — дослідити вплив метанандаміду — метаболічно стійкого похідного ендоканабіноїду N-арахідоноїлетаноламіну на активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у центрах регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи (ГГАС), а також на рівень кортикостероїдів у плазмі крові щурів. **Матеріал і методи.** Активність АПФ у гіпоталамусі, аденогіпофізі, надниркових залозах і плазмі крові щурів визначали за допомогою флуориметричного методу, використовуючи як субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu (Sigma, США). Вміст 11-гідроксикортикостероїдів (11-ОКС) у плазмі крові щурів встановлювали із застосуванням флуориметричного мікрометоду. **Результати.** Через 1 годину після одноразового введення інтактним щурам метанандаміду в дозах 0,2 мг/кг і 0,02 мг/кг активність АПФ у центральних ланках ГГАС — гіпоталамусі та аденогіпофізі підвищувалася, активність АПФ у надниркових залозах та активність циркулюючого в крові ферменту знижувалися. Після одноразового введення інтактним щурам метанандаміду в дозі 0,2 мг/кг виявлено підвищення рівня 11-ОКС у плазмі крові щурів, введення метанандаміду в низькій дозі — 0,02 мг/кг не призводило до вірогідних змін рівня кортикостероїдів

* 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: Dr.Simonov84@gmail.com

© Л.М. Калинська, О.І. Ковзун, Н.І. Левчук

у крові тварин. **Висновки.** Екзогенні канабіноїди модулюють активність ангіотензинової системи в різних ланках ГГАС, стимулюючи активність АПФ у гіпоталамусі й аденогіпофізі та знижуючи активність ферменту в надниркових залозах і плазмі крові через 1 годину після одноразового введення метанандаміду інтактним щурам. Через кортикотропін-релізінг активність ангіотензину гіпоталамуса та аденогіпофіза підвищення активності АПФ у цих структурах може бути одним із важливих чинників активації ГГАС, зокрема синтезу кортикостероїдів, спричиненого одноразовим введенням метанандаміду у високих дозах.

Ключові слова: ангіотензинперетворюючий фермент, гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальна система, метанандамід, кортикостероїди.

Взаємодія основних агоністів, що регулюють стероїдогенез — АКТГ й ангіотензину II із численними модуляторами функції надниркових залоз, є однією з найважливіших проблем ендокринної регуляції. У переліку модуляторів адренкортикальної функції важливе місце посідають ендогенні канабіноїди, вплив яких на функцію кори надниркових залоз може бути як безпосереднім, так і опосередкованим гормонами гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС) [1-5]. Ендогенні канабіноїди модулюють гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальну систему (ГГАС) і залучаються в центральні механізми секреції АКТГ і кортикотропін-релізінг гормону (КРГ), діючи на нейромедіаторні та нейропептидні системи головного мозку. На мишах із нокаутом СВ1-канабіноїдних рецепторів продемонстровано необхідність ендоканабіноїдів для функціонування ГГАС [6-8].

Показано, що в мультифакторній регуляції функції ГГАС ангіотензину II взаємодіє з різними сигнальними сполуками, зокрема АКТГ, іонами K^+ , пролактином, статевими гормонами, мелатоніном, лейцин-енкефаліном, іонами Li^+ , а також N-ацетилетаноламіном. Значна частина цих взаємодій реалізується на рівні ферменту синтезу ангіотензину II — ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) [9-14]. Питання залучення АПФ до складної мережі міжгормональних взаємодій є важливим аспектом вивчення функції ферменту в ГГАС. Це пов'язано з дослідженнями інгібіторів АПФ, які здатні нормалізувати як системну, так і локальні РАС для запобігання патологічним процесам, які запускаються за участю АПФ й ангіотензину II.

Мета роботи — дослідити вплив метанандаміду — метаболічно стійкого похідного ендоканабіноїду арахідонолетаноламіну на активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у центрах регуляції ГГАС (гіпоталамусі, аденогіпофізі, надниркових залозах), а також на рівень кортикостероїдів у плазмі крові щурів.

Матеріал і методи

Досліди проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар із масою тіла 210-320 г. Під час проведення досліджень на тваринах дотримували принципів біоетики, законодавчих норм і вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних і наукових цілей» (Страсбург, 1986) і «Загальноетичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом із біоетики (Київ, 2001). На проведення досліджень одержано дозвіл від комісії Інституту з питань біоетики. Експериментальним тваринам внутрішньочеревно вводили розчин R(+)-метанандаміду (синтетичний аналог ендогенного канабіноїду анандаміду, Sigma, США) у дозах 0,2 мг/кг і 0,02 мг/кг маси щурів. До першої контрольної групи увійшли інтактні щури; до другої контрольної групи — тварини, яким вводили розчинник метанандаміду (суміш пропіленгліколю, етилового спирту та фізіологічного розчину в співвідношенні 1:1:2).

Тварин декапітували під ефірним наркозом через 1 годину після введення метанандаміду. Після декапітації у тварин швидко вилучали гіпоталамус, аденогіпофіз і надниркові залози, які очищали на льоду від жирової та сполучної тканини.

Активність АПФ у гомогенатах гіпоталамуса, аденогіпофіза та надниркових залоз ви-

Оригінальні дослідження

значали за допомогою флуориметричного методу, використовуючи як субстрат N-Benzoyl-Gly-His-Leu (Sigma, США) [15]. Активність ферменту виражали в нмоль His-Leu, який відщепився за 1 хв. інкубації, у розрахунку на 1 мг білка. Активність АПФ у плазмі крові визначали за методом Павліхіної Л.В. [16]. Концентрацію 11-гидроксикортикостероїдів (11-ОКС) у плазмі крові щурів визначали із застосуванням флуориметричного методу De Mooge в модифікації Ю.Г. Балашова [17]. Вміст білка визначали за Лоурі [18]. Результати досліджень опрацьовували статистично, використовуючи t-критерій Стьюдента.

Результати та обговорення

Показано, що через 1 годину після введення розчинника метанандаміду щурам контрольної групи активність АПФ підвищувалась у гіпоталамусі, що, очевидно, пов'язано з дією гострого ін'єкційного стресу. Активність ферменту в аденогіпофізі, надниркових залозах і плазмі крові не змінювалася (таблиця).

Дослідження впливу метанандаміду на центральні ланки ГГАС показали, що одноразове введення інтактним щурам суспензії метанандаміду в дозі 0,2 мг/кг маси тварини призводить до підвищення активності АПФ у гіпоталамусі й аденогіпофізі. Підвищення активності АПФ у цих структурах спостерігали також за умов системного внутрішньочеревного введення метанандаміду в меншій дозі — 0,02 мг/кг. Зміни активності АПФ у гіпоталамусі та аденогіпофізі внаслідок введення щурам обох доз метанандаміду були значущими порівняно з показниками інтактних щурів і контрольних тварин, яким вводили розчинник метанандаміду (таблиця).

На відміну від центральних ланок ГГАС, у надниркових залозах щурів виявлено зниження активності АПФ після одноразового введення метанандаміду. Зниження активності АПФ у надниркових залозах спостерігали за умов системного внутрішньочеревного введення метанандаміду в обох дозах — 0,2 мг/кг і 0,02 мг/кг. Зміни активності АПФ у надниркових залозах були вірогідними порівняно з показниками інтактних щурів і контрольних тварин, яким вводили розчинник метанандаміду (таблиця). Вірогідне зниження активнос-

ті АПФ встановлено також у плазмі крові після одноразового введення щурам метанандаміду в обох дозах — 0,2 мг/кг і 0,02 мг/кг маси тварин (таблиця).

Отже, результати досліджень впливу метанандаміду на центральні ланки ГГАС свідчать про активацію АПФ у гіпоталамусі й аденогіпофізі. На відміну від цього, локальна активність АПФ у надниркових залозах та активність циркулюючого в крові ферменту знижуються. Неоднотипні зміни активності АПФ, локалізованого в різних структурах ГГАС, свідчать про можливість прямої дії метанандаміду як на центральні ланки ГГАС — гіпоталамус й аденогіпофіз, так і на надниркові залози.

Неоднотипні зміни активності АПФ у центральних ланках ГГАС і надниркових залозах після введення метанандаміду, а також унаслідок дії ін'єкційного стресу, імовірно, пов'язано з тим, що на відміну від ангіотензинової системи надниркових залоз, основною функцією якої є регуляція синтезу альдостерону, ангіотензином аденогіпофіза та гіпоталамуса притаманна рилізінг активність щодо АКТГ і кортиколіберину [19, 20]. Підвищення активності АПФ у гіпоталамусі через 1 годину після введення контрольним щурам розчинника метанандаміду, очевидно, пов'язано з дією гострого

Таблиця. Активність ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах ГГАС і плазмі крові щурів після одноразового введення різних доз метанандаміду ($M \pm m$) ($n=5-8$)

Об'єкт дослідження	Інтактний контроль	Контроль-не введення розчинника метанандаміду	Метанандамід 0,2 мг	Метанандамід 0,02 мг
Гіпоталамус, нмоль гіс-лей/ (мг білка·хв)	0,317±0,014	0,389±0,009 $p_1 < 0,001$	0,460±0,011 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,447±0,008 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Аденогіпофіз, нмоль гіс-лей/ (мг білка·хв)	0,748±0,051	0,757±0,031 $p_1 > 0,5$	1,144±0,106 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	1,250±0,205 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Надниркові залози, нмоль гіс-лей/ (мг білка·хв)	0,243±0,006	0,231±0,011 $p_1 > 0,5$	0,192±0,002 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	0,188±0,009 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$
Плазма крові, нмоль гіс-лей/ (мл·хв)	8,51±0,580	8,66±0,791 $p_1 > 0,5$	6,06±0,580 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$	6,48±0,411 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$

Примітка: p_1 — вірогідність різниці з показником інтактних тварин; p_2 — вірогідність різниці з показником контрольних тварин, яким вводили розчинник метанандаміду.

стресу, що супроводжується зазвичай фазовим підвищенням рівня гормонів ГГАС. У наших експериментах показано, що рівень 11-ОКС у плазмі крові щурів підвищувався понад контрольний на 45,8% через 1 годину після внутрішньочеревного введення розчинника метанандаміду (рисунок).

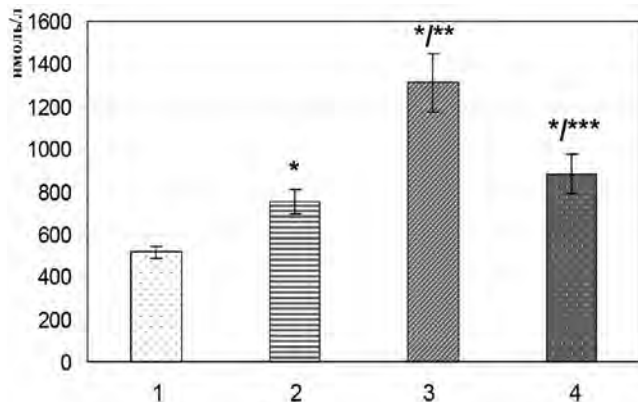


Рис. Вплив одноразового введення різних доз метанандаміду на рівень 11-ОКС у плазмі крові щурів (нмоль/л; n=6): 1 — інтактний контроль; 2 — контроль на введення розчинника метанандаміду; 3 — введення метанандаміду в дозі 0,2 мг/кг; 4 — введення метанандаміду в дозі 0,02 мг/кг; * — $p < 0,01$ порівняно з інтактним контролем, ** — $p < 0,01$ порівняно з контролем на введення розчинника метанандаміду, *** — $p < 0,05$ порівняно з введенням метанандаміду в дозі 0,2 мг/кг.

Згідно з отриманими раніше даними, АПФ відіграє важливу роль у реакції ангіотензинової системи на стрес. Підвищення активності АПФ у гіпоталамусі й аденгіпофізі щурів після гострого іммобілізаційного стресу та вплив передстресового введення інгібіторів АПФ на секрецію гормонів ГГАС свідчать, що в певні фази стресу ангіотензин II та АПФ гіпоталамуса та гіпофіза є важливими чинниками активації секреції АКТГ і кортикостероїдів [20, 21].

