

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

Папиллярный рак щитовидной железы в Украине в период после аварии на Чернобыльской АЭС	4
<i>Н. Д. Тронько, И. В. Комиссаренко, А. Е. Коваленко, А. В. Омельчук</i>	
Скрининг заболеваний щитовидной железы среди проживающих в США лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС	13
<i>И. Бранован, В. Дрозд</i>	
Медицинские аспекты качества жизни пациентов, оперированных по поводу папиллярного рака щитовидной железы	21
<i>А. В. Омельчук, П. П. Зиньч, С. В. Гулеватый, А. Е. Коваленко</i>	
Порівняльний аналіз експресії тиреоглобуліну та симпортера натрію/йоду у папілярних карциномах і фолікулярних аденомах щитовидної залози	28
<i>Л. Г. Воскобойник, Л. Ю. Зурнаджи, С. В. Бурко, Т. Л. Дегтярьова, Т. В. Гулій, Т. І. Богданова</i>	
Дослідження дефіциту йоду в Чернігівській області та шляхи запровадження масової йодної профілактики	40
<i>В. І. Кравченко, О. І. Осадців, В. В. Марков</i>	
Оцінка стану ендотеліальної функції судин у хворих на гіпотиреоз	49
<i>С. Т. Зубкова, О. В. Булат, О. Ю. Михайленко</i>	
Эндокринологические аспекты беременности у женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе	55
<i>И. Т. Говоруха</i>	
Динаміка компонентів ангіотензинової і калікреїн-кінінової систем та їх взаємодія в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи за умов розвитку стрептозотоцинового діабету	67
<i>Л. М. Калинська, А. С. Єфімов</i>	
Гормональні зміни у дорослих щурів, що зазнали дії стресу та/або фітоестрогенів під час молочного вигодовування	76
<i>Н. О. Карпенко, О. В. Сомова, Є. М. Коренева, Е. Є. Чистякова, Н. П. Смоленко, Н. Ф. Величко, С. С. Ричкова</i>	
Вивчення розташування естрогенних рецепторів бета в тканинах носової порожнини	83
<i>Д. І. Заболотний, С. Е. Яремчук, П. Стіерна</i>	
<u>Огляди</u>	
Антитіла до рецептора тиреотропіну за патології щитоподібної залози (Огляд літератури)	88
<i>В. А. Олійник, Л. С. Страфун</i>	
Солевая чувствительность и сахарный диабет (Обзор литературы и собственные данные)	100
<i>В. В. Ховака, Л. В. Корпачева-Зиньч, Н. Н. Кушнарёва, Е. Н. Гриценко, В. В. Корпачев</i>	

Рецензії

Рецензия на учебник «Ендокринологія» под редакцией Заслуженного деятеля науки и техники Украины, проф. П. Н. Боднара. Вінниця: Нова книга, 2010. 464 с.

Б. М. Маньковський

Рецензія на монографію М. О. Полумбрика «Вуглеводи в харчових продуктах і здоров'я людини» Київ: Академперіодика, 2011. 487 с.

М. Д. Тронько, Я. Г. Бальон

Тези конференції молодих вчених

Інституту ендокринології та обміну речовин

і.м. В. П. Комісаренка НАМН України

Діагностика і лікування дефіциту соматотропного гормону у дітей

О. А. Вишневська

Тиреоїдектомія і її безпека в сучасній ендокринній хірургії

П. П. Зінч

Активність цистеїнових катепсинів у плазмі крові та щитоподібній залозі хворих з папілярною карциномою

О. В. Калініченко

Вплив паклітакселю на міжнуклеосомну фрагментацію ДНК у тканині доброякісних і злоякісних пухлин мозкового шару надниркових залоз людини

Н. І. Левчук

Прогнозування ефективності лікування гормоном росту соматотропної недостатності у дітей препубертатного віку

І. В. Лукашук

Морфофункціональна характеристика ксенографтів андрогензалежних препаратів раку передміхурової залози людини, які зазнали впливу флутаміду

В. С. Пристойюк

Показники динамічної реноангіосцинтиграфії у хворих з метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2 типу

В. М. Рибальченко

Вплив гексестролу, фінастериду та їх комбінації на гістологічну будову ксенографтів аденокарциноми простати людини

О. А. Салівоник

Вплив комбінованого застосування фінастериду і гексестролу на простату щурів і ксенографти аденокарциноми простати людини

О. В. Сачинська

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

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М. Д. (головний редактор),
БОДНАР П. М., БОЛЬШОВА О. В., ЄФІМОВ А. С.
(заступник головного редактора з клінічної ендокринології),
КАРАЧЕНЦЕВ Ю. І., КВАЧЕНЮК А. М.,
КОВАЛЕНКО А. Є., КОВЗУН О. І., КОРПАЧОВ В. В.,
КРАВЧЕНКО В. І., МАНЬКОВСЬКИЙ Б. М., МАРКОВ В. В.,
МИКОША О. С. (заступник головного редактора
з експериментальної ендокринології), НАУМЕНКО В. Г.,
ОЛІЙНИК В. А., ОРЛЕНКО В. Л., ПОЛТОРАК В. В.,
ПУШКАРЬОВ В. М., РЕЗНІКОВ О. Г., ТАРАСЕНКО Л. В.
(відповідальний секретар), ТОМАШЕВСЬКИЙ Я. І.

Редакційна рада:

БОЦЮРКО В. І. (Івано-Франківськ), ВЕНДЗИЛОВИЧ Ю. М.
(Львів), ВЛАСЕНКО М. В. (Вінниця), ВОЙНІЛОВИЧ В. О.
(Чернігів), ГУЛЬЧІЙ М. В. (Київ), ЕПШТЕЙН Б. В. (Київ),
КОМІСАРЕНКО І. В. (Київ), ПАВЛОВСЬКИЙ М. П. (Львів),
ПАВЛЮК П. М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К. Ф. (Сімферополь),
СПРИНЧУК Н. А. (Київ), ТКАЧ С. М. (Київ),

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, 431-02-64
факс: (044) 428-19-96
E-mail: iem_admi@bigmir.net

Address of the Editorial Board:

State Institution «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, +380 44 431 02 64
Fax: +380 44 428-19-96
E-mail: iem_admi@bigmir.net

Рекомендовано до видання вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» 06.05.2011 (протокол № 5)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації, за зміст реклами – рекламодавець.

ISSN 1680-1466

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

Здано до набору 30.05.2011. Підп. до друку 13.06.2011. Формат 70 x 108/16.

Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 10.85. Наклад 300 прим.

ТОВ «Фірма «ЕСЕ», бульв. Академіка Вернадського, 34/1, м. Київ, 03142, Україна

*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

2011

Том 16, № 1
Volume 16, No. 1

Науково-практичний журнал
Medical and experimental journal

Заснований у 1996 р.

Founded in 1996

Київ

Kyiv

ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УКРАИНЕ В ПЕРИОД ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Н. Д. Тронько, И. В. Комиссаренко,
А. Е. Коваленко*, А. В. Омельчук

Государственное учреждение «Институт эндокринологии
и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»,
г. Киев, 04114, Украина

Проведен анализ результатов лечения 590 пациентов детского и подросткового возраста с папиллярной карциномой щитовидной железы, развившейся в период после аварии на Чернобыльской АЭС. Папиллярные тиреоидные карциномы характеризовались высоким биологическим потенциалом злокачественности, коротким латентным периодом с высокой тиреоидной и лимфатической инвазивностью (экстратиреоидная инвазия в 48 %, регионарное метастазирование в 50,8 %, отдаленное метастазирование в легкие в 13,5 % случаев). Пациентам проведены оперативные вмешательства: тиреоидэктомия – 517 (87,6 %), диссекция шеи – 386 (65,4 %), гемитиреоидэктомия с резекцией противоположной доли – 73 (12,4 %) наблюдений. Тиреоидэктомия с диссекцией шеи, последующей абляцией радиоiodом и супрессивной гормонотерапией является оптимальным протоколом лечения папиллярного тиреоидного рака у детей и подростков. Пятнадцатилетняя выживаемость составила 84,9 %.

Ключевые слова: папиллярная тиреоидная карцинома, дети и подростки, хирургическое лечение, тиреоидэктомия.

Авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) является самой крупной техногенной катастрофой в истории человечества. 26 апреля 1986 года в 1 ч. 23 мин. на четвертом энергоблоке станции произошел взрыв, приведший к выбросу в атмосферу колоссального количества радиоактивных материалов. Выброс радиоактивных изотопов из разрушенного реактора продолжался еще не менее 10 дней. В атмосферу попало около 80 различных изотопов, среди которых наиболее летучими были изотопы йода (^{131}I , ^{132}I , ^{133}I и ^{135}I), теллура (^{132}Te) и цезия (^{134}Cs и ^{137}Cs). Однако наиболее значимым был выброс изотопа ^{131}I (период полураспада 8 дней) – от 40 до 50 миллионов Ки (или приблизительно $1,7 \times 10^{18}$ Бк). Для сравнения, при аварии на АЭС «Three Mile Island» (США) в 1979 году в атмосферу попало всего около 15-20 Ки ^{131}I [1].

Таким образом, в течение первого месяца после аварии наиболее значимым источником внутреннего облучения был именно ^{131}I , который попадал в организм ингаляционным путем и через потребление в пищу загрязненных продуктов питания. Особое значение в этот период имело потребление населением, особенно детьми, загрязненного ^{131}I молока: у коров, поедающих траву на пастбище, в молоке концентрировалось большое количество выпавшего на почву изотопа, что явилось основным источником внутреннего облу-

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

чения ^{131}I у детей. Вторым по значимости было поступление ^{131}I в организм со свежей зеленью.

Существенное значение имело также облучение щитовидной железы короткоживущими изотопами йода, такими как ^{132}I (период полураспада 2,3 ч) и ^{133}I (период полураспада 21 ч), также попавшими в атмосферу из разрушенного реактора. По данным замеров, сделанных в г. Варшаве 28 апреля 1986 года, 28 % всей радиоактивности в воздухе составляли короткоживущие изотопы. По-видимому, ингаляция ^{132}I и ^{133}I в районах, приближенных к ЧАЭС, была еще выше. Особенностью этих изотопов с коротким периодом полураспада является повышенное выделение энергии и более сильное радиоповреждающее действие на клетки [1].

Известно, что щитовидная железа является одним из наиболее радиационно-чувствительных органов человеческого организма, а рак щитовидной железы – одним из наиболее типичных новообразований, индуцированных радиацией.

Сам факт возникновения случаев рака щитовидной железы после аварии на ЧАЭС не стал новостью для специалистов, но неожиданным оказался выраженный прирост заболеваемости среди детей уже через 4 года после аварии. Подобного не наблюдалось после других ядерных катастроф, как масштабных (бомбардировка Хиросимы и Нагасаки), так и менее известных (выпадение радиоактивных осадков на Маршалловых островах в Тихом океане после испытания ядерного оружия на атолле Бикини).

Щитовидная железа у детей более радиочувствительна, чем у подростков, а у подростков – более, чем у взрослых. Для радиационно-индуцированного рака щитовидной железы типично наличие зависимости между дозой облучения и заболеваемостью. Известно, что доза облучения щитовидной железы у детей вследствие накопления ^{131}I больше, чем у взрослых. Кроме того, для всех пострадавших после аварии на ЧАЭС регионов Украины характерен йодный дефицит от умеренного до средней степени выраженности, который еще более усугубил накопление радиоактивного йода.

Начиная с 1990 года, в Украине было отмечено достоверное увеличение заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы среди детей пострадавших регионов Украины с 0,4-0,6 случаев на 1 000 000 детского населения в доаварийный период до 7-8 случаев на 1 000 000 в 1992-1994 гг. При этом 60 % случаев были выявлены в 5 северных областях (Киевской, Черниговской, Житомирской, Черкасской и Ровенской), наиболее загрязненных радиоактивным йодом после аварии. В них заболеваемость достигала 26-30 случаев на 1 000 000 детского населения [2-5].

Минимальный латентный период развития опухолевого процесса в щитовидной железе составил 4 года от момента аварии. Рост заболеваемости происходил, в основном, за счет больных, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в возрасте 0-4 лет [2-5].

С течением времени отмечено постепенное повышение среднего возраста пациентов, то есть их «старение» по мере увеличения времени с момента аварии на ЧАЭС, на фоне крайне незначительного числа карцином у детей, рожденных после аварии. Длительность периода, в течение которого имеется риск развития радиационно-индуцированного рака щитовидной железы, еще не установлена. Считают, что этот срок может составлять до 50 лет [6].

В настоящее время экспертами ВОЗ определена наиболее оптимальная формулировка понятия «радиационно-индуцированный рак щитовидной железы». Можно говорить, что это не особая нозологическая форма заболевания, а зарегистрированное медицинское последствие ядерной катастрофы на ЧАЭС, определяющееся совокупностью клинических, эпидемиологических и морфологических факторов.

Пик заболеваемости папиллярными карциномами у детей и подростков миновал, но это означает лишь то, что группа риска плавно передвинулась в когорту взрослых лиц (20 лет и старше). На сегодняшний день нужно исходить из того, что повышенный риск развития карцином щитовидной железы сохранится на всю жизнь у лиц 1968-1986 гг. рождения, находившихся в период с конца апреля до июня 1986 года в северных областях Украины.

Материалы и методы

В работе представлены результаты лечения 590 пациентов с гистологически доказанным папиллярным раком щитовидной железы, находившихся в 1986 году на территории Украины. Возраст больных ранжировал от 7 до 34 лет. Средний возраст составил $18,3 \pm 7,1$ лет. Пациентов женского пола было 408 (69,2 %), мужского – 182 (30,8 %) (соотношение Ж:М = 2,2:1,0).

Распространенность опухолевого процесса оценивалась по 6-й редакции TNM – классификации рака щитовидной железы International Union Against Cancer (UICC) [6].

Группы риска определялись на основании действующего Европейского консенсуса по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия в последней редакции [7-9].

Группа очень низкого риска: однофокусная опухоль $T_1 (\leq 1 \text{ см}) N_0 M_0$.

Группа низкого риска: опухоль $T_1 (>1 \text{ см}) N_0 M_0$; или $T_2 N_0 M_0$; или многофокусная опухоль $T_{1m} N_0 M_0$.

Группа высокого риска: T_3 или T_4 ; или при любой T , N_1 ; и/или M_1 .

Сравнивались клинические проявления заболевания, характер оперативного лечения, результаты наблюдения.

Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика

Известно, что рак щитовидной железы у детей в целом имеет более агрессивное течение, чем у взрослых. Злокачественные новообразования щитовидной железы, наблюдаемые у пациентов молодого возраста, отличаются по своим характеристикам и обладают высоким биологическим потенциалом злокачественности [10, 11].

Клинически это выражалось коротким сроком развития заболевания при отсутствии признаков изменения общесоматического статуса пациентов, высокой органо- и лимфоинвазивностью. Клиническая картина карцином щитовидной железы в меньшей мере определялась их формой, а больше зависела от степени распространенности опухолевого процесса, времени, прошедшего с начала заболевания, возраста пациента. В клинической симптоматике можно выявить общесоматические и локальные симптомы.

Как свидетельствует опыт, общее состояние больных, особенно на ранних стадиях заболевания, существенно не изменялось. Основным местным симптомом рака щитовидной железы было наличие узлового опухолевидного образования на передней или боковой поверхности шеи, выявляемого пальпаторно или при ультразвуковом исследовании. Особое значение для оценки его характера имели такие признаки как плотность, подвижность, характер поверхности. По нашим данным, наличие узлового образования на шее пальпаторно было выявлено у 92,2 % пациентов.

Диагностическая программа в дооперационный период была основана на определении онкологической опасности всех выявленных очаговых поражений щитовидной железы. Объективизация данных первичного осмотра осуществлялась ультразвуковым исследованием щитовидной железы и лимфатических узлов шеи. Использовались высокочастотные датчики (7,5-10 МГц) с обязательным сканированием щитовидной железы в нескольких

плоскостях и доплеровским исследованием интратиреоидного кровотока. Разрешающая способность ультразвукового исследования составляла 2-3 мм, что позволяло выявлять карциномы на самых ранних этапах развития.

Решающим моментом в установлении диагноза карциномы щитовидной железы являлось проведение тонкоигльной аспирационной биопсии очаговых образований с цитологическим исследованием пунктата опухоли. При этом чувствительность цитологического исследования при папиллярной карциноме щитовидной железы составила 97,3 %, специфичность – 88,5 %, диагностическая точность – 97,7 % [8].

Основным дискуссионным вопросом является необходимость проведения биопсии при выявляемых узлах щитовидной железы небольшого размера, менее 10 мм в диаметре. В этих случаях учитывали сонографические признаки, характерные для злокачественности: наличие микрокальцификатов, гипоэхогенность узла, его неправильную форму и неровные контуры, наличие солидного компонента, хаотичную интранодулярную гиперваскуляризацию. При наличии косвенных эхографических признаков злокачественности и определенном опыте диагноста было возможно получить достаточное для интерпретации количество цитологического материала из карцином минимального размера – до 5-6 мм в диаметре.

Степень распространенности опухолевого процесса по системе TNM имеет значение для оценки состояния больного, планирования тактики оперативного вмешательства, последующей терапии и определения прогноза. Почти у половины больных (48,0 %) наблюдалось экстратиреоидное распространение опухоли. Практически во всех случаях были обнаружены не микрокарциномы, а клинически значимые опухоли. Локальное распространение опухолевого процесса за пределы капсулы щитовидной железы в некоторых случаях вызвало нарушения со стороны дыхательных путей, пищевода, магистральных сосудов, нервов. Больные жаловались на затруднение глотания (0,9 %), дыхания (0,6 %), осиплость голоса (3,2 %), боль в области шеи (0,3 %). Наличие этих симптомов свидетельствовало о распространенном опухолевом процессе. В таких случаях возникала необходимость выполнения расширенных, более травматичных, вмешательств с высоким риском развития осложнений, что ухудшало общий прогноз заболевания. Опухоли категории T₁ отмечены у 199 (33,7 %), T₂ – у 108 (18,3 %), T₃ – у 197 (33,4 %) пациентов.

Характерной особенностью изученных случаев рака щитовидной железы было наличие обширного метастазирования в регионарные лимфатические узлы шеи. Оно наблюдалось у 300 (50,8 %) больных. У 80 (13,5 %) больных выявлено отдаленное метастазирование в легкие.

Морфологическое исследование опухолей у детей, оперированных в возрасте до 14 лет, показало, что типичные папиллярные карциномы отмечались лишь в небольшом количестве наблюдений. Наиболее распространены папиллярные карциномы солидного, фолликулярного и смешанного солидно-фолликулярного строения. Подобные карциномы объединены в единый солидно-фолликулярный вариант, который характеризуется широким внутрижелезистым распространением, прорастанием за пределы анатомической капсулы железы, лимфатической и кровеносной инвазией, частым метастазированием в лимфатические узлы шеи [2, 3].

Папиллярные карциномы щитовидной железы, как правило, не сопровождались нарушениями ее функционального состояния. Все пациенты находились в эутиреоидном состоянии. Также относительно редко наблюдались такие общие симптомы опухолевого процесса, как потеря веса, анемия, повышение температуры тела.

Все эти данные свидетельствуют о достаточно высокой агрессивности выявленных карцином, подтверждая их не оккультный характер и возможную патогенетическую связь с радиационным воздействием.

Хирургическое лечение

Вопрос выбора метода лечения и определения объема оперативного вмешательства на щитовидной железе при папиллярной карциноме щитовидной железы дискутируется в течение многих лет [4, 5, 10, 11]. Сейчас ни у кого уже не вызывает сомнения, что методом выбора в лечении папиллярных карцином щитовидной железы у пациентов молодого возраста является экстрафасциальная тиреоидэктомия. Выполнение тиреоидэктомии позволяет проводить последующую терапию радиоактивным йодом, достичь лучших результатов лечения и снизить риск развития рецидивов заболевания по сравнению с органосохраняющими операциями. Тотальная тиреоидэктомия при папиллярной карциноме щитовидной железы была выполнена у большинства пациентов – 517 (87,6 %). Необходимо отметить обязательность проведения интраоперационного гистологического экспресс исследования опухоли методом замороженных срезов.

Наиболее сложной проблемой для хирурга является выбор объема оперативного вмешательства при фолликулярных опухолях щитовидной железы, когда до и во время операции затруднена цитоморфологическая диагностика злокачественности. В этих случаях минимальным объемом вмешательства следует считать экстрафасциальную гемитиреоидэктомию. Такие операции были выполнены у 95 (16,1%) больных.

В случае первичного выполнения операции органосохраняющего характера и установления диагноза карциномы при окончательном гистологическом исследовании обсуждались показания для проведения вторым этапом «окончательной тиреоидэктомии». При этом учитывались гистологическое строение карциномы, интратиреоидная диссеминация, размеры опухоли свыше 10 мм, наличие экстраиреоидной и сосудистой инвазии, радиационное облучение в анамнезе. В клинике Института «окончательная тиреоидэктомия» была выполнена у 22 (3,7 %) больных. У 73 (12,4 %) больных при минимально инвазивной инкапсулированной папиллярной карциноме размером до 1 см выполненный объем операции в виде гемитиреоидэктомии был признан радикальным.

Дискутабельным вопросом остается выбор объема оперативного вмешательства на лимфатических коллекторах шеи при папиллярной карциноме щитовидной железы. Важным моментом операции является проведение ревизии регионарных коллекторов лимфооттока с интраоперационной экспресс-биопсией «сторожевых» лимфатических узлов центрального отсека шеи и омо-хиоидальной группы яремного коллектора на стороне поражения. При подтверждении наличия метастазов выполнялась радикальная лимфоаденэктомия согласно анатомическим ориентирам шеи. В наших наблюдениях диссекции лимфатических узлов шеи различной протяженности выполнены 386 (65,4 %) больным.

Наиболее часто метастазы выявлялись в претрахеальных, паратрахеальных, предгортанных лимфоузлах центрального отсека шеи VI уровня. В этих случаях выполнялась срединная диссекция шеи. Сейчас активно обсуждается вопрос выполнения профилактической лимфоаденэктомии срединного отсека шеи при отсутствии доказательств явного метастазирования. Безусловно, расширение объема операции повышает риск развития осложнений. Оппоненты выполнения профилактической срединной диссекции шеи указывают на более высокий уровень развития ларингеальных нарушений и паратиреоидной недостаточности, развивающейся после операции.

Несмотря на это, в последнее время мы расширяем показания для выполнения профилактической диссекции срединного отсека шеи, определяя их с индивидуальных позиций и учитывая морфологические характеристики и распространенность первичной опухоли щитовидной железы. При этом прецизионная техника операции в абсолютно сухом операционном поле по-

зволяет визуализировать ход возвратных гортанных нервов, кровоснабжение и жизнеспособность паращитовидных желез на протяжении всего вмешательства, что минимизирует количество специфических для тиреоидной хирургии осложнений.

Совершенствование техники выполнения операций за последние годы позволило снизить количество послеоперационных специфических осложнений до 2,9 % (стойкий ларингеальный парез – 2,1 %, стойкий гипопаратиреоз – 0,8 %).

Выполнение боковой одно- или двухсторонней модифицированной диссекции шеи проводилось при выявлении метастазов в глубоких шейных лимфатических узлах яремного коллектора и заднего треугольника шеи. Выполнение селективных диссекций и удаление единичных лимфоузлов следует считать онкологически неоправданным.

Всем больным после выполнения радикального оперативного вмешательства проводилась абляция остаточной тиреоидной ткани и терапия метастазов радиоактивным йодом с последующей супрессивной терапией тиреоидными препаратами. Мониторинг пациентов проводился по общепринятым протоколам European Society for Medical Oncology (ESMO) [8, 9, 12].

Рецидивы и выживаемость

Процент стойкой ремиссии у больных папиллярным раком щитовидной железы после адекватного первичного лечения достаточно высок. Средние показатели выживаемости при высокодифференцированном раке щитовидной железы составляют 90-99 % [10-12]. Тем не менее, для некоторых больных существует вероятность возникновения рецидива и даже смертельного исхода.

Развитие рецидива злокачественного процесса является наиболее важным показателем, отражающим результаты лечения папиллярных карцином. Рецидивом заболевания считали появление признаков заболевания после проведенного курса радикального лечения и доказанного безрецидивного периода. В наших наблюдениях рецидивы папиллярной карциномы щитовидной железы, потребовавшие повторного хирургического вмешательства, возникли у 27 (4,6 %) пациентов.

Рецидивы карцином щитовидной железы были отмечены во всех группах риска (таблица). В группе очень низкого риска при минимально инвазивной папиллярной карциноме щитовидной железы был 1 рецидив заболевания (2,0 %), вызвавший необходимость повторного вмешательства. В группе низкого риска отмечено 8 (4,8 %) рецидивов. В группе высокого риска – 18 (4,8 %) рецидивов.

Таблица. Рецидивы папиллярного рака щитовидной железы в группах риска

Группы риска	Очень низкий риск (однофокусная опухоль T ₁ (≤1 см) N ₀ M ₀)	Низкий риск (опухоль T ₁ (>1 см) N ₀ M ₀ , или T ₂ N ₀ M ₀ , или T _{1m} N ₀ M ₀)	Высокий риск (T ₃ или T ₄ , или при любой T – N ₁ и/или M ₁)
Всего наблюдалось в группе больных	51	167	372
Живы, без признаков заболевания	50 (98,0%)	156 (93,4%)	344 (92,5%)
Рецидив заболевания, потребовавший повторного хирургического лечения	1 (2,0%)	8 (4,8%)	18 (4,8%)

Рецидивы заболевания зарегистрированы даже при инкапсулированных карциномах в 3,8 % случаях (в 4 из 106 наблюдений). При частично инкапсулированных карциномах доля рецидивов составила 3,9 % (2 из 51 наблюдения), при неинкапсулированных – 3,2 % (8 из 247 наблюдений).

Анализ результатов лечения папиллярных карцином щитовидной железы показал, что переход на радикальный терапевтический протокол, основанный на выполнении первичной тиреоидэктомии с последующим лечением радиоактивным йодом, позволил снизить риск развития рецидивов заболевания в 2,8 раза, т.е. с 9,8 % до 3,5 % по сравнению с органосохраняющими операциями.

Анализ причин летальных исходов показал, что среди 590 больных папиллярная карцинома щитовидной железы явилась причиной смерти в 6 случаях (1,0 %). У трех пациентов причиной смерти явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность, наступившая вследствие осложнений тяжелого послеоперационного периода. Это были наблюдения запущенных папиллярных карцином с обширным метастазированием в легкие и выраженной инвазией органов аэро-дигестивного тракта, затрудняющей выполнение радикального хирургического лечения. В отдаленный период после операции основной причиной смерти были отдаленные метастазы в легкие. Во всех этих трех случаях опухоли проявили радиорезистентность к изотопам йода.

Исследование показателей выживаемости при папиллярном раке щитовидной железы показало, что, несмотря на высокую агрессивность опухолей и частое метастазирование, отдаленные результаты лечения и долгосрочный прогноз для больных с папиллярной карциномой были достаточно благоприятными. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 95,8 %, десятилетняя – 89,5 %, пятнадцатилетняя – 84,9%. После завершения программы лечения, доказанного отсутствия рецидивов заболевания, полноценной гормональной и социальной реабилитации все наблюдаемые нами пациенты остались трудоспособными, сохранена их репродуктивная функция и качество жизни.

Заключение

Рост заболеваемости папиллярной карциномой щитовидной железы среди населения Украины является единственным доказанным медицинским последствием Чернобыльской катастрофы. Риск развития карцином щитовидной железы у лиц, пострадавших в детском возрасте в результате аварии на ЧАЭС, сохранится еще длительное время. Проведение постоянного тиреоидного скрининга в этой группе населения позволит выявить заболевание на ранних стадиях развития.

Принципы ранней диагностики карцином щитовидной железы заложены в объективной оценке онкологической опасности всех очаговых поражений щитовидной железы, выявленных при скрининговом ультразвуковом обследовании пострадавшего населения, а проведение тонкоигольной аспирационной биопсии тиреоидных образований позволяет улучшить дооперационную диагностику карцином щитовидной железы.

Сложившаяся ситуация заставила пересмотреть подходы к лечению пациентов с опухолями щитовидной железы: папиллярные карциномы щитовидной железы, наблюдаемые в постчернобыльский период, проявляли высокие инвазивные свойства, характеризовались частой интра-тиреоидной диссеминацией, метастазированием в регионарные лимфатические узлы шеи, средостение и легкие. С учетом этих факторов протокол лечения постчернобыльских карцином щитовидной железы остается достаточно строгим. При дооперационном цитологическом заключении «папиллярная карцинома щитовидной железы» у пациентов, пребывавших в период Чернобыльской ава-

рии в детском возрасте, обязательно выполнение тотальной тиреоидэктомии с диссекцией центрального отсека шеи (лимфатические узлы VI уровня) вне зависимости от степени распространенности опухоли. Последующая абляция радиоiodом и супрессивная гормонотерапия позволили достичь пятилетней безрецидивной выживаемости в 95,8 %, десятилетней – в 89,5 %, пятнадцатилетней – в 84,9 % наблюдений.

Литература

1. Figge J., Jennings T., Gerasimov G. et al. Radiation and thyroid cancer // In: L. Wartofsky, D. Van Norstrand (eds). Thyroid cancer. A comprehensive guide to clinical management. 2nd ed. Humana Press, 2006, 63-84.
2. Тронько М. Д., Богданова Т. І. Щитовидна залоза і радіація (фундаментальні та прикладні дослідження) // Журнал АМН України. 2006, 12, № 1 (4), 40-49.
3. Tronko M. D., Bogdanova T. I., Komissarenko I. V. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident // Cancer. 1999, 86, N 1, 149-156.
4. Komissarenko I. V., Tronko N. D., Kovalenko A. Ye. et al. Post-Chernobyl papillary thyroid cancer in children and adolescents of Ukraine // Langenbeck's Arch. Surg. 2010, 395, N 4, 479.
5. Rybakov S. J., Komissarenko I. V., Tronko N. D. et al. Thyroid cancer in children of Ukraine after the Chernobyl accident // World J. Surg. 2000, 24, N 11, 1446-1449.
6. The Chernobyl Accident. Thyroid Abnormalities in children, Congenital abnormalities and other radiation related information. The First Ten Years / N. Takeichi, Y. Satow, R. H. Masterson (eds). Hiroshima: Nakamoto Sogo Printing Co. Ltd, 1996. 290 p.
7. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumors. 6th ed. / L. H. Sobin, Ch. Wittekind (eds.). New York: Wiley; 2002.
8. Pacini F., Castagna M. G., Brill L., Pentheroudakis G. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2009, 20 (Suppl. 4), 143-146.
9. Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce // Thyroid. 2006, 16, N 2, 1-33.
10. Jarzab B., Handkiewicz-Junak D., Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review // Endocr. Relat. Cancer. 2005, 12, 773-803.
11. Hay I. D., Thompson G. B., Grant C. S. et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the May Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients // World J. Surg. 2002, 8, 879-885.
12. Schlumberger M., Berg G., Cohen O. et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective // Eur. J. Endocr. 2004, 150, 105-112.

