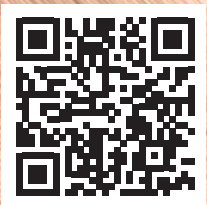


НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466
eISSN 2524-0439
Індекс 74172

Ендокринологія

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



ТОМ 25
№4
2020

ДЕГЛЮДЕК — інсулін нового покоління

- Менше гіпоглікемій у порівнянні з інсуліном гларгін*¹⁻⁵
- Гнучкість у виборі часу ін'єкції²
- Доступний у новій сучасній ручці ФлексТач®

ТРЕСІБА® БЕЗПЕКА МАЄ ЗНАЧЕННЯ

80%

МЕНШИЙ РИЗИК ТЯЖКИХ ГІПОГЛІКЕМІЙ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТРЕСІБА®†

† порівняно з гларгін 300 ОД у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, згідно дослідження CONCLUDE, при однаковому рівні контролю глікемії*

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®):*****

Регістраційне посвідчення № UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №577 від 27.02.2020
Склад: діюча речовина: інсулін деглудек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглудек, вироблений за технологією rDNA в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглудек). 1 попередньо наповнена шприць-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек; допоміжні речовини: гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій тривалої дії. Код АТХ А10А Е06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дозування Тресіба® ФлексТач® – препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підсиреного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болосним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату Тресіба® ФлексТач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендується оптимізувати контроль над глікемією шляхом корекції базального інсуліну залежно від рівня глюкози в плазмі натще. Шприць-ручка препарату Тресіба® ФлексТач® 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. **Гнучкість у виборі часу введення препарату:** У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинні бути завжди витримані. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення – один раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Побічні реакції класифіковано за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, кропив'янка. З боку харчування та обміну речовин: дуже часто – гіпоглікемія. З боку шкіри і підшкірної клітковини: нечасто – ліпідострофія. Генералізовані порушення і порушення в місці ін'єкції: часто – реакції в місці введення; нечасто – периферійний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °С (не надто близько від морозильної камери). Не заморозувати. Для захисту від світла зберігати в оригінальній упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. **Дата останнього перегляду: 27.02.2020**

Посилання: 1. DAVIES MJ, D'ALESSIO DA, FRADKIN J, ET AL. MANAGEMENT OF HYPERGLYCAEMIA IN TYPE 2 DIABETES, 2018. A CONSENSUS REPORT BY THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) AND THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD). DIABETOLOGIA 2018; DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5. 2. ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA® FLEXTOUCH®). 3. WYSHAM C, BHARGAVA A, CHAYKIN L, DE LA ROSA R, HANDELSMAN Y, TROELSEN L, KVIST K, NORWOOD P. EFFECT OF INSULIN DEGLUDEK VS INSULIN GLARGINE U100 ON HYPOLYCAEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: THE SWITCH 2 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA 2017; 318(1):33-44. 4. PHILIS-TSIMIKAS A, KLONOFF, D.C., KHUNTI, K. ET AL. RISK OF HYPOLYCAEMIA WITH INSULIN DEGLUDEK VERSUS INSULIN GLARGINE U300 IN INSULIN-TREATED PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: THE RANDOMISED, HEAD-TO-HEAD CONCLUDE TRIAL. DIABETOLOGIA (2020). HTTPS://DOI.ORG/10.1007/s00125-019-05080-9. 5. ЗАТВЕРДЖЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РАЙЗОДЕГ® ФЛЕКСТАЧ®. 7. FULCHER G, CHRISTIANSEN JS, BANTWAL G, ET AL. ON BEHALF OF THE BOOST/INTENSITY PREMIX 1 INVESTIGATORS. COMPARISON OF INSULIN DEGLUC/INSULIN ASPART AND BIPHASIC INSULIN ASPART 30 IN UNCONTROLLED, INSULIN-TREATED TYPE 2 DIABETES: A PHASE 3A, RANDOMIZED, TREAT-TO-TARGET TRIAL. DIABETES CARE. 2014;37(8):2094-2099. 8. ONISHI Y, ONO Y, RABOLD, K., ENDANG L, ET AL. SUPERIOR GLYCAEMIC CONTROL WITH ONCE DAILY INSULIN DEGLUC/INSULIN ASPART VERSUS INSULIN GLARGINE IN JAPANESE ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES INADEQUATELY CONTROLLED WITH ORAL DRUGS: A RANDOMIZED, CONTROLLED PHASE 3 TRIAL. DIABETES OBES METAB. 2013;15(9):826-832. 9. GUPTA Y, ASTAMIROVA K, FITA E, ET AL. SIMILAR GLYCAEMIC CONTROL AND LESS NOCTURNAL HYPOLYCAEMIA WITH INTENSIFICATION OF IDEGASQ QD OR BID VS GLARGINE U100 QD + IASP 1-3 IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES. POSTER PRESENTED AT THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES, 54TH ANNUAL MEETING, 15TH-19TH OCTOBER 2018, BERLIN, GERMANY. * Інсулін гларгін 100 ОД та інсулін гларгін 300 ОД. ** Ново Нордиск®. *** Тресіба® – інсулін деглудек (технологія rDNA) для підсиреного введення. **** Райзодег® – 70% інсулін деглудек та 30% інсулін аспарт (технологія rDNA) для підсиреного введення. ***** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01. www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua



ВПЕРШЕ!

Для хворих на цукровий діабет 2 типу

РАЙЗОДЕГ® — розумне рішення для БАЗАЛ+ терапії

Райзодег® — перший препарат, що містить базальний інсулін ультратривалої дії і болосний інсулін в одній шприць-ручці⁶⁻⁸

✓ Успішне зниження HbA1c⁶⁻⁸

↘ Менший ризик гіпоглікемії у порівнянні з гларгіном 100 ОД⁸

✍ Гнучкість у виборі часу введення та менша кількість ін'єкцій^{6,9}

* СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РАЙЗОДЕГ® ФЛЕКСТАЧ® (RYZODEG® FLEXTOUCH®):*****

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 18.03.2020 № 673. Регістраційне посвідчення № UA/14281/01/01.
Склад: діючі речовини: інсулін деглудек, інсулін аспарт; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглудек(інсулін аспарт), який містить 70 % інсуліну деглудек (еквівалентно 2,56 мг) та 30 % інсуліну аспарт (еквівалентно 1,05 мг). 1 попередньо наповнена шприць-ручка містить 3 мл розчину, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглудек/інсуліну аспарт; допоміжні речовини: гліцерин; метакрезол; фенол; натрію хлорид; цинку ацетат; дигідрат; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій.
Вироблений за технологією rDNA в Saccharomyces cerevisiae. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозора рідина без каламуті, практично не містить механічних включень. **Фармакотерапевтична група.** Травний тракт і метаболізм. Препарати, що використовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, комбінації інсулінів короткої та тривалої дії. Код АТХ А10А D06. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інсуліну деглудек, інсуліну аспарт або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дозування. Препарату Райзодег® ФлексТач® – розчинний препарат інсуліну, що складається з базального інсуліну ультратривалої дії – деглудек та прандіального інсуліну швидкої дії – аспарт. Препарату можна вводити один або два рази на добу з оглядом на прийом їжі. За необхідності пацієнт може змінити час введення препарату, за умови що препарат Райзодег® ФлексТач® при прийомі один раз на добу застосовується разом з основним прийомом їжі. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами чи в комбінації з болосним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої швидкої дії під час додаткових прийомів їжі. Дозування препарату визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендації щодо коригування дози в першу чергу базуються на вимірюваннях глюкози в плазмі крові натще. Як і у разі застосування інших препаратів інсуліну, корекція дози може також бути потрібна при зміні пацієнтами фізичної активності або звичайного раціону харчування, при супутніх захворюваннях. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Нижче наведено перелік побічних реакцій, що базуються на даних клінічних досліджень. Побічні реакції класифіковано за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, кропив'янка. З боку харчування та обміну речовин: дуже часто – гіпоглікемія. З боку шкіри і підшкірної клітковини: невідомою частотою – ліпідострофія. Генералізовані порушення і порушення в місці ін'єкції: часто – реакції в місці введення; нечасто – периферійний набряк. **Термін придатності.** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °С (не надто близько від морозильної камери). Не заморозувати. Для захисту від світла зберігати в оригінальній упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник/заявник.** AT/ Ново Нордиск/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду: 18.03.2020.**
 † У порівнянні з гларгіном-100 ОД/мл + інсулін аспарт 1-3 рази на день у комбінації з пероральними цукрознижувальними препаратами.

UKR-TR-RYZ-21.03.2020



МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом¹

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії¹



1. Reljanovic M et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res. 1999; 31 (3): 171-179.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті 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'югація. 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 цілими, запиваючи достатньою кількістю води. Ділова 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. Одночасний 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 гіпоглікемічних 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. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 50 мл розчину містять 1,2% мегліомінову 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 Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тійоктової 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. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Представництво компанії «Ворваг 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

2020

TOM 25, № 4
VOLUME 25, No. 4

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», 2020
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020



Амбітне рішення – надійне знеболення

- Перша лінія в короткотривалій терапії гострого болю середньої та високої інтенсивності¹
- Ефективне настання знеболення через 8-10 хв^{2, 3, 4, 5}
- Доведена безпечність при коротких курсах лікування^{6, 7}

АМБІТ® (кеторолак) – ненаркотичний анальгетик з потужною знеболюючою дією, який ефективно та практично безпечно може застосовуватися як препарат монотерапії в купуванні гострого болю⁸.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Склад: діюча речовина: ketorolac; 1 мл розчину містить кеторолуку трометамолу 30 мг; допоміжні речовини: етанол 96 %, натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозора безбарвна або блідо-жовта рідина. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХМ01АВ15. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Кеторолуку трометамол є сильним нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що демонструє анагетичну активність. Він не є опіоїдом і не має відомих ефектів на опіоїдні рецептори. Механізм його дії полягає в інгібуванні системи ферменту циклооксигенази таким чином пригнічуючи синтез простагландинів. При застосуванні знеболювальної дози демонструє мінімальну протизапальну дію. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Купування помірного та сильного післяопераційного гострого болю протягом нетривалого часу. Лікування слід починати тільки в лікарнях. Максимальна тривалість лікування – 2 дні.

Протипоказання.

Кеторолак протипоказаний:

- пацієнтам, у яких раніше спостерігалися реакції гіперчутливості до кеторолуку, будь-якої з допоміжних речовин або інших НПЗЗ та пацієнтам з алергічними реакціями на: аспірин, або інші інгібітори синтезу простагландинів в анамнезі (у таких пацієнтів спостерігалися тяжкі анафілактичні реакції). Такі реакції включали астму, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янку;
- пацієнтам з бронхіальною астмою в анамнезі;
- дітям віком до 16 років;
- пацієнтам з активною пептичною виразкою, з нещодавньою шлунково-кишковою кровотечею, виразковою хворобою або перфорацією;

Спосіб застосування та дози. Кеторолак призначений для внутрішньом'язової або болосної внутрішньовенної ін'єкції. Болосні внутрішньовенні дози слід вводити протягом не менше 15 секунд. Кеторолак не слід застосовувати для епідурального або спінального введення. Час початку знеболювального ефекту після ін'єкції подібний і становить близько 30 хвилин з його максимальною інтенсивністю протягом 1-2 годин. Середня тривалість анальгезії становить 4-6 годин. Підбір та корекцію дози слід проводити відповідно до інтенсивності болю та відповідної реакції на введення препарату. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолуку має тривати не більше 2-х днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважно більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти більше не мали потреби у знеболювальній терапії. Вірогідність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. **Дорослі.** Рекомендована початкова доза кеторолуку становить 10 мг із наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолак при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів із масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні. Пацієнтам із масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити. Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфіну, петидину) для оптимального анальгетичного ефекту в ранньому післяопераційному періоді, коли біль найбільш гострий. Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних препаратів. При використанні в поєднанні з внутрішньом'язовим/внутрішньовенним введенням кеторолуку добова доза опіоїду, як правило, менша за звичайну. Тим не менше, побічні ефекти опіоїдів все ще слід розглядати, особливо при хірургічному втручанні. **Пацієнти літнього віку.** У людей літнього віку підвищений ризик серйозних наслідків побічних реакцій. Якщо застосування НПЗЗ вважається необхідним, слід використовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Під час терапії НПЗЗ слід регулярно контролювати у пацієнта появу кровотечі зі шлунково-кишкового тракту. Загальна добова доза не має перевищувати 60 мг. **Діти.** Безпека та ефективність застосування у дітей не встановлені. Тому кеторолак не рекомендується застосовувати дітям віком до 16 років. **Термін придатності.** 2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 мл в ампулі. По 10 ампул у блістері; по 1 блістеру у паці. По 5 ампул у блістері; по 2 блістери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду:** 09.04.2020.


РП №UA/18024/01/01 від 10.04.2020. Наказ МОЗ України від 09.04.2020 №824
УКР/ПРОМО/07/2020/АМТ/Л/001


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

Айгліп®

Vildagliptin

МИСТЕЦТВО
ЦІНУВАТИ ЧАС

 Глюкозозалежна регуляція
вуглеводного обміну¹

 Мінімальний ризик
гіпоглікемій²

 Протективний вплив
на функцію β-клітин³

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП®

Склад: діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідиндіоном, у складі потрійної пероральної терапії у комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Противпоказання.** Відома гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп® не рекомендується. **Спосіб застосування та дози** рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліп® не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування

рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівнів ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у паңці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01, від «12» серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від «12» серпня 2019 р. №1772.). **Виробник.** АТ «Фармак».

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

1. El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/jc.2006-1932. 2. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148–1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A., et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1047–1056. 3. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A1, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



Фармак

Ендокринологія

2020

Том 25, № 4

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»

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

Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
 КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
 КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
 ПАСТЕР І.П. [відповідальний редактор]
 Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Болшова О.В., Вендзілович Ю.М., Власенко М.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Луцицький Є.В., Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полторак В.В., Попова В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

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: endokrynologia.journal@gmail.com

Повнотекстову 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 Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 27.11.2020 (протокол № 10)

*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.medknyha.com.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) 587-81-07

Підписано до друку 30.11.2020. 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», 2020
 © ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020

ENDOKRYNOLOGIA

2020

Volume 25, No. 4

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko 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 Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical sciences)

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
 KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]
 KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]
 PASTEUR I.P. [executive editor]
 Bogdanova T.I., Bolgov M.Yu., Bolshova O.V., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., Korpachev V.V., Kovalenko A.Ye., Kravchenko V.I., Luchytskyy Ye.V., Naumenko V.H., Orlenko V.L., Poltorak V.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnyk N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vendzilovych Yu.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Melnichenko G.A. (Russian Federation), Shestakova M.V. (Russian Federation), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
 Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
 Tel.: +380 (44) 430-36-94, fax: +380 (44) 428-19-96
 E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Full 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. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (27.11.2020, Protocol N 10)

*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.medknyha.com.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. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05
 Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
 Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 30.11.2020. Circulation 4000 copies.
 Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199

© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2020
 © «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2020

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 291 Рівні ендотеліну-1 та тестостерону в крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів

Лучицький Є.В., Соколова Л.К., Лучицький В.Є., Бельчина Ю.Б., Зубкова Г.А., Червякова С.А., Рибальченко В.М., Пушкарєв В.В., Вацеба Т.С., Складанна І.І., Пушкарєв В.М.

- 297 Йодо- та селенодефіцит у патогенезі зобної трансформації щитоподібної залози та аутоімунних тиреопатій (огляд літератури та результати власних досліджень)

Тарашченко Ю.М., Коваленко А.Є., Кравченко В.І., Ковзун О.І., Сімуров О.В.

- 305 Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб, ускладнений аутоімунною офтальмопатією

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

- 310 Вплив гіпоандрогенемії на складові метаболічного синдрому в підлітків із затримкою статевого розвитку

Шляхова Н.В., Турчина С.І., Косовцова Г.В.

- 316 Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія»

Пастер І.П.

ORIGINAL PAPERS

- 291 The level of endothelin-1 and testosterone in the blood of patients with type 1 and type 2 diabetes

Luchytskyi Ye.V., Sokolova L.K., Luchytskyi V.Ye., Belchina Y.B., Zubkova G.A., Cherviakova S.A., Rybalchenko V.M., Pushkarev V.V., Vatsaba T.S., Skladanna I.I., Pushkarev V.M.

- 297 Iodine and selenium deficiency in the pathogenesis of goiter transformation of the thyroid gland and autoimmune thyropathies (literature review and results of own researches)

Tarashchenko Yu.M., Kovalenko A.Ye., Kravchenko V.I., Kovzun O.I., Simurov O.V.

- 305 Circulating immune complexes content in patients with diffuse toxic goiter complicated by autoimmune ophthalmopathy

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

- 310 Influence of hypoandrogenemia on the components of metabolic syndrome in adolescents with a delayed sexual development

Shlyakhova N.V., Turchina S.I., Kosovtsova G.V.

- 316 Bibliometric analysis of scientific publication in journal «Endokrynologia»

Pasteur I.P.

Еутирокс®

Левотироксин натрію



Оптимальний підбір дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях¹
- Оригінальний левотироксин європейської якості²
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу³
- Сприятливий профіль безпеки⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання. Еутирокс® 25–200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс® 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс® 100/150/200 мкг.** Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Противпоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття

тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях 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.

1. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.driz.com.ua/>. 2. Р.П. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®. Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670–1751.

UA-EUTH-IMI-052020-012
RUS-CIS/EUT/0520/0007

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.com

MERCK

acino

Тирозол®

Тіамазол



Загаси руйнівний вогонь

- Антитиреоїдний препарат для лікування гіпертиреозу з хорошим профілем безпеки^{1*}
- Дозволений для застосування:¹
 - у період вагітності*
 - у період годування груддю*
 - дітям із 3-річного віку
 - особам похилого віку



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®

Діюча речовина. Thiamazole. Лікарська форма. 1 таблетка містить тіамазолу 5 мг або 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антитиреоїдні засоби. Код АТС N03BB02. Показання. Лікування тиреотоксикозу. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату; гранулоцитопенія; холестаза перед початком лікування; ушкодження кісткового мозку при проведеній раніше терапії тіамазолом або карбімазолом; спільна терапія з тиреоїдними гормонами в період вагітності. Фармакологічні властивості. Антитиреоїдний засіб. Блокує фермент пероксидазу, який бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитоподібної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну. Побічні реакції. Алергічні шкірні реакції помірного ступеня, які зникають при подальшій терапії. Артралгія, яка розвивається поступово. Категорія відпуску. За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

Виробник. «Мерк КГаА», Німеччина. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях 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.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

* Під час вагітності слід призначати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Під час годування груддю призначати в максимально низьких ефективних дозах (що не перевищують 10 мг/добу).

UA-THYR-IMI-052020-007
RUS-CIS/THYR/0520/0004

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

ОГЛЯДИ

327 Орфанні захворювання в ендокринології

*Тронько М.Д., Кваченюк А.М., Луценко Л.А., Супрун І.С.,
Охрімчук О.О.*

343 Клінічні дослідження медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov

Пастер І.П.

ЛЕКЦІЇ

355 Скринінг сонних артерій у хворих на цукровий діабет: методологія і клінічна значимість

Черська М.С., Кухарчук Х.М., Гайова О.А.

363 Harvey Williams Cushing — великий хirurg, дослідователь, ендокринолог, писатель, художник

Рыбаков С.И.

375 Зміст журналу «Ендокринологія» 2020;25(1-4):1-382

378 Авторський покажчик журналу «Ендокринологія» 2020;25(1-4):1-378

REVIEWS

327 Orphan diseases in endocrinology

*Tronko M.D., Kvachenyuk A.M., Lutsenko L.A., Suprun I.S.,
Ohrimchuk O.O.*

343 Clinical studies of the medical consequences of the Chernobyl accident according to the database of the ClinicalTrials.gov website

Pasteur I.P.

LECTURE

355 Screening of carotid arteries in patients with diabetes mellitus: methodology, and clinical importance

Chers'ka M., Kukharchuk Kh., Haiova O.

363 Harvey Williams Cushing — great surgeon, researcher, endocrinologist, writer, painter

Rybakov S.I.

375 Content of the journal «Endokrynologia» 2020;25(1-4):1-382

378 Author's index of the journal «Endokrynologia» 2020;25(1-4):1-378

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.291

Рівні ендотеліну-1 та тестостерону в крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів

Є.В. Лучицький,
Л.К. Соколова,
В.Є. Лучицький,
Ю.Б. Бельчина,
Г.А. Зубкова,
С.А. Червякова,
В.М. Рибальченко,
В.В. Пушкаръов,
Т.С. Вацеба,
І.І. Складанна,
В.М. Пушкаръов

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

Резюме. Із цукровим діабетом (ЦД) пов'язана ендотеліальна дисфункція (ЕД) — одна з ключових патологічних подій у розвитку хронічних діабетичних ускладнень. Важливим ефектом ЕД є збільшення продукції та біологічної активності ендотеліну (ЕТ). ЕТ-1, який виробляється переважно в ендотелії, є основною серцево-судинною ізоформою ендотелінової системи. ЦД — одне із захворювань, пов'язаних із патологічно підвищеним рівнем ЕТ. Отримані докази того, що андрогени можуть грати певну роль у визначенні специфічного для статі артеріального тиску. Чоловіки мають більш високий ризик розвитку ішемічної хвороби серця або гіпертонічної хвороби порівняно з жінками в пременопаузі. **Мета** — визначення концентрації ЕТ-1 та тестостерону (Т) в крові хворих на цукровий діабет першого (ЦД1) та другого (ЦД2) типів із різним індексом маси тіла (ІМТ) та різних вікових категорій. **Матеріал і методи.** Рівень ЕТ-1 оцінювали методом ІФА в 103 осіб: 17 здорових осіб та 86 пацієнтів із ЦД1 і ЦД2. Для визначення концентрації ЕТ-1 використовували набір Endotelin (1-21) EIA. Загальний Т визначали за допомогою набору EIA-1559. **Результати.** У всіх пацієнтів із діабетом рівень ЕТ-1 у крові був значно вищим, ніж в осіб контрольної групи. Різниця в кількості ЕТ-1 у крові пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 була невірогідною. Рівень ЕТ-1 у чоловіків був вищим, ніж у жінок у середньому на 37%. У групі з вищим індексом маси тіла кількість ЕТ-1 була вищою на 71%, а Т — нижчою на 25%. Рівень ЕТ-1 у віковій групі до 50 років був нижчим, ніж у старшій групі для обох типів ЦД (123% для ЦД1 і 148% для ЦД2), а кількість Т у хворих на ЦД2 — вища майже на 20%. У групі хворих на ЦД2 з рівнем Т < 3 нг/мл концентрація ЕТ-1 у крові була вищою, ніж у хворих із рівнем Т > 3 нг/мл (відповідно 0,550 фмоль/мл і 0,392 фмоль/мл). **Висновки.** У чоловіків, хворих на ЦД2 з ожирінням спостерігається підвищення концентрації ЕТ-1 і зниження рівня Т. Ці показники, напевно, безпосередньо не пов'язані з вмістом глікованого гемоглобіну (Hb1Ac). Із віком рівень ЕТ-1 у крові хворих на ЦД зростає, а рівень Т знижується. Ці процеси можуть бути взаємопов'язаними. Концентрація ЕТ-1 у крові в чоловіків, хворих на ЦД обох типів вірогідно вища, ніж у жінок.

Ключові слова: цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, тестостерон.

* 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

© Є.В. Лучицький, Л.К. Соколова, В.Є. Лучицький, Ю.Б. Бельчина, Г.А. Зубкова, С.А. Червякова, В.М. Рибальченко, В.В. Пушкаръов, Т.С. Вацеба, І.І. Складанна, В.М. Пушкаръов

Оригінальні дослідження

Згідно сучасних класифікацій (ADA, 2020) виділяють ЦД1 (через автоімунну деструкцію β -клітин, що зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну), ЦД2 (через прогресуючу втрату секретії інсуліну β -клітин часто на тлі інсулінорезистентності), гестаційний ЦД та специфічні типи діабету, зумовлені іншими причинами. Із діабетом пов'язана ЕД, яка є однією з ключових патологічних подій у розвитку хронічних діабетичних ускладнень [1, 2]. ЕД — це системний патологічний стан ендотелію, який визначається як дисбаланс між судинорозширювальними та судинозвужувальними речовинами, що виробляються ендотелієм. Важливим ефектом ЕД є те, що вона призводить до збільшення продукції та біологічної активності потужного судинозвужувального та прозапального пептидного ЕТ. ЦД — одне із захворювань, пов'язаних із патологічно підвищеним рівнем ЕТ [3].

ЕТ-1 є основною серцево-судинною ізоформою ендотелінової системи. Судинний ЕТ-1 виробляється в основному в ендотелії, хоча він також може вироблятися в клітинах гладкої мускулатури судин, макрофагах, лейкоцитах, кардіоміоцитах і фібробластах. У кліренсі ЕТ-1 у плазмі крові задіяно кілька механізмів, що включають ендоцитоз у легенях, ферментативну деградацію, деградацію комплексу ендотелін-В-рецептор, ферментативні процеси в нирках і печінці [4, 5]. Два підтипи рецепторів, А- та В-рецептори ЕТ, опосередковують ефекти ЕТ-1. Клітини гладкої мускулатури судин експресують як А-рецептори, так і В-рецептори, тоді як клітини ендотелію експресують насамперед В-рецептори. У клітинах гладкої мускулатури А-рецептори опосередковують вазоконстрикцію та мітогенез, тоді як В-рецептори мають подвійну функцію і можуть викликати звуження і розширення судин [6]. Зміна балансу ендотелію ЕТ-1 є ключовою подією при виникненні атеросклерозу [7].

Є вагомні докази того, що андрогени можуть грати певну роль у визначенні специфічного для статі артеріального тиску. Чоловіки мають більш високий ризик розвитку ішемічної хвороби серця або гіпертонічної хвороби порівняно з жінками в пременопаузі. Однак вплив андрогенів на ниркову та серцево-судинну систему є неоднозначним. Гостре введення Т знижує судинний тонус, проте довгостроковий

ефект андрогенів сприяє вазоконстрикції за рахунок up-регуляції експресії тромбоксану А2, синтезу норадреналіну, експресії ангіотензину II і дії ЕТ-1. Крім того, андрогени викликають серцеву гіпертрофію, сприяють атеросклерозу, ремоделюванню судин і стимулюють прогіпертензивні процеси в нирках за участю системи ренін-ангіотензин-альдостерон.

Епідеміологічні, клінічні та експериментальні дослідження показали, що андрогени можуть бути важливими факторами, що визначають статеві відмінності артеріального тиску. У деяких дослідженнях було встановлено зв'язок між нижчим рівнем Т у чоловіків та гіпертонією, ішемічною хворобою або інфарктом міокарда [8].

Мета роботи — визначення концентрації ЕТ-1 і Т у крові хворих на ЦД1 і ЦД2 з різним індексом маси тіла та різних вікових категорій.

Матеріал і методи

Рівень ЕТ-1 оцінювали методом імуноферментного аналізу в 103 осіб: 17 здорових осіб та 86 пацієнтів із ЦД1 і ЦД2. Протокол дослідження було затверджено комітетом з етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Усі учасники надали письмову інформовану згоду на використання своїх біоматеріалів для подальших досліджень та діагностики. Кров отримували за допомогою стандартної венепункції та зберігали у вакуумних пробірках з EDTA. Плазму відокремлювали центрифугуванням протягом 10 хв після забору крові. Зразки зберігали при -80°C до використання. Концентрацію ЕТ-1 визначали за допомогою набору «Endotelin (1-21) EIA» («Biomedica», Австрія) при оптичній щільності 450 нм, концентрацію загального Т — за допомогою набору «EIA-1559 («DRG Instruments» GmbH», Німеччина), концентрацію Hb1Ac — за допомогою набору «one HbA1c FS» («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Німеччина) при оптичній щільності 660 нм.

Статистичні розрахунки та представлення даних проводилися за допомогою програмного забезпечення Origin 7.0. Результати дослідження представлені у вигляді $M \pm \text{Std}$. Для порівняння груп даних використовували t-тест Стьюдента та one-way ANOVA. Значення $p < 0,05$ вважалися вірогідними.

Результати та обговорення

У всіх пацієнтів із ЦД рівень ЕТ-1 у крові був вищим, ніж у осіб контрольної групи. Середня концентрація ЕТ-1 у крові хворих на ЦД (n=86) становила $5,36 \pm 0,47$ фмоль/мл (контроль — $1,18 \pm 0,17$ фмоль/мл; n=17). Середній рівень Нв1Ас у крові хворих на ЦД становив $8,64 \pm 0,19\%$. Різниця в кількості ЕТ-1 у крові пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 була невірогідною (рис.). Водночас, спостерігались вірогідні гендерні відмінності як для ЦД1, так і для ЦД2. Рівень ЕТ-1 у чоловіків був вищим, ніж у жінок.

Встановлено, що в здорових чоловіків рівень ЕТ-1 також вищий порівняно з жінками в середньому на 37%. Очевидно, таке співвідношення має місце і у хворих на ЦД обох типів. Відомо, що статевий диморфізм щодо артеріального тиску розвивається в пубертатному періоді і зберігається в зрілому віці. Систолічний артеріальний тиск у чоловіків молодше 60 років на 6-7 мм рт. ст. був вищим порівняно з жінками, діастолічний АТ підвищений приблизно на 3-5 мм рт. ст. [9]. Можливо такий диморфізм пов'язаний і з рівнем ЕТ-1.

Важливими показниками для ЦД2 є вік пацієнта, ІМТ та рівень Нв1Ас у крові. Дані іншої групи пацієнтів було проаналізовано

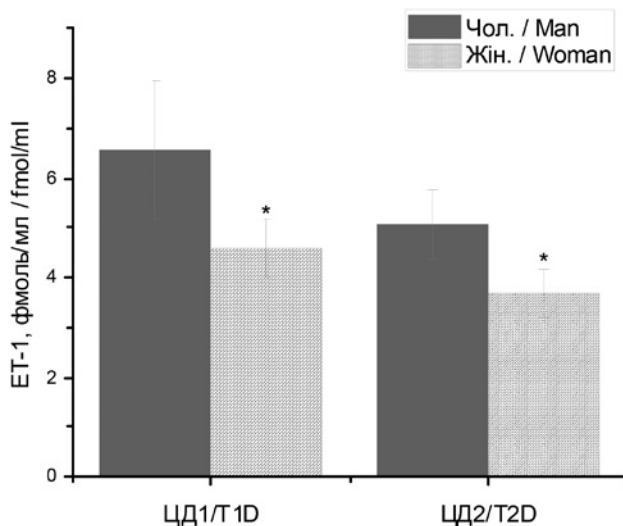


Рис. Рівень ЕТ-1 у крові в жінок та чоловіків, хворих на ЦД1 і ЦД2. 1 — ЦД1 (n=28), 2 — ЦД2 (n=58). * — відмінності між показниками чоловіків і жінок вірогідні, $p < 0,05$.

Fig. The level of ET-1 in the blood of women and men with type 1 and 2 diabetes. 1 — Type 1 diabetes (n=28), 2 — Type 2 diabetes (n=58). * — differences between the indicators of men and women are significant, $p < 0,05$.

з урахуванням цих показників. Отримані дані показують, що за рівнем Нв1Ас групи вірогідно не відрізнялися. У групі з вищим ІМТ концентрація ЕТ-1 була вищою на 71%, а концентрація Т — нижчою на 25% (табл. 1).

Рівень ЕТ-1 у віковій групі до 50 років був нижчим за відповідний показник у старшій групі для обох типів ЦД (123% для ЦД1 і 148% для ЦД2), а концентрація Т у крові у хворих на ЦД2 — вища майже на 20% (табл. 2). У групі хворих на ЦД2 з рівнем Т < 3 нг/мл концентрація ЕТ-1 у крові була вищою за відповідний показник у хворих із рівнем Т > 3 нг/мл (відповідно 5,50 фмоль/мл і 3,92 фмоль/мл).

Таблиця 1. Рівень ЕТ-1 та Т у крові чоловіків із ЦД2 в залежності від ІМТ та кількості Нв1Ас

Table 1. The level of ET-1 and T in the blood of men with type 2 diabetes depending on body weight index and the amount of glycated hemoglobin

№ N	Показники Indicators	1-а група 1st group	2-а група 2nd group
1	ІМТ (бали) BMI (points)	$26,82 \pm 0,49$	$34,0 \pm 0,70^*$
2	Нв1Ас (%)	$8,38 \pm 0,384$	$8,46 \pm 0,34$
3	ЕТ-1 (фмоль/мл) ET-1 (fmol/ml)	$2,91 \pm 0,017$ (n=12)	$4,99 \pm 0,041^*$ (n=22)
4	Т (нг/мл) T (ng/ml)	$4,92 \pm 0,143$ (n=18)	$3,66 \pm 0,113^*$ (n=17)

Примітка: порівнювались показники двох груп із різними ІМТ.
* — відмінності між групами вірогідні ($p < 0,05$).

Note: the indicators of the two groups with different body weight index were compared. * — differences between groups are significant ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Рівень ЕТ-1 і Т у крові хворих на ЦД1 і ЦД2 з урахуванням віку.

Table 2. Levels of ET-1 and T in the blood of patients with type 1 and 2 diabetes, taking into account age.

№ N	Вік Age	Тип діабету Diabetes type	ЕТ-1 (фмоль/мл) (fmol/ml)	Т (нг/мл) (ng/ml)
1	<50 років	ЦД1 (n=27)	$4,26 \pm 0,43$	$5,04 \pm 0,12$
		ЦД2 (n=17)	$3,67 \pm 0,37$	$4,86 \pm 0,24$
2	>50 років	ЦД1 (n=12)	$5,23 \pm 0,48^*$	—
		ЦД2 (n=38)	$5,43 \pm 0,71^*$	$4,0 \pm 0,40^*$

Примітка: * — відмінності від групи 1 для відповідного типу ЦД вірогідні ($p < 0,05$). Кількість хворих на ЦД1 віком понад 50 років була недостатньою для аналізу концентрації Т.

Note: * — differences from group 1 for the corresponding type of diabetes are significant ($p < 0,05$). The number of patients with diabetes mellitus 1 over the age of 50 years was insufficient to analyze the concentration of T.

Оригінальні дослідження

Молекулярні механізми впливу патологічних факторів на секрецію ET-1 при ЦД ще недостатньо вивчені. ET-1 постійно синтезується і секретується ендотеліальними клітинами. Він локалізується в клітинах ендотелію, як у конститутивних секреторних везикулах, так і в спеціалізованих регуляторних гранулах — тільцях Вайбеля-Паладе [10, 11]. Деякі агенти підвищують вміст ET-1 за рахунок екзоцитозу тілець Вайбеля-Паладе, а також шляхом стимуляції експресії мРНК гена *edn1*. Рівні ET-1 модулюються переважно на рівні транскрипції, до чого залучені численні транскрипційні фактори, включаючи білок активатор-1 (AP-1), ядерний фактор каппа В (NF-κB), FOXO1 (forkhead box protein O1), VezF1 (vascular endothelial zinc finger 1), фактор, індукований гіпоксією-1 (HIF-1) і GATA-2. Одним із найважливіших регуляторів продукції ET-1 в ендотеліальних клітинах є трансформуючий фактор росту-β [12].

При високому ІМТ ожиріння генерує гіпертрофічні сигнали, включаючи експресію і самого ET-1, який стимулює дію GATA-4. Сигнальний шлях, очевидно, включає активацію RhoA і р38-мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) і врешті-решт призводить до фосфорилування та активації GATA-4. Лептин, який секретується переважно жировими клітинами і концентрація якого збільшується з ожирінням, також стимулює експресію ET-1 через c-Jun-N-термінальну кіназу, кіназу, що регулюється позаклітинними факторами (ERK1/2) та гетеродимер c-Fox/c-Jun (білок-активатор-1). Жирні кислоти та ліпопротеїни підсилюють експресію ET-1 через протеїнкіназу С, яка може активувати як білок-активатор-1, так і ядерний фактор каппа В — ключовий чинник, який інтегрує в клітині зовнішні прозапальні сигнали і реалізує їх ефект при ЦД та атеросклерозі [2, 11]. Нарешті, хронічне запалення низького рівня, яке виникає при ожирінні та ЦД2, і пов'язане з секрецією прозапальних факторів, таких як фактор некрозу пухлини-α, інтерлейкін-1β та інтерферон-γ, також активує ядерний фактор каппа В через сигнальний шлях фосфоінозитид-3-кіназа/Акт/ІκВ-кіназний комплекс із подальшою експресією ET-1 [10].

Ендотелін-1 — один із найпотужніших судинозвужувальних засобів, який здійснює різні

паракринні та ендокринні ефекти на репродуктивну систему чоловіка. Він здатний впливати на стероїдогенез у клітинах Лейдіга і стимулювати секрецію Т. Вважається, що вплив статевих гормонів на судинну реактивність є одним з основних факторів, що сприяють гендерним відмінностям серцево-судинної функції та захворювань [13]. Зниження рівня Т може бути передвісником погіршення здоров'я — гіпогонадизм пов'язаний із підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань [14, 15]. Чоловіки з гіпогонадизмом мають майже вдвічі більший ризик смертності, ніж чоловіки з нормальним рівнем Т [16]. Зворотна залежність між рівнем Т у плазмі крові та ризиком серцево-судинних захворювань спостерігалась для 9 із 10 серцево-судинних маркерів: ET-1, серцевий тропонін І (сTnI), інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини-α, натрійуретичний гормон мозку, ліпопротеїди високої щільності, високочутливий С-реактивний білок (hsCRP), HbA1c та лептин. Отже, у чоловіків із низьким рівнем Т у плазмі крові спостерігається зростання кардіоваскулярних показників ризику, що відповідає потенційному підвищеному ризику виникнення серцево-судинних захворювань [17, 18].

Даних щодо впливу Т на судини та взаємодії між статевими гормонами і ET недостатньо. Базальний рівень ET-1 у пацієнтів із гіпогонадизмом був значно вищим порівняно з показником у контрольній групі [9]. Після замісної терапії Т рівень ET-1 у крові в пацієнтів цієї групи знизився на 27% на третьому і на 30% на шостому місяці прийому препарату відповідно. Ці результати показують, що рівень ET-1 у плазмі в чоловіків із гіпогонадизмом підвищений, але з тенденцією до зниження після прийому Т.

Зниження рівня Т у чоловіків старших вікових груп, можливо, призводить до підвищення вмісту ET-1, і це може зумовлювати підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Висновки

1. У чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням спостерігається підвищення концентрації ендотеліну-1, та зниження рівня тестостерону. Ці показники,

напевно, безпосередньо не пов'язані з вмістом глікованого гемоглобіну.

- Із віком рівень ендотеліну-1 у крові у хворих на цукровий діабет зростає, а рівень тестостерону знижується. Ці процеси можуть бути взаємопов'язаними.
- Концентрація ендотеліну-1 у крові в чоловіків, хворих на цукровий діабет обох типів вірогідно вища, ніж у жінок.

Список використаної літератури

- Тронько НД, Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. К.: Издательский дом Медкнига, 2018. 264 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LC, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. K.: Medkniga Publishing House, 2018. 264 p.).
- Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ, Тронько НД. Диабет и атеросклероз. Роль процессов воспаления в патогенезе. Обзор литературы. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(7):486-98. (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun EI, Tronko MD. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis. Int J Endocrinol. 2017;13(7):486-98.).
- Jain A, Chen S, Yong H, Chakrabarti S. Endothelin-1 traps potentially reduce pathologic markers back to basal levels in an in vitro model of diabetes. J Diabetes Metab Disord. 2018;17(2):189-95.
- Johnström P, Fryer TD, Richards HK, Maguire JJ, Clark JC, Pickard JD, et al. Positron emission tomography of [18F]-big endothelin-1 reveals renal excretion but tissue-specific conversion to [18F]-endothelin-1 in lung and liver. Br J Pharmacol. 2010;159(4):812-9.
- Johnström P, Fryer TD, Richards HK, Harris NG, Barret O, Clark JC, et al. Positron emission tomography using 18F-labelled endothelin-1 reveals prevention of binding to cardiac receptors owing to tissue-specific clearance by ET B receptors in vivo. Br J Pharmacol. 2005;144(1):115-22.
- Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(5):1061-8.
- el-Mesallamy H, Suwailem S, Hamdy N. Evaluation of C-reactive protein, endothelin-1, adhesion molecule(s), and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients. Mediators Inflamm. 2007;2007:73635.
- Kienitz T, Quinkler M. Testosterone and blood pressure regulation. Kidney Blood Press Res. 2008;31(2):71-9.
- Kumanov P, Tomova A, Kirilov G. Testosterone replacement therapy in male hypogonadism is not associated with increase of endothelin-1 levels. Int J Androl. 2007;30(1):41-7.
- Stow LR, Jacobs ME, Wingo CS, Cain BD. Endothelin-1 gene regulation. FASEB J. 2011;25(1):16-28.
- Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakova SA, Vatsheba TS, Kovzun OI, et al. The blood level of endothelin-1 in diabetic patients depending on the characteristics of the disease. Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2020;16(30):204-8.
- Davenport AP. Endothelin. Pharmacol Rev. 2016;68(2):357-418.
- Thompson J, Khalil RA. Gender differences in the regulation of vascular tone. Clin Experim Pharmacol Physiol. 2003;30(1-2):1-15.
- Seovell J, Ramasamy R, Kovac JR. A critical analysis of testosterone supplementation therapy and cardiovascular risk in elderly men. Can Urol Assoc J. 2014;8(5-6): E356-7.
- Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. Eur J Endocrinol. 2011;165(5):687-701.
- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2013;169(6):725-33.

- Pastuszak AW, Kohn TP, Estis J, Lipshultz LI. Low plasma testosterone is associated with elevated cardiovascular disease biomarkers. J Sex Med. 2017;14(9):1095-103.
- Sanchez E, Pastuszak AW, Khera M. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. Transl Androl Urol. 2017;6(1):28-36.

(Надійшла до редакції 13.09.2020 р.)

Уровень эндотелина-1 и тестостерона в крови больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов

Е.В. Лучицкий, Л.К. Соколова, В.Е. Лучицкий, Ю.Б. Бельчина, Г.А. Зубкова, С.А. Червякова, В.М. Рыбальченко, В.В. Пушкарев, Т.С. Вацеба, И.И. Складанная, В.М. Пушкарев

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

Резюме. С сахарным диабетом связана эндотелиальная дисфункция (ЭД) — одно из ключевых патологических событий в развитии хронических диабетических осложнений. Важным эффектом ЭД является то, что она приводит к увеличению продукции и биологической активности эндотелина (ЕТ). ЕТ-1, который вырабатывается в основном в эндотелии, является основной сердечно-сосудистой изоформой эндотелиновой системы. Сахарный диабет — одно из заболеваний, связанных с патологически повышенным уровнем ЕТ. Получены доказательства того, что андрогены могут играть существенную роль в определении специфического для пола артериального давления. Мужчины имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца или гипертонии по сравнению с женщинами в пременопаузе.

Цель — определение концентрации эндотелина-1 и тестостерона в крови больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов с различным индексом массы тела и в разном возрасте. **Методы.** Уровень ЕТ-1 оценивали методом ИФА у 103 человек: 17 здоровых лиц и 86 пациентов с диабетом первого (СД1) и второго (СД2) типов. Для определения концентрации ЕТ-1 использовали набор Endotelin (1-21) EIA. Общий тестостерон (Т) определяли с помощью набора EIA-1559. **Результаты.** У всех пациентов с диабетом уровень ЕТ-1 в крови был выше, чем у контрольной группы. Разница в количестве ЕТ-1 в крови пациентов между 1 и 2 типами диабета была недостоверной. Уровень ЕТ-1 у мужчин был выше, чем у женщин в среднем на 37%. В группе с большим индексом массы тела количество ЕТ-1 было выше на 71%, а Т — ниже на 25%. Уровень ЕТ-1 в возрастной группе до 50 лет был ниже, чем в старшей группе для обоих типов диабета (123% для СД1 и 148% для СД2), а количество Т у больных СД2 — выше почти на 20%. В группе больных СД2 с уровнем Т < 3 нг/мл концентрация ЕТ-1 в крови была выше, чем у больных с уровнем Т > 3 нг/мл (соответственно 0,550 фмоль/мл и 0,392 фмоль/мл). **Выводы.** У мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением наблюдается повышение концентрации эндотелина-1, и снижение уровня общего тестостерона. Эти показатели, вероятно, непосредственно

Оригінальні дослідження

не пов'язані з содержанием гликированного гемоглобіна. С возрастом уровень эндотелина-1 в крови у больных сахарным диабетом растёт, а уровень общего тестостерона снижается. Эти процессы могут быть взаимосвязанными. Концентрация эндотелина-1 в крови у мужчин, больных сахарным диабетом обоих типов достоверно выше, чем у женщин.

Ключевые слова: сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, тестостерон.

The level of endothelin-1 and testosterone in the blood of patients with type 1 and type 2 diabetes

Ye.V. Luchytskyi, L.K. Sokolova, V. Ye. Luchytskyi, Y.B. Belchina, G.A. Zubkova, S.A. Cherviakova, V.M. Rybalchenko, V.V. Pushkarev, T.S. Vatsaba, I.I. Skladanna, V.M. Pushkarev

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

Abstract. Endothelial dysfunction (ED) is one of the key pathological events in the development of chronic diabetic complications and is associated with diabetes mellitus. An important effect of ED is that it increases the production and biological activity of endothelin (ET). ET-1, which is produced primarily in the endothelium, is the main cardiovascular isoform of the endothelin system. Diabetes mellitus is one of the diseases associated with pathologically elevated ET levels. There is evidence that androgens may play a significant role in determining gender-specific blood pressure. Men have a higher risk of developing coronary heart disease or hypertension compared to premenopausal women. **Aim** of the study was to determine the concentration of endothelin-1 and testosterone in the blood of patients with type 1 and type 2 diabetes with different body mass index and different age categories. **Methods.** ET-1 levels were determined with ELISA in 103 people: 17 healthy persons and 86 patients with type 1 (T1D) and type 2 diabetes (T2D). The Endotelin (1-21) EIA kit was used to determine the ET-1 concentration. Testosterone (T) was determined using the EIA-1559 kit. **Results.** All diabetic patients had higher ET-1 blood levels than controls. The difference in the amount of ET-1 in the blood of patients between types I and II diabetes was insignificant. ET-1 levels were higher in men than in women by an average of 37%. In the group with a higher body mass index, ET-1 was 71% higher, and T was 25% lower. The ET-1 level in the age group under 50 was lower than in the older group for both types of diabetes (123% for T1D and 148% for T2D), and the amount of T in T2D patients was almost 20% higher. In the group of type 2 diabetes patients with a T<3 ng/ml, the concentration of ET-1 in the blood was higher than in patients with a T>3 ng/ml, 0,550 fmol/ml vs 0,392 fmol/ml, respectively. **Conclusions.** In obese men with type 2 diabetes mellitus, there is an increase in the

endothelin-1 concentration, and a decrease in the level of total testosterone. These indicators are probably not directly related to the content of glycosylated hemoglobin. With age, the level of endothelin-1 in the blood of diabetic patients increases, and the level of total testosterone decreases. These processes can be interrelated. The concentration of endothelin-1 in the blood in men with both types of diabetes is significantly higher than in women.

Keywords: diabetes mellitus, endothelial dysfunction, endothelin-1, testosterone.

Для цитування: Лучицький ЄВ, Соколова ЛК, Лучицький ВЄ, Бельчина ЮБ, Зубкова ГА, Червякова СА, Рибальченко ВМ, Пушкарёв ВВ, Вацеба ТС, Складанна ІІ, Пушкарёв ВМ. Рівні ендотеліну-1 та тестостерону в крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів. Ендокринологія. 2020;25(4):291-296. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.291.