Дослідження впливу канабіноїдів на рівень кортикостероїдів показали, що після одноразового введення метанандаміду підвищення активності АПФ у гіпоталамусі й аденгіпофізі супроводжується підвищенням рівня 11-ОКС у плазмі крові щурів. Причому рівень кортикостероїдів у крові підслідних тварин суттєво підвищувався після введення метанандаміду у високій дозі — 0,2 мг/кг (на 74,5% порівняно з контролем на введення розчинника метанандаміду, рисунок). З огляду на кортикотропін-рилізінг активність ангіотензинів гіпоталамуса та аденгіпофізів, підвищення

активності АПФ у цих структурах може бути одним із важливих чинників активації ГГАС, зокрема синтезу кортикостероїдів, спричиненого метанандамідом. Важливо підкреслити, що ефект введення метанандаміду на рівень кортикостероїдів залежить від дози введеного канабіноїду. На відміну від дії високої дози, ін'єкції метанандаміду щурам у низькій дозі — 0,02 мг/кг не призводили до вірогідних змін рівня кортикостероїдів у плазмі крові щурів (рисунок).

За отриманими раніше даними, зміни активності АПФ у структурах ГГАС відбуваються також після введення експериментальним тваринам NAE, що містить насичений жирнокислотний ацил-N-стеароїлетаноламін (NSE). Після багаторазового 10-денного введення NSE щурам-самцям активність АПФ у центральних ланках ГГАС — аденгіпофізі та гіпокампі знижувалась, на відміну від дії метанандаміду. Водночас у гіпоталамусі щурів активність АПФ не відрізнялась від такої в контролі. Крім того, слід зазначити, що 10-денне введення N-стеароїлетаноламіну зумовлювало зниження активності АПФ в аденгіпофізі та плазмі крові щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом [13].

Отже, за результатами цієї роботи та отриманими раніше даними [13], N-ацилетаноламіни справляють модулюючий вплив на активність АПФ у структурах ГГАС, причому характер змін АПФ залежить від локалізації ферменту та умов експерименту (одно- та багаторазове введення ненасичених і насичених NAE — N-арахідоноїлетаноламіну та N-стеароїлетаноламіну). Наші результати узгоджуються з даними літератури щодо здатності канабіноїдів за різних умов експерименту справляти протилежні ефекти на ГГАС, зокрема на рівень АКТГ і кортикостероїдів — посилювати або пригнічувати реакцію організму на дію стресу. Відмінність відповіді ГГАС на дію NAE може бути пов'язаною з вихідним станом організму (інтактні, стресовані тварини та тварини, що отримували гормони) та умовами експерименту (одно-, дворазове та багаторазове введення NAE та застосування різних концентрацій канабіноїдів у дослідах *in vivo* та *in vitro*) [1, 22-24].

Важливо також підкреслити, що властивості NAE, які містять насичені та ненасичені

Оригінальні дослідження

жирні кислоти, істотно різняться [2, 3]. Тому можуть обговорюватись різні механізми дії насичених і ненасичених НАЕ на компоненти ангіотензинової системи в гіпоталамусі та гіпофізі, де експресуються СВ1 канабіноїдні рецептори [4, 25]. Відмінність реакції АПФ гіпоталамуса та аденогіпофіза на дію ненасичених і насичених НАЕ може бути пов'язаною з тим, що біологічна дія N-арахідонолетаноламіну — природного ліганду канабіноїдних рецепторів СВ1 типу в структурах мозку реалізується переважно шляхом взаємодії з канабіноїдними рецепторами, а N-стеароїлетаноламіну — здійснюється за позарецепторним механізмом [26]. Водночас з'ясування механізму дії ендоканабіноїдів у тканинах ускладнюється тим, що ненасичені та насичені НАЕ мають високу мембранотропну активність, легко вбудовуються в мембрани клітин, де можуть діяти безпосередньо, без опосередкування рецепторами, проявляючи так звані позарецепторні ефекти. Певні позарецепторні ефекти відомі також для метанандаміду [2]. Отже, виявлені в експерименті зміни активності АПФ у структурах ГГАС можуть бути пов'язаними зі здатністю метанандаміду до модуляції ліпідного профілю клітинних мембран, адже найбільша концентрація АПФ у тканинах перебуває в мембранозв'язаному стані [27-29].

Отже, аналізуючи вплив N-ацилетаноламінів, що містять насичені та ненасичені жирнокислотні ацили, на функцію ГГАС, необхідно враховувати дію канабіноїдів на ангіотензини, локалізовані в цій системі, зокрема на активність АПФ — ферменту синтезу ангіотензину II. Активація АПФ та утворення ангіотензину II в гіпоталамусі й аденогіпофізі після короткочасної дії фармакологічних доз метанандаміду може відігравати важливу роль в індукованій ангіотензином II активації клітин, які секретують АКТГ в аденогіпофізі, а також у потенціюванні ангіотензином II кортикотропін-релізінг гормону (КРГ) у гіпоталамусі. З літератури відомо, що фармакологічні дози канабіноїдів та їх похідних, зокрема метанандаміду та тетрагідроканабінолу, стимулюють секрецію АКТГ і кортикостерону [30-33] та впливають на рівень КРГ у median eminence гіпоталамуса [6].

Водночас важливо підкреслити, що, на думку дослідників, ендогенні канабіноїди знижу-

ють активність ГГАС [7, 8, 22]. Визначення рівня ендогенних канабіноїдів у гіпоталамусі та застосування антагоністів рецепторів СВ1 дозволило встановити існування негативного зворотного зв'язку між ендоканабіноїдною системою та ГГАС [7, 8]. Усе це є підставою для подальшого вивчення механізмів взаємодії ендоканабіноїдів та ангіотензинів, що є важливим етапом розвитку уявлень про фізіологічну та патологічну значущість цих регуляторних систем з огляду на їх здатність регулювати адренкортикальну функцію та їх зв'язок із патологічними станами, пов'язаними зі стресом (депресія, ожиріння, стан тривоги).

Висновки

1. Через 1 годину після одноразового введення інтактним щурам метанандаміду в дозах 0,2 мг/кг і 0,02 мг/кг активність АПФ у центральних ланках ГГАС — гіпоталамусі та аденогіпофізі підвищується, активність АПФ у надниркових залозах та активність циркулюючого в крові ферменту знижуються.
2. Після одноразового введення інтактним щурам метанандаміду в дозі 0,2 мг/кг виявлено підвищення рівня 11-ОКС у плазмі крові щурів, введення метанандаміду в низькій дозі — 0,02 мг/кг не призводило до вірогідних змін рівня кортикостероїдів у крові тварин.

Список використаної літератури

1. Гула НМ, Микоша ОС, Жуков ОД, Челнакова ІС. Дія N-ацилетаноламінів на функцію кори надниркових залоз. *Укр. біохім. журн.* 2000;72 (3):82-6. (Gula NM, Mikosha OS, Zhukov OD, Chelnakova IS. Effect of N-acylethanolamines on the function of the adrenal cortex. *Ukr Biokhim zhurn.* 2000;72 (3):82-6).
2. Гула НМ, Маргітич ВМ. Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах. Київ: Наук. думка; 2009. 334 с. (Gula NM, Margitich V. Fatty acids and their derivatives in pathological conditions. Kyiv: Nauk. Dumka; Opinion, 2009:334 p.).
3. Тронько МД, Микоша ОС, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ. Регулятори функції кори надниркових залоз. Київ: ТОВ «Доктор-Медіа»; 2009:244 с. (Tron'ko MD, Mykosha OS, Kovzun OI, Pushkar'ev VM. Adrenal cortex regulators. Kyiv: TOV «Doctor-Media»; 2009:244 p.).
4. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy. *Endocrine Rev.* 2006;27(1):73-100.
5. O'Hare JD, Zielinski E, Cheng B, Scherer T, Buettner C. Central endocannabinoid signaling regulates hepatic glucose production and systemic lipolysis. *Diabetes.* 2011;60(4):1055-62.
6. Weidenfeld J, Feldman S, Mechoulam R. Effect of the brain constituent anandamide, a cannabinoid receptor agonist, on the

- hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinol.* 1994;59(2):110-2.
7. Patel S, Roelke CT, Rademacher DR. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology.* 2004;145(12):5431-8.
 8. Cota D. The role of the endocannabinoids system in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *J. Neuroendocrinol.* 2008;20 (Suppl 1):35-8.
 9. Калинская ЛН, Кононенко ВЯ. Взаимодействие ренин-ангиотензиновой и энкефалинергической системы мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса. *Физиол журнал им ИМ Сеченова.* 1996;82(4):60-4. (Kalinskaya LN, Kononenko VYa. The interaction of renin-angiotensin and enkephalergic system of the rat brain and pituitary in normal and experimental pathology of the hypothalamic-pituitary-adrenal complex. *Fiziol zhurnal im IM Sechenova.* 1996;82(4):60-4).
 10. Калинская ЛМ. Вплив мелатоніну та іммобілізаційного стресу на процеси синтезу ангіотензину II в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи щурів. *Буквинський медич. вісник.* 2003;7(1-2):56-8. (Kalynska LM. Effect of melatonin and immobilization stress on the processes of angiotensin II synthesis in structures of rat hypothalamo-pituitary-adrenal system. *Bukovinsky medych visnyk.* 2003;7(1-2):56-8).
 11. Калинская ЛМ, Микоша ОС. Зміни активності ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи щурів-самців при дії естрадіолу. *Ендокринологія.* 2006;11(1):48-54. (Kalynska LM, Mykoshka OS. Changes in angiotensin-converting enzyme activity in structures of hypothalamo-adrenocortical system of male rats under estradiol effect. *Endokrynolohiya.* 2006;11(1):48-54).
 12. Корпачева-Зінич ОВ, Калинская ЛМ. Активність сироваткового ангіотензин-перетворювального ферменту у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від статі та андрогенного забезпечення. *Укр терапевт журн.* 2009;(1):68-75. (Korpacheva-Zynych OV, Kalyn'ska LM. The activity of serum angiotensin-converting enzyme in patients with type 2 diabetes mellitus depending on gender and androgen supply. *Ukr therapevt zhurn.* 2009;(1):68-75).
 13. Калинская ЛМ, Косякова ГВ, Гула НМ. Вплив N-стеароїл-етаноламіну на активність ангіотензинперетворюючого ензиму у структурах мозку та плазмі крові щурів за стрептозотопінуіндукованого діабету. *Укр біохім журн.* 2012;84(2):89-92. (Kalyn'ska LM, Kosiakova HV, Gula NM. Effect of N-stearoyl ethanolamine on activity of angiotensin-converting enzyme in the brain structures and blood plasma of rats with streptozotocine-induced diabetes. *Ukr Biokhim zhurn.* 2012;84(2):89-92).
 14. Калинская ЛМ. Ангіотензинперетворюючий фермент, його роль у міжгормональних взаємодіях. *Ендокринологія.* 2014;19(4):299-300. (Kalyn'ska LM. Angiotensin-converting enzyme, its role in intergormonal interference. *Endokrynolohiya.* 2014;19(4):299-300).
 15. Yang H, Neff N. Distribution and properties of angiotensin converting enzyme of rat brain. *J Neurochem.* 1972;19:2443-50.
 16. Павлихина ЛВ, Елисеєва ЮЕ, Поздnev ВФ, Орехович ВН. Определение активности карбоксикапепсина в сыворотке крови человека. *Вопр мед химии.* 1975;21(1):54-9. (Pavlikhina LV, Yeliseyeva YuYe, Pozdnev VF, Orekhovich VN. Determination of carboxylatepsin activity in human serum. *Vopr med khimii.* 1975;21(1):54-9).
 17. Балашов ЮГ. Флуориметрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами. *Физиол. журнал СССР.* 1990;76(2): 280-3. (Balashov YuG. Fluorimetric micromethod for the determination of corticosteroids: comparison with other methods. *Physiol. zhurn.* 1990;76(2):280-3).
 18. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.
 19. Gupta P, Francosaens R, Mulrov P. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin and potassium-stimulated aldosterone secretion. *Hypertension.* 1995;25(3):443-8.
 20. Тронько НД, Калинская ЛН. Роль ангиотензиновой системы мозга в регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы при действии активирующих стимулов. *Нейроэндокринология: труды Всероссийской конференции с международным участием.* Санкт-Петербург; 2003:72-4. (Tron'ko ND, Kalinskaya LN. The role of the angiotensin system of the brain in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system under the action of activating stimuli. *Neuroyendokrinologiya: trudy Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnim uchastiyem.* Sankt-Peterburg; 2003:72-4).
 21. Калинская ЛМ, Кононенко ВЯ. Участь компонентів ангіотензинової системи в розвитку стрес-реакції. *Ендокринологія.* 2001;6(1):60-6. (Kalyn'ska LM, Kononenko VYa. Involvement of components of angiotensin system in the development of stress reaction. *Endokrynolohiya.* 2001;6(1):60-6).
 22. Сторожук ЛМ, Жуков ОД, Артамонов МВ, Гула НМ, Микоша ОС. Шляхи впливу N-ацетилетаноламінів на функцію кори надиркових залоз у щурів. *Ендокринологія.* 2005;10(1):63-8. (Storozhuk LM, Zhukov OD, Artamonov MV, Gula NM, Mykoshka OS. Pathways of N-acylethanolamine action on the rat adrenal cortex function. *Endokrynolohiya.* 2005;10(1):63-8).
 23. Ковзун ОІ, Левчук НІ, Гула НМ, Микоша ОС. Участь циклічних нуклеотидів, протеїнкіназ А та С у реалізації дії N-ацетилетаноламінів в адренкортикальних клітинах людини. *Укр біохім журн.* 2007;79(5):133-9. (Kovzun OI, Levchuk NI, Gula NM, Mykoshka OS. Participation of cyclic nucleotides, protein kinases A and C in realization of N-acylethanolamines action in human adrenocortical cells. *Ukr Biokhim zhurn.* 2007;79(5):133-9).
 24. Левчук НІ. Вплив метанандаміду на стероїдогенез в адренкортикоцитах щурів *in vitro.* *Укр біохім журн.* 2013;85(4):90-3. (Levchuk NI. Influence of metanandamide on steroidogenesis in rat adrenocortical cells *in vitro.* *Ukr Biokhim zhurn.* 2013;85(4):90-3).
 25. Felder CC, Glass M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:179-200.
 26. Pellegrini-Giampietro DE, Mannaioni G, Bagetta G. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death. *FEBS J.* 2009;276(1):2-12.
 27. Correa F, Guilhaume S, Saavedra J. Comparative quantification of rat brain and pituitary angiotensin converting enzyme with autoradiographic and enzymatic methods. *Brain Res.* 1991; 515:215-22.
 28. Hooper N. Angiotensin converting enzyme: implications from molecular biology for its physiological functions. *J Biochem.* 1991;23(7-8):641-7.
 29. Вернигора АН, Генгин МТ. Протеолитические ферменты: субклеточная локализация, свойства и участие в обмене нейрпептидов. *Биохимия.* 1996; 61(5):771-85. (Vernigora AN, Gengin MT. Proteolytic enzymes: subcellular localization, properties and participation in the metabolism of neuropeptides. *Biokhimiya.* 1996;61(5):771-85).
 30. Murphy LL, Muñoz RM, Adrian BA, Villanúa MA. Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. *Neurobiol Dis.* 1998;5(6):432-46.
 31. Manzanares J, Corchero J, Fuentes JA. Opioid and cannabinoid receptor-mediated regulation of the increase in adrenocorticotropin hormone and corticosterone plasma concentrations induced by central administration of delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Res.* 1999;839(1):173-9.
 32. Wenger T, Toth BE, Martin BR. Effects of anandamide (endogen cannabinoid) on anterior pituitary hormone secretion in adult ovariectomized rats. *Life Sci.* 1995; 56(23-24):2057-63.
 33. Zenor BN, Weesner GD, Malven PV. Endocrine and other responses to acute administrations of cannabinoid compounds to non-stressed male calves. *Life Sci.* 1999;65(2):125-33.

(Надійшла до редакції 23.08.2019 р.)

Оригінальні дослідження

Изменения активности ангиотензинпревращающего фермента в структурах гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и функции коры надпочечников крыс под действием метанандамида

Л.Н. Калинская, Е.И. Ковзун, Н.И. Левчук

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

Резюме. Цель работы — изучить влияние метанандамида — метаболически стойкого производного эндоканнабиноида N-арахидоноилетаноламина на активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в центрах регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС), а также на уровень кортикостероидов в плазме крови крыс. **Материал и методы.** Активность АПФ в гипоталамусе, аденогипофизе, надпочечниках и плазме крови крыс определяли с помощью флуориметрического метода, используя как субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu (Sigma, США). Содержание 11-гидроксикортикостероидов (11-ОКС) в плазме крови крыс устанавливали с применением флуориметрического микрометода. **Результаты.** Через 1 час после однократного введения intactным крысам метанандамида в дозах 0,2 мг/кг и 0,02 мг/кг активность АПФ в центральных звеньях ГГАС — гипоталамусе и аденогипофизе повышалась, активность АПФ в надпочечниках и активность циркулирующего в крови фермента снижалась. После однократного введения intactным крысам метанандамида в дозе 0,2 мг/кг обнаружено повышение уровня 11-ОКС в плазме крови крыс, введение метанандамида в низкой дозе — 0,02 мг/кг не приводило к достоверным изменениям уровня кортикостероидов в крови животных. **Выводы.** Экзогенные каннабиноиды модулируют активность ангиотензиновой системы в различных звеньях ГГАС, стимулируя активность АПФ в гипоталамусе и аденогипофизе, а также снижая активность фермента в надпочечниках и плазме крови через 1 час после однократного введения метанандамида intactным крысам. Из-за присущей ангиотензинам гипоталамуса и аденогипофиза кортикотропин-рилизинг активности повышение активности АПФ в этих структурах может быть одним из важных факторов активации ГГАС, в частности синтеза кортикостероидов, вызванного однократным введением метанандамида в высоких дозах. **Ключевые слова:** ангиотензинпревращающий фермент, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система, метанандамид, кортикостероиды.

Changes in the activity of angiotensin-converting enzyme in the structures of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and the function of the adrenal cortex of rats under the conditions of methanandamide action

L.M. Kalyns'ka, O.I. Kovzun, N.I. Levchuk

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

Abstract. Aim was to investigate the influence of methanandamide — a metabolically stable derivative of endocannabinoid N-arachidonoyletanolamine on the activity of angiotensin-converting enzyme (ACE), an enzyme for the synthesis of angiotensin II in the centers for regulating the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system (HPAS), in blood plasma of rats. **Material and methods.** The ACE activity in the hypothalamus, the adenohipophysis, the adrenal glands and blood plasma of rats was determined with a fluorometric method using Benzoyl-Gly-His-Leu (Sigma, USA) as substrate. The content of 11-hydroxycorticosteroids (11-HCS) in rat blood plasma was determined using a fluorometric micro-method. **Results.** The activity of ACE in the central links of HPAS — the hypothalamus and the adenohipophysis was increased in one hour after a single administration of methanandamide at doses of 0.2 and 0.02 mg/kg to intact rats; ACE activity in the adrenal glands and the efficacy of circulating enzyme in the blood were reduced. Increased levels of 11-HCS in rat plasma blood were revealed under the conditions of single administration of methanandamide in a dose of 0.2 mg/kg to intact rats; administration of low dose of methanandamide — 0.02 mg/kg did not lead to a significant change in the corticosteroid level in the blood of animals. **Conclusion.** Exogenous cannabinoids modulate the activity of the angiotensin system at various links of HPAS, stimulating the ACE activity in the hypothalamus and the adenohipophysis, and reducing the enzyme activity in the adrenal glands and blood plasma in 1 hour after administration of a single dose of methanandamide to intact rats. Due to corticotropin-releasing activity of hypothalamus and adenohipophysis angiotensines, increased ACE activity in these structures may be one of the important factors in the HPAS activation, in particular, corticosteroid synthesis, caused by a single administration of high doses of methanandamide. **Keywords:** angiotensin-converting enzyme, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, methanandamide, corticosteroids.

Об основоположниках эндокринной хирургии. Профессор О.В. Николаев и его школа

С.И. Рыбаков

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

В последние десятилетия наблюдается тенденция присваивать титул «основоположник» той или иной отрасли науки, направления в медицине ученым и практикам, достигшим определенных успехов в этих областях. В частности в хирургии это могут быть впервые выполненные операции при каком-либо заболевании, новый взгляд на патогенез определенной формы патологии и пр. Толкуется это понятие довольно широко и не всегда однозначно. В одном из наиболее авторитетных изданий, 4-томном Толковом словаре русского языка Д.Н. Ушакова, этот термин определяется так: «Основоположник — основатель, создатель какого-нибудь учения, теории, направления, школы». Подобные формулировки содржатся еще в ряде словарей и справочников.

В качестве примера можно обратиться к деятельности некоторых отечественных хирургов, которым принадлежит определенный вклад в развитие эндокринной хирургии и которые считаются основоположниками тех или иных направлений, школ. Профессор Н.А. Ве-

льяминов — выдающийся организатор здравоохранения, военно-полевой, абдоминальный хирург, специалист по заболеваниям костей и суставов, начиная с 1896 г. и примерно до 1910 г. выполнил несколько десятков операций на щитовидной железе. Он высказал ряд соображений по поводу функций щитовидной железы, предложил классификацию ее заболеваний. При выполнении операций он придерживался методик, предложенных Th. Kocher [1-3]. Примерно в это же время известный московский хирург, профессор А.А. Бобров представил аналогичный клинический материал и высказал ряд соображений по поводу оперативного лечения зоба. В частности, он был сторонником энуклеации узлов в противовес рекомендациям Th. Kocher производить экзизию зоба, не рекомендовал перевязывать тиреоидные артерии на протяжении [3, 4]. Заслуживает внимания монография саратовского профессора В.И. Разумовского «Повреждения и заболевания щитовидной железы» (1903) [5], которая фактически явилась первым руководством по хирургии щитовидной железы в России. В ней был приведен большой объем данных, включающих описание клиники различных форм зоба и опухолей

* 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

Огляди

щитовидной железы, принципы диагностики и лечения, техника операций, меры профилактики и лечения осложнений. Огромная роль в разработке вопросов патологии и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы принадлежит профессору А.В. Мартынову [6, 7], который от начала XX ст. в течение более 25 лет накопил большой опыт лечения базедовой болезни и других форм зоба, значительно усовершенствовал операцию Микулича, определил показания и противопоказания к этой операции, разработал методики предоперационной подготовки. В его клинике были проведены ценные исследования по гистопатологии, патогенезу базедовой болезни.