Папілярний рак щитовидної залози в Україні в період після аварії на Чорнобильській АЕС

М. Д. Тронько, І. В. Комісаренко, А. Є. Коваленко, О. В. Омельчук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Проведено аналіз результатів лікування 590 пацієнтів дитячого і підліткового віку з папілярною карциномою щитовидної залози, що розвинулася в період після аварії на Чорнобильській АЕС. Папілярні тиреоїдні карциноми характеризувалися висо-

ким біологічним потенціалом злоякісності, коротким латентним періодом з високою тиреоїдною і лімфатичною інвазивністю (екстратиреоїдна інвазія в 48 %, регіонарне метастазування в 50,8 %, віддалене метастазування в легені в 13,5 % випадків). Пацієнтам проведені оперативні втручання: тиреоїдектомія – 517 (87,6 %), дисекція шиї – 386 (65,4 %), гемітиреоїдектомія з резекцією протилежної долі – 73 (12,4 %) спостережень. Тиреоїдектомія з дисекцією шиї, наступною абляцією радіоїодом і супресивною гормонотерапією є оптимальним протоколом лікування папілярної тиреоїдної карциноми у дітей і підлітків. П'ятнадцятирічна виживаність склала 84,9 %.

Ключові слова: папілярна тиреоїдна карцинома, діти і підлітки, хірургічне лікування, тиреоїдектомія.

Post-Chernobyl papillary thyroid cancer in Ukraine

N. D. Tronko, I. V. Komisarenko, A. Ye. Kovalenko, O. V. Omelchuk

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

The authors have carried out a study of the results of treatment of 590 patients of children's and juvenile age with papillary thyroid cancer having developed in the period after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Papillary thyroid cancer was characterized by a high biological malignancy potential expressed by a short latency of disease development with a high thyroid and lymphatic invasiveness (extrathyroid tumour invasion in 48 %; regional metastases in 50.8 %; distant metastases to lungs in 13.5 % of cases). Patients underwent the following operative interventions: thyroidectomy in 517 (87.6 %) cases, neck dissection in 386 (65.4 %), hemithyroidectomy with resection of contralateral lobe in 73 (12.4 %) cases. Thyroidectomy with neck dissection followed by radioiodine ablation and suppressive thyroid hormone therapy is an optimum protocol of treatment of papillary thyroid cancer in children and adolescents. Fifteen-year survival rate was 84.9%.

Key words: papillary thyroid cancer, children and adolescents, surgical treatment, thyroidectomy

(Надійшла 26.11.2010)

СКРИНИНГ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ПРОЖИВАЮЩИХ В США ЛИЦ, ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС

И. Бранован, В. Дрозд

*Институт Уха, Горла, Носа, Центр щитовидной железы,
«Проект Чернобыль», г. Нью-Йорк, США*

Целью данного скринингового исследования было сравнение распространенности заболеваний щитовидной железы среди переселенцев из бывшего Советского Союза, ныне проживающих в США, с учетом влияния облучения в результате аварии на ЧАЭС. Методом массового скрининга (УЗИ щитовидной железы и оценка функционального состояния тиреоидной системы) обследовано две когорты населения, проживающего ныне в г. Нью-Йорке (США) и его окрестностях. Первая когорта состояла из 2550 лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на ЧАЭС, вторая – из 4320 лиц, проживавших в 1986 г. в «чистых» районах Украины, Беларуси и других территорий СССР и не подвергшихся облучению. Среди лиц первой когорты (облученных) выявлена большая частота значимой патологии щитовидной железы: у них чаще выявлялся узловой зоб, вдвое чаще – рак, в частности, фолликулярный вариант папиллярной карциномы, и другие виды дисфункции щитовидной железы. Пациенты из когорты облученных лиц требовали более агрессивных методов лечения. Частота тотальной тиреоидэктомии среди облученных была достоверно выше, чем в когорте необлученных лиц. Делается вывод о том, что скрининговое исследование является эффективным способом ранней диагностики заболеваний щитовидной железы, позволившим выявить более высокую распространенность патологии щитовидной железы в когорте облученных в результате аварии на ЧАЭС лиц, эмигрировавших в США.

Ключевые слова: щитовидная железа, скрининговое исследование, рак щитовидной железы, узловой зоб, тиреоидэктомия.

После Чернобыльской аварии прошло четверть века, и анализ фактов, накопленных за этот период времени, однозначно показал, что самые серьезные медицинские последствия катастрофы связаны с облучением щитовидной железы у жителей Беларуси, Украины, России, а также некоторых европейских стран. Первые заявления ученых из Беларуси в начале 90-х годов о росте заболеваемости раком щитовидной железы среди детей были восприняты в Европе и Америке очень скептически [1-3]. Весь предыдущий опыт изучения влияния радиационного воздействия на щитовидную железу, связанный главным образом с наружным облучением, не давал оснований предполагать, что через такой короткий латентный период (менее 5 лет) уже возможна индукция радиогенных заболеваний и регистрация повышенной заболеваемости раком щитовидной железы среди детей и подростков [3-5]. Оценка официальных статистических данных, проведение скрининговых и специальных эпидемиологических исследований позволили научно доказать, что в Беларуси и Украине, а также в «загрязненных» областях России отмечается резкий рост заболеваемости радиондуцированным раком щитовидной железы в результате аварии на ЧАЭС [1, 2, 6-10].

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

В последние десятилетия регистрируется резкий рост заболеваемости раком щитовидной железы у жителей США, а проведенные исследования показали, что этот факт нельзя объяснить только улучшением диагностических возможностей. По данным официальной статистики, за 30 лет наблюдения заболеваемость выросла с 2,7 до 9,5 на 100 000 населения, сравнима с заболеваемостью раком щитовидной железы в Беларуси и почти в 2 раза выше, чем в Украине. Изучению причин столь бурного роста заболеваемости раком щитовидной железы в США посвящено множество научных конференций и специальных проектов [3, 4, 11, 12]. Представляется важным установление значимости каждого фактора: совершенствования диагностических возможностей, генетической предрасположенности, изменений экологической обстановки, в том числе, и радиационного воздействия на щитовидную железу. Специальные скрининговые исследования в США и Израиле, проведенные среди более 1 миллиона иммигрантов из бывшего Советского Союза, показывают тенденцию к выявлению повышенной частоты гипотиреоза среди лиц, подвергшихся облучению в молодом возрасте [13].

С целью раннего выявления рака щитовидной железы у лиц, оказавшихся в непосредственной близости от Чернобыльской АЭС в апреле-мае 1986 г. и подвергшихся воздействию радионуклидов, которые в настоящее время проживают на территории США, был создан «Проект Чернобыль». Это некоммерческая организация, которая объединяет лидеров русскоязычной общины, врачей, политических деятелей и проводит скрининговые исследования среди иммигрантов штата Нью-Йорк под руководством проф. И. Бранована, начиная с 2007 г.

Целью данного скринингового исследования было сравнение распространенности заболеваний щитовидной железы среди двух когорт переселенцев из бывшего Советского Союза с учетом влияния облучения в результате аварии на ЧАЭС.

Материалы и методы

Методом массового скрининга обследовано 2 когорты переселенцев из бывшего Советского Союза, проживающих ныне в США (Бруклин, Квинс, Манхеттен, и другие районы г. Нью-Йорка). Первая когорта состояла из 2550 лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на ЧАЭС. Субъекты этой когорты в апреле-мае 1986 г. проживали в загрязненных районах Украины (г. Киеве, Киевской, Житомирской, Ровенской, Волынской, Черниговской, Черкасской, Винницкой, Ивано-Франковской, Кировоградской, Сумской, Тернопольской, Черновицкой и Донецкой областях), Беларуси (Могилевской, Гомельской, Брестской, Гродненской областях и г. Минске) и России (Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областях). В анамнезе субъектов этой группы были указания о получении дозы на щитовидную железу, однако точная информация о величине дозы не всегда была доступна. Соотношение мужчины / женщины составило 1:3,5; средний возраст обследованных – $59,0 \pm 7,0$ лет.

Вторая когорта состояла из 4320 лиц, не подвергшихся облучению и проживавших в 1986 г. в «чистых районах» Украины, Беларуси и других территорий Советского Союза. Соотношение мужчины / женщины – 1:2,9; средний возраст обследованных – $53,0 \pm 12,0$ лет.

Программа скрининга

До начала скрининга по телевидению и в других средствах массовой информации проводилась информационная компания с разъяснением важности профилактического обследования щитовидной железы и с приглашением на обследование в назначенные места. Все приглашенные давали информированное согласие на проведение процедур обследования. Далее собиралась информация о субъекте: паспортные данные,

место проживания на момент Чернобыльской аварии, анамнез болезни, семейный анамнез.

Ультразвуковое обследование щитовидной железы проводилось на аппарате General Electric «Logiq 7» с датчиком 7,5 МГц. Функциональное состояние щитовидной железы оценивалось по гормональному анализу крови (ТТГ, T_{4cb} , АТ-ТПО, АТ-ТГ). В результате обследования давалось заключение специалиста о состоянии тиреоидной системы. В случае выявления патологии пациенты получали приглашение на уточняющее обследование и диагностическую пункцию (ТПАБ).

Критерии разделения пациентов на категории

На основании результатов скрининга все обследованные были разделены на 3 категории:

Низкий риск: отсутствуют значимое снижение/повышение экзогенности щитовидной железы, фокальные образования <0,8 см, отсутствуют признаки микрокальцификатов и усиления васкуляризации. Данной категории лиц давалась рекомендация по необходимости наблюдаться в динамике в частных медицинских центрах.

Средний риск: гипо- или гиперэкзогенные изменения щитовидной железы с предыдущей историей лечения, узловые образования >0,8 см или с признаками микрокальцификации или усиления васкуляризации, проведение ТПАБ в анамнезе, значимое, более 50 %, увеличение объема узловых образований в течение последнего года наблюдения. Пациентам давались рекомендации дальнейшего обследования в «Проекте Чернобыль» с последующим наблюдением у своего эндокринолога. Результаты наблюдений в динамике были получены из страховых компаний по телефону.

Высокий риск: лечение по поводу гипо- или гиперэкзогенного солидного тиреоидного образования и/или регионарный лимфоаденит. Пациентам давались следующие рекомендации: проведение диагностической пункции и немедленное решение о тактике дальнейшего лечения и проведения хирургического вмешательства.

По результатам обследования была создана база данных и проведен статистический анализ результатов исследования с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для сравнения признаков в зависимости от вида распределения использовали *t*-критерий Стьюдента, критерий U Манна-Уитни, χ^2 и точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Связь внешнего радиационного воздействия на щитовидную железу с развитием в последующем радиационно-индуцированного рака щитовидной железы показана в работах Е. Рон и А. Шнайдера [3, 4], однако риски воздействия внутреннего облучения радиоизотопами йода до сих пор изучены недостаточно и требуют уточнения.

Для оценки влияния внутреннего облучения щитовидной железы радиоизотопами йода в результате аварии на ЧАЭС сравнивались результаты скрининга двух когорт иммигрантов штата Нью-Йорк, проживавших в 1986 г. на «загрязненных» радиойодом и «чистых» территориях СССР. Частота выраженных изменений со стороны щитовидной железы была достоверно выше в облученной популяции (группы среднего и высокого риска). Соответственно, и процент лиц с нормальным состоянием щитовидной железы был достоверно ниже среди облученных, чем в группе сравнения (рис. 1).

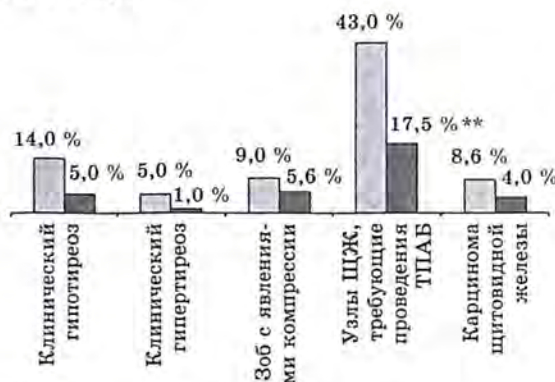
Проведение уточняющей диагностики и ТПАБ позволило выявить распространенность заболеваний щитовидной железы в сравниваемых когортах. Достоверно чаще в облученной когорте был выявлен узловой зоб (1096 случаев против 755 случаев, $P < 0,01$) (рис. 2). Рак щитовидной железы



- – Когорта 1: Пациенты с документально подтвержденной дозой облучения в результате аварии на ЧАЭС
- – Когорта 2: Пациенты без документально подтвержденной дозы облучения

Рис. 1. Распространенность изменений со стороны щитовидной железы среди облученных и необлученных лиц.

Примечание: * – $P < 0,05$ по сравнению с пациентами 1 когорты.



- – Когорта 1: Пациенты с документально подтвержденной дозой облучения в результате аварии на ЧАЭС
- – Когорта 2: Пациенты без документально подтвержденной дозы

Рис. 2. Распространенность заболеваний щитовидной железы среди облученных и необлученных лиц.

Примечание: ** – $P < 0,01$ по сравнению с пациентами 1 когорты.

встречался среди облученных лиц более чем в 2 раза чаще. Среди облученной когорты выявлено 219 случаев карцином, а среди необлученной – 173. Различные виды дисфункции также имели тенденцию диагностироваться чаще у облученных: клинический гипотиреоз – в 357 против 219 случаев, клинический гипертиреоз – в 127 против 45 случаев (рис. 2).

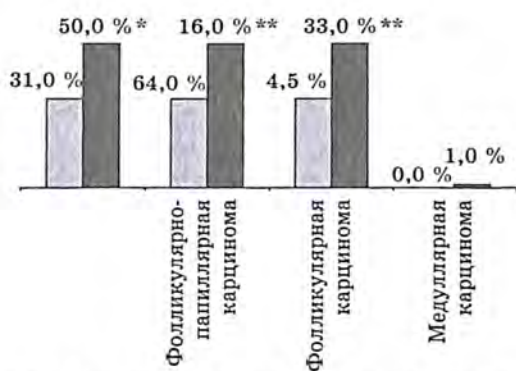
Анализ морфологических особенностей карцином позволил сделать вывод, что у облученных лиц достоверно чаще выявлялся фолликулярно-папиллярный вариант папиллярной карциномы (141 случай против 28, $P < 0,001$), реже – чисто папиллярный вариант (68 случаев против 86, $P < 0,01$) и фолликулярная карцинома (10 случаев против 57, $P < 0,001$) (рис. 3).

У 77 % пациентов с карциномой щитовидной железы из облученной когорты была проведена тотальная тиреоидэктомия (ТТЭ), что было достоверно чаще, чем в группе пациентов из необлученной когорты (60 %, $P < 0,05$). Гемитиреоидэктомия (ГТЭ), соответственно, чаще проводилась среди пациентов необлученной группы (37 % против 5 %, $P < 0,001$) (рис. 4).

Распределение карцином по стадиям в сравниваемых группах представлено на рис. 5. У облученных лиц несколько чаще выявлялась стадия III (22 %), чем у необлученных (12 %), однако разница не была статистически достоверной.

Послеоперационная абляция терапия радиоидом проводилась приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах (55-59 %), а резидуальное заболевание в ближайший послеоперационный период отсутствовало у 94-97 % пациентов в обеих группах (рис. 6).

Проведение специальных эпидемиологических скрининговых исследований позволяет выявить особенности формирования заболеваемости среди разных возрастных групп и в разных географических регионах. В данном исследовании выявлена достоверно более высокая распространенность узлового зоба и тенденция к увеличению распространенности карцином и дисфункции



- - Когорта 1: Пациенты с документально подтвержденной дозой облучения в результате аварии на ЧАЭС
- - Когорта 2: Пациенты без документально подтвержденной дозы облучения

Рис. 3. Морфологические варианты карциномы щитовидной железы в когорте облученных и необлученных лиц.

Примечание: Достоверность различий с пациентами 1 когорты: * - $P < 0,01$; ** - $P < 0,001$.

щитовидной железы у облученных лиц. Как показали данные различных проектов, реализованных в загрязненных радионуклидами районах Беларуси, Украины и России (программы национальных институтов радиационной медицины, МАГАТЭ, ВОЗ, Сасакава-Фонда, Беларусско-Американского проекта, Украинско-Американского проекта, Федерации Красного Креста) в период 1990-2000 гг., карциномы выявлялись среди детей и подростков с частотой от 0,11 до 0,62% [9, 10, 14-16]. Частота выявления карцином в данном исследовании среди иммигрантов штата Нью-Йорк значительно выше и колеблется в пределах 4,0-8,6%. Такие различия обусловлены, прежде всего, разницей в возрасте обследованных групп. Возраст обследованных субъектов в «Проекте Чернобыль» существенно выше по сравнению с проектами, где обследовалось детское и подростковое население, и составляет 53-59 лет.

Для раннего выявления рака щитовидной железы и уточнения причин различий в распространенности заболеваний среди им-

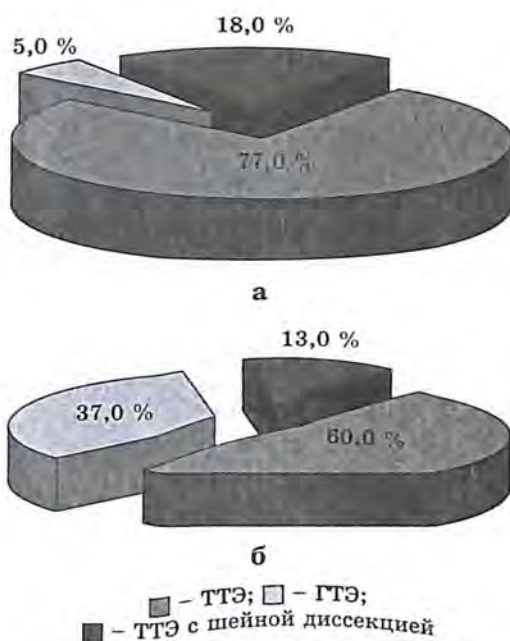


Рис. 4. Распределение выявленных при скрининге карцином в зависимости от степени радикальности проведенных операций в облученной когорте (а) и в группе необлученных пациентов (б).

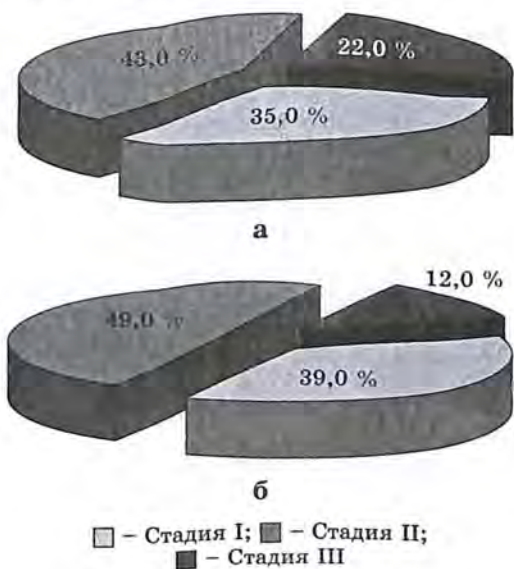


Рис. 5. Распределение по стадиям выявленных при скрининге карцином в облученной когорте (а) и в сравниваемой группе (б).

мигрантов штата Нью-Йорк важно продолжение мониторинга популяции. Также рационально расши-



Рис. 6. Частота проведения абляционной терапии и отсутствия резидуального заболевания в ближайшем послеоперационном периоде.

в когорте был выявлен узловой зоб. Рак щитовидной железы и различные виды дисфункции более чем в 2 раза чаще встречались также среди облученных лиц. Фолликулярный вариант папиллярной карциномы встречался чаще среди облученных лиц.

Пациенты из когорты облученных лиц требовали более агрессивных методов лечения: частота тотальной тиреоидэктомии была достоверно выше в когорте пациентов, подвергшихся облучению в результате аварии на ЧАЭС.

Литература

1. Astachova L. N. et al. Isotope investigation methods for the estimation of thyroid system status in children living in contaminated districts of Byelorussia. Development in radioimmunoassay and related procedures // Proc. of Int. symp. IAEA. Vienna, 1992, 317-323.
2. Drozd V. et al. Prevalence and peculiarities of nodular thyroid pathology in children and adolescents effected by radionuclides according to ultrasonic screening findings. // Abstr. of the 25th Ann. Meet. of the Eur. Soc. Rad. Biol. Stockholm, 1993, 123-124.
3. Williams E. D. Chernobyl and thyroid cancer // J. Surg. Oncol. 2006, 94; 670-677.
4. Ron E., Saftlas A. F. Head and neck radiation carcinogenesis: epidemiologic evidence // Otolaryngology – Head Neck Surg. 1996, 115, N 5, 403-408.
5. Schneider A. B., Fogelfeld L. Radiation-induced endocrine tumors // Cancer Treat. Res. 1997, 89, 141-161.
6. Drozd V. et al. Systematic ultrasound screening as a significant tool for early detection of thyroid carcinoma in Belarus // J. Pediatr. Endocr. Metab. 2002, 15, N 7, 979-984.
7. Drozd V. et al. Screening of thyroid status in children exposed to ionizing radiation in utero and at the first year of life as a result of the Chernobyl accident // Int. J. Radiat. Med. 2003, 5, N 1-2, 167-179.
8. Drozd V. et al. Results of Chernobyl catastrophe radiation exposure effect on thyroid function in young Belarusian patients // 80th Ann. Meet. of the Am. Thyroid Ass. Palm Beach, Florida, September 23-27, 2009, 213.
9. Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot project and related national programs // Scientific report. WHO. Geneva, 1996, 442-445.
10. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes: Report of the UN Chernobyl Forum Health Expert Group. / B. Bennett, M. Repacholi, Zh. Carr (eds.). WHO, Geneva, 2006. www.who.int/ionizing_radiation.

речь исследования, включая уточнение дозовых нагрузок на щитовидную железу и проведение исследований по генетической предрасположенности к развитию патологии щитовидной железы для более доказательной оценки радиационного влияния.

Заключение

В заключение можно констатировать, что скрининговое исследование является эффективным способом диагностики заболеваний щитовидной железы, позволившим выявить достоверно более высокую распространенность значимой патологии щитовидной железы в когорте лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС.

Достоверно чаще в облученной ко-

11. Davies L., Welch G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 // JAMA. 2006, 295, 2164-2167.
12. Davis S., Kopecky K. J., Hamilton T. E., Onstad L. Hanford Thyroid Disease Study Team. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the Hanford nuclear site // JAMA. 2004, 292, 2600-2613.
13. Goldsmith J. R. et al. Juvenile hypothyroidism among two populations exposed to radioiodine // Environ. Health Perspect. 1999, 107, 303-308.
14. Mettler F. A. et al. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl // JAMA. 1992, 268, N 5, 616-619.
15. Stezhko V. A. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods // Radiat. Res. 2004, 161, 481-492.
16. Takahashi M. et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl // Hum. Molec. Genetics. 2010, 19, N 12, 2516-2523.

Скринінг захворювань щитовидної залози серед опромінених в результаті аварії на ЧАЕС осіб, які проживають в США

І. Бранован, В. Дрозд

Інститут Вуха, Горла, Носа, Центр щитовидної залози, «Проект Чорнобиль», м. Нью-Йорк, США

Метою даного скринінгового дослідження було порівняння розповсюдженості захворювань щитовидної залози серед переселенців з колишнього Радянського Союзу, які нині проживають в США, з урахуванням впливу опромінення в результаті аварії на ЧАЕС. Метод масового скринінгу (УЗД щитовидної залози та оцінка функціонального стану тиреоїдної системи) досліджено дві когорти населення, яке проживає нині в м. Нью-Йорку (США) і його околицях. Перша когорта складалась із 2550 осіб, що були опромінені в результаті аварії на ЧАЕС, друга – з 4320 осіб, які у 1986 р. проживали в «чистих» районах України, Білорусі та інших територій СРСР і не були опромінені. Серед осіб першої когорти (опромінених) виявлено більшу частоту значущої патології щитовидної залози: у них частіше спостерігався вузловий зоб, удвічі частіше – рак, зокрема фолікулярний варіант папілярної карциноми, та інші види дисфункції щитовидної залози. Пацієнти з когорти опромінених осіб потребували агресивніших методів лікування. Частота тотальної тиреоїдектомії серед опромінених осіб була вірогідно вищою, ніж в когорті неопромінених осіб. Робиться висновок про те, що скринінгове дослідження є ефективним способом ранньої діагностики захворювань щитовидної залози, який дозволяє виявити вищу розповсюдженість патології щитовидної залози в когорті опромінених в результаті аварії на ЧАЕС осіб, які емігрували до США.

Ключові слова: щитовидна залоза, скринінгове дослідження, рак щитовидної залози, вузловий зоб, тиреоїдектомія.

Screening of thyroid diseases among subjects exposed as a result of the Chornobyl accident living in the U.S.A.

I. Branovan, V. Drozd

Institute of Otorhinolaryngology, Thyroid Center, "Chornobyl Project", New York City, U.S.A.

The aim of this screening examination was to compare the prevalence of thyroid diseases in two groups of people who had emigrated from the former Soviet Union and are living now in the U.S.A., taking into account the impact of radiation exposure as a result of the Chornobyl accident. Using the method of mass screening (ultrasonography of thyroid gland and thyroid function assessment), two cohorts of people who are living now in New York City (U.S.A.) and New York area have been followed up. The first cohort consisted of 2550 subjects who were exposed to fallout from Chornobyl, the second cohort consisted of 4320 subjects who were living in 1986 in "clean" areas of Ukraine, Belarus, and other territories of USSR and had not been exposed to Chornobyl fallout. Among subjects of first cohort (those exposed) a higher incidence of significant thyroid pathology has been revealed: nodular goiter was detected more often, thyroid cancer was two times more common, in particular, follicular variant of papillary carcinoma, and other types of thyroid dysfunction. Patients from the cohort of radiation-exposed people have required more aggressive types of treatment. The frequency of total thyroidectomy among exposed people was reliably higher compared to the cohort of non-irradiated people. The authors concluded that screening examination is an effective method of early diagnosis of thyroid diseases, allowing to reveal a higher prevalence of thyroid pathology in the cohort of subjects exposed to fallout as a result of the Chornobyl accident, who had emigrated to the U.S.A.

Key words: thyroid, screening, thyroid cancer, nodular goiter, thyroidectomy.

(Надійшла 15.03.2011)

МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. В. Омельчук*, П. П. Зиньч, С. В. Гулеватый, А. Е. Коваленко

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Проведено исследование качества жизни 30 больных после радикального лечения по поводу папиллярной карциномы щитовидной железы. Определено, что установление диагноза злокачественной опухоли, проведение программы хирургического и радиологического лечения значительно изменило субъективную психологическую оценку своего здоровья у пациентов, снижая физический и психический компоненты качества их жизни. Отмечена необходимость проведения комплексной психологической реабилитации пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы на всех этапах лечения.

Ключевые слова: папиллярная карцинома щитовидной железы, хирургическое лечение, качество жизни.

Рост заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы среди населения Украины потребовал разработки инновационных подходов в диагностике и лечении этой патологии. Применяемый в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины» протокол комбинированного лечения, включающий оперативное вмешательство, радиоiod-терапию и супрессивную терапию тиреоидными препаратами, обеспечивает 15-летнюю кумулятивную выживаемость по Каплан-Мейер до 98,9 % [1, 2].

Благоприятный прогноз *ad vitam*, значительный удельный вес лиц трудоспособного возраста в популяции требует изучения качества жизни пациентов (как индикатора уровня их социально-психологической адаптации) и создания оптимальных схем реабилитации. Доминирующей тенденцией в здравоохранении развитых стран мира является оценка результатов медицинской помощи по конечному результату. При этом особое значение уделяют именно качеству жизни в ближайший и отдаленный периоды после операции [3, 4].

Впервые термин «качество жизни» был использован J. R. Elkkinton в статье «Медицина и качество жизни», посвященной проблемам трансплантационной медицины и опубликованной в 1966 г. в журнале «Annals of Internal Medicine». Во введении автор цитирует Френсиса Бэкона: «Задача медицины – лишь настроить удивительную арфу человеческого тела и привести его к гармонии», давая определение качества жизни, как гармонию внутри человека и между человеком и миром, к которой стремятся пациенты, врач и все общество [5].

Понятие «качество жизни» сегодня прочно вошло в медицинскую терминологию и все чаще используется как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Использование этого понятия в практике современной медицины следует считать значительным прогрессом в отличие от традиционной тенденции фокусироваться исключительно на болезни и ее симптомах.

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

Исходя из определения Европейского общества медицинской онкологии, качество жизни – это совокупность параметров, отражающих изменения в жизни человека с оценкой физического состояния, психологического благополучия, социальных отношений и функциональных возможностей в период развития заболевания и его лечения.

Согласно рекомендациям ВОЗ, качество жизни определяется как индивидуальное соотношение положения индивидуума в жизни общества (с учетом культуры и систем ценностей этого общества) с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустроенности. Иными словами, качество жизни – это субъективный показатель удовлетворения личных потребностей в жизни, отражающий степень комфортности человека в рамках общества. Качество жизни в широком смысле слова – понятие, охватывающее многие стороны жизни человека, связанные не только с состоянием его здоровья, но и с условиями жизни, профессиональными способностями, работой, учебой, домашней обстановкой. Собственно качество жизни определяется, прежде всего, жалобами больного, его функциональными возможностями, восприятием жизненных изменений, связанных с заболеванием, уровнем общего благополучия, общей удовлетворенностью жизнью.

Медицинские аспекты качества жизни у пациентов, прооперированных по поводу рака щитовидной железы, включают влияние самого заболевания (его симптомов и признаков) и наступающего в результате болезни ограничения функциональных возможностей, а также лечения на повседневную жизнь больного [6]. Субъективно оценивая свое состояние и отвечая на вопросы, пациенты могут прямо ответить, улучшилась или ухудшилась их жизнь по сравнению с предыдущим отрезком времени. При этом они ссылаются на новые приобретения, изменение самочувствия, но в основном имеют в виду только то, что доставило им удовольствие или страдание. Определение качества жизни помогает оценить соотношение позитивных и негативных ощущений, которые больные испытывали в последнее время. Если адекватность заместительной терапии тиреоидными препаратами и уровень социальной адаптации воспринимался ими как недостаточный, они указывали на снижение своего качества жизни. Если же пациенты были удовлетворены качеством заместительной терапии, своим физическим и психологическим состоянием, то воспринимали это как улучшение качества своей жизни по сравнению с предполагаемым летальным исходом.