Відомості про авторів: Євген Васильович Лучицький, д-р мед. наук, проф., ORCID: 0000-0003-4894-5110; Віталій Євгенович Лучицький, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0002-3515-3264; Любов Костянтинівна Соколова, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0003-0011-0106; Юлія Богуславівна Бельчина, канд. мед. наук, e-mail: belchina_@ukr.net, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4289-8977; Віктор Володимирович Пушкарёв, канд. біол. наук, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Світлана Анатоліївна Червякова, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Тамара Сергіївна Вацеба, канд. мед. наук, доцент, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7849-2242.; Галина Анатоліївна Зубкова, канд. біол. наук, ORCID: 0000-0002-9332-9248; Вікторія Михайлівна Рибальченко, ORCID: 0000-0002-9971-3526; Інна Іванівна Складанна, ORCID: 0000-0002-5590-3296; Володимир Михайлович Пушкарёв, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Особистий внесок: Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький, Л.К. Соколова — ідея дослідження, дизайн дослідження, підбір та клінічне обстеження пацієнтів та чоловіків контрольної групи; С.А. Червякова, Ю.Б. Бельчина, Т.С. Вацеба — збір і підготовка біоматеріалів; Г.А. Зубкова, В.М. Пушкарёв — первинний аналіз та обробка отриманих даних, написання статті; В.М. Рибальченко, І.І. Складанна, В.В. Пушкарёв — проведення лабораторних досліджень, оформлення статті, переклад.

Фінансування: дослідження проводилось за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», на тему: «Вивчити особливості серцево-судинної системи та формування коронарного атеросклерозу у хворих на цукровий діабет», № державної реєстрації: 0118U002163.

Декларація з етики: Автори заявили, що немає конфлікту інтересів або фінансових зобов'язань.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.297

Йодо- та селенодефіцит у патогенезі зобної трансформації щитоподібної залози та автоімунних тиреопатій (огляд літератури та результати власних досліджень)

Ю.М. Таращенко,
А.Є. Коваленко,
В.І. Кравченко,
О.І. Ковзун,
О.В. Сімуrow

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

Резюме. У статті описано сучасний погляд на роль дефіциту йоду та селену в патогенезі захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема її зобної трансформації та автоімунних тиреопатій. Відмічена кореляція вираженості патологічних змін зі ступенем йододефіциту. У зонах зниженого споживання йоду (<50 мкг на добу) 25-30% населення мають ту чи іншу патологію ЩЗ, серед яких найчастішою є ендемічний зоб. Другою за частотою виникнення патологією ЩЗ є вузловий зоб, частота якого в ендемічних по зобу регіонах досягає 50-70% від усіх захворювань ЩЗ. Поєднаний дефіцит йоду і селену посилює проблему йодної недостатності, призводить до зростання частоти гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ і автоімунних тиреопатій. **Метою** роботи було визначення вмісту йоду та селену в пацієнтів із доброякісною патологією ЩЗ. **Матеріал і методи.** Обстежено 81 пацієнта, віком від 19 до 69 років, яким проводили ультразвукове обстеження ЩЗ, визначали рівень екскреції йоду зі сечею церій-арсенітним методом у модифікації J.T. Dunn та ін. і рівень селену в сироватці крові спектрофлуориметричним методом. **Результати.** У 43,6% пацієнтів при різних видах зобної трансформації, колоїдному проліферуючому зобі, автоімунних тиреопатіях та їх поєднанні відзначено низький рівень йодної екскреції (<100 мкг/л); у 38,5% пацієнтів виявлено стабільно оптимальне йодне забезпечення (100-150 мкг/л) і в 17,9% пацієнтів — стабільно високе (>150 мкг/л). У 76,5% пацієнтів виявлено значно знижений рівень селену в крові (<80 мкг/л), у 13,6% пацієнтів — субоптимальний (81-100 мкг/л) і лише в 9,9% пацієнтів — оптимальний (101-120 мкг/л). Також відзначено, що в пацієнтів із вузловою патологією ЩЗ, автоімунними тиреопатіями та при їх поєднанні зафіксовано дефіцит селену в порівнянні з контрольною групою (ехографіч-

* 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

но незмінена ЩЗ). **Висновок.** Терапія препаратами йоду та селену під контролем їх вмісту виправдана в процесі тривалого спостереження за пацієнтами із зобною трансформацією ЩЗ і аутоімунними тиреопатіями.

Ключові слова: йод, селен, дефіцит мікроелементів, патологія щитоподібної залози, вузловий зоб, ендемічний зоб, ультразвукове дослідження.

Йододефіцит і патогенез зобної трансформації

На початку ХХ століття американський патолог David Marin уперше обґрунтував зв'язок між йодним дефіцитом і гіперпластичними процесами в ЩЗ, а також описав гістологічні зміни, характерні для ендемічного зобу [1].

Йод є складовою частиною тиреоїдних гормонів (ТГ) — тироксину і трийодтироніну, регулятором гормоногенезу і проліферації тиреоцитів. В умовах дефіциту йоду знижуються синтез і секреція ТГ, що за принципом зворотного зв'язку призводить до підвищення секреції тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізом. Внаслідок ТТГ-залежної стимуляції ЩЗ захоплює з крові все більшу кількість екзогенного йоду, що надходить в організм з їжею і водою, і оптимізує повторне використання ендogenous елемента, включаючи компенсаторні механізми для забезпечення ефективного синтезу ТГ.

Формування різних форм зобної трансформації ЩЗ є компенсаторною реакцією, спрямованою на підтримку постійної концентрації ТГ в організмі. Після виснаження функціональних компенсаторних механізмів під впливом ТТГ розвиваються прояви явного або субклінічного гіпотиреозу, з'являються морфологічні ознаки патології ЩЗ — гіпертрофія (збільшення в розмірах) і гіперплазія (збільшення кількості фолікулярних клітин), а з часом функціональна автономія і злоякісність [2, 3].

Патогенез гіпертрофії ЩЗ в результаті йодного дефіциту досить складний. За своєю суттю, формування зоба є компенсаторною реакцією, спрямованою на підтримку постійної концентрації ТГ в організмі в умовах йодного дефіциту. За сучасними уявленнями, теорія гіперпродукції або підвищеної чутливості

тиреоцитів до ТТГ не може повністю пояснити патогенез йододефіцитного зоба, а проліферативні і трофічні ефекти ТТГ часто опосередковані іншими чинниками. Зокрема, зниження вмісту йоду в тканині ЩЗ призводить до посиленої продукції факторів росту, серед яких найбільш значимими є інсуліноподібний фактор росту 1-го типу, епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів і трансформуючий фактор росту β .

Показано, що зростання ізольованих фолікулів ЩЗ, що містять достатню кількість йоду, не вдається стимулювати введенням ТТГ. Крім того, виявилось, що при блокаді рецепторів інсуліноподібного фактора росту 1-го типу специфічними антитілами ТТГ не здатний чинити трофічні ефекти на тиреоцити [4].

Дефіцит йоду активує інтратиреоїдні медіатори проліферації і фактори росту: інтерлейкіни, інсуліноподібний фактор росту 1-го типу, епідермальний фактор росту, а також інозитолтрифосфат — один із найпотужніших внутрішньоклітинних факторів проліферації. Доведено, що утворення зоба відбувається під впливом інтратиреоїдних чинників росту, а за нормальної концентрації йоду в ЩЗ ТТГ не стимулює її гіпертрофію [5]. Чим сильніше знижується вміст йоду в ЩЗ, тим більше активізуються інтратиреоїдні чинники росту. Спочатку це призводить до дифузного збільшення ЩЗ, яка за рахунок напруги компенсаторних механізмів підтримує рівень ТГ у межах норми. При тривалому дефіциті йоду компенсаторні механізми виснажуються, що призводить до утворення як доброякісних, так і злоякісних вузлів. Крім того, в умовах дефіциту йоду може порушитися функція ЩЗ, розвинути гіпотиреоз — зниження здатності ЩЗ синтезувати ТГ (мало сировини (йоду) — мало гормонів), або тиреотоксикоз — підвищення

здатності ЩЗ до автономного неконтрольованого синтезу ТГ у вузлах ЩЗ — тиреотоксичних аденомах або багатовузловому токсичному зобі. Останній є закономірним результатом дефіциту йоду протягом тривалого часу.

Йодне забезпечення визначається за вмістом йоду в сечі (йодурія) і за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я може бути [6]:

- оптимальним — 100-200 мкг/л;
- більш ніж достатнім — >200-300 мкг/л;
- надмірним — >300 мкг/л;
- недостатнім легкого ступеня — 50-99 мкг/л;
- недостатнім середньої важкості — 20-49 мкг/л;
- недостатнім важкого ступеня — <20 мкг/л.

Йододефіцитні захворювання ЩЗ

Захворювання, що виникають внаслідок нестачі йоду в організмі, включають зоб, гіпотиреоз, безплідність, викидні, мертворожденість, вроджені аномалії, підвищену перинатальну і дитячу смертність, кретинізм, затримку фізичного та розумового розвитку, порушення психічних функцій у дітей і дорослих, зниження працездатності, підвищену чутливість до іонізуючого опромінення тощо [7-11]. У зонах зниженого споживання йоду (<50 мкг на добу) 25-30% населення мають ту чи іншу патологію ЩЗ, серед яких найчастішою є ендемічний зоб. Другою за частотою виникнення патологією ЩЗ є вузловий зоб, частота якого в ендемічних по зобу регіонах досягає 50-70% від усіх захворювань ЩЗ [12].

Йодний дефіцит і вузлові форми колоїдно-проліферуючого зоба

Тиреоцити початково не є ідентичними за своєю проліферативною активністю, що позначається як мікрогетерогенність: одні тиреоцити більш активно захоплюють йод, інші — більш активно продукують ТГ, треті — більш активно діляться, четверті — мають початково низьку функціональну і проліферативну активність.

В умовах йодного дефіциту ЩЗ знаходиться під впливом хронічної гіперстимуляції, основною причиною якої є зниження інтра-тиреоїдного пулу йоду. На першому етапі ця гіперстимуляція призводить до дифузного збільшення всієї ЩЗ — утворюється дифузний

еутиреоїдний зоб. У зв'язку з тим, що йодний дефіцит призводить до гіперстимуляції всієї ЩЗ, процес вузлоутворення, як правило, не обмежується однією ділянкою або часткою — у результаті утворюється багатовузловий зоб. Незважаючи на локальність проявів (часто тільки один вузол), вузловий зоб у пацієнтів, що проживають у йододефіцитному регіоні, за своєю суттю, є захворюванням усього органу. Це має велике клінічне значення, оскільки пояснює високу частоту післяопераційних рецидивів вузлового зоба за відсутності профілактичної терапії препаратами йоду.

Слід зазначити, що на ранніх етапах вузловий зоб не веде до порушення функції ЩЗ. Однак, у окремих пацієнтів можуть сформуватися вузлові утворення, що призводять у подальшому до функціональної автономії ЩЗ і розвитку тиреотоксикозу [13, 14].

Функціональна автономія ЩЗ

Під функціональною автономією ЩЗ розуміють незалежну від регулюючих впливів гіпофіза продукцію ТГ. На тлі мікрогетерогенності тиреоцитів і в умовах хронічної гіперстимуляції ЩЗ спостерігається прискорене зростання серед клітин із найбільшим проліферативним потенціалом. Активний поділ тиреоцитів призводить до гальмування репаративних процесів у генетичному апараті клітин із наступним утворенням соматичних мутацій. Мутації, що призводять до автономного функціонування тиреоцитів, позначаються як активуючі. Серед активуючих мутацій тиреоцитів найбільш відома мутація рецептора ТТГ, що призводить до його стійкої активації навіть за відсутності ліганду, а також мутація α -субодиниці Gs-білка каскаду ТТГ-цАМФ, яка також стабілізує його в активному стані.

Із роками, за умови збереження йодного дефіциту, число автономно функціонуючих тиреоцитів збільшується. Найчастіше вони групуються у вузлові утворення (монофокальна або мультифокальна форма функціональної автономії), але приблизно у 20% випадків дисеміновано розсіяні по всій ЩЗ. Крайнім проявом функціональної автономії ЩЗ є вузловий або частіше багатовузловий токсичний зоб [15].

Селен і захворювання ЩЗ

Селен було відкрито шведським хіміком J.J. Berzelius у 1817 році. Селен є облігатним

Оригінальні дослідження

мікронутрієнтом, який надходить в організм через кишечник і накопичується в печінці, нирках і м'язовій тканині. Селен бере участь у синтезі, активації і метаболізмі ТГ, а його дефіцит призводить до загибелі тиреоцитів і заміщенню паренхіми ЩЗ сполучною тканиною.

ЩЗ є одним з органів із високим вмістом селену, який утворює в ній селенопротеїни — активні біоантиоксиданти [16, 17]. Крім того, селен може проявляти протипухлинну активність через декілька потенційних механізмів, що включають індукцію апоптозу, антиоксидантну дію, зміну метилювання ДНК генів-супресорів пухлини, стимуляцію імунної системи за рахунок протизапальних та антиангіогенних властивостей [18]. Відмічено покращення клінічного перебігу хронічного автоімунного тиреоїдиту в пацієнтів, яким була проведена компенсація дефіциту селену. Водночас, можливі мутації в генах, які кодують синтез селенопротеїнів, із наступним розвитком дефіциту селену [19].

Дефіцит селену супроводжується зниженням імунітету, посиленням несприятливих вільнорадикальних процесів, ризиком активації тиреоїдних автоімунних реакцій, порушенням конверсії тироксину в трийодтиронін. У результаті додавання в раціон сполук селену (у формі селеніту або селената натрію) відбувається пригнічення запалення і зниження титрів антитіл при автоімунному тиреоїдиті. Виявлено патогенетичний взаємозв'язок між окремими випадками гіпотиреозу в дітей та селеновою недостатністю [20]. Відзначено роль дефіциту селену в патогенезі багатовузлового колоїдного зоба.

У ряді досліджень показана позитивна динаміка зниження титрів антитіл до тиреоїдної пероксидази в пацієнтів із хронічним автоімунним тиреоїдитом, які отримували селен у фізіологічних дозах — близько 80 мкг на день протягом 6-12 місяців [21, 22].

У профілактиці та терапії йододефіцитних станів слід враховувати нерозривний зв'язок метаболізму йоду з метаболізмом інших мікроелементів, у першу чергу селену, як основного молекулярного синергіста йоду, що має важливе значення у функціонуванні ЩЗ. На сьогодні достовірно встановлено, що дефіцит селену є одним із факторів розвитку тиреопатій. Зниження рівня селену в сироватці крові

асоціюється з такими патологічними змінами ЩЗ, як збільшення об'єму, зміна ехогенності, наявність вузлових або колоїдних утворень і лімфоїдної інфільтрації. Крім того, селен бере участь в антиоксидантному захисті тиреоцитів і активації ТГ, регулює процеси апоптозу.

В експерименті показано, що навіть в умовах достатнього надходження йоду тривалий дефіцит селену призводить до некрозу і фіброзу залозистої тканини ЩЗ. В умовах селенодефіциту зростає цитотоксична дія перекису водню, як побічного продукту синтезу ТГ, на тканину ЩЗ. Вплив цього патологічного фактора може провокувати зростання титру антитіл до тиреоїдної пероксидази і антитіл до тиреоглобуліну і в кінцевому рахунку призводить до розвитку автоімунних тиреопатій [23-25].

Одним із найбільш прийнятних способів виявлення забезпеченості організму селеном є визначення його вмісту в сироватці крові. Аналіз публікацій показав значні розбіжності у визначенні добової потреби людини в селені. За рекомендацією Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів в США (Food and Drug Administration, USA) в організм дорослої людини має надходити в середньому 70 мкг/добу селену для чоловіків і 55 мкг/добу — для жінок. При оптимальній забезпеченості селеном концентрація мікроелемента в сироватці крові становить 115-120 мкг/л, а дефіцит селену проявляється при концентраціях нижче 80 мкг/л. Більшістю дослідників величина до 350-400 мкг розглядається як безпечна добова доза селену [26].

Сполуки селену можуть бути використані з лікувальною метою в пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ — хронічним автоімунним тиреоїдитом (ХАІТ), дифузним токсичним зобом, ендокринною офтальмопатією і післяпологовим тиреоїдитом.

Поєднаний дефіцит йоду і селену посилює проблему йодної недостатності, що знаходить своє відображення в структурі захворюваності тиреоїдною патологією у населення України. Зараз ми спостерігаємо зростання не тільки гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ, але й автоімунних тиреопатій. Виходячи з фізіологічної важливості поєднання йоду і селену для нормальної роботи всіх систем організму, а особливо їх синергічної ролі у функціонуванні ЩЗ, в умовах природного

дефіциту може бути рекомендовано додатковий лікувально-профілактичний прийом цих мікроелементів.

Мета роботи — визначення рівня йоду в сечі і селену в плазмі крові у пацієнтів із різними варіантами зобної трансформації ЩЗ і автоімунними тиреопатіями, а також оцінка значимості йодо- та селенодефіциту в патогенезі цих захворювань.

Матеріал і методи

Обстежено 81 пацієнта із захворюваннями ЩЗ (вузлові форми зоба, ХАІТ та їх поєднання), які спостерігаються у відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Співвідношення чоловіків та жінок становило 1:10,5; середній вік хворих — 40 років.

Визначення вмісту йоду в сечі проводили церій-арсенітним методом у модифікації J.T. Dunn та ін. [27]. Референтні діапазони вмісту йоду в сечі були оцінені в трьох варіантах — низький рівень йодної екскреції, йододефіцит (<100 мкг/л), стабільно оптимальне йодне забезпечення (100-200 мкг/л) і стабільно високий рівень йодної екскреції (>200 мкг/л).

Дослідження концентрації селену в сироватці крові пацієнтів проводили спектрофлуориметричним методом [28]. Референтні діапазони концентрації селену в сироватці крові були оцінені в трьох варіантах — знижений (<80 мкг/л), субоптимальний (81-100 мкг/л), оптимальний (101-120 мкг/л).

Статистичний аналіз проводили за допомогою розрахунку критерію Пірсона. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

До початку роботи було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» і інформовані згоді від усіх обстежених.

Результати та обговорення

Серед усіх обстежених пацієнтів ($n=81$) у більшості з них (62 особи або 76,5%) виявлено значно знижений рівень селену в крові.

У 11 спостереженнях (13,6%) відзначена субоптимальна концентрація селену і тільки у 8 осіб (9,9%) рівень селену був оптимальним.

За всіх клініко-патологічних формах зобної трансформації, колоїдному проліферуючому зобі, автоімунних тиреопатіях та їх поєднанні відзначався дефіцит селену порівняно

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів із захворюваннями ЩЗ за вмістом селену в сироватці крові

Table 1. Distribution of patients with thyroid diseases by serum selenium content

Група Group	Концентрація селену в сироватці крові, мкг/л Serum selenium concentrations, $\mu\text{g/l}$		
	Знижена, менше 80 мкг/л Low, less than 80 $\mu\text{g/l}$	Субоптимальна, 81-100 мкг/л Suboptimal, 81-100 $\mu\text{g/l}$	Оптимальна, 101-120 мкг/л Optimal, 101-120 $\mu\text{g/l}$
Вузловий та багатовузловий колоїдний зоб Nodular and multinodular colloid goiter (n=58)	46 (79,3%) 68,3 \pm 1,8*	4 (6,9%) 91,6 \pm 0,9	8 (13,8%) 108,5 \pm 9,5
Вузлові форми колоїдного зоба поєднані з ХАІТ Nodular forms of colloid goiter in combination with chronic autoimmune thyroiditis (n=8)	6 (75,0%) 75,4 \pm 1,1	2 (25,0%) 92,3 \pm 1,0	0
ХАІТ Chronic autoimmune thyroiditis (n=7)	6 (85,7%) 77,5 \pm 1,8	1 (14,3%) 93,8 \pm 1,4	0
Контрольна група (ехографічна картина незміненої ЩЗ) Control group (ultrasound-unchanged thyroid gland) (n=8)	4 (50,0%) 62,5 \pm 1,4	4 (50,0%) 91,7 \pm 1,3	0
Всього Total	62 (76,5%)	11 (13,6%)	8 (9,9%)

Примітка: * — статистично вірогідна різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

*Note** — statistically significant difference compared with the control group ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

з контрольною групою (ехографічно незмінена ЩЗ) (табл. 1), що підтверджує доцільність проведення терапії препаратами селену, як за терапевтичного, так і хірургічного лікування.

У 78 пацієнтів із захворюваннями ЩЗ проведено визначення вмісту йоду в сечі. Ці пацієнти протягом 1-3 років спостерігаються в ендокринолога з приводу доброякісної вузлової

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів із захворюваннями ЩЗ за вмістом йоду в сечі

Table 2. Distribution of patients with thyroid diseases by serum iodine content

Група Group	Концентрація йоду в сечі, мкг/л Urine iodine concentrations, µg/l		
	Низький рівень, <100 мкг/л Low level, <100 µg/l	Стабільно оптималь- ний, 100- 200 мкг/л Stably optimal, 100-200 µg/l	Стабільно високий, >200 мкг/л Stably high, >200 µg/l
Вузловий та багатовузловий колоїдний зоб Nodular and multinodular colloid goiter (n=58)	22 (45,8%) 78,7±3,1	17 (35,4%) 141,6±2,8	9 (18,8%) 215,3±3,8
Вузлові форми колоїдного зоба поєднані з ХАІТ Nodular forms of colloid goiter in combination with chronic autoimmune thyroiditis (n=8)	4 (25,0%) 92,1±1,9	9 (56,3%) 167,5±4,1	3 (18,7%) 205,7±3,1
ХАІТ Chronic autoimmune thyroiditis (n=7)	3 (50,0%) 72,3±2,0	1 (16,7%) 166,4±3,4	2 (33,3%) 210,9±2,4
Контрольна група (ехографічна картина незміненої ЩЗ) Control group (ultrasound-unchanged thyroid gland) (n=8)	5 (62,5%) 88,7±1,2	3 (37,5%) 132,0±2,2	0
Всього Total	34 (43,6%)	30 (38,5%)	14 (17,9%)

патології ЩЗ і ХАІТ та відповідно мали рекомендації щодо необхідності проведення профілактики йододефіциту продуктами харчування і препаратами йоду.

Практично в половині спостережень (34 пацієнти або 43,6%) при різних видах зобної трансформації відзначений низький рівень йодної екскреції (<100 мкг/л) (табл. 2). У 38,5% пацієнтів виявлено стабільно оптимальне йодне забезпечення (100-150 мкг/л) і в 17,9% – стабільно високе (>150 мкг/л).

Висновок

Йодо- та селенодефіцит стимулюють проліферативну активність тиреоцитів, що відіграє важливу роль у патогенезі зобної трансформації ЩЗ і аутоімунних тиреопатій. Це свідчить про необхідність проведення йодопротекції з періодичним контролем екскреції йоду, а також корекції лікування препаратами йоду і селену.

Список використаної літератури

1. Marine D. Iodine and Goiter. *The Endocrinologist*. 1996;6(6):423-26.
2. Derwahl M, Studer H. Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(5):250-60.
3. Kotwal A, Priya R, Qadeer I. Goiter and other iodine deficiency disorders: A systematic review of epidemiological studies to deconstruct the complex web [published correction appears in *Arch Med Res*. 2007 Apr;38(3):366]. *Arch Med Res*. 2007; 38(1):1-14.
4. Hintze G, Koeberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology*. 1992 Apr;4(1):37-40.
5. Gärtner R, Dugrillon A, Bechtner G. Evidence that iodolactones are the mediators of growth inhibition by iodine on the thyroid. *Acta Med Austriaca*. 1996;23(1-2):47-51.
6. World Health Organization, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders & United Nations Children's Fund (UNICEF). Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. World Health Organization. Switzerland, Geneva: WHO Press; 1994. 57 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715>.
7. Тронько МД, Кравченко ВІ, Турчин ВІ, та ін. Йодний дефіцит і стан щитовидної залози у дітей північних регіонів Київської області, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії. *Ендокринологія*. 1999;4(1):4-11. (Tronko MD, Kravchenko VI, Turchin VI, et al. Iodine deficiency and thyroid status in children from northern areas of Kyiv region affected as a consequences of the Chernobyl accident. *Endokrynologia*. 1999; 4(1):4-11).
8. Halpern JP, Boyages SC, Maberly GF, et al. The neurology of endemic cretinism. A study of two endemias. *Brain*. 1991 Apr;114(Pt 2):825-41.
9. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. Switzerland, Geneva: WHO Press; 2007. 98 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781>.

10. Болезни щитовидной железы. Под ред. Бравермана ЛИ. Пер. с англ. Кандора ВИ, Черновой ТО. Москва: Медицина, 2000. 432 с. (Thyroid disorders. Bravermann LI., ed. Kandora VI, Chernovoj TO, trans. Moskva: Medicina, 2000. 432 p.).
11. Кравченко ВІ, Миронюк НІ, Турчин ВІ та ін. Динаміка йодного статусу в північних областях України, що були забруднені внаслідок Чорнобильської аварії. Ендокринологія. 2006;11(1):124-33. (Kravchenko VI, Myroniuk NI, Turchyn VI, et al. The dynamics of iodine status in northern oblasts of Ukraine contaminated as a result of the Chernobyl accident. Endokrynologia. 2006;11(1):124-33).
12. Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, et al. Association Between Thyroid Hormone Status and Trace Elements in Serum of Patients with Nodular Goiter. Biol Trace Elem Res. 2020;196(2):393-9.
13. Giray B, Arnaud J, Sayek I, et al. Trace elements status in multinodular goiter. J Trace Elem Med Biol. 2010;24(2):106-10.
14. Kravchenko VI, Luzanchuk IA, Andrusyshyna IM, et al. Study of macro- and microelement status in patients with nodular goiter residing in Kyiv region. Galician Med J. 2018;25(4):290-7.
15. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(4):286-95.
16. Пашковська НВ. Селен і захворювання щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;(7(71)):89-93. (Pashkovska NV. Selenium and thyroid disorders. Mizhnarodnyi Endokrynologichnyi Zhurnal. 2015;(7(71)):89-93).
17. Winther KH, Bonnema SJ, Cold F, et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. Eur J Endocrinol. 2015 Jun;172(6):657-67.
18. Guastamacchia E, Giagulli VA, Licchelli B, et al. Selenium and Iodine in Autoimmune Thyroiditis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2015;15(4):288-92.
19. Gheorghiu ML, Badiu C. Selenium involvement in mitochondrial function in thyroid disorders. Hormones (Athens). 2020 Mar;19(1):25-30.
20. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, et al. Selenium in thyroid disorders – essential knowledge for clinicians. Nat Rev Endocrinol. 2020 Mar;16(3):165-76.
21. Кравченко ВІ, Осадців ОІ, Андрусишина ІМ. Дослідження впливу дефіциту селену на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області. Ендокринологія. 2012;17(3):7-12. (Kravchenko VI, Osadtsiv OI, Andrusyshina IM. Study of the impact of selenium deficiency on diffuse goiter development in children of Chernigiv region. Endokrynologia. 2012;17(3):7-12).
22. Calissendorff J, Mikulski E, Larsen EH, et al. A Prospective Investigation of Graves' Disease and Selenium: Thyroid Hormones, Auto-Antibodies and Self-Rated Symptoms. Eur Thyroid J. 2015 Jun;4(2):93-8.
23. Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. Pol Merkur Lekarski. 2015 Jun;38(228):348-53.
24. Davis C, Javid PJ, Horslen S. Selenium deficiency in pediatric patients with intestinal failure as a consequence of drug shortage. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 Jan;38(1):115-8.
25. Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. Eur J Endocrinol. 2011 Apr;164(4):585-90.
26. Liu Y, Huang H, Zeng J, et al. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2013;13:1153.
27. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, et al. Two simple methods for measuring iodine in urine. Thyroid. 1993 Summer;3(2):119-23.
28. Назаренко ІІІ, Кислова ІВ, Гусейнов ТМ, и др. Флуориметрическое определение селена 2,3-диаминонафталином в биологических материалах. Журнал аналитической химии. 1975;30(4):733-7. (Nazarenko II, Kislova IV, Gusejnov TM, et al. Fluorimetric determination of selenium in biological materials by 2,3-diaminonaphthalene. Journal of Analytical Chemistry. 1975;30(4):733-7).

(Надійшла до редакції 24.11.2020 р.)

Йодо- і селенодефіцит в патогенезі зобної трансформації щитовидної залози і аутоімунних тиреопатій (обзор літератури і результати власних досліджень)

Ю.Н. Таращенко, А.Е. Коваленко, В.І. Кравченко, Е.І. Ковзун, О.В. Симуров

ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»

Резюме. В статті описан сучасний погляд на роль дефіциту йода і селена в патогенезі патології щитовидної залози (ЩЗ), в частині її зобної трансформації і аутоімунних тиреопатій. Відзначено кореляція вираженості патологічних змін со ступенем йододефіциту. В зонах пониженого споживання йода (<50 мкг в сутки) 25-30% населення мають ту или иную патологію ЩЗ. Другою по частоті виникнення патологією ЩЗ вважається вузловий зоб, частота якого в ендемічних по зобу регіонах досягає 50-70% від всіх захворювань ЩЗ. Сочетаний дефіцит йода і селена ускладнює проблему йодної недостатності, приводить до зростання частоти гіпертрофічних і гіперпластических процесів в ЩЗ і аутоімунних тиреопатій. **Целью роботи** було визначення вмісту йода і селена у пацієнтів з доброякісною патологією ЩЗ. **Матеріал і методи.** Обстежено 81 пацієнт в віці від 19 до 69 років, яким проводили ультразвукове дослідження ЩЗ, визначали рівень екскреції йода з сечею церій-арсенітним методом в модифікації J.T. Dunn і др. і рівень селена в сироватці крові спектрофлуориметричним методом. **Результати.** У 43,6% пацієнтів при різних видах зобної трансформації, коллоїдному проліферуючому зобу, аутоімунних тиреопатіях і їх поєднанні відзначено низький рівень йодної екскреції (<100 мкг/л); у 38,5% пацієнтів виявлено стабільно оптимальне йодне забезпечення (100-150 мкг/л) і у 17,9% пацієнтів — стабільно високе (>150 мкг/л). У 76,5% пацієнтів виявлено значально знижений рівень селена в крові (<80 мкг/л), у 13,6% пацієнтів — субоптимальний (81-100 мкг/л) і тільки у 9,9% пацієнтів — оптимальний (101-120 мкг/л). Також відзначено, що у пацієнтів з вузловою патологією ЩЗ, аутоімунними тиреопатіями і їх поєднанні, відзначено дефіцит селена по порівнянню з контрольною групою (ехографічески незмінна ЩЗ). **Висновок.** Терапія препаратами йода і селена під контролем їх вмісту оправдана в процесі тривалого спостереження за пацієнтами з зобною трансформацією ЩЗ і аутоімунними тиреопатіями.

Ключові слова: йод, селен, йододефіцит, вузловий зоб, ендемічний зоб, патологія щитовидної залози, ультразвукове дослідження.

Оригінальні дослідження

Iodine and selenium deficiency in the pathogenesis of goiter transformation of the thyroid gland and autoimmune thyropathies (literature review and results of own researches)

Yu.M. Tarashchenko, A. Ye. Kovalenko, V.I. Kravchenko, O.I. Kovzun, O.V. Simurov

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

Abstract. The article describes a modern view on the role of iodine and selenium deficiency in the pathogenesis of thyroid diseases, in particular its goiter transformation and autoimmune thyropathies. There is a correlation between the severity of pathological changes with the degree of iodine deficiency. Endemic goiter is the most common pathology of the thyroid gland, which occurs in areas of low iodine consumption (less than 50-60 µg/day), and 25-30% of the population has this or that thyroid pathology. The second most common pathology of the thyroid gland is nodular goiter, the frequency of which in endemic regions of the goiter reaches 50-70% of all thyroid diseases. The combined deficiency of iodine and selenium exacerbates the problem of iodine deficiency, leads to an increase in the frequency of hypertrophic and hyperplastic processes in the thyroid gland and autoimmune thyropathies. **The aim** of the study was to determine the content of iodine and selenium in patients with benign thyroid pathology.

Material and methods. There were studied 81 patients, aged 19 to 69 years, who underwent ultrasound examination of the thyroid gland, the level of urine iodine excretion was determined by cerium-arsenic method in the J.T. Dunn et al. modification and the serum selenium level — by spectrofluorimetric method. **Results.** In 43.6% of patients with various types of goiter transformation, colloid proliferating goiter, autoimmune thyropathies and their combination, a low level of iodine excretion (<100 µg/l) was found; the stable optimal iodine supply (100-150 µg/l) was noted in 38.5% of patients, and 17.9% of patients had a stable high iodine supply (>150 µg/l). Significantly reduced levels of selenium in the blood (<80 µg/l) was in 76.5% of patients, suboptimal (81-100 µg/l) — in 13.6% of patients and optimal (101-120 µg/l) — only in 9.9% of patients. It is also noted that in patients with nodu-

lar pathology of the thyroid gland, autoimmune thyropathies and their combination, the selenium deficiency was recorded in comparison with the control group (ultrasound-unchanged thyroid gland). **Conclusion.** Therapy with iodine and selenium drugs under the control of their content is justified in the process of long-term monitoring of patients with goiter transformation of thyroid gland and autoimmune thyropathies.

Keywords: iodine, selenium, iodine deficiency, nodular goiter, endemic goiter, thyroid pathology, ultrasound examination.

Для цитування: Тарашченко ЮМ, Коваленко АЄ, Кравченко ВІ, Ковзун ОІ, Сімуров ОВ. Йодо- та селенодефіцит у патогенезі зобної трансформації щитоподібної залози та аутоімунних тиреопатій (огляд літератури та результати власних досліджень). Ендокринологія. 2020;25(4): 297-304. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4. 297.

Відомості про авторів: Юрій Миколайович Тарашченко, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0003-4787-359X; Андрій Євгенович Коваленко, д-р мед. наук, проф., ORCID: 0000-0003-0326-6421; Віктор Іванович Кравченко, д-р мед. наук, проф., ORCID: 0000-0003-0867-2023; Олена Ігорівна Ковзун, д-р мед. наук, проф., ORCID: 0000-0002-6906-6636; Сімуров Олексій Володимирович, канд. хім. наук, ORCID: 0000-0001-5413-0933.

Особистий внесок: Ю.М. Тарашченко — написання фрагмента рукопису, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз даних, відбір пацієнтів для аналізу; А.Є. Коваленко — участь у розробці концепції статті, написання фрагмента рукопису, аналіз літературних джерел; В.І. Кравченко — розробка концепції роботи, фінальне редагування статті; О.І. Ковзун — написання фрагмента рукопису, редагування статті; О.В. Сімуров — розрахунок вмісту селену та йоду в біологічних матеріалах.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національною академією медичних наук України науково-дослідної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» (номер держреєстрації 0120U100647).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.305

Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб, ускладнений автоімунною офтальмопатією

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

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

Резюме. Одним із важливих показників, що характеризує стан гуморальної ланки імунної системи організму, є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). За умов надлишкового утворення, ЦІК зберігаються впродовж тривалого часу і можуть відкладатися в різних органах та судинах, де здатні ініціювати запальні процеси. Автоімунна офтальмопатія (АО) — автоімунне захворювання, яке являє собою комплексне ураження тканин орбіти, супроводжується інфільтрацією, набряком і проліферацією ретробулярної жирової клітковини, м'язів і сполучної тканини. АО може зустрічатися як самостійне захворювання, так і в сполученні з дифузним токсичним зобом (ДТЗ) або автоімунним тиреоїдитом. Припускають, що патогенетичні механізми прогресування АО можуть бути пов'язані з активацією автоімунних процесів в орбітальних тканинах на фоні високого рівня антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (рТТГ). **Метою** роботи було дослідження вмісту ЦІК у хворих на ДТЗ, ускладнений АО. **Матеріал і методи.** Проведено визначення кількості ЦІК у 24 хворих (19 жінок та 5 чоловіків) із ДТЗ віком від 22 до 67 років (середнє значення — $(47,2 \pm 2,8)$ року), у 29 хворих (19 жінок та 10 чоловіків) на ДТЗ, ускладнений АО, віком від 18 до 71 року (середнє значення — $(46,1 \pm 2,5)$ року) і в 16 донорів (контрольна група) відповідного віку та статі. **Результати.** У хворих на ДТЗ обох груп вміст ЦІК вірогідно вищий за відповідний показник у донорів: відповідно $(92,7 \pm 6,1)$ ум. од./мл і $(113,5 \pm 6,7)$ ум. од./мл проти $(67,7 \pm 6,1)$ ум. од./мл, ($p < 0,05$). У групі хворих на ДТЗ, ускладнений АО, кількість осіб із високими значеннями ЦІК істотно більша, ніж у групі хворих на ДТЗ. Так, високі значення ЦІК (100 ум. од./мл і більше) виявлено в 17 із 29 (58,6%) хворих на ДТЗ, ускладнений АО, тоді як у хворих на ДТЗ їх було 7 із 24 (29,2%). **Висновки.** Збільшення продукції ЦІК у хворих на ДТЗ, ускладнений АО, імовірно, є результатом активації гуморальної ланки імунної системи та підтвердженням автоімунного генезу захворювання. Високий вміст ЦІК може свідчити про розлад імунного гомеостазу, зокрема, про дисфункцію ретикуло-ендотеліальної системи, яка відповідає за їх елімінацію і виведення.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, автоімунна офтальмопатія, циркулюючі імунні комплекси.

* 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

Найпоширенішим аутоімунним захворюванням щитоподібної залози (ЩЗ) є ДТЗ (хвороба Грейвса), яка супроводжується продукцією антитіл до рТТГ, що чинять постійну стимулюючу дію на ЩЗ [1-5]. Це призводить до збільшення маси і гіперфункції ЩЗ, і, як наслідок, до підвищення рівня тиреоїдних гормонів. За даними різних авторів, у 5-20% хворих на ДТЗ розвивається АО [6]. АО (злоякісний екзофтальм, ендокринна офтальмопатія, тиреотоксична офтальмопатія, офтальмопатія Грейвса) – аутоімунне захворювання, яке проявляється комплексним ураженням м'яких тканин орбіти та характеризується інфільтрацією, набряком і проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, м'язів і сполучної тканини. АО може бути як самостійним захворюванням, так і в сполученні з ДТЗ або аутоімунним тиреоїдитом [7]. Зв'язок між ДТЗ та АО не викликає сумніву, оскільки обидва патологічні процеси мають аутоімунну природу [1, 3]. За дії різних ендо- та екзогенних чинників (інфекція, стрес, куріння та ін.) у людей із генетичною схильністю запускаються аутоімунні реакції як проти аутоантигенів ЩЗ (у випадку ДТЗ), так і проти структур орбіти з наступним ураженням тканин ока (у випадку АО) [2]. Близько 70% генів, пов'язаних з аутоімунними захворюваннями ЩЗ, залучені також у регуляцію функції Т-клітин [1].

Розповсюдженість АО серед населення досить висока – кожного року це захворювання діагностують приблизно в 1 на 10 000 осіб, частіше в жінок. Вкрай тяжкий перебіг АО розвивається приблизно у 9% випадків і призводить до різкого погіршення зору внаслідок розвитку оптичної нейропатії [1].

Незважаючи на велику кількість досліджень з проблеми діагностики та лікування ДТЗ і АО, ще й досі недостатньо вивченими залишаються патогенез цього захворювання й ефективність різних методів його лікування [7].

Одним із важливих показників, що характеризує стан гуморальної імунної відповіді організму, є рівень ЦІК, які утворюються під час безпосереднього з'єднання антигенів (як екзогенних, так і ендогенних) з антитілами. В організмі людини існує ціла низка імунорегуляторних механізмів, які підтримують фізіологічний рівень ЦІК. За умов надлишкового

утворення, ЦІК зберігаються впродовж тривалого часу і можуть відкладатися в різних органах та судинах, де здатні ініціювати запальні процеси.

У науковій літературі представлені результати досліджень рівня ЦІК у хворих на ДТЗ залежно від методів лікування [8-10]. Проте, даних щодо вмісту ЦІК у хворих на ДТЗ, ускладнений АО, нами не виявлено.

Метою нашої роботи було визначення та порівняння вмісту ЦІК у хворих на ДТЗ і хворих на ДТЗ, ускладнений АО.

Матеріал і методи

Проведено визначення рівня ЦІК у 24 хворих на ДТЗ (перша група), у 29 хворих на ДТЗ, ускладнений АО (друга група) і в 16 практично здорових донорів.

Характеристика хворих представлена в **таблиці 1**.

Рівень ЦІК у сироватці крові хворих визначали методом преципітації поліетиленгліколем із молекулярною масою 6000 («Serva», Німеччина) з наступним вимірюванням оптичної щільності досліджуваних зразків на спектрофотометрі СФ-46 («ЛОМО», Росія) за довжини хвилі 450 нм [11]. Вміст ЦІК представляли в умовних одиницях на мл (ум. од./мл) ($E_{450} \times 10^3$).

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

До початку роботи було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ

Таблиця 1. Характеристика хворих

Table 1. Characteristics of patients

Група Group	Кількість Quantity	Вік Age	Стать (ж/ч) Sex (f/m)
Здорові донори Healthy donors	16	37,6±3,2 31-55	10/6
Дифузний токсичний зоб Diffuse toxic goiter	24	47,2±2,8 22-67	19/5
Дифузний токсичний зоб, ускладнений аутоімунною офтальмопатією Diffuse toxic goiter complicated by autoimmune ophthalmopathy	29	46,1±2,5 18-71	19/10

«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» і інформовані згоди від усіх обстежених.

Результати та обговорення

Результати визначення кількості ЦІК у хворих на ДТЗ і хворих на ДТЗ, ускладнений АО, представлені в таблиці 2.

Як видно з результатів, у хворих на ДТЗ і хворих на ДТЗ, ускладнений АО, вміст ЦІК достовірно більший за відповідний показник у здорових донорів у 1,4 і 1,7 раза відповідно (табл. 2). Вміст ЦІК у хворих на ДТЗ, ускладнений АО, був на 22,4% більшим за відповідний показник у хворих на ДТЗ.

Показники ЦІК, вищі за референтні значення (45-75 ум. од./мл), виявлені у 18 осіб із 24 хворих на ДТЗ і у 25 осіб із 29 хворих на ДТЗ, ускладнений АО, тобто відсоток хворих із підвищеним вмістом ЦІК був майже однаковим (75% і 86% відповідно).

Високі значення ЦІК (100 ум. од./мл і більше) частіше виявлялися у хворих на ДТЗ, ускладнений АО, — у 17 із 29 осіб (58,6%), тоді

Таблиця 2. Рівень ЦІК хворих на ДТЗ і у хворих на ДТЗ, ускладнений АО (ум. од./мл) ($E_{450} \times 10^3$)

Table 2. The level of circulating immune complexes in patients with diffuse toxic goiter and in patients with diffuse toxic goiter complicated by autoimmune ophthalmopathy (conventional units /ml) ($E_{450} \times 10^3$)

Показник Indication	Група Group	Здорові донори Healthy donors (n=16)	Дифузний токсичний зоб Diffuse toxic goiter (n=24)	Дифузний токсичний зоб, ускладнений аутоімунною офтальмопатією Diffuse toxic goiter complicated by autoimmune ophthalmopathy (n=29)
M±m (діапазон значень) Range		67,7±6,1 (47-78)	92,7±6,1 (55-152)	113,5±6,7 (61-196)
p_1			<0,05	<0,05
p_2				<0,05

Примітка: p_1 — вірогідність відносно групи здорових донорів;
 p_2 — вірогідність відносно групи хворих на ДТЗ.

Note: p_1 — significant differences in the healthy donors;
 p_2 — significant differences in group of patients with diffuse toxic goiter.

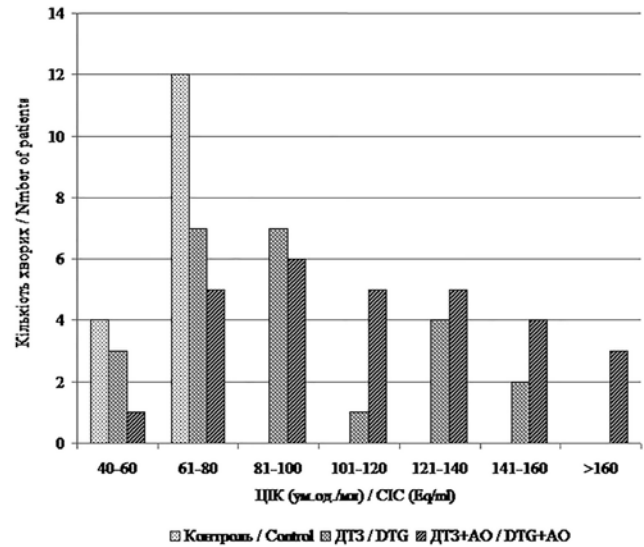


Рис. Розподіл хворих на ДТЗ і хворих на ДТЗ, ускладнений АО, за рівнем ЦІК

Fig. Distribution of patients with DTG and patients with DTG complicated by AO, according to the level of the CIC.

як у хворих на ДТЗ такі показники були в 7 із 24 осіб (29,2%). Розподіл кількості хворих залежно від вмісту ЦІК у сироватці крові представлено на **рисунок**.

Відомо, що високі рівні ЦІК блокують проліферацію В-лімфоцитів (через зв'язок ІК з антигеном і Fc-рецептором, маскування і захист антигену), пригнічують функцію клітин-ефекторів (зокрема, природних клітин-кілерів) і перешкоджають взаємодії клітин в імунній відповіді [12, 13]. Високий рівень ЦІК (особливо тих, що містять імуноглобуліни класу G) стимулює супресорну активність Т-клітин. Таким чином, ЦІК є патогенетичним чинником розвитку запальних і аутоімунних процесів, судинних уражень.

Високий рівень комплексів антиген-антитіло, виявлений нами у хворих на ДТЗ і хворих на ДТЗ, ускладнений АО, імовірно, є результатом активації гуморальної ланки імунітету та підтвердженням аутоімунного генезу захворювання. Високий рівень ЦІК у цих хворих може свідчити про розлад імунного гомеостазу, зокрема, дисфункцію ретикуло-ендотеліальної системи, що відповідає за виведення ЦІК із кров'яного русла.

Висновки

1. У хворих на ДТЗ і хворих на ДТЗ, ускладнений АО, вміст ЦІК вірогідно вищий за

Оригінальні дослідження

показники здорових донорів у 1,4 і 1,7 разів відповідно.

2. При приєднанні АО у хворих на ДТЗ кількість ЦИК зростала на 22,4%.
3. Відсоток хворих на ДТЗ і хворих на ДТЗ, ускладнений АО, з підвищеним вмістом ЦИК був майже однаковим (75% і 86% відповідно).
4. Високий рівень ЦИК за даного патологічного процесу, імовірно, є результатом активації гуморальної ланки імунітету та може свідчити про дисфункцію ретикуло-ендотеліальної системи, що відповідає за їх виведення.

Список використаної літератури

1. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1552-1565.
2. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 Jan;34(1):101387.
3. Morshed SA, Latif R, Davies TF. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. Immunol Res. 2012 Dec;54(1-3):191-203.
4. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev. 2015 Feb;14(2):174-80.
5. Паньків ВІ. Захворювання щитоподібної залози: навчальний посібник. Чернівці: БДМА: 2003; 258 с. (Pankiv VI. Thyroid disease: a textbook. Chernivtsi: BSMA: 2003; 258 p.).
6. Novaes P, Diniz Grisolia AB, Smith TJ. Update on thyroid-associated Ophthalmopathy with a special emphasis on the ocular surface. Clin Diabetes Endocrinol. 2016 Nov 16;2:19.
7. Олійник ВА, Терехова ГМ, Будигіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Раков ОВ, Лисова ЗГ. Лікування глюкокортикоїдами аутоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб. Ендокринологія. 2017;22(2):108-14. (Olyinyk VA, Terekhova GM, Buldygina YV, Fedko TV, Klochkova VM, Rakov OV, Lysova ZG. Treatment of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter by glucocorticoids. Endokrynologia. 2017;22(2):108-14).
8. Геворкян АГ, Цогоев АС, Болиева ЛЗ. Сравнительная характеристика показателей иммунного статуса больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. Вестник новых медицинских технологий. 2007; XIX(3):155-6. (Gevorkyan AG, Tsogoyev AS, Boliyeva LZ. Comparative characteristics of the immune status of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2007; XIX(3):155-6).
9. Ляшенко ЕА. Нарушения гуморального иммунитета у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и их коррекция полибиолоном. Український медичний альманах. 2013;16(3):98-100. (Ljashenko EA. Violations of humoral immunity in patients with autoimmune thyroid diseases and their correction polibiologom. Ukrainyky medychnyi almanakh. 2013;16(3):98-100).
10. Шагарова СГ. К проблеме иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011;100(1):42-5. (Shagarova SG. About the problem of the immunopathogenesis of thyroid gland autoimmune diseases. Sibirskii medicinskii jurnal (Irkutsk). 2011;100(1):42-5).
11. Hasková V, Kaslik J, Riha I, Matl I, Rovenský J. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation. Z Immunitätsforsch Immunobiol. 1978 Jun;154(4):399-406.
12. Ройт А, Бростофф Дж, Мейл Д. Иммунология. 2-е изд. Пер. с англ. Москва: Мир; 2000. 592 с. (Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 2nd ed. Translated from English. Moskva: Mir; 2000. 592 p.).
13. Daniel V, Süsal C, Weimer R, Zimmermann R, Huth-Kühne A, Opelz G. Association of immune complexes and plasma viral load with CD4+ cell depletion, CD8+ DR+ and CD16+ cell counts in HIV+ hemophilia patients. Implications for the immunopathogenesis of HIV-induced CD4+ lymphocyte depletion. Immunol Lett. 2001 Mar 1;76(2):69-78.