На фоне столь внушительной галереи отечественных хирургов, которые внесли большой вклад в изучение различных форм зоба, базедовой болезни, опухолей щитовидной железы, профессора Н.А. Вельяминова считают основоположником эндокринной хирургии в России, тогда как профессорам А.А. Боброву, В.И. Разумовскому, А.В. Мартынову фактически отказано в этом «звании». Можно ли считать основоположниками отечественной эндокринной хирургии этих ученых, если подобные операции на щитовидной железе, хотя и немногочисленные, выполнялись и до них, в том числе великим Н.А. Пироговым? Последний в своих работах по этим вопросам высказывал некоторые теоретические соображения по поводу хирургии зоба и сообщил об одной из первых в России операций под общим обезболиванием [8, 9]. Следует также помнить, что, помимо тиреоидной, у человека существуют другие формы хирургической эндокринной патологии — заболевания надпочечников, паращитовидных, поджелудочной желез, которыми не занимались названные хирурги. Представляется уместным назвать и Н.А. Вельяминова, и А.А. Боброва, и еще названных выше хирургов пионерами тиреоидной хирургии и воздать им должное за смелость и решительность, с которой они вторглись в новую, непознанную область хирургии и достигли определенных обнадеживающих достижений. После них ряд выдающихся отечественных хирургов достигли больших успехов в лечении заболеваний щитовидной железы, предложили новые методики операций, разработали показания и противопоказания для них,

принципы предоперационной подготовки, профилактики и лечения осложнений. Другим хирургом, которому отводят роль основоположника эндокринной хирургии, является профессор В.А. Оппель, который на протяжении ряда лет успешно занимался абдоминальной, военно-полевой, сосудистой хирургией, ортопедией и травматологией. В сферу его деятельности также входили вопросы хирургического лечения заболеваний щитовидной, паращитовидных желез, надпочечников, которые были освещены в ряде статей, монографиях «Эндокринологические хирургические наблюдения» (1926), «Внутренняя секреция» (1929), «Лекции по клинической хирургии и клинической эндокринологии» (1929) и др. Признавая факт, что В.А. Оппель привлек внимание хирургов к эндокринной хирургии в целом, нельзя не отметить, что ряд его концепций и подходов не вполне соответствовали реальности. В частности, ошибочными были его взгляды на роль паращитовидных желез в развитии анкилозирующего полиартрита и предложение удалять несколько желез при этом заболевании. Неверными были его точка зрения на значение надпочечников в происхождении облитерирующего эндартериита (надпочечниковый артериоз) и рекомендации выполнять адреналэктомию при этой патологии. Высказывая ряд современных взглядов на происхождение зоба и тиреотоксикоза, он продолжал оперировать по методике Th. Kocher, был сторонником двухэтапных операций. Тем не менее роль профессора В.А. Опделя в развитии эндокринной хирургии была чрезвычайно велика. Высказанные им взгляды на характер ряда заболеваний эндокринных желез, их участие в общепатологических процессах в человеческом организме (эндокринная формула), ряд практических рекомендаций для лечения (оригинальный доступ к надпочечнику, переливание крови при тиреотоксикозе и др.) позволяют считать его наиболее крупной фигурой в отечественной эндокринной хирургии 30-х гг. XX ст.

Таким образом, краткий экскурс в оценку роли и значения названных хирургов в развитии эндокринной хирургии в нашей стране позволяет предположить, что каждый из них внес определенный вклад в формирование этого направления клинической хирургии, в

основном тиреоидной. В различные временные периоды их взгляды были основополагающими, им следовали и выполняли их рекомендации. Время вносило коррективы в принципы хирургического лечения эндокринных заболеваний, возникали новые концепции и подходы в соответствии с общим развитием науки. Одновременно появлялись новые фигуры, которые смогли с современных позиций представить обобщенные взгляды на содержание этого направления клинической хирургии, обосновать патофизиологические механизмы развития различных заболеваний эндокринных желез, предложить новые схемы диагностики, новые виды операций, методики обеспечения безопасности и эффективности лечения и реабилитации больных. Ими были воспитаны многочисленные ученики и последователи, которые утвердили и расширили взгляды на патологию не только щитовидной, но и других эндокринных желез.

Фигурой, которая оказалась в состоянии обобщить предшествующие представления о сущности, диагностике и лечении хирургических заболеваний эндокринных желез, совместить их с современными взглядами в единую стройную систему знаний о хирургической эндокринной патологии и предложить новые передовые подходы к их диагностике и лечению, явился профессор Олег Владимирович Николаев (1903-1980), небезосновательно считающийся основоположником современной отечественной эндокринной хирургии.

О.В. Николаев родился 5 марта 1903 г. в Казани, в семье врача. После окончания средней школы в 1919 г. он поступил на медицинский факультет Казанского университета, а затем перевелся в Первый Московский государственный университет, который окончил в 1924 г. Детство и юность О.В. Николаева пришлось на нелегкие времена Первой мировой войны, революции, Гражданской войны, что, возможно, отразилось в последующем на формировании его характера, выработке таких черт, как упорство в достижении цели, способность четко формулировать задачи своей деятельности и добиваться их реализации, способность к трезвому и рациональному мышлению. Все эти качества в сочетании с природными способностями привели к формированию личности талантливого хирурга, исследова-

теля, организатора. Еще в студенческие годы он проявил интерес к научной деятельности, основное внимание уделяя анатомии и оперативной хирургии. Результаты проведенного им исследования выявленной сосудистой сети реберных хрящей были опубликованы в отечественном журнале и за рубежом, в Германии. После окончания университета О.В. Николаев работал ординатором кафедры факультетской хирургии Медицинского института, руководимой профессором Н.Н. Бурденко. Здесь он прошел хорошую школу общей хирургии и нейрохирургии. Начиная с 1927 г. О.В. Николаев работал в Институте экспериментальной биологии заведующим лабораторией экспериментальной хирургии. Здесь, под руководством известного ученого Н.К. Кольцова он выполнил ряд работ, касающихся ионной теории возбуждения, в частности роли ионов, гормонов и электролитов в процессах нервного раздражения, влияния гормонов на функцию слюноотделения. В 1931 г. он перешел в Институт эндокринологии Наркомздрава СССР, где возглавил хирургическое отделение, которым руководил до 1974 г. В 1938 г. О.В. Николаев защитил докторскую диссертацию на тему «Материалы к патогенезу и этиологии эндемического зоба», а в 1941 г. был утвержден в звании профессора. Длительность деятельности О.В. Николаева в качестве хирурга-эндокринолога, за вычетом 4 лет войны, составила почти 45 лет. Во время войны он работал доцентом кафедры общей хирургии Киевского медицинского института, который был эвакуирован в Челябинск, и одновременно хирургом эвакуационных госпиталей. В 1943-1945 гг. заведовал отделением Центрального института нейрохирургии, где выполнил более 500 операций по поводу ранений головного и спинного мозга, впервые применил внутриартериальное введение сульфидина при ранениях черепа, по поручению профессора Н.Н. Бурденко руководил клинической группой по испытаниям отечественного пенициллина во фронтовых условиях и в тылу. После 1945 г. деятельность О.В. Николаева неразрывно связана с Московским институтом эндокринологии и химии гормонов. Здесь под его руководством были разработаны современные основы и принципы эндокринной хирургии как самостоятельного направления

Огляди

клинической хирургии, эффективные методы лечения многих эндокринных заболеваний, выращена школа высококвалифицированных хирургов-эндокринологов, исследователей и осуществлен огромный объем лечебной работы, позволившей вернуть здоровье многим тысячам больных.

Большинству отечественных эндокринологов, хирургов и представителям других специальностей О.В. Николаев известен как выдающийся хирург, ученый, исследователь, достигший больших успехов в области диагностики и хирургического лечения эндокринных заболеваний. Сравнительно мало кто знает о его колоссальной научно-организационной деятельности, направленной на изучение эндемического зоба в СССР, проведение широкомасштабных мероприятий по выявлению этого заболевания, организации профилактических и лечебных мероприятий. С конца 20-х гг. в стране развернулась активная научно-практическая деятельность по изучению эндемического зоба, который был достаточно широко распространен в ряде регионов страны. О.В. Николаев принимал самое активное участие в этой работе. По его инициативе, под его руководством и при непосредственном участии организовывались многочисленные экспедиции в районы зобной эндемии в Средней Азии, на Урале, в Забайкалье, на Алтае, на Кавказе, в центральных областях России. Помимо статистических исследований, отражавших распространенность этой патологии, изучались клинические особенности зоба в различных районах, санитарно-гигиенические условия жизни населения, санитарно-химические свойства питьевой воды, содержание йода в почве, источниках водоснабжения, пищевых продуктах, патогистологические характеристики зоба по секционным и хирургическим материалам. На основании собранных данных были сформулированы теории этиологии и патогенеза эндемического зоба и разработаны практические методы противозобной борьбы, в первую очередь с помощью йодной профилактики с использованием йодированной соли. В организационном плане была создана сеть противозобных пунктов, станций и диспансеров, деятельность которых координировалась Центральной зобной комиссией при Министерстве здравоохранения

СССР, которая, в свою очередь, в своей деятельности опиралась на Всесоюзный институт эндокринологии. В результате практического применения разработанных схем йодной профилактики частота эндемического зоба резко снизилась в большинстве районов, а в некоторых он исчез полностью.

Во всей этой деятельности принимал самое активное руководящее и практическое участие О.В. Николаев. Он участвовал в ряде экспедиций по изучению эндемического зоба, совместно с сотрудниками изучал и анализировал поступающие в Институт эндокринологии материалы, на основании которых были выяснены основные характеристики и закономерности развития эндемического зоба и предложены методы его лечения и профилактики. Он также разработал основные принципы и методики хирургического лечения эндемического зоба. Собранный огромный фактический материал послужил основой для его докторской диссертации (1938) и монографии «Эндемический зоб» (1939) [10]. В последующем она выдержала еще два издания в 1949 и 1955 гг. Следует отметить, что при создании этой работы автор использовал 541 отечественную публикацию по вопросам эндемического зоба, 34 из них были его собственными.

Переходя к оценке хирургической деятельности профессора О.В. Николаева, следует сказать, что практически нет ни одной области эндокринной хирургии, где бы он и его ученики не оставили значительный след. В хронологическом плане еще в 30-е гг., занимаясь проблемой эндемического зоба, он уделял большое внимание вопросам хирургического лечения этой патологии. Значительная часть больных с диффузным эндемическим зобом по его рекомендациям нуждались в консервативной терапии микродозами йода, тиреидином, симптоматическими средствами. Оперативное лечение было показано больным с узловыми формами, но после строгого отбора. Допускалась возможность наблюдения за частью больных с узловым зобом. Случаи диффузного эндемического зоба подлежали операции только при наличии синдромов компрессионного синдрома, нарушений глотания, дыхания. О.В. Николаев часто ссылался на высказывание известного хирурга Recher: «...операция по поводу диффузного зоба явля-

ется признаком неинтеллигентности хирурга». В вышеназванной монографии лечению эндемического зоба посвящен целый раздел. Были сформулированы показания и противопоказания для операции, предложены оригинальные варианты оперативных вмешательств с учетом распространенности зоба, наличия признаков гипо- или эутиреоза, возраста и состояния больных, детально проанализированы возможные осложнения и способы их профилактики. Следует отметить, что сам О.В. Николаев оперировал большое количество больных с эндемическим зобом как в Институте, так и во время многочисленных экспедиций в разных регионах. В этот период с его участием было оперировано около 1800 больных с узловыми формами зоба без летальных исходов. Была отмечена характерная деталь — по мере успехов внедрения йодной профилактики в районах зобной эндемии сокращалось количество больных, нуждающихся в оперативном лечении.

Начиная со времени, когда О.В. Николаев возглавил хирургическое отделение Института эндокринологии, здесь под его руководством развернулась многоплановая научно-исследовательская деятельность и не менее интенсивная хирургическая активность. В клинике изучались вопросы хирургического лечения заболеваний практически всех желез внутренней секреции.

Наиболее выдающимися были успехи О.В. Николаева в лечении тиреотоксического зоба. Это направление в течение многих лет было приоритетным в научно-практической деятельности клиники. Первые работы О.В. Николаева, посвященные хирургическому лечению базедовой болезни, появились в середине 30-х гг. [11, 12]. В них обсуждались показания и противопоказания к операции, ряд деталей техники, исходы лечения. В последующие годы им была разработана новая методика хирургического лечения диффузного токсического зоба — субтотальная, субфасциальная резекция щитовидной железы [13, 14]. Изучив опыт предшествующих хирургов и самостоятельно оперируя большое количество больных, О.В. Николаев смог предложить новый, безопасный и эффективный тип операции, которая, без преувеличения, стала началом целой эпохи в хирургическом ле-

чении тиреотоксикоза. Операция получила практически повсеместное распространение в СССР и ряде стран Восточной Европы. Преимуществами ее при правильном исполнении были высокая эффективность, радикальность и безопасность. Операция выполнялась в пределах четвертой фасции шеи, без перевязки магистральных тиреоидных сосудов на протяжении, что позволяло у подавляющего большинства больных предупредить повреждение возвратных нервов и паращитовидных желез. Сохранение адекватного объема тиреоидной паренхимы путем формирования «культей» обеих долей до 2,0-4,0 г по бокам трахеи позволяло обеспечивать поддержание эутиреоидного состояния и избегать развития гипотиреоза после операции. Параллельно подобный маневр являлся способом предупреждения рецидива заболевания. Важным моментом также явилась разработка методики местного обезболивания, инфильтрационной анестезии 0,25-0,5% раствором новокаина по методу Вишневого.