Исследования качества жизни в онкологии, проводимые по данным Национального института рака США с 1985 г., дают возможность точного понимания всех разноплановых нарушений, которые происходят с онкологическим больным в процессе развития злокачественной опухоли и последующей противоопухолевой терапии. Поэтому более половины всех зарубежных исследований качества жизни связано с лечением онкологических больных. В 1990 г. на совместной конференции Национального института рака США и Американского общества клинической онкологии было определено, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости [4, 7].

Применение оценки качества жизни сегодня необходимо для решения широкого круга задач – общей оценки состояния конкретного здорового или больного человека и изучения влияния различных профилактических и реабилитационных программ, разработки индивидуализированной программы терапии и оценки эффективности лечения. Несмотря на начатые исследования этого вопроса в онкологии, качество жизни пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу рака щитовидной железы, является неизученным с точки зрения правильности выбора реабилитационных программ и разработки новых программ психокоррекционной и социально-реабилитаци-

онной помощи не только самим пациентам, но и их семьям [7].

Учитывая вышеописанные предпосылки, мы изучили психосоциальные аспекты качества жизни больных после радикального лечения папиллярного рака щитовидной железы по сравнению с пациентами, которым проведено хирургическое лечение по поводу многоузлового и диффузного токсического зоба.

Материалы и методы

Обследованы 30 пациентов (24 женщины, 6 мужчин) в возрасте от 22 до 31 года (средний возраст – $27,6 \pm 2,8$ года), находившихся под наблюдением в хирургической клинике Института и оперированных в 2006 году по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Всем больным выполнен одинаковый объем оперативного вмешательства – тотальная тиреоидэктомия с последующим проведением супрессивной или заместительной терапии тиреоидными препаратами (Эутирокс) по стандартным схемам. Исследования качества жизни проведены в этой группе пациентов непосредственно перед операцией, через 6 мес, 1 и 3 года после нее. Контрольные группы составили 24 пациента с многоузловым зобом в возрасте от 23 до 32 лет (средний возраст $27,5 \pm 3,2$ года) и 25 пациентов с диффузным токсическим зобом в возрасте от 23 до 33 лет (средний возраст $27,6 \pm 3,4$ года), также прооперированных в клинике Института.

Исследование качества жизни проводилось методом анкетирования с использованием русскоязычной версии вопросника SF-36. Статистический анализ полученных данных проведен с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

По полученным данным, качество жизни пациентов, прооперированных по поводу различных заболеваний щитовидной железы, оказалось существенно сниженным по большинству параметров вопросника SF-36. При этом показатели качества жизни различались в зависимости от характера заболевания щитовидной железы и времени, прошедшего после хирургического вмешательства. Результаты исследования представлены в таблицах 1-4.

До хирургического лечения самые низкие показатели, касающиеся физической сферы (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, общее состояние здоровья) установлены у больных с диффузным токсическим зобом. Несомненно, что длительно существующее гипертиреоидное состояние больных более всего снижало физические возможности пациентов, по сравнению с эутиреоидным узловым зобом и карциномой щитовидной железы (табл. 1).

У пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы показатели ролевого физического функционирования и общего состояния здоровья были низкими, что можно обосновать установлением достаточно сложного для восприятия онкологического диагноза. Этот факт, несомненно, мог влиять на эффективность труда пациентов.

Обращает на себя внимание, что практически у всех пациентов, которым проводилось оперативное вмешательство на щитовидной железе, психический статус претерпел более выраженные изменения, чем физический компонент. Жизненная активность была достоверно ниже до хирургического лечения у больных с диффузным токсическим зобом, папиллярной карциномой щитовидной железы, по сравнению с пациентами с эутиреоидным узловым зобом ($P < 0,05$).

Отмечено снижение социальной активности, эмоциональной и физической способности общения у пациентов с диффузным токсическим зобом и карциномой щитовидной железы.

Негативное эмоциональное состояние препятствовало эффективному выполнению повседневной работы практически всеми больными до хирургического лечения, что вынудило их обратиться к хирургу.

Таблица 1. Сравнительная оценка качества жизни (в баллах) пациентов перед операцией по поводу различных заболеваний щитовидной железы

Показатели качества жизни	Группы обследуемых пациентов		
	Многоузловой зоб (n=24)	Диффузный токсический зоб (n=25)	Папиллярная карцинома (n=30)
Физическое функционирование (PF)	72,9±6,2	24,2±4,5*	71±6,2
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	44,8±16,5	25±16,1	43,3±16
Общее состояние здоровья (GH)	40,6±6	17,6±5,2*	34,7±4,5
Жизненная активность (VA)	61,3±5,8	25,4±3,5*	31,5±5,4*
Социальное функционирование (SF)	52,8±7,5	38,2±9,2	39,7±10,4
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	47,2±17,1	18,5±16,7	33,2±23,3
Психическое здоровье (MH)	60,3±4,4	33,1±7*	21,5±4,9*

Примечание: * – P <0,05 по сравнению с группой больных с многоузловым зобом.

Достоверное снижение общего психического здоровья, наличие депрессий, тревожных переживаний до оперативного лечения отмечалось чаще у респондентов с диффузным токсическим зобом и папиллярной карциномой щитовидной железы, чем у больных с многоузловым зобом (P<0,05) (табл. 1).

Все это свидетельствует о том, что практически у всех больных, которым выполняется оперативное вмешательство на щитовидной железе, особенно при диффузном токсическом зобе и папиллярной карциноме щитовидной железы, выражены проблемы, связанные с физическим и психическим здоровьем, что нашло отражение в их повседневной деятельности.

Результаты исследования основных параметров, отражающих качество жизни оперированных пациентов в различные временные периоды после лечения, показали, что их восстановление, то есть физическая и психологическая реабилитация, проходят по-разному, в зависимости от характера патологического процесса.

Более ранняя физическая и психическая адаптация была характерна для больных, перенесших удаление щитовидной железы по поводу многоузлового зутироидного зоба. Если через 6 месяцев после операции у этих пациентов физическое функционирование было снижено, то через 1 и 3 года они практически не отмечали ограничений при физических нагрузках (табл. 2-4). Такая же зависимость была выявлена при оценке других показателей физической деятельности (ролевого функционирования и общего состояния здоровья).

Показатели психического компонента качества жизни у больных после хирургического лечения многоузлового зоба также быстро восстанавливались и были снижены в течение первых 6 месяцев после операции по параметрам жизненной активности и социального функционирования, что подтверждает возможности достаточно быстрой физической и психической реабилитации пациентов, оперированных по поводу узлового зутироидного зоба (табл. 2-4).

Значительно сложнее проходила физическая и психическая адаптация у пациентов с диффузным токсическим зобом. Снижение параметров физической активности пациентов отмечалось и через 6 месяцев, и через 1 год после операции (физическое функционирование, ролевое функционирование,

Таблица 2. Сравнительная оценка качества жизни (в баллах) пациентов, оперированных по поводу различных заболеваний щитовидной железы, через 6 месяцев после хирургического лечения

Показатели качества жизни	Группы обследуемых пациентов		
	Многоузловой зоб (n=24)	Диффузный токсический зоб (n=25)	Папиллярная карцинома (n=30)
Физическое функционирование (PF)	69±5,7	35,2±4,7*	41,8±5,6*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	69,8±18	35±12,5	55±13,8
Общее состояние здоровья (GH)	62,3±7,5	28,8±4,2*	21,3±5,1*
Жизненная активность (VA)	52,1±5,1	31±4,8*	22,2±5,2*
Социальное функционирование (SF)	48,7±9,2	58,7±10,7	32,7±9,1
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	63,9±26	38,6±23,1	18,8±24,3
Психическое здоровье (MH)	62,3±5,1	51,7±5,2	13,8±6,2* Δ

Примечание: * – P < 0,05, по сравнению с группой больных с многоузловым зобом; Δ – P < 0,05, по сравнению с группой больных с диффузным токсическим зобом.

общее состояние здоровья) по сравнению с группой больных многоузловым зобом, восстанавливаясь только через 3 года после хирургического лечения (табл. 2-4).

Восстановление эмоционально-психической сферы у пациентов, перенесших тиреоидэктомию по поводу тиреотоксического зоба, также было медленным. Подавленное эмоциональное состояние больных уменьшало их работоспособность по сравнению с другими группами в течение года после операции (табл. 3).

У пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы динамика основных параметров качества жизни была самой медленной по сравнению с другими группами. Низкие показатели влияния физического состояния пациентов на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение

Таблица 3. Сравнительная оценка качества жизни (в баллах) пациентов, оперированных по поводу различных заболеваний щитовидной железы, через 1 год после хирургического лечения

Показатели качества жизни	Группы обследуемых пациентов		
	Многоузловой зоб (n=24)	Диффузный токсический зоб (n=25)	Папиллярная карцинома (n=30)
Физическое функционирование (PF)	74,6±5,3	35,2±7*	53,8±6,0*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	85,4±12,6	60±12,5	69,2±18,2
Общее состояние здоровья (GH)	78,1±7,3	60±5,4*	40±4,2* Δ
Жизненная активность (VA)	79,2±6,7	61,8±5,9	42,7±5,4*
Социальное функционирование (SF)	58,5±11,5	53,2±8,4	40,1±10,6
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	72,3±23,5	42,7±24,8	37,7±24,5
Психическое здоровье (MH)	71,5±5,3	60,3±4,0	31,2±8* Δ

Примечание: * – P < 0,05, по сравнению с группой больных с многоузловым зобом; Δ – P < 0,05, по сравнению с группой больных с диффузным токсическим зобом.

Таблица 4. Сравнительная оценка качества жизни (в баллах) пациентов, оперированных по поводу различных заболеваний щитовидной железы, через 3 года после хирургического лечения

Показатели качества жизни	Группы обследуемых пациентов		
	Многоузловой зоб (n=24)	Диффузный токсический зоб (n=25)	Папиллярная карцинома (n=30)
Физическое функционирование (PF)	83,5±6,7	78,4±7,2 [#]	86±7,5 [#]
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	88,5±12,7	75±16,1	80±20
Общее состояние здоровья (GH)	80±6,6	72±5,8 [#]	74,8±7,6 [#]
Жизненная активность (VA)	82,5±7,4	64,8±5,1 [#]	80,5±5,8 [#]
Социальное функционирование (SF)	71,7±9,3	68,3±8,8	58,9±11,9
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	80,8±16,6	77,4±25	66,7±26,4
Психическое здоровье (MH)	72,3±5	64,8±4,3	48,3±6,1 ^{*#Δ}

Примечание: * – $P < 0,05$, по сравнению с группой больных с многоузловым зобом; Δ – $P < 0,05$, по сравнению с группой больных с диффузным токсическим зобом; [#] – $P < 0,05$, по сравнению с такой же группой больных через 6 мес после операции.

повседневных обязанностей) были отмечены и через 6 месяцев после операции, и через 1 год (табл. 2, 3).

В течение 1 года после хирургического лечения и терапии радиоактивным йодом пациенты с карциномой щитовидной железы отмечали, что их повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием и низко оценивали как перспективы лечения, так и общее состояние своего здоровья (табл. 3).

Эмоционально-психическая сфера у пациентов с карциномой щитовидной железы оказалась самой уязвимой. Так, даже через 3 года после операции психическое здоровье достоверно отличалось от такового в группах контроля ($P < 0,05$). Также необходимо отметить, что через 3 года в группе пациентов с карциномой щитовидной железы наблюдается достоверное улучшение показателей здоровья (физическое функционирование, общее состояние здоровья, жизненная активность, психическое здоровье) по сравнению с данными через 6 мес после операции ($P < 0,05$) (табл. 2-4).

Таким образом, результаты проведенного исследования с использованием вопросника SF-36 свидетельствуют, что хирургическое вмешательство на щитовидной железе, выполненное по поводу многоузлового зоба, диффузного токсического зоба и папиллярной карциномы щитовидной железы, достоверно снижало большинство показателей качества жизни пациентов как во время хирургического лечения, так и в первые три года послеоперационного периода.

Низкими оказались показатели, отражающие и физический, и психический компоненты качества жизни, наиболее выраженные у больных с папиллярной карциномой щитовидной железы. Это нашло отражение в изменениях общего восприятия здоровья и ограничении жизнедеятельности пациентов. В большинстве своем пациенты с папиллярными карциномами щитовидной железы – молодые лица трудоспособного возраста. Отмечено, что установление диагноза злокачественной опухоли у этих пациентов и проведение программы хирургического и радиологического лечения значительно изменило их субъективную психологическую оценку своего здоровья. Все это свидетельствует о влиянии физических и психологических аспектов восприятия факта заболевания раком щитовидной железы на уровень жизнеспособности и, как следствие, социальной адаптации.

С учетом вышеизложенного, можно сделать вывод о необходимости проведения комплексной психологической реабилитации пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы после радикальной программы хирургического и радиологического лечения. Аутомониторинг качества жизни позволяет обеспечить активное участие больного в комплексной оценке своего состояния и составить индивидуальную программу медико-психологической реабилитации на стационарном и амбулаторном этапах.

Литература

1. Тронько М. Д., Богданова Т. І, Терешков В. П.. Медичні аспекти Чорнобиля: проблеми тиреоїдної патології // Мистецтво лікування. 2003, № 1, 17-21.
2. Komissarenko I. V., Tronko N. D., Kovalenko A. Ye. et al. Post-Chernobyl papillary thyroid cancer in children and adolescents of Ukraine // Langenbeck's Arch. Surg. 2010, 395, N 4, 479.
3. Новик А. А., Матвеев С. А., Ионова Т. И. Оценка качества жизни больного в медицине // Клини. медицина. 2000, № 2, 10-13.
4. Ware J. E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure // Br. Med. J. 1993, 306, N 6890, 1429-1430.
5. Elkkinton J. R. Medicine and the quality of life // Ann. of Int. Med. 1966, 64, 711-714.
6. Рязанцева Н. П., Жерлов Г. К., Карпович А. В., Синько С. П. Изучение качества жизни в послеоперационном периоде при узловых образованиях щитовидной железы // Паллиатив. медицина и реабилитация. 2005, № 2, 14-15.
7. Хмара И. М. Использование шкалы ВОЗ для оценки качества жизни больных дифференцированным раком щитовидной железы // Здоровоохранение. 2005, № 5, 19-22.

Медичні аспекти якості життя пацієнтів, оперованих з приводу папілярної карциноми щитовидної залози

О. В. Омельчук, П. П. Зінч, С. В. Гулеватий, А. Є. Коваленко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ, 04114, Україна

Проведено дослідження якості життя 30 хворих після радикального лікування з приводу папілярної карциноми щитовидної залози. Визначено, що встановлення діагнозу злоякісної пухлини, проведення програми хірургічного і радіологічного лікування значно змінило суб'єктивну психологічну оцінку свого здоров'я у пацієнтів, знижуючи фізичний і психічний компоненти якості їхнього життя. Відмічена необхідність проведення комплексної психологічної реабілітації пацієнтів зі злоякісними пухлинами щитовидної залози на усіх етапах лікування.

Ключові слова: папілярна карцинома щитовидної залози, хірургічне лікування, якість життя.

Medical aspects of quality of life patients, operated for papillary thyroid cancer

O. V. Omelchuk, P. P. Zynych, S. V. Gulevaty, A. Ye. Kovalenko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

A study of quality of life was conducted in 30 patients after radical treatment for a papillary thyroid cancer. It is certain that an improvement in diagnosis of malignant tumors, realization of the program of surgical and radiological treatment has considerably changed the subjective psychological assessment of the health, reducing physical and psychic components of quality of life. Performance of a combined psychological rehabilitation of patients with thyroid malignant tumors is essential at all stages of treatment.

Key words: papillary thyroid cancer, surgical treatment, quality of life.

(Надійшла 14.12.2010)

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕКСПРЕСІЇ ТИРЕОГЛОБУЛІНУ ТА СИМПОРТЕРА НАТРІЮ/ЙОДУ У ПАПІЛЯРНИХ КАРЦИНОМАХ І ФОЛІКУЛЯРНИХ АДЕНОМАХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Л. Г. Воскобойник*, Л. Ю. Зурнаджи, С. В. Бурко,
Т. Л. Дегтярьова, Т. В. Гулій, Т. І. Богданова

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Досліджено 59 пухлин щитовидної залози (ЩЗ) – 24 фолікулярні аденоми (ФА) та 35 папілярних карцином (ПК) ЩЗ. Встановлено, що імуногістохімічна реакція з антитілами до тиреоглобуліну була позитивною в усіх досліджених випадках. У більшості ФА ЩЗ (62,5 %) вона була широко розповсюдженою, водночас за інтенсивністю реакції (помірною чи високою) розподіл пухлин був майже однако-вим (54,2 % та 45,8 % випадків, відповідно). При цьому широко розповсюджена позитивна реакція з антитілами до тиреоглобуліну була більш притаманна ФА мікрофолікулярно-солідної, ніж пухлинам нормо-мікрофолікулярної будови. В ПК ЩЗ відсоток пухлин з широко та помірно розповсюдженою реакцією суттєво не відрізнявся – 45,7 % та 54,3 % випадків, відповідно. Широко розповсюдже-на реакція переважала лише в ПК ЩЗ фолікулярної будови (71,4 %). Відсоток карцином з високо інтенсивною реакцією був в 1,5 рази вищим, ніж з помірною (60,0 і 40,0 %, відповідно). Високо інтенсивна реакція частіше відмічалася в ПК ЩЗ солідного і фолікулярного підтипу. В ФА ЩЗ локалізація NIS-білка та роз-повсюдженість імуногістохімічної реакції не були асоційовані з гістологічною будовою пухлин, тоді як в ПК ЩЗ експресія NIS спостерігалася, головним чи-ном, в пухлинах папілярної будови. При цьому неактивний (цитоплазматичний) NIS-білок, як в аденомах, так і в карциномах, частіше знаходили в пухлинах з оксифільноклітинними змінами. Не встановлено взаємозв'язку між експресією тиреоглобуліну та NIS у фолікулярних аденомах щитовидної залози, між тим в ПК ЩЗ експресія функціонально-неактивного NIS-білка була асоційована з по-мірно розповсюдженою та помірно інтенсивною реакцією до тиреоглобуліну. На відміну від NIS-позитивних ПК ЩЗ, для NIS-негативних карцином була більш характерною широко розповсюджена та високо інтенсивна реакція з антитілами до тиреоглобуліну.

Ключові слова: щитовидна залоза, фолікулярна аденома, папілярна карцинома, симпортер натрію/йоду, тиреоглобулін, імуногістохімічна реакція.

Останніми роками велику зацікавленість викликають дослідження ек-спресії симпортера Na^+/I^- (NIS) в різних тканинах організму людини, зокрема в пухлинах щитовидної залози (ЩЗ). Доведено, що саме NIS зумовлює над-ходження йоду до тиреоїдних клітин [1]. При цьому відомо, що виконувати функцію транспортувальника йоду в тироцитах зазначений білок може лише за умов його інтеграції до плазматичної мембрани. Вважають, що трансло-кація NIS до цитоплазми супроводжується зниженням його функціональної

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну ре-човин ім. В. П. Комісаренка АМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: vslora@mail.ru. Тел. 431-03-31.

активності і, зрештою, можливості брати участь у процесах транспортування йоду [2, 3].

Відомо, що гіперфункціональні токсичні фолікулярні аденоми (ФА) щитовидної залози та тканина ЩЗ з ознаками дифузного токсичного зоба характеризуються надекспресією NIS, інтегрованого до плазматичної мембрани [4, 5]. Водночас, за даними літератури, нетоксичні ФА є достатньо гетерогенною щодо експресії NIS групою. Так, частина пухлин характеризується посиленням експресії NIS-білка, при цьому його локалізація може бути як цитоплазматичною, так і мембранною. В іншій частині ФА спостерігається зниження вмісту NIS і навіть його відсутність [6, 7]. Доведено, що експресія NIS не залежить від гістологічної будови пухлин: гіперекспресію зазначеного білка за умов його мембранної локалізації виявлено у ФА різної структури – солідної, мікрофолікулярної та макрофолікулярної [7]. Водночас присутність NIS-білка у цитоплазмі частіше спостерігали у ФА з виразними оксифільноклітинними змінами. Таким чином, нетоксичні ФА відрізняються за вмістом та активністю NIS-білка, проте причину такої різниці на сьогодні не з'ясовано.

Дані літератури стосовно експресії NIS (як мРНК, так і білка) в папілярних карциномах (ПК) ЩЗ мають суперечливий характер – від вираженої його надекспресії в переважній більшості пухлин до майже її повної відсутності [8-11]. Суперечливими є дані й щодо локалізації NIS-білка в пухлинних клітинах. Переважна більшість дослідників відмічали його експресію в цитоплазмі, інші спостерігали і мембранну локалізацію [10-13]. Подібні розбіжності можуть бути пов'язані з різним віком пацієнтів, чутливістю використаних методів, а також зі структурними та інвазійними властивостями досліджених пухлин.

Відомо, що головним регулятором експресії NIS є гормон, що стимулює ЩЗ (ТТГ) [1]. Водночас у літературі наведені й інші чинники, що впливають на експресію та функціональну активність NIS [1, 14]. Серед них – тиреоглобулін [15]. Було доведено, що тиреоглобулін є супресором NIS та інших тиреоїд-специфічних генів, зокрема тих, що кодують тиреоїдну пероксидазу, сам тиреоглобулін та рецептор ТТГ [15, 16]. Між тим, в сучасній літературі відсутні дані щодо порівняльного аналізу результатів імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS та тиреоглобуліну в пухлинах ЩЗ.

Оскільки одним із чинників регуляції експресії NIS є йод, безумовний інтерес викликають дослідження експресії NIS у тиреоїдних пухлинах (як злоякісних, так і доброякісних), які виникли в осіб, що зазнали впливу радіоактивного йоду внаслідок аварії на ЧАЕС. Такі дані в сучасній літературі відсутні.

Отже мета нашої роботи полягала у проведенні порівняльного аналізу експресії NIS та тиреоглобуліну у післячорнобильських фолікулярних аденомах та папілярних карциномах ЩЗ.

Матеріал та методи

Досліджено 59 пухлин ЩЗ (24 ФА та 35 ПК), видалених в осіб, які були дітьми чи підлітками на час аварії на ЧАЕС. Середній вік пацієнтів на момент операції становив 23 ± 7 та 21 ± 5 років, відповідно. Середній латентний період (час, що минув між Чорнобильською катастрофою і оперативним втручанням) в досліджених групах був однаковим – 14 ± 1 років.

Ділянки пухлин фіксували в 10 % нейтральному формаліні, зневоднювали в етанолах і заливали в парафін. Препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином і вивчали у мікроскопах Leica, Zeiss (Німеччина). Діагноз «фолікулярна аденома» та «папілярна карцинома» був встановлений згідно з класифікацією ВООЗ [17] і додатково верифікований міжнародною групою експертів-патологів [18].

Імуногістохімічні дослідження експресії тиреоглобуліну проведені за допомогою імуногістохімічної реакції з відповідними антитілами («ДАКО», Данія) за непрямим імунопероксидазним методом згідно з рекомендаціями виробника антитіл. Розповсюдженість реакції з антитілами до тиреоглобуліну оцінювалася у балах від 0 до 4+, де 0 – негативна реакція, 1+ – забарвлено до 25 % клітин; 2+ – до 50 %; 3+ – до 75 % і 4+ – більше 75 % клітин. Інтенсивність реакції оцінювалася від 1+ до 4+, де 1+ – слабе, 2+ – помірне, 3+ – інтенсивне та 4+ – дуже інтенсивне забарвлення.

Дослідження експресії NIS проведені за допомогою імуногістохімічної реакції з відповідними антитілами («BRAHMS», Італія) за непрямим імунопероксидазним методом [5-7]. При аналізі результатів використовували наступні параметри: локалізація NIS (цитоплазматична чи мембранна) та розповсюдженість реакції (3+ – забарвлено переважно більшість клітин; 2+ – помірна реакція, забарвлено не менше 30 % клітин; 1+ – забарвлено поодинокі клітини або невеликі їх скупчення; 0 – негативна реакція).

Статистичний аналіз отриманих даних проведений за допомогою програми Excel за критерієм χ^2 .

Результати та їх обговорення

Фолікулярні аденоми щитовидної залози

Група ФА ЩЗ була представлена пухлинами різної гістологічної будови – нормофолікулярної (2 випадки), мікрофолікулярної (4 випадки), солідної (4 випадки) та змішаної: нормо-мікрофолікулярної (4 випадки) і мікрофолікулярно-солідної (10 випадків). Через невелику кількість спостережень досліджені ФА були поділені за гістологічними характеристиками лише на дві групи: нормо-мікрофолікулярні та мікрофолікулярно-солідні пухлини. До групи нормо-мікрофолікулярних ФА ЩЗ були включені пухлини, що мали нормофолікулярну та нормо-мікрофолікулярну структуру. Друга група ФА характеризувалася мікрофолікулярною, солідною та мікрофолікулярно-солідною будовою (табл. 1). Мікрофолікулярні аденоми ми віднесли до другої групи внаслідок локальної наявності в таких пухлинах ділянок солідної будови.

Щодо інших морфологічних особливостей ФА було встановлено, що 4 з них (16,7 % випадків) представлені виключно оксифільними клітинами (всі вони мали мікрофолікулярно-солідну будову). Локальну оксифільноклітинну проліферацію було виявлено ще в 3 пухлинах (12,5 %). В цілому, наявність оксифільноклітинних змін відмічено у 29,2 % ФА ЩЗ. Крім того, серед досліджених мікрофолікулярно-солідних доброякісних пухлин одна була світлоклітинною і ще одна – парагангліома-подібною.

Таким чином, незважаючи на невелику кількість випадків в серії, розподіл ФА ЩЗ за гістологічними характеристиками суттєво не відрізнявся від наведеного нами у попередньому дослідженні 108 післячорнобильських ФА ЩЗ, в якому пухлини мікрофолікулярно-солідної будови становили 66,7 % випадків, а наявність оксифільноклітинних змін спостерігалася у 20,4 % аденом [19].

Таблиця 1. Поширеність і розповсюдженість імуногістохімічної реакції з антитілами до тиреоглобуліну у фолікулярних аденомах щитовидної залози різної гістологічної будови

Гістологічна будова	Поширеність				Інтенсивність			
	1+/2+		3+/4+		1+/2+		3+/4+	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Нормо-мікрофолікулярна, n=6	5	83,3	1	16,7	5	83,3	1	16,7
Мікрофолікулярно-солідна, n=18	4**	22,2	14**	77,8	8	44,4	10	55,6
Всього, n=24	9	37,5	15	62,5	13	54,2	11	45,8

Примітка: ** – $P < 0,01$ за χ^2 -критерієм порівняно з ФА нормо-мікрофолікулярної будови.

В імуногістохімічних дослідженнях з антитілами до тиреоглобуліну було встановлено позитивну реакцію в усіх 24 випадках ФА ЩЗ, при цьому у більшості з них (62,5 %) реакція була широко розповсюдженою (табл. 1). Така реакція (на рівні 3+/4+) вірогідно частіше виявлялася у ФА з мікрофолікулярно-солідною (14 з 18 випадків, 77,8 %), ніж з нормо-мікрофолікулярною будовою (1 з 6 випадків, 16,7 %, $P < 0,01$ за критерієм χ^2). І, навпаки, помірно розповсюджена реакція (на рівні 1+/2+) вірогідно частіше мала місце в ФА ЩЗ з нормо-мікрофолікулярною будовою, ніж в пухлинах мікрофолікулярно-солідної структури (табл. 1). Отримані результати співпадають з нашими попередніми дослідженнями щодо експресії тиреоглобуліну у ФА ЩЗ [19].

Інтенсивність реакції також певною мірою залежала від гістологічної будови аденом. У нормо-мікрофолікулярних ФА ЩЗ частіше мала місце помірно інтенсивна позитивна реакція на рівні 1+/2+ (5 з 6 випадків, 83,3 %). У мікрофолікулярно-солідних ФА ЩЗ відсоток випадків з помірною реакцією на рівні 1+/2+ (8 з 18 випадків, 44,4 %) був нижчим, а з високою інтенсивною реакцією на рівні 3+/4+ (10 з 18 випадків, 55,6 %) – вищим порівняно з ФА нормо-мікрофолікулярної будови, проте різниця в показниках інтенсивності не була вірогідною (табл. 1).

В 4 оксифільноклітинних ФА ЩЗ експресія тиреоглобуліну була широко розповсюдженою, а інтенсивність реакції з відповідними антитілами – як помірно (2 випадки), так і високою інтенсивною (2 випадки).

Парагангліома-подібна та світлоклітинна аденоми характеризувалися як широко розповсюдженою (на рівні 3+/4+), так і високою інтенсивною (також на рівні 3+/4+) імунопозитивною реакцією.

Таким чином, імуногістохімічна реакція з антитілами до тиреоглобуліну була позитивною в усіх ФА ЩЗ. У більшості випадків (15 з 24, 62,5 %) вона була широко розповсюдженою (на рівні 3+/4+). Інтенсивність реакції була помірно (1+/2+) чи високою (3+/4+) майже в однаковому відсотку випадків (13 з 24 випадків, що становило 54,2 %, та 11 з 24 випадків, тобто 45,8 %, відповідно). Широко розповсюджена позитивна реакція з антитілами до тиреоглобуліну була частіше притаманною фолікулярним аденомам мікрофолікулярно-солідної будови, ніж пухлинам нормо-мікрофолікулярної будови.

В імуногістохімічних дослідженнях з антитілами до NIS встановлено різну цитоплазматичну реакцію в 4 ФА (16,7 %), що, за даними літератури, свідчить про збільшення в клітинах вмісту функціонально неактивного NIS-білка [1, 20]. Крім того, у 9 з 24 ФА (37,5 %) спостерігалася мембранна реакція з антитілами до NIS, при цьому в 5 випадках були забарвлені майже всі пухлинні клітини, а ще в 4 – реакція була локальною, помірно розповсюдженою (табл. 2). В усіх 9 випадках мембранна реакція супроводжувалася також слабким забарвленням цитоплазми клітин. В решті 11 ФА (45,8 %) реакція з антитілами до NIS була негативною.