(Надійшла до редакції 15.09.2020 р.)

Содержание циркулирующих иммунных комплексов у больных диффузным токсическим зобом, осложненным аутоиммунной офтальмопатией

Н.Н. Степура, Г.А. Замотаева, Г.Н. Терехова, И.П. Вольнец

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

Резюме. Одним из важных показателей, характеризующих состояние гуморального звена иммунной системы организма, является уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). При условии избыточного образования, ЦИК сохраняются длительное время и могут откладываться в различных органах и сосудах, инициируя воспалительные процессы. Аутоиммунная офтальмопатия (АО) — аутоиммунное заболевание, которое представляет собой комплексное поражение тканей орбиты, сопровождается инфильтрацией, отеком и пролиферацией ретробульбарной жировой клетчатки, мышц и соединительной ткани. АО может встречаться как самостоятельное заболевание, так и в сочетании с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) или аутоиммунным тиреоидитом. Предполагается, что патогенетические механизмы прогрессирования АО могут быть связаны с активацией аутоиммунных процессов в орбитальных тканях на фоне высокого уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона. Целью работы было исследование содержания ЦИК у больных с ДТЗ, осложненным АО. **Материал и методы.** Проведено определение количества ЦИК: у 24 больных (19 женщин и 5 мужчин) с ДТЗ в возрасте от 22 до 67 лет (среднее значение — (47,2±2,8) лет), у 29 больных (19 женщин и 10 мужчин) с ДТЗ, осложненным АО, в возрасте от 18 до 71 года (среднее значение — (46,1±2,5) лет) и у 16 доноров (контрольная группа) соответствующего возраста и пола. **Результаты.** У больных с ДТЗ обеих групп содержание ЦИК достоверно выше соответствующего показателя у доноров: соответственно (92,7±6,1) усл. ед./мл и (113,5±6,7) усл. ед./мл против (67,7±6,1) усл. ед./мл, (p<0,05). В группе больных с ДТЗ, осложненным АО, количество лиц с высокими значениями ЦИК было существенно больше, чем в группе больных с ДТЗ. Так, высокие значения ЦИК (100 усл. ед./мл и более) выявлено у 17 из 29 (58,6%) больных с ДТЗ, осложненным АО, в то время как у больных с ДТЗ их было 7 из 24 (29,2%). **Выводы.** Увеличенная продукция ЦИК у больных с ДТЗ, осложненным

АО, вероятно, является результатом активации гуморального звена иммунной системы и подтверждением аутоиммунного генеза заболевания. Высокое содержание ЦИК может свидетельствовать о расстройстве иммунного гомеостаза, в частности, о дисфункции ретикуло-эндотелиальной системы, которая отвечает за их элиминацию и выведение.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, аутоиммунная офтальмопатия, циркулирующие иммунные комплексы.

Circulating immune complexes content in patients with diffuse toxic goiter complicated by autoimmune ophthalmopathy

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

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

Abstract. The level of circulating immune complexes (CIC) is one of the important indicators characterizing the state of the body's humoral immune response. Under the condition of excessive formation, CIC remain in the circulation for a long time, and can be deposited in various organs and vessels, initiating inflammatory processes. Autoimmune ophthalmopathy (AO) is an autoimmune disease that is a complex lesion of the orbit tissues, accompanied by infiltration, edema and proliferation of retrobulbar adipose tissue, muscles, and connective tissue. AO can be occurred as an independent disease, and in combination with diffuse toxic goiter (DTG) or autoimmune thyroiditis. It is assumed that the pathogenetic mechanisms of the progression of autoimmune ophthalmopathy may be associated with the activation of autoimmune processes in orbital tissues against the background of a high level of TSH receptor antibodies (TRAbs). **The aim** was to study the content of CICs in patients with DTG complicated by autoimmune ophthalmopathy. **Material and methods.** CIC were determined in 24 patients with DTG, including 19 women and 5 men aged 22 to 67 years (mean value 47.2 ± 2.8), and in 29 patients with DTG (19 women and 10 men) complicated by AO at the age from 18 till 71 years (mean value 46.1 ± 2.5). The control group consisted of 16 donors of the corresponding age and gender. **Results.** In

patients with DTG of both groups the CIC content is significantly higher than the indicators of the control group: (92.7 ± 6.1 conventional units) and (113.5 ± 6.7 conventional units) versus (67.7 ± 6.1 conventional units), ($p < 0.05$), respectively. In the group of patients with DTG complicated by AO, the number of patients with high CIC values was significantly higher than in the group of patients with DTG. High CIC values (100 conventional units/ml and more) were found in 17 out of 29 (58.6%) patients with DTG, complicated by AO, while there were 7 out of 24 (29.2%) in patients with DTG. **Conclusions.** The increased CIC production in patients with DTG complicated by AO is probably the result of activation of the humoral immunity and confirmation of the genesis of the autoimmune disease. In addition, a high content of CIC may indicate a dysfunction in the genesis of immune disorders in particular, about dysfunction of the reticuloendothelial system, which is responsible for their elimination and excretion.

Keywords: diffuse toxic goiter, autoimmune ophthalmopathy, circulating immune complexes.

Для цитування: Степура НМ, Замотаєва ГА, Терехова ГМ, Волинець ІП. Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб, ускладнений аутоімунною офтальмопатією. Ендокринологія. 2020;25(4):305-309. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.305.

Відомості про авторів: Наталія Миколаївна Степура, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0002-9354-3762; Галина Анатоліївна Замотаєва, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0002-2298-0105; Галина Миколаївна Терехова, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0002-3195-446X; Ірина Петрівна Волинець, лікар-радіолог ORCID: 0000-0003-0072-9099.

Особистий внесок: Н.М. Степура, І.П. Волинець, Г.М. Терехова — проведення досліджень, аналіз результатів, підготовка та написання статті, Г.А. Замотаєва — аналіз проблеми і результатів, переклад резюме, редагування та оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Вплив гіпоандрогенемії на складові метаболічного синдрому в підлітків із затримкою статевого розвитку

Н.В. Шляхова^{1,2},
С.І. Турчина^{1,2,3},
Г.В. Косовцова^{1,2}

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, МОН України

³Харківська медична академія післядипломної освіти, МОЗ України

Резюме. Мета — дослідити вплив гіпоандрогенемії (ГА) на формування компонентів метаболічного синдрому (МС) у хлопців із затримкою статевого розвитку. **Матеріал і методи.** Комплексне дослідження проведено у 55 хлопців 14-18 років із клінічними ознаками затримки статевого розвитку та лабораторно підтвердженим зниженим рівнем тестостерону (<12,0 нмоль/л) (основна група). Групу порівняння становили 44 практично здорових однолітки із нормальним рівнем статевого дозрівання. Оцінювали статевий та фізичний розвиток хлопців. Визначали рівні загального тестостерону (ЗТ) та естрадіолу (E_2), сексстероїдзв'язуючого глобуліну (СЗГ), загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), рівень натще глюкози та імунореактивного інсуліну в сироватці крові. Розраховували співвідношення (T/E_2), індекс вільного андрогена (ІВА); показники холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та коефіцієнту атерогенності (КА), індекс інсулінорезистентності HOMA. Статистичний аналіз виконано в програмі SPSS17.00. **Результати.** У підлітків із ГА зниження рівня ЗТ поєднувалось із достовірними зменшеннями співвідношення T/E_2 ($40,35 \pm 28,02$ ум.од., $p < 0,05$) та ІВА ($22,08 \pm 6,05$ ум. од., $p < 0,05$) на тлі зниження рівня СЗГ ($28,11 \pm 3,64$ нмоль/л, $p < 0,05$). За індивідуального аналізу у 23,6% хворих із ГА діагностовано ознаки інсулінорезистентності (ІР). Встановлено, що хлопці з ГА мали вірогідно більші показники ЗХС ($4,91 \pm 0,17$ нмоль/л, $p < 0,05$), ТГ ($1,15 \pm 0,12$ нмоль/л, $p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ ($2,65 \pm 0,19$ нмоль/л, $p < 0,05$) порівняно зі здоровими однолітками. Доведено наявність негативних зв'язків рівнів ЗТ, СЗГ із вмістом ЗХС та позитивного зв'язку E_2 із ЗХС, які не залежали від віку та індексу маси тіла (ІМТ). **Висновки.** Низькі рівні ЗТ у хлопців вже в підлітковому віці асоціюються з порушеннями ліпідного профілю, які можуть бути предиктором формування МС. Підлітки з ГА потребують динамічного спостереження та комплексного лікування, спрямованого на покращення репродуктивного потенціалу та попередження прогресування метаболічних порушень.

Ключові слова: хлопці, гіпоандрогенемія, метаболічний синдром.

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», просп. Ювілейний, 52-А, м. Харків, 61153, Україна.
E-mail: svetlanaturchina00@gmail.com

Загальновідомо, що андрогенна недостатність призводить до порушень метаболічних процесів у чоловічому організмі, які є основою для виникнення та прогресування патологічних змін у системах внутрішніх органів [1-3]. Встановлено зв'язок андрогенодефіциту з вісцерально-абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу, артеріальною гіпертензією, дисліпідеміями, МС у цілому, які є чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Встановлено, що низький рівень тестостерону (Т) у крові в чоловіків середнього віку є предиктором ризику розвитку в літніх чоловіків захворювань, які є складовими МС, причому ризик розвитку абдомінального ожиріння в них зростає у 2,7 раза, цукрового діабету 2-го типу – у 2,1 раза, артеріальної гіпертензії – у 1,8 раза, гіперліпідемії – у 1,5 раза порівняно з чоловіками з нормальною концентрацією Т у крові чоловіків. Проте ці дані стосуються чоловіків середнього та похилого віку [4].

Отримано дані, що в чоловіків із низьким рівнем Т відбувається підвищення рівнів ХС ЛПНЩ і ТГ на тлі зниження рівня ХС ЛПВЩ [2, 5]. Своєю чергою, антиандрогенна терапія може призводити до підвищення рівнів ХС ЛПНЩ, ТГ, ліпопротеїну (а) (ЛП(а)) та зниження ХС ЛПВЩ. Проте замісна терапія Т не завжди дає очікуваний ефект щодо покращення ліпідного профілю, але терапія андрогенами у високих дозах може помітно знизити рівні ХС ЛПВЩ та ЛП(а) [2]. Також доведено, що замісна терапія Т зменшує прояви МС завдяки поліпшенню чутливості до інсуліну, збільшенню м'язової маси та зменшенню абдомінального ожиріння [6, 7].

Таким чином, наявні дані свідчать про наявність зв'язку між низьким рівнем андрогенів із компонентами МС у чоловіків. Так, у перекресних дослідженнях встановлені асоціації низьких концентрацій Т та СЗГ із вісцеральним ожирінням, ІР, гіперінсулінемією та дисліпідемією [6, 9-11]. Однак зазначається, що не всі зв'язки можуть бути пояснені виключно надлишковим накопичуванням жиру в черевній порожнині [10, 11]. Доведено, що низький рівень Т є предиктором прогресування абдомінального ожиріння та розвитку діабету [9, 12]. Дані щодо зв'язку дегідроепіандростерону з компонентами МС неоднозначні, але

імовірно його низькі рівні корелюють із порушеннями толерантності до глюкози та чутливістю до інсуліну [11].

Слід зазначити, що більшість робіт, що вивчають питання ГА та її взаємозв'язок із компонентами МС, стосуються чоловіків зрілого та похилого віку. Лише в поодиноких роботах розглядають питання низьких концентрацій андрогенів у молодих чоловіків (від 20 років). Роботи, які присвячені впливу ГА на метаболічний контроль у хлопців-підлітків, у доступній літературі відсутні. Зазначене вплинуло на обраний напрямок дослідження та його мету.

Мета – дослідити вплив ГА на формування компонентів МС у хлопців із затримкою статевого розвитку.

Матеріал і методи

Під спостереженням у відділенні ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМН» перебувало 55 хлопців 14-18 років із клінічними ознаками затримки статевого розвитку (ЗСР) та лабораторно підтвердженим зниженим рівнем ЗТ (<12,0 нмоль/л) (*основна група*). *Групу порівняння* становили 44 практично здорових однолітки з нормальним рівнем статевого дозрівання. У всіх хлопців вивчали ступінь розвиненості вторинних статевих ознак за W.A. Marshal і J.M. Tanner [14], розраховували індекс маскулінізації (ІМ). Отримані результати співставлені з віковими нормативними показниками. ЗСР діагностували в разі уповільнення темпів статевого розвитку більш ніж на два роки [15]. Під час обстеження хлопців було виключено первинний або вторинний гіпогонадизм як причина дефіциту тестостерону [13]. Характер фізичного розвитку (ФР) визначали шляхом порівняння основних антропометричних показників (зросту і маси тіла (МТ)) та ІМТ із віковими нормативами відповідно Протоколам надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [13].

Визначення рівня ЗТ, естрадіолу (E_2), СЗГ проводили методом ELISA з використанням тест-систем «Гранум» (Т, E_2 , Україна), «Бест Діагностик» (СЗГ, Україна), «ДВС» (ДГА, Канада). В якості нормативних показників статевих стероїдів використовували вікові нормативи, розроблені в нашому інституті [16].

Оригінальні дослідження

Для непрямой оцінки вільного Т розраховували ІВА, який отримують як коефіцієнт $100 \cdot T / CЗГ$ [17]. Також розраховували співвідношення T / E_2 . Проводилося дослідження ліпідного спектра крові: ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ у сироватці крові з використанням наборів фірми «CormauMulti» (Польща), із розрахунком ХС ЛПНЩ та коефіцієнту атерогенності (КА). Рівень інсуліну натще досліджувався методом імуноферментного аналізу на фотометрі «Humareader» (Німеччина) за допомогою комерційних наборів фірми «Monobind» (США). Уніфікованим глюкозооксидазним методом за допомогою комерційних наборів фірми «Генезис» (Світловодськ) також визначався рівень глюкози крові натще. НОМА розраховувався за формулою $(G_0 \times Ins_0) / 22,5$, де G_0 – рівень глюкози плазми крові натще, ммоль/л; Ins_0 – вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще, мкО/мл. Наявність ІР діагностувалась за умови рівня НОМА, вищого за 3,5 ум. од.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, матеріали перевірені та схвалені комітетом із біоетики інституту. Батьки всіх пацієнтів надали письмову інформовану згоду на проведення комплексного обстеження та обробку його результатів.

Для статистичного аналізу використовували SPSS17.00. Отримані дані підпорядковувалися нормальному розподілу, були скореговані за віком та ІМТ (з метою виключення їх впливу на гормональні та біохімічні показники) і узагальнені по групах із використанням середнього (M) і стандартної помилки середнього (m). Аналіз змінних проводили за допомогою загальної лінійної моделі. Для оцінки зв'язку між статевими гормонами і показниками МС застосовували множинну лінійну регресію. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати та обговорення

Клінічне обстеження підлітків основної групи та групи порівняння не визначило вірогідних відмінностей за віком ($15,72 \pm 0,27$ та $16,03 \pm 0,14$ років відповідно, $p < 0,05$) та ІМТ

($19,11 \pm 0,56$ та $19,66 \pm 0,29$ відповідно, $p < 0,05$). Між тим, під час індивідуального аналізу характеру ФР у 6 хворих (10,9%) із ГА було встановлено надлишкову МТ або ожиріння, а 13 хлопців (23,6%), навпаки, мали недостатню МТ. Серед практично здорових підлітків більшість мали нормальну МТ та гармонійний ФР, лише у 2 (4,5%) спостерігалась надлишкова МТ.

Незалежно від характеру ФР рівень артеріального тиску в обох групах не перевищував вікові нормативні показники.

Відповідно даним, наведеним в **таблиці 1**, хворі з ГА мали нормальні рівні E_2 , але вірогідно менші показники співвідношення T / E_2 . Також у хлопців із ГА встановлено достовірне зниження вмісту СЗГ та зменшення ІВА.

Незважаючи на те, що середні показники рівня глікемії натще, імунореактивного інсуліну та значень індексу НОМА у хлопців основної групи та групи порівняння вірогідно не відрізнялись, за індивідуального аналізу ознаки ІР було діагностовано у 23,6% підлітків із ГА, переважно за рахунок підвищення вмісту інсуліну. Збільшений рівень глюкози натще зареєстровано у 2-х підлітків.

Вивчення показників ліпідного профілю дозволило встановити, що хворі з ГА мали вірогідно більш високі рівні ЗХС, ТГ та ХС ЛПНЩ порівняно зі здоровими однолітками (таблиця 1). Слід зазначити, що індивідуальний аналіз показав, що в пацієнтів із ГА найчастіше порушення ліпідного профілю характеризувалися підвищеними рівнями ЗХС (54,6%) та ХС ЛПНЩ (41,8%). Високі рівні ТГ спостерігалися в 14,5%, а зниження концентрації ХС ЛПВЩ зустрічалось лише в поодиноких випадках. У цілому, вміст ХС ЛПВЩ у цій групі був дещо вищим за групу порівняння ($p = 0,08$). Звертає увагу, що зазначені порушення вуглеводного та ліпідного обміну спостерігалися в підлітків як із надлишковою, так і нормальною МТ.

З метою вивчення взаємозв'язків між клінічними, гормональними та біохімічними показниками в обстежених із ГА було проведено регресійний аналіз, що дозволило визначити наявність негативних зв'язків рівнів ЗТ, СЗГ із вмістом ЗХС та позитивного зв'язку E_2 із ЗХС, які не залежали від віку та ІМТ (**таблиця 2**). ЗТ також був пов'язаний з концентрацією ХС

Таблиця 1. Гормональні та біохімічні показники в хлопців із ГА (*основна група*) та практично здорових однолітків (*група порівняння*) ($M \pm m$)

Table 1. Hormonal and biochemical characteristics in boys with HA (main group) and practically healthy peers (comparison group) ($M \pm m$)

Показники Characteristics	Основна група Main group (n=55)	Група порівняння Comparison group (n=44)	p
<i>Гормональні показники</i> <i>Hormonal characteristics</i>			
ЗТ, нмоль/л Total testosterone, nmol/L	4,82±1,37	24,38±2,27	<0,05
E ₂ , нмоль/л Total estradiol, nmol/L	0,18±0,01	0,17±0,03	>0,05
ЗТ/E ₂ , ум.од. TT/E ₂ , c.u.	40,35±4,02	146,67±15,93	<0,05
СЗГ, нмоль/л SHBG, nmol/L	28,11±3,64	51,18±5,73	<0,05
ІВА, ум.од. FAI, c.u.	16,08±2,05	46,84±5,62	<0,05
Інсулін, МО/л Insulin, IU/L	14,05±1,73	12,36±1,91	>0,05
<i>Біохімічні показники</i> <i>Biochemical characteristics</i>			
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,47±0,08	5,15±0,17	>0,05
НОМА, ум.од. НОМА, c.u.	2,8±0,36	2,6±0,24	>0,05
ЗХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,91±0,17	3,52±0,34	<0,05
ТГ, ммоль/л TG, mmol/L	1,15±0,12	0,58±0,37	<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л LDL-C, mmol/L	2,65±0,19	1,76±0,29	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л HDL-C, mmol/L	1,75±0,09	1,43±0,06	>0,05
КА, ум.од. AC, c.u.	2,04 ± 0,10	1,90 ± 0,2	>0,05

Abbreviations: HA, hypoandrogenia; HOMA, homeostasis model assessment; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SHBG, sex hormone-binding globulin; FAI, free androgen index; E₂, total estradiol; TT, total testosterone; AC, atherogenic coefficient

ЛПВЩ. Вірогідних зв'язків статевих стероїдів із показниками вуглеводного обміну не визначено (дані не наведено).

Наявні в літературі дані щодо зв'язку ГА та МС неоднозначні та стосуються переважно дорослих та літніх чоловіків. Відповідно сучасним поглядам, низький рівень Т у чоловіків є незалежним предиктором МС [18-20] та має

Таблиця 2. Асоціації статевих гормонів, СЗГ із показниками ліпідного профілю

Table 2. Associations of sex hormones, SHBG with indicators of a lipid profile

Показник Charac- teristics	Тесто- стерон Testo- sterone	p	Естра- діол Estra- diol	p	СЗГ SHBG	p
ЗХС TC	-0,545	0,001	0,381	0,008	-0,398	0,007
+вік +age	-0,618	0,001	0,337	0,020	-0,382	0,009
+вік+ІМТ +age+BMI	-0,597	0,001	0,318	0,022	-0,317	0,027
ХС ЛПНЩ LDL-C	-0,416	0,025	0,184	0,359	-0,226	0,239
+вік +age	-0,454	0,023	0,184	0,373	-0,243	0,243
+вік+ІМТ +age+BMI	-0,209	0,396	0,101	0,599	-0,181	0,337

зворотний зв'язок з його компонентами [1]. Між тим, коли в чоловіків похилого віку було взято до уваги рівні ліпідів, С-реактивного протеїду, ІМТ і ІР, Т втратив своє провідне значення в прогнозуванні МС, що дозволяє розглядати вплив зазначених маркерів, як опосередкований на взаємозв'язок між Т і МС [1, 5].

Результати проведеного нами дослідження дозволили встановити, що низькі рівні ЗТ у хлопців із ГА пов'язані лише з окремими показниками ліпідного профілю — ЗХС та ХС ЛПНЩ за відсутності кореляцій між рівнями Т та показниками вуглеводного обміну, що підтверджує дослідження А.О. Ogbera [21]. Що стосується E₂, то його рівень, незалежно від віку та ІМТ, був прямо пов'язаний з ЗХС, що узгоджується з дослідженнями японських науковців [5].

Цікавим напрямком сучасних досліджень є обговорення ролі СЗГ у формуванні МС у чоловіків. Так, висловлюється припущення, що СЗГ є предиктором виникнення МС незалежно від рівня Т у чоловіків [22, 23]. Водночас, Year В. et al. повідомляють, що в літніх чоловіків, незалежно від показників центрального ожиріння, саме низькі рівні Т (до нормального діапазону), але не СЗГ, пов'язані з ІР [8].

Слід зазначити, що в проведених дослідженнях дорослі та літні чоловіки мали розгорнуту клінічну картину МС із наявністю ожиріння, гіпертонії, дисліпідемії та ІР. Водночас, як обстежені нами підлітки із ГА мали

Оригінальні дослідження

лише окремі ознаки метаболічних порушень — проатерогенні зміни ліпідного профілю, частина хлопців — ІР. Визначені зв'язки між статевими стероїдами та ліпідними порушеннями вимагають подальшого вивчення.

Висновки

Отже, отримані нами дані свідчать, що низькі рівні ЗТ вже в підлітковому віці асоціюються з порушеннями ліпідного профілю, що може бути початком формування МС. Зазначене дозволяє розглядати ГА у хлопців, як один із значущих факторів виникнення МС у зрілому віці і потребує уваги клініцистів вже на момент первинного обстеження підлітків із затримкою статевого розвитку з подальшим динамічним спостереженням та патогенетичним лікуванням, спрямованим не тільки на покращення репродуктивного потенціалу юнаків, але й попередження формування та прогресування метаболічних порушень.

Список використаної літератури

1. Chrysohoou C, Panagiotakos D, Pitsavos C, et al. Low total testosterone levels are associated with the metabolic syndrome in elderly men: the role of body weight, lipids, insulin resistance, and inflammation; the Ikaria study. The review of diabetic studies. RDS. 2013;10(1):27-38.
2. Feingold KR, Brinton EA, Grunfeld C. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins. [Updated 2020 Mar 9]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409608/>.
3. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. Eur J Endocrinol. 2003;149(6):601-608.
4. Лучицький ЄВ, Лучицький ВС. Сучасні погляди на віковий андрогенодефіцит у чоловіків. Ендокринологія. 2012;17(4): С. 56-60. (Luchytskyi YeV, V. Ye. Luchytskyi. Modern concept of age androgen deficiency in males. Endocrinology. 2012;17(4): P. 56-60.)
5. Akishita M, Fukai S, Hashimoto M, et al. Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men. Hypertens Res. 2010;33(6):587-591.
6. Lapauw B, Goemaere S, Zmierzczak H, et al. The decline of serum testosterone levels in community-dwelling men over 70 years of age: descriptive data and predictors of longitudinal changes. Eur J Endocrinol. 2008;159(4):459-468.
7. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol. 2001;86(2):724-731.
8. Yeap B, Chubb S, Hyde Z, et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in nondiabetic older men: the Health In Men Study. Eur J Endocrinol. 2009;161(4):591-598.
9. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. J Clin Endocrinol. 2006;91(3):843-850.
10. Osuna JA, Gomez-Perez R, Arata-Bellabarba G, et al. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding globulin,

- leptin, insulin and insulin resistance in obese men. Archives of Andrology. 2006;52(5):355-361.
11. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocrine Reviews. 2005;26(6):833-876.
 12. Saely CH, Aczel S, Marte T, et al. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. J Clin Endocrinol. 2005;90(10):5698-5703.
 13. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». К., 2006. — 94 с. (Protocols of medical care for children from the specialty «Pediatric Endocrinology». К., 2006. — 94 p.).
 14. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;4:13.
 15. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): метод. рек. ДУ «ІОЗДП АМНУ»; Плехова ОІ [та ін.]. Х., 2010. — 25 с. (Assessment of sexual development of boys (age standards): method. rivers SI «ІСАНС NAMS»; Plehova OI [at al.]. Kharkiv, 2010. — 25 p.).
 16. Турчина СІ. Імуно-гормональні механізми та фактори ризику несприятливого перебігу дифузного нетоксичного зоба у пубертатному періоді. дис... д-ра мед. наук. Х., 2016. — 409 с. (Turchina S.I. Immuno-hormonal mechanisms and risk factors in regard of an unfavorable course of a diffuse nontoxic goiter at puberty. Dissertation for a Doctor of Medical Sciences. Kharkiv, 2016. — 409 p.).
 17. Mathur RS, Moody LO, Landgrebbe S, et al. Plasma androgens and sex hormone binding globulin in the evaluation of hirsute patients. Fertil Steril. 1981;35(1):29-37.
 18. Wickramatilake CM, Mohideen MR, Pathirana C. Association of metabolic syndrome with testosterone and inflammation in men. Ann Endocrinol (Paris). 2015;76(3):260-263.
 19. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, et al. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. Eur J Endocrinol. 2010;162(4):747-754.
 20. Arthur R, Rohrmann S, Møller H, et al. Prediabetes and serum sex steroid hormones among US men. Andrology. 2017;5(1):49-57.
 21. Ogbera AO. Relationship between serum testosterone levels and features of the metabolic syndrome defining criteria in patients with type 2 diabetes mellitus. West Afr J Med. 2011;30(4):277-281.
 22. Haring R, Völzke H, Spielhagen C, et al. The role of sex hormone-binding globulin in the risk of incident metabolic syndrome: further evidence from a longitudinal population-based sample of adult men. Endocrine Abstracts. 2012;29:516.
 23. Tint A, Hoermann R, Wong H, et al. Association of sex hormone-binding globulin and free testosterone with mortality in men with type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol. 2016;174(1):59-68.

(Надійшла до редакції 23.11.2020 р.)

Влияние гипоандрогенемии на составляющие метаболического синдрома у подростков с задержкой полового развития

Н.В. Шляхова^{1,2}, С.И. Турчина^{1,2,3}, А.В. Косовцова^{1,2}

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, МОН Украины

³Харьковская медицинская академия последиplomного образования, МЗ Украины

Резюме. Цель — исследовать влияние гипоандрогенемии (ГА) на формирование компонентов метаболического синдрома (МС) у мальчиков с задержкой полового развития. **Материал и методы.** Комплексное исследование проведено у 55 подростков 14-18 лет с клиническими признаками задержки полового раз-

вития и лабораторно подтвержденным сниженным уровнем тестостерона (<12,0 нмоль/л) (основная группа). Группу сравнения составили 44 практически здоровых сверстника с нормальным уровнем полового созревания. Оценивали половое и физическое развитие мальчиков. Определяли уровни общего тестостерона (ОТ) и эстрадиола (E_2), сексстероидсвязывающего глобулина (ССГ), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), уровень глюкозы натощак и иммунореактивного инсулина в сыворотке крови. Рассчитывали соотношение (T/E_2), индекс свободного андрогена (ИСА) показатели холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и коэффициента атерогенности (КА), индекс инсулинорезистентности НОМА. Статистический анализ выполнен в программе SPSS17.00. **Результаты.** У подростков с ГА снижение уровня ОТ сочеталось с достоверным уменьшением соотношения T/E_2 ($40,35 \pm 28,02$ у.е., $p < 0,05$) и ИСА ($22,08 \pm 6,05$ у.е., $p < 0,05$) на фоне снижения уровня ССГ ($28,11 \pm 3,64$ нмоль/л, $p < 0,05$). При индивидуальном анализе у 23,6% больных с ГА диагностированы признаки инсулинорезистентности. Установлено, что мальчики с ГА имели достоверно большие показатели ОХС ($4,91 \pm 0,17$ нмоль/л, $p < 0,05$), ТГ ($1,15 \pm 0,12$ нмоль/л, $p < 0,05$) и ХС ЛПНП ($2,65 \pm 0,19$ нмоль/л, $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми сверстниками. Доказано наличие отрицательных связей уровней ОТ, ССГ с содержанием ОХС и положительной связи E_2 с ОХС, которые не зависели от возраста и индекса массы тела (ИМТ). **Выводы.** Низкие уровни ОТ у мальчиков уже в подростковом возрасте ассоциируются с нарушениями липидного профиля, которые могут быть предиктором формирования МС. Подростки с ГА требуют динамического наблюдения и комплексного лечения, направленного на улучшение репродуктивного потенциала и предупреждения прогрессирования метаболических нарушений.

Ключевые слова: мальчики, гипоандрогенемия, метаболический синдром.

Influence of hypoandrogenemia on the components of metabolic syndrome in adolescents with a delayed sexual development

N.V. Shlyakhova^{1,2}, S.I. Turchina^{1,2,3}, G.V. Kosovtsova^{1,2}

¹SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

²V.N. Karazin Kharkiv National University

³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine

Abstract. Purpose — to study the effect of hypoandrogenemia (HA) on the formation of metabolic syndrome (MS) components in boys with delayed puberty. **Material and methods.** A comprehensive study was carried out in 55 adolescents aged 14-18 years with clinical signs of delayed puberty and laboratory-confirmed

decreased testosterone levels (<12.0 nmol/l) (main group). The comparison group consisted of 44 practically healthy peers with a normal level of puberty. The sexual and physical development of boys was assessed. The levels of total testosterone (TT) and estradiol (E_2), sex hormone-binding globulin (SHBG), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting glucose and immunoreactive insulin in serum were determined. The ratio (T/E_2), free androgen index (FAI), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and atherogenic coefficient (AC), and insulin resistance index (HOMA-IR) were calculated. Statistical analysis was performed using SPSS17.00 software. **Results.** In adolescents with HA, a decrease in TT level was combined with a significant decrease in the T/E_2 ratio (40.35 ± 28.02 c.u., $p < 0.05$) and FAI (22.08 ± 6.05 c.u., $p < 0.05$) against the background of a decrease in the level of SHBG (28.11 ± 3.64 nmol/l, $p < 0.05$). Individual analysis showed signs of insulin resistance in 23.6% of patients with HA. It was found that boys with HA had significantly higher levels of TC (4.91 ± 0.17 nmol/l, $p < 0.05$), TG (1.15 ± 0.12 nmol/l, $p < 0.05$) and LDL-C (2.65 ± 0.19 nmol/l, $p < 0.05$) compared with healthy peers. The presence of negative relationships between the levels of TT, SHBG with the content of TC and a positive relationship of E_2 with TC, which did not depend on age and body mass index (BMI), was proved. **Conclusions.** Low TT levels in boys already in adolescence are associated with abnormalities in the lipid profile, which may be a predictor of MS formation. Adolescents with HA require dynamic observation and complex treatment aimed at improving the reproductive potential and preventing the progression of metabolic disorders.

Keywords: boys, hypoandrogenemia, metabolic syndrome.

Для цитування: Шляхова НВ, Турчина СІ, Косовцова ГВ. Вплив гіпоандрогенемії на складові метаболічного синдрому в підлітків із затримкою статевого розвитку. Ендокринологія. 2021;25(4):310-315. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.25-4.310.

Відомості про авторів: Наталія Василівна Шляхова, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0003-2126-2184; Світлана Ігорівна Турчина, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0002-0744-1242; Ганна Василівна Косовцова, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0002-7737-1518.

Особистий внесок: Н.В. Шляхова — набір та обчислювання матеріалу, написання тексту, С.І. Турчина — дизайн дослідження, написання та редагування тексту; Г.В. Косовцова — набір матеріалу.

Фінансування: за бюджетні кошти в межах виконання НДР «Удосконалити систему медичного супроводу хлопців із затримкою статевого розвитку (ЗСР) з урахуванням ступеня гіпоандрогенії та коморбідних захворювань» (№ держреєстрації 0113U001068).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія»

І.П. Пастер

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

Резюме. Мета — провести бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія». **Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження стали всі номери Журналу за 1996-2020 роки, а предметом дослідження — заголовки рубрик і наукових публікацій, а також (вибірково) наукові публікації або реферати до них. Методи дослідження — відбір, бібліографічна характеристика, групування та системний контент-аналіз наукових публікацій у Журналі. Контент-аналіз, або кількісний аналіз документів полягає в переведенні масової текстової інформації в кількісні показники. **Результати.** У Журналі опубліковано 935 наукових праць: оригінальних статей, оглядів, лекцій, коротких повідомлень тощо. Останніми роками зростання кількості публікацій пояснюється збільшенням вдвічі кількості номерів на рік (4 замість 2) і зміною формату журналу. Найбільша кількість публікацій припадає на 2012 (54 записи) та 2013 (50 записів) роки. Переважну частину публікацій становлять оригінальні статті (65,4% від загальної кількості). Співвідношення між публікаціями оригінальних експериментальних і клінічних досліджень становить 1:3. Найбільшу кількість публікацій за клінічною тематикою присвячено цукровому діабету (47,6% від загальної кількості) та патології щитоподібної залози (25,5%); понад третина з них — безпосередньо методам лікування. Співвідношення між публікаціями з питань діагностики та лікування перевищує 1:2. У цілому безпосередньо питання діагностики винесено в заголовки 13,0% публікацій, а питання лікування — 30,3%. Найбільшу кількість публікацій за експериментальною тематикою присвячено наднирковим (24,1% від загальної кількості), щитоподібній (23,5%) і підшлунковій (21,8%) залозам. У 297 публікаціях (31,8% від загальної кількості) зазначено по 1 автору, у 186 публікаціях (19,9%) — по 2, у 161 публікації (17,2%) — по 3, у 129 публікаціях (13,8%) — по 4, у 66 публікаціях (7,0%) — по 5 і в 96 публікаціях (10,3%) — по 6 і більше. Авторами 483 публікацій зазначено співробітників 153 інших установ або організацій, 16 з яких мали понад 10 публікацій. Співробітники Інституту були авторами 576 публікацій; 37 із них були авторами в 10 і більше публікаціях. **Висновки.** Останніми роками публікаційна активність залишається стабільною.

Ключові слова: журнал «Ендокринологія», наукові публікації, бібліометричний аналіз.

Державну установу «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) було

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

© І.П. Пастер

створено згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 1244 від 12.12.1964 року (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 40 від 18.01.1965 року). Наразі Інститут є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям із

захворюваннями щитоподібної залози, цукровим діабетом та іншою ендокринною патологією. Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації, виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт.

Також Інститут є засновником науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія» (далі – Журнал), який функціонує з квітня 1996 року (свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008 року) та внесений до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки – наказ Міністерства освіти і науки України «Про затвердження рішень Атестаційної колегії Міністерства» від 02.07.2020 року № 886) і (біологічні науки – наказ Міністерства освіти і науки України «Про затвердження рішень Атестаційної колегії Міністерства» від 24.09.2020 року № 1188) [1, 2]. У Журналі публікуються оригінальні статті, огляди, лекції, короткі повідомлення та інші матеріали з фундаментальних і прикладних проблем ендокринології. Кожна стаття або повідомлення супроводжуються анотацією українською, англійською та російською мовами. Повні версії Журналу можна переглянути на офіційному сайті Інституту (www.iem.net.ua/fog-specialists/magazine/) або на офіційній сторінці журналу (www.endokrynologia.com.ua) [3, 4].

Журнал індексується в міжнародній наукометричній базі даних «Index Copernicus International», базі даних «Directory of Research Journal Indexing», повнотекстовій базі даних наукових журналів відкритого доступу «Open Academic Journals Index», базі даних «Journals Master List», бібліографічній базі даних «Google Scholar», загальнодержавній реферативній базі даних «Україніка наукова» та базі даних українського реферативного журналу «Джерело». Журнал внесено до реєстру Міжнародного центру періодичних видань (Париж, Франція) під числовим кодом міжнародної ідентифікації ISSN1680-1466.

Тематичні проблеми Журналу: експериментальні та клінічні проблеми ендокринології та

метаболізму (діабетологія, тиреоїдологія, патогенез, профілактика, діагностика, терапевтичне та хірургічне лікування, епідеміологія ендокринних захворювань та їх ускладнення, статеві патології, гінекологія тощо). Періодичність виходу номерів Журналу – 4 рази на рік; об'єм – до 12 звичайних друкованих аркушів та 24 опублікованих сторінок; наклад – 4000 примірників.

Членами редакційної колегії Журналу є Тронько М.Д., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України (головний редактор), Кваченюк А.М., д-р мед. наук, проф., Соколова Л.К., д-р мед. наук, старш. наук. співроб. (заступники головного редактора з клінічної ендокринології), Ковзун О.І., д-р біол. наук, проф. (заступник головного редактора з експериментальної ендокринології), Пастер І.П., канд. мед. наук, старш. наук. співроб. (відповідальний редактор), Богданова Т.І., д-р біол. наук, проф., (Київ), Болгов М.Ю., д-р мед. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Большова О.В., д-р мед. наук, проф. (Київ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В., д-р мед. наук, проф. (Вінниця), Караченцев Ю.І., д-р мед. наук, проф. (Харків), Коваленко А.Є., д-р мед. наук, проф. (Київ), Корпачев В.В., д-р мед. наук, проф. (Київ), Кравченко В.І., д-р мед. наук, проф. (Київ), Лучицький Є.В., д-р мед. наук, проф. (Київ), Науменко В.Г., канд. мед. наук, доцент (Київ), Орленко В.Л., канд. мед. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Полтораки В.В., д-р мед. наук, проф. (Харків), Попова В.В., д-р мед. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Пушкарьов В.М., д-р біол. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Резніков О.Г., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України (Київ), Скрипник Н.В., д-р мед. наук, проф. (Івано-Франківськ), Спринчук Н.А., д-р мед. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Товкай О.А., д-р мед. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Урбанович А.М., д-р мед. наук, проф. (Львів), Халангот М.Д., д-р мед. наук, доцент (Київ), Мельниченко Г.О., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Російська Федерація), Шестакова М.В., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Російська Федерація), Dagogo-Jack S., проф. медицини, проф. фізіології (Сполучені Штати Америки), і Yamashita S., д-р мед. наук, проф. (Японія).

Оригінальні дослідження

Мета дослідження — бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за період з 1996 по 2020 роки.

Методи

Метод дослідження — відбір, бібліографічна характеристика, групування та системний контент-аналіз наукових публікацій у Журналі. Контент-аналіз, або кількісний аналіз документів полягає в переведенні масової текстової інформації в кількісні показники.

Об'єктом дослідження стали всі номери Журналу за 1996-2020 роки, а предметом дослідження — заголовки рубрик і наукових публікацій, а також (вибірково) наукові публікації або реферати до них.

До аналізу включено основні рубрики Журналу «Оригінальні дослідження», «Короткі повідомлення», «Огляди» і «Лекції», а також допоміжні рубрики «Актуальна інформація», «Випадки з практики», «Дискусії», «Діагностика та лікування», «Для практичного лікаря», «З фахових видань», «Замітки з практики», «Інформаційні матеріали», «Інформація про наукові зібрання», «Історія ендокринології», «Клінічні спостереження», «Клінічні випадки», «Новини світової ендокринології», «Освітній досвід», «Пракуючому лікарю», «Проблеми викладання ендокринології» та

«Суміжні фахівці — ендокринологам». Усі допоміжні рубрики об'єднано в групу «Інші публікації».

З аналізу виключено інші допоміжні рубрики, зокрема «Новини», «Рецензії», «Хроніка», «Ювілеї» тощо, які не містили достатньої наукової інформації.

Статистичну обробку результатів здійснювали за стандартними методами варіаційної статистики. Показники наведено як середнє арифметичне \pm статистична похибка середнього арифметичного ($M \pm m$) і медіана (Me).

Результати та обговорення

За 25 років видання Журналу в ньому розміщено 935 наукових публікацій. Аналіз розподілу публікацій за роками показав, що в період 1996-2000 роки їх кількість не перевищувала 38 одиниць на рік ($M \pm m = 33,2 \pm 1,8$; $Me = 34,0$; $n = 5$), у період 2001-2005 роки цей показник дещо зріс і коливався від 30 до 41 одиниць на рік ($35,4 \pm 2,3$; $38,0$; 5), у період 2006-2010 роки — від 24 до 38 одиниць на рік ($31,8 \pm 2,3$; $32,0$; 5), у період 2011-2015 роки — від 26 до 54 одиниць на рік ($42,4 \pm 5,2$; $47,0$; 5) і в період 2016-2020 роки — від 38 до 47 одиниць на рік ($44,2 \pm 1,6$; $45,0$; 5) (рис.). Останніми роками зростання кількості публікацій пояснюється збільшенням вдвічі кількості

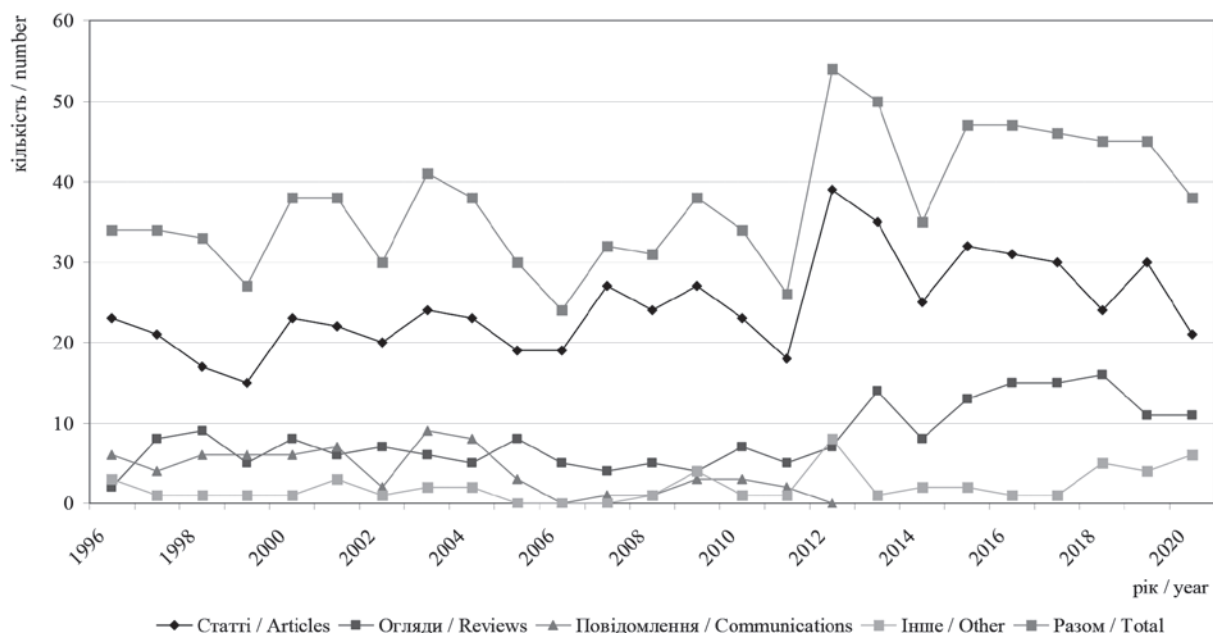


Рис. Розподіл публікацій по роках.

Fig. Distribution of publications by years.

Таблиця 1. Розподіл публікацій за видами
Table 1. Distribution of publications by types

NN	Види публікацій Type of publications	Періоди публікацій Publication periods					Разом Total
		1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2020	
1	Оригінальні статті, зокрема: Original papers, including:	99	108	120	149	136	612
		59,6%	61,0%	75,5%	70,3%	61,5%	65,4%
1.1	експериментальні experimental	37	29	38	24	22	150
1.2	клінічні clinical	62	79	82	125	114	462
2	Огляди і лекції Reviews and lectures	32	32	25	47	68	204
		19,3%	18,1%	15,7%	22,2%	30,8%	21,8%
3	Короткі повідомлення, зокрема Short communications, including:	28	29	8	2	0	67
		16,9%	16,4%	5,0%	0,9%	0,0%	7,2%
3.1	експериментальні experimental	9	6	5	1	0	21
3.2	клінічні clinical	19	23	3	1	0	46
4	Інше Other	7	8	6	14	17	52
		4,2%	4,5%	3,8%	6,6%	7,7%	5,6%
5	Разом Total	166	177	159	212	221	935
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Примітка: відсотки вказано від загальної кількості публікацій за кожний період і за весь час.

Note: the percentage is indicated from the total number of publications for each period and for all time.

номерів на рік (4 замість 2) і зміною формату журналу.

За аналізований період публікації в Журналі було представлено оригінальними статтями, оглядами та лекціями, короткими повідомленнями, а також іншими науковими працями. Співвідношення різних видів публікацій змінювалося з часом (табл. 1). Так, частка оригінальних статей спочатку зросла від 59,6% у період з 1996 по 2000 рік до 75,5% у період з 2006 по 2010 рік, після чого майже повернулася до початкового рівня (61,5% у період з 2016 по 2020 рік). Серед оригінальних статей постійно зростає частка публікацій із клінічної тематики: якщо в період з 1996 по 2000 рік вона становила 62,6%, то в період з 2016 до 2020 року збільшилася до 83,8%. За період аналізу відповідні показники зросли для оглядів/лекцій (з 19,3% до 30,8%) і для інших наукових праць (з 4,2% до 7,7%). Щодо коротких повідомлень, то їх частка постійно знижувалася, а з 2012 року публікацію було призупинено.

За результатами кількісного аналізу з'ясовано, що майже половина всіх публікацій у Журналі за клінічними напрямками (351 одиниця, 47,6% від загальної кількості) стосується проблем цукрового діабету (насамперед

2-го типу) і понад третина з них (124 одиниці, 35,3%) — безпосередньо методів лікування (табл. 2). На другому місці за кількістю (188 одиниць, 25,5% від загальної кількості) — публікації з проблем захворювань щитоподібної залози з майже рівномірним розподілом на злоякісну та доброякісну патологію. Що стосується патології росту, обміну речовин, надниркових і статевих залоз, то загальна кількість публікацій становила 71 одиницю (9,7% від загальної кількості), а основна увага приділялася питанням лікування. У цілому безпосередньо питання діагностики винесено в заголовки 13,0% публікацій, а питання лікування — 30,3%.