Впервые описание методики субтотальной субфасциальной резекции щитовидной железы появилось в 1951 г. в журнале «Хирургия» [13] и в 1952 г. в монографии О.В. Николаева «Хирургия эндокринной системы» [14]. Об этой книге следует сказать особо. Вышедшая в первые послевоенные годы на ломкой, желтой бумаге, без твердого переплета, внешне непрезентабельная, эта работа явилась первой многоплановой отечественной монографией, которая полностью была посвящена хирургической патологии эндокринных желез, начиная от гипофиза и до половых желез. В ней с позиций взглядов того времени детально представлены данные о патогенезе, клинических характеристиках и методах хирургического лечения заболеваний всех эндокринных желез. Один из основных разделов посвящен патологии щитовидной железы: изложены и детально охарактеризованы основные формы тиреоидной патологии, дана классификация зоба и, главное, описаны хирургические методы лечения эндемического и sporadического узлового и диффузного зоба, базедовой болезни, опухолей и других заболеваний (кисты, тиреоидиты и др.). Наибольший интерес представляли результаты применения новой операции при тиреотоксическом зобе. До 1949 г.

Огляди

в клинике по поводу базедовой болезни было оперировано 1832 больных. При обследовании в различные сроки после операции установлено, что базедова болезнь была полностью ликвидирована у 98-99% пациентов, трудоспособность восстановилась у 86%. Всего в клинике к этому времени было оперировано около 3500 больных. Общий процент рецидивов равнялся 0,4%, летальность — 0,3%. К 1955 г. количество оперированных больных превысило 4500, из них 2500 операций были выполнены по поводу тиреотоксического зоба по методике О.В. Николаева [10, 14]. В последующие годы опыт лечения различных форм зоба неуклонно увеличивался. Росло количество операций — к 1967 г. оно достигло 10 000, оттачивались и усовершенствовались детали оперативной техники, повышалось мастерство хирургов. Клиника стала всесоюзным научно-методическим центром лечения различных форм тиреоидной патологии, а предложенная профессором О.В. Николаевым методика субтотальной субфасциальной резекции щитовидной железы стала операцией выбора при тиреотоксическом зобе. Свообразным промежуточным финишем, подводящим итоги более чем 25-летнего изучения заболеваний щитовидной железы, явилась монография И.Б. Хавина и О.В. Николаева «Болезни щитовидной железы» (1961) [15]. В ней описаны практически все виды тиреоидной патологии. Специальный раздел посвящен хирургическим методам лечения.

С именем профессора О.В. Николаева связано приоритетное систематизированное и углубленное развитие хирургии надпочечных желез в СССР. До него в отечественной литературе появлялись описания единичных случаев опухолей коры надпочечников, практически отсутствовали методы диагностики, а исходы хирургического лечения в большинстве случаев оказывались неблагоприятными. Фактически он стал основоположником этого сложнейшего раздела не только эндокринной хирургии, но и клинической хирургии в целом. Топографо-анатомическое расположение, тяжесть заболеваний надпочечников с многочисленными осложнениями, технические сложности оперативных вмешательств и частые неблагоприятные исходы лечения являлись сдерживающими факторами развития

адреналовой хирургии. Основными формами патологии надпочечников являлись опухоли, гормон-продуцирующие и гормонально неактивные, и случаи гиперпластических поражений надпочечников с клиникой болезни Иценко — Кушинга. Вопросами клиники, диагностики и лечения хирургических заболеваний надпочечников О.В. Николаев и его сотрудники начали заниматься с 1934 г. В 1948 г. он сообщил о 7 успешно оперированных больных с опухолью коры надпочечника, описал клинику и предложил классификацию опухолей, остановился на некоторых вопросах лечебной тактики [16]. К 1956 г. количество наблюдений увеличилась до 51 [17]. Описывая эту серию больных, автор подробно остановился на показаниях к операции, вопросах выбора оперативного доступа, улучшении результатов лечения после назначения в послеоперационный период препаратов коры надпочечников [12]. В опубликованной им совместно с Е.И. Таракановым монографии «Гормонально активные опухоли коры надпочечника» (1963) [18] сообщается о 77 оперированных больных. Авторами с передовых позиций того времени подробно описаны морфология, физиология и биохимия коры надпочечников и исходящих из них опухолей, представлена детальная клиническая характеристика различных видов опухолей, изложены методы диагностики, дифференциальной диагностики и основные принципы хирургического лечения. Авторы разделяли опухоли по характеру их гормональной секреции и выделяли новообразования с клиникой глюкокортикоидного, андрогенного, эстрогенного, минералокортикоидного гиперкортицизма. Подобный подход был положен в основу разработанной классификации опухолей коры надпочечников, которая была доложена и вызвала большой интерес на Международном конгрессе эндокринологов в 1960 г. в Копенгагене. Возможности лабораторной диагностики в то время исчерпывались определением 17-ОКС и 17-КС в суточной моче, изредка — кортизола и альдостерона. Методом выбора для визуализации надпочечников были пневморентгенографические исследования, пневморетроперитонеография и пневморетроперинефрос. Большое внимание было уделено вопросам хирургической тактики и техники при различных видах опухолей

(выбор доступа, детали хирургической техники и др.). Особое внимание обращено на профилактику и лечение послеоперационной надпочечниковой недостаточности. Это была первая отечественная монография подобного рода и в течение ряда лет являлась руководством, которым пользовались хирурги.

В 1970 г. была опубликована совместная монография О.В. Николаева и В.И. Керцмана «Кортикостерома» [19], в которой сообщалось о 160 оперированных больных, а к 1977 г. клиника Института располагала опытом оперативного лечения 300 больных с гормон-продуцирующими опухолями коры надпочечников [20]. Он был обобщен в докторской диссертации его ученика В.И. Керцмана [21].

Под руководством профессора О.В. Николаева началось развитие метода хирургического лечения болезни Иценко – Кушинга на почве двусторонней гиперплазии коры надпочечных желез. В тот период высказывались немногочисленные мысли о роли гипофиза, точнее базофильной аденомы, в патогенезе этого заболевания. Однако возможности оперативных вмешательств на гипофизе были ограничены, и не всегда удавалось обнаружить аденому. В связи с этим внимание эндокринологов было сосредоточено на попытках подавить функциональную активность коры надпочечников при болезни Иценко – Кушинга. Наиболее реальным путем достижения этих целей являлись операции на надпочечниках. Попытки лечения болезни Иценко – Кушинга путем односторонней адреналэктомии не увенчались успехом. В Институте эндокринологии до 1960 г. было выполнено 16 подобных операций, и ни в одном случае положительных результатов не достигнуто [22]. Попытки расширить объем операции до субтотальной адреналэктомии (удаление до 90% ткани обоих надпочечников) в большинстве случаев также не увенчались успехом из-за частых рецидивов или развития хронической надпочечниковой недостаточности. В связи с этим хирурги начали постепенно переходить к двусторонней тотальной адреналэктомии. Эта эволюция коснулась и клиники О.В. Николаева, где с 1960 г. стали выполнять подобные операции. К 1963 г. в клинике было оперировано 70 больных, к 1965 г. — 119, из них в 34 случаях проведена тотальная адреналэктомия [22, 23]. В 1966 г. ученик О.В. Николаева А.П. Кали-

нин сообщил о 160 операциях, из которых в 75 случаях была проведена тотальная адреналэктомия с летальностью 5,8% [24]. Была доказана эффективность тотальной адреналэктомии в плане ликвидации симптоматики болезни Иценко – Кушинга. Серьезным сдерживающим моментом являлись сложности лечения и профилактики острого и хронического гипокортицизма, возникающего после тотальной адреналэктомии. Только с получением эффективных препаратов глюкокортикоидных гормонов эта задача была решена.

Одним из интересных и актуальных исследований, проводимых в клинике, было изучение острой и хронической недостаточности коры надпочечников, нередко сопровождавшей вмешательства по поводу опухолей и всегда — гиперпластических заболеваний. Были разработаны и внедрены в практику схемы до-, интра- и послеоперационного введения/приема препаратов коры надпочечников (кортин, дезоксикортикостерон, кортизон). Для лечения и профилактики хронической надпочечниковой недостаточности практиковалась подкожная аутотрансплантация фрагментов коры надпочечника больным после тотальной адреналэктомии по поводу болезни Иценко – Кушинга. Подобные операции были выполнены у более чем 100 больных, перенесших тотальную адреналэктомию. Исследование этих больных показало, что аутотрансплантация фрагментов коры надпочечника способствовала более полной коррекции послеоперационного гипокортицизма. Больные после аутотрансплантации чувствовали себя лучше, чем на фоне пероральной заместительной терапии, имелась возможность уменьшать дозы принимаемых глюкокортикоидов. Было доказано, что аутотрансплантаты жизнеспособны, обладают явной секреторной активностью и создают определенный резерв естественных кортикостероидов [24, 25]. Опыт хирургического лечения гиперпластических заболеваний надпочечников отражен в многочисленных публикациях и докторской диссертации ученика О.В. Николаева А.П. Калинина «Хирургическое лечение болезни Иценко – Кушинга» (1966) [24]. Во всех этих исследованиях продемонстрирована эволюция клинических, диагностических и хирургических взглядов на опухолевую и гиперпластическую патологию коры надпочечников.

Огляди

Наряду с опухолями коркового слоя, в клинике широко изучались опухоли, исходящие из мозгового вещества надпочечников — феохромоцитомы. В 1940 г. О.В. Николаев выполнил третью в СССР, после А.Н. Бакулева и С.И. Спасокукоцкого, операцию по поводу феохромоцитомы с благоприятным исходом; эта операция была 110-м случаем из числа описанных в литературе [14]. В 1965 г. О.В. Николаев с соавторами опубликовали монографию «Феохромоцитома» [27]. Как и для опухолей коры надпочечников, в ней детально описаны клинические варианты этого вида новообразований, их морфологические характеристики, методы диагностики и оперативного лечения, предложена классификация. Это также была первая в СССР монография подобного рода. В последующем его ученик К.Н. Казеев в своей докторской диссертации «Доброкачественные и злокачественные опухоли хромаффинной ткани. Хирургическое лечение и отдаленные результаты» (1974) [28] обобщил опыт хирургического лечения 120 больных феохромоцитомой. В работе представлены современные взгляды на патогенез опухолей хромаффинной ткани, описана классификация, клиническая картина, принципы диагностики и лечения хромаффинных опухолей. На тот период данный объем клинических данных являлся одним из крупнейших в мире.

Таким образом, заслугой профессора О.В. Николаева является то, что он привлек внимание клиницистов и начал разработку нового направления эндокринной хирургии — лечения заболеваний надпочечников, тогда еще исключительно редкой формы патологии. Им были систематизированы и классифицированы клинические варианты опухолей коры и мозгового вещества надпочечников, разработаны методы гормональной диагностики и визуализации желез и, главное, подробно охарактеризованы принципы хирургического лечения, показания и подготовка к операции, обезболивание, доступы к надпочечникам, детали удаления опухоли, возможные осложнения, методы их профилактики и лечения, ведение послеоперационного периода и отдаленные результаты лечения. Подобные исследования были проведены для гиперпластической патологии коры надпочечников, болезни Иценко — Кушинга. Фактически эти данные

можно рассматривать как развитие нового направления в эндокринной хирургии.