Таблиця 2. Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у фолікулярних аденомах щитовидної залози різної гістологічної будови

Гістологічна будова	Мембранна реакція			Цитоплазматична реакція	Негативна реакція
	3+	2+	1+		
Нормо-мікрофолікулярна, n=6	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	0	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)
Мікрофолікулярно-солідна, n=18	4 (22,2 %)	3 (16,7 %)	0	2(11,1 %)	9 (50,0 %)
Всього, n=24	9 (37,5 %)			4 (16,7 %)	11 (45,8 %)

Примітка: різниця не вірогідна за χ^2 -критерієм.

Було встановлено, що локалізація продукту імуногістохімічної реакції не залежала від гістологічної будови пухлин: мембранна реакція простежувалась у 38,9 % ФА мікрофолікулярно-солідної будови (7 з 18 випадків) і в 33,3 % випадків ФА нормо-мікрофолікулярної будови (2 із 6 випадків, табл. 2). Майже таке ж співвідношення ФА за структурою мало місце і в разі NIS-негативних випадків.

У ФА з наявністю цитоплазматичної реакції ми також не виявили вірогідної різниці між пухлинами різної будови (табл. 2).

У дослідженій групі ФА ЩЗ 4 пухлини були визначені як оксифільноклітинні, а ще в 3 – відмічено локальні оксифільноклітинні зміни. В усіх 4 оксифільноклітинних аденомах ми спостерігали виключно цитоплазматичну реакцію, тоді як в 3 ФА з локальними оксифільноклітинними змінами у 2 випадках мала місце мембранна, а в одному – негативна реакція. У парагангліомо-подібній та світлоклітинній ФА реакція з антитілами до NIS була негативною.

Таким чином, група досліджених ФА ЩЗ характеризувалася певною гетерогенністю щодо експресії та локалізації NIS-білка, не асоційованою з гістологічною будовою пухлин. Проте цитоплазматична локалізація NIS частіше спостерігалася в аденомах з оксифільноклітинними змінами. «Нетиповим» ФА (парагангліомо-подібній та світлоклітинній) була властива відсутність імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS.

При порівняльному аналізі результатів імуногістохімічних реакцій з антитілами до тиреоглобуліну та NIS у ФА ЩЗ не встановлено взаємозв'язку між експресією зазначених тиреоїдспецифічних білків. Як в пухлинах з наявністю мембранного NIS-білка, так і в NIS-негативних ФА ЩЗ частіше (але не вірогідно) спостерігалася розповсюджена (на рівні 3+/4+) імуногістохімічна реакція з антитілами до тиреоглобуліну (табл. 3). Аналогічна ситуація спостерігалася і для показника інтенсивності. В групі ФА з наявністю NIS-білка в цитоплазмі кількість випадків з помірною (на рівні 1+/2+) і широко розповсюдженою (на рівні 3+/4+) реакцією з антитілами до тиреоглобуліну була однаковою (табл. 3). Щодо інтенсивності, то в зазначеній групі ФА, на відміну від інших, переважали, проте не вірогідно, пухлини з помірно інтенсивною (на рівні 1+/2+) реакцією (табл. 3). Невелика кількість спостережень у групі (лише 4 випадки) не дозволяє наразі зробити об'єктивні висновки з цього приводу.

Таким чином, переважна більшість ФА ЩЗ характеризувалася широко розповсюдженою реакцією з антитілами до тиреоглобуліну, причому вірогідно частіше така реакція спостерігалася у групі ФА з мікрофолікулярно-солідною, ніж з нормо-мікрофолікулярною будовою. На відміну від тиреоглобуліну, експресія та локалізація NIS-білка в ФА ЩЗ не була асоційована з

Таблиця 3. Порівняльний аналіз результатів імуногістохімічної реакції з антитілами до тиреоглобуліну та NIS у фолікулярних аденомах щитовидної залози

Експресія NIS	Експресія тиреоглобуліну							
	Поширеність				Інтенсивність			
	1+/2+		3+/4+		1+/2+		3+/4+	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мембранна, n=9	3	33,3	6	66,7	4	44,4	5	55,6
Цитоплазматична, n=4	2	50,0	2	50,0	3	75,0	1	25,0
Негативна, n=11	4	36,4	7	63,6	5	45,5	6	54,5

Примітка: різниця не вірогідна за χ^2 -критерієм.

гістологічною будовою пухлин. Порівняльний аналіз результатів імуногістохімічних реакцій з антитілами до тиреоглобуліну та NIS не встановив взаємозв'язку між експресією зазначених тиреоїдспецифічних білків у фолікулярних аденомах щитовидної залози.

Папілярні карциноми щитовидної залози

Переважає більшість досліджених ПК ЩЗ (18 з 35 або 51,4 % випадків) мала змішану гістологічну будову (табл. 4). Превалювання пухлин саме зі змішаною структурою (папілярно-фолікулярна, папілярно-солідна, фолікулярно-солідна) серед ПК ЩЗ з подовженим (більше 10 років) латентним періодом розвитку після опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС доведено також у наших попередніх дослідженнях [21, 22]. У зв'язку з відносно невеликою кількістю спостережень (35 випадків), було вирішено додатково не розділяти ПК змішаної будови за різними структурними компонентами. Щодо інших морфологічних характеристик ПК ЩЗ слід відмітити наявність оксифільноклітинних змін у 5 випадках: у 3 пухлинах – виражених та у 2 – локальних.

Імуногістохімічними дослідженнями з антитілами до тиреоглобуліну було ідентифіковано позитивну реакцію в усіх 35 випадках ПК ЩЗ. Відсоток пухлин з широко розповсюдженою (на рівні 3+/4+) та помірно розповсюдженою (на рівні 1+/2+) реакцією в цілому був майже однаковим – 45,7 % та 54,3 % випадків, відповідно (табл. 4). Широко розповсюджена реакція частіше, однак не вірогідно, була ідентифікована лише в ПК ЩЗ фолікулярної будови (табл. 4). Серед ПК ЩЗ переважали пухлини з високою інтенсивною реакцією (60,0 % і 40,0 %, відповідно). Слід зауважити, що в карциномах солідної будови, в яких розповсюдженість реакції частіше була локальною (60,0 % випадків), показник інтенсивності в усіх 5 випадках дорівнював 3+/4+, що вірогідно відрізняло дану групу ПК ЩЗ від карцином з типовою папілярною структурою (табл. 4) і співпадало з нашими попередніми даними [22, 23]. Високою інтенсивною реакцією переважала (однак, не вірогідно) і в ПК ЩЗ фолікулярного підтипу (71,4 %, $P > 0,05$). У 80,0 % випадків ПК ЩЗ типової папілярної будови, на відміну від наших попередніх даних [23, 24], реакція з антитілами до тиреоглобуліну була локальною та помірно інтенсивною. Можливо, це пов'язано з малою кількістю спостережень у наведеному дослідженні.

Результати проведених досліджень свідчать, що в переважній більшості ПК ЩЗ (27 із 35, 77,2 %) імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS була негативною, що вірогідно ($P < 0,05$ за χ^2 -критерієм) відрізняє злоякісні пухлини від доброякісних (табл. 2, 5). Позитивна цитоплазматична реакція спостерігалася в 8 із 35 ПК ЩЗ (22,8 %). При цьому в 4 випадках (11,4 %)

Таблиця 4. Поширеність і розповсюдженість імуногістохімічної реакції з антитілами до тиреоглобуліну у папілярних карциномах щитовидної залози різної гістологічної будови

Гістологічний підтип (варіант)	Поширеність				Інтенсивність			
	1+/2+		3+/4+		1+/2+		3+/4+	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Папілярний, n=5	4	80,0	1	20,0	4	80,0	1	20,0
Фолікулярний, n=7	2	28,6	5	71,4	2	28,6	5	71,4
Солідний, n=5	3	60,0	2	40,0	0	–	5**	100
Змішаний, n=18	10	55,6	8	44,4	8	44,4	10	55,6
Всього, n=35	19	54,3	16	45,7	14	40,0	21	60,0

Примітка: ** – $P < 0,01$ за χ^2 -критерієм порівняно з ПК типової папілярної будови.

були забарвлені майже всі пухлинні клітини, а ще в 4 (11,4 %) – реакція була помірно розповсюдженою. У цілому відсоток NIS-позитивних (цитоплазматична реакція) ФА і ПК ЩЗ суттєво не відрізнявся (16,7 % і 22,9 %, відповідно, табл. 2, 5). Відносно ПК ЩЗ встановлено, що в 5 з 8 NIS-позитивних випадків (62,5 %) карциноми мали типову папілярну будову, а ще в 3 – змішану. Привертає увагу факт, що всі 5 ПК ЩЗ типової папілярної будови характеризувалися цитоплазматичною реакцією з антитілами до NIS, при цьому різниця між показниками при типовому папілярному підтипі та іншими варіантами була вірогідною (табл. 5).

Таблиця 5. Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у папілярних карциномах щитовидної залози різної гістологічної будови

Гістологічний підтип (варіант)	Мембранна реакція	Цитоплазматична реакція	Негативна реакція
Папілярний, n=5	0	5 (100 %)	0
Фолікулярний, n=7	0	0***	7 (100 %)
Солідний, n=5	0	0**	5 (100 %)
Змішаний, n=18	0	3***	15
Всього, n=35	0	8 (22,9 %)	27 (77,1 %)

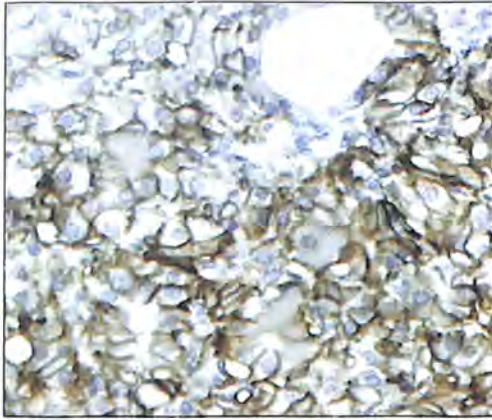
Примітка: ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ за χ^2 -критерієм порівняно з ПК папілярної будови.

У дослідженій групі ПК ЩЗ наявність оксифільноклітинних змін виявлено у 5 пухлинах. Зауважимо, що частка доброякісних пухлин з такими змінами була децю вищою, проте не вірогідно – 29 % і 14 %, відповідно. В ПК ЩЗ, як і в ФА, експресія NIS-білка в цитоплазмі клітин спостерігалася частіше в пухлинах з наявністю оксифільноклітинних змін (3 із 5, 60,0 %), ніж у ПК без таких ознак (5 із 30, 16,7 %, $P < 0,05$). На відміну від ФА ЩЗ, серед ПК ЩЗ не було жодного випадку з чіткою мембранною реакцією з антитілами до NIS у пухлині.

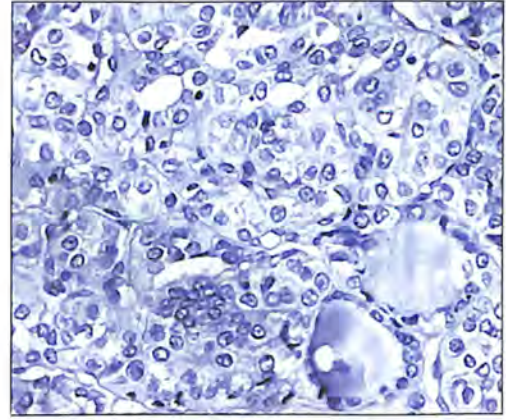
Ми звернули увагу, що у двох із 18 ФА ЩЗ мікрофолікулярно-солідної будови (11,1 %) з наявністю окремих збільшених світлих ядер, які можуть викликати підозру щодо папілярної карциноми, простежувалась виразна мембранна реакція з антитілами до NIS, проте у подібних за будовою ПК ЩЗ імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS була негативною (рис. 1 А, Б). Подібна картина спостерігалася і при порівнянні «доброякісних» папіл у ФА ЩЗ і ділянок типової папілярної будови при ПК ЩЗ (рис. 2 А, Б). Експресія тиреоглобуліну у таких ФА була виразнішою і за розповсюдженістю, і за інтенсивністю, ніж у ПК ЩЗ (рис. 1 В, Г, 2 В, Г). Звідси випливає, що в складних випадках диференційної діагностики інкапсульованих пухлин (фолікулярна аденома/папілярна карцинома) наявність чіткої мембранної реакції з антитілами до NIS може допомогти визначити доброякісне новоутворення ЩЗ. Між тим, слід особливо підкреслити, що негативна реакція з антитілами до NIS в жодному разі не свідчить на користь наявності інкапсульованої папілярної карциноми, оскільки у 62,5 % ФА ЩЗ активний NIS-білок імуногістохімічно не виявлявся (табл. 2).

Таким чином, у переважній більшості ПК ЩЗ експресія NIS була відсутня. Не було жодного випадку карцином з наявністю NIS-білка, інтегрованого до мембрани. Експресію зазначеного білка у цитоплазмі пухлинних клітин виявлено лише у невеликому відсотку ПК ЩЗ, причому вірогідно частіше в пухлинах типової папілярної будови.

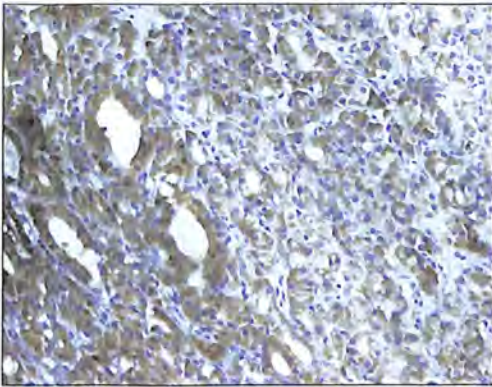
Порівняльним аналізом експресії NIS і тиреоглобуліну в ПК ЩЗ встановлено, що наявність в клітинах пухлин функціонально неактивного NIS-



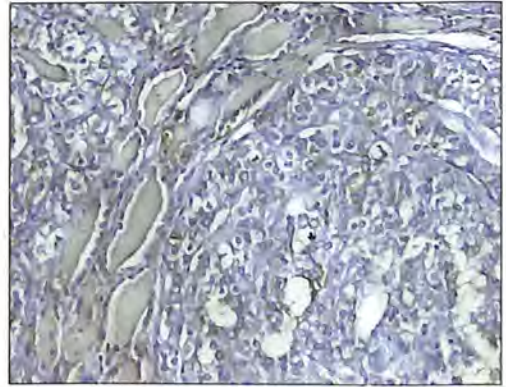
А



Б



В

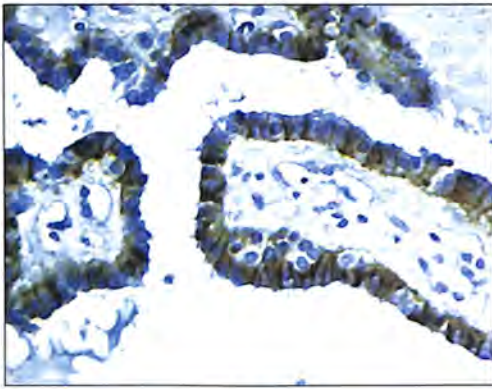


Г

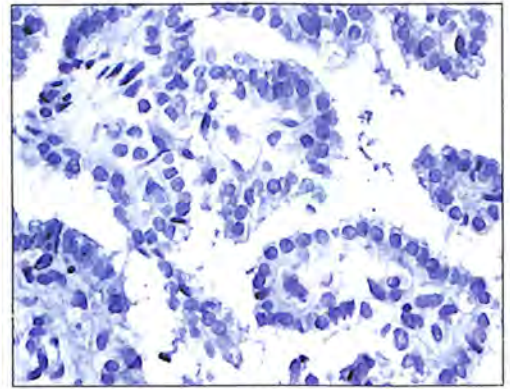
Рис. 1. Імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS і тиреоглобуліну. А – фолікулярна аденома мікрофолікулярно-солідної будови (мембранна NIS-позитивна реакція), Б – папілярна карцинома солідно-фолікулярної будови (NIS-негативна реакція), В – фолікулярна аденома мікрофолікулярно-солідної будови (широко розповсюджена і високо інтенсивна реакція з антитілами до тиреоглобуліну), Г – папілярна карцинома солідно-фолікулярної будови (помірно розповсюджена і помірно інтенсивна реакція з антитілами до тиреоглобуліну).

білка була асоційована з помірно розповсюдженою та помірно інтенсивною (на рівні 1+/2+) реакцією до тиреоглобуліну (табл. 6). Водночас для NIS-негативних ПК ЩЗ була характернішою високо розповсюджена та інтенсивна реакція. Аналогічна ситуація відмічена і в групі ФА ЩЗ (табл. 3).

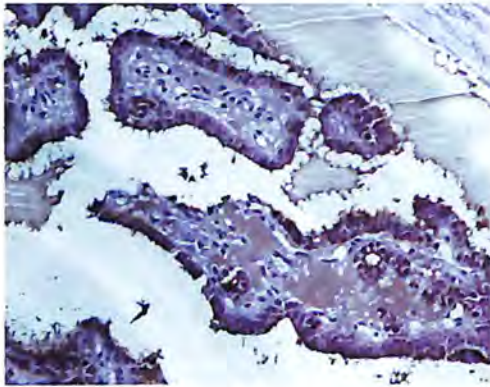
Підсумовуючи отримані результати, слід зазначити, що застосування імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS і проведення порівняльного аналізу з експресією тиреоглобуліну не виправдало наших сподівань. З одного боку, відсутність активного NIS-білка (мембранна реакція) у ПК ЩЗ можна було б кваліфікувати як негативний маркер для ПК ЩЗ, з іншого – відсутність такої реакції у 62,5 % ФА не дозволяють цього зробити. Подальшої уваги потребує лише наявність виразної мембранної реакції в ділянках, підозрілих щодо ПК ЩЗ. Якщо взяти до уваги наші попередні дослідження [24] імуногістохімічної реакції з антитілами до галектину-3 у подібних складних випадках (у ФА ЩЗ вона повинна бути негативною), то одночасне використання обох означених реакцій може мати реальне практичне значення. Проте обмежена кількість спостережень не дозволяє зробити остаточних висновків з цього питання.



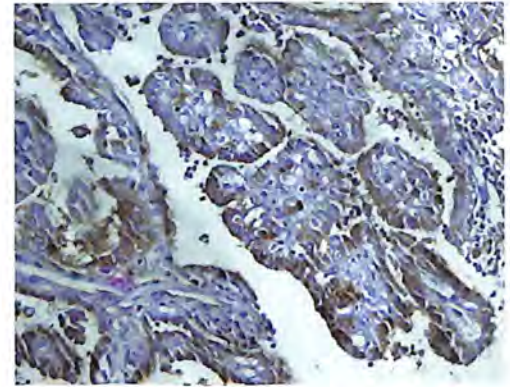
А



Б



В



Г

Рис. 2. Імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS і тиреоглобуліну. А – фолікулярна аденома з «доброякісною» папілою (мембранна NIS-позитивна реакція), Б – папілярна карцинома типової папілярної будови (NIS-негативна реакція), В – фолікулярна аденома з «доброякісною» папілою (широко розповсюджена і високо інтенсивна реакція з антитілами до тиреоглобуліну), Г – папілярна карцинома типової папілярної будови (помірно розповсюджена і помірно інтенсивна реакція з антитілами до тиреоглобуліну).

Висновки

1. В усіх випадках ФА та ПК ЩЗ імуногістохімічна реакція з антитілами до тиреоглобуліну була позитивною, при цьому у доброякісних пухлинах, вірогідно частіше спостерігалася широко розповсюджена реакція, ніж у злоякісних.

2. Широко розповсюджена позитивна реакція з антитілами до тиреоглобуліну більшою мірою була притаманна ФА ЩЗ мікрофолікулярно-солідної будови, ніж пухлинам нормо-мікрофолікулярної будови. В ПК ЩЗ широко розповсюджена та високо інтенсивна реакція частіше спостерігалася лише при фолікулярному підтипі, водночас в карциномах типової папілярної будови переважали пухлини з помірно розповсюдженою та помірно інтенсивною реакцією.

3. Більшість ФА ЩЗ характеризувалася позитивною імуногістохімічною реакцією з антитілами до NIS. Експресія NIS-білка у клітинах ФА мала різну локалізацію: мембранну, яка свідчила про присутність активного NIS-білка, та цитоплазматичну, що відображала вміст неактивного NIS-білка.

4. Серед ПК ЩЗ вірогідно переважали NIS-негативні пухлини (77,1 %), а в інших випадках ПК виявлявся лише неактивний NIS-білок цитоплазматичної локалізації.

5. В ФА ЩЗ локалізація NIS-білка та розповсюдженість імуногістохімічної реакції не були асоційовані з гістологічною будовою пухлин, водночас в ПК ЩЗ експресія NIS вірогідно частіше спостерігалася в пухлинах типової папілярної будови. При цьому наявність неактивного NIS-білка (цитоплазматичного), як в аденомах, так і в карциномах рееструвалася, головним чином, в пухлинах з оксифільноклітинними змінами.

6. Встановлено відсутність взаємозв'язку між експресією тиреоглобуліну та NIS у ФА ЩЗ, тоді як в ПК ЩЗ експресія функціонально неактивного NIS-білка була асоційована з помірно розповсюдженою та помірно інтенсивною реакцією до тиреоглобуліну. На відміну від NIS-позитивних ПК ЩЗ, для NIS-негативних карцином була характернішою широко розповсюджена та високо інтенсивна реакція з антитілами до тиреоглобуліну.

Література

1. Dohan O., De la Vieja A., Paroder V. et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance // *Endocrine Rev.* 2003, **24**, N 1, 48-77.
2. Scipioni A., Ferretti E., Soda G. et al. hNIS protein in thyroid: the iodine supply influences its expression and localization // *Thyroid.* 2007, **17**, N 7, 613-618.
3. Fozzatti L., Caillou B., Lacroix L. et al. Functional characterization of human thyroid tissue with immunohistochemistry // *Thyroid.* 2007, **17**, N 3, 203-211.
4. Tonacchera M., Viacava P., Fanelli G. et al. The sodium-iodide symporter protein is always present at a low expression and confined to the cell membrane in non-functioning nonadenomatous nodules of toxic nodular goitre // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2004, **61**, N 1, 40-45.
5. Syrenicz A., Wolny M., Kram A. et al. Analysis of the sodium iodide symporter expression in histological slides from a nodular goiter // *Arch. Med. Res.* 2007, **38**, N 2, 219-226.
6. Tonacchera M., Viacava P., Agretti P. et al. Benign nonfunctioning thyroid adenomas are characterized by defective targeting to cell membrane or a reduced expression of the sodium iodide symporter protein // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, **87**, 352-357.
7. Воскобойник Л. Г., Богданова Т. І., Ромей К. та ін. Експресія симпортера натрію/йоду (NIS) в післячорнобильських фолікулярних аденомах щитовидної залози // *Доповіді НАН України.* 2008, № 10, 166-169.
8. Tanaka K., Otsuki T., Sono H. et al. Semi-quantitative comparison of the differentiation markers and sodium iodide symporter messenger ribonucleic acids in papillary thyroid carcinomas using RT-PCR // *Eur. J. Endocrinol.* 2000, **142**, 340-346.
9. Park H. J., Kim J. Y., Park K. Y. et al. Expressions of human sodium iodide symporter mRNA in primary and metastatic papillary thyroid carcinomas // *Thyroid.* 2000, **10**, 211-217.
10. Воскобойник Л. Г., Богданова Т. І., Ромей К. та ін. Експресія симпортера натрію/йоду (nis) в папілярних карциномах щитовидної залози // *Онкологія.* 2010, **12**, № 4, 335-340.
11. Peyrottes I., Navarro V., Ondo-Mendez A. et al. Immunoanalysis indicates that the sodium iodide symporter is not overexpressed in intracellular compartments in thyroid and breast cancer // *Eur. J. Endocrinol.* 2009, **160**, 215-225.
12. Kogai T., Taki K., Brent G. A. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer // *Endocrinol. Relat. Cancer.* 2006, **13**, N 3, 797-826.
13. Mishra A., Pal L., Mishra S. K. Distribution of Na⁺/I⁻ symporter in thyroid cancers in an iodine-deficient population: an immunohistochemical study // *World J. Surg.* 2007, **31**, N 9, 1737-1742.
14. Воскобойник Л. Г. Симпортер натрію/йоду (nis): структура, функція, механізми регуляції, роль в патогенезі тиреоїдної патології // *Ендокринологія.* 2008, **13**, № 2, 262-279.
15. Suzuki K., Kohn L. D. Differential regulation of apical and basal iodide transporters in the thyroid by thyroglobuline // *J. Endocrinol.* 2006, **189**, N 2, 247-255.

16. Kohn L. D., Suzuki K., Nakazato M. et al. Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide flux through the thyrocyte // Trends Endocrinol. Metab. 2001, N 12, 10-16.
17. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours / R. DeLellis, R. Lloyd, Ph. Heitz, Ch. Eng. – Lyon: IARC Press, 2004. – 320 p.
18. Thomas G. A. Update from Chernobyl tissue bank: effect of latency on different types of thyroid cancer post-Chernobyl // In: M. Nakashima, N. Takamura, K. Tsukasaki et al. (eds). Radiation health risk sciences. Tokyo, Berlin, Heidelberg, New-York: Springer, 2009, 34-42.
19. Богданова Т. І., Воскобойник Л. Г., Журнаджи Л. Ю. Імуногістохімічне дослідження експресії тиреоглобуліну у фолікулярних аденомах щитовидної залози дітей та підлітків // Патологія. 2005, № 3, 24-28.
20. Faggiano A., Caillou B., Lacroix L. et al. Functional characterization of human thyroid tissue with immunohistochemistry // Thyroid. 2007, 17, N 3, 203-211.
21. Богданова Т. І., Журнаджи Л. Ю. Морфологічна характеристика карцином щитовидної залози дітей і підлітків України, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи // Ендокринологія. 2006, 11, № 1, 93-108.
22. Журнаджи Л. Ю. Папілярна карцинома щитовидної залози: морфологічна характеристика в різні періоди після Чорнобильської катастрофи. Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. К., 2009, 24 с.
23. Богданова Т. І., Козырицкий В. Г., Тронько Н. Д. Патология щитовидной железы у детей (атлас). К.: «Чернобыльинтеринформ», 2000, 159 с.
24. Журнаджи Л. Ю., Воскобойник Л. Г., Тронько М. Д. та ін. Дослідження експресії галектину-3 в різних типах пухлин щитовидної залози // Ендокринологія. 2007, 12, № 1, 7-22.

Сравнительный анализ экспрессии тиреоглобулина и симпортера натрия/йода в папиллярных карциномах и фолликулярных аденомах щитовидной железы

Л. Г. Воскобойник, Л. Ю. Журнаджи, С. В. Бурко, Т. Л. Дегтярева,
Т. В. Гулий, Т. И. Богданова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Исследовано 59 опухолей щитовидной железы (ЩЖ) – 24 фолликулярные аденомы (ФА) и 35 папиллярных карцином (ПК) ЩЖ. Установлено, что иммуногистохимическая реакция с антителами к тиреоглобулину была позитивной во всех исследованных случаях. В большинстве ФА ЩЖ (62,5 %) она была широко распространенной, однако по интенсивности реакции (умеренной или высокой) соотношение опухолей было практически равным (54,2 % и 45,8 % случаев, соответственно). При этом широко распространенная позитивная реакция с антителами к тиреоглобулину была более характерна для ФА микрофолликулярно-солидного строения, чем для опухолей нормо-микрофолликулярной структуры. В ПК ЩЖ процент опухолей с широко и умеренно распространенной реакцией существенно не отличался – 45,7 % и 54,3 % случаев, соответственно. Широко распространенная реакция преобладала лишь в ПК ЩЖ фолликулярного строения (71,4 %). Относительно интенсивности установлено, что процент карцином с высоко интенсивной реакцией был в 1,5 раза выше, чем с умеренной (60,0 % и 40,0 %, соответственно). При этом высоко интенсивная реакция чаще отмечалась в ПК ЩЖ солидного и фолликулярного подтипов. В ФА ЩЖ локализация NIS-белка и распространенность иммуногистохимической реакции не ассоциировались с гистологическим строением опухолей, тогда как в ПК ЩЖ экспрессия NIS наблюдалась, главным образом, в опухолях папиллярного строения. При этом наличие неактивного (цитоплазматического) NIS-белка, как в аденомах, так и в карциномах, чаще отмечалось в опухолях с оксифильноклеточными изменениями. Не установлено взаимосвязи между экспрессией тиреоглобулина и NIS в фолликулярных аденомах щитовидной железы, в то же время в ПК ЩЖ экспрессия функционально-неактивного NIS-белка была ассоциирована с умеренно распространенной и

умеренно интенсивной реакцией к тиреоглобулину. В отличие от NIS-позитивных ПК ЩЖ, для NIS-негативных карцином была характерна высоко распространенная и широко интенсивная реакция.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулярная аденома, папиллярная карцинома, симпортер натрия/йода, тиреоглобулин, иммуногистохимическая реакция.

The comparative analysis of the expression of both thyroglobulin and natrium/iodide symporter in thyroid papillary carcinomas and follicular adenomas

L. G. Voskoboynyk, L. Yu. Zurnadzhy, S. V. Burko, T. L. Degtiareva,
T. V. Guliy, T. I. Bogdanova

*State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolis,
Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine*

59 thyroid tumors – 24 follicular adenomas (FA) and 35 papillary thyroid carcinomas (PTC) – were studied. It was shown that immunohistochemical reaction with anti-thyroglobulin antibodies was positive in all studied cases. In the great majority of FA (62.5 %) the presence of a wide density reaction was detected, nevertheless the intensity (moderate or high) was quasi equal (54.2 % and 45.8 % cases, respectively). It should be noted that wide density reaction with anti-thyroglobulin antibodies was more specific for FA with microfollicular-solid structure with respect to normo-microfollicular tumors. The percentage of PTC with wide and moderate density of reaction was similar – 45,7 % and 54,3 % cases, respectively. The prevalence of wide density reaction was detected only in PTC with follicular structure (71.4 %). Concerning the intensity it was established that the percentage of tumors with high intensity reaction was 1.5-fold higher compared to moderate one. It should be pointed that in both, solid and follicular subtypes of carcinomas, the high intensity reaction was identified more frequently. In FA the localization of NIS-protein and the density of immunohistochemical reaction were not associated with histological structure of tumors, while in PTC the NIS expression was detected more frequently in PTC with typical papillary structure. It should be noted that the presence of non active NIS-protein (cytoplasmic) in both, FA and PTC, was shown more frequently in tumors with oxyphilic changes. The correlation between the expression of thyroglobulin and NIS in FA was not detected, nevertheless, in PTC the expression of functionally non active NIS-protein was associated with a moderate density and moderate intensity of the reaction to thyroglobulin. In contrast with NIS-positive PTC, NIS-negative tumors had a wide density and strong intensity of immunohistochemical reaction with anti-thyroglobulin antibodies.