Серед публікацій за експериментальними напрямками однакові частки (майже по чверті від загальної кількості) становлять публікації за результатами досліджень, які стосуються щитоподібної, підшлункової та надниркових залоз (табл. 3).

У 297 публікаціях (31,8% від загальної кількості) зазначено по 1 автору, у 186 публікаціях (19,9%) — по 2, у 161 публікації (17,2%) — по 3, у 129 публікаціях (13,8%) — по 4, у 66 публікаціях (7,0%) — по 5 і в 96 публікаціях (10,3%) — по 6 і більше. Тобто, понад половину

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Розподіл публікацій за клінічними напрямками
Table 2. Distribution of publications by clinical directions

NN	Об'єкти публікацій Objects of publications	Кількість публікацій Number of publications	Зокрема Including	
			діагностика diagnosis	лікування treatment
1	Цукровий діабет, зокрема: Diabetes mellitus, including:	351 47,6%	31 8,8%	124 35,3%
1.1	1-го типу type 1	89	8 9,0%	36 40,4%
1.2	2-го типу type 2	143	8 5,6%	43 30,1%
2	Патологія щитоподібної залози, зокрема: Thyroid pathology, including	188 25,5%	37 19,7%	65 34,6%
2.1	злаякісна malignant	73	14 19,2%	26 35,6%
2.2	доброякісна benign	80	15 18,8%	28 35,0%
3	Патологія надниркових залоз Adrenal pathology	27 3,7%	6 22,2%	9 33,3%
4	Патологія статевих залоз Gonadal pathology	22 3,0%	1 4,5%	7 31,8%
5	Патологія росту Disorders of growth	12 1,6%	3 25,0%	4 33,3%
6	Патологія обміну речовин Pathology of metabolism	10 1,4%	1 10,0%	4 40,0%
7	Інша патологія Other pathology	48 6,5%	16 33,3%	10 20,8%
8	Інше Other	79 10,7%	1 1,3%	-
9	Разом Total	737 100,0%	96 13,0%	223 30,3%

Примітка: у колонці «Кількість публікацій» відсотки вказано від загальної кількості публікацій, у колонках «діагностика» та «лікування» — від кількості публікацій із певної патології.

Note: in the column «Number of publications» the percentage is indicated from the total number of publications, in the columns «diagnosis» and «treatment» — from the number of publications from a particular pathology.

публікацій (51,7% від загальної кількості) написано одним або двома співавторами.

Крім співробітників Інституту, авторами або співавторами 483 публікацій

Таблиця 3. Розподіл публікацій за експериментальними напрямками**Table 3.** Distribution of publications by experimental directions

NN	Об'єкти публікацій Objects of publications	Оригінальні статті Original articles	Короткі повідомлення Short communications	Загальна кількість Total number
1	Щитоподібна залоза The thyroid gland	34 23,0%	6 27,4%	40 23,5%
2	Прищитоподібна залоза The parathyroid gland	4 2,7%	0 0,0%	4 2,4%
3	Підшлункова залоза The pancreas	34 23,0%	3 13,6%	37 21,8%
4	Надниркові залози The adrenals gland	34 23,0%	7 31,8%	41 24,1%
5	Статеві залози The gonads	16 10,8%	3 13,6%	19 11,2%
6	Інше Other	26 17,5%	3 13,6%	29 17,0%
7	Разом Total	148 100,0%	22 100,0%	170 100,0%

Примітка: відсотки вказано від загальної кількості кожного виду публікацій.

Note: the percentage is indicated from the total number of each type of publication.

зазначено співробітників 153 інших установ або організацій, 16 з яких мали понад 10 публікацій у Журналі (табл. 4). Менше публікацій подано співробітниками Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (9 публікацій), Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (8 публікацій), Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру МОЗ України, ДУ «Національний інститут раку НАМН України» (по 7 публікацій), Київський національний університет ім. Тараса Шевченка і ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» (по 5 публікацій). Ще 9 установ або організацій мають по 4 публікації, 11 — по 3, 26 — по 2 і 84 — по 1. (Сума публікацій всіх установ перевищує загальну кількість публікацій в Журналі за рахунок співавторства).

Слід відзначити, що авторами цих публікацій були також співробітники 25 зарубіжних установ, зокрема National Cancer Institute (Rockville, MD, USA), National

Таблиця 4. Активність Інституту та інших установ за публікаціями в Журналі
Table 4. Activity of Institute and other institution by publications in Journal

№	Установи Institutions	Загальна кількість Total number	зокрема, самостійних including independent
1	ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	58	41
2	Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	56	35
3	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine	31	17
4	Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine	21	9
5	ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» SI «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	18	10
6	Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine	17	11
7	Донецький національний медичний університет МОЗ України Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	16	13
8	Харківський національний медичний університет МОЗ України Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	15	14
9	ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» SI «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	14	2
10	Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	14	9
11	ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	13	10
12	Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України O.V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Science of Ukraine	12	2
13	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України Danylo Haltsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	12	10
14	Буковинський державний медичний університет МОЗ України Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	11	7
15	Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Science of Ukraine	11	6
16	ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	10	5
	Всього Total	329	201
	ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	576	452

Примітка: ДУ — державна установа.

Note: SI — State Institution.

Оригінальні дослідження

Institute for Public Health and the Environment (Bilthoven, Netherlands) (по 3 публікації); Columbia University (New York, NY, USA), Federal University of São Paulo (São Paulo, Brazil), Philipps University (Marburg, Germany), University of North Carolina at Charlotte (North Carolina, Charlotte, USA), Региональный диагностический центр (Алматы, Республика Казахстан) (по 2 публікації); Bath University (Bath, UK), European Centre for Ecology and Health Protection, World Health Organization (Rome, Italy), European Centre for Environmental Health, World Health Organization (Copenhagen, Denmark), Hoechst A.G. (Frankfurt-on-Main, Germany), Institute of Parasitology and Biomedicine (Granada, Spain), Johannes Gutenberg University (Mainz, Germany), Karolinska University Hospital (Huddinge, Stockholm, Sweden), Oakland University (Rochester, MI, USA), Romanian Telemedicine Center (Bucharest, Romania), State University of Medicine and Pharmacy «Nicolae Testemitanu» (Chisinau, Republic Moldova), Tehran University of Medical Sciences (Tehran, Iran), University of Georgia (Athens, Georgia, USA), University School of Medical Sciences (Poznan, Poland), Інститут вуха, горла, носа, Центр щитовидної залози, «Проект Чорнобиль» (Нью-Йорк, США), Інститут діабета університета Улм (Улм, Німеччина), Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемитану (Кишинев, Молдова), НИИ клинической медицины им. М.А. Топчибаева (Баку, Азербайджан), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ Республики Узбекистан (Ташкент, Республіка Узбекистан) (по 1 публікації).

Співробітники Інституту були авторами 576 публікацій, з яких 452 (78,5% від загальної кількості) написані самостійно, а 124 (21,5%) — у співавторстві зі співробітниками інших наукових установ або організацій. 37 співробітників Інституту були авторами або співавторами в 10 і більше публікаціях (табл. 5). 26 осіб і надалі продовжують працювати в Інституті.

Крім вказаних наукових публікацій, у періодичних номерах Журналу було розміщено:

- 1) матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань (м. Харків, 17-19 листопада 1999 року) — 1999;4(2):189-304;
- 2) матеріали I науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 95-річчю від дня народження акад. В.П. Комісаренка (м. Київ, 30-31 січня 2002 року) — 2002;7(1):101-49;
- 3) рішення Пленуму Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 27 травня 2005 року) — 2005;10(2):256-8;
- 4) матеріали науково-практичної конференції «20 років після Чорнобильської катастрофи» (м. Київ, 16 березня 2006 року) — 2006;11(1):80-141;
- 5) тези науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики та лікування дитячої ендокринної патології» (м. Київ, 8-9 червня 2006 року) — 2006;11(2):249-70;
- 6) тези науково-практичної конференції «Актуальні Проблеми тиреоїдології» (м. Київ, 14-15 жовтня 2010 року) — 2010;15(2):313-55;
- 7) тези конференції молодих вчених Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ, 17 лютого 2011 року) — 2011;16(1):114-124;
- 8) матеріали науково-практичної конференції «Новітні технології в діагностиці, профілактиці та лікуванні найбільш поширених ендокринних захворювань» (м. Львів, 25-26 жовтня 2012 року) — 2012;17(4):5-9;
- 9) тези конференції молодих учених ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Львів, 25 квітня 2013 року) — 2013;18(3):84-9.

В окремих номерах Журналу розміщено:

- 1) матеріали VI з'їзду ендокринологів України (до 10-річчя незалежності України) (м. Київ, 23-25 травня 2001 року) — 2001, Т. 6, додаток;
- 2) матеріали VII з'їзду ендокринологів України (до 100-річчя від дня народження В.П. Комісаренка) (м. Київ, 15-18 травня 2007 року) — 2007, Т. 12, додаток;
- 3) матеріали I конгресу Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 21-23 квітня 2010 року) — 2010, Т. 15, додаток;

Таблиця 5. Активність науковців Інституту за публікаціями у Журналі
Table 5. Activity of the scientists of Institute by publications in Journal

№	Науковці Scientists	Оригінальні статті Original papers	Огляди та лекції Reviews and lectures	Короткі по- відомлення Short com- munications	Інші публі- кації Other publications	Загальна кількість Total number	зокрема, самостійних including independent
1	Тронько М.Д. / Tronko M.D.	60	41	7	11	119	5
2	Ковзун О.І. / Kovzun O.I.	37	10	4	2	53	1
3	Пушкар'єв В.М. / Pushkarev V.M.	22	14	4	3	43	5
4	Пастер І.П. / Pasteur I.P.	10	20	4	7	41	9
5	Соколова Л.К. / Sokolova L.K.	18	15	1	1	35	4
6	Коваленко А.Є. / Kovalenko A. Ye.	20	12	2	1	35	0
7	Рибаків С.Й. / Rybakov S.I.	10	20	3	1	34	18
8	Кравченко В.І. / Kravchenko V.I.	26	2	0	0	28	0
9	Єфімов А.С. / Efimov A.S.	16	6	3	1	26	1
10	Большова О.В. / Bolshova O.V.	11	8	3	2	24	0
11	Богданова Т.І. / Bogdanova T.I.	21	1	0	0	22	1
12	Кваченюк А.М. / Kvachenyuk A.M.	13	7	0	1	21	3
13	Маньковський Б.М. / Mankovsky B.M.	15	4	0	2	21	2
14	Корпачов В.В. / Korpachev V.V.	14	5	1	1	21	1
15	Ткач С.М. / Tkach S.M.	18	1	0	1	20	9
16	Левчук Н.І. / Levchuk N.I.	17	1	1	1	20	2
17	Болгов М.Ю. / Bolgov M. Yu.	14	5	0	1	20	1
18	Зубкова С.Т. / Zubkova S.T.	19	0	1	0	20	0
19	Замотаєва Г.А. / Zamotayeva G.A.	16	3	0	0	19	0
20	Мікоша О.С. / Mikosha O.S.	15	1	3	0	19	0
21	Воскобойник Л.Г. / Voskoboynik L.H.	16	1	0	0	17	8
22	Корпачова-Зінич О.В. / Korpacheva- Zinych O.V.	14	2	0	1	17	1
23	Мішуніна Т.М. / Myshunina T.M.	16	0	0	0	16	2
24	Олійник В.А. / Olyinyk V.A.	11	3	0	2	16	2
25	Гуда Б.Б. / Guda B.B.	10	4	0	1	15	1
26	Зурнаджи Л.Ю. / Zurnadzhy L. Yu.	14	1	0	0	15	0
27	Комісаренко І.В. / Komisarenko I.V.	12	0	1	1	14	0
28	Резніков О.Г. / Reznikov O.G.	12	0	0	1	13	3
29	Лучицький Є.В. / Luchytsky Ye.V.	7	5	1	0	13	0
30	Терехова Г.М. / Terekhova G.M.	13	0	0	0	13	0
31	Ковальчук А.В. / Kovalchuk A.V.	9	1	0	2	12	1
32	Гулеватий С.В. / Gulevaty S.V.	10	2	0	0	12	0
33	Калініченко О.В. / Kalinichenko O.V.	12	0	0	0	12	0
34	Зелінська Г.В. / Zelinska G.V.	10	1	0	0	11	5
35	Лучицький В.Є. / Luchytsky V. Ye.	8	3	0	0	11	3
36	Калинська Л.М. / Kalynska L.M.	9	1	0	0	10	2
37	Безверха Т.П. / Bezverha T.P.	7	3	0	0	10	0

Оригінальні дослідження

- 4) матеріали II конгресу Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 18-19 квітня 2012 року) — 2012, Т. 17, № 1, додаток 1;
- 5) тези VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 20-22 жовтня 2014 року) — 2014, Т. 19, № 4;
- 6) тези до науково-практичної конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії» — 2018, Т. 23, № 1, додаток 1;
- 7) «Современные взгляды на патогенетические аспекты и стратегии лечения больных сахарным диабетом с COVID-19» — 2020, Т. 25, спецвыпуск 2.

Як додаток до першого номера Журналу за 2012-2016 роки видавався «Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України».

Отже, протягом 25 років у Журналі опубліковано 935 наукових праць, що свідчить про високу публікаційну активність видання.

Висновки

1. У Журналі опубліковано 935 наукових праць протягом 1996-2020 років.
2. Переважну частину публікацій становлять оригінальні статті (65,4% від загальної кількості).
3. Співвідношення між публікаціями оригінальних експериментальних і клінічних досліджень становить 1:3.
4. Найбільшу кількість публікацій за клінічною тематикою присвячено цукровому діабету (47,6% від загальної кількості) та патології щитоподібної залози (25,5%).
5. Співвідношення між публікаціями з питань діагностики та лікування перевищує 1:2.
6. Найбільшу кількість публікацій за експериментальною тематикою присвячено наднирковим (24,1% від загальної кількості), щитоподібній (23,5%) і підшлунковій (21,8%) залозам.
7. Останніми роками публікаційна активність залишається стабільною.

Список використаної літератури

1. Міністерство освіти і науки України. Наказ «Про затвердження рішень Атестаційної колегії Міністерства» від 02.07.2020 року № 886 (Ministry of Health of Ukraine. Order from 02.07.2020 N886 «On approval of decisions of the Certification

Board of the Ministry»). [Internet] Available from: <https://mon.gov.ua/ua/npa/pro-zatverdzhennya-rishen-atestacijnoi-kolegiji-ministerstva-vid-2-lipnya-2020-roku>.

2. Міністерство освіти і науки України. Наказ «Про затвердження рішень Атестаційної колегії Міністерства» від 24.09.2020 року № 1188 (Ministry of Health of Ukraine. Order from 24.09.2020 N1188 «On approval of decisions of the Certification Board of the Ministry»). [Internet] Available from: <https://mon.gov.ua/ua/npa/pro-zatverdzhennya-rishen-atestacijnoi-kolegiji-ministerstva-vid-24-veresnya-2020-roku>.
3. www.iem.net.ua/for-specialists/magazine/.
4. www.endokrynologia.com.ua.

(Надійшла до редакції 24.11.2020 р.)

Библиометрический анализ научных публикаций в журнале «Эндокринология»

И.П. Пастер

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

Резюме. Цель — провести библиометрический анализ научных публикаций в журнале «Эндокринология». **Материал и методы.** Объектом исследования стали все номера журнала за 1996-2020 годы, а предметом исследования — заголовки рубрик и научных публикаций, а также (выборочно) научные публикации или рефераты к ним. Методы исследования — отбор, библиографическая характеристика, группировка и системный контент-анализ научных публикаций в журнале. Контент-анализ, или количественный анализ документов заключается в переводе массовой текстовой информации в количественные показатели. **Результаты.** В журнале опубликовано 935 научных работ: оригинальных статей, обзоров, лекций, кратких сообщений и другие. В последние годы возростание количества публикаций объясняется увеличением вдвое количества номеров за год (4 вместо 2) и изменением формата журнала. Наибольшее количество публикаций приходится на 2012 (54 записи) и 2013 (50 записей) годы. Большую часть публикаций составляют оригинальные исследования (65,4% от общего количества). Соотношение между публикациями оригинальных экспериментальных и клинических исследований составляет 1:3. Наибольшее количество публикаций по клинической тематике посвящено сахарному диабету (47,6% от общего количества) и патологии щитовидной железы (25,5%); более трети из них — непосредственно методам лечения. Соотношение между публикациями по вопросам диагностики и лечения превышает 1:2. В целом, непосредственно вопросы диагностики вынесены в заглавия 13,0% публикаций, а вопросы лечения — 30,3%. Наибольшее количество публикаций по экспериментальной тематике посвящено надпочечным (24,1% от общего количества), щитовидной (23,5%) и поджелудочной (21,8%) железам. В 297 публикациях (31,8% от общего количества) указано по 1 автору, в 186 публикациях (19,9%) — по 2, в 161 публикации (17,2%) — по 3, в 129 публикациях (13,8%) — по 4, в 66 публикациях (7,0%) — по 5 и в 96 публикациях (10,3%) — по 6 и больше. Авторами 483 публикаций указано сотрудников 153 других учреждений или организаций,

16 из которых имели более 10 публикаций. Сотрудники Института были авторами 576 публикаций; 37 из них были авторами 10 и более публикаций. **Выводы.** В последние годы публикационная активность остается стабильной.

Ключевые слова: журнал «Эндокринология», научные публикации, библиометрический анализ.

Bibliometric analysis of scientific publication in journal «Endokrynologia»

I.P. Pasteur

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

Abstract. The aim is to conduct a bibliometric analysis of scientific publications in the journal «Endokrynologia». **Material and methods.** The object of the study were all the issues of the Journal for 1996-2020, and the subject of research were headings and scientific publications, as well as (selectively) scientific publications or abstracts to them. **Methods** of research — selection, bibliographic description, grouping and systematic content analysis of scientific publications in the Journal. Content analysis, or a quantitative analysis of documents, consists in translating the mass textual information into quantitative indicators. **Results.** The Journal published 935 scientific works: original articles, reviews and lectures, short messages, etc. In recent years, the increase in the number of publications is due to doubling the number of issues per year (4 instead of 2) and changing the format of Journal. The largest number of articles was published in 2012 (54 titles) and 2013 (50 titles) years. Most of the publications are original articles (65.4% of the total). The ratio between publications of original experimental and clinical studies is 1:3. The largest number of publications on clinical topics is devoted to diabetes mellitus (47.6% of the total) and thyroid pathology

(25.5%); more than a third of them — directly to treatment methods. The ratio between publications on diagnosis and treatment exceeds 1:2. In general, the problem of diagnosis was directly noted in the titles of 13.0% publications, and the problem of treatment — in the titles of 30.3% publications. Also a large number of publications on experimental topics is devoted to the adrenal (24.1% of the total), thyroid (23.5%) and pancreas (21.8%) glands. One author is mentioned in 297 publications (31.8% of the total number), two — in 186 publications (19.9%), three — in 161 publications (17.2%), four — in 129 publications (13.8%) — 4, five — in 66 publications (7.0%) and six or more — in 96 publications (10.3%). The authors of 483 publications of Journal were researchers from 153 other institutions or organizations, 16 of which had more than 10 publications. The authors of 576 publications were the researchers of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 38 scientists were authors of 10 or more publications. **Conclusions.** In recent years, the publication activity has remained stable.

Keywords: journal «Endokrynologia», scientific publication, bibliometric analysis.

Для цитування: Пастер І.П. Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія». Ендокринологія. 2020;25(4):316-325. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4. 316.

Відомості про автора: Ігор Петрович Пастер, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., e-mail: pasteur@ukr.net, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: І.П. Пастер — повна підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти автора.

Декларація з етики: автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

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

Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**

2021

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-2021:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndSchool

ВИЙТИ 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.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Організатори:



Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська область, с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

25 50

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

250 500

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000 100

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+38 (099) 532-40-35
@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

+38 (067) 427-38-86
@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.327

Орфанні захворювання в ендокринології

**М.Д. Тронько,
А.М. Кваченюк,
Л.А. Луценко,
І.С. Супрун,
О.О. Охрімчук**

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

Резюме. Медико-соціальне значення ендокринних орфанних захворювань обумовлено труднощами в діагностиці та лікуванні, а також несприятливим прогнозом і високою частотою інвалідизації пацієнтів із цієї патології. Особливо це стосується таких захворювань, як акромегалія та множинна ендокринна неоплазія. В Європі існує спеціальна програма, яка направлена на вирішення різноманітних питань щодо діагностики, лікування та соціального забезпечення пацієнтів з орфанними захворюваннями. Європейський проект «Орфанет» підтримується державними структурами, об'єднує інформацію щодо рідкісних захворювань практично у всіх європейських країнах і включає європейські, інтернаціональні, національні та регіональні реєстри орфанних захворювань. В Україні опубліковано Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 27.10.2014 р. № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань», яким офіційно затверджено 302 нозології, що віднесені до рідкісних захворювань. Серед орфанних захворювань вказано 61 рідкісну ендокринну хворобу (зокрема, розлади харчування та порушення обміну речовин), а також природжені вади розвитку, хромосомні аномалії та рідкісні новоутворення, у визначенні тактики ведення яких лікар-ендокринолог бере безпосередню участь. Останнім часом зростає частота виявлення орфанних захворювань, зокрема і ендокринних. Причиною цього може бути покращення методів інструментальної та лабораторної діагностики, використання генетичних методів діагностики та більш широка обізнаність лікарів різних спеціальностей щодо ранніх проявів орфанних захворювань. В Україні проблема орфанних захворювань тривалий час перебувала в інертному стані. Ініціація ухвалення Національної стратегії з профілактики, діагностики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань в Україні свідчить про визнання проблеми на державному рівні та дає можливість вирішення питань своєчасного виявлення і лікування рідкісних захворювань, а також забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами.

Ключові слова: ендокринні орфанні захворювання, акромегалія, множинна ендокринна неоплазія.

У 1983 р. в США було прийнято законодавчий акт «Orphan Drug Act», завдяки якому вперше прозвучав термін «орфанні хвороби» та визначено 1 600 рідкісних хвороб невідомої етіології. Орфанними (від англійського

* 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: Lucenko_L_A@ukr.net

«orphan» — сирота, сирітський) названо захворювання, частота поширення яких не перевищує один випадок на 2 000 населення. На теперішній час Європейським комітетом експертів із рідкісних захворювань зареєстровано до 8 000 різних рідкісних захворювань, із них лише 250 орфанних захворювань мають свій шифр у Міжнародній класифікації хвороб.

Огляди

Вважається, що показник поширеності орфанних захворювань не є уніфікованим. У різних країнах/регіонах критерії «орфанності» захворювання відрізняються і їх частота може коливатися. Рівень розповсюдженості цих патологій може бути низьким в одному регіоні (чи популяції) та високим в іншому. Згідно даних офіційного веб-сайту Європейського Союзу в Європі будь-яке захворювання, що вражає менше 5 осіб на 10 000, вважається рідкісним [1]. У більшості ж випадків захворювання вважаються орфанними, коли вражає 1 людину на 100 000 і більше. У країнах Європейського Союзу на рідкісні захворювання страждає 6-8% населення, тобто від 27 до 36 мільйонів людей [1]. Розрахункова поширеність орфанних ендокринних захворювань коливається від 0,08 до 64 випадків на 100 000 осіб [2] (табл. 1).

Вік маніфестації орфанних захворювань може бути різним, більшість із них діагностують у ранньому віці. Враховуючи труднощі в діагностиці, встановлення правильного діагнозу може бути відтерміновано.

Близько 80% рідкісних захворювань є результатом генних та хромосомних мутацій, інші зумовлені мікроорганізмами (вірусами, бактеріями), алергічними агентами або факторами зовнішнього середовища. Для багатьох орфанних захворювань характерна поліорганна ураженість, яка потребує кваліфікованої допомоги лікарів різних спеціальностей.

Таким чином, труднощі в діагностиці, дороговартісне, специфічне та часто позитивне лікування, несприятливий прогноз, висока частота інвалідизації пацієнтів зумовлюють медико-соціальне значення орфанних захворювань.

За підтримки Європейського Союзу в Європі існує спеціальна програма, яка спрямована на вирішення різноманітних питань щодо діагностики, лікування та соціального забезпечення пацієнтів з орфанними захворюваннями. У 1997 р. Французьким національним інститутом охорони здоров'я та медичних досліджень (French National Institute for Health and Medical Research) було створено проект «Орфанет» (www.orpha.net). На сьогодні це консорціум із 40 країн, який об'єднує інформацію щодо орфанних захворювань практично у всіх країнах Європи. Згідно даних звіту проєкту «Орфанет», який опубліковано в травні

2019 р., загальна кількість реєстрів захворювань становила: 60 європейських, 80 регіональних, 58 інтернаціональних та 535 національних. Один реєстр існує в Україні — це реєстр пацієнтів зі спинальною м'язовою атрофією [2].

15.04.2014 р. прийнято Закон України № 1213-VII «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», яким визначено поняття «рідкісне (орфанне) захворювання» — це захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1:2000» [3].

27.10.2014 р. опубліковано Наказ МОЗ України № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» (зі змінами, внесеними згідно з Наказами МОЗ України № 919 від 30.12.2015 р., № 731 від 29.06.2017 р. і № 2664 від 24.12.2019 р.). У переліку вказано орфанні захворювання, що призводять до скорочення тривалості життя пацієнтів або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування. Таким чином, в Україні офіційно затверджено 302 нозології, які віднесено до рідкісних захворювань [4]. Серед орфанних захворювань вказано 61 рідкісну ендокринну хворобу (зокрема, розлади харчування та порушення обміну речовин), а також природжені вади розвитку, хромосомні аномалії та рідкісні новоутворення, у визначенні тактики ведення яких ендокринолог бере безпосередню участь [5] (табл. 2).

Деякі орфанні захворювання досить часто зустрічаються в практиці ендокринолога. Наприклад, частота виявлення пролактиноми в багатьох країнах Європейського Союзу складає 1/1600 осіб. Захворюванням страждають переважно жінки, особливо пременопаузального віку. Пролактинома складає 66% клінічно значущих випадків аденоми гіпофізу [6]. Лабораторні та інструментальні методи діагностики дають можливість встановити діагноз пролактиноми, провести диференційну діагностику, а наявність препаратів агоністів дофаміну — призначити коректне лікування.

У випадках підозри інших орфанних захворювань ситуація може бути інакшою. Наприклад, діагностика акромегалії не викликає

Таблиця 1. Розрахункова поширеність орфанних ендокринних захворювань
Table 1. Estimated prevalence of orphan endocrine diseases

ORPHA номер ORPHA number	Захворювання або група захворювань Disease or group of diseases	Розрахункова поширеність/ захворюваність [Estimated prevalence / incidence] (/100 000)	ORPHA номер ORPHA number	Захворювання або група захворювань Disease or group of diseases	Розрахункова поширеність/ захворюваність [Estimated prevalence / incidence] (/100 000)
963	Акромегалія Acromegaly	0.47 I	1332	Медулярна карцинома щитоподібної залози Medullary thyroid carcinoma	5.0 P *
99892	АКТГ-залежний синдром Кушинга ACTH-dependent Cushing syndrome	0.55 I	1332	Медулярна карцинома щитоподібної залози Medullary thyroid carcinoma	0.22 I *
85138	Хвороба Аддісона Addison disease	12.5 P *	652	Множинна ендокринна неоплазія, тип 1 Multiple endocrine neoplasia type 1	3.3 P *
1501	Адренкортикальна карцинома Adrenocortical carcinoma	0.75 P *	653	Множинна ендокринна неоплазія, тип 2 Multiple endocrine neoplasia type 2	2.9 P *
1501	Адренкортикальна карцинома Adrenocortical carcinoma	0.03 I *	877	Нейроендокринне утворення Neuroendocrine neoplasm	2.53 I *
418	Вроджена наднирникова гіперплазія Congenital adrenal hyperplasia	10.0 P *	97253	Нейроендокринна пухлина підшлункової залози Neuroendocrine tumor of pancreas	0.21 I *
418	Вроджена наднирникова гіперплазія Congenital adrenal hyperplasia	6.7 BP *	2965	Пролактинома Prolactinoma	
418	Вроджена наднирникова гіперплазія Congenital adrenal hyperplasia	13.35 I *	314769	Соматопролактинома Somatoprolactinoma	
54595	Краніофарінгеома Craniopharyngioma	2.0 P *	97283	Соматостатинома Somatostatinoma	0.0025 I *
54595	Краніофарінгеома Craniopharyngioma	1.0 I	100088	Карцинома щитоподібної залози Thyroid carcinoma	12.7 P
96253	Хвороба Кушинга Cushing disease	4.0 P *	100088	Карцинома щитоподібної залози Thyroid carcinoma	3.1 I
96253	Хвороба Кушинга Cushing disease	0.2 I *	95712	Ектопія щитоподібної залози Thyroid ectopia	14.3 P *
553	Синдром Кушинга Cushing syndrome	5.9 P	95720	Гіпоплазія щитоподібної залози Thyroid hypoplasia	3.5 P
553	Синдром Кушинга Cushing syndrome	0.15 I *	100087	Пухлина щитоподібної залози Thyroid tumor	3.2 I
189427	Синдром Кушинга внаслідок макронодулярної гіперплазії надниркових залоз Cushing syndrome due to macronodular adrenal hyperplasia	0.08 P *	182130	Пухлина ендокринних залоз Tumor of endocrine glands	64.0 P *
			182130	Пухлина ендокринних залоз Tumor of endocrine glands	3.75 I *

Примітка: * — європейські дані, P — поширеність, I — захворюваність, BP — поширеність у новонароджених
 Note: * — European data, P — prevalence, I — incidence, BP — prevalence in newborns.

великих труднощів на момент появи клінічних проявів. Лабораторні методики визначення інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), соматотропного гормону (СТГ) дозволяють діагностувати гіперсоматотропінемію, а магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпофізу — виявити соматотропіному [7].

На цей час в Україні офіційно зареєстровано 844 пацієнти з акромегалією, хоча розрахункова кількість пацієнтів з акромегалією в Україні може сягати приблизно 2 500. Більш точну цифру поширеності акромегалії спрогнозувати складно, до того ж, невідома кількість пацієнтів із недиагностованою

Огляди

Таблиця 2. Перелік найбільш поширених орфанних захворювань, які зареєстровані в Україні та потребують ендокринологічної допомоги [4]
Table 2. List of the most common orphan diseases that are registered in Ukraine and need endocrinological care [4]

Нозологія Nosology	МКХ-10	Нозологія Nosology	МКХ-10
Гіперінсулінізм Hyperinsulinism	E16.1	Карликовість, не класифікована в інших рубриках, тип Ларона (синдром Ларона) Dwarfism, not heading classified, Laron type (Laron syndrome)	E34.3
Псевдогіпопаратиреоз Pseudohypoparathyroidism	E20.1	Цукровий діабет новонароджених Neonatal diabetes mellitus	P70.2
Гіпопаратиреоз, інші форми гіпопаратиреозу Hypoparathyroidism, other forms of hypoparathyroidism	E20.8	Інсулінонезалежний цукровий діабет без ускладнень (діабет зрілого віку в молодих людей) Type 2 diabetes mellitus without complications	E11.9
Акромегалія і гіпофізарний гігантизм Acromegaly and pituitary gigantism	E22.0	(Maturity onset diabetes of the young (MODY))	
Передчасне статеве дозрівання центрального походження Central precocious puberty	E22.8	Ахондрогенезія Achondrogenesis	Q77.0
Гіпопітуїтаризм Hypopituitarism	E23.0	Ахондроплазія, гіпохондроплазія Achondroplasia, hypochondroplasia	Q77.4
Діабет нецукровий Diabetes insipidus	E23.2	Спондилоепіфізарна дисплазія Spondyloepiphyseal dysplasia	Q77.7
Хвороба (Іценка -) Кушинга гіпофізарного походження Cushing's disease	E 24.0	Незавершений остеогенез Osteogenesis imperfecta	Q78.0
Ектопічний АКТГ синдром Ectopic ACTH syndrome	E 24.3	Нейрофіброматоз (незлоякісний) Neurofibromatosis (non-cancerous)	Q85.0
Природжені адреногенітальні порушення, пов'язані з ферментною недостатністю Congenital adrenogenital disorders associated with enzyme deficiency	E25.0	Синдроми природжених вад, що проявляються переважно карликовістю Syndromes of congenital malformations, manifested mainly by dwarfism	Q87.1
Первинна недостатність кіркової речовини надниркових залоз, Primary adrenal insufficiency	E27.1, E27.2	Синдром Рассела — Сільвера, Синдром Прадера — Віллі Russell-Silver syndrome, Prader-Willi syndrome	
Адреналовий криз Adrenal crisis		Синдром Тернера (синдром Шерешевського — Тернера) Turner syndrome (Shereshevsky — Turner syndrome)	Q96.0-96.4, Q96.8, Q96.9
Гіпофункція яєчок, Male hypogonadism	E29.1, E34.5	Гіперпролактинемія (пролактинома) Hyperprolactinemia (prolactinoma)	D35.2 E22.1
Синдром андрогенної резистентності, тестикулярна фемінізація (синдром) Androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome		Краніофарингіома Craniopharyngioma	D44
Передчасне статеве дозрівання Precocious puberty	E30.1	Злоякісне новоутворення підшлункової залози Pancreatic adenocarcinoma	C25
Автоімунна полігландулярна недостатність (автоімунний полігландулярний синдром, тип I) Autoimmune polyglandular insufficiency (Autoimmune polyglandular syndrome type 1)	E31.0	Злоякісне новоутворення яєчка Testis adenocarcinoma	C62
		Злоякісне новоутворення щитоподібної залози Thyroid carcinoma	C73
		Злоякісне новоутворення наднирника Adrenal cancer	C74

акромегалією. З лікуванням акромегалії в Україні ще складніше, чим зі статистикою, оскільки препарати, що використовуються для корекції гіперсоматотропіємії дорого-вартісні та потребують позитивного призначення. Багато пацієнтів зі встановленим діагнозом не забезпечені медикаментозними препаратами, що призводить до подальшого

прогресування захворювання. І це на тлі того, що у світову клінічну практику впроваджені ціла низка фармакологічних засобів (аналоги соматостатину, антагоністи рецепторів гормону росту та дофамінових рецепторів), які дозволяють значно підвищити ефективність комбінованого лікування аденом гіпофізу.

За останні десятиліття в багатьох країнах світу було створено або створюються національні реєстри пацієнтів із різними соціальними значущими захворюваннями, включаючи акромегалію, що дає можливість планувати та забезпечувати пацієнтів необхідними препаратами. Опубліковані дані бельгійських, британських, фінських, іспанських та інших національних реєстрів пацієнтів з акромегалією [8-11]. Низка інших європейських країн ініціювали створення цих національних реєстрів. На жаль, в Україні до сьогодні реєстр пацієнтів з акромегалією не створено, що призводить до зниження якості життя та розвитку ускладнень.

Наводимо клінічний випадок діагностики та тактики ведення пацієнтки з акромегалією.

Пацієнтка К, 1962 р.н., у червні 2020 р. звернулася на консультацію зі скаргами на періодичний головний біль, виражену слабкість, підвищену втомлюваність, незначну (2 кг за 6 міс.) втрату ваги.

Вважає себе хворою з 2016 р., коли почала відмічати зміну рис обличчя (збільшення хрящів носа та вушних раковин), збільшення розмірів кистей та стоп (за рік змінила кілька розмірів взуття), періодичний головний біль. У травні 2017 р. звернулася з цими скаргами до ендокринолога, який порекомендував лабораторне обстеження та проведення МРТ гіпофізу. За результатами лабораторного обстеження виявлено гіперсоматотропінемію (СТГ — 16,2 нг/мл (референтні значення (рз): 0,01-3,607 нг/мл), ІФР-1-628 нг/мл (рз: 36-200 нг/мл), пролактин — 9,4 нг/мл (рз: 2,8-29,2 нг/мл).

При прицільній МРТ гіпофізу: розташування турецького сідла звичайне, його порожнина асиметрично розширена, краї дна та стінок чітко відмежовані від оточуючих тканин. Гіпофіз збільшений, розмірами 15,5×19,0×9,6 мм; диференціація долей збережена. Нейрогіпофіз без видимих змін. Структура аденогіпофізу на нативних зображеннях неоднорідна за рахунок наявності в правих відділах патологічного об'ємного утворення загальними умовними розмірами 12,0×12,7×8,6 мм, що має дещо неоднорідний ізоінтенсивний магнітно-резонансний сигнал на T2WI та помірно гіпоінтенсивний магнітно-резонансний сигнал на T1WI. Під час проведення динамічного дослідження з в/в болюсним введенням

контрастної речовини вказане утворення має ознаки уповільненого та значно зниженого накопичення контрасту зі збереженням на відтермінованих зображеннях, що характерно для аденоми. Латеральний контур аденоми досягає медіального контуру інтракавернозного сегмента внутрішньої сонної артерії праворуч, але ознак компресії артерії та інвазії процесу в кавернозний синус не виявлено. Медіальний контур аденоми пролабує в супраселлярну цистерну, стебло гіпофізу деформоване, із девіацією ліворуч. Без відхилень від норми визначаються області перехресту зорових нервів та надсідлової цистерни підоболонкового простору, заповненого спинномозковою рідиною. Кавернозний синус і кавернозний відділ внутрішньої сонної артерії без видимих змін. Прилеглі відділи головного мозку не змінені.

Проведено додаткові діагностичні дослідження:

Аналіз крові: тиреотропний гормон — 1,34 мОд/л (рз: 0,4-4,0 мОд/л), тироксин вільний — 1,42 нг/дл (рз: 0,89-1,76 нг/дл), пролактин — 16,5 нг/мл (рз: 2,8-29,2 нг/мл).

Загальний аналіз крові: еритроцити — $4,44 \times 10^{12}/л$ (рз: $(3,9-5,2) \times 10^{12}/л$), гемоглобін — 139 г/л (рз: 120-156 г/л), гематокрит — 37,1 (рз: 35,5-45,5), тромбоцити — $215 \times 10^9/л$ (рз: $(166-389) \times 10^9/л$), лейкоцити — $3,2 \times 10^9/л$ (рз: $(3,9-10,2) \times 10^9/л$), швидкість осідання еритроцитів — 10 мм/год (рз: <15 мм/год).

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 69,3 г/л (рз: 65-86 г/л), сечовина — 3,4 ммоль/л (рз: 2,1-8,2 ммоль/л), креатинін — 112 мкмоль/л (рз: 71-115 мкмоль/л), холестерин загальний — 4,61 ммоль/л (рз: <5 ммоль/л), білірубін загальний — 20,0 мкмоль/л (рз: 0-21 мкмоль/л), АЛАТ — 12,8 Од/л (рз: 0-45 Од/л), АсАТ — 14,9 Од/л (рз: 0-40 Од/л), глюкоза — 4,8 ммоль/л (рз: 4,1-6,0 ммоль/л).

Електрокардіограма: синусова аритмія зі схильністю до сповільнення частоти серцевих скорочень; електрична вісь серця відхилена вліво; порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса; помірні зміни міокарда; не виключена гіпертрофія лівого шлуночка.

Рентгенографія органів грудної клітки: інфільтративно-вогнищевої патології не виявлено.

Дослідження функції зовнішнього дихання: нормальна спірометрія.

Огляди

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози: залоза розташована в типовому місці, збільшена за рахунок обох долей. В обох долях визначаються утворення: у правій долі — множинні розмірами від 4 до 11 мм, у лівій долі — 4, розмірами від 5 до 12 мм, правильної форми, із чіткими межами. Тканина утворень ізоехогенна. Ехоструктура неоднорідна за рахунок ділянок кістоподібної дегенерації. Інша тканина залози помірно гіпоехогенна. Ехоструктура неоднорідна за рахунок наявності множинних дрібних анехогенних включень. Регіонарні лімфатичні вузли не візуалізуються. Сумарний об'єм за методом Вупп — 18,89 см³; права доля — 9,61 см³, ліва доля — 9,28 см³. Висновок: ехографічна картина змішаного зоба II ступеня.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: ознаки хронічного холециститу і хронічного панкреатиту.

На підставі результатів лабораторних та інструментальних досліджень встановлено клінічний діагноз: ендосупраселлярна СТГ-продукуюча аденома гіпофіза; синдром акромегалії; змішаний зоб II ступеня; еутиреоз.

Зважаючи на наявність об'ємного утворення, з найбільшою вірогідністю аденоми гіпофіза (соматотропіноми), та враховуючи результати обстеження, пацієнтка скерована на консультацію до нейрохірурга. 8.08.17 р. проведено трансназальне трансфеноїдальне ендосупраселлярне видалення аденоми гіпофіза. Патогістологічний висновок: морфологічна картина відповідає ацидофільній аденомі гіпофіза. Післяопераційний період — без особливостей. Медикаментозне лікування не призначено.

Через 3 міс. після оперативного втручання пацієнтка пройшла контрольне обстеження. Результати лабораторних досліджень: СТГ — 0,4 нг/мл (рз: 0,01-3,607 нг/мл), ІФР-1 — 204 нг/мл (рз: 36-200 нг/мл), тиреотропний гормон — 0,9 мОд/л (рз: 0,4-4,0 мОд/л), тироксин вільний — 0,8 нг/дл (рз: 0,89-1,76 нг/дл), пролактин — 5,4 нг/мл (рз: 2,8-29,2 нг/мл), кортизол — 8,6 мкг/дл (рз: 4,3-22,4 мкг/дл).

МРТ гіпофізу: турецьке сідло сплюснене, розміри в межах норми. Патологічних об'ємних утворень у гіпофізарній зоні не виявлено. Гіпофіз розташований на дні турецького сідла, злегка деформований. Розміри гіпофіза 3,8×12,0×10 мм. Воронка злегка відхилена

вліво. Надселлярна група цистерн без особливостей. Хіазма не змінена. Параселлярні структури без особливостей. Висновок: стан після трансназальної трансфеноїдальної аденомектомії ендосупраселлярної аденоми гіпофізу. З метою терапії вторинного гіпотиреозу призначено L-тироксин у дозі 50 мкг на добу.

Восени 2019 р. пацієнтка почала відмічати повернення симптомів — головний біль, збільшення розмірів стоп, виражену слабкість і підвищену втомлюваність на фоні прийому L-тироксину в дозі 50 мкг на добу. При лабораторному дослідженні: СТГ — 3,3 нг/мл (рз: 0,01-3,607 нг/мл), ІФР-1-288,4 нг/мл (рз: 36-200 нг/мл), тиреотропний гормон — 0,6 мОд/л (рз: 0,4-4,0 мОд/л), тироксин вільний — 1,2 нг/дл (рз: 0,89-1,76 нг/дл), пролактин — 6,2 нг/мл (рз: 2,8-29,2 нг/мл), кортизол — 5,1 мкг/дл (рз: 4,3-22,4 мкг/дл).

При проведенні МРТ головного мозку виявлено ознаки рецидиву аденоми гіпофізу: у селлярній ділянці візуалізується утворення неправильної форми 7×4×6 мм. У січні 2020 р. пацієнтці проведено повторне трансназальне трансфеноїдальне видалення аденоми гіпофізу. Операція та післяопераційний період — без особливостей. Пацієнтка продовжувала приймати L-тироксин у дозі 50 мкг на добу.

У зв'язку з епідеміологічною ситуацією контрольне обстеження пацієнтка пройшла в червні 2020 р. та звернулася за консультацією в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Об'єктивний статус: Ріст — 167 см, вага — 84 кг, індекс маси тіла — 30,1 м²/кг.

Тілобудова нормостенічна. Шкіра помірно вологості. Язик вологий, збільшений в розмірах, із відбитками зубів. Кістково-суглобовий апарат: збільшені лобні горби, вилицеві дуги, прогнатизм, діастема на верхній та нижній щелепах, збільшені ступні та кисті. Дифузний зоб II ступеня, неоднорідна. Дихання везикулярне. Тони серця звучні. Частота серцевих скорочень — 88 уд/хв. Артеріальний тиск — 130/80 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Очні симптоми негативні; екзофтальм відсутній.

Результати лабораторних досліджень: СТГ — 5,09 нг/мл (рз: 0,01-3,607 нг/мл), ІФР-1-465,7 нг/мл (рз: 36-200 нг/мл), тиреотропний гормон — 0,4 мОд/л (рз: 0,4-4,0 мОд/л),

тироксин вільний — 0,98 нг/дл (рз: 0,89-1,76 нг/дл), пролактин — 5,1 нг/мл (рз: 2,8-29,2 нг/мл), кортизол — 6,0 мкг/дл (рз: 4,3-22,4 мкг/дл), глікований гемоглобін — 5,4% (рз: 4,0-5,6%), глюкоза — 4,93 ммоль/л (рз: 4,1-6,0 ммоль/л). Аналіз добової сечі на кортизол — 64 мкг/добу (рз: 58-403 мкг/добу).

Консультація невропатолога: дисциркуляторна енцефалопатія II стадія, астено-невротичний, цефалгічний, вестибуло-атаксічний синдроми. Розповсюджений остеохондроз хребта.

Консультація окуліста: ангіопатія сітківки обох очей.

Консультація гінеколога: менопауза.

Консультація кардіолога: ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги 2 функціональний клас; атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти; гіпертонічна хвороба 2 стадія, 2 ступінь, ризик 3 (високий); серцева недостатність I стадія.

Діагноз: Рецидив аденоми гіпофіза (соматотропіноми). Акремегалія, пухлинна стадія, активна форма. Стан після повторних операцій з приводу аденоми гіпофіза (2017 р., 2020 р.). Післяопераційний гіпопітуїтаризм: вторинний гіпотиреоз у стані медикаментозної компенсації. Змішаний зоб II ступеня. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги 2 функціональний клас. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба 2 стадія, 2 ступінь, ризик 3 (високий). Серцева недостатність I стадія. Дисциркуляторна енцефалопатія II стадія, астено-невротичний, цефалгічний, вестибуло-атаксічний синдроми. Розповсюджений остеохондроз хребта. Хронічний холецистит у стадії ремісії. Хронічний панкреатит у стадії ремісії.

Враховуючи прогресування хвороби і збереження гіперсоматотропінемії, пацієнтці рекомендовано лікування аналогами соматостатину. Проведено 3-денний тест з аналогом соматостатину короткої дії (октреотид 1,0 мл підшкірно 3 рази на добу) з подальшим контрольним визначенням рівнів СТГ та ІФР-1. Враховуючи позитивний результат 3-денного тесту з октреотидом (зниження рівня ІФР-1 з 465,7 до 267,0 нг/мл (рз: 36-200 нг/мл) на тлі визначення з 10-денним інтервалом), пацієнтці рекомендована тривала супресивна терапія пролонгованим аналогом соматостатину (ланреотид) — 120 мг підшкірно 1 раз на

28 днів під контролем СТГ та ІФР-1. Також рекомендовано продовжити прийом тироксину в дозі 50 мкг на добу.

Не менш складною є ситуація за орфанних спадкових синдромів поєданого пухлинного ураження різних ендокринних залоз — множинних ендокринних неоплазіях (МЕН, поліендокринопатії). Виділяють наступні форми таких синдромів: МЕН1, МЕН2А (4 варіанти), МЕН2В, МЕН4, хвороба фон Гіппеля-Ліндау (ХФГЛ), нейрофіброматоз 1 типу, комплекс Карнея та синдром МакК'юна-Олбрайта.

МЕН 1 типу (МЕН1) — ендокринний пухлинний синдром, викликаний інактивуючими мутаціями пухлинного гена-супресора *MEN1* у 11q13 локусі. Успадковується автосомно-домінантно, але також може виникати спорадично (без сімейного анамнезу) як результат нових мутацій. МЕН1 характеризується комбінацією паратиреоїдних пухлин, пухлин острівцевих клітин підшлункової залози і пухлин аденогіпофізу. Більшість МЕН1 пухлин — неагресивні і багато з них мають тривалий повільно прогресуючий розвиток, залишаючись безсимптомними роками. Але пацієнти з нелікованим МЕН1 мають зменшену тривалість життя з 50% вірогідністю смерті до 50 років [12].