В зоне интересов профессора О.В. Николаева находилась также патология паращитовидных желез, которой он начал заниматься с конца 30-х гг. Первая операция по поводу гиперпаратиреоза на почве аденомы паращитовидной железы была проведена им в 1938 г., а к 1952 г. он представил материалы 16 подобных операций [14]. В упоминаемой выше монографии «Хирургия эндокринной системы» он подробно остановился на характеристике разных форм паратиреоидной патологии: гипо- и гиперпаратиреозе, преимущественно на последнем. С позиций знаний того времени описаны патогенез, клинические характеристики, лечебные подходы к этим заболеваниям. О.В. Николаев критически отнесся к взглядам В.А. Опделя на роль паращитовидных желез в развитии анкилозирующего полиартрита и некоторых других заболеваний и предложениям выполнять при них удаление нескольких паращитовидных желез. В этой первой серии наблюдений большое внимание было уделено методикам операций, в частности поискам паращитовидных желез, особенно в случаях их атипичной локализации. К другому предложению В.А. Опделя — лечить гипопаратиреоз путем подсадов «бульонных косточек» О.В. Николаев отнесся положительно и не раз применял его в своей практике.

Хотя гиперпаратиреоз считался очень редким заболеванием, тем не менее в клинике проводились интенсивные исследования, посвященные в первую очередь диагностике и тактике хирургического лечения [29]. Результаты этих исследований были представлены в монографии О.В. Николаева и В.Н. Таркаевой «Гиперпаратиреоз» [30], опубликованной в 1974 г. К этому времени в клинике были оперированы 103 больных с гиперпаратиреозом. На фоне современных статистик, насчитывающих многие сотни и даже тысячи наблюдений, эта цифра представляется малозначительной. Однако, учитывая ограниченные возможности диагностики в то время, данный опыт трудно переоценить. Появление этой книги имело еще один положительный момент, т.к. она явилась в определенной степени руководством для хирургов, которые в то время редко сталкивались с этой патологией.

В монографии содержались подробные сведения об анатомии, морфологии, физиологии паращитовидных желез и их нарушениях при различных формах гиперпаратиреоза — первичном, вторичном, третичном, а также их классификация. В ней подробно описаны клинические проявления гиперпаратиреоза, включая костные, почечные, сердечно-сосудистые, психоневрологические синдромы. Отдельно рассмотрены картина гиперпаратиреозидного криза, течение заболевания в детском и юношеском возрасте, злокачественные опухоли паращитовидных желез. Из числа лабораторных показателей основное значение для диагностики придавалось гиперкальциемии, гипофосфатемии, повышению содержания кальция в суточной моче; менее демонстративной считали гипофосфатурию. Многочисленные функциональные пробы — с нагрузкой кортизоном, 5% хлористым натрием, глюкагоном, тиазидовыми диуретиками и др., обладали сомнительной диагностической ценностью. При костных формах заболевания большое значение отводилось рентгенологическому исследованию костей, а при почечных — внутривенной пиелографии. Топические методы диагностики паратиреозидных опухолей практически отсутствовали.

Не обошел своим вниманием О.В. Николаев такую редкую форму эндокринной хирургической патологии, как гормонально активные опухоли поджелудочной железы из островков Лангерганса — инсуломы (инсулиномы). Исследования этой патологии совместно с ним выполняли Э.Г. Вейнберг, Р.А. Манушарова. Итоги их освещены в серии статей и совместной с Э.Г. Вейнбергом монографии «Инсулома» (1968) [31]. Следует отметить, что описание первых случаев инсуломы содержалось еще в монографии О.В. Николаева [14]. Им в 1951 г. была выполнена вторая в СССР операция по удалению инсулин-продуцирующей аденомы поджелудочной железы; первая была произведена А.Д. Очкиным в 1949 г. В упомянутой монографии содержались исчерпывающие на то время сведения об этом редком заболевании. Авторы выделили две основные формы гиперинсулинизма, протекающего с клиникой гипогликемии: панкреатические, обусловленные заболеваниями поджелудочной железы (аденома, гиперплазия клеток островков Лан-

герганса) и внепанкреатические, являющиеся следствием заболеваний печени, эндокринных желез (поражения гипофиза, щитовидной железы, надпочечников), нарушений метаболизма. Подробно описана симптоматика и диагностика инсуломы, гипогликемической болезни. Дана характеристика основных вариантов течения заболевания: галолирующее с частыми приступами гипогликемии, с нарушениями со стороны нервной системы, психики и вариант, когда приступы гипогликемии возникают с большими промежутками (6-12 месяцев) и постепенно учащаются; форма с длительным периодом симптомов-предвестников (повышенный аппетит, чувство голода, головные боли, слабость, прибавка массы тела и др.). Диагностика инсуломы базировалась на анализе клинической картины заболевания и результатов пробы с голоданием. Сущность ее состояла в возникновении симптомов гипогликемии на фоне голодания, снижении уровня глюкозы в крови менее 50-60 мг%, купировании приступа внутривенным введением 40% раствора глюкозы или сладкой пищей (триада Wipple). Операции по поводу инсуломы относятся к числу сложных и опасных. Авторы пользовались лапаротомным доступом. Подход к железу осуществлялся через *lig. gastrocolicum*. Предпочтительной считалась энуклеация опухоли в случае ее обнаружения; подчеркивался риск осложнений в виде послеоперационного панкреатита, повреждения селезеночных сосудов. В случае благоприятного исхода операции наступало полное выздоровление.

Еще одним направлением, получившим развитие в стенах клиники, явилась эндокринная хирургия детского и юношеского возраста. На основании опыта операций у достаточно большого количества больных с различными заболеваниями был осуществлен тщательный анализ клинической картины и ее особенностей при разных формах эндокринной патологии в детском возрасте. В результате были созданы схемы диагностики и разработаны оптимальные варианты оперативных вмешательств, методы профилактики осложнений и реабилитации больных. В качестве примера можно указать на эволюцию подходов к лечению гормонально активных опухолей коры надпочечников. К 1977 г. количество оперированных детей в возрасте 7 месяцев — 16 лет достигло

Огляди

81, т.е. составило 27% от общего количества пациентов с опухолями надпочечников [21]. Впервые операцию по поводу опухоли надпочечника с клиникой синдрома Кушинга у девочки 13 лет выполнил О.В. Николаев. Самым молодым успешно оперированным больным был мальчик 7 месяцев [18]. Отмечено, что у детей злокачественные опухоли встречаются почти вдвое чаще, чем доброкачественные. Среди злокачественных опухолей одинаково часто встречаются случаи с клиникой синдрома Кушинга и вирильного синдрома, среди доброкачественных преобладали случаи с клиникой синдрома Кушинга. Обращено внимание на более выраженные изменения со стороны наружных половых органов у детей не только с андростеромой, но и с синдромом Кушинга. Из-за нестабильности компенсаторных систем у детей особое внимание обращалось на подготовку операции с учетом профилактики острого гипокортицизма в послеоперационный период: использовались различные схемы введения препаратов глюкокортикоидных гормонов, подсадки под кожу штифтов ДОКА. Чрезвычайно важным являлось тщательное выполнение технических приемов операций, особенно обеспечение гемостаза [18-21]. Опыт лечения болезни Иценко – Кушинга у детей отражен в докторской диссертации Э.Г. Вейнберга [32], монографии М.А. Жуковского с соавт. [33], ряде статей.

Исключительно редким является гиперпаратиреоз в детском возрасте. Из 103 оперированных в клинике больных у 10 возраст не превышал 18 лет (10-18) [30]. Заболевание одинаково часто встречалось у мальчиков и девочек, в отличие от взрослых, где соотношение женщины/мужчины составляло 2,5/1. Костная форма гиперпаратиреоза была выявлена у 8, смешанная – у 2. У 9 пациентов во время операции были обнаружены аденомы (у одного – 2 и у одного – 3) и у одного – гиперплазия паращитовидных желез. После удаления аденомы у всех больных наступило выздоровление и улучшение у одного больного после операции по поводу гиперплазии. Подобный опыт сравнительно невелик, но в то время он являлся довольно значительным и представлял несомненный клинический интерес [30]. Относительно операций на щитовидной железе у детей и подростков нет необходимости

говорить, что многим больным с базедовой болезнью разработанная О.В. Николаевым методика способствовала сохранению здоровья и жизни с минимальными риском и количеством осложнений. В монографии М.А. Жуковского, О.В. Николаева, С.Б. Пинского «Заболевания щитовидной железы у детей» (1972) [34] содержится подробное описание практически всех форм тиреоидной патологии в детском возрасте, включая вопросы хирургического лечения.

Большое внимание профессор О.В. Николаев уделял еще одной ветви хирургической эндокринологии – онкоэндокринологии. Практически во всех его монографиях начиная с 1952 г. содержатся разделы, посвященные лечению злокачественных опухолей щитовидной, надпочечных, паращитовидных желез. В этих работах приведены подробные сведения о клинике, диагностике и хирургическом лечении злокачественных новообразований. Даны рекомендации по обследованию подобных больных, выбору методик и объемов оперативных вмешательств, использованию дополнительных методов лечения.

Огромной заслугой профессора О.В. Николаева является создание отечественной школы хирургов-эндокринологов, высококвалифицированных специалистов, исследователей. Под его руководством выполнено 10 докторских и 22 кандидатских диссертации. Сам он является автором более 250 научных работ, 10 монографий. Его ученики достигли больших успехов в эндокринной хирургии, выполняли многочисленные научные исследования, успешно оперировали тысячи больных, многие стали руководителями научных и лечебных подразделений. Сюда следует прибавить многие сотни практических врачей, прошедших стажировку в клинике, которые обогатились передовым опытом эндокринной хирургии. Упомянуть всех просто нет возможности. Тем не менее хотелось бы сказать хотя бы несколько слов о его наиболее выдающихся, талантливых учениках.

Ариан Павлович Калинин – талантливый ученый, прекрасный клиницист. Он начинал свою деятельность с изучения вопросов хирургического лечения болезни Иценко – Кушинга, чему посвящена его докторская диссертация, защищенная в 1966 г. В последующем, ра-

ботая в Московском областном клиническом институте, он создал отделение эндокринной хирургии, со временем превратившееся во Всероссийский центр эндокринной хирургии, воспитал собственную школу хирургов-эндокринологов. Под его руководством получили развитие актуальные проблемы хирургической эндокринологии, хирургии надпочечников, паразитовидных желез, защищены десятки диссертаций, опубликованы сотни работ. Последние несколько десятилетий он являлся признанным главой и лидером в области эндокринной хирургии. Общение с ним доставляло истинное наслаждение — эрудит, полемист, доброжелательный человек, таким он предстал перед собеседниками или с трибун многочисленных съездов и конференций.

Константин Николаевич Казеев, почти вся творческая жизнь которого была связана с хирургической клиникой Института эндокринологии. Многие годы он успешно занимался хирургической и научной деятельностью, преимущественно изучением хромаффинных опухолей надпочечников. По этой проблеме он защитил кандидатскую (1966) и докторскую (1974) диссертации и являлся признанным специалистом в этой области эндокринной хирургии, как и во многих других. Талантливый хирург, исследователь, организатор, он пришел на смену своему учителю и многие годы возглавлял хирургическую клинику Института эндокринологии. Внешне серьезный, сдержанный человек, Константин Николаевич отличался добрым, дружеским отношением к своим коллегам и ученикам.

Вилен Исаакович Керцман — один из наиболее талантливых и ярких представителей школы О.В. Николаева. Занимаясь изучением опухолей коры надпочечников, он в 1975 г. защитил докторскую диссертацию по этой тематике. Помимо этого, он был автором двух капитальных монографий, посвященных адренокортикальным опухолям и опубликованных в 1972 г. (совместно с О.В. Николаевым) и 1977 г. По содержанию, насыщенности научно-практическими данными эти работы могут быть признаны классическими в эндокринной хирургии. Волею судеб В.И. Керцман оказался в эмиграции, в Австралии, но и здесь благодаря своему таланту, энергии, знаниям он сумел подтвердить свой хирургический статус

и много лет занимался хирургической деятельностью, был отмечен рядом престижных наград нескольких хирургических обществ. Этот список можно значительно расширить и продолжить.