Key words: thyroid, follicular thyroid adenoma, papillary thyroid carcinoma, natrium iodide symporter, thyroglobulin, immunohistochemical reaction.

(Надійшла 4.03.2011)

ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ В ЧЕРНІГІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ТА ШЛЯХИ ЗАПРОВАДЖЕННЯ МАСОВОЇ ЙОДНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

В. І. Кравченко*, О. І. Осадців, В. В. Марков

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Вивчалася йодна забезпеченість населення в усіх районах Чернігівської області. Проведено аналіз даних офіційної статистики щодо захворювань щитоподібної залози серед населення області, досліджено її стан (пальпаторно та за допомогою ультразвукового дослідження) і екскрецію йоду з сечею у 667 дітей віком 6-13 років. Дані офіційної статистики свідчать про значно вищий, ніж в цілому по Україні, рівень поширеності дифузного еутиреоїдного зоба в Чернігівській області, а також зобної ендемії, зумовленої йододефіцитом. Епідеміологічними дослідженнями виявлено високий рівень частоти випадків зоба у дітей. За нормативами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України, по області відсоток дифузного зоба серед дітей становив 48,2 %, що перевищувало офіційні дані в 7-10 разів. Згідно з даними опитування тільки 8,4 % обстежених споживали йодовану сіль. Показана необхідність проведення йодної профілактики, оскільки в Чернігівській області медіана йодурії дорівнює 80,08 мкг/л та спостерігається висока частота зоба. Рекомендовано запровадження масової йодної профілактики з використанням йодованої солі.

Ключові слова: діти, йодний дефіцит, дифузний зоб, медіана йодурії, масова йодна профілактика.

До теперішнього часу на території України існує нестача йоду в харчуванні населення [1-3]. Це призводить до розвитку ряду порушень, зокрема патології щитоподібної залози. Серед йододефіцитної патології найважливішим є зниження інтелектуального розвитку населення, особливо дитячого [4]. Наявність йододефіциту в північних областях України і, зокрема, в Чернігівській області, відома [5, 6]. Однак ці дослідження або стосувалися зовнішнього середовища, або окремих населених пунктів, розташованих у зоні значного впливу чинників Чорнобильської аварії [2]. Крім того, за останні роки проведено багато заходів з усунення йодної недостатності, зокрема, зросло споживання йодованої солі населенням, що могло змінити стан його йодного забезпечення. Відповідно до рішення спеціальної сесії Спільного комітету ВООЗ та ЮНІСЕФ з політики в галузі охорони здоров'я, загальне йодування солі є нешкідливою, економічно ефективною та сталою стратегією забезпечення необхідного споживання йоду населенням [7-9].

Тому до теперішнього часу існує питання щодо оптимізації йодного забезпечення як населення України в цілому, так і регіонів, забруднених повністю або частково радіацією внаслідок аварії на ЧАЕС, зокрема всієї Чернігівської області. На сьогодні питання моніторингу йодного забезпечення та запобігання негативним наслідкам недостатчі йоду постає в зв'язку з недостатнім надходженням його в організм, а при розгортанні заходів масової та групової йодної профілактики може виникнути можливість надлишкового споживання цього мікроелемента. Метою проведеного дослідження було

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

визначення сучасної ситуації із забезпеченістю йодом населення Чернігівської області та ефективності йодної профілактики при застосуванні йодованої солі для районів зі слабким йодним дефіцитом як на основі аналізу офіційних даних, так і шляхом проведення епідеміологічних досліджень, що може бути підставою для запровадження масової та групової профілактики йододефіциту. Рекомендованою ВООЗ моделлю для таких досліджень є дитяче населення відповідного регіону.

Матеріали та методи

За принципом рівномірного та повного охоплення обстеженням населення всієї території, в усіх районах області були визначені населені пункти, в яких методом рівномірного розподілу відібрано по 30 (інколи 31) дітей. Всього в дослідження було включено 667 школярів (333 хлопчики та 334 дівчинки) віком 6-13 років. Хлопчики становили 49,9 % суб'єктів дослідження, дівчатка – 50,1 %. Серед усіх обстежених, найбільша група за віком представлена дітьми 8 років; найменшу групу склали діти 13 років – їх було лише 10. Попередньо було проведено огляд дітей та антропометричні вимірювання з подальшим обчисленням показника площі поверхні тіла. Пальпацію щитоподібної залози та оцінку наявності зоба здійснювали з використанням класифікації ВООЗ (2001). Ультразвукове її дослідження (УЗД) з визначенням розмірів, об'єму та структури залози виконували за допомогою портативного УЗ-сканера фірми «SLE-101PC» з датчиком 7,5 МГц, за методом Brunn [10]. Використовували нормативи об'єму щитоподібної залози за Zimmerman і співавт. [11] та згідно з рекомендаціями МОЗ України (Наказ № 254 від 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча ендокринологія”») для подальшого зіставлення.

Аналізи екскреції йоду з сечею виконували у відділі епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка» за методом Sandell-Kolthoff [12] в модифікації Dunn [13].

Попередньо для оцінки особливостей тиреоїдної патології в Чернігівській області було проведено аналіз поширеності та захворюваності щитоподібної залози серед всього населення області відповідно до офіційних показників ендокринологічної служби МОЗ України за останні 5 років [14].

Статистичну обробку даних проводили згідно з рекомендаціями проведення статистичних досліджень в медицині [15, 16] та за допомогою програми SPSS v.16.0.

Результати і їх обговорення

Найчастішою патологією, що виникає внаслідок недостатнього споживання населенням йоду, є дифузний еутиреоїдний та вузловий зоб. Показано, що наявність зоба більш ніж у 5 % дітей на досліджуваній території свідчить про йододефіцит [17]. В офіційній статистиці наводяться дані поширеності і захворюваності населення на зоб I та II-III ступеня. Беручи до уваги те, що для оцінки йодного статусу має враховуватися загальна кількість випадків дифузного зоба, було проведено її обчислення за останні 5 років.

В Чернігівській області на початок 2005 р. проживало 1 179 200 чоловік, з них 158 900 дітей. Протягом останніх 5 років відбувалося поступове зменшення кількості населення: у 2009 р. чисельність всього населення та дітей становила відповідно 1 112 800 та 140 900. Суттєво знизилася й абсолютна кількість хворих на дифузний зоб серед дорослого та дитячого населення. Проте зміни кількості хворих можуть бути зумовлені не тільки відповідними демографічними процесами, але й особливостями захворюваності населення. Показовими щодо цього є дані відносної поширеності та захворюваності на тиреоїдну патологію, що розраховуються на 100 тисяч населення. За даними державної статистичної звітності, поширеність захворювань щитоподібної

залози серед населення Чернігівської області перевищує таку в Україні більш ніж удвічі (рис. 1). За останні 5 років спостерігалось поступове зниження поширеності зоба. В Чернігівській області таке зниження становить майже 30 %, тоді як в Україні тільки 10 %. Звертає на себе увагу наявність суттєвої відмінності між показниками у 2008 та у 2009 роках (відповідно 2641,0 та 4258,5 випадків на 100 тис. населення), що, очевидно, вказує на недоліки в діагностиці зоба в області. Дані офіційної статистики показали, що основною складовою частиною поширеності дифузного зоба є його початкова стадія – дифузний зоб I ступеня. Серед населення Чернігівської області в цілому в 2005 р. цей показник становив 5376,5 на 100 тис. населення, у 2007 р. – вже 4625,5 на 100 тис. населення, а в 2009 р. – 3675,3 на 100 тис. населення. Таким чином, поширеність дифузного зоба I ступеня серед всього населення області за розглянуті 5 років знизилася в 1,5 рази.

Водночас поширеність дифузного зоба II-III ступеня серед усього населення області має незначні коливання. В 2005 р. цей показник становив 682,4 на 100 тис. населення, у 2006 р. – 570,6 на 100 тис., у 2007 р. – 558,5 на 100 тис., але з 2008 р. спостерігалось його збільшення до 573,7 на 100 тис., а в 2009 р. – до 592,8 на 100 тис. всього населення області (в цілому в Україні – 259,4 на 100 тис.). Отже можна припустити, що серед цієї частини населення марно очікувати швидку регресію зоба. Подібне співвідношення між поширеністю зоба I та II-III ступеня спостерігалось і в попередні роки. Саме перша стадія розвитку зоба є найсприятливішою для його регресії, що свідчить про необхідність та прогностичну ефективність профілактичних заходів за умов їх впровадження. На рис. 1 представлені узагальнені дані поширеності та захворюваності на зоб I-III ступеня серед населення Чернігівської області, порівняно з даними по Україні, оскільки, на відміну від офіційних, саме ці критерії опосередковано можуть вказувати на наявність йододефіциту на певній території.

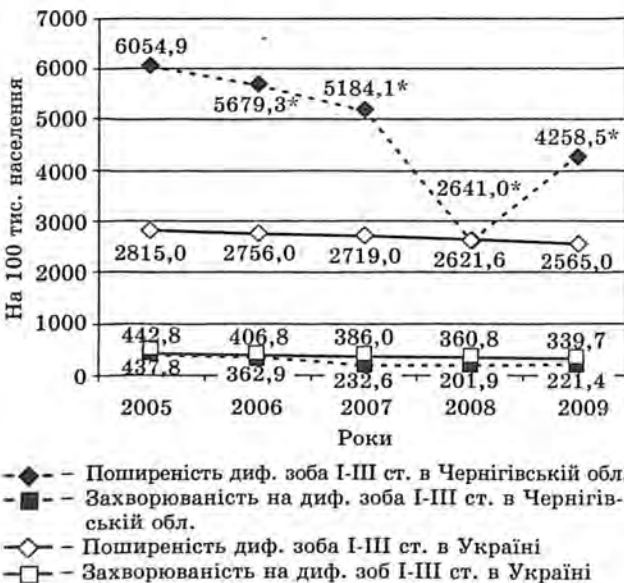


Рис. 1. Поширеність та захворюваність на дифузний зоб I-III ступеня серед населення Чернігівської області та в Україні.

Примітка: * – $P < 0,01$ порівняно з показником за попередній рік.

Важливим показником, що формує наявність патології серед населення, є щорічний приріст нових випадків хвороби, тобто захворюваність. Аналіз статистичних даних показує, що захворюваність на зоб в 15-18 разів нижча за поширеність. Динаміка захворюваності узгоджується зі змінами поширеності зоба і вказує на поступове зменшення патології. Протягом останніх 3 розглянутих років захворюваність залишалася практично стабільною: 232,55 на 100 тис. у 2007 р. та 221,4 на 100 тис. населення в 2009 р. (рис. 1).

За даними державної статистичної звітності серед дитячого населення Чернігівської області (віком 0-14 років) протягом розглянутих років спостерігалось зниження поширеності дифуз-

ного зоба I ступеня в 2 рази: у 2005 р. цей показник становив 17 005,04 на 100 тис. населення, у 2009 р. – 7987,9 на 100 тис. дитячого населення. Поширеність дифузного зоба II-III ступеня також знизилася з 662,05 на 100 тис. у 2005 р. до 311,6 на 100 тис. у 2009 р.

Узагальнені дані про поширеність дифузного зоба I-III ступеня у дітей Чернігівської області порівняно з даними в Україні представлені на рис. 2.

Як видно з наведених даних, поширеність дифузного зоба I-III ступеня серед дитячого населення Чернігівської області віком 0-14 років знизилася з 17 655,97 на 100 тис. у 2005 р. до 8299,5 на 100 тис. у 2009 р. за рахунок зниження поширеності як дифузного зоба I ступеня, так і зоба II-III ступеня, хоча захворюваність на дифузний зоб I-III ступеня за останні три розглянуті роки мала тенденцію до зростання: з 907,24 на 100 тис. у 2007 р. до 943,93 на 100 тис. дитячого населення у 2009 р. (рис. 2).

Аналіз даних офіційної статистики показав, що поширеність дифузного зоба серед дітей Чернігівської області за останні 5 років перевищувала 5 %-ний епідемічний бар'єр. Розповсюдженість дифузного зоба в 2005 р. становила 17,6 %, потім спостерігалось поступове її зниження, і в 2009 р. дифузний зоб був виявлений у 8,3 % дітей. Цей показник може виявитися ще вищим, оскільки дані офіційної статистики обчислюються на чисельність всього дитячого населення області віком 0-14 років, а 5 %-ний критерій ВООЗ відображає частоту випадків зоба у дітей 6-12 років. Наведені дані офіційної статистики можуть свідчити про наявність дефіциту йоду в Чернігівській області.

Для перевірки цього припущення і кількісної оцінки ступеня йодною недостатності були проведені подальші епідеміологічні дослідження. За даними пальпації 571 дитини, дифузний зоб виявлений у 24,7 % обстежених.

Для оцінки розповсюдженості дифузного зоба в умовах слабого йодного дефіциту, коли збільшення об'єму щитоподібної залози незначне, ультразвуковий метод дослідження є кращим, ніж пальпація [18]. Результати визначення об'єму щитоподібної залози в залежності від віку та статі, визначеного за допомогою ультрасонографії, наведені в табл. 1.

Звертає на себе увагу високий показник стандартного відхилення, що свідчить про значну дисперсію даних за рахунок великого об'єму щитоподібної залози обстежених дітей. Наявність випадків значного збільшення об'єму щитоподібної залози підтверджують і високі значення 97-го перцентилля, що, за критеріями ВООЗ, є маркером наявності ендемічного зоба при порівнянні з даними,

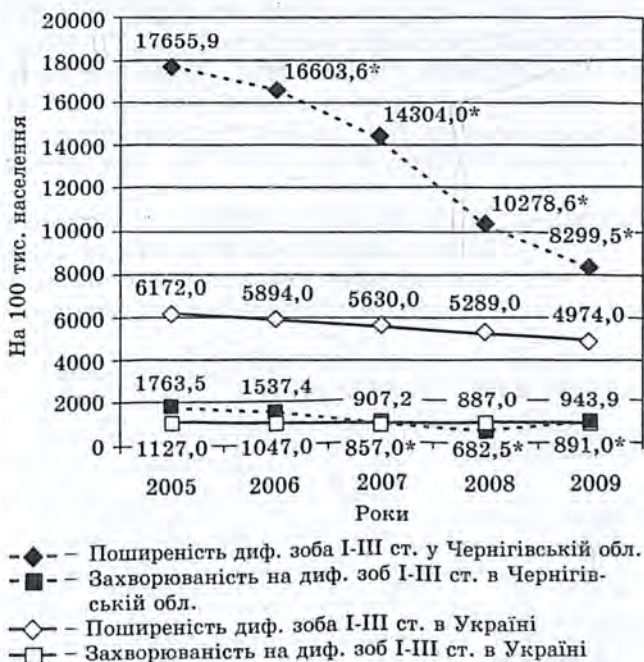


Рис. 2. Поширеність та захворюваність на дифузний зоб I-III ступеня серед дитячого населення (0-14 років) Чернігівської області та в Україні.

Примітка: * – P < 0,01 порівняно з показником за попередній рік.

Таблиця 1. Об'єм щитоподібної залози (мл³) школярів в залежності від віку та статі

Вік, років	Хлопчики					Дівчата				
	n	M±m	СВ	97 процентиль	Частота зоба (%) (МОЗУ)	n	M±m	СВ	97 процентиль	Частота зоба (%) (МОЗУ)
6	16	4,1±0,2	0,98	5,80	73,3	17	4,0±0,2	1,05	6,13	62,5
7	54	4,6±0,2	1,25	8,13	69,8	46	4,5±0,2	1,23	7,587	47,8
8	59	4,9±0,2	1,37	7,70	57,6	60	5,3±0,2	1,5	9,488	55,0
9	54	5,6±0,2	1,22	7,67	64,8	58	5,4±0,2	1,6	8,981	34,5
10	54	5,6±0,1	1,14	8,23	42,6	50	5,9±0,2	1,53	9,511	20,0
11	22	6,6±0,4	2,07	13,51	72,7	35	5,8±0,3	1,75	10,54	20,0
12	15	7,2±0,6	2,25	10,55	46,7	19	6,4±0,4	1,79	9,71	15,8
13	9	8,5±0,9	2,59	12,44	55,6	3	8,2±1,5	2,60	11,02	33,3

Примітка: СВ – стандартне відхилення; МОЗУ – за нормативами МОЗ України.

отриманими у дітей із місцевості з нормальним йодним забезпеченням [17]. Для визначення ступеня збільшення щитоподібної залози при проведенні ультрасонографії використовували три нормативи: нормативи за площею поверхні тіла (ППТ) і статтю згідно з рекомендаціями МОЗ України, та більш сучасні нормативи – за ППТ і статтю та за віком і статтю, рекомендовані ВООЗ. Відповідно до нормативів за ППТ, рекомендованих МОЗ України, дифузний зоб виявлено у 48,2 % дітей (n=568), за нормативами за віком і статтю, рекомендованими ВООЗ [11], дифузний зоб виявлений у 78,4 % дітей (n=559), за нормативами ВООЗ за ППТ і статтю – у 79,7 % дітей (n=567). Було проведено дослідження кореляції тиреогегалії при УЗ оцінці за різними нормативами в порівнянні з пальпаторними дослідженнями (табл. 2).

Згідно з наведеними даними, найбільший помірний кореляційний зв'язок прослідковується між даними за нормативами ВООЗ за віком і статтю і за ППТ та даними за нормативами МОЗ України (r=0,487 та r=0,486, відповідно).

Таблиця 2. Кореляція (за коефіцієнтом Пірсона r) випадків виявлення зоба при оцінці даних пальпаторного та УЗ дослідження за різними нормативами об'єму щитоподібної залози (n=555)

Метод визначення	Статистичний показник	Пальпаторний	УЗД		
			за віком і статтю (ВООЗ)	за ППТ і статтю (ВООЗ)	за ППТ і статтю (МОЗУ)
Пальпаторний	r		0,197*	0,226*	0,212*
	P		0,001	0,001	0,001
УЗД, за віком і статтю (ВООЗ)	r	0,197*		0,591**	0,487**
	P	0,001		0,001	0,001
УЗД, за ППТ і статтю (ВООЗ)	r	0,226*	0,591**		0,486**
	P	0,001	0,001		0,001
УЗД, за ППТ і статтю (МОЗУ)	r	0,212*	0,487**	0,486**	
	P	0,001	0,001	0,001	

Примітки: * – слабка кореляція; ** – помірна кореляція (кореляційний зв'язок вважається сильним, якщо коефіцієнт кореляції, дорівнює 0,7 та більше, помірним – за коефіцієнту від 0,3 до 0,7, слабким – за коефіцієнту менше 0,3). ВООЗ – за нормативами ВООЗ; МОЗУ – за нормативами МОЗ України.

Пальпаторне виявлення зоба слабо корелює з даними, отриманими за допомогою УЗД. Між даними за нормативами ВООЗ за ППТ та віком і статтю прослідковувався помірний зв'язок ($r=0,591$), але він був найвищим серед досліджуваних нормативів. Отже, для виявлення дифузного зоба в умовах слабкого йодного дефіциту методу УЗД щитоподібної залози слід надавати перевагу порівняно з пальпаторним методом.

З метою дослідження впливу застосування йодованої солі на рівень йоду в раціоні харчування школярів було проведено анкетування всіх обстежених. Також було проаналізовано, чи використовують ті самі діти додаткові джерела йоду – морепродукти (морську рибу, морську капусту), препарати, що містять йод (йодомарин, йодбаланс, йодид-фармак), йодовмісні вітамінні комплекси.

Результати аналізу свідчать, що 52,3 % дітей вживали вдома йодовану сіль, причому постійно нею користувалися 8,4 % опитаних, інші вживали йодовану сіль епізодично. Також перевірялася наявність йодованої солі в їдальнях тих шкіл, де були проведені дослідження йодурії. Наявність йодованої солі було зафіксовано в чотирьох з 23 обстежених шкіл області. Цей факт враховувався в аналізі даних виділення йоду з сечею.

Морепродукти вживали 84,4 % опитаних дітей, але 42,9 % з них вживали морепродукти менше 1 разу на тиждень, 29,7 % – раз чи два на тиждень, кожного дня морепродукти вживали лише 1,4 % опитаних дітей. Вживання препаратів та мультівітамінів, що містять йод, також було рідкісним явищем серед дітей. З 667 дітей протягом останнього місяця 18 (2,6 %) вживали йодовмісні препарати та вітамінні комплекси, що містять йод, причому 15 вживали вітамінні комплекси, а лише 3 дитини – препарат, що містить йод. Таким чином, основним джерелом додаткового надходження йоду в організм дітей Чернігівської області слід визнати йодовану сіль.

Дослідження йодурії, аналіз результатів вибірки, розбіжність між медіаною і середнім значенням, зміщення її результатів вправо свідчили про аномальний характер вибірки, тому оптимальною для її характеристики є медіана (рис. 3).

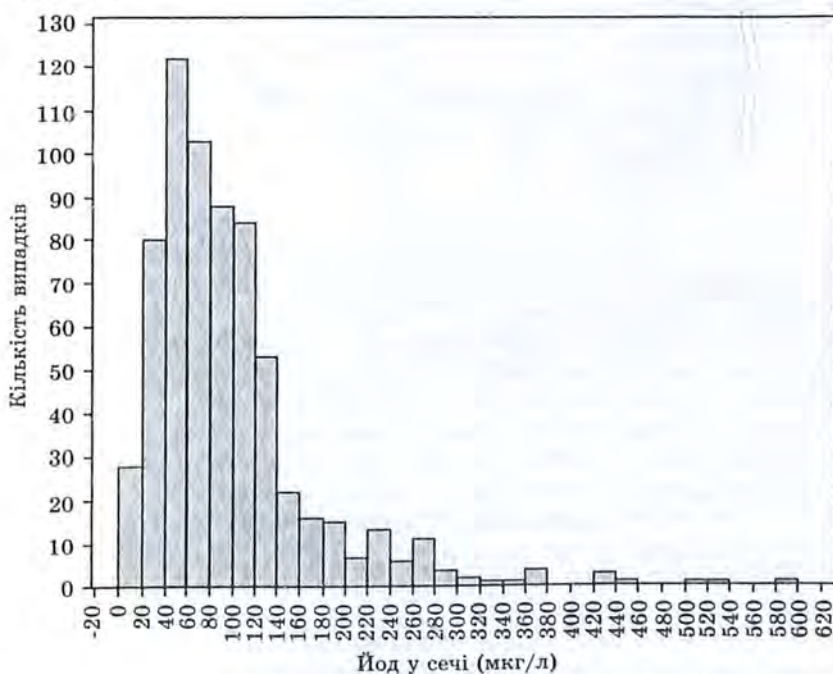


Рис. 3. Гістограма концентрації йоду в сечі дітей Чернігівської області.

У 667 дітей з усіх 22 районів Чернігівської області та м. Чернігова медіана йодурії становила 80,08 мкг/л. Медіана йодурії у хлопчиків і дівчаток практично не відрізнялася (80,71 мкг/л і 79,95 мкг/л, відповідно) (табл. 3).

Таблиця 3. Характеристика виділення йоду з сечею у школярів в залежності від статі

Група обстежених	n	Йод у сечі, мкг/л				
		мінімум	максимум	медіана	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Хлопчики	334	8,44	429,92	80,71	50,55	112,63
Дівчата	333	2,51	580,35	79,95	47,17	125,93
Діти разом	667	2,51	580,35	80,08	50,03	119,05

Кореляції між об'ємом щитоподібної залози та показниками йодурії обстежених виявлено не було ($r=-0,097$, $P=0,6$).

У більшій частини обстежених (63,12 %) спостерігалось виділення йоду з сечею нижче оптимального рівня 100–299,9 мкг/л (табл. 4). Йодурія вище 100 мкг/л спостерігалася у 34,63 % обстежених, що вказує на існування йодного дефіциту в раціоні харчування дитячого населення. Враховуючи те, що частка дитячого населення з надходженням йоду нижче оптимального становила 63,12 %, за розбіжності показників наявності дифузного зоба, визначеними за нормативами МОЗ України та ВООЗ, останні краще розкривають ситуацію із забезпеченням йодом, ніж нормативи, рекомендовані МОЗ України.

Таблиця 4. Розподіл результатів виділення йоду з сечею у дитячого населення Чернігівської області за частотою

Граничні величини виділення йоду з сечею	Частота, %
<20 мкг/л	4,2
20-49,9 мкг/л	20,69
50-99,9 мкг/л	38,23
100-199,9 мкг/л	28,48
200-299 мкг/л	6,15
300-499 мкг/л	1,65
>500 мкг/л	0,6

Таким чином, аналіз даних офіційної статистики щодо поширеності дифузного зоба у дорослого і дитячого населення Чернігівської області виявив недостатність надходження йоду. Епідеміологічні дослідження показують, що середній рівень надходження йоду в організм населення становить 80,08 мкг/л, що відповідає слабкому ступеню йододефіциту. Водночас, за даними УЗ досліджень, частота випадків зоба становила 48,2 %, що відповідає дефіциту йоду середнього ступеня тяжкості. Це можна пояснити тим фактом, що об'єм щитоподібної залози при збільшенні надходження йоду змінюється повільніше, ніж екскреція йоду з сечею, і високий відсоток дифузного зоба є наслідком виразнішого дефіциту йоду в минулому.

Така ситуація із забезпеченістю дітей Чернігівської області йодом та поширеністю тиреоїдної патології вимагає проведення профілактичних заходів. На нашу думку, оптимальним варіантом є впровадження масової йодної профілактики із застосуванням йодованої солі [19]. Для цього необхідне прийняття органами місцевої влади регіональної цільової програми з профілактики йодозалежних захворювань у населення Чернігівської області.

Висновки

1. За результатами дослідження екскреції йоду з сечею у дітей Чернігівської області виявлено легкий дефіцит йоду: медіана йодурії дорівнює 80,08 мкг/л.

2. У 28,48 % досліджуваного населення виділення йоду знаходиться на оптимальному рівні 100-199,9 мкг/л; у 63,12 % обстежених – нижче оптимального рівня.

3. Значна частота випадків зоба (від 48,2 % до 79,7 % за нормативами МОЗ України і ВООЗ, відповідно) серед обстежених дітей віком 6-13 років підтверджує наявність йододефіциту і невирішеність проблеми профілактики йодозалежних захворювань в області.

4. Результати опитування засвідчили, що тільки 8,4 % опитаних вживали вдома йодовану сіль постійно, інші – епізодично.

5. Необхідне впровадження масової йодної профілактики з використанням йодованої солі серед населення області.

Література

1. Кравченко В. І., Каракашян А. Н., Луб'янова І. П., Калачева І. П. Звіт про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів. Україна: ЮНІСЕФ, 2004. 70 с.
2. Tronko M., Kravchenko V., Fink D. et al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl accident, experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases // *Thyroid*. 2005, 15, N 11, 1291-1297.
3. Кравченко В. І., Ткачук Л. А., Турчин В. І. та ін. Споживання йодованих продуктів та стан йодної забезпеченості населення України // *Доп. НАН України*. 2005, № 10, 188-194.
4. Паньків В. І., Костицька І. О., Гаврилюк В. М., та ін. Вплив йодної недостатності різного ступеня тяжкості на інтелектуальний розвиток школярів // *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2009, 22, №5, с. 10-16.
5. Кравченко В. І., Миролюк Н. І., Турчин В. І. та ін. Динаміка йодного статусу в північних областях України, що були забруднені внаслідок Чорнобильської аварії // *Ендокринологія*. 2006, 11, № 1, 124-133.
6. Савченко П. С. Содержание йода в грунтовых водах Центрального Полесья // *Зобная болезнь (сб. кратких научных работ, т.2)*. Киев: Гос. мед. изд-во УССР, 1959, 289-290.
7. World Summit for Children – Mid Decade Goal: Iodine Deficiency Disorders. UNICEF–WHO Joint Committee on Health Policy. Geneva, United Nations Children's Fund, World Health Organization, 1994 (JCHPSS/94/2.7).
8. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem / M. Andersson (ed.). UNICEF, 2007. 70 p.
9. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva, WHO, 1996 (WHO/NUT/96.13). 10 p.
10. Brunn J., Blocjk U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels real-time-sonographie // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1981, 106, 1338-1340.
11. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Molinari L. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodinesufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 231-237.
12. Sandell E. B., Kolthoff I. M. Micro determination of iodine by a catalytic method // *Microchemica Acta*. 1937, 1, 9-25.
13. Dunn J. T., Grutchfield H. E., Gutekunst R., Dunn A. D. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, Netherlands, 1993. 71 p.
14. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2009 рік // [упорядкув. А. М. Кваченюк]. – К.: 2010. 32 с.
15. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. Под ред. В. П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 144 с.
16. Румянцев О. П., Саенко В. А., Румянцева У. В. Статистические методы анализа в клинической практике // *Пробл. ендокринолог.* 2009, 55, № 5, с. 49-55.

17. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva, WHO, 2007. 97 p.
18. Zimmermann M., Saad A., Hess S et al. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency // *Eur. J. Endocr.* 2000, 143, 727-731.
19. Осадців О. І., Кравченко В. І., Стельмах О. М., Турчин В. І. Ефективність масової йодної профілактики у дітей Чернігівської області йодованою сіллю з різною концентрацією йоду // *Ендокринологія*. 2009, 14, № 2, 194-200.

Изучение дефицита йода в Черниговской области и пути внедрения массовой йодной профилактики

В. И. Кравченко, О. И. Осадцев, В. В. Марков

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Изучена йодная обеспеченность населения во всех районах Черниговской области. Проведен анализ данных официальной статистики заболеваний щитовидной железы среди населения области, обследовано ее состояние (пальпаторно и с помощью ультразвукового исследования) и экскреция йода с мочой у 667 детей в возрасте 6-13 лет. Данные официальной статистики показали значительно более высокий, чем в целом в Украине, уровень распространенности диффузного эутиреоидного зоба в Черниговской области, а также наличие зобной эндемии, обусловленной йододефицитом. В эпидемиологических исследованиях обнаружен высокий уровень частоты случаев зоба у детей. Согласно нормативам, утвержденным Министерством здравоохранения Украины, процент диффузного зоба среди детей составлял 48,2 %, что превышало официальные данные в 7-10 раз. В соответствии с данными опроса только 8,4 % обследованных употребляли йодированную соль. Показана необходимость проведения йодной профилактики в области, поскольку у детей Черниговской области медиана йодурии равна 80,08 мкг/л и регистрируется высокая частота зоба. Рекомендовано внедрение массовой йодной профилактики с использованием йодированной соли.