Первинний гіперпаратиреоз внаслідок гіперплазії і/або аденоми прищитоподібних залоз — найбільш частий прояв МЕН1 і виникає в близько 90% пацієнтів [13]. Первинний гіперпаратиреоз за МЕН1 має тривалий безсимптомний перебіг і зазвичай діагностується як випадкова знахідка підвищеного рівня паратгормону в плазмі пацієнтів із гіперкальціємією, і, у деяких випадках, із нормокальціємією. Клінічні прояви можуть включати гіперкальціємію, нефролітіаз і порушення будови кісткової тканини (генералізована фіброзна остео дистрофія). Первинний гіперпаратиреоз у складі МЕН1 відрізняється від не-МЕН1 первинного гіперпаратиреозу наступним [14]:

- молодший вік початку захворювання (20-25 років),
- залученість кількох прищитоподібних залоз,
- високий рівень рецидиву гіперкальціємії після паратиреоїдектомії (50% через 8-12 років після оперативного втручання).

Другим за частотою (30-80% пацієнтів) серед МЕН1 є пухлини острівцевих клітин

Огляди

підшлункової залози, які можуть бути представлені наступними варіантами [12]:

- гастриноми,
- інсуліноми,
- глюкагономи,
- вазоактивні інтестинальні поліпептидами,
- панкреатичні поліпептидами (ППоми).

Для цих пухлин характерна мультицентричність і здатність проходити злоякісне переродження. Найчастіше пухлини підшлункової залози в складі МЕН1 є гормонально-неактивними. Вони або не виділяють гормони, або виділяють гормонально-неактивні пептиди, такі як панкреатична поліпептидаза, хромогранін А, нейротензин, нейроспецифічна енолаза або грелін. Гормонально-неактивні пухлини підшлункової залози, особливо малого розміру (<2 см), важко діагностувати стандартними візуалізаційними методами. В таких випадках є ефективним чутливий радіологічний скринінг. Вчасна діагностика цих пухлин дуже важлива, тому що до віку 80 років пенетрантність панкреатичних пухлин складає більше 80%, а найбільш частою причиною смертності, пов'язаної з МЕН1, є метастатичне ураження [15, 16].

Гастриноми — найбільш часті серед гормонально-активних панкреатичних нейроендокринних пухлин і виникають у 40-55% пацієнтів [16]. Розвитку гастрином передують багатофокусна гіперплазія гастрин-продукуючих клітин. Порівняно з не-МЕН1 гастриномами при синдромі Золінгера-Еллісона або при МЕН1 часто невеликого розміру (<0,5 см), мультицентричні і локалізовані у дванадцятипалій кишці, зменшуючи вірогідність успішного хірургічного лікування. Близько 20-30% пацієнтів із синдромом Золінгера-Еллісона мають МЕН1. Серед пацієнтів із МЕН1, синдром Золінгера-Еллісона зустрічається тільки в пацієнтів із первинним гіперпаратиреозом [12]. Тривалий перебіг МЕН1 і синдрому Золінгера-Еллісона може призвести до розвитку карциноїдних пухлин шлунка, зокрема, високоагресивних [18].

Інсуліноми займають друге місце по частоті серед гормонально-активних панкреатичних нейроендокринних пухлин за МЕН1. Вони діагностуються в молодому віці (<35 років) у близько 10-30% пацієнтів. Інсуліноми при МЕН1 можуть маніфестувати як одиничні

макроаденоми підшлункової залози (>2 см) або, частіше, як множинні мікроаденоми (<2 см), розкидані по всій підшлунковій залозі [19]. Інсуліноми можуть бути мультицентричними і метастазувати в регіонарні лімфовузли або печінку [12].

Глюкагономи в пацієнтів із МЕН1 виникають рідко (<3% випадків) і можуть протікати без змін вуглеводного обміну або з гіперглікемією. У деяких пацієнтів спостерігається типове ураження шкіри, відоме як некролітична мігруюча еритема. Іншими симптомами можуть бути: анемія, стоматит, втрата ваги, але часто вони відсутні.

У менше 1% пацієнтів із МЕН1 у підшлунковій залозі виникають вазоактивні інтестинальні поліпептидами — пухлини, які секретують панкреатичний поліпептид або гормон росту [12].

МЕН1-асоційовані пухлини аденогіпофізу найбільш часто секретують пролактин (60%) і гормон росту (25%). Менше ніж 5% пухлин секретують кортикотропін, інші пухлини — гормонально-неактивні [12]. Порівняно з не-МЕН1 пухлинами аденогіпофізу, МЕН1 пухлини аденогіпофізу є більшими за розміром (макроаденоми) і більш агресивними, з більшим рівнем інфільтрації пухлинних клітин у нормальну тканину аденогіпофізу. МЕН1-асоційовані пухлини аденогіпофізу важче піддаються лікуванню. Водночас вираженої гістологічної різниці між МЕН1 і не-МЕН1 пухлинами аденогіпофізу немає [20].

Також у пацієнтів із МЕН1 можуть виникати карциноїдні пухлини в бронхах, шлунково-кишковому тракті, підшлунковій залозі та тимусі. Карциноїд тимусу, асоційований із МЕН1, часто гормонально-неактивний і високоагресивний [21]. Карциноїди можуть активно секретувати серотонін, соматостатин, кортикотропін і гормон росту.

Для МЕН1 характерні шкірні прояви: підшкірні ліпоми виявляються в третини пацієнтів із МЕН1. Ці новоутворення мають втрату гетерозиготності в сегменті 11q12-12 і асоційовані з дефективним функціонуванням глобулярного протеїна. Ліпоми за МЕН1 можуть бути ретроперитонеальними, вісцеральними або плевральними. Наявність ангіофібром і колагеном на обличчі може дозволити досимптомне встановлення діагнозу МЕН1 у родичів пацієнта з встановленим діагнозом [12].

Пухлини надниркових залоз виникають у 20-40% пацієнтів із МЕН1. Ці пухлини, як правило, доброякісні і представлені гормонально-неактивними кортикальними аденомами або дифузною або нодулярною гіперплазією [22, 23]. Адренкортикальні карциноми при МЕН1 зустрічаються рідко.

Аденома щитоподібної залози зустрічається в 5-30% пацієнтів і не має специфічних ознак, пов'язаних із МЕН1.

Зустрічаються менінгіоми та інші пухлини центральної нервової системи.

Нейроендокринна пухлина тимуса становить рідкісний (3,7% пацієнтів із МЕН1), але фатальний компонент МЕН1, на рахунок якого майже 20% МЕН1-асоційованої смертності [24].

Ген, який відповідає за розвиток МЕН1 локалізований у сегменті 11q13 і кодує білок менін. Менін задіяний у регуляції транскрипції і геномної стабільності. Втрата гетерозиготності цієї ділянки асоційована з МЕН1 — це дає підстави вважати, що ген має пухлинно-супресорну функцію. Пацієнти успадковують одну мутовану копію гена і їм залишається отримати соматичну мутацію другої копії для розвитку пухлини. МЕН1 — автосомно-домінантне захворювання, але також виникають спорадичні мутації. Ідентифікація і генетична характеристика причинного гена відкрила можливість генетичного тестування і ранньої діагностики захворювання. Аналіз послідовності в гені *MEN1* для виявлення мутацій забезпечує найточніше підтвердження статусу носія гена. З розвитком нових технологій, таких як мультиплексна ампліфікація лігованих зондів, були відкриті нові мутації в гені *MEN1*, що підвищує чутливість генетичного аналізу. У минулому генетичне тестування не знаходило мутації *MEN1* у 10-30% пацієнтів, в яких були клінічні критерії для діагнозу МЕН1 (наявність щонайменше двох МЕН1-асоційованих пухлин: первинний гіперпаратиреоз, дуоденопанкреатичні нейроендокринні пухлини і пухлини аденогіпофізу) [25]. Таких пацієнтів називають фенокопіями. Наявність фенокопії передбачається при негативному тесті *MEN1* за послідовністю, генною дозою і аналізом гаплотипу 11q13. Фенокопії нараховують до 5% МЕН1-подібних випадків, у більшості випадків пов'язані з захворюваннями прищитоподібних залоз і аденогіпофіза [26].

Відповідно до даних рандомізованих досліджень частота МЕН1 становить від 1 випадку на 10 000 чол. до 1 випадку на 100 000 чол. [12, 27]. Характерне формування географічних кластерів як наслідок ефекту засновників (у популяційній генетиці — явище втрати генетичної мінливості при формуванні нової популяції невеликою кількістю людей із більшого числа населення) [28]. Ген *MEN1* має високу пенетрантність. До віку 20 років ген пенетрантний у 50% і до віку 40 років пенетрантний у 95%. Не було ідентифіковано випадків типових ознак, асоційованих зі статусом носія гена *MEN1* у пацієнтів, молодше 5 років; таким чином, ген не пенетрантний до цього віку [12, 13].

Тактика лікування при МЕН1 залежить від наявних ендокринопатій та стратифікації ризиків. Основним методом лікування пацієнтів із МЕН1 є хірургічне видалення пухлин, у низці випадків показані превентивні втручання [27].

Неліковані пацієнти з МЕН1 мають знижену тривалість життя з 50% вірогідністю смерті до 50 років. Причини смерті пов'язані зі злоякісними пухлинами або наслідками ендокринних порушень [12]. Злоякісні нейроендокринні пухлини підшлункової залози або карциноїдні пухлини тимусу пов'язані зі зростанням ризику смерті в пацієнтів із МЕН1. Близько 70% пацієнтів із МЕН1 помирають від причин, які прямо пов'язані з МЕН1 [17].

Синдром множинної ендокринної неоплазії 2 типу (МЕН2) — спадкове захворювання, яке характеризується розвитком медулярної карциноми щитоподібної залози, пухлин прищитоподібних залоз і феохромоцитом. МЕН2 виникає внаслідок мутацій у *RET*-протоонкогені і передається автосомно-домінантно.

Є два МЕН2 синдроми: МЕН2А і МЕН2В (раніше мав назву МЕН3).

МЕН2А далі класифікується на 4 варіанти, відповідно до наявності його складових. Класичний МЕН2А характеризується медулярною карциномою щитоподібної залози, первинним гіперпаратиреозом і феохромоцитомою. Три додаткові варіанти складають: МЕН2А з вузликосим амілоїдозом шкіри, МЕН2А з хворобою Гіршпрунга і сімейна медулярна карцинома, яка діагностується, коли в пацієнта є патологічний

Огляди

RET геном і медулярна карцинома, але в сімейному анамнезі відсутні феохромоцитома або гіперпаратиреоз [30].

МЕН2В менш частий, ніж МЕН2А, і нараховує 5% випадків МЕН2. Він характеризується більш агресивною медулярною карциномою (яка виникає в 100% випадків), феохромоцитомою (50%), мукозними невромами (95%-98%) і гангліоневромами (40%). Гіперпаратиреоз відсутній. До того ж, майже в усіх пацієнтів виявляється марфаноїдна тілобудова: високе піднебіння, ліквовидна деформація грудної клітки, високе склепіння стоп, сколіоз, виступаючі губи. Часто виникають невроми на повіках, кон'юнктиві, слизовій носа і гортані, язику і губах [31].

Медулярна карцинома розвивається фактично в усіх пацієнтів із МЕН2. Найчастіше це перший прояв синдрому, який виникає впродовж першої-третьої декади життя. У пацієнтів із МЕН2А медулярна карцинома, як правило, двостороння (на відміну від спорадичної медулярної карциноми, яка є односторонньою) і багаточисельна, її розвитку передують гіперплазія С-клітин [32].

Обґрунтування генотип-фенотипової кореляції спадкової медулярної карциноми може скерувати розвиток індивідуального підходу до оцінки і контролю ризиків у дітей-носіїв генотипу. Для довгострокового попередження розвитку медулярної карциноми в пацієнтів із МЕН2 є ефективною рання тотальна тиреоїдектомія [33, 34, 35].

Феохромоцитоми присутні в близько половини МЕН2А пацієнтів. Вони двосторонні в 60-80% випадків, у той час як спорадичні феохромоцитоми двосторонні в 10%. Феохромоцитоми діагностуються одночасно з медулярною карциномою або через декілька років. Феохромоцитоми в складі МЕН2А майже завжди доброякісні, але вони можуть спричинити загрозливі для життя гіпертонічні кризи або напади аритмії.

Гіперпаратиреоз присутній у близько половини пацієнтів із МЕН2А, але виявляється рідше ніж феохромоцитоми. Найчастіше проявляється в пацієнтів після 30 років. Гістологічно прищитоподібні залози при МЕН2А складаються з гіперплазованих головних клітин і ця гіперплазія є асиметричною відносно розмірів прищитоподібної залози.

Спостерігається підвищена частота додаткових прищитоподібних залоз [36]. Персистуючий або рецидивуючий гіперпаратиреоз не характерний для МЕН2А на відміну від пацієнтів із МЕН1.

МЕН2 спричиняють мутації в трансмембранному протоонкогені *RET*, які локалізуються в 10q11.21. Функція білка, закодованого *RET*, залишається невизначеною, але відомо, що він є важливим під час ембріонального розвитку нервової системи кишечника і нирок. *RET* складається з 3 доменів, включаючи домен цистеїнвмісного позаклітинного рецептора, гідрофобний трансмембранний домен і внутрішньоклітинний тирозинкіназний каталітичний домен [37, 38].

Позаклітинний домен взаємодіє з одним із чотирьох лігандів, відомих сьогодні. Ці ліганди — гліальна клітинна лінія — похідне нейротропного фактора (гліальний нейротрофічний фактор), нейротурин, персефін і артемін — також взаємодіють з одним із чотирьох рецепторів сімейства рецепторів гліального нейротрофічного фактора — альфа-сімейством. Гліальний нейротрофічний фактор відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні шляхів, задіяних у нейрогенезі нервової системи кишечника і нирковому органогенезі. Тирозинкіназний каталітичний центр знаходиться у внутрішньоклітинному домені і викликає низхідні сигнальні впливи через різні молекули — вторинні месенджери [39].

Точкові мутації, асоційовані з МЕН2А і її підтипом сімейною медулярною карциномою ідентифіковані в екзонах 10 і 11. Доведена генотипно-фенотипна кореляція. Класична МЕН2А асоційована з міссенс-мутацією зародкової лінії в кодонах 609, 611, 618 або 620 екзону 10 або кодону 634 екзону 11 у *RET*-протоонкогені. МЕН2А з вузликовим амілоїдозом шкіри майже завжди асоційована з мутацією кодону 634, у той час, коли пацієнти з МЕН2А і хворобою Гіршпрунга типово мають мутації в екзоні 10 *RET* [40].

Є дані, що пацієнти з мутацією в кодоні А883F мають більш латентний розвиток захворювання порівняно з носіями М918Т із більш пізньою маніфестацією феохромоцитом [41].

Близько 75% випадків МЕН2В спорадичні і пацієнти мають *RET*-мутації *de novo*, у той час як 25% випадків виникають у родині із

проявами МЕН2В у минулому або в даний час. Майже 95% пацієнтів із МЕН2В мають мутацію зародкової лінії *RET* у екзоні 16 (кодон М918Т) і менше ніж 5% мають мутацію зародкової лінії *RET* у екзоні 15 (кодон А883F) [30].

Загальна частота МЕН2 складає 1 випадок на 30 000-50 000 чол. [42, 43].

Найбільш частими видами МЕН2 є: МЕН2А, МЕН2А з сімейною медулярною карциномою і МЕН2В.

Серед пацієнтів МЕН2А з мутацією гена *RET* захворювання виявляється: до 50 років – у 50%, і до 70 років – у 70%. Медулярна карцинома в пацієнтів із МЕН2В зустрічається в ранньому дитячому віці.

Лікування МЕН2 – хірургічне. До проведення паратиреоїдектомії або тиреоїдектомії обов'язково потрібно виключити феохромоцитому. Якщо феохромоцитому діагностована, втручання з її приводу проводиться першочергово з огляду на можливу гемодинамічну нестабільність [44, 45]. При метастатичних ураженнях можуть бути застосовані інгібітори тирозинкінази.

При МЕН2 раннє лікування медулярної карциноми щитоподібної залози може запобігти смерті, а ретельний моніторинг феохромоцитомі може зменшити ризик гіпертензивних кризів. Враховуючи, що пенетрантність медулярної карциноми при МЕН2 складає близько 100%, у пацієнтів із високим ризиком мутацій *RET* профілактична тиреоїдектомія показана в немовлячому віці, а в дітей із виявленими мутаціями *RET* – до 5-річного віку [46, 47].

МЕН4 має клінічні прояви подібні до МЕН1, але викликана мутаціями в іншому гені. Найбільш типовим проявом МЕН4 є гіперпаратиреоз, на другому місці – пухлини аденогіпофізу. Ризик розвитку панкреатичних нейроендокринних пухлин у пацієнтів із МЕН4 значно нижчий ніж у пацієнтів із МЕН1 [48].

При МЕН4 виникають мутації в гені циклін-залежного інгібітора кінази (*CDKN1B*). Цей ген відповідає за синтез білка p27. Як і мєнін (який кодується геном *MEN1*), p27 – пухлинний супресор, що допомагає контролювати ріст і ділення клітин. Мутації в гені *CDKN1B* зменшують кількість функціонуючого p27, що призводить до безконтрольного росту і розмноження клітин. Таке некероване ділення

клітин може призвести до розвитку пухлин в ендокринних залозах та інших тканинах.

Задokumentовано 12 підтверджених випадків МЕН4; за розрахунковими даними її частота в загальній популяції може становити менше 1 випадку на 1 млн чол.

Хвороба фон Гіппеля-Ліндау (ФГЛ) – рідкісне генетичне захворювання, яке характеризується вісцеральними кістами і доброякісними пухлинами в багатьох органах, які мають потенціал до злоякісного переродження. Клінічні прояви хвороби ФГЛ включають розвиток гемангіом сітківки та центральної нервової системи, феохромоцитом, множинних кіст у підшлунковій залозі та нирках і підвищений ризик трансформації ниркових кіст у рак нирки [49, 50]. Широкий діапазон віку і різноманітність форм, у яких проявляється хвороба ФГЛ, ускладнює діагностику і лікування уражених пацієнтів, а також їх родичів. Гемангіоми сітківки діагностуються в 50% пацієнтів із хворобою ФГЛ. Пухлини центральної нервової системи та інших органів виникають у 25% пацієнтів із хворобою ФГЛ. Пацієнти з хворобою ФГЛ мають підвищений ризик розвитку феохромоцитом, які можуть бути двосторонніми. Феохромоцитомі виникають у 10-50% пацієнтів із хворобою ФГЛ, залежно від субтипу, обумовленого видом мутації в причинному гені. Більшість (70% випадків) панкреатичних уражень є простими кістами і зрідка бувають із клінічними проявами або перероджуються в злоякісні пухлини.

Хвороба ФГЛ успадковується автосомно-домінантно. Нові мутації виникають у близько 1:4,4 мільйони новонароджених і складає 20% випадків. Загальна частота хвороби ФГЛ у світі складає 1:32000 новонароджених, у США – 1:36000 новонароджених. Вік встановлення діагнозу коливається від раннього дитячого до 60-70 років і в середньому складає 26 років [51].

Ген фон Гіппеля-Ліндау розміщений на короткому плечі 3 хромосоми (3p25.3) і кодує широко експресовану іРНК, яка у свою чергу кодує 3 екзони з альтернативним сплайсингом [52]. У результаті два синтезовані білки фон Гіппеля-Ліндау, 30кДа форма (30p) і 19 кДа форма (p19), складають човниковий механізм між ядром та цитоплазмою, де вони утворюють комплекси з іншими білками. Ці

Огляди

білкові комплекси мають багато функцій: регуляція старіння, кисне-чутливий шлях, мікротубулярна стабільність і орієнтація, формування війок, цитокінова сигнальна система, збирання колагену IV типу в позаклітинному матриксі, регуляція збирання нормального позаклітинного фібронектинового матриксу і пухлинна супресія [51].

Середня тривалість життя в пацієнтів із хворобою ФГЛ складає 49 років, в основному через високу частоту асоційованого світлоклітинного раку нирки. Але ретельні обстеження, які дозволяють провести ранні втручання можуть подовжити тривалість життя таких пацієнтів.

Нейрофіброматоз 1 типу (НФ1) — мультисистемне генетичне захворювання, яке характеризується шкірними проявами у вигляді плям кольору «кави з молоком» і пахвовим лентіго, кістковими дисплазіями і розвитком доброякісних і злоякісних пухлин нервової системи, найчастіше нейрофібром. Ендокринологічний інтерес у НФ1 представляють феохромоцитомы, які зустрічаються приблизно в 5% пацієнтів [53, 54].

НФ1 виникає внаслідок мутації або делеції в гені *NF1*. Нейрофібромін, який кодується геном *NF1*, є пухлинним супресором; зменшена продукція цього білка результує численими клінічними проявами [55].

Розрахункова частота НФ1 складає 1 випадок на 3000, але насправді може бути більшою через неповне виявлення легких форм захворювання. Близько половини пацієнтів представляють перший випадок у сім'ї, як результат нової генетичної мутації [55]. Середня тривалість життя пацієнтів із НФ1 скорочується на 8 років порівняно з загальною популяцією [56].

Комплекс Карнея — автосомно-домінантний синдром, який проявляється плямистою пігментацією шкіри, ендокринопатіями, ендокринними та неендокринними пухлинами [57]. Ці пухлини включають міксому шкіри, серця, молочних залоз та інших локалізацій: первинну пігментовану нодулярну адренкортикальну хворобу (ППНАХ), псаммоматозні меланотичні шванноми; аденоми аденогіпофізу, що продукують гормон росту, тестикулярні пухлини клітин Сертолі, пухлини щитоподібної залози, аденоми проток молочних залоз, акромегалію внаслідок соматомаотрофної гіперплазії і аденом, незалежних від соматоліберину.

Комплекс Карнея успадковується автосомно-домінантно з варіативною пенетрантністю. Вважається, що кардіальні міксому виникають із субендотендокардіальних мезенхімальних мультипотентних клітин-попередників. Комплекс Карнея виникає внаслідок мутацій у гені *PRKAR1A*, який кодує регуляторну субодиницю протеїнкінази A R1α [58]. *PRKAR1A* може грати роль гена-пухлинного супресора, регулюючи активність протеїнкінази A, що у свою чергу може стимулювати або пригнічувати ріст і диференціювання клітин. Гени комплексу Карнея асоційовані з геномною нестабільністю; клітинні лінії, отримані з пухлин комплексу Карнея, накопичують хромосомні перебудови, включаючи асоціації теломер і дицентричні хромосоми [59].

Пухлини ППНАХ характеризуються ліпофусцин-вмісними, кортизол-продукуючими вузлами, які оточені атрофованою адренкортикальною і нормальною адреномедулярною тканиною [60]. Природа виникнення цих пухлин не зрозуміла. Макроскопічно поверхня пухлин вкрита множинними маленькими вузликами чорного або коричневого кольору. Позапухлинна тканина кори надниркових залоз атрофічна. Мікроскопічно множинні вузлики визначаються у всій товщі кори. Клітини в цих вузликах позитивно фарбуються реактивом Шиффа. Поза корою відмічається інтенсивна дезорганізація без нормального зонування.

У близько 75% пацієнтів із комплексом Карнея зустрічається багатовузловий зоб.

З моменту виділення комплексу Карнея в окрему клінічну категорію в 1985 році цей діагноз було встановлено близько 600 пацієнтам у світі [61]. Середня тривалість життя пацієнтів із комплексом Карнея становить 50-55 років. 25% смертності пацієнтів із цим синдромом обумовлені кардіальними міксомами. Тривалість життя таких пацієнтів може бути подовжена за умови регулярних обстежень і своєчасних втручань [62].

Синдром МакК'юна-Олбрайта діагностується за наявності щонайменше двох із наступних трьох критеріїв: (1) поліоссальна фіброзна остеодисплазія, (2) пігментація шкіри у вигляді плям кольору «кави з молоком» і (3) автономна ендокринна гіперфункція (наприклад, гонадотропін-незалежне передчасне статеве дозрівання). Також можуть

бути присутніми інші ендокринні синдроми, включаючи гіпертиреоз, акромегалію, синдром Кушинга, гіперпролактинемію, гіперпаратиреоз, гінекомастію і гіпофосфатемічну остеомалію [63].

Синдром МакК'юна-Олбрайта розвивається внаслідок постзиготичної активуючої мутації гена *GNAS1* у локусі 20q13.1-13.2, який кодує протеїн G субодиниці Gs альфа в уражених тканинах. Клінічні прояви синдрому дуже варіативні, залежно від того, які з можливих компонентів домінують [64].

Синдром МакК'юна-Олбрайта — дуже рідкісне спорадичне захворювання. Його частота в популяції оцінюється між 1 випадок на 100 000 чол. і 1 випадок на 1 млн чол. [65].

Важкі випадки синдрому з залученням множинних ендокринних тканин розпізнаються в період новонародженості. Випадки синдрому Кушинга і гіпертиреозу також були зафіксовані в період новонародженості. Менш важкі форми проявляються в ранньому дитинстві від 0,3 до 9 років. Аденоми гіпофізу, що продукують гормон росту, і токсичні аденоми щитоподібної залози внаслідок *GNAS1* мутацій можуть виникати в будь-якому віці. Захворювання з більш пізнім дебютом асоціюються з клінічно більш латентними фенотипами [66].

На сьогодні не існує лікування, спрямованого на причинну молекулярну проблему синдрому. Застосовують різні препарати для корекції ендокринних та метаболічних порушень, включаючи інгібітори ароматази, стероїди, аналоги соматостатину, агоністи дофаміну, бісфосфонати, антагоністи рецепторів естрогену і антигипертензивні препарати.

При переломах кісток внаслідок диспластичного ураження показане хірургічне втручання. При наявності вузлового або багатовузлового зобу з тиреотоксикозом показане проведення гемітиреоїдектомії або тиреоїдектомії. Лікування синдрому Кушинга в складі синдрому МакК'юна-Олбрайта передбачає двосторонню адреналектомію з подальшою стероїдною замісною терапією [67].

Окремо від невеликої підгрупи пацієнтів із підвищеною периопераційною летальністю і зі зловідомими новоутвореннями, синдром МакК'юна-Олбрайта не пов'язаний із підвищеною смертністю. Захворюваність і втрата працездатності в таких пацієнтів може бути

високою внаслідок хронічного болю і деформацій кісткової тканини, а також мультигормональних ендокринопатій. Таким чином, прогноз значною мірою залежить від проявів синдрому МакК'юна-Олбрайта [63].

Враховуючи, що МЕН є мультисистемними захворюваннями з низкою різноманітних проявів, тактика ведення таких пацієнтів є нестандартною і потребує мультидисциплінарного підходу.

Генетичне тестування — базовий елемент у діагностиці МЕН-синдромів. Генетичний скринінг мутацій проводиться в пацієнтів із відповідними клінічними критеріями. Якщо мутація ідентифікована, тим членам сім'ї, які знаходяться в зоні ризику, також проводиться скринінг. Ретельні динамічні обстеження пацієнтів із МЕН, а також безсимптомних носіїв дозволяють виявляти новоутворення на ранній досимптомній стадії і своєчасно провести оперативне лікування, що може зменшити ризик пов'язаної смертності.

Останнім часом прослідковується тенденція до збільшення частоти виявлення орфанних захворювань. Причиною даної ситуації може бути покращення методів лабораторної та інструментальної діагностики, використання генетичних методів діагностики та більш широка обізнаність лікарів щодо орфанних захворювань.

З 1996 р. по 2020 р. у хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» пройшли лікування 29 пацієнтів із МЕН: у 10 пацієнтів була діагностована МЕН1, у 13 пацієнтів — МЕН2А, у 5 пацієнтів — МЕН2В і в 1 пацієнта — синдром фон Гіппеля-Ліндау.

У травні 2020 р. МОЗ України ініціювало ухвалення Національної стратегії з профілактики, діагностики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань, що свідчить про визнання проблеми на державному рівні.

Таким чином, визначено не тільки перелік орфанних захворювань, але й прийнято рішення щодо важливості лікування рідкісних (орфанних) захворювань та забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами та спеціальним харчуванням. Для реалізації Національної стратегії важливим є збір статистичної інформації про орфанні

Огляди

захворювання в Україні, впровадження ефективних методів ранньої діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів, а також підготовка кваліфікованих фахівців. Шлях вирішення даного питання — це забезпечення доступу пацієнтів до високоспеціалізованої медичної допомоги, розробка вітчизняних стандартів з імплементацією міжнародних протоколів діагностики та лікування орфанних захворювань, проведення наукових досліджень у сфері рідкісних орфанних захворювань, а також поглиблення національної і міжнародної співпраці в питаннях тактики ведення пацієнтів з орфаними захворюваннями.

Список використаної літератури

- European Commission. Non-communicable diseases [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en.
- Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, January 2020, Number 2: Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases [Internet]. Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf.
- Закон України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» № 1213-VII 15.04.2014 р. Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 26, ст. 894. (Law of Ukraine «On modification of Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care concerning prevention and treatment of rare (orphan) diseases» N1213-VII 15.04.2014. Vidomosti Verkhovnoyi Rady (VVR), 2014, N26, Art. 894). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1213-18/print>
- Міністерство охорони здоров'я України. Що таке орфанні хвороби і як змінюється доступ до лікування (Ministry of Health of Ukraine. What is orphan diseases and how the access to treatment is changing) [Internet]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/news/scho-take-orfanni-hvorobi-i-jak-zminjuetsja-dostup-dolikuвання>.
- Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 27.10.2014 р. № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань». (Ministry of Health of Ukraine. Order from 27.10.2014 р. N778 «On the approval of the list of rare (orphan) diseases»). [Internet]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14#Text>.
- Пролактинома. Prolactinoma [Internet]. Available from: https://www.orpha.net/data/patho/RU/Prolactinoma-RUrusAbs2965_.pdf.
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly — 2011 update. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17 Suppl 4:1-44.
- Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel — the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol.* 2007 Oct;157(4):399-409.
- Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1239-45.
- Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4081-6.
- Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004 Oct;151(4):439-46.
- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):2990-3011.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5658-71.
- Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res.* 2009 Aug;24(8):1404-10.
- Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Epidemiology data on 108 MEN1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 2006 Feb;243(2):265-72.
- Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol.* 2006 Feb;101(2):266-73.
- Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzniewski P, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg.* 2010 Feb;34(2):249-55.
- Anlauf M, Perren A, Meyer CL, Schmid S, Saremaslani P, Kruse ML, Weihe E, Komminoth P, Heitz PU, Klöppel G. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology.* 2005 May;128(5):1187-98.
- Marini F, Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Management impact: effects on quality of life and prognosis in MEN1. *Endocr Relat Cancer.* 2017 Oct;24(10):T227-T242.
- Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol.* 2008 Apr;32(4):534-43.
- Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2603-9.
- Комиссаренко ИВ, Рыбаков СИ, Кваченок АН. Классификация злокачественных опухолей надпочечников. Клиническая хирургия. 2004 Сентябрь;(9):25-7 (Komissarenko IV, Rybakov SI, Kvacheniuk AN. Classification of malignant tumors of suprarenal glands. *Klin Khir.* 2004 Sep;(9):25-7).
- Кваченок АМ. Злоякісні пухлини надниркових залоз без ознак гормональної активності. Лікарська справа. 2004 Березень;(2):39-42 (Kvacheniuk AM. Malignant tumors of the adrenal glands without hormonal activity. *Lik Sprava.* 2004 Mar;(2):39-42).
- Ye L, Wang W, Ospina NS, Jiang L, Christakis I, Lu J, et al. Clinical features and prognosis of thymic neuroendocrine tumours associated with multiple endocrine neoplasia type 1: A single-centre study, systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Dec;87(6):706-16.
- de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CR, Oostveen MP, Hermus AR, Dekkers OM, et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016 Nov 15;14(1):182.
- Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type1 (MEN1). *Hum Mutat.* 2010 Jan;31(1):E1089-101.
- Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2005 Aug 31 [Updated 2017 Dec 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/>
- Carroll RW. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013 Dec;9(4):297-309.
- Anastasopoulou C, Sajja P, Khine K. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/126438-overview>.

30. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610.
31. American Society of Clinical Oncology. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 [Internet]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-endocrine-neoplasia-type-2>.
32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Neuroendocrine and Adrenal Tumors [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
33. Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)*. 2009 Jan-Mar;8(1):23-8.
34. Moley JF, Skinner M, Gillanders WE, Lairmore TC, Rowland KJ, Traugott AL, et al. Management of the Parathyroid Glands During Preventive Thyroidectomy in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Ann Surg*. 2015 Oct;262(4):641-6.
35. Kluijfhout WP, van Beek DJ, Verrijn Stuart AA, Lodewijk L, Valk GD, van der Zee DC, et al. Postoperative Complications After Prophylactic Thyroidectomy for Very Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Retrospective Cohort Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(29):e1108.
36. Yoshida S, Imai T, Kikumori T, Wada M, Sawaki M, Takada H, et al. Long term parathyroid function following total parathyroidectomy with autotransplantation in adult patients with MEN2A. *Endocr J*. 2009;56(4):545-51.
37. Verrienti A, Carbone A, Bellitti P, Fabiano MC, De Rose RF, Maranghi M, et al. A novel double mutation VAL648ILE and VAL804LEU of RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Pract*. 2015 Nov;21(11):1248-54.
38. Zupan A, Glavač D. The development of rapid and accurate screening test for RET hotspot somatic and germline mutations in MEN2 syndromes. *Exp Mol Pathol*. 2015 Dec;99(3):416-25.
39. National Cancer Institute. Genetics of Endocrine and Neuroendocrine Neoplasias (PDQ®)—Health Professional Version [Internet]. Available from: https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/medullary-thyroid-genetics-pdq#link/_114_toc.
40. Li Y, Simonds WF. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Jun;23(6):R229-47.
41. Mathiesen JS, Habra MA, Bassett JHD, Choudhury SM, Balasubramanian SP, Howlett TA, et al. Risk Profile of the RET A883F Germline Mutation: An International Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun 1;102(6):2069-74.
42. Pathology and Genetics: Tumours of Endocrine Organs. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization Classification of Tumours, Volume 8. Lyon, France: IARC Press; 2004. 359 p. Available from: <https://campatho.files.wordpress.com/2009/05/who-of-urinary-system-and-male-genital-organs.pdf>
43. Castinetti F, Maia AL, Peczkowska M, Barontini M, Hasse-Lazar K, Links TP, et al. The penetrance of MEN2 pheochromocytoma is not only determined by RET mutations. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Aug;24(8):L63-L67.
44. Richards ML, Carter SM, Gross SJ. Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/123447-overview>.
45. Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, Amodru V, Walz MK, Tirosch A, et al. Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy. *JAMA Netw Open*. 2019 Aug 2;2(8):e198898.
46. Lallier M, St-Vil D, Giroux M, Huot C, Gaboury L, Oligny L, et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome. *J Pediatr Surg*. 1998 Jun;33(6):846-8.
47. van Heurn LW, Schaap C, Sie G, Haagen AA, Gerver WJ, Freling G, et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J Pediatr Surg*. 1999 Apr;34(4):568-71.
48. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Apr 5;386(1-2):2-15.
49. Von Hippel-Lindau Syndrome [Internet]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/von-hippel-lindau-syndrome>.
50. Krauss T, Ferrara AM, Links TP, Wellner U, Bancos I, Kvachenyuk A, et al. Preventive medicine of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Sep;25(9):783-93.
51. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2010 May;31(5):521-37.
52. van Leeuwen RS, Ahmad S, Links TP, Giles RH. Von Hippel-Lindau Syndrome. 2000 May 17 [updated 2018 Sep 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; pp. 1993-2020.
53. Hari Kumar KV, Shaikh A, Sandhu AS, Prusty P. Neurofibromatosis 1 with pheochromocytoma. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Oct;15 Suppl 4(Suppl4):S406-8.
54. Porter DE, Prasad V, Foster L, Dall GF, Birch R, Grimer RJ. Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours. *Sarcoma*. 2009;2009:756395.
55. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Dec;14(4):935-56.
56. Wilding A, Ingham SL, Laloo F, Clancy T, Huson SM, Moran A, et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet*. 2012 Apr;49(4):264-9.
57. Bosco Schamun MB, Correa R, Graffigna P, de Miguel V, Fainstein Day P. Carney complex review: Genetic features. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018 Jan;65(1):52-59.
58. Salpea P, Horvath A, London E, Fauz FR, Vetro A, Levy I, et al. Deletions of the PRKAR1A locus at 17q24.2-q24.3 in Carney complex: genotype-phenotype correlations and implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):E183-8.
59. Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S, et al. Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest*. 2000 Sep;106(5):R31-8.
60. Urban C, Weinhäusel A, Fritsch P, Sovinz P, Weinhandl G, Lackner H, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) and pituitary adenoma in a boy with sporadic Carney complex due to a novel, de novo paternal PRKAR1A mutation (R96X). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 Feb;20(2):247-52.
61. National Organization for Rare Disorders; Carney complex. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/carney-complex/>.
62. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):M85-97.
63. Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; pp. 1993-2020.
64. Chapurlat RD, Orsel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Mar;22(1):55-69.
65. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 May 19;3:12.
66. de Sanctis C, Lala R, Matarazzo P, Balsamo A, Bergamaschi R, Cappa M, et al. McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999 Nov-Dec;12(6):817-26.
67. Riminucci M, Robey PG, Bianco P. The pathology of fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007 Aug;4 Suppl 4:401-11.

(Надійшла до редакції 02.10.2020 р.)

Орфанные заболевания в эндокринологии

Н.Д. Тронько, А.Н. Кваченюк, Л.А. Луценко,

И.С. Супрун, А.О. Охримчук

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

Резюме. Медико-социальное значение эндокринных орфанных заболеваний обусловлено трудностями в диагностике и лечении, а также неблагоприятным прогнозом и высокой частотой

Огляди

инвалидизации пациентов с данной патологией. Особенно это относится к таким заболеваниям, как акромегалия и множественная эндокринная неоплазия. В Европе существует специальная программа, которая направлена на решение разнообразных вопросов относительно диагностики, лечения и социального обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями. Европейский проект «Орфанет» поддерживается государственными структурами, объединяет информацию относительно редких заболеваний практически во всех европейских странах и включает европейские, интернациональные, национальные и региональные реестры орфанных заболеваний. В Украине опубликован Приказ Министерства здравоохранения Украины от 27.10.2014 г. № 778 «Об утверждении перечня редких (орфанных) заболеваний», которым в Украине официально утверждено 302 нозологии, относящиеся к редким заболеваниям. Среди орфанных заболеваний указано 61 редкую эндокринную болезнь (в том числе расстройства питания и нарушения обмена веществ), а также врожденные пороки развития, хромосомные аномалии и редкие новообразования, в определении тактики ведения которых врач-эндокринолог принимает непосредственное участие. Последнее время увеличивается частота выявления орфанных заболеваний, в том числе и эндокринных. Причиной этого может быть улучшение методов инструментальной и лабораторной диагностики, использование генетических методов диагностики и более широкая информированность врачей разных специальностей относительно ранних проявлений орфанных заболеваний. В Украине проблема орфанных заболеваний длительное время находилась в инертном состоянии. Инициация принятия Национальной стратегии по профилактике, диагностике и лечению редких (орфанных) заболеваний в Украине свидетельствует о признании проблемы на государственном уровне и дает возможность решения вопросов своевременного выявления и лечения редких заболеваний, а также обеспечения пациентов жизненно необходимыми лекарственными средствами.

Ключевые слова: эндокринные орфанные заболевания, акромегалия, множественная эндокринная неоплазия.

Orphan diseases in endocrinology

M.D. Tronko, A.M. Kvachenyuk, L.A. Lutsenko, I.S. Suprun, O.O. Ohrimchuk

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

Abstract. The medical and social significance of endocrine orphan diseases is due to difficulties in diagnosis and treatment, as well as an unfavorable prognosis and a high incidence of disability in patients with this pathology. This is especially true for diseases such as acromegaly and multiple endocrine neoplasia. In Europe, there is a special program that is aimed at solving a variety of issues regarding the diagnosis, treatment and social security of patients with orphan diseases. The European project «Orphanet» is sup-

ported by government agencies, brings together information on rare diseases in almost all European countries including European, international, national and regional registries of orphan diseases. In Ukraine, the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 27.10.2014 № 778 «On approval of the list of rare (orphan) diseases» was published, which in Ukraine officially approved 302 nosologies related to rare diseases. Among the orphan diseases, 61 rare endocrine diseases (including nutritional and metabolic disorders) are indicated, as well as congenital malformations, chromosomal abnormalities and rare neoplasms, in determining the management tactics of which the endocrinologist is directly involved. Recently, the frequency of detecting orphan diseases, including endocrine diseases, has been increasing. The reason for this may be the improvement of the methods of instrumental and laboratory diagnostics, the use of genetic diagnostic methods and a wider awareness of doctors of various specialties regarding the early manifestations of orphan diseases. In Ukraine, the problem of orphan diseases was inactive for a long time. The initiation of the adoption of the National Strategy for the Prevention, Diagnostics and Treatment of Orphan Diseases in Ukraine is the evidence of the recognition of the problem at the state level and makes it possible to resolve issues of timely detection and treatment of rare diseases, as well as to provide patients with vital medicines.

Keywords: endocrine orphan disease, acromegalia, multiple endocrine neoplasia.

Для цитування: Тронько МД, Кваченюк АМ, Луценко ЛА, Супрун ІС, Охрімчук ОО. Орфанні захворювання в ендокринології. Ендокринологія. 2020;25(4):327-342. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.327.

Відомості про авторів: Микола Дмитрович Тронько, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Андрій Миколайович Кваченюк д-р мед. наук, проф., ORCID: 0000-0001-6886-3804; Лариса Андріївна Луценко, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0001-7587-0324; Ірина Сергіївна Супрун, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0003-0761-303X; Олександра Олегівна Охрімчук, лаборант.

Особистий внесок: М.Д. Тронько — керівництво, контроль та рецензування; А.М. Кваченюк — ініціювання розгляду проблеми, участь в обстеженні пацієнтки та в узагальненні результатів обстеження, рецензування; Л.А. Луценко — вивчення літератури за темою, участь в обстеженні пацієнтки та в узагальненні результатів обстеження, аналіз і обробка матеріалу, підготовка до друку; І.С. Супрун — вивчення літератури за темою, аналіз і обробка матеріалу, участь в підготовці до друку; О.О. Охрімчук — участь в підготовці до друку.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.343

Клінічні дослідження медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov

І.П. Пастер

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

Резюме. 26 квітня 1986 р. на четвертому реакторі Чорнобильської атомної електростанції (ЧАЕС) сталася найбільш масштабна техногенна аварія в історії людства. **Мета** — представити інформацію про клінічні дослідження медичних наслідків аварії на ЧАЕС. **Результати.** Станом на 31 березня 2020 р. на сайті ClinicalTrials.gov була розміщена інформація про 6 клінічних досліджень із медичних наслідків аварії на ЧАЕС. Середня тривалість досліджень становить 15 років і 9 місяців, а 2/3 із них виконуються понад 20 років. Поточний статус досліджень: «завершено» — 3 дослідження, «набір», «активний, без набору» і «призупинено» — по 1 дослідженню. 4 клінічних дослідження проводяться в Україні: 3 — на базі ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» і 1 — на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 1 дослідження проводиться в Республіці Білорусь на базі Республіканського науково-практичного центру радіаційної медицини та екології людини (м. Гомель), а 1 завершене дослідження проводилося в Сполучених Штатах Америки на базі Національного інституту раку (National Cancer Institute). У всіх дослідженнях головний дослідник є співробітником National Cancer Institute (США). Спонсором усіх досліджень є National Cancer Institute (США). Загальна кількість учасників клінічних досліджень становила 51 051 особу (мінімальна — 673, максимальна — 23 143, середня — 8 508). Тип дослідження у всіх випадках був обсерваційний. За моделлю дослідження розподіл наступний: когортне дослідження — 2 дослідження, дослідження «випадок-контроль» — 2 дослідження, дослідження сімей — 1 дослідження (для одного дослідження інформація відсутня). За часовою перспективою дослідження були ретроспективними — 3 дослідження, проспективними і по-

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

Огляди

перечними — по 1 дослідженню (для одного дослідження інформація відсутня). За методом вибірки клінічні дослідження були випадковими (2 дослідження) і не випадковими (3 дослідження); для одного дослідження інформація відсутня. Представлено огляд 20 публікацій за результатами 5 клінічних досліджень. **Висновок.** На сайті ClinicalTrials.gov зареєстрована вкрай мала кількість клінічних досліджень медичних наслідків аварії на ЧАЕС.

Ключові слова: аварія на Чорнобильській АЕС, медичні наслідки, клінічні дослідження.

Актуальність проблеми медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС

26 квітня 1986 р. в результаті аварії на четвертому реакторі ЧАЕС стався викид величезної кількості радіоактивних речовин у навколишнє середовище, які у вигляді радіоактивних опадів випали на великих територіях України, Білорусі і Російської Федерації. Особливу небезпеку для організму людини становить радіоактивний йод, який надходить аліментарним або інгаляційним шляхом та інтенсивно накопичується в щитоподібній залозі (ЩЗ), викликаючи порушення в її роботі. На жаль, найчутливішою до негативного впливу радіоїоду є ЩЗ дітей і підлітків [1], що спричинило істотне збільшення кількості виявлених випадків захворювання на злоякісні новоутворення ЩЗ серед цього контингенту [2]. Ситуацію значно ускладнив дефіцит йоду на переважній більшості найбільш радіаційно забруднених територій [3], що зумовило ще інтенсивніше накопичення радіоїоду в ЩЗ. Оцінка біологічного ризику від радіоіотопів йоду є вкрай важливою для системи охорони здоров'я через подальше медичне використання ^{131}I , а також через вельми значну частку радіоіотопів йоду в структурі радіонуклідних викидів під час ядерних аварій або ядерних вибухів [4].

Для детального вивчення медичних наслідків впливу іонізуючого опромінення ЩЗ під час аварії на ЧАЕС застосовуються спеціальні когортні дослідження на радіоактивно забруднених територіях України, Білорусі і Російської Федерації [5].

Предметом цього огляду є інформація про клінічні дослідження медичних наслідків аварії на ЧАЕС згідно бази даних сайту ClinicalTrials.gov.

Клінічні дослідження медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС

Аналіз клінічних досліджень медичних наслідків аварії на ЧАЕС проведено за базою даних сайту ClinicalTrials.gov [6].

ClinicalTrials.gov — це веб-ресурс, який було розроблено під егідою Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США (U.S. Department of Health and Human Services) спільно з Національним інститутом здоров'я (National Institute of Health) та Управлінням із продовольства і медикаментів (Food and Drug Administration) [7].

Станом на 31 березня 2020 р. на офіційному сайті ClinicalTrials.gov була розміщена інформація про 334 665 досліджень, які проводяться в 211 країнах світу, з яких 165 158 досліджень (49% від загальної кількості) за межами США, 112 783 (34%) — у США, 17 351 (5%) — спільно в США та інших країнах і для 39 373 (12%) досліджень інформація про місце проведення дослідження не була надана спонсором [8].

Кількість клінічних випробувань (263 402 записи або 79% від загальної кількості зареєстрованих досліджень) значно превалювала над кількістю клінічних спостережень (69 777 або 21%) і включала 146 871 запис про вивчення медикаментів або біологічних ефектів, 85 440 записів — поведінкових реакцій, 27 671 запис — хірургічних процедур і 33 940 записів — приладів і пристроїв [8]. 622 записи зареєстрованих досліджень мали розширений доступ.

Станом на 31 березня 2020 р. пошук на офіційному сайті ClinicalTrials.gov за ключовими словами «Chornobyl» і «Chernobyl» виявив інформацію про 6 клінічних досліджень із медичних наслідків аварії на ЧАЕС (табл.) [9].