Достаточно активно О.В. Николаев занимался общественной деятельностью. Он был главным редактором всесоюзного журнала «Проблемы эндокринологии и гормонотерапии» (1955-1963 гг.), редактором отдела «Эндокринология» в БМЭ, членом Правления Московского (с 1946 г.) и членом Президиума Всесоюзного (с 1962 г.) общества эндокринологов. Его научно-практическая и организационная деятельность отмечены присвоением звания Заслуженного деятеля науки РСФСР, орденами Ленина, Знаком Почета, медалями.

Возвращаясь к вопросу о первопроходцах и основоположниках, следует напомнить, что многие годы во многих десятках тысяч протоколов операций по поводу тиреотоксического зоба неизменно фигурирует имя профессора О.В. Николаева. Написанные им совместно с сотрудниками монографии об опухолях коры надпочечников до настоящего времени остаются непревзойденными и являются настольными пособиями хирургов-эндокринологов.

Список использованной литературы

1. Догаткин ЕК. Материалы къ клинике зоба и его оперативному лечению по данным академической хирургической клиники профессора Н.А. Вельяминова [диссертация]. СПб; 1909. 128 с. (Dogatkin YeK. Materials for the goiter clinic and its operative treatment according to the data of the academic surgical clinic of professor N.A. Velyaminova [dissertation]. St. Petersburg; 1909. 128 p.).
2. Вельяминов НА. Заболевания щитовидной железы и их хирургическое лечение. СПб; 1910. 87 с. (Vel'yaminov NA. Diseases of the thyroid gland and their surgical treatment. St. Petersburg; 1910. 87 p.).
3. Седов ВМ, Мирчук КК. К вопросу об истории становления хирургии щитовидной железы в России. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014;1:107-10. (Sedov VM, Mirchuk KK. To the question of the history of the formation of thyroid surgery in Russia. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 2014;1:107-10).
4. Бобров АА. Зоб и его лечение. В: 1 Съезд российских хирургов. 1900 дек. 28-30; Москва. 1901, с. 55-63. (Bobrov AA. Goiter and its treatment. In: The 1st Congress of Russian surgeons. 1900 Dec 28-30; Moskva. 1901, p. 55-63).
5. Разумовский ВИ. Повреждения и заболевания щитовидной железы. СПб; 1903. 58 с. (Razumovskiy VI. Damages and diseases of the thyroid gland. St. Petersburg; 1903. 58 p.).
6. Мартынов АВ. Оперативные методы лечения при болезни Basedowa. Результаты. Показания. В: Шервинский ВД, Сахаров ГП, редакторы. Основы эндокринологии; Ленинград. 1929, с. 281-9. (Martynov AV. Surgical treatment of Basedow's disease. Results. Indications. In: Shervinskiy VD, Sakharov GP, editors. Basics of endocrinology; Leningrad. 1929, p. 281-9).
7. Мартынов АВ. Повреждения и болезни щитовидной железы.

Огляди

- В: Гирголав СС, Мартынов ВА, Федоров СП, редакторы. Руководство практической хирургии; Ленинград. 1933;3:543-63. (Martyunov AV. Damages and diseases of the Thyroid Gland. In: Girgolaev SS, Martyunov VA, Fedorov SP, editors. Manual Surgery; Leningrad. 1933; 3: 543-63).
8. Пирогов НИ. Хирургический вопрос об экстирпации щитовидной железы. Дерпт: 1831 с. (Pirogov NI. Surgical issue of extirpation of the thyroid gland. Derpat: 1831 p.).
 9. Пирогов НИ. Отчет о путешествии по Кавказу 1847-1849. Вступит. статья, примечания. Михайлова СС, составитель. Москва: Госмедиздат; 1952. 358 с. (Report on the trip to the Caucasus 1847-1849. Introduction article, notes. Mikhailova SS, compiler. Moskva: Gosmedizdat; 1952. 358 p.).
 10. Николаев ОВ. Эндемический зоб. Москва: Медгиз; 1955. 256 с. (Nikolayev OV. Endemic goiter. Moskva: Medgiz; 1955. 256 p.).
 11. Николаев ОВ. Хирургическое лечение базедовой болезни как один из методов ее терапии. Вестник эндокринологии. 1935;1-3:663-75. ((Nikolayev OV. Surgical treatment of Basedow's disease as one of the methods of its therapy. Vestnik endokrinologii. 1935;1-3:663-75).
 12. Николаев ОВ. О ближайших результатах лечения базедовой болезни. Проблемы эндокринологии. 1937;4:549-66. (Nikolayev OV. About the immediate results of the treatment of Basedow's disease. Problemy endokrinologii. 1937;4:549-66).
 13. Николаев ОВ. К субтотальной резекции щитовидной железы. Хирургия. 1951; 1:37-50. (Nikolayev OV. To subtotal resection of the thyroid gland. Khirurgiya. 1951; 1:37-50).
 14. Николаев ОВ. Хирургия эндокринной системы. Москва; 1952. 192 с. (Nikolayev OV. Surgery of endocrine system. Moskva; 1952. 192 p.).
 15. Хавин ИБ, Николаев ОВ. Болезни щитовидной железы. Москва: Медгиз; 1961. 252 с. (Khavin IB, Nikolayev OV. Diseases of the thyroid gland. Moskva: Medgiz; 1961. 252 p.).
 16. Николаев ОВ. Клиника и хирургическое лечение опухолей коры надпочечника. Советская медицина. 1948; 7:22-4. (Nikolayev OV. Clinic and surgical treatment of adrenal cortex tumors. Sovetskaya meditsina. 1948; 7:22-4).
 17. Николаев ОВ. К хирургии заболеваний надпочечников. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1956; 5: 83-9. (Nikolayev OV. To surgery of adrenal gland diseases. Problemy endokrinologii i gormonoterapii. 1956; 5: 83-9).
 18. Николаев ОВ, Тараканов ЕИ. Гормонально-активные опухоли коры надпочечника. Москва: Госмедиздат; 1963. 339 с. (Nikolayev OV, Tarakanov YeI. Hormonally active tumors of the adrenal cortex. Moskva: Gosmedizdat; 1963. 339 p.).
 19. Николаев ОВ, Керцман ВИ. Кортикостерома. Москва: Медицина; 1970. 262 с. (Nikolayev OV, Kertsman VI. Corticosteroma. Moskva: Meditsina; 1970. 262 p.).
 20. Керцман ВИ. Клиника и лечение гормонопродуцирующих опухолей коры надпочечника. Ереван: Айстан; 1977. 319 с. (Kertsman VI. Clinic and treatment of hormone-producing tumors of the adrenal cortex. Yerevan: Aystan; 1977. 319 p.).
 21. Керцман ВИ. Диагностика и хирургия гормонопродуцирующих опухолей коры надпочечника с различными эндокринными синдромами у взрослых и детей [автореферат]. Москва; 1975. 40 с. (Kertsman VI. Diagnosis and surgery of hormone-producing tumors of the adrenal cortex with various endocrine syndromes in adults and children [avtoreferat]. Moskva; 1975. 40 p.).
 22. Николаев ОВ, Калинин АП. Хирургия надпочечников. Хирургия. 1965; 9:72-8. (Nikolayev OV, Kalinin AP. Adrenal surgery. Khirurgiya. 1965; 9:72-8).
 23. Николаев ОВ, Калинин АП. Материалы к хирургическому лечению болезни Иценко – Кушинга. В: Гипофиз – кора надпочечников. Киев; 1964, с. 134-51. (Nikolayev OV, Kalinin AP. Materials for the surgical treatment of Itsenko-Cushing disease. In: The pituitary gland – the adrenal cortex. Kiyev; 1964, p. 134-51).
 24. Калинин АП. Хирургическое лечение болезни Иценко – Кушинга [автореферат]. Москва; 1966. 24 с. (Kalinin AP. Surgical treatment of Itsenko-Cushing's disease [avtoreferat]. Moskva; 1966. 24 p.).
 25. Nikolayev OV, Il'ina OI, Kertsman VI. Long-term results of the treatment of Itsenko-Cushing's disease. Problemy endokrinologii. 1972;3: 3-7.
 26. Ильина ОИ. Отдаленные результаты и реабилитация больных после двусторонней тотальной адреналэктомии по поводу болезни Иценко – Кушинга [автореферат]. Москва; 1978. 22 с. (Il'ina OI. Long-term results and rehabilitation of patients after bilateral total adrenalectomy for Itsenko-Cushing's disease [avtoreferat]. Moskva; 1978. 22 p.).
 27. Николаев ОВ, Меньшиков ВВ, Калинин АП. Феохромоцитомы. Москва; 1965. 233 с. (Nikolayev OV, Men'shikov VV, Kalinin AP. Feokhromotsitoma. Moskva; 1965. 233 p.).
 28. Казеев КН. Доброкачественные и злокачественные опухоли хромаффинной ткани. Хирургическое лечение и отдаленные результаты [автореферат]. Москва; 1974. 36 с. (Kazeyev KN. Benign and malignant tumors of chromaffin tissue. Surgical treatment and long-term results [avtoreferat]. Moskva; 1974. 36 p.).
 29. Николаев ОВ. Хирургия желез внутренней секреции и ее задачи. Хирургия. 1962; 12: 3-7. (Nikolayev OV. Surgery of endocrine glands and its tasks. Khirurgiya. 1962; 12: 3-7).
 30. Николаев ОВ, Таркаева ВН. Гиперпаратиреоз. Москва: Медицина; 1974. 263 с. (Nikolayev OV, Tarkayeva VN. Hiperparathyroidism. Moskva: Meditsina; 1974. 263 p.).
 31. Николаев ОВ, Вейнберг ЭГ. Инсулома (хирургическое лечение). Москва: Медицина; 1968. 200 с. (Nikolayev OV, Veynberg EG. Insuloma (surgical treatment). Moskva: Meditsina; 1968. 200 p.).
 32. Вейнберг ЭГ. Хирургическое лечение болезни Иценко – Кушинга у детей и подростков [автореферат]. Москва; 1974. 42 с. (Veynberg EG. Surgical treatment of Itsenko-Cushing's disease in children and adolescents [avtoreferat]. Moskva; 1974. 42 p.).
 33. Жуковский МА, Волкова ТН, Сударев ПВ. Гиперкортицизм у детей. Минск: Беларусь; 1977. 205 с. (Zhukovskiy MA, Volkova TN, Sudarev PV. Hiperkorticism in children. Minsk: Belarus'; 1977. 205 p.).
 34. Жуковский МА, Николаев ОВ, Пинский СБ. Заболевания щитовидной железы у детей. Москва: Медицина; 1972. 262 с. (Zhukovskiy MA, Nikolayev OV, Pinskiy SB. Diseases of the thyroid gland in children. Moskva: Meditsina; 1972. 262 p.).

(Надійшла до редакції 12.08.2019 р.)

Пам'яті Олексія Степановича Микоші

заслуженого діяча науки і техніки України,
лауреата премії ім. акад. О.В. Палладіна НАН України,
доктора медичних наук, професора



На 85-му році життя після тяжкої хвороби пішов із життя видатний вчений, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Микоша Олексій Степанович. Понад півсторіччя він віддав науковій діяльності, зробивши вагомий внесок у розвиток медичної науки в галузі ендокринології та біохімії гормонів.

Олексій Степанович Микоша народився 9 вересня 1935 року у м. Макіївка Донецької обл. Після закінчення з відзнакою Донецького медичного інституту за фахом «лікувальна справа» (1952-1958) він працював асистентом кафедри біохімії цього ж інституту (1958-1960), якою керував видатний вчений О.Й. Войнар. Післядипломну освіту здобував в аспірантурі Інституту біологічної та медичної біохімії Академії медичних наук СРСР (м. Москва) (1960-1963) і захистив 1964 року кандидатську дисертацію «Влияние эстрогена на образование гидрокортизона у морских свинок» під науковим керівництвом члена-кореспондента, а пізніше академіка АМН СРСР, професора М.О. Юдаєва. Саме тоді Олексій Степанович набув фундаментальних знань з ендокринології та біохімії.