Ключевые слова: дети, йодный дефицит, диффузный зоб, медиана йодурии, массовая йодная профилактика.

Study of iodine deficiency in Chernigiv region and ways of introduction of mass iodine prophylaxis

V. I. Kravchenko, O. I. Osadtsiv, V. V. Markov

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

The authors have studied iodine status of the population of all districts of Chernigiv region. An analysis has been conducted, of official statistics regarding thyroid diseases among the population of the region, thyroid status was assessed by palpation and ultrasound investigation, and urinary iodine excretion was determined in 667 children aged 6 to 13 years. Official statistics has shown a much higher – compared to the whole of Ukraine – prevalence rate of diffuse euthyroid goiter in Chernigiv region, as well as the presence of goiter endemia due to iodine deficiency. Epidemiology studies have shown a high level of goiter incidence among children. The percentage of diffuse goiter among children was 48.2 %, which exceeded official data by 7 to 10 times, based on the norms approved by the Ministry of Public Health of Ukraine. According to the results of a questioning, only 8.4 % of study subjects consumed iodized salt. The authors demonstrate the necessity of iodine prophylaxis performance in the region due to the presence in children of an ioduria median of 80.08 mcg/L and a high goiter incidence reported. Introduction of mass iodine prophylaxis using iodized salt is recommended.

Key words: children, iodine deficiency, diffuse goiter, ioduria median, mass iodine prophylaxis.

(Надійшла 14.03.2011)

ОЦІНКА СТАНУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СУДИН У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

С. Т. Зубкова*, О. В. Булат, О. Ю. Михайленко

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Досліджено стан ендотеліальної функції судин гомілок у 40 хворих на гіпотиреоз (середній вік – 52,0±5,6 років) у поєднанні з артеріальною гіпертензією першого і другого ступеня методом оклюзійної венозної плетизмографії (ОКВП) за допомогою електроміоплетизмоаналізатора ЕМПА-201, що дозволяє охарактеризувати стан судин резистивного і смісного типу. Визначення динаміки величин об'ємної швидкості артеріального кровотоку проводилось у стані спокою та після ішемічної проби (3 хвилини) з обчисленням показника ступеня розширення артерійних судин, що відображує спроможність судин до розтягнутості, та показників венозної ємності і швидкості спорожнення вен. Виявили зміни показників ОКВП різного ступеня виразності, що дозволило класифікувати їх як початкові (субклінічні, 1 стадія) чи маніфестні (2-3 стадії). Субклінічні зміни судин спостерігались у хворих на гіпотиреоз без артеріальної гіпертензії і виявлялись лише після проведення ішемічної проби. У пацієнтів з гіпотиреозом в поєднанні з артеріальною гіпертензією діагностувались маніфестні зміни показників стану судин, що характеризують артеріальний і венозний кровообіг як у спокою, так і після проведення механічного стимулювання.

Ключові слова: ендотеліальна функція периферичних судин, щитовидна залоза, гіпотиреоз, артеріальна гіпертензія.

Відомо, що порушення функціонального стану щитовидної залози (ЩЗ) здатні суттєво дезорганізувати стан серцево-судинної системи, впливаючи на метаболічний та енергетичний обмін, нейрогуморальну і гемодинамічну регуляцію. Недостатність тиреоїдних гормонів супроводжується накопиченням гіалуринової і хондроїтинсірчаної кислот та глікопротеїну муцину, який викликає набряк тканин, зниженням метаболізму вуглеводів і ліпідів, що сприяє підвищенню їх концентрації в крові, і зрештою призводить до ендотеліальної дисфункції внаслідок змін метаболізму в судинах та їх функціональної активності [1-7].

Порушення в системі кровообігу можуть бути викликані змінами судинного тону завдяки розвитку ендотеліальної дисфункції судин. Остання є результатом порушення синтезу біологічно активних субстанцій, які реалізують вазодилатуючу та вазоконстрикторну дію. Зміни їх співвідношення з превалюванням вазоконстрикторних ефектів та порушенням розширювальної здатності ендотелію стимулюють проліферацію клітин судин, що сприяє розвитку фіброзу і порушує адаптаційні механізми судин [6-8].

Визначення стану ендотелію судин у пацієнтів із захворюваннями ЩЗ з порушенням її функціонального стану має важливе значення, оскільки його зміни призводять до розвитку артеріальної і легеневої гіпертензії, атеросклеротичного ураження судин тощо, і може використовуватись для прогнозування розвитку та перебігу серцево-судинних ускладнень у процесі лікування цих захворювань [4, 9, 11, 12].

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

Принцип клінічної оцінки вазорегулюючої функції судинного ендотелію базується на вимірюванні дії ендотеліозалежного стимулу (фармакологічного чи механічного) на діаметр судин або на кровопотік. Дія стимулів вивчається за допомогою ангиографії, ультразвукового дослідження судин та оклюзійної плетизмографії [8, 10].

Найчастіше діагностика ендотеліальної дисфункції судин у хворих на серцево-судинну патологію базується на неінвазивному доплерографічному дослідженні судин плечової артерії за оцінкою вазодилатуючих реакцій при проведенні функціональних проб [13-15]. Проте цей метод діагностики у представлених варіантах виконання не дозволяє одержувати інформацію про стан різних ланок судинного русла і, крім того, оцінюється стан ендотеліальної функції лише плечової артерії, тоді як раніше і найчастіше атеросклеротичні зміни формуються саме у судинах серця, мозку і нижніх кінцівок. Отже, розробка і впровадження у клінічну практику методів діагностики ендотеліальної дисфункції судин саме на стадії доклінічних проявів є актуальним.

У зв'язку із зазначеним вище, мета роботи полягала у з'ясуванні можливостей оклюзійної венозної плетизмографії (ОКВП) щодо оцінки ендотеліальної функції периферичних судин при захворюваннях ЩЗ зі зниженням її функціонального стану, асоційованих з артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріали і методи

Оцінку стану судин гомілок резистивного і емнісного типів методом ОКВП було проведено 40 хворим на гіпотиреоз, з них 37 жінок і 3 чоловіки, у віці від 35 до 60 років (середній вік – $52,0 \pm 5,6$ років), що приймали замісну терапію левотироксином у дозі від 100 до 150 мкг, та 10 здоровим особам відповідного віку. Гіпотиреоз був у стані субкомпенсації, у 12 з 39 пацієнтів він спостерігався на тлі автоімунного тиреоїдиту, у 28 осіб – розвинувся після тиреоїдектомії з приводу дифузного токсичного чи багатовузлового зоба. При аналізі показників ОКВП серед обстежених були виділені 3 групи хворих в залежності від наявності АГ різного ступеня, що є показником тяжкості змін стану судин: до 1-ї групи увійшли 20 хворих з нормальним артеріальним тиском, 2-а група – хворі на гіпотиреоз, ускладнений АГ 2 стадії ($n=12$), 3 група хворих – з асоційованою АГ 3-ї стадії та ішемічною хворобою серця ($n=8$). ОКВП, яка дозволяє оцінити стан ендотеліальної функції периферичних судин емнісного і резистивного типів, проводили на ділянці гомілок за допомогою електроміоплетизмоаналізатора ЕМПА-201. Для визначення стану судин резистивного типу аналізували наступні параметри: об'ємну швидкість артеріального кровопотоку у спокої (АК) та після 3-хвилинної ішемічної проби (МАК), їх співвідношення (МАК/АК), яке характеризує ступінь розширення артеріальних судин і резерв розтягненості артерій; t – час появи максимального артеріального кровопотоку (характеризує стан артеріол); $МАК/t$ – інтенсивність приросту кровопотоку. Стан емнісного русла оцінювали за показниками венозної емності (ВЕ, характеризує розтягненість вен) та швидкості спорожнення вен (ШСВ, показник скоротливості вен). Показники розраховували за загальноприйнятою методикою [16]. При їх змінах по відношенню до нормальних величин встановлювали наявність зниження судинної реактивності, що свідчило про ендотеліальну дисфункцію судин.

Результати та їх обговорення

У периферичній гемодинаміці хворих на гіпотиреоз, дослідженій за допомогою ОКВП, виявлено зміни, ступінь виразності яких залежав від наявності чи відсутності АГ.

Параметри показників, що визначались, у хворих на гіпотиреоз в залежності від стадії АГ наведені в таблиці та в прикладах за даними історій хвороб.

Аналізуючи величини показників ОКВП, у пацієнтів 1 групи без АГ ми виявили зміни тільки двох з них – t і $МАК/t$, одержаних після проведення ішемічної проби, які вказували на подовження часу появи максимального артеріального кровопотоку з одночасним зниженням інтенсивності приросту кровопотоку (зафіксовано зміни спроможності до вазодилатації). Це може бути свідченням зниження судинної реактивності, тобто адаптаційно-приспосувальних реакцій. Зміни показників, які виявлялись на тлі проведення функціональної проби, можна класифікувати як початкові (субклінічні) або латентні (1 стадія), і пов'язати їх зі змінами артеріол, про що свідчило зростання величини t . Початкове порушення структури артеріальних стінок може спричиняти зменшення чутливості судинних рецепторів, і, як наслідок, недостатню відповідь артеріол на вплив недоокислених продуктів метаболізму, які утворюються при проведенні ішемічної проби. Встановлено, що ендотеліальна дисфункція є першою ключовою ланкою судинних захворювань на стадії дії факторів ризику. Різні патофізіологічні стимули індукують патологічні зміни ендотеліальної функції судин ще за відсутності потовщення інтими і клінічно явного атеросклерозу [10, 17, 18].

У хворих 2 групи крім чинників, які змінювались у пацієнтів 1-ї групи, спостерігали зниження величин артеріального кровопотоку АК, МАК, а також зменшення величин, що характеризують резерв розтягненості артерій ($МАК/АК$, $МАК/t$) та зростання показників ємнісного русла ВЕ і ШСВ. Встановлена спрямованість змін параметрів, що вивчались, вказувала на виразніше зниження судинної реактивності, пов'язане з ендотеліальною дисфункцією резистивних артеріальних судин різної величини в поєднанні зі змінами венозних судин, що відповідає вже маніфестній, другій, стадії змін.

У хворих 3 групи спостерігали прогресування змін параметрів, що характеризують артеріальну і венозну ланки кровообігу гомілкових судин. Проте водночас виявлено різноспрямованість змін параметрів ємнісного русла: ВЕ була, як і у хворих 2 групи, підвищеною, а ШСВ – знижувалась, що вказувало на суттєвіші зміни ємнісних судин (3-я маніфестна стадія змін).

Отже, в результаті застосування ОКВП виявлено порушення ендотеліальної функції судин у хворих на гіпотиреоз як з наявною супутньою АГ, так і без неї, що може призводити до зниження розширювального резерву та пропускнуої спроможності периферичних судин. Причиною метаболічних та гормональних змін, поєднаних зі зниженням функції ЩЗ, є порушення метаболізму та в'язкоеластичних характеристик судин і їх реакції на вазоактивні стимули, які відбуваються внаслідок підвищення відкладання протеїнів і ліпідів на судинній стінці та зростання кількості прозапальних клітин. Згідно з численними науковими дослідженнями, структурно-функціональні зміни судин передують атеросклерозу і серцево-судинним захворюванням, найбільш раннім маркером яких є ендотеліальна дисфункція [8, 10, 11].

Прикладом виявлених порушень потенціалу судинного ендотелію є наступні історії хвороби пацієнтів, хворих на гіпотиреоз.

Приклад 1. Хвора С., 36 років. Д-з: зоб 2 ст., автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз середньої тяжкості, метаболічна кардіоміопатія, СН 1 ступеня. Приймає замісну терапію L-тироксинам (100 мкг) протягом 7 років. При проведенні ОКВП гомілок після ішемічної проби виявлено збільшення часу появи максимального кровопотоку крові (5,20 с) та зниження величини співвідношення $МАК/t$ (3,04 мл/100 мл тк. хв/с) за незмінених величин інших параметрів, що свідчило про початкову стадію зниження спроможності артеріальних судин до розширення, тобто зниження судинної реактивності, і вказувало на ендотеліальну дисфункцію артеріальних судин гомілок, а отже на необхідність подальшого спостереження і призначення додаткової медикаментозної терапії для профілактики прогресування встановлених змін.

Таблиця. Стан ендотеліальної дисфункції судин у хворих на гіпотиреоз в залежності від величин артеріального тиску за даними ОКВП

Показники ОКВП	Здорові n=10	Група 1 n=20	Група 2 n=12	Група 3 n=8
АК, мл/100 мл тк. хв.	2,25±0,12	2,42±0,25	1,5±0,36*	0,91±0,15*
МАК, мл/100 мл тк. хв.	12,3±0,5	12,0±2,0	4,8±1,8*	4,2±0,9*
МАК/АК, відн.од.	6,10±0,52	5,3±0,36	3,0±0,75*	3,5±0,69*
t, с	3,61±0,50	5,85±0,55*	6,52±0,72*	9,44±0,65*
МАК/t, мл/100 мл тк. хв. с	4,90±0,23	2,49±0,46*	0,85±0,37*	0,42±0,23*
ВЄ, мл	2,07±0,14	2,17±0,14	2,98±0,10*	4,5±0,35*,#
ШСВ, мл/100 мл тк. хв.	49,0±4,0	45,0±6,4	59,0±3,8*	32,0±3,4*,#

Примітка: * – вірогідність різниці ($P < 0,05$) у порівнянні зі здоровими особами; # – вірогідність різниці ($P < 0,01$) у порівнянні з групою 2.

Приклад 2. Хвора Х., 45 років. Д-з: Гіпотиреоз після операції з приводу дифузного токсичного зоба, важка форма, метаболічна кардіоміопатія, АГ 2 стадії, 2 ступеня, СН 1 ступеня. Приймає замісну терапію (еутирокс, 125 мкг) протягом 5 років. При проведенні ОКВП встановлено зниження величин АК (1,58 мл/100 мл тк. хв) і МАК (4,9 мл/100 мл тк. хв), подовження t (5,10 с), зменшення показника МАК/t (0,98 мл/100 мл тк. хв/с), збільшення ВЄ (2,89 мл) і ШСВ (56,0 мл/100 мл тк. хв), що свідчило про зміни судин резистивного і емнісного типів, зниження судинної реактивності і резервних можливостей. Встановлений тип судинних порушень асоційований з наявною у хворої артеріальною гіпертензією і підтвержує в даному випадку виразніші зміни ендотеліальної функції, які можуть бути віднесені до 2 стадії змін, що потребують медикаментозної корекції і додаткових поглиблених обстежень.

Приклад 3. Хвора Д., 60 років. Д-з: гіпотиреоз (післяопераційний), важка форма, метаболічна кардіоміопатія, ІХС, АГ 3 стадії., 2 ступеня, СН 1 ступеня. Тривалість захворювання – 3 роки, замісна терапія – еутирокс, 125 мкг. При проведенні ОКВП виявлена спрямованість змін досліджуваних показників відповідала таким у хворих другої групи, за винятком зменшення величини ШСВ. Зміни показників, що вивчались, були виразнішими і дорівнювали: АК – 1,25 мл/100мл тк. хв; МАК – 4.8 мл/100мл тк. хв; МАК/АК – 3,2 мл/100мл тк. хв; t – 9,4 с; МАК/ t – 0,51 мл/100 мл тк. хв/с; ВЄ – 4,5 мл; ШСВ – 36 мл/100 мл тк. хв. Це відповідало маніфестним змінам ендотеліальної функції, що спостерігались у хворих 3-ї групи (3-я стадія змін).

Таким чином, використаний нами метод оцінки змін функціонального стану судин при захворюваннях ШЗ з порушенням її функціонального стану, що включає вимірювання об'ємної швидкості артеріального кровотоку, венозної ємності та швидкості спороження вен у спокої та після ішемічної проби з обчисленням ступеня розширення артеріальних судин, відображає спроможність судин до розтягнення. За її змін відносно референтних величин можна стверджувати про ендотеліальну дисфункцію судин, що дозволить класифікувати порушення судин резистивного і емнісного типів. Комплексна порівняльна оцінка параметрів ендотеліальної дисфункції судин, які характеризують різні ланки кровообігу, дає можливість прогнозувати її розвиток на ранньому етапі захворювання, оптимізувати тактику лікування хворих на гіпотиреоз різної важкості при призначенні замісної або супресивної терапії у післяопераційному періоді і дозволить зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, які виникають на тлі гіпотиреозу (ІХС, артеріальна гіпертензія, енцефалопатія тощо).

На спосіб визначення ендотеліальної функції судин при захворюваннях щитовидної залози отримано патент України № 55829, зареєстрований 27.12.2010.

Висновки

1. Проведення оклюзійної венозної плетизмографії на основі визначення показників стану артеріальної і венозної ланок кровообігу у спокої та після ішемічної проби дозволяє виявити у хворих на гіпотиреоз у поєднанні з артеріальною гіпертензією чи без неї порушення функціонального стану судинного ендотелію різного ступеня виразності.

2. Ступінь змін параметрів ОКВП дозволяє охарактеризувати порушення в артеріальних і венозних ланках кровообігу на різних стадіях (латентній чи маніфестній) формування патологічного процесу. Латентна (перша) стадія верифікується на основі зміни судинної реактивності тільки при проведенні ішемічної проби за показниками, що характеризують розширювальний резерв судин. При маніфестній (другій і третій) стадії виявляються поєднані зміни всіх показників стану артеріальної і венозної ланок кровообігу різного ступеня виразності не тільки після проведення функціональної проби, але і в стані спокою.

Література

1. Будевский А.В., Бурлачук В. Т., Грекова Т. И. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология // Мед. науч. и научно-метод. журнал. 2007, № 38, 85-105.
2. Варварина Г. Н., Боровков Н. Н., Шутова А. А. и соавт. Особенности артериальной гипертензии при гипотиреозе. Актуальные пробл. современной эндокринологии. СПб, 2000. 278 с.
3. Biondi B., Cooper D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // *Endocr. Rev.* 2008, 29, N 1, 76-131.
4. Зубкова С. Т., Тронько Н. Д. Сердце при эндокринных заболеваниях. Киев: Библиотека практикующего врача, 2006. 200 с.
5. Зубкова С. Т., Булат О. В. Стан серцево-судинної системи у хворих з патологією щитоподібної залози і вторинним ендокринним остеопорозом // *Ендокринологія.* 2003, 8, № 2, 199-205.
6. Петунина Н. А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы // *Международ. эндокринолог. журнал.* 2007, № 4 (10), 97-107.
7. Clanseth P., Mersebach H., Nielsen B. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine // *Clin. Endocrinol.* 2009, 70, N 6, 932 - 937.
8. Поливода С. Н., Колесник Ю. М., Черпок А. А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство. К.: Четверта хвиля, 2005. 800 с.
9. Кривенко В. И., Пахомова С. П., Федорова Е. П. Артериальная гипертензия и гипотиреоз: особенности диагностики и лечения // *Матер. Всеукр. науково-практ. конф. «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні»*, Київ, 17-19 травня 2010, 124.
10. Хьюстон. М. Сосудистая биология в клинической практике. Львов: Видавництво «Мс», 2007. 166 с.
11. Физлова И. Х., Гуранова Н. Н., Гурьянова Л. Н. и соавт. Ремоделирование сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией // *Матер. Российского нац. конгресса кардиологов.* Москва, 5-7 октября 2010, 335-336.
12. Celenmajer D., Sorensen K., Gooch V. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis // *Lancet.* 1992, 340, 1111-1115.
13. Треумова С. І. Спосіб прогнозування розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне легеневе серце. Патент на корисну модель А61В 5/02 25.07. 2007, Бюл. № 11. 2007 р.
14. Доценко Н. Я., Герасименко Л. В., Боев С. С. Особенности венозного кровотока предплечья у больных с гипертонической болезнью в зависимости от степени артериальной гипертензии // *Материалы Всеукр. науково-практ. конф. «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні»*, Київ, 17-19 травня 2010, 106.

15. VanHoutie P. M. How to assess endothelial function in human blood vessels // J. Hypertens. 1999, 17, 1047 – 1058.
16. Hackel F. Klinische Wertetätigkeit und Verlablichkeit Venenverschlub plethysmographischer parameter // Dtsch. Ges-Wessen. 1974, 42, 1981-1985.
17. Shermah D. L. Exercise and endothelial function // Coron Artery Dis. 2000, 11, 117-122.
18. Contreras F., Rivera V., Vasquez J. et al. Endothelial dysfunction in arterial hypertension // J. Hum. Hypertens. 2000, 14, Suppl. 1, 20-25.

Оценка состояния эндотелиальной функции сосудов у больных с гипотиреозом

С. Т. Зубкова, О. В. Булат, Е. Ю. Михайленко

ГУ « Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАНМ Украины », г. Киев, 04114, Украина

Проведено исследование состояния эндотелиальной функции сосудов у 40 больных с гипотиреозом (средний возраст $52,0 \pm 5,6$ лет) в сочетании с артериальной гипертензией первой и второй степени или без неё методом окклюзионной венозной плетизмографии (ОКВП) с помощью электромиоплетизмоанализатора ЕМПА-201, что позволило охарактеризовать состояние резистивных и ёмкостных сосудов. Определение динамики величин объёмной скорости артериального кровотока проводилось в покое и после ишемической пробы (3 минуты) с расчетом показателя степени расширения артериальных сосудов, который отражает способность сосудов к расширению, и показатели венозной ёмкости и скорости опорожнения вен. Выявили изменения показателей ОКВП разной степени выраженности, что позволило классифицировать их как начальные (субклинические, 1-я стадия) и манифестные (2-я или 3-я стадии). Субклинические изменения сосудов наблюдались у больных с гипотиреозом без артериальной гипертензии и определялись только после проведения ишемической пробы, манифестные – у пациентов с гипотиреозом и артериальной гипертензией и диагностировались на основе изменения показателей, которые характеризуют артериальный и венозный кровоток как в покое, так и после проведения механического стимулирования.

Ключевые слова: эндотелиальная функция периферических сосудов, щитовидная железа, гипотиреоз, артериальная гипертензия.

Assessment of vascular endothelial function in patients with hypothyroidism

S. T. Zubkova, O. V. Bulat, O. Yu. Mykhailenko

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

The state of vascular endothelial function was assessed in 40 patients with hypothyroidism (mean age $52 \pm 5,6$) associated with arterial hypertension of 1st and 2nd degrees and without it using the method of occlusive venous plethysmography (OVPG) with electromyoplethysmoanalyzer EMPA-201 that allowed to characterize the state of resistive and capacity vessels. Dynamic values of volumetric arterial blood rate were determined at rest and after ischemic test (3 minutes) with calculating index of the arterial vessel dilatation degree that reflects the vascular capacity to dilatation and indices of venous capacity and rate of venous emptying. The presence of pronounced change in indices of OVPG of different degree was revealed, that allowed to made their classification into initial (subclinical, the 1st stage) and manifested (the 2nd or the 3rd stage) ones. Subclinical vascular changes were noted in patients with hypothyroidism without arterial hypertension and were detected after ischemic test, manifested – in patients with hypothyroidism and arterial hypertension and were diagnosed on the basis of changes in indices that are characteristic for arterial and venous circulation at rest and after mechanical stimulus.

Key words: endothelial function of peripheral vessels, thyroid gland, hypothyroidism, arterial hypertension.

(Надійшла 10.02.2011)

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ В АНАМНЕЗЕ

И. Т. Говоруха*

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, 83003, Украина

Для беременных с излеченным бесплодием в анамнезе характерен дефицит хорионического гонадотропина-β, что отражает неадекватную гормональную активность трофобласта. Доказана целесообразность определения соотношения прогестерона к эстрадиолу как критерия сбалансированности гормонального влияния на миометрий во время беременности, снижение которого является достоверным прогностическим показателем угрозы прерывания беременности и должно учитываться при проведении сохраняющей терапии. У каждой 4-5 беременной с излеченным бесплодием наблюдается гиперандрогения, что обуславливает проведение ее коррекции. Выявленные гормональные нарушения в ранние сроки беременности у женщин с восстановленной репродуктивной функцией в дальнейшем способствуют нарушению гормонопродуцирующей функции плаценты.

Ключевые слова: гормоны, гестация, излеченное бесплодие.

Высокая эффективность современных методов лечения бесплодия, приводящих к восстановлению репродуктивной функции и наступлению беременности у пациенток с infertility, не гарантирует сохранения наступившей гестации и рождения здорового ребенка. Особенности течения беременности у женщин с восстановленной репродуктивной функцией обусловлены, с одной стороны, факторами бесплодия (инфекционными, эндокринными, иммунологическими), а с другой – гормонотерапией, применяемой на этапе планирования беременности [1, 2].

У женщин с излеченным бесплодием наиболее частым осложнением гестационного процесса является невынашивание беременности. Неоспоримое значение в генезе этой патологии имеют эндокринные нарушения, что может быть следствием недостаточности желтого тела в ранние сроки и гормонопродуцирующей функции плацентарного комплекса во II и III триместрах беременности [3]. Исследования, посвященные эндокринологическим аспектам беременности у женщин с излеченным бесплодием в анамнезе, немногочисленны и носят фрагментарный и противоречивый характер [4, 5].

Выяснение особенностей эндокринных изменений при беременности у этой категории пациенток позволит составить более полное представление о механизмах их влияния на формирование осложнений при беременности, в родах и перинатальные исходы, даст возможность оценить диагностическую и прогностическую значимость ряда гормональных показателей, что в свою очередь будет способствовать проведению патогенетически обоснованной терапии у этих женщин.

Цель настоящей работы заключалась в изучении характера эндокринных изменений у женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе для выяснения механизма развития осложнений беременности.

* Адреса для листування (Correspondence): Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, пр. Ілліча, 16, м. Донецьк, 83003, Україна.

Материал и методы

Под наблюдением в Донецком региональном центре охраны материнства и детства находились 398 беременных с излеченным бесплодием в анамнезе. Контрольную группу составили 48 беременных с нормальной репродуктивной функцией. Обе группы пациенток были одинаковыми по возрасту: $29,43 \pm 0,48$ лет и $29,33 \pm 1,52$ лет, соответственно.

Учитывая, что метод лечения бесплодия может оказывать влияние на характер эндокринных изменений и течение гестационного процесса, женщин разделили на подгруппы в зависимости от методик проведенного до гестации лечения. Так, у 180 женщин беременность наступила в результате консервативной терапии, главным образом, индукции овуляции и коррекции лютеиновой фазы цикла, у 76 – после оперативной лапароскопии (восстановления проходимости маточных труб, резекции яичников) и у 142 – в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в том числе, у 123 пациенток – после экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов, у 19 – в результате искусственной инсеминации спермой мужа или донора. Большинство женщин после консервативного и оперативного лечения были в возрасте до 30 лет (70,0 и 80,3 %, соответственно), а после ВРТ – старше 30 лет (65,5 %, $P < 0,05$).

Вместе с тем, следует отметить, что восстановление фертильности у пациенток не ограничивалось только перечисленными методиками. Более 80 % женщин в качестве подготовительного этапа получали курсы противоспалительной терапии, около 30 % – коррекцию инсулинорезистентности, гиперандрогении, гиперпролактинемии. Для подготовки к экстракорпоральному оплодотворению были прооперированы 18,3 % женщин. Длительность бесплодия в подгруппах пациенток, у которых беременность наступила после консервативного или оперативного лечения, не превышала четырех лет более, чем у половины из них (50,6 и 61,8 %, соответственно). У наибольшего количества женщин после ВРТ, то есть у которых ведущим был трубно-перитонеальный фактор, длительность нарушения репродуктивной функции составила 5-10 и более лет (88,0 %).

Нами изучено содержание гормонов, обеспечивающих наступление и полноценное развитие беременности, а именно: хорионического гонадотропина- β (β -ХГ), прогестерона, эстрадиола (E_2), а также гормонов плацентарного комплекса – эстриола (E_3) и плацентарного лактогена (ПЛ). Учитывая, что у значительной части пациенток с эндокринными нарушениями на этапе лечения бесплодия имела место гиперандрогения различного генеза, проведено исследование уровней гормонов, обладающих андрогенной активностью – дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС) и 17-оксипрогестерона (17-ОП), а также кортикостероида кортизола. Уровень β -ХГ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора фирмы «Алкор-Био» (Россия), содержание других гормонов – при помощи наборов для иммуноферментного анализа фирмы «DRG» (Германия).

Содержание тестостерона в крови не исследовалось, так как высокие уровни этого гормона не осложняют течения беременности и при приеме дексаметазона не снижаются [6].

У обследованных женщин вторичное нарушение фертильности наблюдалось чаще, чем первичное. Было выявлено, что в подгруппе женщин после оперативного восстановления репродуктивной функции и, особенно, после ВРТ, преобладало вторичное бесплодие (59,2 и 71,1 %, соответственно), а после консервативного лечения превалировало первичное (59,4 %).

Результаты и их обсуждение

Из 398 пациенток с нарушениями фертильности в анамнезе только у 37 (9,3 %) беременность наступила без стимуляции функции яичников, а у 361 (90,7 %) – проводилась индукция овуляции и суперовуляции с последующей поддержкой лютеиновой фазы цикла.

В оценке развития беременности в ранние сроки большую диагностическую ценность имеет определение содержания β -ХГ в сыворотке крови, который является специфическим гормоном беременности и отражает ее развитие. Этот гормон способствует сохранению функции желтого тела яичника, влияет на развитие надпочечников и гонад плода, на процессы обмена стероидов в плаценте: стимулирует продукцию прогестерона, способствует синтезу эстрогенов путем ароматизации андрогенов плодного происхождения.

Как показали наши исследования, при физиологическом течении беременности содержание β -ХГ прогрессивно возрастало с момента наступления гестации и достигало пика в сроке 7-8 недель, а затем плавно снижалось, до $74,28 \pm 1,76$ мМЕ/л в сроке 13-14 недель. В группе беременных с нарушенной в прошлом репродуктивной функцией наблюдалась подобная динамика, однако отмечалось достоверное снижение концентрации β -ХГ ($P < 0,05$) в сроке 3-4 и 5-6 недель на 28 %, в 7-8 недель – на 24 % по сравнению с контрольной группой, а, начиная с 9-10 недель, уровень гормона не отличался от такового в контроле (табл. 1).