Таблиця. Клінічні дослідження медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС
Table. Clinical studies of the medical consequences of the Chornobyl accident

№	Код і статус дослідження NCT number and status	Назва дослідження Title	Виконавці дослідження Investigators	Медична характеристика дослідження Characteristic	Дизайн дослідження Design
1	NCT00339274 (999900024, ON00-C-N024) 14.10.1999- 16.03.2012 Завершено 16.03.2012	The Chernobyl Tissue Bank	National Cancer Institute (Bethesda, USA) Louise Brinton, Ph.D. (National Cancer Institute) National Cancer Institute (Bethesda, USA)	Стан: Навколишнє середовище Результат: – Популяція: – (4 000 суб'єктів)	Обсерваційний – – –
2	NCT00339716 (999900021, ON95-C-N021) 21.03.1994- Завершено 03.2020	Scientific Protocol for the Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Disease in Belarus Following the Chernobyl Accident	Республіканський науково- практичний центр радіаційної медицини и екології человека (Гомель, Республіка Беларусь) Kiyohiko Mabuchi, M.D. (National Cancer Institute) National Cancer Institute (Bethesda, USA)	Стан: Злоякісні новоутворення ЩЗ; доброякісні новоутворення ЩЗ; нетиреоїдні злоякісні новоутворення Результат: Радіаційно-зв'язаний ризик виникнення доброякісної та злоякісної патології ЩЗ; радіаційний ризик Популяція: Суб'єкти, які були опромінені ¹³¹ I у віці до 18 років; суб'єкти, які були опромінені ¹³¹ I in utero (19 456 суб'єктів)	Обсерваційний Когортне Проспективне Невипадкова вибірка
3	NCT00341016 (999996030, ON96-C-N030) 26.08.1996- Завершено 02.2020	Scientific Protocol for the Study of Leukemia and Other Hematologic Diseases Among Clean- up Workers in Ukraine Following the Chernobyl Accident	ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (Київ, Україна) Kiyohiko Mabuchi, M.D. (National Cancer Institute) National Cancer Institute (Bethesda, USA)	Стан: Лейкемія Результат: Ризик лейкемії, пов'язаної з радіаційним опроміненням Популяція: Українські ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС (1 779 суб'єктів)	Обсерваційний Випадок- контроль Ретроспективне Випадкова вибірка
4	NCT00341094 (999995020, ON95-C-N020) 01.05.1995- Активний, без набору 07.11.2019	Scientific Protocol for the Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Diseases in Ukraine Following the Chernobyl Accident	ДУ «Інститут ендокри- нології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Київ, Україна) Elizabeth K. Cahoon (National Cancer Institute) National Cancer Institute (Bethesda, USA)	Стан: Злоякісні новоутворення ЩЗ; доброякісні новоутворення ЩЗ; нетиреоїдні злоякісні новоутворення Результат: Радіаційно-зв'язаний ризик виникнення доброякісної та злоякісної патології ЩЗ; радіаційний ризик Популяція: Суб'єкти, які були опромінені ¹³¹ I у віці до 18 років; суб'єкти, які були опромінені ¹³¹ I in utero (23 143 суб'єкти)	Обсерваційний Когортне Ретроспективне Невипадкова вибірка
5	NCT01265381 (999911049, 11-C-N049) 22.12.2010- Зупинено 03.2019	Thyroid Cancer Among Chernobyl Clean-up Workers in Ukraine: Pilot Study	ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (Київ, Україна) Kiyohiko Mabuchi, M.D. (National Cancer Institute) National Cancer Institute (Bethesda, USA)	Стан: Злоякісні новоутворення ЩЗ Результат: Радіаційний ризик раку ЩЗ серед 150 000 чоловіків в Україні — ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС Популяція: Українські ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС (673 суб'єкти)	Обсерваційний Випадок- контроль Ретроспективне Випадкова вибірка
6	NCT02566161 (999915199, 15-C-N199) 01.10.2015- Набір 08.08.2019	Parental Irradiation of Ukrainian Cleanup Workers and Evacuees and Germline Mutations in Their Offspring (Trio Study)	ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (Київ, Україна) Amy Berrington, M.D. (National Cancer Institute) National Cancer Institute (Bethesda, USA)	Стан: Генетика Результат: Зв'язок доконцептуальної дозы опромінення гонад батьків зі спадковими генетичними мутаціями Популяція: Діти, які були народжені від батьків, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС, через 42 та більше тижнів після останнього значного впливу радіації (2 000 суб'єктів)	Обсерваційний Family-Based Поперечний Невипадкова вибірка

Огляди

Пояснення до таблиці:

колонка «Код і статус дослідження»: ідентифікатори в системі *ClinicalTrials.gov* та в інших системах, дата початку і завершення дослідження, статус дослідження і дата останньої верифікації медичної документації дослідження;

колонка «Назва дослідження»: офіційна назва дослідження;

колонка «Виконавці дослідження»: базова організація виконання дослідження, головний дослідник і спонсор дослідження;

колонка «Медична характеристика дослідження»: стан або захворювання, показник результату дослідження, досліджувана популяція і кількість суб'єктів дослідження;

колонка «Дизайн дослідження»: тип дослідження, тип моделі обсерваційного дослідження, часова перспектива дослідження і вибірковий метод дослідження;

стан (стан або захворювання) — хвороба, розлад, синдром, травма або інші проблеми, пов'язані зі здоров'ям, такі як ризики для здоров'я, тривалість або якість життя;

результат (показник результату) — у протоколі клінічного дослідження запланована оцінка результатів, яка є найважливішою для оцінки ефекту втручання або лікування; більшість клінічних досліджень мають один основний показник результатів, але деякі дослідження мають більше одного;

популяція (досліджувана популяція) — група осіб в клінічному дослідженні, які відібрані на підставі критеріїв включення і виключення, і які відносяться до змінних, що вивчаються;

Всі дані в таблиці наведені за станом на 31 березня 2020 року.

Explanation to the table:

column «NCT number and status»: *ClinicalTrials.gov* identifier and other ID numbers, start and finish date, current status (previous status in case of current status «unknown») and verification date;

column «Title»: Official title;

column «Investigators»: Locations, collaborators, principal investigator and sponsor;

column «Characteristic»: Detailed description of process, primary outcome measures, secondary outcome measures and estimated enrollment;

column «Design»: Intervention, type, allocation, intervention model, masking, primary purpose and phase;

All data in the table are as of March 31, 2020.

Аналіз дат початку дослідження (дати, коли першого учасника було зараховано до клінічного дослідження) показав, що переважна більшість клінічних досліджень (4 з 6) були зареєстровані понад 20 років тому: у 1994, 1995, 1996 і 1999 рр. Ще 2 дослідження були зареєстровані у 2010 і 2015 рр.

На цей момент завершене тільки одне клінічне дослідження NCT00339274, тривалість якого становила 12 років і 5 місяців. Датою завершення чотирьох інших клінічних досліджень (дата, коли останній учасник клінічного дослідження був обстежений або зазнав втручання (тобто останнього відвідування останнього учасника)) був вказаний 2020 р. Середня тривалість цих досліджень вже становить 15 років і 9 місяців (від 4 років і 6 місяців до 25 років і 11 місяців). Дані для клінічного дослідження NCT00341094 не представлені.

Поточний статус виконання клінічних досліджень: «завершено» (дослідження заверше-

но нормально, учасників більше не обстежують та не лікують) — 3 дослідження (50,0% від загальної кількості), «набір» (проводиться набір учасників дослідження), «активний, без набору» (дослідження триває, учасники проходять обстеження і/або лікування, потенційних учасників наразі не набирають) і «призупинено» (дослідження достроково призупинено і не буде продовжено; учасників більше не обстежують та не лікують) — по 1 дослідженню (по 16,7%). Останні верифікації медичної документації досліджень на сайті *ClinicalTrials.gov* (остання дата, коли спонсор дослідження або дослідник підтвердив точність та актуальність інформації про клінічне дослідження) були виконані у 2019 р. — для 3 досліджень, у 2020 р. — для 2 досліджень і у 2012 р. — для 1 дослідження.

4 клінічних дослідження проводяться в Україні, причому 3 з них — на базі ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» і ще 1 — на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Клінічне дослідження NCT00339716 проводиться в Республіці Білорусь на базі Республіканського науково-практичного центру радіаційної медицини та екології людини (м. Гомель), а завершене клінічне дослідження NCT00339274 проводилося в Сполучених Штатах Америки на базі Національного інституту раку (National Cancer Institute).

У всіх клінічних дослідженнях спонсором (організація або особа, яка ініціює дослідження та має повноваження їх контролювати) або співвиконавцем (організація, яка не є спонсором, але яка забезпечує підтримку клінічного дослідження шляхом фінансування, розробкою, впровадженням, аналізом даних або звітуванням) було вказано Національний інститут раку.

Загальна кількість учасників клінічних досліджень становила 51 051 особу (мінімальна — 673, максимальна — 23 143, середня — 8 508).

Тип дослідження у всіх випадках був обсерваційний (учасників визначають як належних до досліджуваних груп та оцінюють за результатами біомедичних та медичних досліджень; учасники можуть отримувати діагностичні, терапевтичні та інші види призначень, але

дослідник не призначає учасникам конкретні втручання і/або лікування).

Типом обсерваційного дослідження є реєстр пацієнтів (дослідження, що збирає інформацію про медичний стан і/або лікування пацієнтів, щоб оцінити їх вплив на пацієнтів у реальному світі).

Агенство з якості досліджень в області охорони здоров'я (The Agency for Healthcare Research and Quality) визначає реєстр пацієнтів як організовану систему, яка застосовує методи спостереження для проспективного отримання однорідних даних (клінічних та інших) для популяції, яка визначена конкретним розладом/захворюванням, станом (зокрема, сприйнятливостю до розладу) або схильністю до впливу (у тому числі, продуктів, послуг охорони здоров'я і/або процедур) і яка слугує певній науковій, клінічній або політичній меті [6, 10]. Реєстри пацієнтів можуть слугувати одній єдиній меті або бути програмами по отриманню поточних даних, які стосуються одного або ряду питань.

За моделлю обсерваційного дослідження (загальна схема стратегії виявлення та подальшої роботи з учасниками під час дослідження) розподіл наступний: когортне дослідження (дослідження групи осіб, спочатку визначеної та складеної, із загальними характеристиками (наприклад, рік народження), які розглядають або простежують протягом певного періоду часу) — 2 дослідження, дослідження «випадок-контроль» (порівняння групи осіб із конкретними характеристиками (наприклад, умовами або впливами) порівняно з групою осіб із різними характеристиками, однак в іншому схожих) — 2, дослідження сімей — 1 (для клінічного дослідження NCT00339274 інформація відсутня).

За часовою перспективою клінічні дослідження були ретроспективними (аналіз характеристик за архівними даними для сформованої групи суб'єктів) — 3 дослідження, проспективними (аналіз періодичних спостережень, які були отримані переважно після формування групи суб'єктів) і поперечними (аналіз даних на конкретний момент часу) — по 1 дослідженню (для клінічного дослідження NCT00339274 інформація відсутня).

За методом вибірки клінічні дослідження були випадковими (вибірка включає

випадковий відбір, що дозволяє робити статистичні висновки про всю групу) — 2 дослідження і не випадковими (вибірка включає не випадковий відбір на основі зручності або інших критеріїв, що дозволяє легко збирати вихідні дані) — 3 (для клінічного дослідження NCT00339274 інформація відсутня).

Майже всі клінічні дослідження (за винятком, NCT00339274) опублікували результати, хоча раніше було показано, що результати 25-50% клінічних досліджень не були опубліковані, а середній час на публікацію становить приблизно 2 роки [11].

The Chernobyl tissue bank

Опис дослідження:

Міжнародний скоординований підхід за підтримки урядів Білорусі, Російської Федерації, України, Національного інституту раку США (National Cancer Institute), Європейської комісії (European Commission), японського Меморіального фонду охорони здоров'я Сасакава (Sasakawa Memorial Health Foundation of Japan) і Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization) для допомоги Білорусі, Російській Федерації та Україні у створенні власного банку даних і тканин ЩЗ, а також забезпеченні використання тканин і нуклеїнових кислот для вивчення наслідків аварії на ЧАЕС [12].

Публікації: інформація відсутня.

Scientific protocol for the study of thyroid cancer and other thyroid disease in Belarus following the Chernobyl accident

Опис дослідження.

Для детального вивчення медичних наслідків аварії на ЧАЕС створена когорта з 15 000 мешканців Білорусі, яким на момент аварії на ЧАЕС було до 18 р. і яким у травні–червні 1986 р. було проведено радіометрію ЩЗ [13].

Обстеження складалося з реєстрації, аналізу крові (визначення рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, тиреоглобуліну, іонізованого кальцію, антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну — лише в перші чотири цикли) та визначення рівня йоду в сечі, ультразвукового обстеження ЩЗ, консультації лікаря-ендокринолога, а також опитування з метою реконструкції доз опромінення ЩЗ. За необхідності призначали додаткове поглиблене обстеження (зокрема, тонкогілкову

Огляди

аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ) і відповідне лікування. Рак ЩЗ підтверджували експертним патологічним дослідженням тканини, отриманої під час операції.

Активний третій скринінг було завершено у вересні 2006 р. Ідентифіковано 163 випадки раку ЩЗ. Виявлення нових випадків захворювання на рак ЩЗ та інших ракових захворювань ведеться шляхом підключення до Білоруського реєстру раку.

Дозу опромінення ЩЗ оцінювали шляхом реконструкції динаміки радіоактивного забруднення території, а також місця перебування, харчових характеристик та способу життя кожної людини протягом усього періоду впливу.

Дані будуть проаналізовані, щоб оцінити взаємозв'язок між захворюваннями ЩЗ, особливо раком, та дозою опромінення ЩЗ радіоїодом. Основна увага буде зосереджена на аналізі залежності «доза-відгук» зі стратифікацією за статтю, віком на момент експозиції, географічним регіоном і часом після виявлення. Також будуть враховані додаткові фактори, наприклад, використання йодиду калію в якості профілактичного заходу, а також невизначеність оцінок дози опромінення.

Очікується отримати нові знання про канцерогенну ефективність ^{131}I порівняно з показником рентген- та гамма-випромінювання, що дозволить заповнити значну прогалину у світових знаннях про радіаційні ефекти та розробити рекомендації щодо радіаційного захисту.

Публікації

Описана оцінка невизначеностей у реконструйованих дозах опромінення ЩЗ за рахунок ^{131}I [14]. Було проведено по 1000 обчислень когортних доз ЩЗ із використанням процедури Монте-Карло. Арифметичне середнє значення стохастичних доз опромінення ЩЗ для всієї групи становило 0,68 Гр, для двох третин когорти — менше 0,5 Гр. Геометричні стандартні відхилення стохастичних доз змінювалися серед членів когорти від 1,33 до 5,12 із середнім арифметичним значенням 1,76 та середнім геометричним значенням 1,73. Основними джерелами невизначеностей в оцінці доз опромінення ЩЗ є невизначеності мас ЩЗ суб'єкта та невизначеності оцінок вмісту радіоїоду в ЩЗ під час її моніторингу. Внесок загальних помилок у загальну невизначеність був невеликим.

Встановлено статистично значуще ($p < 0,001$) зростання кривої «доза-відгук» для поширеності раку ЩЗ, незалежно від використання методу коригування регресії (метод калібрування регресії, метод максимальної правдоподібності Монте-Карло і байєсівський метод) [15]. Без коригування похибки ексцес співвідношення шансів становив $1,51 \text{ Гр}^{-1}$ (95% довірчий інтервал 0,53, 3,86); метод максимальної правдоподібності Монте-Карло дав ексцес співвідношення шансів $1,48 \text{ Гр}^{-1}$ (95% довірчий інтервал 0,53, 3,87), байєсівський метод — $1,16 \text{ Гр}^{-1}$ (95% байєсівський довірчий інтервал 0,20, 4,32). Були значні граничні значення ($p = 0,102$), що модифікують залежність дози опромінення від статі, але відсутні значущі модифікуючі ефекти віку суб'єкта на момент аварії на ЧАЕС або його віку на момент скринінгу ($p > 0,2$).

У когорті з 11 613 осіб виявлена значна лінійна дозова залежність для 38 патологічно підтверджених фолікулярних аденом [16]. Ексцес співвідношення шансів на Гр становив 2,22 (95% довірчий інтервал 0,41, 13,1) і був подібний у чоловіків і жінок. Показник значно зменшився зі збільшенням віку на момент опромінення ($p < 0,01$), а найвищі ризики опромінення оцінювали для осіб, які зазнали впливу у віці < 2 років.

Scientific protocol for the study of leukemia and other hematologic diseases among cleanup workers in Ukraine following the Chernobyl accident

Опис дослідження

Основна мета цього дослідження — вивчення ризику розвитку лейкемії серед чоловіків працездатного віку як функції радіаційного випромінювання та порівняння його з розрахунку на одиницю дози з відповідним показником у постраждалих від атомного бомбардування, підданих фактично миттєвому випромінюванню; перевірка гіпотези про залежність ризику виникнення множинної мієломи та мієлодисплазії від дози опромінення [17].

Вторинна мета — виявлення будь-яких модифікаторів ризику, включно з часом після впливу, віком на момент впливу тощо; збір і зберігання букальних клітин приблизно від 2000 ліквідаторів із дозами опромінення понад 1 Гр для можливого використання в майбутніх молекулярних ДНК-дослідженнях.

Дослідження проводиться в когорті приблизно зі 100 000 чоловіків працездатного віку — українських учасників ліквідації наслідків аварії (далі — УЛНА) на ЧАЕС, які вперше працювали навколо електростанції між 1986 та 1990 рр., отримали середні дози опромінення кісткового мозку приблизно 80-100 мГр та були внесені до Чорнобильського державного реєстру.

Встановлено 75 підтверджених випадків лейкемії та 12 випадків множинної мієломи.

Публікації

У рамках епідеміологічного дослідження лейкемії та інших супутніх захворювань крові серед УЛНА окремі дози опромінення кісткового мозку були оцінені для 572 випадків та контролю [18]. За допомогою моделі реконструкції дози в стохастичному варіанті, розробленої для приблизно половини досліджуваних без записів про дози, вдалося встановити арифметичні середні індивідуальні поглинуті дози для кісткового мозку (від 0,00004 до 3300 мГр, середнє значення 87 мГр).

Оцінка відносного ризику хронічної лімфоцитарної лейкемії та не хронічної лімфоцитарної лейкемії від тривалих впливів іонізуючого випромінювання з низькою дозою в когорті з 110645 УЛНА дозволила виявити значну лінійну відповідь на дозу для всіх лейкозів (137 випадків, експес відносного ризику на Гр=1,26 (95% довірчий інтервал 0,03, 3,58) [19]. 16% випадків лейкемії (18% хронічної лімфоцитарної лейкемії та 15% не хронічної лімфоцитарної лейкемії) було віднесено до радіаційного впливу і зроблено висновок про їх радіочутливість.

Дослідження впливу професійних факторів та способу життя УЛНА на ризик розвитку лейкемії не виявили чіткої асоціації ризику захворювання з палінням або вживанням алкоголю, але виявили вдвічі підвищений ризик виникнення не хронічної лімфоцитарної лейкемії при порівнянні з виробничим впливом нафтопродуктів (співвідношення шансів =2,28; 95% довірчий інтервал 1,13, 6,79) [20]. Ризики були особливо високими для мієлоїдних лейкозів. Для хронічного лімфоцитарного лейкозу не виявлено асоціацій з іншими факторами ризику, окрім радіації.

Scientific protocol for the study of thyroid cancer and other thyroid diseases in Ukraine following the Chernobyl accident

Опис дослідження

Для детального вивчення медичних наслідків

аварії на ЧАЕС створена основна когорта з 13243 мешканців України: а) які на момент аварії постійно проживали або тимчасово перебували в місті Прип'ять або в одному з восьми найбільш радіаційно забруднених районах Житомирської (Народицький та Овруцький райони), Київської (Іванківський, Поліський та Чорнобильський райони) та Чернігівської (Козелецький, Ріпкинський та Чернігівський райони) областей, б) яким на момент аварії було до 18 років, в) яким у перші тижні після аварії було проведено радіометрію ЩЗ та г) які були відібрані методом випадкової вибірки, а також когорта *in utero* з 2582 мешканців України, які були опромінені внутрішньоутробно [21].

Обстеження основної когорти проводили в 5 циклів: квітень 1998 р. — грудень 2000 р., березень 2001 р. — грудень 2003 р., травень 2003 р. — квітень 2005 р., травень 2005 р. — квітень 2007 р., квітень 2012 р. — грудень 2015 р.; когорти *in utero* — травень 2003 р. — квітень 2005 р. і квітень 2012 р. — грудень 2015 р.

Обстеження склалися з реєстрації, аналізу крові (визначення рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, тиреоглобуліну, іонізованого кальцію, антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну — лише в перші чотири цикли) та визначення рівня йоду в сечі, ультразвукового обстеження ЩЗ, консультації лікаря-ендокринолога, а також опитування з метою реконструкції доз опромінення ЩЗ. За необхідності призначали додаткове поглиблене обстеження в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (зокрема, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ) і відповідне лікування. Рак ЩЗ підтверджували експертним патологічним дослідженням тканини, отриманої під час операції.

Крім цього, із метою підвищення точності реконструкції дози опромінення ЩЗ були опитані батьки членів основної когорти, які на момент аварії були віком до 10 років. Дозу опромінення ЩЗ оцінювали шляхом реконструкції динаміки радіоактивного забруднення території України за допомогою моделі атмосферного перенесення LEDI (модель дифузії Лагранжа-Ейлера), а також місця перебування, харчових характеристик та способу життя кожного суб'єкта протягом усього періоду опромінення. Дози опромінення ЩЗ *in utero* розраховували за допомогою

Огляди

багатокомпонентної моделі обміну йоду з урахуванням активності ^{131}I у ЩЗ матері.

До протоколу було внесено кілька поправок: із 2008 р. нові випадки раку ЩЗ почали також встановлювати шляхом лінкеджу з базою даних Національного реєстру раку України; продовжили підслідження, що передбачає додаткове наступне обстеження тих членів когорти, у яких була діагностована доброякісна вузлова патологія ЩЗ протягом попередніх скринінгових циклів; започаткували генетичні дослідження раку ЩЗ і пілотне дослідження геномної характеристики раку ЩЗ.

Публікації

За результатами клінічного дослідження опубліковано 45 статей, анотації яких містяться в трьох оглядах [22-24].

Під час першого скринінгового обстеження членів когорти виявлено 3612 випадків тиреоїдної патології, серед яких злаякісні новоутворення ЩЗ становили 1,60%, фолікулярна аденома – 0,75%, дифузний нетоксичний зоб – 81,01%, дифузний токсичний зоб – 0,22%, нетоксичний вузловий зоб – 6,87%, аутоімунний тиреоїдит – 7,28%, поопераційний гіпотиреоз – 1,88% і набутий гіпотиреоз – 0,39% [25].

Поширеність тиреоїдної патології серед членів когорти становила 273,31 випадку на 1000 суб'єктів [25]. Встановлено пряму залежність поширеності тиреоїдної патології від віку членів когорти. Поширеність усіх видів тиреоїдної патології (за винятком дифузного нетоксичного зоба) була вищою серед членів когорти жіночої статі. Встановлено відносний ризик виникнення тиреоїдної патології серед членів когорти залежно від місця постійного мешкання, віку на момент обстеження та статі.

Протягом другого-четвертого скринінгів Проекту та 73 004 людино-років спостереження в членів когорти було виявлено 65 випадків раку ЩЗ [26]. У відносній та абсолютній моделях ризику співвідношення «доза-ефект» узгоджується з лінійним, хоча модель відносного ризику описує дані ліпше, ніж модель абсолютного ризику.

Експес відносного ризику в перерахунку на Гр становив 1,91 (95% довірчий інтервал, 0,43-6,34), а експес абсолютного ризику в перерахунку на 10^4 людино-років/Гр – 2,21 (95% довірчий інтервал, 0,04-5,78) [26]. Експес відносного ризику в перерахунку на Гр значною мірою залежав

від області мешкання, але не залежав від часу після виявлення, йодної профілактики, йодного статусу, статі, віку члена когорти або розміру його пухлини.

Відмічено значне збільшення захворюваності на рак ЩЗ у членів когорти віком від 19 до 46 років на момент операції, яке зберігалося до 2014 року, а рівень захворюваності в шести найбільш забруднених радіоїодом регіонах перевищував показник у 21 менш забрудненій області [27]. Патогістологічний аналіз 2634 карцином ЩЗ показав, що папілярна карцинома ЩЗ є найбільш поширеним типом раку ЩЗ в усі досліджені періоди. Зі збільшенням часу після аварії папілярні карциноми з домінуючою папілярною структурою росту мають більш виражені інвазійні властивості, але, як правило, пухлини явно стають менш агресивними, що є важливим і сприятливим для поопераційного прогнозу.

Аналіз впливу ^{131}I на розвиток плода в когорті з 2582 осіб з індивідуально оціненими дозами на ЩЗ (середня доза = 72,6 мГр) показав помітно підвищений, проте не значущий, дозозалежний ризик розвитку раку ЩЗ (експес співвідношення шансів/Гр=3,91); виражений, значущий взаємозв'язок між дозою ^{131}I на ЩЗ і виявленими великими доброякісними вузлами (≥ 10 мм) (експес співвідношення шансів/Гр=4,19, 95% довірчий інтервал 0,68, 11,62; $p=0,009$), проте ризик невеликих вузлів (< 10 мм) не збільшувався (експес співвідношення шансів/Гр=0,34, 95% довірчий інтервал 0,67, 2,24; $p=0,604$). [28].

Аналіз антропометричних ефектів ^{131}I виявив значуще дозозалежне зменшення окружності голови плода ($-1,0$ см/Гр, $p=0,005$) та окружності грудної клітки ($-0,9$ см/Гр, $p=0,023$), а також подібне, але не вірогідне зменшення неонатальної довжини ($-0,6$ см/Гр, $p=0,169$); значне зростання тривалості гестації зі збільшенням дози (0,5 тижня/Гр, $p=0,007$); відсутність суттєвого ($p>0,1$) ефекту дози на масу тіла на момент народження [29].

Thyroid cancer among Chernobyl clean-up workers in Ukraine: Pilot study*Опис дослідження*

Задачі дослідження полягали в наступному [30]:

- оцінити радіаційний ризик захворювання на рак ЩЗ серед 150 000 УЛНА чоловічої статі з Київської та Донецької областей;
- зібрати зразки пухлин ЩЗ для діагностичної верифікації та можливих майбутніх генетичних і/або молекулярних досліджень;

- зібрати букальний матеріал для пілотного дослідження;
- заповнити стандартизовану анкету з детальною інформацією про умови роботи всередині 70-кілометрової зони ЧАЕС, історію проживання всередині і поза 30-ти км зоною відчуження, споживання молока між 26 квітня та 30 червня 1986 р. і потенційні фактори нерадіаційного ризику раку ЩЗ (наприклад, паління, вживання алкоголю, сімейний рак).

Для пілотного дослідження буде вибрано 100-110 випадків захворювання на рак ЩЗ у дослідних і контрольних групах (зі співвідношенням «випадок-контроль» 1:3).

Публікації

Для оцінки радіаційно-спричиненого ризику розвитку раку ЩЗ було проведено спільне дослідження співвідношення «випадок-контроль» у когорті білоруських, російських та прибалтійських УЛНА, яке включало 107 випадків та 423 контролю [31]. Було встановлено статистично значущий взаємозв'язок «доза-відгук» із загальною дозою опромінення ЩЗ. Експес відносного ризику на 100 мГр становив 0,38 (95% довірчий інтервал 0,10, 1,09).

Розглянута роль регулюючих органів та консультативних організацій в оцінці ризиків шкідливих впливів радіаційного опромінення залежно від статі, віку на момент експозиції, часу після опромінення, стану здоров'я та інших пов'язаних із цим змінних [32]. Акцентовано увагу на ризику розвитку раку, що необхідно враховувати для досягнення ефективного захисту від радіації та планування заходів щодо реагування на майбутні ядерні аварії.

У когорті з 150 813 УЛНА було виявлено 196 випадків раку ЩЗ із загальним стандартизованим показником захворюваності 3,50 [95% довірчий інтервал 3,04, 4,03] [33]. Значно вищий показник спостерігався в УЛНА, які працювали на ЧАЕС в 1986 році, коли рівень зовнішнього і внутрішнього опромінення був найвищий. Отримані результати підтверджують дані про збільшення частоти раку ЩЗ серед цієї категорії.

Parental irradiation of Ukrainian cleanup workers and evacuees and germline mutations in their offspring (Trio study)

Опис дослідження

Заплановане дослідження до 450 родин із трьох членів (батько, мати, дитина), в якій

принаймні один із батьків зазнавав опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС як УЛНА (середня доза ≥ 100 мГр) та/або евакуйований із забрудненої території (середнє значення ≥ 50 мкГр) [34]. Конкретні цілі полягають у дослідженні швидкості трансгенерації та нової мутації спектру генетичних варіантів у трьох членів, зокрема, перегляд ефектів у дітей та відображення їх можливого батьківського походження хромосоми. Будуть використані найсучасніші геномні технології для характеристики ландшафту геномів трьох членів родини (родинного тріо «батько-мати-дитина»), щоб визначити, чи є зв'язок між опроміненням батьків і генетичними мутаціями, що передаються нащадкам, дослідження коефіцієнтів мутацій *de novo*, мінісателітних мутацій, кількості змін копій та змін довжини теломерів. Аналіз буде проведено в зразках периферичної крові та/або щоки родинного тріо «батько-мати-дитина». Дози опромінення статевих залоз від часу аварії до моменту запліднення будуть реконструйовані для всіх батьків із використанням наявних записів, доповнених даними інтерв'ю. Обом батькам буде запропоновано заповнити загальну анкету для отримання демографічних даних та даних про спосіб життя. Висновки дослідження сприятимуть розумінню спадкових наслідків радіаційного впливу середньої та низької дози в людини та прогнозуванню радіаційного ризику.

Публікації

Показано статистично значуще в 1,6 раза збільшення частоти мутацій у зародковій лінії опромінених батьків у сім'ях із радіоактивно забруднених після аварії на ЧАЕС сільських районів Київської та Житомирської областей, тоді як частота мутацій у зародкової лінії опромінених матерів не була підвищеною (контролем слугували сім'ї, де діти були зачаті до аварії на ЧАЕС) [35]. Ці дані, свідчать про підвищений рівень мінісателітних мутацій внаслідок радіоактивного впливу аварії на ЧАЕС. Обговорюються механізми індукції мутацій у мінісателітних локусах людини.

В огляді дана оцінка даним щодо мутаційного ризику радіаційного опромінення зародку, визначеного молекулярним аналізом тандемних повторів локусів ДНК: мінісателітів у людини та простих тандемних повторів у мишей [36]. Припускають, що мутаційні

Огляди

механізми, ймовірно, різняться між двома видами, тому слід бути обережним при прогнозуванні ефектів для людини за допомогою даних, отриманих на мишах.

Розглянуто вплив променевої терапії та хіміотерапії на здоров'я потомства в людських популяціях [37]. Найявні дані свідчать про те, що здоров'я людини не зазнало істотного трансгенераційного впливу радіації.

Висновки

1. Станом на 31 березня 2020 р. на сайті ClinicalTrials.gov була розміщена інформація про 6 клінічних досліджень із медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС.
2. Середня тривалість досліджень становить 15 років і 9 місяців, а 2/3 із них виконуються понад 20 років.
3. Поточний статус досліджень: «завершено» — 3 дослідження, «набір», «активний, без набору» і «призупинено» — по 1 дослідженню.
4. 4 дослідження проводяться в Україні: 3 — на базі ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» і 1 — на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».
5. У всіх дослідженнях головний дослідник є співробітником Національного інституту раку США (National Cancer Institute, USA).
6. Спонсором всіх досліджень є Національний інститут раку США.
7. Тип дослідження у всіх випадках був обсерваційний.
8. За типом моделі дослідження розподіл наступний: когортне дослідження — 2 дослідження, «випадок-контроль» — 2, дослідження сімей — 1 (для одного дослідження інформація відсутня).
9. За часовою перспективою дослідження були ретроспективними — 3 дослідження, проспективними і поперечними — по 1 дослідженню (для одного дослідження інформація відсутня).

Список використаної літератури

1. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res.* 1992 Jul;131(1):98-111.
2. Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, Chepurny M, Demidchik Y, Gavrilin Y, Keningsberg J, Meckbach R, Schotola C, Shinkarev S,

- Tronko MD, Ulanovsky A, Vavilov S, Walsh L. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. *Radiat Res.* 2006 Jan;165(1):1-8.
3. Tronko M, Kravchenko V, Fink D, Hatch M, Turchin V, McConnell R, Shpak V, Brenner A, Robbins J, Lusanchuk I, Howe G. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl Accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases. *Thyroid.* 2005 Nov;15(11):1291-7.
4. Likhitarov I, Kovgan L, Vavilov S, Chepurny M, Ron E, Lubin J, Bouville A, Tronko N, Bogdanova T, Gulak L, Zablotska L, Howe G. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 2: risk analysis. *Radiat Res.* 2006 Aug;166(2):375-86.
5. Иванов ВК, Цыб АФ, Питкевич ВА, Максютюв МА, Матвеенко ЕГ, Хвостунов ИК, Растопчин ЕМ, Сорокин ВС, Иванов СИ, Лешаков СЮ, Ширяев ВИ, Боровикова МП, Эфендиев ВА, Квитко БИ, Шибата У, Ямашита С, Хоши М. Формирование когорты для долговременного медицинского наблюдения и оценки радиационных рисков заболеваний щитовидной железы в рамках совместного проекта между Мемориальным фондом здоровья Сакавы и МРНЦ РАМН. Радиация и риск. 1996;(8):93-109. (Ivanov VK, Tsyb AF, Pitkevich VA, Maksyutov MA, Matveenko EG, Khvostunov IK, Rastopchin EM, Sorokin VS, Ivanov SI, Leshakov SJ, Shiryaev VI, Borovikova MP, Efendiev VA, Kvitko BI, Shibata U, Yamashita S, Hoshi M. Forming a cohort for long-term medical observation and radiation risk assessment of thyroid diseases as part of a joint project between the Sasakawa Memorial Health Fund and the MRRC RAMS. *Radiation and risk.* 1996;(8):93-109).
6. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov>.
7. ClinicalTrials.gov: Background / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
8. ClinicalTrials.gov: Trends, charts, and maps / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
9. ClinicalTrials.gov. Home. Search Results. Chernobyl. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Chernobyl&cntry=&state=&city=&dist=>
10. The Agency for Healthcare Research and Quality. <https://search.ahrq.gov/search?q=patient+registry>
11. Ross JS, Mocanu M, Lampropulos JF, Tse T, Krumholz HM. Time to publication among completed clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2013 May 13; 173(9):825-8.
12. ClinicalTrials.gov. Home. Search Results. Study Records Detail. International Cooperation for Post-Chernobyl NIS Thyroid Tissue and Data Banks: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00339274?term=Chernobyl&draw=2&rank=4>
13. ClinicalTrials.gov. Home. Search Results. Study Records Detail. Scientific Protocol for the Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Disease in Belarus Following the Chernobyl Accident: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00339716?term=Chernobyl&draw=2&rank=2>
14. Drozdovitch V, Minenko V, Golovanov I, Khrutchinsky A, Kukhta T, Kutsen S, Luckyanov N, Ostroumova E, Trofimik S, Voillequi P, Simon SL, Bouville A. Thyroid dose estimates for a cohort of Belarusian children exposed to 131I from the Chernobyl accident: assessment of uncertainties. *Radiat Res.* 2015 Aug;184(2):203-18.
15. Little MP, Kwon D, Zablotska LB, Brenner AV, Cahoon EK, Rozhko AV, Polyanskaya ON, Minenko VF, Golovanov I, Bouville A, Drozdovitch V. Impact of uncertainties in exposure assessment on thyroid cancer risk among persons in Belarus exposed as children or adolescents due to the Chernobyl accident. *PLoS One.* 2015 Oct 14;10(10): e0139826.
16. Zablotska LB, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, McConnell RJ, O'Kane P, Lubin J, Hatch M, Little MP, Brenner AV, Veyalkin IV, Yausevka VV, Bouville A, Drozdovitch VV, Minenko VF, Demidchik YE, Mabuchi K, Rozhko AV. Risk of thyroid follicular adenoma among children and adolescents in Belarus exposed to iodine-131 after the Chernobyl accident. *Am J Epidemiol.* 2015 Nov 1;182(9):781-90.
17. ClinicalTrials.gov. Home. Search Results. Study Records Detail. Scientific Protocol for the Study of Leukemia and Other Hematologic Diseases Among Clean-up Workers in Ukraine Following the Chernobyl Accident: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00341016?term=Chernobyl&draw=2&rank=1>

18. Chumak VV, Romanenko AY, Voillequi PG, Bakhanova EV, Gudzenko N, Hatch M, Zablotska LB, Golovanov IA, Luckyanov NK, Sholom SV, Kryuchkov VP, Bouville A. The Ukrainian-American study of leukemia and related disorders among Chernobyl cleanup workers from Ukraine: II. Estimation of bone marrow doses. *Radiat Res.* 2008 Dec;170(6):698-710.
19. Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH, Gudzenko N, Little MP, Hatch M, Finch S, Dyagil I, Reiss RF, Chumak VV, Bouville A, Drozdovitch V, Kryuchkov VP, Golovanov I, Bakhanova E, Babkina N, Lubarets T, Bebesko V, Romanenko A, Mabuchi K. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among chernobyl cleanup workers. *Environ Health Perspect.* 2013 Jan;121(1):59-65.
20. Gudzenko N, Hatch M, Bazyka D, Dyagil I, Reiss RF, Brenner A, Chumak V, Babkina N, Zablotska LB, Mabuchi K. Non-radiation risk factors for leukemia: A case-control study among chernobyl cleanup workers in Ukraine. *Environ Res.* 2015 Oct;142:72-6.
21. ClinicalTrials.gov. Home. Search Results. Study Records Detail. Scientific Protocol for the Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Disease in Ukraine Following the Chernobyl Accident: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00341094?term=Chernobyl&draw=2&rank=3>
22. Тронько МД, Пастер ІП, Замотаєва ГА, Масюк СВ. Українсько-Американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій з питань епідеміології, дозиметрії та йодного забезпечення. *Ендокринологія.* 2018 червень 20;23(2):154-66 (Tronko MD, Pasteur IP, Zamotayeva GA, Masiuk SV. Ukrainian-American Thyroid Project: review of scientific publication on epidemiology, dosimetry and iodine protection. *Endokrynologia.* 2018 Jun 20;23(2):154-66).
23. Тронько МД, Пастер ІП, Замотаєва ГА. Українсько-Американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій з питань клінічної патології. *Ендокринологія.* 2018 вересень 20;23(3):242-250 (Tronko MD, Pasteur IP, Zamotayeva GA. Ukrainian-American Thyroid Project: review of scientific publication on clinical pathology. *Endokrynologia.* 2018 Sep 20;23(3):242-50).
24. Тронько МД, Замотаєва ГА, Пастер ІП, Масюк СВ. Українсько-Американський проект дослідження наслідків опромінення in utero експозиції до іонізуючої радіації як результату аварії на Чорнобильській АЕС: огляд наукових публікацій. *Ендокринологія.* 2019 грудень 20;24(4):346-59 (Tronko MD, Zamotayeva GA, Pasteur IP, Masiuk SV. The Ukrainian-American project for studying the consequences of in utero exposure to ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl NPP: a review of scientific publications. *Endokrynologia.* 2019 Dec 20;24(4):346-59).
25. Тронько МД, Пастер ІП, Олійник ВА, Шпак ВМ, Терещенко ВП, Замотаєва ГА, Дерев'яно ГА, Чайковська ЛВ, Терехова ГМ, Hatch M, Masnyk IJ, Zablotska LB. Спільний науковий Українсько-Американський Тиреоїдний Проект. III. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скринінгового обстеження учасників проекту // *Ендокринологія.* 2010;15(1):4-19. (Tronko MD, Pasteur IP, Oliynuk VA, Shpak VM, Tereshchenko VP, Zamotayeva GA, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Terekhova GM, Hatch M, Masnyk IJ, Zablotska LB. Joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. III. Clinical and epidemiological characteristic of the results of first screening examination of study subjects // *Endokrynologia.* 2010;15(1):4-19).
26. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynuk VA, Lubin JH, Zablotska LB, Tereshchenko VP, McConnell RJ, Zamotayeva GA, O'Kane P, Bouville AC, Chaikovskaya LV, Greenebaum E, Paster IP, Shpak VM, Ron E. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect.* 2011 Jul;119(7):933-9.
27. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Hatch M, Likhtarev I, Bouville A, Oliynuk V, Zamotayeva G, Drozdovitch V, Zurnadzy L, Little M, Tereshchenko V, Chanock S, Mabuchi K. Thyroid Cancer Risk in Ukraine Following the Chernobyl Accident (The Ukrainian-American Cohort Thyroid Study). *Thyroid Cancer and Nuclear Accidents Long-Term Aftereffects of Chernobyl and Fukushima.* Chapter 8. Publisher: Elsevier, Editors: Shunichi Yamashita, Gerry Thomas. 2017:77-86.
28. Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Bogdanova T, Shpak V, Bolshova E, Zamotayeva G, Terekhova G, Shelkoyev E, Klochkova V, Mabuchi K, Tronko M. Thyroid Cancer and Benign Nodules After Exposure In Utero to Fallout From Chernobyl. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jan 1;104(1):41-8.
29. Hatch M, Little MP, Brenner AV, Cahoon EK, Tereshchenko V, Chaikovska L, Pasteur I, Likhtarov I, Bouville A, Shpak V, Bolshova O, Zamotayeva G, Grantz K, Sun L, Mabuchi K, Albert P, Tronko M. Neonatal outcomes following exposure in utero to fallout from Chernobyl. *Eur J Epidemiol.* 2017 Dec;32(12):1075-88.
30. ClinicalTrials.gov. Home. Search Results. Study Records Detail. Thyroid Cancer Among Chernobyl Clean-up Workers in Ukraine: Pilot Study: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01265381?term=Chernobyl&draw=2&rank=6>
31. Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, Malakhova IV, Kurtinaitise J, Stengrevics A, Tekkel M, Chekin S, Drozdovitch V, Gavriline Y, Golovanov I, Kryuchkov VP, Maceika E, Mirkhaidarov AK, Polyakov S, Tenet V, Tukov AR, Byrnes G, Cardis E. Risk of thyroid cancer among chernobyl liquidators. *Radiat Res.* 2012 Nov;178(5):425-36.
32. Mabuchi K, Hatch M, Little MP, Linet MS, Simon SL. Risk of thyroid cancer after adult radiation exposure: time to re-assess? *Radiat Res.* 2013 Feb;179(2):254-6.
33. Ostroumova E, Gudzenko N, Brenner A, Gorokh Y, Hatch M, Prsyazhnyuk A, Mabuchi K, Bazyka D. Thyroid cancer incidence in Chernobyl liquidators in Ukraine: SIR analysis, 1986-2010. *Eur J Epidemiol.* 2014 May;29(5):337-42.
34. ClinicalTrials.gov. Home. Search Results. Study Records Detail. Parental Irradiation of Ukrainian Cleanup Workers and Evacuees and Germline Mutations in Their Offspring (Trio Study): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02566161?term=Chernobyl&draw=2&rank=5>
35. Dubrova YE, Grant G, Chumak AA, Stezhka VA, Karakasian AN. Elevated minisatellite mutation rate in the post-chernobyl families from Ukraine. *Am J Hum Genet.* 2002 Oct;71(4):801-9.
36. Bouffler SD, Bridges BA, Cooper DN, Dubrova Y, McMillan TJ, Thacker J, Wright EG, Waters R. Assessing radiation-associated mutational risk to the germline: repetitive DNA sequences as mutational targets and biomarkers. *Radiat Res.* 2006 Mar;165(3):249-68.
37. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat Res.* 2013 Jul-Sep;753(1):50-67.

(Надійшло до редакції 15.04.2020 р.)

Клинические исследования медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС согласно базы данных сайта ClinicalTrials.gov

И.П. Пастер

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

Резюме. 26 апреля 1986 г. на четвертом реакторе Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) произошла наиболее масштабная техногенная авария в истории человечества. **Цель** — представить информацию о клинических исследованиях медицинских последствий аварии на ЧАЭС. **Результаты.** По состоянию на 31 марта 2020 г. на сайте ClinicalTrials.gov была размещена информация о 6 клинических исследованиях медицинских последствий аварии на ЧАЭС. Средняя продолжительность исследований составляет 15 лет и 9 месяцев, а 2/3 из них выполняются более 20 лет. Текущий статус исследований: «завершено» — 3 исследования, «набор», «активный, без набора» и «приостановлено» — по 1 исследованию. 4 исследования проводятся в Украине: 3 — на базе ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН

Огляди

України» і 1 — на базі ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»; 1 дослідження проводиться в Республіці Білорусь на базі Республіканського науково-практичного центру радіаційної медицини і екології людини (г. Гомель), а 1 завершене дослідження проводилось в Соединенных Штатах Америки на базі Національного інституту рака (National Cancer Institute). Во всіх дослідженнях головний дослідник є співробітником National Cancer Institute (США). Спонсором всіх досліджень є National Cancer Institute (США). Загальне число учасників клінічних досліджень становило 51 051 людину (мінімальне — 673, максимальне — 23 143, середнє — 8 508). Тип дослідження во всіх випадках був спостережувальним. По моделі дослідження розподілення наступне: когортне дослідження — 2 дослідження, дослідження «случай-контроль» — 2 дослідження, дослідження сімей — 1 дослідження (для одного дослідження інформація відсутня). За часової перспективи дослідження були ретроспективними — 3 дослідження, проспективними і поперечними — по 1 дослідженню (для одного дослідження інформація відсутня). За методом вибірки клінічні дослідження були випадковими (2 дослідження) і не випадковими (3 дослідження); для одного дослідження інформація відсутня. Представлено огляд 20 публікацій по результатам 5 клінічних досліджень.

Висновок. На сайті ClinicalTrials.gov зареєстровано дуже малою кількістю клінічних досліджень медичних наслідків аварії на ЧАЕС.

Ключові слова: аварія на Чорнобильській АЕС, медичні наслідки, клінічні дослідження.

Clinical studies of the medical consequences of the Chernobyl accident according to the database of the ClinicalTrials.gov website

I.P. Pasteur

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

Abstract. On April 26, 1986, the largest man-made accident in the history of mankind was happened at the fourth reactor of the Chernobyl Nuclear Power Plant (ChNPP). **Aim** is to present information about clinical trials on the medical consequences of the accident at the ChNPP is presented. **Results.** As of March 31, 2020, the information about 6 clinical trials on the medical consequences of the Chernobyl accident was posted at ClinicalTrials.gov. The average duration of clinical trials is 15 years and 9 months, and 2/3 of

them have been performed for more than 20 years. Current status of clinical trials: «completed» — 3 trials, «recruiting» — 1 trial, «active, not recruiting» — 1 trial, and «terminated» — 1 trial. 4 clinical trials are conducted in Ukraine: 3 — on the basis of the SI «National Scientific Center for Radiation Medicine, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» and 1 — on the basis of the SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»; 1 clinical trial is conducted in the Republic of Belarus on the basis of the Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel), and 1 completed clinical trial was conducted in the United States on the basis of the National Cancer Institute. In all clinical trials, the main researcher is an employee of the National Cancer Institute (USA). The sponsor of all clinical trials is the National Cancer Institute (USA). The total number of participants in clinical trials was 51 051 people (minimum — 673, maximum — 23 143, average — 8 508). The type of study in all clinical trials was observational. The distribution by research model is as follows: cohort study — 2 trials, case-control studies — 2 trials, family-based — 1 trial (no information is available for one trial). For the time perspective, the clinical trials were retrospective — 3 trials, prospective — 1 trial, and cross-sectional — 1 trial (no information is available for one trial). According to the sampling method, clinical trials were random (2 trials) and non-random (3 trials); no information is available for one trial. A review of 20 publications based on the results of 5 clinical trials is presented. **Conclusion.** An extremely small number of clinical trials of the medical consequences accident at the ChNPP are registered at the website ClinicalTrials.gov registered.

Keywords: accident at the Chernobyl nuclear power plant, medical consequences, clinical trials.

Для цитування: Пастер І.П. Клінічні дослідження медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov. Ендокринологія. 2020;25(4):343-354. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.343.