З 1965 року Олексій Степанович працював на посаді старшого наукового співробітника в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», до якої його було запрошено засновником інституту академіком В.П. Комісаренком як спеціаліста з біохімії гормонів. 1971 року йому присвоєно вчене звання старшого наукового співробітника.

1985 року він захистив докторську дисертацію «Основные процессы, обеспечивающие стероидогенез, и биохимические аспекты торможения функции коры надпочечных желез».

2005 року йому присвоєно звання професора зі спеціальності «біохімія».

За участю професора О.С. Микоші було опубліковано понад 200 наукових публікацій. Під його керівництвом було виконано дві докторські і дві кандидатські дисертації. Він був членом правління Асоціації ендокринологів України, Українського біохімічного товариства, працював заступником головного редактора журналів «Ендокринологія» та «Українського біохімічного журналу» (Ukrainian Biochemical Journal), входив до складу кваліфікаційних вчених рад ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (заступник голови спеціалізованої вченої ради) та Інституту біохімії НАН України.

Діяльність Олексія Степановича відзначено премією ім. акад. О.В. Палладіна НАН України за цикл досліджень, присвячених проблемі регуляції обміну речовин у нормі та за патології, 2015 року йому присвоєно звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Глибинні знання та постійна готовність поділитися ідеями з колегами – головні складові високого авторитету, яким користувався Олексій Степанович Микоша в нашому Інституті. Це величезна втрата не лише для колег та друзів, а й для всієї наукової спільноти країни.

Світла пам'ять про Вченого з великої літери назавжди збережеться в серцях його колег.

Актуальна інформація

До відома читачів

Коментар до статті Г.О. Стельмах, О.М. Баркар «Випадок гіперкальціємії, що викликав значні труднощі в діагностиці» DOI: 10.31793/1680-1466.2018.23-4.337 ЕНДОКРИНОЛОГІЯ' 2018, ТОМ 23, № 4, що належить М.Д. Халанготу та опублікований як частина цієї статті, слід розглядати як окрему

статтю з такими бібліографічними даними:

М.Д. Халангот «Підвищення рівня кальцію в крові: парадоксальна недооцінка клінічних симптомів та ознак у поточній медичній практиці» ЕНДОКРИНОЛОГІЯ' 2018, ТОМ 23, № 4; С. 338-339.

DOI: 10.31793/1680-1466.2018.23-4.338

МОЗ УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОДА
УКРАЇНСЬКЕ ФІЗІОЛОГІЧНЕ ТОВАРИСТВО ІМ. П.Г. КОСТЮКА
АСОЦІАЦІЯ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ

Вельмишановні колеги!

Інформуємо Вас про проведення та маємо честь запросити до участі в науково-практичній конференції з міжнародною участю

«ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ», яка відбудеться 17-18 жовтня 2019 року

на базі Івано-Франківського національного медичного університету

Конференцію включено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2019 році» Міністерства охорони здоров'я України (№ 339).

Основні науково-практичні напрямки роботи конференції:

1. Цукровий діабет як глобальна проблема (клінічні та фізіологічні основи): міждисциплінарний підхід до профілактики хронічних та гострих ускладнень у пацієнтів на цукровий діабет.
2. Лікування цукрового діабету та його ускладнень у світлі рекомендацій доказової медицини.
3. Клінічні та фізіологічні аспекти тиреодології. Лікування захворювань щитоподібної залози згідно з міжнародними стандартами.
4. Коморбідна ендокринна патологія.
5. Вікові аспекти ендокринної патології.

Форматом конференції передбачено проведення круглого столу «Якість та стратегії розвитку вищої медичної освіти».

Місце проведення конференції:

м. Яремче, готель «Карпатські зорі», вул. Петраша, 6/а;
рецепція готелю тел. +38 (03434) 2-23-38, моб. +38(096) 032-10-02.

Контактні особи:

- зав. кафедри фізіології, д.мед.н., проф. Воронич-Семченко Наталія Миколаївна (067) 255-03-91
- зав. кафедри ендокринології, д.мед.н., проф. Скрипник Надія Василівна (067) 342-39-67
- доц. кафедри фізіології, к.мед.н. Гуранич Тетяна Валеріївна (050) 043-75-73

З глибокою повагою, оргкомітет конференції

ІХ З'ЇЗД ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ

Вельмишановні колеги!

Маємо честь запросити Вас взяти участь у роботі

ІХ з'їзду ендокринологів України, присвяченого 100-річному ювілею

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,

який, згідно з Додатком до Постанови Верховної Ради України від 18 грудня 2018 року № 2654-VIII «Про відзначення пам'ятних дат і ювілеїв у 2019 році», відзначається на державному рівні.

У м. Харків 1919 року за ініціативою видатного вченого — академіка В.Я. Данилевського було засновано Органо-терапевтичний інститут, який натеper носить його ім'я. На той час Інститут був першою в СРСР спеціалізованою ендокринологічною науковою установою. За віковий проміжок часу існування Інституту створено десятки наукових шкіл, відомих і за межами України — з діабетології, патофізіології ендокринних залоз, хроноендокринології, репродуктивної та хірургічної ендокринології, створено сотні нових діагностичних і лікувальних технологій, деякі з розробок й досі не мають прямих світових аналогів.

З'їзд буде проходити 19-22 листопада 2019 р. у м. Харкові

Про час та місце проведення заходу буде повідомлено пізніше.

Захід внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2019 році», затвердженого МОЗ і НАМН України (стор. 7, п. 11), і на нього розповсюджується Наказ МОЗ України, НАМН України від 23.06.2017 р. № 699/41, згідно з яким дане запрошення є підставою для відрядження.

Тематика з'їзду

За науковою програмою з'їзду планується розглянути актуальні питання експериментальної та клінічної ендокринології, а саме:

- фундаментальні аспекти сучасної ендокринології
- новітні інноваційні технології в профілактиці і лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань
- епідеміологія та патогенез цукрового діабету та його ускладнень
- цукровий діабет і серцево-судинні захворювання
- неврологічні та судинні ускладнення цукрового діабету
- нецукровий діабет
- поліендокринопатії
- патологія щитоподібної залози
- орфанні захворювання
- дитяча ендокринологія
- репродуктивна ендокринологія
- ендокринна хірургія
- ожиріння та метаболічний синдром
- нейроендокринологія

У рамках з'їзду планується розглянути питання організації ендокринологічної служби в Україні, підготовки кадрів; обговорити заходи поліпшення ранньої діагностики ендокринопатій, доступності надання спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню тощо.

Організатори проведення з'їзду ендокринологів

Асоціація ендокринологів України

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

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

Контактні телефони оргкомітету: (057) 700-45-39, 700-45-42; тел./факс: (057) 700-45-38.

Відповідальна особа – Козаков Олександр Вікторович, моб. тел. +38 (067) 571-86-00.

З повагою, оргкомітет.

Актуальна інформація

Media.med

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться восени 2019 року!

Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2019 році, узгодженому в НАМН України та затвердженому МОЗ України

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ІНФЕКТОЛОГІЇ. МЕДИЦИНА ПОДОРОЖЕЙ»
До 100 річчя з дня народження професора Сокол О.С.**

9 жовтня

м. Київ, вул. Хрещатик, 14

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ
НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»**

10-11 жовтня

м. Київ, вул. Володимирська, 55

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра неврології

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА І ПРАКТИКА»**

1 листопада

м. Харків, вул. Благовіщенська, 1

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії

**Науково-практична конференція з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ»**

14 листопада

м. Київ, вул. А. Малишка 1

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра загальної та невідкладної хірургії

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів — на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників

+38 098 080-72-66

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua



@mediamedconferences

<http://www.medkniga.kiev.ua>

GO

Катеренчук І.П.**Клінічна оцінка, діагностичне й прогностичне значення результатів лабораторних досліджень.****Частина 2. Ревматологія.**

У практичному посібнику наведено сучасні дані з використання лабораторних методів дослідження в ревматологічній практиці. Проведено клінічну оцінку лабораторних методів дослідження з точки зору їх діагностичного та прогностичного значення.

Доцільність використання нових лабораторних показників аргументується результатами багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень. Детально аргументується клінічне значення сучасних імунологічних методів у ревматології.

**Швед М.І., Левицька Л.В.****Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом**

У монографії узагальнено дані літератури та результати власних клінічних спостережень щодо загальних принципів та методів реабілітації хворих, які перенесли гострий коронарний синдром, неускладнений або ускладнений інфаркт міокарда.

Особлива увага приділяється методикам індивідуальної кардіореабілітації залежно від функціонального класу, супутньої патології та власного фізичного ресурсу пацієнта. Важливою практично-орієнтованою складовою книги є додатки, в яких подається основний реабілітаційний ресурс.



Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудіус П.Г.	NEW
Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки. Журавльова Л.В., Огнева О.В., Журавльова А.К.	NEW
Хронічна постінфарктна аневризма серця. Солейко О.В., Солейко Л.П.	NEW
Молекулярні механізми патогенеза сахарного діабета і його ускладнень. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И.	NEW
Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Свінціцький А.С.	
Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. Кайдашев И.П.	
Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.	

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу

Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.

**ПРАКТИКУЮЧИЙ
ЛІКАР**

Журнал
НЕВРОЛОГІЇ
ім. Б.М. Маньковського

Акушерство
Гінекологія
Генетика

Ендокринологія
ENDOKRYNOLOGIA



Актуальна інформація

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

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2019

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
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-2019:

- лютий м.Кам'янець-Подільський
- квітень м.Ужгород
- червень м.Чернівці
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool



Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України
кафедра акушерства і гінекології №2

Науково-практична конференція
з міжнародною участю

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я МОЛОДІ»

**25 жовтня 2019 року
м. Київ**

ОСНОВНІ ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ

- Складові репродуктивного здоров'я молоді та їх забезпечення
- Репродуктивний потенціал та його збереження у молоді
- Запальні захворювання статевих органів, особливості патології в підлітковому та ранньому репродуктивному віці
- Дизбіотичні стани у дівчат-підлітків та молодих жінок, їхня роль у репродуктивному здоров'ї
- Аномальні маткові кровотечі в пубертаті та їх значення для жінок репродуктивного віку
- Естрагенітальна патологія та її вплив на репродуктивне здоров'я молоді
- Вагітність у молодому віці: акушерські та контрацептивні аспекти
- Медико-соціальні аспекти репродуктивного здоров'я молоді
- Психологія репродуктивного здоров'я

Учасники
отримають
сертифікат

Технічний партнер: **ТОВ «Евелін Івент»**
м. Київ, вул. Велика Окружна, 8
097 392 3701 або vachtchenko130@gmail.com



Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2019

27–28 м.Київ
березня «Президент-Готель»
вул. Госпітальна, 12

24 травня м. Чернівці
Готель «Буковина»,
вул.Головна, 141

11-13 вересня м. Дніпро
КДЦ «МЕНОРА»,
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

4-5 жовтня м. Одеса
Медичний Дім «ODREX»,
вул.Розкидайлівська, 69/71

18 жовтня м. Львів
Готель «ТАУРУС»,
пл.Князя Святослава, 5

7-8 листопада м. Запоріжжя
«Славутич Арена»,
вул.Лобановського, 21

28-29 листопада м. Харків
«Прем'єр Палац Готель Харків»,
пр.Незалежності, 2

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
вул. С.Петлюри, 13/135, оф. 23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua





28-а Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

1-3

ЖОВТНЯ

2019

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15

М Лівобережна



Білет на сайті
www.publichealth.com.ua
Ваш промокод **MEDKNIGA**

У рамках виставки відбудеться:

Всеукраїнська відзнака

«ГОЛОВНИЙ ЛІКАР РОКУ – 2019»

Організатори:



Проходить одночасно:



VII Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму MTEC.Київ 2019