На протяжении всего периода наблюдения в подгруппе обследованных после консервативного лечения infertility сохранялся достоверно сниженный уровень β -ХГ, особенно в эмбриональном периоде гестации. Так, в 3-4 и 5-6 недель беременности содержание этого гормона было в 1,5 раза меньше, чем при физиологическом течении беременности. У беременных после оперативного лечения бесплодия дефицит содержания β -ХГ ($P < 0,05$) наблюдался только в ранние сроки гестации. В последующем, с 7-8 недель беременности, значимых отличий уровня β -ХГ с контрольной группой не выявлено, что, по нашему мнению, связано с завершением процессов плацентации. В подгруппе женщин, у которых беременность наступила в результате применения ВРТ, содержание β -ХГ было достоверно сниженным в 1,4 раза в 3-4 недели, в 1,5 раза – в 5-6 и 7-8 недель, что можно объяснить недостаточной гормональной функцией трофобласта, обусловленной длительной десенситизацией гипофиза и аспирацией фолликулярной жидкости вместе с клетками гранулезы, приводящей к неполноценности эндометрия. Позднее появление пика β -ХГ в 9-10 недель гестации в этой подгруппе пациенток подтверждает наличие нарушений трофобласта, и, следовательно, снижение активности желтого тела, которое поддерживается и стимулируется этим гормоном. Необходимо отметить, что в начале фетального периода беременности концентрация гормона в этой группе пациенток даже несколько превышала контрольные значения на 8-15 % ($P < 0,05$), а также его содержание у женщин после консервативного и оперативного методов лечения бесплодия на 16-24 и 9-15 %, соответственно, что, по-видимому, связано с наличием многоплодных беременностей в этой подгруппе.

При физиологической беременности с ранних ее сроков и до завершения отмечено прогрессивное увеличение содержания прогестерона (табл. 1). У пациенток с излеченным бесплодием наблюдалось отсроченное повышение уровня данного гормона, причем наиболее значительные отличия зарегистрированы в 9-10 недель (на 16 %, $P < 0,05$) и с 19 по 32 неделю (на 17-20 %, $P < 0,05$).

В подгруппе беременных после консервативного лечения бесплодия на протяжении эмбрионального и в начале фетального периода содержание прогестерона было сниженным ($P < 0,05$), а с 13-й по 18-ю неделю гестации значительных различий содержания этого гормона с контролем не наблюдалось. В сроке 19-22 недели уровень прогестерона в плазме крови снова существенно уменьшался (на 17-22 %, $P < 0,05$) и лишь в сроке 33-37 недель – приблизился к физиологическим значениям. Существенных отличий в содержании прогестерона у беременных после оперативного лечения по сравнению с группой женщин с ненарушенной репродуктивной функцией не выявлено.

Таблица 1. Содержание хорионического гонадотропина, прогестерона и эстрадиола у женщин с излеченным бесплодием в анамнезе в течение беременности (M±m)

Показатель	Недели гестации	Контрольная группа (n=48)	Излеченное бесплодие (n=398)	Метод лечения бесплодия		
				консервативный (n=180)	оперативный (n=76)	ВРТ (n=142)
β-ХГ, мМЕ/л	3-4	21,22±1,23	15,37±1,42 ^к	14,51±0,92 ^к	17,48±1,09 ^{к, 1}	15,61±2,06 ^к
	5-6	85,64±1,43	61,52±2,60 ^к	58,23±1,97 ^к	80,95±1,86 ^{к, 1}	56,57±3,71 ^{к, 2}
	7-8	148,31±1,65	112,75±2,38 ^к	110,4±2,19 ^к	151,82±2,14 ¹	98,40±2,87 ^{к, 1, 2}
	9-10	96,53±1,69	97,15±1,74	84,16±1,78 ^к	100,63±1,93 ¹	110,82±1,79 ^{к, 1, 2}
	11-12	84,46±1,47	85,35±1,84	78,22±1,83 ^к	82,21±1,84	96,20±1,99 ^{к, 1, 2}
	13-14	74,28±1,76	72,97±1,78	67,42±1,58 ^к	72,70±1,73 ¹	80,52±2,17 ^{к, 1, 2}
Прогестерон, нмоль/л	3-4	85,02±4,54	83,42±4,93	70,44±4,16 ^к	77,73±5,92	101,63±5,35 ^{к, 1, 2}
	5-6	105,49±5,53	103,62±7,63	84,67±7,63 ^к	102,71±8,25	125,97±7,89 ^{к, 1, 2}
	7-8	111,37±7,32	96,06±6,18	89,53±5,90 ^к	108,26±6,59 ¹	98,49±7,15
	9-10	120,52±6,25	101,49±6,52 ^к	104,45±4,16 ^к	121,80±7,63 ¹	90,48±8,87 ^{к, 2}
	11-12	136,74±5,49	122,03±6,94	119,37±6,25 ^к	140,19±6,25 ¹	118,27±8,24 ²
	13-14	155,47±4,86	143,47±7,01	145,39±6,59	158,23±7,29	137,93±7,71
	15-18	185,33±11,12	167,93±13,95	165,90±15,27	181,83±10,06	167,3±14,49
	19-22	250,53±17,73	199,40±18,74 ^к	195,71±16,66 ^к	244,29±15,96 ¹	193,62±22,43 ^к
	23-28	364,00±26,04	293,88±21,93 ^к	286,96±21,51 ^к	334,86±23,60	287,62±21,34 ^к
29-32	511,84±27,41	426,36±26,44 ^к	424,73±30,19 ^к	481,29±28,11	411,20±21,97 ^{к, 2}	
33-37	667,62±38,87	626,46±36,92	608,64±32,62	664,51±35,39	640,19±41,95	
Эстрадиол, нмоль/л	3-4	0,77±0,05	2,74±0,24 ^к	1,58±0,15 ^к	1,01±0,09 ^{к, 1}	4,82±0,41 ^{к, 1, 2}
	5-6	2,68±0,16	3,65±0,26 ^к	3,21±0,17 ^к	2,90±0,20	4,56±0,39 ^{к, 1, 2}
	7-8	4,64±0,03	4,97±0,52	4,93±0,42	4,77±0,46	5,23±0,65
	9-10	7,72±0,41	7,86±0,68	7,95±0,69	7,51±0,47	8,14±0,77
	11-12	9,26±0,69	9,40±0,77	9,64±0,72	8,68±0,73	9,77±0,84
	13-14	11,39±0,78	11,56±0,83	11,7±0,84	10,79±0,82	12,11±0,83

Примечание: ^к – достоверные различия (P<0,05) по сравнению с контрольной группой; ¹ – P<0,05 по сравнению с беременными после консервативного лечения бесплодия; ² – P<0,05 между группами беременных после оперативного лечения бесплодия и ВРТ.

Обращает на себя внимание факт повышения концентрации прогестерона у беременных после ВРТ в начальном периоде беременности. Так, в 3-4 и 5-6 недель гестации этот показатель превышал контрольные значения на 19 %, что, возможно, связано с коррекцией имевшихся гормональных нарушений и назначением больших доз препаратов прогестерона. Однако уже с 7-8 недель беременности наблюдалось некоторое снижение уровня прогестерона, которое к 9-10 неделям гестации становилось достоверным (на 24 %), что, по-видимому, отражает запоздалый переход на плацентарный синтез этого гормона и является проявлением формирования плацентарной недостаточности. К 15-18 неделям беременности дефицит прогестерона уменьшился, а в 19-22 недели гестации его содержание было более чем на 20 % ($P > 0,05$) ниже контрольных цифр, оставаясь ниже нормы до 32 недель. В 33-37 недели беременности, как и в других подгруппах с излеченным бесплодием, уровень прогестерона соответствовал физиологическому уровню.

Представляют интерес данные о содержании E_2 у беременных обследованных групп (табл. 1). Так, у всех женщин с увеличением срока гестации наблюдалось отчетливое повышение содержания E_2 в крови, однако у пациенток с восстановленной репродуктивной функцией в сроке 3-4 недели отмечено его достоверное возрастание в 3,6 раза, в 5-6 недель – в 1,4 раза. В последующие сроки беременности различия между группами были незначительными.

Анализируя содержания E_2 в зависимости от метода лечения infertility, мы выявили превышение нормативных показателей в 3-4-недельный срок беременности: после оперативного лечения в 1,3 раза, после консервативного – в 2,1 раза, а после ВРТ – в 6,3 раза. В 5-6 недель гестации у беременных, подвергшихся оперативному лечению, средние уровни E_2 не отличались от контрольного ($P > 0,05$), а после восстановления репродуктивной функции консервативными методами и ВРТ гиперэстрогемия сохранялась. Начиная с 7-8 недель и в последующем, отличий содержания E_2 от нормы в подгруппах пациенток с излеченным бесплодием зарегистрировано не было.

Стимуляция овуляции и, в большей степени, суперовуляции сопровождается повышением уровня E_2 , а нарушение баланса между E_2 и прогестероном может быть одним из факторов невынашивания беременности, особенно на ранних сроках гестации. Поэтому мы решили изучить соотношение Π/E_2 . Согласно полученным нами данным, коэффициент Π/E_2 в начале эмбрионального периода был наивысшим, но если у женщин с нормальной репродуктивной функцией он был равен $105,16 \pm 6,26$, то у беременных с излеченным бесплодием в анамнезе он был сниженным в 2,3 раза ($44,82 \pm 3,01$, $P < 0,05$). С развитием беременности данный показатель существенно снижался в обеих группах, но у пациенток с излеченным бесплодием в течение всего I триместра гестации он оставался достоверно сниженным ($P < 0,05$): в 5-6 недель – в 1,5 раза; 7-8 недель – в 1,4 раза; 9-10 и 11-12 недель – в 1,3 раза, и только в начале второго триместра беременности приближался к норме ($P > 0,05$) (рис. 1).

При оценке соотношения Π/E_2 в подгруппах установлено, что наименьшие его значения были зарегистрированы среди беременных после ВРТ, у которых в 3-4 недели гестации соотношение Π/E_2 составило $27,39 \pm 1,82$, что было в 3,8 раза ниже, чем в контроле ($P < 0,05$). По нашему мнению, это связано с относительной гипопрогестеронемией и абсолютной гиперэстрогемией, характерной для индуцированных беременностей. В сроке 5-6 недель в этой подгруппе пациенток соотношение Π/E_2 существенно не изменилось ($28,24 \pm 1,87$), в то время как в контроле снизилось более чем в два раза, в результате чего различие между группами составило 1,7 раза. В последующем, несмотря на отличие между группами, разница несколько сократилась,



Рис. 1. Изменение соотношения П/Е₂ в течение беременности у женщин с излеченным бесплодием в анамнезе и ненарушенной фертильностью. * — достоверные различия (P<0,05) по сравнению с контрольной группой.

ровано достоверное снижение П/Е₂ с 3 по 8 неделю беременности, в то время как при анализе средних значений этих стероидных гормонов наблюдалось только достоверное увеличение Е₂ в сроке беременности 3-4 недели.

Далее нами было изучено содержание глюкокортикостероида кортизола, а также гормонов, обладающих андрогенным действием — ДЭАС и 17-ОП.

У всех беременных регистрировалось постепенное повышение содержания кортизола с увеличением срока гестации, причем с 7-8 недель прирост был более существенным (табл. 2).

При анализе уровня этого гормона в зависимости от метода лечения бесплодия было выявлено, что у женщин после консервативного лечения в 7-8 недель его концентрация достоверно превышала физиологические уровни на 21 %, затем в 9-10 недель гестации разница увеличилась до 31 %, а в 11-12 и 13-14 недель сократилась до 19 %. У беременных после ВРТ наблюдалась сходная с предыдущей подгруппой картина: уровень кортизола повышался с 303,2±16,56 нмоль/л в 7-8 недель до 489,3±11,04 нмоль/л в 13-14 недель, что было на 23–28 % выше нормальных значений (P<0,05). В подгруппе беременных после оперативного лечения показатели содержания кортизола были на уровне значений группы с физиологической беременностью (P>0,05) и достоверно ниже, чем у других женщин с восстановленной репродуктивной функцией.

Учитывая, что кортизол является наиболее активным глюкокортикоидом и одним из гормонов стресса, можно предположить, что одной из причин его гиперпродукции может быть постоянная тревога пациентки по поводу завершения беременности.

Содержание в крови гормонов, обладающих андрогенной активностью, ДЭАС и 17-ОП, у беременных с излеченным в прошлом бесплодием колебались в широких пределах, в связи с чем сопоставление их средних значений между группами оказалось неинформативным. Поэтому нами была проанализирована частота повышения их уровня в крови этих беременных.

Содержание ДЭАС в крови в норме у беременных контрольной группы находилось в пределах 0,4-2,2 нг/мл, 17-ОП — 2-12 нг/мл.

и в 7–8 недель составила 1,6 раза, в 9-10 и 11-12 недель — 1,5 раза и в 13-14 недель — 1,2 раза. В подгруппе пациенток после консервативного лечения бесплодия в I триместре гестации также было выявлено существенное снижение коэффициента П/Е₂, хотя и не столь выраженное, как в предыдущей подгруппе. Так, его разница с нормативными показателями в 3-4 недели беременности составила 2,0 раза, в 5-6 недель — 1,5 раза, в 7-8 и 9-10 недель — 1,4 раза и 11-12 недель — 1,3 раза, а позднее этот показатель достоверно не отличался от контроля. Интересными являются полученные данные в подгруппе беременных после оперативного лечения бесплодия, у которых было зарегистри-

Таблица 2. Содержание кортизола и гормонов плацентарного комплекса у женщин с излеченным бесплодием в анамнезе в течение беременности (M±m)

Показатель	Недели гестации	Контрольная группа (n=48)	Излеченное бесплодие (n=398)	Метод лечения бесплодия		
				консервативный (n = 180)	оперативный (n=76)	ВРТ (n=142)
Кортизол, нмоль/л	3-4	195,96±10,08	207,68±15,22	226,32±18,32	187,68±10,84	204,24±14,32
	5-6	219,32±15,52	238,84±16,67	259,44±17,80	207,00±12,08 ¹	240,12±17,84
	7-8	246,92±16,56	298,69±16,66 ^к	309,80±19,32 ^к	242,84±11,56 ¹	303,20±16,56 ^{к, 2}
	9-10	289,80±11,04	344,17±19,87 ^к	380,49±22,08 ^к	281,52±11,04 ¹	347,76±22,08 ^{к, 2}
	11-12	338,94±18,32	391,37±18,77 ^к	403,62±21,98 ^к	327,40±16,56 ¹	398,10±16,56 ^{к, 2}
	13-14	380,88±22,08	445,83±17,11 ^к	451,50±24,84 ^к	369,84±13,80 ¹	489,30±11,04 ^{к, 2}
	15-18	38,64±1,81	34,43±2,45	33,12±2,46	35,88±2,01	35,88±2,63
Плацентарный лактоген, нмоль/л	19-22	60,72±3,12	45,91±2,67 ^к	46,92±2,24 ^к	49,68±2,61 ^к	44,16±3,14 ^к
	23-28	135,24±6,84	96,74±6,56 ^к	104,88±6,56 ^к	107,64±5,04 ^к	85,56±7,32 ^{к, 1, 2}
	29-32	207,00±9,93	177,62±10,02 ^к	176,64±8,96 ^к	195,96±11,04	173,88±10,58 ^к
	33-37	245,64±12,11	220,25±14,49	223,56±13,8	229,08±13,8	218,04±15,52
Эстриол, нмоль/л	15-18	21,88±0,46	19,68±1,09	19,87±1,02	20,36±0,96	19,63±1,23
	19-22	36,25±1,12	30,46±1,90 ^к	30,31±1,89 ^к	34,95±1,49	29,12±2,15 ^{к, 2}
	23-28	66,33±3,06	56,44±3,79 ^к	56,12±3,69 ^к	63,28±4,43	54,74±3,58 ^к
	29-32	91,50±3,80	71,80±5,08 ^к	71,15±4,32 ^к	85,32±6,53	67,48±5,12 ^{к, 2}
	33-37	110,4±5,07	93,81±6,56 ^к	93,78±6,59 ^к	108,63±8,36	90,27±5,63 ^к

Примечание: ^к – достоверные различия (P<0,05) по сравнению с контрольной группой; ¹ – P<0,05 по сравнению с беременными после консервативного лечения бесплодия; ² – P<0,05 между группами беременных после оперативного лечения бесплодия и ВРТ.

У беременных с нарушениями генеративной функции в прошлом в I триместре гестации значения ДЭАС варьировали от 0,6 до 6,2 нг/мл. Повышение уровня ДЭАС наблюдалось у каждой третьей четвертой пациентки с излеченным бесплодием в анамнезе. Следует указать, что повышенный уровень ДЭАС отмечен в подгруппах после консервативного лечения и после ВРТ (у 37,8 и 29,6 % пациенток, соответственно), реже – у женщин после оперативного лечения бесплодия (7,9%, P<0,05). В дальнейшем, в сроки 13-27 недель (II триместр), концентрация этого стероида составляла от 0,5 до 3,6 нг/мл; превышение нормы в целом по группе было выявлено у 23,4 % пациенток. Наиболее часто эта разновидность гиперандрогении наблюдалась у пациенток после ВРТ – 36,6 %. После консервативного лечения таких женщин было почти в 2 раза меньше (20,0 %), а после оперативного лечения имели место лишь 5 случаев гиперпродукцииданного гормона, что составило 6,6 %. В поздние сроки гестации гипергидроэпандростеронемия

выявлялась у каждой пятой пациентки с излеченным бесплодием и носила умеренный характер (содержание ДЭАС колебалось от 0,6 до 3,1 нг/мл). По подгруппам наблюдалась тенденция, аналогичная таковой в II триместре, то есть, наибольшим количество женщин с повышенным содержанием ДЭАС было после ВРТ (39,4 %), меньшим – после консервативного (13,9 %) и оперативного (5,3 %) лечения (рис. 2).

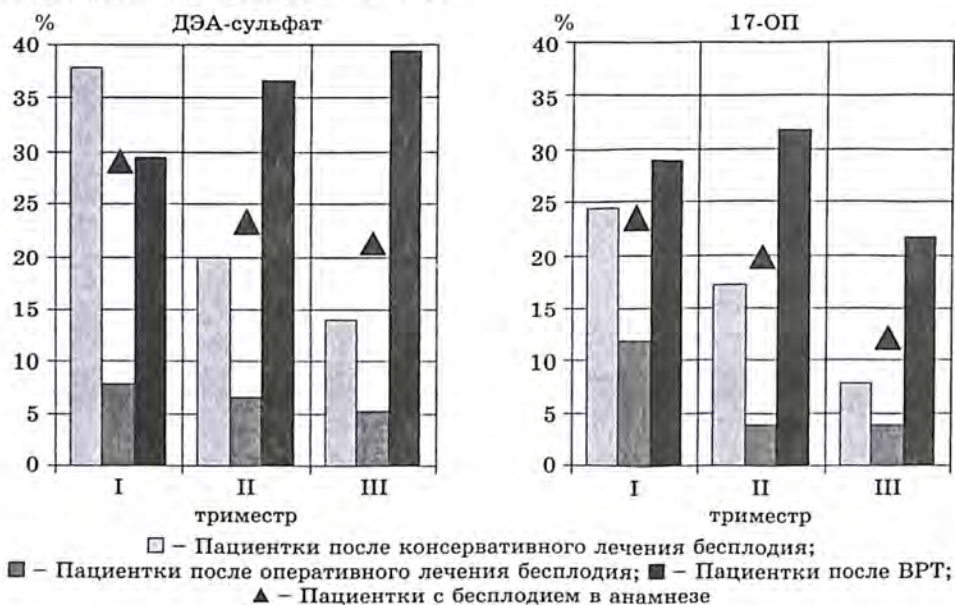


Рис. 2. Частота гиперандрогении и гипергидроксипрогестеронемии у женщин с излеченным бесплодием в анамнезе в динамике беременности

Исследование 17-ОП показало, что в эмбриональном периоде гестации у пациенток с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе его значения варьировали от 2,5 до 24,0 нг/мл, причем повышение данного показателя в I триместре гестации зарегистрировано у каждой четвертой пациентки, во II триместре – у каждой пятой, а в III триместре – их число уменьшилось и гипероксипрогестеронемия наблюдалась у каждой десятой пациентки с излеченным бесплодием.

Наибольшая частота гиперпродукции 17-ОП была отмечена в I триместре у 28,9 и 24,4 % пациенток после ВРТ и консервативной терапии, соответственно, а после оперативного лечения – более чем вдвое реже (11,8 %). Во II триместре гестации повышенное содержание 17-ОП чаще имели пациентки после ВРТ (31,7 %), беременных, которые в прошлом лечились консервативными способами, было в 1,8 раза меньше (17,2 %), а после оперативного лечения отмечено три (3,9 %) случая. В III триместре беременности (28-37 недель) превышение нормального уровня 17-ОП чаще всего также наблюдалось в подгруппе беременных после ВРТ (21,8 %), а после консервативного и оперативного лечения достоверно ($P < 0,05$) реже (у 7,8 и 3,9 % пациенток, соответственно) (рис. 2).

Оценивая содержание ПЛ у всех беременных как с нормальной репродуктивной функцией, так и с излеченным бесплодием, мы выявили его прогрессивное возрастание с максимумом в 33-37 недель гестации (табл. 2). Однако при сравнении показателей между группами, отмечено, что у пациенток с нарушениями фертильности в анамнезе, начиная с 19 недель беременности, регистрировалось его снижение ($P < 0,05$), а в 33-37 недель уровень гормона приблизился к значениям, характерным для физиологической беременности ($P > 0,05$).

При анализе данного показателя по подгруппам установлено, что в 19-22 и 23-28 недель гестации у беременных после ВРТ он был ниже ($P < 0,05$), чем в контрольной группе в 1,4 и 1,6 раза, соответственно. В подгруппе после консервативного лечения бесплодия содержание ПЛ в указанные сроки также было достоверно меньшим ($P < 0,05$). В эти же сроки гестации наблюдался дефицит содержания ПЛ у пациенток с оперативным лечением инфертильности в анамнезе ($P < 0,05$). В 29-32 недели гестации у беременных после ВРТ и после консервативного лечения бесплодия также отмечалось уменьшение его продукции ($P < 0,05$), а уже в 33-37 недель достоверных различий с контролем зарегистрировано не было ($P > 0,05$).

Исследование содержания E_3 в динамике гестации показало его значительный прирост у женщин с физиологической беременностью и аналогичную тенденцию у пациенток с излеченным бесплодием в анамнезе. Однако у последних продукция данного гормона была недостаточной, в результате чего с 19 недель и до конца беременности отмечено снижение его содержания по сравнению с нормой ($P < 0,05$).

Следует также подчеркнуть, что если у беременных после оперативного лечения бесплодия показатели уровня E_3 не отличались от контрольных, то после консервативного лечения и ВРТ, начиная с 19-22 недель гестации, наблюдалось достоверное уменьшение содержания гормона, что свидетельствовало об ухудшении состояния плацентарного комплекса и являлось ранним признаком нарушения развития плода. Наиболее значимый дефицит E_3 регистрировали в 29-32 недели беременности у пациенток после ВРТ и консервативного лечения.

У большинства беременных с восстановленной фертильностью (86,7 %) были диагностированы различные гестационные осложнения, самым частым среди которых была угроза потери беременности. Так, угрожающий аборт наблюдался в 76,4 % случаев, что значительно чаще, чем у женщин с нормальной репродуктивной функцией (6,3 %, $P < 0,05$). При этом самая высокая встречаемость этого осложнения наблюдалась в подгруппе после ВРТ (97,9 %, $P < 0,05$), реже – после консервативного лечения (74,4 %, $P < 0,05$), а наиболее низкая – после оперативного лечения (40,8 %, $P < 0,05$). Результаты клинического обследования показали, что у каждой десятой женщины с инфертильностью в прошлом угроза прерывания сопровождалась истмикцервикальной недостаточностью, которая чаще всего наблюдалась при беременности, индуцированной методом экстракорпорального оплодотворения. Это может быть объяснено сочетанным генезом бесплодия (эндокринным, воспалительным, иммунным) у этой категории женщин, а также большим числом искусственных абортов в анамнезе.

Несмотря на то, что пациенткам с бесплодием на этапе подготовки к беременности проводилось обследование и лечение, вторым по частоте осложнением, которое выявлялось у каждой третьей пациентки с излеченным бесплодием и у каждой десятой – с нормальной репродуктивной функцией (33,7 и 10,4 %, соответственно, $P < 0,05$), было обострение урогенитальных и TORCH-инфекций, причем у пациенток после ВРТ частота таких случаев была большей (43,0 %), чем после консервативного и оперативного лечения (30,0 и 25,0 %, соответственно).

Кроме того, в нашем исследовании в эти сроки гестации у каждой третьей женщины с инфертильностью наблюдалось формирование полимикробных ассоциаций, что свидетельствовало о тяжелых нарушениях влагалищного микробиотопа, в то время как в контрольной группе такие нарушения выявлялись достоверно реже (30,2 и 10,4 %, соответственно).

В последние годы большое внимание уделяется генитальной инфекции как фактору невынашивания. Можно предположить, что массивная гормо-

нотерапия, проводимая с целью сохранения беременности, способствует активации бактериальной и вирусной инфекции, которые вызывают внутриутробное заражение плода – хориоамнионит, и являются фактором, приводящим к преждевременному разрыву плодных оболочек и досрочному прерыванию беременности.

Известно, что женщины с индуцированной беременностью составляют группу риска по развитию преэклампсии. У наших пациенток преэклампсия различной степени тяжести диагностирована в 7,8 % случаев, однако достоверных различий по частоте встречаемости этого осложнения между подгруппами обследуемых не выявлено.

У каждой четвертой беременной с бесплодием в прошлом диагностировалась патология плода (задержка роста и дистресс), в то время как у женщин с ненарушенной фертильностью зарегистрирован единственный случай (2,1 %) задержки роста. Оценивая частоту данных осложнений в зависимости от метода восстановления репродукции, мы нашли, что дистресс плода наблюдается в подгруппе после ВРТ (12,7 %) более чем вдвое чаще, чем после консервативного и оперативного лечения (5,6 и 3,9 %, соответственно). Задержка роста плода также наиболее часто имела место в подгруппе после ВРТ (26,1 %). В то же время было установлено, что после консервативного лечения эти нарушения имели место в 2,1 раза чаще, чем после оперативного (16,7 % против 7,9 %, $P < 0,05$). Распространенность этого осложнения беременности, прежде всего, связана с наличием многоплодия, которое наблюдается у этого контингента беременных.

При анализе исходов беременности установлено, что у 96 из 398 пациенток с излеченным бесплодием, что составило 24,1 %, беременность прервалась, причем у женщин после ВРТ такой исход зарегистрирован в 1,9 и 2,8 раз чаще, чем после консервативного и оперативного лечения, соответственно. Самым распространенным видом прерывания был самопроизвольный аборт, имевший место в 18,3 % случаев, который также наиболее часто происходил у женщин после ВРТ (26,1 %), чем после других видов восстановления фертильности – в 1,6 и 2,8 раза, соответственно. Случаи замершей беременности зарегистрированы в 5,8 % случаев и преобладали среди пациенток после ВРТ. Роды произошли у 86,8 % женщин после оперативного лечения бесплодия, у 81,1 % – после консервативного и еще реже – после ВРТ (63,4 %, $P < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование указывает, что характер эндокринных изменений при беременности у женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе зависит как от вида бесплодия, так и от методов его лечения, и влияет на течение беременности и ее исход.

Выводы

1. Для беременных с излеченным бесплодием характерен дефицит β -ХГ в ранние сроки гестации, замедленные темпы его прироста и снижение пикового значения в 7-8 недель гестации, что отражает неадекватную гормональную активность трофобласта. Как следствие этого, у обследованных беременных наблюдается снижение средних уровней прогестерона, свидетельствующее о недостаточности функции желтого тела.

2. Выявлены некоторые специфические особенности динамики прогестерона у женщин обследованных групп, обусловленные влиянием различных видов лечения. В частности, у беременных после ВРТ наблюдается повышенное содержание прогестерона в ранние сроки гестации, связанное, по-видимому, с введением больших доз экзогенного прогестерона. В связи с этим содержание β -ХГ более объективно отражает течение беременности, чем содержание прогестерона.

3. У женщин с восстановленной репродуктивной функцией выявляются повышенные концентрации E_2 , особенно на фоне индуцированной беременности, что способствует формированию относительной и усугубляет абсолютную гипопрогестеронемию.

4. Доказана целесообразность определения соотношения П/ E_2 как критерия сбалансированности гормонального влияния на миометрий во время беременности, снижение которого является достоверным прогностическим показателем угрозы прерывания беременности и должно учитываться при проведении сохраняющей терапии.

5. У каждой 4-5 беременной с излеченным бесплодием наблюдается гиперандрогенемия, которая чаще регистрируется в ранние гестационные сроки, что обуславливает целесообразность проведения ее коррекции.

6. Выявленные гормональные нарушения, характерные для I триместра у женщин с восстановленной репродуктивной функцией, в дальнейшем способствуют нарушению гормонопродуцирующей функции плаценты, о чем свидетельствует достоверное снижение уровней прогестерона, ПЛ и E_3 во II и III триместрах гестации. Это может стать причиной задержки внутриутробного развития и дистресса плода.

7. Характер эндокринных изменений зависит от вида бесплодия и способа восстановления фертильности, что влияет на течение беременности и ее исход. Так, у пациенток после оперативного лечения бесплодия гормональный фон изменен в меньшей степени, чем у женщин после консервативного лечения и после ВРТ; соответственно течение и исход беременности у первых был наиболее благоприятным, чем у последних.

Литература

1. Кулаков В. И., Леонов Б. В., Кузьмичев Л. Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.: Медицинское информационное агентство. 2005, 592 с.
2. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М.: МЕДпрессинформ. 2007, 352 с.
3. Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // Журн. акуш. и женских болезней. 2004, ЛIII, Вып. 1, 37-41.
4. Безпліддя – одвічна проблема людства // Жін. лікар. 2007, 12, № 4, 4-8.
5. Ранние потери беременности – новое понимание гормональных нарушений: По материалам международной научно-практической конференции // Здоровье Украины. 2006, № 9, 2-7.
6. Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинических лекций / Под ред. В. М. Сидельниковой. М. 1999, 138 с.

Ендокринологічні аспекти вагітності у жінок з порушеннями репродуктивної функції в анамнезі

І. Т. Говоруха

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Донецьк, 83003, Україна

Для вагітних з вилікованою неплідністю в анамнезі характерний дефіцит хоріонічного гонадотропіну- β , що відображає неадекватну гормональну активність трофобласту. Доведено доцільність визначення співвідношення прогестерону до естрадіолу як критерію збалансованості гормонального впливу на міометрій під час вагітності, зниження якого є вірогідним прогностичним показником загрози переривання вагітності і повинно враховуватися при проведенні зберігаючої терапії. У кожній 4-5-ї вагітній з вилікованою неплідністю спостерігається гіперандрогенемія, що обумовлює

проведення її корекції. Виявлені гормональні порушення в ранні терміни вагітності у жінок з відновленою репродуктивною функцією в подальшому сприяють порушенню гормонопродукуючої функції плаценти.