Відомості про автора: Ігор Петрович Пастер, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., e-mail: pasteur@ukr.net, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: І.П. Пастер — повна підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти автора.

Декларація з етики: автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Розширення можливостей в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу:




Форксіґа
(дапагліфозин)



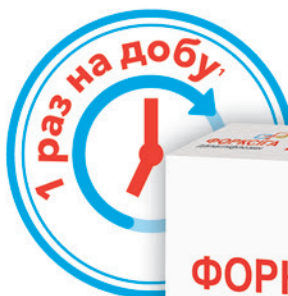
Значуще зниження
НЬА1с¹



Зниження ризику
ниркових подій^{2,3*}



Зниження ризику розвитку
серцево-судинних подій^{3,4*}



Сьогодні. Заради майбутнього

Скорочення: ЦД — цукровий діабет, НЬА1с — глікований гемоглобін.

* Дапагліфозин показаний для лікування ЦД 2 типу, не показаний для лікування: надлишкової маси тіла, артеріальної гіпертензії, зниження ризику серцево-судинних та ниркових подій — дані ефекти були продемонстровані в ході клінічних досліджень.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затверджена Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. 2. Wiviott et al., NEJM 2019; 380:347–357. 3. European Heart Journal, ehz486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. 4. Адаптовано із Kato et al.; Circulation. 2019 Mar 18. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІґА (дапагліфозин). **Склад:** діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропрандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ: А10ВК01. **Показання.** Препарат Форксіґа показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; у якості монотерапії, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.*** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Лікарський засіб Форксіґа потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія, що залежала від типу базової терапії, яку застосовували у кожному із досліджень. **Особливості застосування.*** Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозином слід негайно тимчасово припинити. Якщо підозрюють гангрену Фурнье, застосування препарату Форксіґа необхідно скасувати та розпочати лікування. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може призвести до помірного зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Термін придатності.** 3 роки. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затвердженою Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіґа. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aereporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalaereporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine>. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. СімТ Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

© «ФОРКСІґА» — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2020.

AstraZeneca 

Перший захист при ЦД*



**БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
МЕТФОРМІНУ**

- 1. Знижує продукцію глюкози у печінці¹**
- 2. Покращує чутливість до інсуліну в м'язах²**
- 3. Затримує всмоктування глюкози у кишечнику³**
- 4. Знижує рівень ЗХ, ЛПНЩ, ТГ⁴**
- 5. Позитивно впливає на зниження ваги⁵**

Склад: діюча речовина: метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Лікарська форма. Таблетки **Показання.** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, 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 та підлітків. Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). **Спосіб застосування та дози.** Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг (Метафора®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг або 850 мг) 2-3 рази на добу під час або після вживання їжі. Через 10-15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. **Діти.** Лікарський засіб Метафора® застосовувати для лікування дітей віком від 10 років. **Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». РП МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02, №UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ЦД - цукровий діабет; ЗХ - загальний холестерин; ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності; ТГ - тригліцериди

* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. 2020

1. Daniel J. Sansome, Cong Xie, Simon Veedfald, Michael Horowitz, Christopher K. Rayner, Tongzhi Wu. (2020) Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 22:2, 141-148.

2. Noura T. Shurrab, El-Shaimaa A. Arafa. (2020) Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects. *Obesity Medicine* 17, 100186.

3. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH (2008) Metformin and the intestine. *Diabetologia* 51:1552-1553

4. Lin SH, Cheng PC, Tu ST, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *PeerJ*. 2018 Apr 12;6:e4578. doi: 10.7717/peerj.4578. PMID: 29666753; PMCID: PMC5899882.

5. Armen Yerevanian, Alexander A. Soukas. (2019) Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Current Obesity Reports* 8:2, 156-164.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.355

Скринінг сонних артерій у хворих на цукровий діабет: методологія і клінічна значимість

М.С. Черська,
Х.М. Кухарчук,
О.А. Гайова

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

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є незалежним фактором ризику розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних захворювань (ССЗ). На сьогодні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі на ЦД хворіє близько 422 млн людей, що становить 8,8% усього населення планети. Встановлено, що ССЗ є основною причиною смерті у хворих на ЦД. Також тривожить те, що за ЦД досить часто спостерігається ураження судин. Причиною цього є патогенетично обгрунтоване швидке прогресування атеросклеротичного ураження судин, яке може безсимптомно прогресувати десятки років до моменту настання несприятливих серцево-судинних подій. Варто враховувати, що на фоні ЦД зміни судинної стінки у вигляді атеросклеротичного ураження мають більш прогресуючий перебіг, ніж у пацієнтів без ЦД. Все це вказує на потребу ранньої діагностики змін судинної стінки у хворих на ЦД. Підтвердженням цьому є результати низки клінічних досліджень, в яких рекомендовано розцінювати ультразвукову діагностику (УЗД) судин, а саме сонних артерій, як скринінговий метод «першої лінії» атеросклеротичного ураження, особливо у хворих на ЦД. Цей метод є не лише неінвазивним, безпечним, безболісним, швидким та не дорогим, але й достовірним. УЗД судин дає можливість на ранніх етапах виявляти початкові і вже наявні атеросклеротичні зміни судинної стінки в безсимптомних хворих, контролювати ефективність лікування та подальше прогресування захворювання. У статті представлено методологію визначення і клінічну значимість ранніх маркерів атеросклерозу — товщина комплексу інтима-медіа та наявність атеросклеротичних бляшок — за допомогою УЗД судин. Використання УЗД сонних артерій, як метода вибору у хворих на ЦД, дозволить своєчасно виявляти ризик розвитку ССЗ та їх ускладнень у пацієнтів на ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, ультразвукова діагностика судин ший, товщина комплексу інтима-медіа, атеросклеротична бляшка.

ЦД — це хронічне та прогресуюче захворювання, яке є однією з головних та незалежних причин розвитку ССЗ. Доведено, що ризик розвитку ССЗ у чоловіків, хворих на

ЦД, у 2-3 рази, а в жінок — у 3-4 рази вищий, ніж в осіб без ЦД [1]. Поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) серед хворих на ЦД у 2-4 рази вища, ніж у хворих без ЦД, ризик розвитку інфаркту міокарда — у 6-10 разів та інсульту — у 4-7 разів [2].

* 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: emariya83@gmail.com

Лекції

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на сьогодні у світі на ЦД хворіє близько 422 млн людей, що становить 8,8% усього населення планети. За прогнозом Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF) до 2040 року кількість хворих на ЦД збільшиться до 642 млн та буде становити 10,4% усього населення планети [1, 3].

Однією з основних причин раннього розвитку ССЗ та їх ускладнень у хворих на ЦД є прискорений розвиток атеросклерозу. Патогенез діабетичного атеросклерозу доволі складний. Відомо, що вплив гіперглікемії на процеси атерогенезу реалізується шляхом розвитку генералізованої дисфункції ендотелію, оксидантного стресу і збільшення концентрації кінцевих глікозильованих продуктів обміну [2, 4].

Внаслідок наявної у хворих на ЦД гіперглікемії збільшується продукція активних форм кисню, що призводить до накопичення супероксид-радикалів у мітохондріях та пошкодження судинної стінки. Також прогресуванню атеросклерозу сприяє надмірне утворення внутрішньоклітинних кінцевих продуктів глікування, активація протеїнкінази С, гексозаміновий шлях метаболізму глюкози, що може посилювати продукцію активних форм кисню. Останні, зі свого боку, активують прозапальні шляхи, що пов'язані з ключовими молекулярними процесами атерогенезу [4].

Варто відмітити, що на фоні гіперглікемії збільшується також кількість потенційно-патогенних грамнегативних бактерій у кишківнику, які виділяють близько 90% усіх ендотоксинів. За високої концентрації останніх модифіковані ліпопротеїди низької щільності чинять цитотоксичну та пошкоджуючу дію на ендотеліальні клітини, тим самим впливають на фіксацію до них макрофагів, стимулюють ріст гладком'язових клітин і пригнічують рух макрофагів у субендотеліальному просторі. Таким чином, регеновані після пошкодження ендотеліальні клітини здатні захоплювати з плазми крові підвищену кількість ліпопротеїдів низької щільності [5].

Оксидантний стрес та запалення знижують активність β -клітин підшлункової залози і їх чутливість до інсуліну. Все це утворює замкнуте коло, яке сприяє формуванню діабет-асоційованого атеросклерозу [4].

Враховуючи вище викладене, ми вирішили проаналізувати опубліковані наукові дані щодо значущості використання УЗД судин у хворих на ЦД для ранньої діагностики атеросклеротичного ураження судин та визначення ризику розвитку ССЗ.

На сьогодні УЗД набуває все більш широкого використання, оскільки цей метод є неінвазивним, безболісним, безпечним і недорогим. Для діагностики атеросклеротичного ураження судин перевагу надають огляду загальних сонних артерій (ЗСА), оскільки вони найбільш доступні для дослідження і дозволяють робити висновок про поширеність і вираженість атеросклеротичного процесу в інших судинних басейнах [6].

Для оцінки атеросклеротичних змін судинної стінки рекомендовано спочатку вимірювати товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ). У своєму дослідженні Р. Pignoli одним із перших за допомогою УЗД судин на рівні ЗСА виміряв ТКІМ та порівняв отримані значення з даними патологоанатомічного дослідження [7, 8]. Оскільки показники не відрізнялись один від одного, це дозволяє розцінювати отримані за допомогою УЗД значення як достовірні.

Низка клінічних досліджень, проведених серед осіб молодого віку з низьким (<5%) ризиком розвитку ССЗ по шкалі Framingham Risk Score (FRS) за допомогою УЗД сонних артерій, продемонстрували наявність початкових атеросклеротичних змін судинної стінки [8].

Дослідницька група PROG-IMT провела всебічний мета-аналіз 3 902 хворих на ЦД 2-го типу, зібраних шляхом об'єднання в популяційну когорту [9]. Вони дійшли висновку, що коефіцієнт небезпеки (КН) ССЗ становить 1,22 при визначенні середнього значення ТКІМ і 1,23 при визначенні максимального значення ТКІМ після коригування традиційних факторів ризику. Значної різниці між цими двома методами визначення ТКІМ не встановлено, але коефіцієнт небезпеки у хворих на ЦД був вищим, ніж в осіб без ЦД і він становив 1,22 і 1,15 відповідно. Отже, асоціація між ТКІМ та ССЗ є більш очевидною у хворих на ЦД.

Аналіз п'яти проспективних досліджень, що включали 3 263 хворих на ЦД без ССЗ,

показав, що середній показник ТКІМ (КН становив 1,08 за кожний приріст ТКІМ на 0,1 мм), максимальний показник ТКІМ (КН становив 1,07 за кожний приріст ТКІМ на 0,1 мм) і максимальне значення ТКІМ у сегментах ЗСА, на рівні біфуркації ЗСА та у внутрішній сонній артерії (ВСА) (КН становив 1,08 за кожний приріст на 0,1 мм) на етапах ранньої діагностики можуть бути провісниками розвитку ССЗ (зокрема, ураження коронарних артерій, порушення мозкового кровообігу або захворювання периферичних артерій) у безсимптомних хворих на ЦД 2-го типу, навіть після корекції традиційних факторів ризику [11, 12].

Таким чином, визначення ТКІМ є обов'язковим у хворих на ЦД для раннього виявлення атеросклеротичних змін судинної стінки та ризику розвитку ССЗ, особливо у хворих без клінічних проявів атеросклерозу.

Для отримання достовірних даних слід чітко дотримуватись методики проведення УЗД судинної стінки. ТКІМ вимірюють по задній стінці ЗСА, оскільки таке визначення відображає справжню біологічну товщину задньої стінки. Вимірювання ТКІМ по передній стінці ЗСА має вищий ризик припуститися помилок, оскільки ехогенність зовнішнього шару – адвентиції, може вплинути на візуалізацію межі медіа-адвентиція. Проте ТКІМ слід вимірювати також і по передній стінці ЗСА, оскільки атеросклеротичні зміни мають властивість розвиватися і в ній [11].

Японська академія нейросонології рекомендує вимірювати ТКІМ у трьох ділянках – ЗСА, у ділянці біфуркації ЗСА та у внутрішній сонній артерії з наступним визначенням серед них максимального значення ТКІМ. Розрахунок середнього значення ТКІМ проводять за формулою $(a+b+c)/3$ шляхом визначення найбільшої величини ТКІМ ЗСА (а), потім на 1 см дистальніше (b) і на 1 см проксимальніше (c) від найбільшої величини ТКІМ (рис. 1). У клінічних дослідженнях для визначення ТКІМ рекомендовано користуватись автоматичним вимірюванням у кількох точках задньої стінки ЗСА дистальніше на 1 см або 2 см [10, 13, 14]. В якості норми для ТКІМ рекомендований показник $<0,9$ мм [14].

Обстеження 390 хворих із церебральним атеросклерозом (ЦА) на фоні ЦД дозволило встановити, що 73,4% хворих із ЦА та

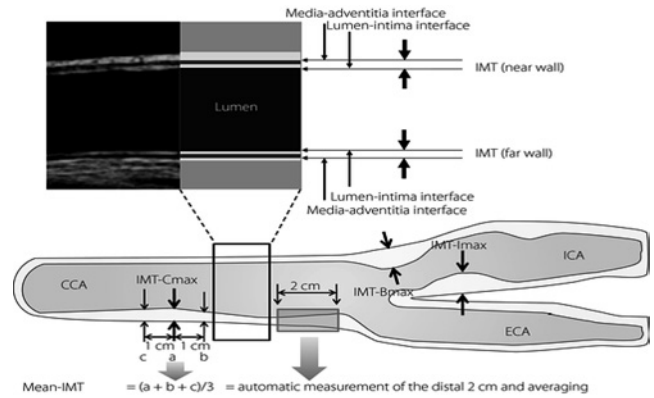


Рис. 1. Визначення комплексу інтіма-медіа та розрахунок товщини комплексу інтіма-медіа [11].

Fig. 1. Determination of the intima-media complex and calculation of the thickness of the intima-media complex [11].

ішемічним інсультом в анамнезі мали рівномірне підвищення ехогенності та потовщення КІМ ЗСА більше 1,0 см з обох сторін із частковою втратою диференціювання стінки судини на шари порівняно з 7,4% хворих, які мали початкові прояви ЦА [15].

Під час обстеження 332 амбулаторних хворих на ЦД 2-го типу, в анамнезі яких відсутні стенокардія, інфаркт міокарда і втручання на коронарних артеріях, було проведено мульти-спірально комп'ютерну томографію, коронарну ангіографію та УЗД ЗГА з метою вивчення маркерів каротидних атеросклеротичних бляшок – сумарної та максимальної товщини бляшки, у поєднанні з показниками ТКІМ для виявлення обструктивної ішемічної хвороби серця у безсимптомних хворих на ЦД 2-го типу [9].

У результаті, серед 119 обстежених зі сумарною товщиною бляшки $<2,6$ мм, лише 25,2% осіб мали обструктивну ІХС; за сумарної товщини бляшки $<2,6$ мм та ТКІМ $<0,725$ мм жоден з обстежених не мав ознак обструктивної ІХС [9]. Серед 213 обстежених зі сумарною товщиною бляшки $\geq 2,6$ мм 79,8% осіб мали обструктивну ІХС; за ТКІМ $\geq 0,675$ мм на фоні гіперглікемії 84% осіб мали обструктивну ІХС. Серед 159 обстежених за максимальної товщини бляшки $<2,1$ мм у 44% осіб було виявлено обструкційну ІХС; серед 173 обстежених за максимальної товщини бляшки $>2,1$ мм, 85% осіб мали обструкційну ІХС.

Отже, визначення за допомогою УЗД маркерів каротидних атеросклеротичних бляшок разом із ТКІМ є найбільш точним скринінговим

Лекції

тестом «першої лінії» для виявлення ранніх предикторів атеросклерозу у хворих на ЦД.

Під час обстеження 1065 хворих на ЦД і безсимптомним ураженням сонних артерій атеросклеротичними бляшками з наступним визначенням рівнів стенозу встановлено, що лише 20% осіб із ЦД і безсимптомним стенозом сонних артерій $\geq 50\%$ мають шанс вижити в наступні 12 років [16]. Крім того, у хворих на ЦД і рівнем стенозу $< 50\%$ ризик смерті від ССЗ порівняно з хворими, які не мали ЦД, збільшується майже у 2,5 рази. Також було встановлено, що стеноз сонних артерій у хворих на ЦД покращував стратифікацію ризику на 40% для визначення ризику загальнопричинної та серцево-судинної смертності. У хворих на ЦД із безсимптомним атеросклерозом сонних артерій рівні HbA1c та глюкози в сироватці крові продемонстрували слабку асоціацію із серцево-судинною смертністю (на відміну від рівня стенозу сонних артерій) після 12-ти років спостереження.

Дослідження REACH (The reduction of Atherothrombosis for Continued Health) продемонструвало, що внаслідок ураження атеросклерозом судин одного басейну серцево-судинні події розвиваються в 34,1% випадків, двох басейнів — у 40,8% випадків, трьох басейнів — 83,5% випадків [17]. Отже, наявність атеросклеротичних бляшок та рівень стенозу сонних артерій, особливо у хворих на ЦД, має розцінюватись як свідчення наявних безсимптомних ознак ССЗ.

Зазвичай, атеросклеротичні бляшки виникають у ділянці низького гемодинамічного удару та неламінарного турбулентного кровотоку, наприклад у цибулині ЗСА та в проксимальних відділах внутрішньої сонної артерії, рідше в дистальних відділах ЗСА. Варто зазначити, що ліва сонна артерія частіше зазнає атеросклеротичного ураження. Показано, що артеріальна стінка лівої сонної артерії товстіша ніж правої, як в осіб похилого віку, так і в осіб з атеросклеротичним ураженням [18]. Така асиметрія може бути пов'язана з анатомічними особливостями, адже права сонна артерія відходить від плечового стовбура, а ліва — від дуги аорти і є довшою на 20-25 мм. Відомо, що чим довша і звивистіша судина, тим більша вірогідність порушення гемодинаміки, особливо за наявності «проатеросклеротичних» умов, як то у хворих на ЦД.

У багатоцентровому перехресному дослідженні CARE — II взяло участь 584 хворих із наявною церебральною ішемією, серед яких 182 особи мали ЦД [19]. У результаті однофакторного аналізу було показано, що у хворих на ЦД із наявною церебральною ішемією на відміну від хворих без ЦД середня товщина судинної стінки становила 33,7 мм проти 31,1 мм; максимальна ТКІМ — 3,2 мм проти 2,8 мм; наявність кальцифікації — 51,6% проти 36,6%; багате на ліпіді некротичне ядро — 77,5% проти 58,5%. Було зроблено висновок, що у хворих на ЦД частіше реєструють бляшки з кальцифікацією і багатим на ліпіді некротичним ядром, що є фактором високого ризику розвитку тяжких судинних захворювань, особливо інсульту.

Атеросклеротичною бляшкою вважають локальну структуру, яка виступає в просвіті артерії не менше ніж на 0,5 мм, або збільшення ТКІМ на 50% порівняно з відповідним показником в навколишньому оточенні, або ТКІМ $> 1,5$ мм [20].

Відомо, що гіпоехогенні бляшки передбачають майбутні інсульти, а гетерогенні бляшки зі складною ехо-моделлю більш схильні до розриву, ніж гомогенні.

Саме тому, під час опису атеросклеротичної бляшки варто охарактеризувати її ехогенність, однорідність та стан поверхні (рис. 2). По ехогенності розрізняють гіпоехогенні, ізоехогенні та гіперехогенні атеросклеротичні бляшки; по однорідності — гетерогенні (неоднорідні) або гомогенні (однорідні) бляшки. Вважають, що атерома і гематома представлені гіпоехогенними ураженнями, фіброз — ізоехогенними ураженнями, а кальцифікація — гіперехогенними ураженнями [21].

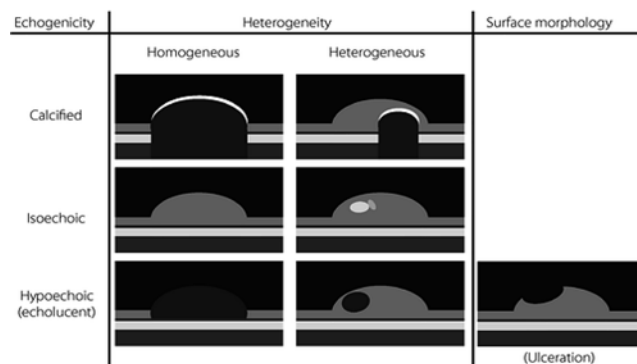


Рис. 2. Характеристики атеросклеротичних бляшок [11].

Fig. 2. Characteristics of atherosclerotic plaques [11].

Виділяють шість типів бляшок [21] (рис. 2):
1. Однорідні атеросклеротичні бляшки (ізоехогенні, анехогенні та гіперехогенні) 1, 2 та 3 тип.

2. Неоднорідні атеросклеротичні бляшки:
а) із переважанням гіпоехогенних зон у бляшці без порушення цілісності поверхні — 4-й тип;
б) із переважанням гіпоехогенної зони в бляшці з порушенням цілісності поверхні — 5-й тип;
с) на фоні чергування ан- і гіпоехогенної зон із переважанням компонентів високої ехогенності і з наявністю чи відсутністю акустичної тіні — 6-й тип.

Морфологію поверхні бляшки класифікують як гладку, нерівну і виразкову, а більш високий ризик виникнення інсульту пов'язують із виразковими (дефект >2 мм) або нерівними (дефект <2 мм) бляшками. Однак оцінка морфології тканин за допомогою вищезазначеного підходу є суб'єктивною та якісною [11, 13].

За локалізацією щодо поперечного перерізу атеросклеротичні бляшки описують як такі, що займають одну стінку судини; напівконцентричні — дві стінки судини; концентричні — більше двох стінок судини — (рис. 3). За локалізацією щодо поздовжнього перерізу описують локальні бляшки довжиною <15 мм) і пролонговані довжиною ≥15 мм [13].

Планіметричне вимірювання ступеня стенозу атеросклеротичної бляшки ЗСА можна розрахувати за допомогою вимірювання площі або діаметра судини при поперечному скануванні. Однак слід враховувати, що результат розрахунку за площею буде на 10-20% більше,

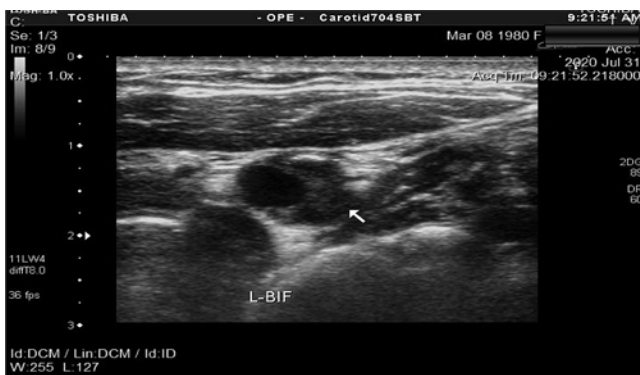


Рис. 3. Концентричне розташування атеросклеротичної бляшки у внутрішній сонній артерії (ВСА).

Fig. 3. Concentric location of atherosclerotic plaque internal carotid artery.

порівняно з розрахунком за діаметром. Тому, під час визначення рівня стенозу перевагу слід надавати розрахунку за діаметром [22].

Планіметричне вимірювання рівня стенозу у ВСА можна здійснити двома основними методами: європейським (European Carotid Surgery Trial — ECST) та північноамериканським (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial — NASCET). Метод ECST описує рівень стенозу безпосередньо в місці атеросклеротичної бляшки, метод NASCET оцінює ступінь звуження просвіту артерії відносно дистальної ділянки ВСА. Показники стенозу цих двох методів різняться один від одного: 70%-ий стеноз за методом ECST відповідає 50%-му стенозу за методом NASCET [22]. Розрахунок рівнів стенозів представлено на **рис. 4** [23].

У протоколі дослідження слід вказувати рівень стенозу, розрахований двома методами. Слід зазначити, що ступінь стенозу менше 50% за методом ECST може мати від'ємне значення під час розрахунку за методом NASCET. Виходячи з цього можна зауважити, що під час отримання ступеня стенозу менше 50% за методом ECST подальші розрахунки за методом NASCET недоцільні [22].

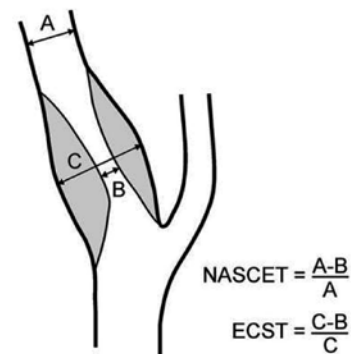


Рис. 4. Схема методики вимірювання стенозу артерії методами NASCET і ECST.

Fig. 4. Scheme of methods for measuring arterial stenosis by methods NASCET and ECST.

Примітка:

A — істинний діаметр ВСА (NASCET);

B — діаметр залишкового просвіту в стенозі (ділянка максимального звуження);

C — істинний діаметр ВСА (ECST);

Note:

A — true diameter internal carotid artery (NASCET);

B — diameter of the residual lumen in the stenosis (area of maximum narrowing);

C — true diameter internal carotid artery (ECST).

Лекції

Під час спостереження в динаміці прогресування стенозу фіксують у випадку, якщо приріст показників становить не менше 1/10 відносно попередніх. Наприклад, якщо стеноз ВСА в 40% при визначенні через рік становить 43%, то це розцінюється як стеноз «без динаміки», але якщо стеноз становить 45%, то це розцінюється як «прогресування ступеня стенозу в динаміці» [22].

Ступінь стенозу ВСА можна визначити також за допомогою аналізу спектра доплерівського зсуву частот [21]:

- стеноз <40% — спектр доплерівського зсуву частот не виявляє відхилення від норми;
- стеноз 40-59% — форма контуру спектра доплерівського зсуву частот не змінюється; відмічають спектральне розширення доплерівського зсуву частот з одночасним зменшенням або зникненням вікна під систолічним піком;
- стеноз 60-74% — збільшується систолічна швидкість кровотоку, змінюється форма контуру спектра; спостерігається значне розширення спектра з заповненням вікна під систолічним піком; реєструється негативне значення доплерівського зсуву частот;
- стеноз 75-90% — наявні всі ознаки, характерні для ступеня стенозу 60-74%; окрім цього, реєструється негативне значення доплерівського зсуву частот;
- стеноз >90% — на рівні стеноза спостерігається значне зниження швидкості кровотоку і різка деформація форми спектра безпосередньо за бляшкою з усіма

ультразвуковими ознаками, характерними для стенозу 75-90%.

Для визначення стенозу ВСА використовують також доплерографічні критерії в місці максимального стенозу судини, які наведені в **табл. [22]**.

Варто враховувати, що точність доплерографічних показників стенозу гірша, ніж планіметричних [20].

Таким чином, ЦД є вагомим фактором ризику виникнення та прогресування ССЗ. Доказом цього є низка клінічних досліджень, проведених у різних популяціях. Важливим є опосередкована оцінка стану судин усіх органів та систем на ранніх етапах захворювання за допомогою методу УЗД сонних артерій, як неінвазивного, безпечного, безболісного, швидкого і достовірного методу.

Висновок

УЗД сонних артерій дозволяє на ранніх етапах виявити як початкові зміни судинної стінки, так і загрозливі для життя стани, і визначити подальшу тактику ведення хворого на ЦД без клінічних ознак розвитку і прогресування ССЗ. Визначення каротидних атеросклеротичних бляшок разом із ТКІМ є найбільш точним скринінговим тестом «першої лінії» для виявлення ранніх предикторів атеросклерозу у хворих на ЦД. Для отримання найбільш точного результату дослідження необхідно чітко дотримуватись методики проведення УЗД, акцентувати увагу на наявних змінах судинної стінки, рівні стенозів, структурних характеристиках атеросклеротичних бляшок, стану

Таблиця. Дуплексні критерії ступеня стенозу ВСА (по Grant E.G. et al., 2003), [22].

Table. Duplex criteria for the degree of internal carotid artery stenosis (according to Grant E.G. et al., 2003) [22].

Стеноз, % Stenosis, %	Первинні параметри Primary parameters		Додаткові параметри Additional parameters	
	Vps ВСА, см/с Vps internal carotid artery, cm/s	Ультразвукова оцінка бляшки Ultrasound assessment of plaque	Vps ВСА / Vps ЗСА, у.о. Vps internal carotid artery / Vps common carotid artery, c. u.	Ved ВСА, см/с Ved internal carotid artery, cm/s
Норма Norm	<125	Немає None	<2,0	<40
<50	<125	<50	<2,0	<40
50-69	125-230	≥50	2,0-4,0	40-100
≥70	>30	≥50	>4,0	>100

Примітка: Vps — пікова систолічна швидкість кровотоку; Ved — кінцево-діастолічна швидкість кровотоку.

Note: Vps — peak systolic blood flow velocity; Ved — end diastolic blood flow velocity.

поверхні, оскільки ці характеристики можуть спонукати до негайних дій щодо подальшого дообстеження чи своєчасного оперативного лікування за умов «німого» перебігу атеросклеротичних змін, характерних для ЦД.

Список використаної літератури

- Караченцев ЮІ, Дунаева ІП. Цукровий діабет 2 типу та ішемічна хвороба серця. Навчальний посібник для лікарів-ендокринологів, сімейних лікарів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. – Харків: Водний спектр Джі-Емі-Пі; 2017. 124 с. (Karachentsev YI, Dunaeva IP. Type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. Textbook for endocrinologists, family doctors, interns, doctors-students of institutions (faculties) of postgraduate education. – Harkiv: Water spectrum of GMP; 2017. 124 p.).
- Евсеева ЯВ, Курильская ТЕ, Рунович АА. Ультразвуковое исследование вазодилатационных реакций эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(6), ч. II: 2006;4(4):87-91. (Evseeva YaV, Kuril'skaya TE, Runovich AA. Ultrasound examination of vasodilation reactions of the endothelium in patients with type 2 diabetes mellitus associated with ischemic heart disease and arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005;4(6), part II: 2006;4(4):87-91).
- Всесвітня організація охорони здоров'я [Інтернет]. Дата публікації від 08.06.2020. Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (World Health Organization. [Internet]. Date of publication from 08.06.2020. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>).
- Зюзина ЖВ. Роль сахарного диабета в развитии коронарного атеросклероза у лиц трудоспособного возраста: клинико-генетические аспекты (обзор литературы). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019;1:75-86. (Zyuzina ZhV. The role of diabetes mellitus in the development of coronary atherosclerosis in people of working age: clinical and genetic aspects (literature review). Kremlin medicine. Clinical spring. 2019;1:75-86).
- Петухов ВА. Дисбиоз, эндотоксинавая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему. Трудный пациент. 2006;4(4):10-16. (Petukhov VA. Dysbiosis, endotoxin aggression, liver dysfunction and endothelial dysfunction in surgery. A modern view of the problem. Difficult patient. 2006;4(4):10-16).
- Бондарь ІА, Демин АА, Шабельникова ОЮ, Онянова ВА. Изменения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом II типа в сочетании с артериальной гипертензией. Сахарный диабет. 2014;(1):41-6. (Bondar' IA, Demin AA, Shabel'nikova OYu, Onyanova VA. Assessment of carotid intimamedia thickness in patients with type II diabetes mellitus and arterial hypertension. Diabetes Mellitus. 2014;(1):41-6).
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986;74(6):1399-1406.
- Иванникова ЕВ, Калашников ВЮ, Смирнова ОМ. Влияние факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования на толщину комплекса интима-медиа у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2014;(2):47-55 (Ivannikova EV, Kalashnikov VYu, Smirnova OM. Influence of fibroblast growth factors and end products of glycation on the thickness of the intima-media complex in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Mellitus. 2014;(2):47-55).
- Lorenz MW, Price JF, Robertson C, et al. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. Diabetes Care. 2015;38(10):1921-9.
- Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. J Diabetes Investig. 2016;7(3):396-403.
- Katakami N, Matsuoka TA, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography: Application for the management of patients with diabetes. J Diabetes Investig. 2019;10(4):883-98.
- Katakami N, Mita T, Goshio M, et al. Clinical Utility of Carotid Ultrasonography in the Prediction of Cardiovascular Events in Patients with Diabetes: A Combined Analysis of Data Obtained in Five Longitudinal Studies. J Atheroscler Thromb. 2018;25(10):1053-66.
- Алан ПЛ, Даббінс ПА, Позняк МА, МакДікен ВН. Клінічна доплерівська ультрасонографія. 2-ге вид. Пер. з англ. Павлюк В, Шимечко О. Львів: Медицина світу; 2007. 374 с. (Allan PL, Dubbins PA, Pozniak MA, McDicken WN. Clinical Doppler ultrasonography. 2nd ed. Pavluk V, Simechko O, trans. – Lviv: Medicine of the World; 2007. 374 p.).
- Цвибель ВДж, Пеллерито ДС. Ультразвуковое исследование сосудов. Борисенко ВВ, Кремнева ЕИ, Киселева МИ, и др., переводчики. Москва: Издательский дом Видар-М; 2008. 646 с. (Zwibel WJ, Pellerito JS. Ultrasound examination of blood vessels. Borisenko VV, Kremneva EI, Kiseleva MI, et al., translators. Moskva: Vidar-M Publishing house; 2008. 646 p.).
- Егорова МС, Кондратюк ВЕ, Кузнецова СМ, Комиссарова ОС. Атеросклероз и структурно-функциональное состояние сосудов каротидного и вертебробазиллярного бассейнов. Семейная медицина. 2019;(4):83-9 (Egorova M, Kondratuk V, Kuznetsova S, Komissarova O. Atherosclerosis and the structural and functional state of the vessels of the carotid and vertebrobasilar basins. Family medicine. 2019;(4):83-9).
- Hoke M, Schillinger M, Minar E, et al. Carotid ultrasound investigation as a prognostic tool for patients with diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2019;18:90.
- Панченко ЕП, Беленков ЮН. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Кардиология. 2008;(2):17-24. (Panchenko EP, Belenkov YuN. Characteristics and outcomes of atherothrombosis in outpatients in the Russian Federation (based on the international registry REACH). Cardiology. 2008;(2):17-24).
- Василькова ОН, Мохорт ТВ, Науменко ЕП, и др. Клиническая оценка факторов риска каротидного атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным хронической болезнью почек. Нефрология. 2016;(1):62-8 (Vasilkova ON, Mohort TV, Naumenko EP, et al. Clinical assessment of risk factors for carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by chronic kidney disease. Nephrology. 2016;(1):62-8).
- Gao X, Song J, Watase H, et al. Differences in Carotid Plaques Between Symptomatic Patients With and Without Diabetes Mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(6):1234-9.
- García-López ZY, Vargas-Barrón J. Evaluation of the global longitudinal strain and segmental strain of the right ventricle with two-dimensional speckle-tracking echocardiography with elevation of the legs. Arch Cardiol Mex. 2019;89(1):15-9.
- Тимина ІЕ, Бурцева ЕА. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 28. 2-е изд. перераб. и доп. Москва: ООО «Принт»; 2019. 40 с. (Timina IE, Burtseva EA. Ultrasound examination of the brachiocephalic arteries. Series «Best practices of radiation and instrumental diagnostics». Issue 28. 2nd rev. add. ed. Moskva: LLC «Print»; 2019. 40 p.).
- Куліков ВП. Основы ультразвукового исследования сосудов. Москва: Издательский дом Видар-М; 2015. 392 с. (Kulikov VP. Fundamentals of vascular ultrasound examination. Moskva: Vidar-M Publishing house; 2015. 392 p.).
- Носенко НМ, Щеглов ДВ, Друк ГВ. Питання стандартизації протоколу ультразвукового дослідження судин шиї: огляд сучасних рекомендацій. Ендоваскулярна нейроінтервенційна хірургія. 2019;(2):73-85 (Nosenko NM, Shcheglov DV, Druk HV. Issues of standardization of the protocol of ultrasound examination of the vessels of the neck: a review of current recommendations. Endovascular neuroradiology. 2019;(2):73-85).

(Надійшла до редакції 23.11.2020 р.)

VERTE ►

Лекції

Скрининг сонных артерий у больных с сахарным диабетом: методология и клиническая значимость**М.С. Черская, Х.Н. Кухарчук, О.А. Гаева**

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

Резюме. Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире СД болеют около 422 млн человек, что составляет 8,8% населения. Установлено, что ССЗ являются основной причиной смерти у больных сахарным диабетом. Тревожит то, что при СД очень часто наблюдается поражение сосудов. Причиной этому является патогенетически обосновано быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, которое может бессимптомно прогрессировать десятки лет до момента наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Следует учитывать, что на фоне СД изменения сосудистой стенки в виде атеросклеротического поражения имеют более прогрессирующее течение, чем у пациентов без СД. Все это указывает на необходимость ранней диагностики изменений сосудистой стенки у больных с СД. **Результаты** ряда клинических исследований позволяют расценивать ультразвуковую диагностику (УЗД) сосудов, а именно сонных артерий, как скрининговый метод «первой линии» атеросклеротического поражения особенно у больных с СД. Данный метод является не только неинвазивным, безопасным, безболезненным, быстрым и не дорогим, но и достоверным. УЗД сосудов дает возможность на ранних этапах выявлять начальные и уже имеющиеся атеросклеротические изменения сосудистой стенки у бессимптомных больных, контролировать эффективность лечения, дальнейшее прогрессирование заболевания. В данной статье мы также представили результаты собственного исследования, методологию определения маркеров атеросклероза — толщину комплекса интима-медиа и атеросклеротические бляшки с помощью УЗД. Использование УЗД сонных артерий, как метода выбора у больных с СД, позволит своевременно определять риск развития ССЗ и их осложнений у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ультразвуковая диагностика сосудов шеи, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротическая бляшка.

Screening of carotid arteries in patients with diabetes mellitus: methodology, and clinical importance**М. Chers'ka, Kh. Kukharchuk, O. Haiova**

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

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for fatal and non-fatal cardiovascular disease (CVD). Today, according

to the World Health Organization data, about 422 million people in the worldwide suffer from diabetes, which is 8.8% of the world's population. It is established that CVD are the leading cause of death in patients with DM. It is also worrying that in diabetes, vascular damage is quite common. The reason for this is the pathogenetically justified rapid progression of atherosclerotic vascular lesions, which may progress asymptotically for decades until the onset of adverse cardiovascular events. It should be born in mind that against the background of DM, changes in the vascular wall in the form of atherosclerotic lesions are more progressive course than in patients without DM. All this indicates the need for early diagnosis of changes in the vascular wall in patients with DM. This is confirmed by the **results** of a number of clinical studies in which it is recommended to consider ultrasound diagnosis of blood vessels, namely the carotid arteries, as a screening method of «first line» for atherosclerotic lesions, especially in patients with DM. This method is not only non-invasive, safe, painless, fast and inexpensive, but also reliable. Vascular ultrasound makes it possible in the early stages to detect initial and already existing atherosclerotic changes of the vascular wall in asymptomatic patients, to monitor the effectiveness of treatment and further progression of the disease. The article presents the methodology for determining and clinical significance of early markers of atherosclerosis — the thickness of the intima-media complex and the presence of atherosclerotic plaques — using vascular ultrasound. Thus, the use of ultrasound diagnostics of the carotid arteries, as a method of choice in patients with DM, will make it possible to timely determine the risk of developing CVD and their complications.

Keywords: diabetes mellitus, cardiovascular diseases, ultrasound diagnostics of neck vessels, thickness of intima-media complex, atherosclerotic plaque.

Для цитування: Черська МС, Кухарчук ХМ, Гаїова ОА. Скринінг сонних артерій у хворих на цукровий діабет: методологія і клінічна значимість. Ендокринологія. 2020;25(4):355-362. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.355.

Відомості про авторів: Марія Сергіївна Черська, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Христина Миколаївна Кухарчук, лікар, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Ольга Анатоліївна Гаїова, лікар, ORCID: 0000-0003-1309-1899.

Особистий внесок: М.С. Черська — концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, редагування і остаточне затвердження статті; Х.М. Кухарчук — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, редагування статті; О.А. Гаїова — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання і редагування статті.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національною академією медичних наук України.

Декларація з етики: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.363

Harvey Williams Cushing — великий хирург, исследователь, эндокринолог, писатель, художник

С.И. Рыбаков

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

В литературе имеется немалое количество сообщений о выдающихся личностях, которые посвятили свою жизнь науке и хирургии и добились всемирно признанных успехов на этом поприще. Достаточно назвать имена Н.И. Пирогова из России, Т. Billroth из Австрии, Т. Kocher из Швейцарии и еще многих, чьи имена навечно вписаны в историю медицины. В этом ряду достойное место принадлежит американскому хирургу Harvey Williams Cushing (Харвей Виллиамс Кушинг), основоположнику нового направления клинической хирургии — нейрохирургии, хирургу-виртуозу, выдающемуся эндокринологу, исследователю, писателю, художнику.

Во всех областях своей многообразной деятельности он оставил выдающиеся образцы, сохранившие непреходящее значение до нашего времени. Автор настоящего сообщения имел возможность дважды обращаться к имени этого человека, оставившего неизгладимый след в истории американской и мировой хирургии [1, 2]. Упомянутые работы освещали некоторые стороны его многогранной

деятельности, в частности, историю описанного им синдрома, носящего его имя — Cushing's syndrome. Однако, этим не ограничивалась его многогранная активность и Н. Cushing



Фото 1. Харвей Виллиамс Кушинг
Photo 1. Harvey Williams Cushing

* 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.rybakov@comcast.net.

Лекції

заслуживает, чтобы основные этапы его жизни и деятельности, хотя бы частично, стали достоянием Читателей.

Н. Cushing [3, 4] появился на свет 8 апреля 1869 г. в г. Кливленде (штат Огайо, США) в семье Henry C. и Betty M. Cushing. Он был шестым сыном и десятым ребенком, из которых лишь семеро достигли совершеннолетия. Указанные выше ссылки представляют две наиболее полные, академические биографии Н. Cushing, которые детально освещают его жизненный и творческий путь. Отдельные статьи о нем, количество которых исчисляется сотнями, как правило, касаются деталей его биографии и деятельности и также представляют несомненный интерес.

Немногие могут похвалиться родословной, в частности медицинской, которая выпала на долю новорожденного. Его предок, сельский священник Matthew Cushing эмигрировал в Америку из Англии в 1638 г. Прадед David Cushing (1768-1814) был сельским врачом, дед Erastus Cushing (1802-1893) — врачом общей практики. Его отец занимался общей практикой и совмещал ее с преподавательской работой профессора на кафедрах акушерства и гинекологии и медицинской юриспруденции в Cleveland College of Medicine. Мать принадлежала к уважаемому старинному роду пионеров со Среднего Запада. Отец семейства был сдержанным, сухим и несколько суровым человеком. Заботы о воспитании детей он передал матери, но сам неукоснительно следил за их учебой и поведением. Один из братьев Н. Cushing стал юристом, один — геологом и двое — врачами.

Детство и юность Н. Cushing прошли в обеспеченной семье, но без особых излишеств. Учебу он начал в частной 2-летней школе, затем обучался 6 лет в Sterling Street Grammar School и Central High School of Clivlend. Параллельно занимался в Clivlend Mechanical Training School, заведении, которое сейчас можно было бы назвать «Ремесленное училище». Здесь ученики получали навыки работы с деревом, металлом, обучались черчению, основам механики. После окончания школы он поступил в престижный Yale University, где обучался в 1887-1891 гг. и по окончании которого с отличием получил степень бакалавра гуманитарных наук. В эти годы Н. Cushing вел

обычную студенческую жизнь: помимо учебы, увлекался музыкой, баскетболом, греблей, проводил время в студенческих клубах и компаниях, к чему неодобрительно относился его отец, как видно из их переписки, считая, что подобная активность мешает получению полноценного образования.

В 1891 г. Н. Cushing по примеру своего старшего брата Edvard (Ned) поступает в знаменитую Harvard Medical School в Бостоне. В то время обучение в школе было трехлетнее, а четвертый курс был факультативным. В период летних каникул и на четвертом году обучения он подрабатывал экстерном в Boston's Children Hospital и Massachusetts General Hospital.

Уже в эти годы Н. Cushing отличался высокой активностью и жадой знаний. К этому времени относятся его первые шаги и успехи в медицине, в частности в анестезиологии. В то время общее обезболивание являлось достаточно опасной процедурой и ему уделялось недостаточно внимания. Наркоз нередко давали студенты и медицинские сестры, следствием чего были частые осложнения и летальные исходы из-за недостатка внимания к состоянию больного.

После смерти одного больного, наркоз которому давал Н. Cushing, он и его приятель, тоже студент А. Codman, в 1894 г. предложили для слежения за состоянием больного во время операции и наркоза специальную карту (Aether chart), в которой фиксировались частота пульса и количество дыханий, единственные в то время показатели, по которым оценивалось состояние больного по ходу вмешательства. После операции учитывали такой признак, как отсутствие или наличие после-наркозной рвоты. В последующем добавлялись другие показатели (температура, цвет кожи, артериальное давление) и комментарии о состоянии больного. В результате появилась возможность осуществлять мониторинг состояния больного и предупреждать или лечить различные осложнения.

В последующие годы Н. Cushing неоднократно возвращался к вопросам обезболивания: изучал механизмы интраоперационной аспирации желудочного содержимого во время наркоза, предложил использовать стетоскоп для прекардиального мониторинга сердечного

и дыхательных ритмов на протяжении операции, предложил специальные термины (регионарная анестезия и комбинированная общая анестезия) и первый ввел должность сестры-анестезистки [5-7].

В 1894 г., за год до окончания школы, Н. Cushing совершил поездку в Европу, где посетил лаборатории таких выдающихся английских ученых как J. Hutshinson, T. Barlow и получил основополагающие представления о физиологических и патофизиологических процессах при хирургических заболеваниях. В последний год учебы он увлекся клиническим применением рентгеновских лучей, сам выполнял рентгенографию, обрабатывал пленки и представил одну из первых работ с описанием двух больных с пулевыми ранениями в голову. Н. Cushing всячески пропагандировал этот метод исследований и предрекал ему большое будущее [3, 8]. Интересно, что в 1988 г. в США была выпущена марка и открытка с портретом Н. Cushing в память о его первом опыте применения рентгеновских лучей в неврологии.

Обучение в Harvard Medical School завершилось в 1896 г. Все эти годы Н. Cushing интенсивно занимался практической хирургией, диагностикой и параллельно осваивал основы научной исследовательской работы. Его поведение отличалось повышенным интересом, тщательным и внимательным отношением к больным, требовательностью к себе. Уже тогда проявилась его преданность медицине и верность профессиональному долгу. Так, в июне 1896 г. он даже не посетил выпускную церемонию в связи с окончанием Школы в связи с тем, что не мог оставить тяжелого больного [4].

Следующей ступенью в медицинской хирургической подготовке Н. Cushing, которая началась в 1896 г, явилась резидентура в недавно открывшемся John Hopkins Hospital в Балтиморе под руководством выдающегося американского хирурга конца XIX и начала XX века W.S. Halsted (1852-1922) [3, 9]. Поначалу его впечатления от города и больницы были не очень оптимистические. Со свойственным молодости максимализмом Н. Cushing осуждал организацию работы в госпитале, невысокий уровень асептики и даже низкую активность руководителя клиники,

который в первый месяц выполнил лишь одну операцию.

Однако, в последующем Н. Cushing сменил свое мнение и отмечал, что он много почерпнул, работая с W. Halsted. Последний считался патриархом американской хирургии второй половины XIX и начала XX века. W. Halsted был широко известен своей хирургической деятельностью как общий хирург (операции при панкреатите, раке молочной железы, желудка, желчекаменной болезни, грыже и др.). Им была осуществлена реорганизация системы подготовки хирургов в виде резидентуры, которая сохраняется до настоящего времени.

Не менее известны работы W. Halsted по эндокринной хирургии. Он располагал огромным опытом оперативного лечения зоба, гиперпаратиреоза. Его монография «The operative story of goiter. The authors operation» (1920) являлась настольным пособием по тиреоидной хирургии нескольких поколений хирургов. W. Halsted также детально описал топографию паращитовидных желез и их кровоснабжение. В частности, было установлено наличие единственной артериальной веточки, отдельно снабжающей нижние паращитовидные железы и повреждение которых часто приводит к развитию гипопаратиреоза. W. Halsted впервые начал практиковать пересадки фрагментов паращитовидных желез при гипопаратиреозе и установил исходное значение гормонального дефицита для успеха трансплантаций.

Широко известны работы W. Halsted по применению регионарной анестезии. Он был большим поборником асептики, предложил пользоваться резиновыми перчатками при операциях. W. Halsted был большим другом Т. Kocher, неоднократно посещал его клинику, присутствовал при операциях. Ему принадлежит одно интересное наблюдение. Сравнительная методики операций Т. Kocher и Т. Bilroth, W. Halsted отмечал, что у первого чаще наблюдались случаи послеоперационного гипотиреоза, а у второго — гипопаратиреоза. Подобное явление W. Halsted объяснил особенностями техники оперативных вмешательств, выполняемых каждым из них: Т. Kocher оперировал медленно, тщательно удалял всю видимую ткань железы, следствием чего были частые случаи гипотиреоза; Т. Bilroth оперировал

Лекції

быстро, захватывал в зажимы большие участки ткани железы, меньше заботился о гемостазе, в результате чего возникали условия для повреждения параситовидных желез.

В Балтиморе Н. Cushing познакомился и сблизился с известным терапевтом, историком медицины, одним из основателей и руководителем медицинской службы John Hopkins Hospital W. Osler (1849-1919). W. Osler являлся одной из наиболее выдающихся фигур в американской и мировой внутренней медицине конца XIX и начала XX века. Им были детально изучены и описаны многие внутренние заболевания, обнаружены новые симптомы, которые теперь носят его имя, предложены новые методы диагностики.

Особый интерес W. Osler концентрировался на вопросах неврологии. Из 1 400 его публикаций более 200 были посвящены вопросам неврологии. W. Osler подчеркивал и всячески поддерживал выделение нейрохирургии в качестве отдельной специальности. Со временем между W. Osler и Н. Cushing возникли тесные дружеские отношения. Они особенно упрочились после того, как Н. Cushing принимал участие в операции его сына, получившего на фронте смертельное ранение в живот. Эта дружба способствовала формированию молодого, активного врача в зрелого ученого с высоким уровнем клинического мышления и профессионального мастерства [10-12].

В то время в John Hopkins Hospital были приглашены известные, крупные ученые и практики — патологоанатом W. Welsh и Н. Kelly, возглавивший кафедру акушерства. Под влиянием их и еще некоторых старших коллег творческая активность и колоссальная работоспособность Н. Cushing получили успешное развитие и приложение в его научно-практической деятельности в течение последующих многих лет [3, 4, 13-15].

К этому времени относится зарождение у Н. Cushing под влиянием W. Osler интереса к истории медицины. От простого собирательства медицинских книг он перешел к систематическому изучению истории медицины, в чем немало преуспел в последующие годы. В этом начинании его поддержал отец, который прислал в Балтимор много своих медицинских книг, в том числе из библиотеки деда и прадеда.

Период прохождения резидентуры в Балтиморе сопровождался дальнейшим совершенствованием хирургического мастерства Н. Cushing и активным участием в выполнении ряда научных программ. В частности, он занимался изучением метода регионарной анестезии путем «кокаинизации» периферических нервных стволов, активно продолжал внедрять рентгенологические методы исследования при различных заболеваниях.

Участвуя в эвакуации раненых с Кубы во время Американско-испанской войны 1898 г, Н. Cushing получил опыт военно-полевой хирургии, заинтересовался клиникой и лечением прободных язв кишечника при брюшном тифе, провел ряд бактериологических исследований, выяснил роль инфекции во вторичной перфорации пищевода при брюшном тифе. Результатом явилось опубликование нескольких научных статей. Совместно с коллегой Н. Livingood Н. Cushing изучал влияние голодания на микробную обсемененность желудка и тонкого кишечника: они установили, что применение этого режима благоприятно влияет на исходы абдоминальных операций [14]. Он также занимался изучением болезни Рейно, вопросами анестезиологии, впервые успешно зашил ранение грудного лимфатического протока.

По рекомендации и с помощью W. Osler Н. Cushing после завершения обучения в резидентуре в 1900-1901 гг. совершил 14-месячное европейское турне, в ходе которого посетил ряд ведущих мировых клиник и лабораторий [16]. В Берне, в хирургической клинике Т. Kocher, мастерство которого в области тиреоидной хирургии произвело на Н. Cushing неизгладимое впечатление, он совместно с Н. Kronecker изучал вопросы взаимосвязи артериального давления, в основном систолического, с внутричерепным давлением и установил, что повышение артериального давления играет защитную роль, усиливая кровоснабжение мозга. Результаты этой работы подтолкнули его к выявлению и описанию рефлекса (триады) Кушинга [16, 17].

Тогда же Н. Cushing занимался исследованием влияния на организм физиологического раствора. В Англии в лаборатории Ch. Sherrington он участвовал в исторических опытах по определению локализации

двигательных центров коры головного мозга [18]. Интересным и полезным оказался визит в Италию, где Н. Cushing познакомился с изобретателем ртутного манометра для измерения артериального давления S. Riva-Rocci. Сделав подробные тщательные зарисовки устройства прибора, Н. Cushing стал активным сторонником внедрения его в клиническую практику, хотя на первых порах это начинание не встретило поддержки [3, 4].

В октябре 1901 г. Н. Cushing возвращается в Балтимор, в John Hopkins Hospital, где из ученика превращается в учителя. W. Halsted предлагает ему пост Associate Surgeon со специализацией по хирургии нервной системы. Одним из успешных достижений Н. Cushing в этот период явилась организация им Old Hunterian Experimental Surgical Laboratory. Это была учебная лаборатория, где студенты имели возможность изучать топографическую анатомию, оперативную хирургию, заниматься физиологическими исследованиями, оперировать на животных, отрабатывать элементы хирургической техники. Позднее, работая в Harvard Medical School, он создал аналогичную лабораторию, где продолжил педагогическую деятельность [19-21].

В 1902 г. Н. Cushing женился на Katrin Stout Crouwell, девушке с которой они вместе росли в Кливленде. У них родилось пятеро детей, один из которых, старший сын Williams погиб в 26-летнем возрасте в автомобильной катастрофе. В семье Н. Cushing были заведены порядки, как в доме его отца. Глава семьи много работал, большую часть времени проводил в клинике, оперировал, писал научные работы. Домашнее хозяйство и воспитание детей было возложено в основном на супругу. Дом отличался гостеприимством, его посещали с удовольствием коллеги, студенты [3, 4].

В течение последующих нескольких лет после возвращения из Европы Н. Cushing серьезно заинтересовался нейрохирургией, начал оперировать возрастающее количество больных с опухолями головного мозга и, в частности, гипофиза. Постепенно он стал ведущим, наиболее квалифицированным специалистом в этой области, придав нейрохирургии характер самостоятельного направления клинической хирургии, т.е. стал одним из ее основоположников. W. Osler писал: «Harvey Cushing открыл

новую страницу в хирургии». А известный его биограф М. Bliss отмечал: «Cushing собственноручно перенес нейрохирургию из каменного века в состояние, которое соответствует современной практике» [4, 17].

В 1906 г. Н. Cushing произвел одну из первых своих операций 14-летней девочке, у которой наблюдались головные боли, расстройства зрения, ожирение, гипоплазия наружных половых органов. Была выполнена декомпрессионная трепанация черепа. В связи с отсутствием эффекта аналогичная операция была сделана с противоположной стороны. Больная умерла. При аутопсии была обнаружена большая киста гипофиза. До Н. Cushing австрийский невропатолог А. Froehlich описал 5-летнего мальчика с аналогичной картиной заболевания. Его оперировал австрийский хирург А. Eiselsberg, который обнаружил и дренировал опухоль гипофиза. Данная патология получила наименование — синдром Froehlich, а позднее Froehlich-Babinski. J. Babinski, французский невропатолог польского происхождения, описал этот синдром годом ранее [22, 23].

В 1909 г., продолжая накапливать опыт нейрохирургических операций, Н. Cushing произвел вторую в мире операцию по поводу аденомы гипофиза с синдромом акромегалии. Первая была выполнена австрийским хирургом Н. Schloffer в 1907 г. Больной, 38-летний фермер, был направлен к Н. Cushing из Mayo Clinic. Доступ был выполнен через пластинку фронтальной пазухи и была удалена аденома передней доли гипофиза. Больной выздоровел и прожил еще 21 год. В течение последующих трех лет Н. Cushing наблюдал 46 больных с заболеваниями гипофиза, большинство из которых были оперированы. Следует отметить, что в то время подобные вмешательства относились к разряду наиболее сложных и тяжелых. По статистике два из трех больных умирали после таких операций. Н. Cushing значительно усовершенствовал технику операций на гипофизе, разработал ряд новых приемов и усовершенствований, в результате смертность при подобных вмешательствах значительно снизилась [24, 25].

Последние годы пребывания Н. Cushing в John Hopkins Hospital сопровождалось почти полным переходом на позиции нейрохирургии. Он много и успешно оперирует по

Лекції

поводу опухолей головного мозга, гипофиза, обучает своих помощников, пишет многочисленные, обширные научные работы. Например, когда в 1907 г. W. Keen предложил ему написать для пятитомного руководства по хирургии 80-страничную главу, Н. Cushing представил рукопись из 800 страниц с двумястами собственноручно выполненными иллюстрациями. В следующем году эта работа была опубликована как отдельная монография в 276 страниц со 154 иллюстрациями [16, 21]. Ее появление окончательно утвердило в медицинском мире позиции Н. Cushing, как лидера и создателя нового направления в хирургии — нейрохирургии.

В 1910 г., отвергнув многочисленные предложения из нескольких Университетов занять должность главного хирурга, в том числе из его alma mater Yale University, Н. Cushing перебрался в Бостон. Здесь он получил должность профессора хирургии в Harvard Medical School и главного хирурга недавно созданного Peter Bent Brigham Hospital. На этих постах он оставался до 1932 г., до времени выхода на пенсию.

В эти годы Н. Cushing, помимо активной хирургической и научной деятельности, занимался подготовкой специалистов-нейрохирургов. В течение 1911-1932 г. он возглавлял резидентуру по нейрохирургии и подготовил 22 квалифицированных хирургов, которые со временем заняли профессорские должности в ряде клиник страны [14, 15]. Одним из его наиболее талантливых учеников, впоследствии ставшим крупнейшим нейрохирургом Америки, был W. Dandy, который предложил классические методики вентрикулографии, вентрикулопункции, пневмоэнцефалографии, разработал ряд новых нейрохирургических операций, носящих его имя, описал ряд новых симптомов неврологических заболеваний.

С началом Первой мировой войны Н. Cushing возглавил Harvard Medical Regiment и в 1915 г. отправился в Европу, где развернул свою деятельность в одном из госпиталей в предместьях Парижа. Он возглавлял службу оказания помощи раненым в голову. Работа была сложная, тяжелая, ответственная. Каждый врач должен был обслуживать до 80 раненных. Сам Н. Cushing выполнял 7-8 краниотомий в день. В этот период он

разработал классификацию травм черепа, которой пользуются до настоящего времени, внес ряд усовершенствований в методики обработки ран.

В 1917-1918 гг. Н. Cushing возглавлял военный госпиталь. К концу службы он заболел так называемым в то время сосудистым полиневритом, известным сейчас, как синдром Gullian-Barre. К нему присоединились признаки окклюзии бедренных артерий и хромота. Так как Н. Cushing был «тяжелым» курильщиком, то эти заболевания преследовали его до конца жизни. Положение усугубилось возникшей конфликтной ситуацией. Военная цензура перехватила его письмо к жене, в котором он позволил себе ряд критических высказываний в адрес английской администрации, в частности одного из врачей. Назревал разбор и угроза военного трибунала, но Н. Cushing перевели из подчинения британской в американскую администрацию и вскоре он вернулся в США. В 1936 г. он написал книгу воспоминаний о своей службе военным хирургом «Memoranda during the war» [3, 15, 26-28].

Вернувшись в Harvard Medical School Н. Cushing продолжил активную хирургическую деятельность, оперировал сотни



Фото 2. Х. Кушинг в операционной
Photo 2. H. Cushing in the operation room

общехирургических и нейрохирургических больных.

Н. Cushing внес многочисленные усовершенствования и новые технические приемы при выполнении операций. В частности, в то время кровотечения являлись самым серьезным осложнением операций на головном мозге и служили причиной многочисленных неблагоприятных исходов. Н. Cushing предложил оригинальные серебряные клипсы, с помощью которых удавалось успешно справляться с этим грозным осложнением. Им был предложен новый трансфеноидальный доступ к гипофизу. Работая совместно с физиком W. Bowie, они создали специальное устройство для определения локализации кровотечений, возможности подхода к ним и использования электрокоагуляции, а также специальный отсос для удаления скоплений крови в ране и облегчения гемостаза.

Н. Cushing оперировал не торопясь, очень тщательно с ювелирной точностью, уделяя внимание любым, даже самым мелким деталям, что в сочетании с усовершенствованными методами обезболивания обеспечивало благоприятные исходы его операций. Следует отметить еще одно его качество, как тонкого диагноста: зачастую он мог по характеру клинической картины, не прибегая к рентгениследованию и другим вспомогательным методам, четко установить наличие и локализацию опухоли мозга, возможности ее удаления и прогноз [3, 4, 6, 15].

Период 20-х и начала 30-х гг. явился наиболее благотворным в деятельности Н. Cushing. Помимо активной лечебной, административной деятельности им были выполнены и описаны результаты ряда исследований. Все это сочеталось с активной педагогической работой. Так, в 1918-1928 г. Н. Cushing написал 6 книг, свыше 100 научных статей и множество отчетов. Анализ показал, что для выполнения указанного объема научной продукции он должен был писать не менее 10 000 слов в день [28].

В эти годы Н. Cushing выполнил историческое исследование гипофизарной патологии, высказал ряд оригинальных, приоритетных положений в эндокринологии и нейрохирургии, написал монографию о питуитарном базофилизме и узаконил клиническое

существование синдрома, носящего его имя и обессмертившего его в истории медицины.

По своим характерологическим данным Н. Cushing был доброжелательным, сдержанным, воспитанным человеком, приветливым и внимательным к своим больным и окружающим, но, как ни странно, менялся в рабочих условиях. Он был требовательным руководителем, жестким, временами несдержанным в операционной, но после подобных вспышек мог извиниться. Сохранились воспоминания одного из его учеников F. Newell, ставшего впоследствии профессором акушерства в Harvard Medical School, который писал: «...работать с ним было крайне тяжело и подчиненным и начальству. ... Его ужасные амбиции не давали ему позволить кому-либо выполнить работу раньше». Другой его коллега С. Jacobsen, пытаясь характеризовать Н. Cushing как ученого, отмечал: «Как у ученого у него был дедуктивный склад ума. Некоторые исследователи собирают материал и затем, исходя из полученных данных, пытаются сделать выводы. Он же сначала создавал теорию, а затем прилагал все усилия и изобретательность, чтобы найти подтверждения этой теории на практике» [15].

Результаты хирургической деятельности Н. Cushing впечатляют. Фактически он создал и утвердил в хирургии новое направление — нейрохирургию, и разработал основные принципы и методики многих оперативных вмешательств при различных формах патологии, в частности при опухолях головного мозга. В то время лишь немногие хирурги решались оперировать при заболеваниях головного мозга, т.к. подобные операции сопровождались почти 90-100% смертностью.

Благодаря кропотливым научным исследованиям и практической разработке хирургических основ церебральной патологии Н. Cushing удалось добиться невиданных успехов и снизить смертность при операциях по поводу опухолей мозга во много раз. К концу жизни им было выполнено свыше 2 000 подобных операций. Его пациентами были представители различных слоев общества как США, так и других стран. Например, в 1910 г. он оперировал генерала L. Wood, начальника штаба армии США, и удалил у него менингеому больших размеров. Генерал выздоровел, через месяц вернулся к выполнению своих

Лекції

обязанностей, а в последующем участвовал в Первой мировой войне и стал губернатором Филиппин.

Список научных трудов Н. Cushing насчитывает 13 монографий и свыше 300 статей [15]. Полная библиография его трудов была опубликована в 1939 г. Обществом имени Н. Cushing и хранится в библиотеке Королевской хирургической коллегии в Лондоне. Можно лишь упомянуть некоторые наиболее значимые работы: «Surgery of the head» (1908), «Some aspects of the pathological physiology of intracranial tumors» (1909), «Tumors of the nervus acusticus and the syndrome of the cerebello — pontile» (1917), «The life of Sir William Osler», 2 vol. (1925), «A classification of the tumors of the gliomz group on a gistogenic basis» (1926), «Tumors arising from the blood vessels» (1928), «Intracranial tumors» (1932), «Meningiomas. Their classification, regional behavior, life histoty and surgical end results» (1938) и др. Особняком следует выделить две работы, которые можно рассматривать как этапные в научно-практической деятельности Н. Cushing и знаменующие начало и завершение изучения патологии гипофиза. Это монографии «The pituitary body and its disorders. Clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebry» (1912) и «The basophile adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (pituitary basophilism)» (1932), которые окончательно утвердили мировую известность Н. Cushing, как выдающегося нейрохирурга и эндокринолога.

У многих представителей медицинского мира имя Н. Cushing ассоциируется с прогрессом эндокринологии, его работами по патологии гипофиза, известным описанием синдрома глюкокортикоидного гиперкортицизма, который получил наименование — синдром Кушинга. В действительности следует признать, что первой и основной сферой его деятельности была нейрохирургия, основателем которой он явился и в высокой степени способствовал ее успехам в научном и практическом плане. Единственное, что может примирить эндокринологов с этим фактом, является то, что значительная часть научных исследований и практической деятельности Н. Cushing была связана с изучением центральной и основной эндокринной железы — гипофиза.

Интерес Н. Cushing к гипофизу не ослабевал на протяжении всей его жизни. Его личная секретарша Madeline Stanton записывала в своем дневнике: «гипофиз ... это была его первая и единственная настоящая любовь» [19]. Выполненные им в начале 1900-х гг. несколько десятков операций по поводу акромегалии сопровождались не только отличными хирургическими результатами, но и отчетливыми соматическими сдвигами в состоянии пациентов, что косвенно свидетельствовало о каких-то ранее неизвестных функциях гипофиза. Об этом Н. Cushing сообщил в пространном докладе на сессии Американской ассоциации хирургов в 1909 г.

Оперируя своих больных, Н. Cushing параллельно выполнил ряд исследований, которые составили бы честь любому патофизиологу. В частности, в эксперименте на собаках он показал, что гипофиз является жизненно необходимой железой и после его удаления животные погибали. Он так же описал транзиторное увеличение щитовидной железы, надпочечников и гонад после удаления гипофиза, которое сменялось атрофическими изменениями. Тогда же Н. Cushing высказал мысль, что наличие опухоли в эндокринной железе, в частности в гипофизе, позволяет приблизиться к представлениям о нарушениях ее функций. Наблюдая клиническое улучшение у больных с акромегалией после удаления ацидофильной аденомы, он высказал предположение, что эти клетки выделяют какой-то ростовой фактор, предвосхитив открытие гормона роста [3].

На определенном этапе у Н. Cushing проявился интерес к щитовидной железе. В литературе появились сообщения о лечении последствий удаления железы экстрактами из ее ткани. Кстати, большим сторонником этого метода был его старший товарищ W. Osler. Выполнив некоторое количество тиреоидных операций и убедившись в эффективности заместительной терапии, Н. Cushing попытался перенести «тиреоидную модель» на гипофиз и предположил, что последний вырабатывает 1-2 гормона, влияющих на метаболизм и половое развитие. Он попробовал лечить больных после гипофизэктомии соответствующими экстрактами, но потерпел неудачу. Больному мальчику после удаления гипофиза по поводу опухоли ввели экстракт гипофизарной ткани. Эффекта не

было. Больной умер. Тогда же Н. Cushing ввел понятие «диспитуитаризм».

Не добившись успеха с трансплантациями гипофиза, Н. Cushing охладел на некоторое время к эндокринологии и даже иногда называл ее «эндокримнология». Тем не менее, в 1917 г. он был избран Президентом общества по изучению внутренней секреции и в последующие годы оставался сторонником концепции полифункциональной роли гипофиза в организме [29].

Дальнейшее экспериментальное и клиническое изучение физиологии и патологии гипофиза, разработка методов хирургического лечения ряда его заболеваний завершилось в 1932 г. изданием Н. Cushing классической, упоминаемой выше монографии. В ней, помимо описания синдрома глюкокортикоидного гиперкортицизма, получившего его имя, Н. Cushing высказал ряд соображений и выводов по поводу вариантов и механизмов развития патологии гипофиза. Интересно отметить, что в 1898 г. W. Osler описал симптомокомплекс, подобный синдрому Кушинга, но трактовал его как микседему [3, 4, 30-35].

Заслуживает внимания еще одна сторона деятельности Н. Cushing. С детства он увлекался рисованием и проявил немалые способности. Он собирал различные растения, минералы, насекомых и делал прекрасные зарисовки, которыми затем украшал письма друзьям. Это увлечение продолжилось в период дальнейшей учебы. В своем рабочем дневнике он рисовал очень близко к оригиналу различных людей, больных, гистологические препараты, отдельные этапы операций.

В период работы в John Hopkins Hospital в Балтиморе Н. Cushing познакомился с Max Brödel, одним из крупнейших медицинских иллюстраторов в США. Последний был выходцем из Лейпцига, где получил классическое художественное образование и широкую международную известность, как иллюстратор. Эмигрировав в США, M. Brödel сотрудничал со многими выдающимися учеными и принимал участие в подготовке и оформлении их трудов. В John Hopkins Hospital он организовал Department of Art as Applied to Medicine, в котором занимался иллюстрированием медицинских работ различного профиля.

Н. Cushing посещал проводимые M. Brödel занятия, который сразу отметил большие

способности ученика. Постепенно они сблизились и стали друзьями. Следует отметить, что каждый из них испытал взаимное влияние на свое творчество. В качестве примера можно напомнить 276-страничную монографию «Surgery of the head», которая, как упоминалось выше, содержала 154 отличных, высокохудожественных иллюстраций, выполненных лично автором [15, 26, 36, 37].

Помимо способностей талантливого художника Н. Cushing был от природы награжден писательским даром. Он оставил многочисленные литературные зарисовки с описаниями людей, с которыми встречался, и событий, в которых участвовал. В частности, представляют интерес его записки, сделанные во время испанско-американской и первой мировой войн. С интересом, как маленькие новеллы, читаются его протоколы операций, отдельные фрагменты подготавливаемых книг.

Для стиля Н. Cushing была характерна свободная манера изложения, хороший язык, способность выделить основные моменты в характеристиках людей и событий, о которых писал. В наиболее полной мере его литературные способности проявились в написанной и опубликованной в 1925 г. двухтомной биографии своего учителя и друга «The Life of Sir William W. Osler» [38]. За эту работу Н. Cushing был награжден Пулитцеровской премией, одной из наиболее престижных премий, присуждаемых в США за работы в области художественной литературы и журналистики.

Заслуживают упоминания встречи Н. Cushing с великим русским физиологом И.П. Павловым на Международном конгрессе физиологов (1929) в Бостоне [3]. И.П. Павлов, занимаясь много лет проблемами высшей деятельности, естественно, заинтересовался операциями на головном мозге, выполняемыми выдающимся нейрохирургом. В один из дней Н. Cushing организовал для И.П. Павлова показательную операцию в своей клинике. Больному с большой опухолью левого полушария под местной анестезией блестяще было произведено удаление новообразования. И.П. Павлов был восхищен мастерством хирурга. В свою очередь, Н. Cushing был поражен любознательностью, активностью 80-летнего ученого. Их вторая встреча состоялась в лаборатории W. Cannon во время лекции

Лекції

И.П. Павлова об эффектах бромидов при экспериментальных неврозах. И вновь Н. Cushing был восхищен ясностью мышления и подвижностью великого ученого.

С ранней молодости Н. Cushing был заядлым книголюбом и это увлечение он пронес через всю жизнь. У его отца была хорошая медицинская библиотека, в которой было много старинных книг по медицине, принадлежавших его предкам, и которую он передал сыну. Интересы Н. Cushing были чрезвычайно разнообразны: в его библиотеке были представлены многочисленные книги по медицине, истории, астрономии, физике, искусству. Большое внимание Н. Cushing уделял истории медицины, в частности, книгам о великом анатоме и хирурге XVI века Andreas Vesalius, о котором написал большое исследование [39]. К концу жизни библиотека Н. Cushing насчитывала более 8000 томов. В 1933 г. он передал ее в дар Yale University. Так же он уговорил поступить своих друзей J. Fulton и A. Klebs, обладавших большими книжными собраниями. В результате библиотека Yale University стала крупнейшей среди медицинских библиотек мира [39-41].

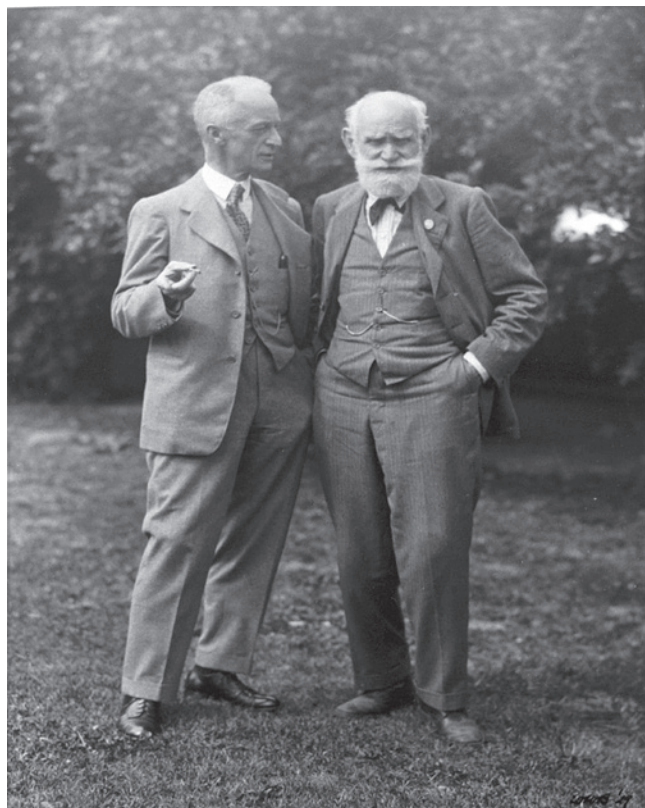


Фото 3. Х. Кушинг и И.П. Павлов
Photo 3. H. Cushing and I.P. Pavlov

В 1932 г. Н. Cushing прекратил свою хирургическую деятельность, оставил должности в Harvard Medical School и Piter Bent Birgham Hospital и переехал в Нью-Хейвен поближе к Yale University, где он получил пост профессора неврологии и оставался до 1937 г. В этот период Н. Cushing приводит в порядок свои архивы, отдельные записи, рисунки, военные заметки, доклады и часть этого оформляет в виде книги воспоминаний, окончательно дорабатывает и редактирует одну из своих наиболее выдающихся монографий «Meningeomas». Параллельно Н. Cushing работает над капитальной «Bio-Bibliography of Andreas Vesalius», которая вышла в свет после его смерти в 1943 г. [42-45].

Поистине титанической работой Н. Cushing было создание Регистра опухолей головного мозга, который содержал практически все данные более 2000 оперированных им больных. Он включал образцы удаленных опухолей, гистологические препараты опухолей, мозг умерших больных, данные историй болезни, зарисовки, более 1500 фото-негативов.



Фото 4. Х. Кушинг в своей библиотеке
Photo 4. H. Cushing in his library



Фото 5. Бронзовый слепок кисти Х. Кушинга
Photo 5. Bronze cast of the H. Cushing's hand

Еще одним из увлечений Н. Cushing было создание коллекции гипсовых слепков кистей рук выдающихся хирургов, посещавших его клинику; там же хранился и его собственный слепок, воспроизведенный в бронзе [3, 13].

Успехи и достижения Н. Cushing были отмечены многочисленными почетными званиями и наградами, перечисление которых заняло бы несколько страниц. Он был Почетным членом 9 американских и 13 зарубежных университетов, награжден орденами и медалями нескольких стран, отмечен многочисленными премиями, состоял почетным членом более 60 научных обществ Америки, Европы, Азии, был членом редколлегии более 70 журналов и пр. В 1932 г. 35 его коллег, среди которых было много его учеников, организовали Научное Общество нейрохирургов им. Harvey Cushing. В настоящее время оно превратилось в Американскую ассоциацию нейрохирургов, насчитывающую более 1 000 членов.

Н. Cushing ушел из жизни 7 октября 1939 г. в возрасте 70 лет. Причиной смерти послужил обширный инфаркт миокарда, который начал развиваться 3 октября после того, как он поднял увесистый том трудов Vesalius. В течение последующих 3-х дней состояние Н. Cushing прогрессивно ухудшалось, развивались признаки ослабления сердечной деятельности, брадикардия. В 2 часа утра 7 октября наступила остановка сердца. При аутопсии были выявлены: окклюзия задней коронарной артерии, полная окклюзия обеих бедренных артерий и, в подтверждение поверия, что доктора болеют теми же болезнями, которые лечат, была обнаружена коллоидная киста в полости третьего желудочка мозга диаметром 1 см. Урна с прахом Н. Cushing захоронена на кладбище в Кливленде рядом с могилами его родителей, братьев и сына [46].

Чтобы не завершать данное сообщение на минорной ноте, хотелось бы привести оптимистическую выдержку из доклада Н. Cushing на Первом неврологическом конгрессе 31.08.1931 г. в Берне, где он делал первые шаги в хирургии в 1900-1901 гг. [47]. Н. Cushing привел окончательную статистику своих 2 023 операций на головном мозге. В ней было указано, что смертность после операций по поводу глиом мозга снизилась с 30,9% до 11,1%, аденом гипофиза — с 13,5% до 5,7%, менингеом — с 21,0% до 7,7%. Заканчивая свое сообщение, он сказал: «Этот доклад, который, очевидно, последний об опухолях мозга, нельзя завершить, не воздав должного моим ассистентам и сотрудникам, которые выполнили всю тяжесть работы и разделили ответственность». Обращаясь к присутствующим нейрохирургам, своим многочисленным ученикам, Н. Cushing закончил свое выступление словами Леонардо да Винчи — «... плох тот ученик, кто не превзойдет своего учителя», но это, как говорили братья Стругацкие, это уже совсем другая история.

Список использованной литературы

1. Рыбаков С.И. Про історію хвороби Іценка-Кушінга. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014;47(2):76-83. (Rybakov S. On the history of Cushing's disease. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2014;47(2):76-83)
2. Рыбаков С.И. Випадок хвороби Іценка-Кушінга (історична мініатюра). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014;48(3):58-64. (Rybakov S. The case of Itsenko-Cushing's disease (historical miniature). Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2014;48(3):58-64)
3. Fulton JF. Harvey Cushing — a Biography. Oxford: Blackwell; 1946. 754 p.
4. Bliss M. Harvey Cushing: A Life in Surgery. Oxford: Oxford University Press; 2005. 610 p.
5. Beecher HK. The first anesthesia records (Codman, Cushing). Surg Gynecol Obstet. 1946;71:689-693.
6. Hirsch NP, Smith GB. Harvey Cushing: his contribution to anesthesia. Anesth Analg. 1986 Mar;65(3):288-93.
7. Wright AJ. Early use of the Cushing-Codman anesthesia record. Anesthesiology. 1987 Jan;66(1):92.
8. Fulton JF. Harvey Cushing and roentgenology. Amer J Roentgenol. 1939;41:1020-1.
9. Rankin JS. William Stewart Halsted: a lecture by Dr. Peter D. Olch. Ann Surg. 2006 Mar;243(3):418-25.
10. Duffy T. The Osler-Cushing covenant. Perspect Biol Med. 2005;48(4):592-602.
11. Feindel W. Osler and the «medico-chirurgical neurologists»: Horsley, Cushing, and Penfield. J Neurosurg. 2003 Jul;99(1):188-99.
12. da Mota Gomes M. William Osler and Harvey Williams Cushing: Friendship Around Neurosurgery. Ann Indian Acad Neurol. 2019 Oct-Dec;22(4):384-388.
13. Moore FD. Harvey Cushing. General surgeon, biologist, professor. J Neurosurg. 1969 Sep;31(3):262-70.
14. Sweet WH. Harvey Cushing: author, investigator, neurologist, neurosurgeon. J Neurosurg. 1979 Jan;50(1):5-12.
15. Shin P. Harvey Cushing's ghosts: death and hauntings in modern

Лекції

- medicine. Yale J Biol Med. 2011 Jun;84(2):91-101.
16. Modlin IM, Shin JH. Harvey Cushing: first guest at «The Divine Banquet of the Brayne». Surgery. 1993 Apr;113(4):438-55.
 17. Greenblatt SH. The crucial decade: modern neurosurgery's definitive development in Harvey Cushing's early research and practice, 1900 to 1910. J Neurosurg. 1997 Dec;87(6):964-71.
 18. Pendleton C, Zaidi HA, Chaichana KL, Raza SM, Carson BS, Cohen-Gadol AA, Quinones-Hinojosa A. Harvey Cushing's contributions to motor mapping: 1902-1912. Cortex. 2012 Jan;48(1):7-14.
 19. Feindel W. Harvey Cushing — a standard worth striving for. CMAJ. 2006 Jun 6;174(12):1748-9.
 20. Tilney NL. Harvey Cushing and the surgical research laboratory. Surg Gynecol Obstet. 1980 Aug;151(2):263-70.
 21. Long DM. Harvey Cushing at Johns Hopkins. Neurosurgery. 1999 Nov;45(5):983-9.
 22. Fröhlich A. Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wien Klin Wochenschr. 1901;15:883-6,906-8.
 23. Cushing H. Sexual infantilism with optic atrophy in cases of tumor affecting the hypophysis cerebri. J Nerv Ment Dis. Chicago. 1906;33(11):704-16.
 24. Cushing H. III. Partial Hypophysectomy for Acromegaly: With Remarks on the Function of the Hypophysis. Ann Surg. 1909 Dec;50(6):1002-17.
 25. Cushing H. Weir Mitchell lecture: Surgical experience with pituitary disorders. JAMA. 1914;63:1515-25.
 26. Thomson EH. Harvey Cushing: Surgeon, Author, Artist. New York: Henry Schuman; 1950. 347 p.
 27. Lepore FE. Harvey Cushing, Gordon Holmes, and the neurological lessons of World War I. Arch Neurol. 1994 Jul;51(7):711-22.
 28. Horwitz NH. Library: historical perspective. Harvey Cushing (1869-1939). Neurosurgery. 1996 Nov;39(5):1062-7.
 29. T. Sawin C. Harvey Cushing and «Endo — Criminology.» Endocr. News. 2007 Aug;32(8):34-36/
 30. Bauer J. The so-called Cushing's Syndrome, its History, Terminology and Differential Diagnosis. Acta Med Scand. 1950;137(6):411-6.
 31. Medvei VC. The history of Cushing's disease: a controversial tale. J R Soc Med. 1991 Jun;84(6):363-6.
 32. Lindholm J. Cushing's syndrome: historical aspects. Pituitary. 2000 Oct;3(2):97-104.
 33. Aron DC. The path to the soul: Harvey Cushing and surgery on the pituitary and its environs in 1916. Perspect Biol Med. 1994 Summer;37(4):551-65.
 34. Aron DC. Cushing's syndrome from bedside to bench and back: a historical perspective. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005 Jun;34(2):257-69, vii.
 35. De P, Evans L, Scanlon M. a.al. «Osler's phenomenon» misdiagnosed Cushing's syndrome. Postgrad Med J. 2003;79:594-6.
 36. Udelsman R. Presidential address: Harvey Cushing: the artist. Surgery. 2006 Dec;140(6):841-6.
 37. Jay V. The legacy of Harvey Cushing. Arch Pathol Lab Med. 2001 Dec;125(12):1539-41.
 38. Cushing H. The Life of Sir William Osler, volume 2. Oxford: Clarendon Press; 1925. 1413 p.
 39. Baumgarthner L. Harvey Cushing as a book collector and litterateur. Bull Hist Med. 1940;8:1055-66.
 40. Fulton JF. Harvey Cushing and Arnold Clebs: Their friendship and their libraries. Bull Hist Med. 1947;21:512-23.
 41. Holman E. Sir William Osler and Harvey Cushing: Two great personalities and medical bibliophiles. Stanford Med Bull. 1961;19:173-85.
 42. Jefferson G. Harvey Cushing and his books. J Hist Med. 1943;1:246-53.
 43. Fulton JF. Harvey Cushing As We Knew Him. Bull N Y Acad Med. 1954 Nov;30(11):886-915.
 44. Cushing H. A bio-bibliography of Andreas Vesalius. New York: Shuman's; 1943. 229 p.
 45. Towpik E, Tilney NL. Harvey Cushing and his books. Surg Gynecol Obstet. 1989 Oct;169(4):366-70.
 46. Zimmerman HM. The last days of Harvey Cushing. Neurol India. 1969 Dec;17(4):151-63.
 47. Fulton JF. Arnold Klebs and Harvey Cushing at the 1st International Neurological Congress at Berne in 1931. Int J Neurol. 1980;14(1):103-15.

(Надійшла до редакції 02.10.2020 р.)

Для цитування: Рыбаков СИ. Harvey Williams Cushing — великий хирург, дослідник, ендокринолог, письменник, художник. Ендокринологія. 2020;25(4):363-374. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.363.

Сведения об авторе: Станислав Іосифович Рыбаков, д-р мед. наук, проф.; ORCID: 0000-0001-8670-5260.

Личный вклад: С.И. Рыбаков — полная подготовка статьи.

Финансирование: статья подготовлена за личные средства автора.

Декларация по этике: автор задекларировал отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Зміст журналу «Ендокринологія» 2020;25(1-4):1-378

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ*Большова О.В., Музь Н.М.*

Порівняльна характеристика аукологічних і гормональних показників пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку та пацієнтів із соматотропною недостатністю 1 : 58

Булдигіна Ю.В., Зелінська Г.В., Шляхтич С.Л., Таращенко Ю.М.

Ультразвукові та цитологічні характеристики вузлових утворень щитоподібної залози за хвороби Грейвса 2 : 101

Булдигіна Ю.В., Терехова Г.М., Шляхтич С.Л., Федько Т.В., Ключкова В.М., Страфун Л.С.

Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією 1 : 5

Гаврилов А.Ю.

Рівень адренкортикотропного гормону периферичної крові як предиктор локалізації та поширення нейроендокринних пухлин грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга 1 : 11

Гончарова О.А.

Влияние пролактина на иммунные характеристики у женщин с аутоиммунным тиреоидитом 1 : 28

Зурнаджи Л.Ю., Булдигіна Ю.В., Чернишов С.В., Болгов М.Ю., Богданова Т.І.

Гістопатологічний аналіз випадкових папілярних тиреоїдних карцином за хвороби Грейвса на тлі дифузного зоба та результати післяопераційного спостереження за пацієнтами 3 : 207

Кондратюк В.Е., Черская М.С.

Возрастные и половые различия структурно-функционального состояния сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 3 : 215

Курята О.В., Гречаник М.М.

Корекція функціонального статусу ендотелію як потенційної мішені у хворих із серцево-судинними захворюваннями та метаболічними розладами 2 : 119

Лучицький Є.В., Соколова Л.К., Лучицький В.Є., Бельчина Ю.Б., Зубкова Г.А., Червякова С.А., Рибальченко В.М., Пушкаръов В.В., Вацеба Т.С., Складанна І.І., Пушкаръов В.М.

Рівні ендотеліну-1 та тестостерону у крові хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типів 4 : 291

Орленко В.Л., Тронько К.М., Єлізарова О.Т.

Деякі ревматологічні показники у хворих із діабет-асоційованими остеоартритами 1 : 42

Пастер І.П.

Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» 4 : 316

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

Вміст імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб, ускладнений автоімунною офтальмопатією 4 : 305

Таращенко Ю.М., Коваленко А.Є., Кравченко В.І., Ковзун О.І., Сімуров О.В.

Йодо- та селенодефіцит в патогенезі зобної трансформації щитоподібної залози та автоімунних тиреопатій (огляд літератури та результати власних досліджень) 4 : 297

Ткач С.М.

Поширеність депресивних розладів серед хворих на цукровий діабет, які мешкають у зоні АТО та в інших областях України 1 : 53

Тронько М.Д., Пастер І.П.

Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Web of Science 1 : 65

Тронько М.Д., Пастер І.П.

Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 2 : 128

Тронько Н.Д., Кузнецова С.М., Черская М.С.

Биофлавоноиды в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и церебральным атеросклерозом 1 : 33

Черская М.С., Кондратюк В.Е., Кухарский В.М., Красненков Д.С., Гурьянов В.Г.

Ассоциация укорочения длины теломера с состоянием вегетативной нервной и антиоксидантной систем у пациентов пожилого возраста с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа 2 : 110

Шеремет М.І., Сидорчук Л.П., Шідловський В.О., Шідловський О.В., Беденюк А.Д., Курочкин Г.С., Ткачук Н.П., Гирла Я.В.

Асоціація поліморфізму генів VCL-2, CTLA-4, APO-1/Fas з активністю проліферації й апоптозу в тиреоїдній тканині хворих із вузловими формами зоба на тлі аутоімунного тиреоїдиту та аденоми щитоподібної залози 1 : 18

Шляхова Н.В., Турчина С.І., Косовцова Г.В.

Вплив гіпоандрогенемії на складові метаболічного синдрому в підлітків із затримкою статевого розвитку 4 : 310

Янко Р.В.

Морфологические изменения щитовидной железы крыс после интервального голодания 2 : 137

Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Kovzun O.I., Cherviakova S.A., Vatsiba T.S., Pushkarev V.M., Tronko M.D.

Activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 in blood mononuclear cells of patients with diabetes and autoimmune thyroiditis 1 : 49

Sokolova L.K., Belchina Y.B., Pushkarev V.V., Cherviakova S.A., Vatsiba T.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M.

The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs 3 : 201

огляди

Зінч П.П., Пушкарьов В.М., Болгов М.Ю., Гуда Б.Б., Пушкарьов В.В.

Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози (огляд літератури) 3 : 227

Кайдашев И.П.

Роль молекулярных часов циркадианных ритмов в патогенезе метаболического синдрома 2 : 158

Левчук Н.І.

Біохімічні і молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності в клітинах жирової тканини 3 : 243

Пастер І.П.

Клінічні дослідження медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov 4 : 343

Зміст журналу «Ендокринологія» 2020;25(1-4):1-378

Пастер І.П., Тронько М.Д.

Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov 3 : 251

Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Ковзун О.І.

Механізми дії метформіну за діабету та пов'язаних із діабетом патологій 2 : 143

Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д.

Ефекти ресвератролу в нормі та за різних патологій 1 : 76

Тронько М.Д., Кваченюк А.М., Луценко Л.А., Супрун І.С., Охрімчук О.О.

Орфанні захворювання в ендокринології 4 : 327

ЛЕКЦІЇ*Кваченюк Д.А., Кваченюк А.М.*

Тактика ведення хворих після гемитиреоїдектомії з приводу доброякісного однібічного еутиреоїдного зоба 1 : 89

Рыбаков С.И.

Академик Михаил Петрович Павловский — Человек, который сделал себя сам 3 : 276

Рыбаков С.И.

Harvey Williams Cushing — великий хирург, исследователь, эндокринолог, писатель, художник 4 : 363

Рыбаков С.И., Гирявенко Е.Я.

О щитовидной железе: от древности до наших дней 2 : 171

Черська М.С., Кухарчук Х.М., Гайова О.А.

Скринінг сонних артерій у хворих на цукровий діабет: методологія і клінічна значимість 4 : 355

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ*Антоненко Л.П., Атаманенко О.А., Кушнір Л.В., Кушнір С.Л., Зайцева О.Є., Неборачко М.В., Пхакадзе О.Г., Гуда Б.Б.*

Ектопічне розташування тиреоїдної тканини: огляд даних літератури та аналіз клінічного випадку струми кореня язика 3 : 267

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ*Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Пастер І.П.*

Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2019 рік 2 : 184

Авторський покажчик журналу «Ендокринологія» 2020;25(1-4):1-378

Антоненко Л.П.	3:267	Зурнаджи Л.Ю.	3:207	Орленко В.Л.	1:42	Супрун І.С.	4:327
Атаманенко О.А.	3:267	Кайдашев І.П.	2:158	Охрімчук О.О.	4:327	Таращенко Ю.М.	2:101 4:297
Беденюк А.Д.	1:18	Кваченюк А.М.	1:89 4:327	Пастер І.П.	1:65 2:128 2:184 3:251 4:316 4:343	Терехова Г.М.	1:5 4:305
Бельчина Ю.Б. (Belchina Y.B.)	3:201 4:291	Кваченюк Д.А.	1:89	Пушкарьов В.В. (Pushkarev V.V.)	1:49 3:201 3:227 4:291	Ткач С.М.	1:53
Богданова Т.І.	3:207	Клочкова В.М.	1:5	Пушкарьов В.М. (Pushkarev V.M.)	1:49 1:76 2:143 3:201 3:227 4:291	Ткачук Н.П.	1:18
Болгов М.Ю.	3:207 3:227	Коваленко А.Є.	4:297			Тронько К.М.	1:42
Большова О.В.	1:58	Ковзун О.І. (Kovzun O.I.)	1:49 2:143 2:184 3:201 4:297			Тронько М.Д. (Тронько Н.Д.) (Tronko M.D.)	1:33 1:49 1:65 1:76 2:128 2:184 3:251 4:327
Булдигіна Ю.В.	1:5 2:101 3:207	Кондратюк В.Е.	2:110 3:215			Турчина С.І.	4:310
Вацеба Т.С. (Vatseba T.S.)	1:49 3:201 4:291	Косовцова Г.В.	4:310	Пхакадзе О.Г.	3:267	Федько Т.В.	1:5
Волинець І.П.	4:305	Кравченко В.І.	4:297	Рибальченко В.М.	4:291	Червякова С.А. (Chervyakova S.A.)	1:49 3:201 4:291
Гаврилов А.Ю.	1:11	Красненков Д.С.	2:110	Рыбаков С.И.	2:171 3:276 4:363	Чернишов С.В.	3:207
Гайова О.А.	4:355	Кузнецова С.М.	1:33	Сидорчук Л.П.	1:18	Черська М.С. (Chers'ka M.S.)	1:33 2:110 3:215 4:355
Гирла Я.В.	1:18	Курочкин Г.С.	1:18	Сімуров О.В.	4:297		
Гирявенко Е.Я.	2:171	Курята О.В.	2:119	Складанна І.І.	4:291	Шеремет М.І.	1:18
Гончарова О.А.	1:28	Кухарский В.М.	2:110	Соколова Л.К. (Sokolova L.K.)	1:49 1:76 2:143 3:201 4:291	Шідловський В.О.	1:18
Гречаник М.М.	2:119	Кухарчук Х.М.	4:355			Шідловський О.В.	1:18
Гуда Б.Б.	3:227 3:267	Кушнір Л.В.	3:267	Сологуб Н.В.	2:184	Шляхова Н.В.	4:310
Гурьянов В.Г.	2:110	Кушнір С.Л.	3:267	Степура Н.М.	4:305	Шляхтич С.Л.	1:5 2:101
Єлізарова О.Т.	1:42	Левчук Н.І.	3:243	Страфун Л.С.	1:5	Янко Р.В.	2:137
Зайцева О.Є.	3:267	Луценко Л.А.	4:327				
Замотаєва Г.А.	4:305	Лучицький В.Є.	4:291				
Зелінська Г.В.	2:101	Лучицький Є.В.	4:291				
Зінич П.П.	3:227	Музь Н.М.	1:58				
Зубкова Г.А.	4:291	Неборачко М.В.	3:267				

ПРОГРАМА ПІДТРИМКИ ПАЦІЄНТІВ

РОЗУМНИЙ СТАРТ

*Запитайте у вашого
медичного представника
Ново Нордіск.*



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 антигіперглікемічним 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 дієтової терапії 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 дієтової терапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порухення 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 інструкціях 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, симпозіумах 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.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK acino