Ключові слова: гормони, гестація, вилікована неплідність.

Endocrinological aspects of pregnancy in women with reproductive function disorders in anamnesis

I. T. Govorukha

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, 83003, Ukraine

The chorionic gonadotropin- β deficit is characteristic for pregnant women with treated infertility that reflects an inadequate hormonal trophoblast activity. The validity of progesterone/estradiol ratio as a criterium of balanced hormonal influence on the myometrium during pregnancy has been proved. A decrease in this balance is a reliable prognostic factor of spontaneous abortion as to be taking into consideration in case of tocolytic therapy. The hyperandrogenaemia occurs in each 4–5 pregnant woman with treated infertility that required its correction. Hormonal disorders in early pregnancy term in women with restored reproductive function led to disturbances in hormonal production function of placenta.

Key words: hormones, gestation, treated infertility.

(Надійшла 29.03.2010)

ДИНАМІКА КОМПОНЕНТІВ АНГІОТЕНЗИНОВОЇ І КАЛІКРЕЙН-КІНІНОВОЇ СИСТЕМ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЯ В СТРУКТУРАХ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ

Л. М. Калинська*, А. С. Єфімов

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Досліджували динаміку ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) і калікреїну в різних структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) та плазмі крові щурів в різні періоди розвитку цукрового діабету (ЦД) (через 0,5, 1, 2, 3 і 4 міс після введення стрептозоточину). В плазмі крові щурів в динаміці перебігу діабету встановлено підвищення активності АПФ, найвиразніше при ЦД тривалістю 1, 3 і 4 місяці та у щурів з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ). На відміну від плазми крові, в структурах ГГАС (гіпоталамусі, гіпокампі, гіпофізі та надниркових залозах) активність АПФ в ранні строки розвитку ЦД (0,5 і 1 місяць) знижується. В пізніші терміни розвитку ЦД у центральних структурах ГГАС встановлено підвищення активності АПФ: найвиразніше і найтриваліше підвищення відмічено в аденогіпофізі через 2, 3 і 4 міс після індукції ЦД і у щурів з ПТГ; менш виразне (до рівня активності в контролі) – в гіпокампі (у щурів з ЦД тривалістю 2 і 4 міс і з ПТГ) та в гіпоталамусі (ЦД тривалістю 3 і 4 міс і щури з ПТГ). Тенденції у змінах активності калікреїну в центральних структурах ГГАС протилежні за характером порушенням активності АПФ. Зокрема в аденогіпофізі щурів при 2-тижневому ЦД активність калікреїну підвищується, а в пізніші строки розвитку ЦД спостерігається тенденція до зниження активності калікреїну. Ефект блокатора АТ₁-рецепторів ангіотензину II у діабетичних щурів відрізняється від інтактних та залежить від тривалості його дії: при нетривалому введенні телмісартану діабетичним щурам активність АПФ в структурах ГГАС та плазмі крові підвищується, а за умов продовження дії блокатора (до 2-х тижнів) активність ферменту не відрізняється від вихідного рівня. Отже, за умов розвитку ЦД (1, 2, 3, і 4 місяці) спостерігається виразна динаміка компонентів ангіотензинової та калікреїн-кінінової систем, при цьому зміни активності центральних та периферичних ланок досліджених систем за цієї патології відбуваються на етапах утворення активних пептидів з попередників за участю АПФ та калікреїну, а також на рівні рецепції ангіотензину II.

Ключові слова: ангіотензинова система, калікреїн-кінінова система, гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальна система, стрептозоточинний діабет, ангіотензин-перетворюючий фермент, блокатори ангіотензинової системи.

У формуванні та прогресуванні цукрового діабету (ЦД) і його ускладнень беруть участь різні нейрогуморальні системи, зокрема ренін-ангіотензинова (РАС) і калікреїн-кінінова системи (ККС) [1-3]. Ангіотензин II, поряд з потужною вазоконстрикторною дією, проліферативною, прооксидантною і протромбогенною активністю, відомий як один з головних регуляторів стероїдогенезу, який бере участь у підтримці базальної секреції та реалізації

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна

стресорної відповіді гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-аденокортикальної системи (ГГАС) [4, 5, 6]. Ангіотензин II мозкового та гіпофізарного походження стимулює секрецію кортикотропіну безпосередньо в аденогіпофізі та потенціює ефект кортикотропін-релізінг фактора в гіпоталамусі [4, 5]. До нейрогуморальних систем, яким притаманна кортикотропін-релізінг активність, належить також калікреїн-кінінова система, локалізована в структурах ГГАС [7]. Відомо, що РАС і ККС – це каскад протеолітичних реакцій, які призводять до утворення вазоактивних пептидів ангіотензину II і брадикініну. Найважливішим з усіх ферментів, що зв'язують ці дві системи, є ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), а також калікреїн.

Враховуючи значні порушення функції ГГАС за ЦД [8, 9, 10], важливо і доцільно дослідити динаміку активності АПФ і калікреїну, локалізованих в структурах цієї системи, в різні строки розвитку діабету.

Отже метою роботи було: 1) вивчення динаміки активності АПФ і калікреїну в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-аденокортикальної системи щурів в різні строки розвитку діабету, а саме 0,5, 1, 2, 3 і 4 місяці, а також щурів з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ); 2) дослідження впливу одно- і двотижневого введення блокатора АТ₁-рецепторів ангіотензину II телмісартану на активність АПФ і калікреїну в тканинах діабетичних тварин.

Матеріали і методи

Експериментальні дослідження проводили на самцях щурів лінії Вістар з масою тіла 140-200 г. Цукровий діабет 1-го типу моделювали одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину («Sigma», США) в дозі 50 мг/кг маси тіла. Розвиток діабету контролювали за рівнями глюкозурії (тест-смужки, «PLIVA-Lachema», Чехія) та глікемії натще.

Тварин в дослідження брали через 0,5, 1, 2, 3, 4 місяці після введення стрептозотоцину за умов зростання рівня глюкози в крові до 16 мМ і вище. Частина діабетичних щурів отримувала перорально водну суспензію телмісартану (антагоніст АТ₁-рецепторів ангіотензину II) в дозі 10 мг/кг маси тіла. Групі щурів з діабетом тривалістю 0,5 міс телмісартан вводили протягом 1 тижня, а щурам з одномісячним діабетом – впродовж 2 тижнів.

Тваринам, у яких через 3 і 4 місяці після введення стрептозотоцину не була зафіксована глюкозурія, проводили тест для виявлення ПТГ. Для цього через шлунковий зонд щурам вводили розчин глюкози із розрахунку 2 г/кг маси тіла. Вміст глюкози в крові визначали до навантаження і через 1 та 2 години після нього. В дослід брали тварин з суттєвим збільшенням амплітуди глікемічної кривої до $13,39 \pm 1,24$ ммоль/л (при амплітуді контролю $8,90 \pm 1,02$ ммоль/л). Контролем для усіх серій експериментів слугували інтактні тварини. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. На холоді швидко вилучали гіпоталамус, аденогіпофіз, гіпокамп та надниркові залози. Із крові тварин одержували плазму.

Активність АПФ в мембранній фракції гіпоталамуса, гіпокампа, у гомогенатах аденогіпофіза і надниркових залоз та в плазмі крові визначали за допомогою флуоресцентного методу, використовуючи як субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu («Sigma», США). Активність ферменту в мозку і надниркових залозах досліджували методом, описаним Янгом і Неффом для мозку [11], і виражали в нмоль гіс-лей, який відщепився від субстрату за 1 хв інкубації в розрахунку на 1 мг білка, а також в розрахунку на 0,1 г тканини. Активність АПФ в плазмі крові визначали за методом, який був запропонований для крові людини і тварин [12]. Активність АПФ виражали в нмоль гіс-лей, який відщепився за 1 хв на 1 мл плазми крові.

Визначення активності калікреїну в гіпоталамусі і аденогіпофізі проводили за методом, який передбачає використання хромогенного субстрату Хромозим (N-Benzoyl-Pro-Phe-Arg-p-nitroanilide). Цей субстрат гідролізується калікреїном з утворенням хромофору

p-нітроаніліну. Інтенсивність забарвлення вимірювали спектрофотометрично [13]. Результати виражали у нмоль p-нітроаніліну, який відщепився за 1 хв на 0,1 г тканини або на 1 мг білка. Вміст білка визначали за Лоурі [14]. Статистичне опрацювання експериментальних даних проводили з використанням критерію t Стьюдента [15].

Результати і їх обговорення

Згідно з одержаними результатами, у щурів з ЦД терміном 1, 2, 3 і 4 місяці, а також у щурів з ПТГ спостерігалась різна динаміка активності АПФ і калікреїну в окремих структурах ГГАС – аденогіпофізі, гіпоталамусі, гіпокампі, надниркових залозах, а також в плазмі крові. В плазмі крові щурів з ЦД в динаміці його перебігу спостерігалось підвищення активності АПФ, найвиразніше через 1, 3 і 4 місяці після введення стрептозотоцину, а також в групі щурів з ПТГ (рис. 1). На відміну від плазми крові, в структурах ГГАС активність АПФ в ранні строки розвитку ЦД у щурів знижується. Через 0,5 міс після індукції у щурів стрептозотоцинового ЦД активність АПФ знижена в гіпоталамусі, гіпокампі та аденогіпофізі; в надниркових залозах змін активності АПФ не відмічено (рис. 1). Через 1 місяць після індукції ЦД активність АПФ залишалась зниженою в гіпоталамусі і гіпокампі, а також знижувалась в надниркових залозах. Слід зазначити, що в аденогіпофізі через 1 місяць після введення стрептозотоцину активність АПФ починала зростати.

Після зниження активності АПФ в ранні строки розвитку ЦД в більш пізні терміни розвитку патологічного процесу в центральних структурах ГГАС спостерігалось її підвищення: найвиразніше та найтриваліше підвищення АПФ відмічено в аденогіпофізі через 2, 3 і 4 місяці після індукції ЦД, а також у щурів з ПТГ. Меншою мірою активність АПФ зростала в гіпокампі: активність ферменту, яка була зниженою в ранні терміни ЦД (0,5 і 1 місяць), підвищувалася і досягала рівня активності в контролі. В гіпоталамусі після тривалого зниження активності АПФ (ЦД тривалістю 0,5, 1 і 2 місяці) також спостерігалось її підвищення до рівня активності в контролі. В надниркових залозах через 3 і 4 місяці після індукції ЦД спостерігалось вірогідне зниження активності АПФ як і в ранні строки розвитку діабету (1 місяць) (рис. 1).

Отже, в пізні терміни розвитку ЦД (3 і 4 місяці) підвищення активності АПФ та утворення ангіотензину II спостерігається тільки в плазмі крові та аденогіпофізі. В центральних структурах ГГАС (гіпоталамусі і гіпокампі) активність АПФ підвищується до рівня її в контролі, а в надниркових залозах – знижується. Подібна динаміка, а саме, різноспрямовані зміни активності АПФ в різних структурах ГГАС за умов розвитку діабету, ймовірно, пов'язані з особливістю спеціалізації та функціонування кожної структури ГГАС, автономністю ангіотензинових систем гіпоталамуса, аденогіпофіза і надниркових залоз та різною їх функціональною роллю. Виявлена в центральних структурах ГГАС динаміка, тобто зниження активності АПФ в ранні строки розвитку ЦД та незначне її підвищення в пізні терміни патологічного процесу в гіпоталамусі та гіпокампі, може бути одним з ефективних механізмів компенсації внутрішньоклітинних пошкоджень, що виникають в структурах мозку, та одним з важливих чинників відносно пізньої появи структурних уражень клітин мозку за умов розвитку діабету [16, 17].

Активация процесу утворення ангіотензину II в аденогіпофізі, якому притаманна кортикотропін-релізінг активність, може впливати на синтез ряду контрінсулярних гормонів, зокрема кортикотропіну та кортикостерону. Підвищення рівня кортикостероїдів і АКТГ в плазмі крові виявлено у хворих з некомпенсованим ЦД 1-го та 2-го типів [8, 18]. За умов експериментального ЦД порушується циркадіанний ритм роботи ГГАС з переважним підвищенням рівня кортикостерону в плазмі крові в години його мінімальної секреції, тобто

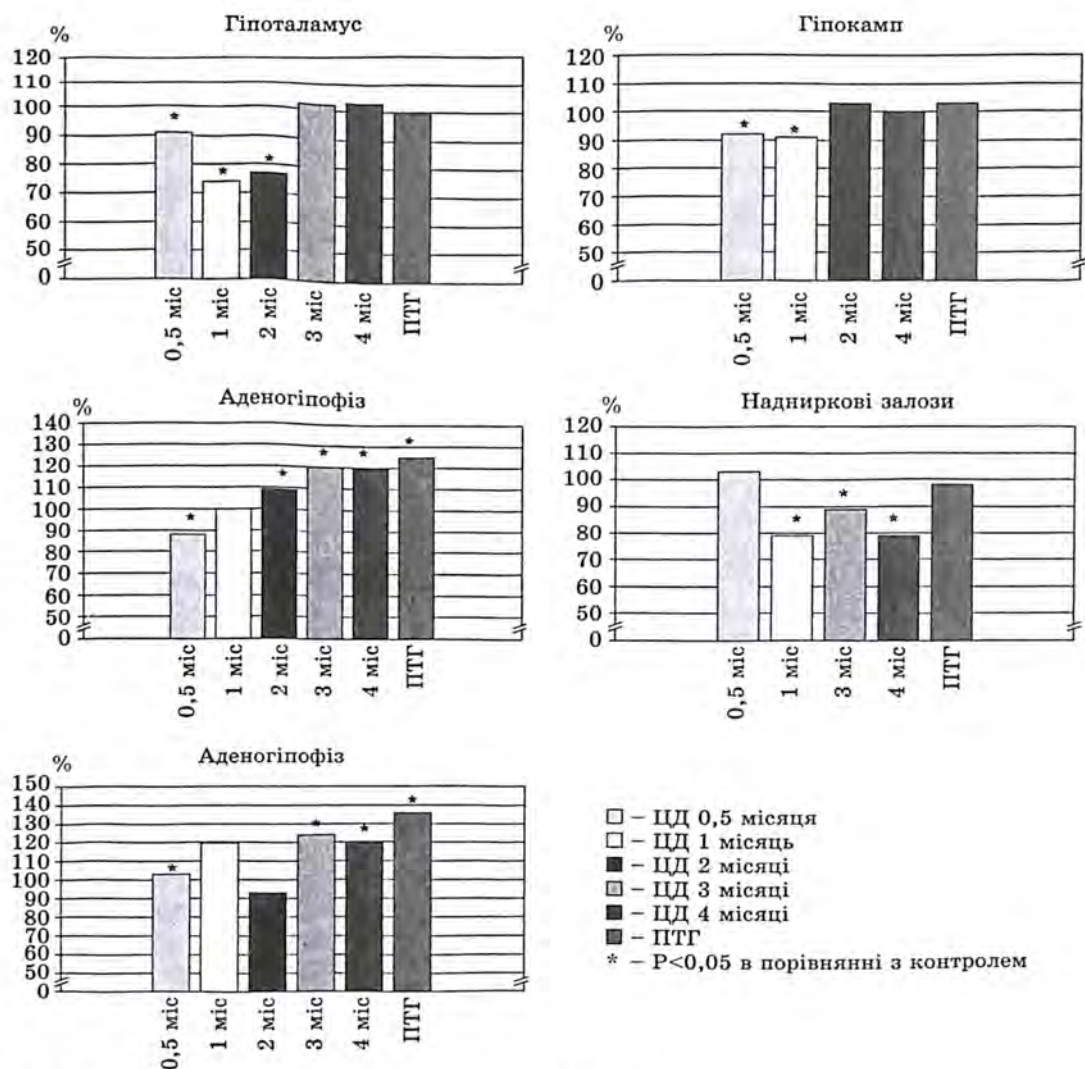


Рис. 1. Динаміка активності АПФ в структурах ГГАС та плазмі крові за умов розвитку цукрового діабету (ЦД – 0,5; 1; 2; 3 і 4 місяці та група щурів з ПТГ) (в % до контролю)

в ранні ранкові години [9, 18]. Отже підвищення активності АПФ в аденогіпофізі в пізні терміни ЦД (2, 3, 4 місяці) може бути одним з важливих чинників активації гіпофізарно-адренкортикальної системи з гіперпродукцією АКТГ і кортикостероїдів, що веде до подальшого посилення симптоматики ЦД.

На сьогодні встановлено важливу роль автокринних і паракринних механізмів регуляції секреції альдостерону в надниркових залозах [19]. На думку ряду дослідників [19, 20], основною функцією ангіотензинової системи надниркових залоз (АПФ і локально продукованого ангіотензину II) є регуляція біосинтезу альдостерону. Локальна продукція ангіотензину II за участю АПФ в клітинах клубочкової зони надниркових залоз може забезпечувати підтримку нормальної секреції альдостерону за умов, коли порушується стимуляція рецепторів циркулюючим ангіотензином. Очевидно, зниження активності АПФ в надниркових залозах при ЦД тривалістю 1, 3 і 4 міс є одним з важливих чинників розвитку гіпоальдостеронізму, який

спостерігається в клініці та експерименті, при діабеті [21, 22].

Виявлене в наших дослідженнях підвищення активності циркулюючої форми сироваткового АПФ у діабетичних щурів асоціюється з ризиком макро- і мікроангіопатій та розвитком ендотеліальної дисфункції за умов цієї патології [23, 24].

Дослідження ефекту блокатора AT_1 -рецепторів ангіотензину II показали відмінність характеру змін АПФ у діабетичних щурів в порівнянні з інтактними, а також залежність цих змін від тривалості дії телмісартану. Раніше нами було показано, що нетривале введення телмісартану (протягом 1 тижня) інтактним тваринам призводить до підвищення активності АПФ тільки в плазмі крові (в структурах ГГАС зміни активності АПФ відсутні) [25, 26]. Згідно з одержаними в нашій роботі даними, введення телмісартану діабетичним щурам протягом 1 тижня призводило до підвищення активності АПФ в гіпоталамусі, гіпокампі і аденогілофізі (рис. 2).

При тривалішому введенні телмісартану діабетичним щурам (протягом 2-х тижнів) істотних змін активності АПФ в цих тканинах не спостерігалось, і ферментативна активність залишалась зниженою в порівнянні з контролем. В плазмі крові діабетичних щурів активність АПФ після введення телмісартану протягом 1 тижня суттєво підвищувалась. За умов продовження дії блокатора до 2-х тижнів активність АПФ в плазмі крові не відрізнялась від її рівня у діабетичних тварин і залишалась підвищеною в порівнянні з контролем (рис. 2).

Подібна закономірність була виявлена нами у хворих на цукровий діабет 2 типу. Через 1,5-2 місяці прийому стабільної дози телмісартану спостерігається підвищена, порівняно з контрольною групою, активність АПФ в плазмі крові. При продовженні курсу лікування блокаторами AT_1 -рецепторів у них спостерігається нормалізація активності АПФ та рівня артеріального тиску: у 8 хворих – через 6-10 міс і у 2 хворих – через 3-4 міс [27]. На нашу думку, це відбувається внаслідок активації ангіотензином II AT_2 -рецепторів, які, як відомо, здійснюють тонічний негативний вплив на АПФ [28].

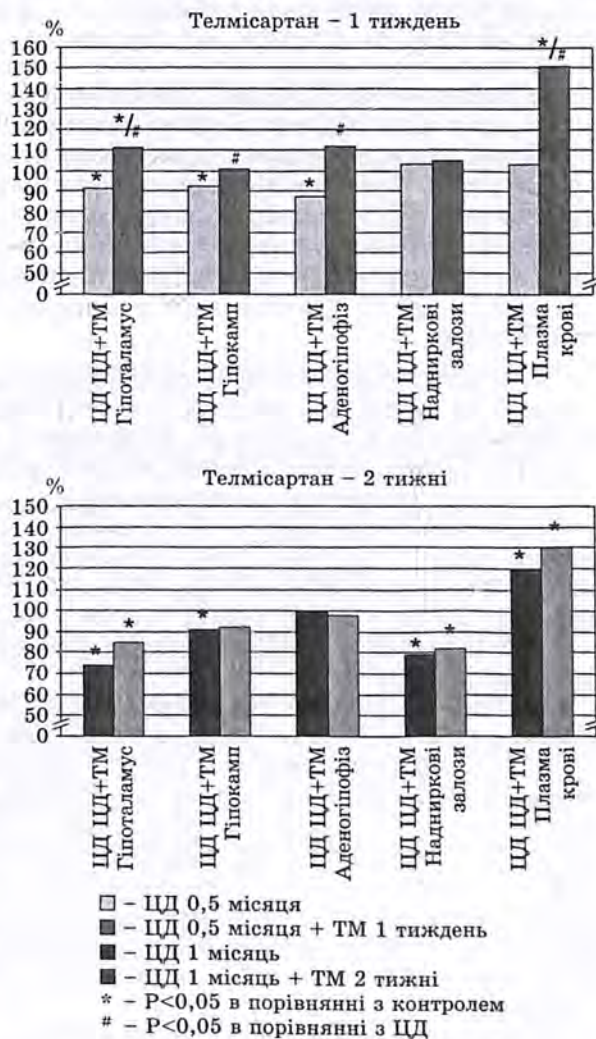


Рис. 2. Активність АПФ в структурах ГГАС та плазмі крові щурів з цукровим діабетом (ЦД) та введенням діабетичним щурам блокатора AT_1 -рецепторів ангіотензину II телмісартану (в % до контролю).

При дослідженні тканинних ККС показано, що активність калікреїну у тварин з двотижневим діабетом підвищувалась в аденогіпофізі ($27,93 \pm 1,93$ нмоль/0,1 г тканини·хв проти $22,77 \pm 1,16$ нмоль/0,1 г тканини·хв в контролі, $P < 0,05$), а у тварин із діабетом тривалістю 1 міс не відрізнялась від контролю. В пізніші терміни розвитку ЦД (3 і 4 міс) активність калікреїну в аденогіпофізі щурів мала тенденцію до зниження. На відміну від цього, в гіпоталамусі цих щурів активність калікреїну підвищувалась і становила $5,93 \pm 0,24$ нмоль/0,1 г тканини·хв при 3-х місячному терміні ЦД та $5,53 \pm 0,27$ нмоль/0,1 г тканини·хв при ЦД тривалістю 4 міс, проти $4,71 \pm 0,19$ нмоль/0,1 г тканини·хв в контролі ($P < 0,05$). Слід зауважити, що тенденції змін активності калікреїну у діабетичних тварин протилежні за характером виявленим порушенням активності АПФ.

Дослідження ефекту блокатора АТ₁-рецепторів ангіотензину II показали, що введення телмісартану діабетичним щурам протягом 1 тижня призводить до зниження активності калікреїну в аденогіпофізі до рівня її в контролі (з $27,93 \pm 1,93$ нмоль/0,1 г тканини·хв у діабетичних щурів до $22,76 \pm 1,40$ нмоль/0,1 г тканини·хв – після введення блокатора, $P < 0,05$). Триваліше введення телмісартану (протягом 2 тижнів) не впливає на активність калікреїну в аденогіпофізі діабетичних щурів.

Отже, за умов розвитку стрептозотоцинового діабету спостерігаються суттєві порушення протеолітичного процесингу ангіотензину II та брадикініну (за участю АПФ і калікреїну), а також рецепції ангіотензину II, що, очевидно, супроводжується змінами автокринно-паракринних ефектів локальних РАС і ККС в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи.

Висновки

1. Порушення активності центральних та периферичних ланок ангіотензинової та калікреїн-кінінової систем за умов стрептозотоцинового діабету відбувається на етапах утворення активних пептидів з попередників за участю АПФ та калікреїну, а також на рівні рецепції ангіотензину II.

2. Після зниження активності АПФ – ферменту синтезу ангіотензину II в центральних структурах ГГАС в ранні періоди розвитку стрептозотоцинового діабету (0,5 і 1 місяць) в пізніші строки ЦД спостерігається підвищення ферментативної активності: в аденогіпофізі через 2, 3, 4 місяці після індукції ЦД та у щурів з ПТГ, тоді як в гіпоталамусі і гіпокампі – через 3 і 4 місяці після індукції ЦД підвищення ферментативної активності незначне – до рівня її в контролі.

3. В надниркових залозах через 3 і 4 місяці після індукції ЦД, як і в ранні строки розвитку ЦД (1 місяць), спостерігається зниження активності АПФ.

4. В плазмі крові щурів з ЦД в динаміці його перебігу встановлено підвищення активності АПФ, найвиразніше через 1, 3 і 4 місяці після введення стрептозотоцину, а також в групі щурів з ПТГ.

5. Ефект блокатора АТ₁-рецепторів ангіотензину II у діабетичних щурів відрізняється від такого у інтактних та залежить від тривалості його дії: при нетривалому введенні телмісартану діабетичним щурам активність АПФ в структурах ГГАС та плазмі крові підвищується, а за умов продовження дії блокатора (до 2-х тижнів) активність ферменту не відрізняється від рівня її в контролі.

6. Зміни активності калікреїну і АПФ в центральних структурах ГГАС різноспрямовані: в гіпоталамусі щурів через 3 і 4 місяці після індукції ЦД та у щурів з ПТГ активність калікреїну підвищується. В аденогіпофізі щурів в пізні строки розвитку ЦД спостерігається тенденція до зниження активності калікреїну.

Література

1. Ефимов А. С., Маньковский Б. Н., Костюк Е. П. и др. Актуальные вопросы лечения сахарного диабета и его осложнений // Журнал АМН України. 2000, 6, № 3, 471-484.
2. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Галиева О. Р. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в профилактике и лечении сосудистых осложнений сахарного диабета // Кардиология. 2005, 11, 109-112.
3. Колесник Ю. М., Абрамов А. В. Гіпоталамічні механізми нейрогормональної регуляції стану ендокринної частини підшлункової залози // Укр. біохім. журнал. 1993, 65, № 3, 99-104.
4. Saavedra J. Brain and pituitary angiotensin // Endocr. Rev. 1992, 13, N 2, 329-380.
5. Aguilera G., Young W. S., Kiss A., Bathia A. Direct regulation of hypothalamic corticotropin releasing hormone neurons by angiotensin II // Neuroendocrinol. 1995, 61, 437-444.
6. Калинская Л. М. Роль ангиотензинов у нейроендокринній регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у нормі та патології // Ендокринологія. 2000, 5, № 2, 228-240.
7. Madedu P., Anania V., Alagna S. et al. Role of brain kalikrein-kinin system in regulation of adrenocorticotropin release // Amer. J. Physiol. 1992, 262, 3, 312-318.
8. Безверхая Т. П. Степень и частота активации разных функций коры надпочечников у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. 1978, № 6, 31-35.
9. Мазурина Н. К. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. 2007, 53, № 2, 29-34.
10. Безверха Т. П., Тронько М. Д. Локальна реактивація глюкокортикоїдів – нова терапевтична мішень чи манливе світло в кінці тунелю? // Ендокринологія. 2008, 13, № 1, 117-135.
11. Yang H., Neff N. Distribution and properties of angiotensin converting enzyme of rat brain // Neurochem. J. 1972, 19, N 10, 2443-2450.
12. Павлихина Л. В., Елисеєва Ю. Е., Позднев В. Ф., Орехович В. Н. Определение активности карбоксикаптепсина в сыворотке крови человека // Вопросы мед. химии. 1975, 21, № 1, 54-59.
13. Powers C. A. Anterior pituitary glandular kallikrein: trypsin activation and estrogen regulation // Mol. Cell. Endocrinol. 1986, 46, N 2, 163-174.
14. Lowry O., Rosebrough N., Lewis A. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951, 193, N 1, 265-275.
15. Ойвин И. А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патол. физиол. эксперим. терапия. 1960, № 4, 76-85.
16. Швыркова Н. А. Состояние центральной нервной системы при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. 1995, 41, № 2, 39-45.
17. Шестакова С. А., Степанов Р. П., Григоренко Г. А. и др. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. 2006, 52, № 5, 37-43.
18. Новиков В. И., Молотков О. В. Исследование глюкокортикоидной функции надпочечников у больных сахарным диабетом с помощью малого дексаметазонового теста // Пробл. эндокринологии. 1987, 33, № 6, 13-16.
19. Gallo-Payet N. Nouveaux concepts sur la regulation de la secretion d'aldosterone; interactions endocrines, paracrines, autocrines et neurocrines // Med. Sci. 1993, 9, N 8-9, 943-951.
20. Gupta P., Francosaens R., Mulrov P. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin and potassium-stimulated aldosterone secretion // Hypertension. 1995, 25, N 3, 443-448.
21. Azukizawa S., Kaneko M., Nakano S. et al. Angiotensin II receptor and postreceptor events in adrenal glomerulosa cells from streptozotocin-induced diabetic rats with hypoadosteronism // Endocrinology. 1991, 129, N 5, 2729-2733.

22. Корпачева-Зінич О. В., Калинська Л. М. Активність ангіотензин-перетворюючого ферменту у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від чутливості до інсуліну // Пробл. ендокрин. патології. 2009, № 3, 102-114.
23. Van Dyk D. J., Erman A., Erman T. et al. Increased serum angiotensin converting enzyme activity in type I insulin-dependent diabetes mellitus: its relation to metabolic control and diabetic complications // Europ. J. Clin. Invest. 1994, 24, N 76, 463-467.
24. Kohlstedt K., Brandes R. R., Muller-Esterl W. et al. Angiotensin-converting enzyme is involved in outside signaling in endothelial cells // Circ. Res. 2004, 94, 60-67.
25. Калинська Л. М., Єфімов А. С. Взаємодія компонентів центральної та периферичної ланок ангіотензинової системи за стрептозотоциніндукованого діабету // Патологія, 2008, 5, № 2, 54.
26. Калинська Л. М. Взаємодія регуляторних пептидів гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи на етапах їх синтезу, реценції та інактивації // Фізіол. журн. 2010, 56, № 2, 132-133.
27. Калинська Л. М., Єфімов А. С., Орленко В. Л., Гончар І. В. Динаміка активності ангіотензинперетворюючого ферменту і калікреїну в плазмі крові хворих на цукровий діабет 2 типу в процесі лікування антагоністами АТ₁-рецепторів ангіотензину II // Журнал АМН України. 2006, 12, № 4, 766-773.
28. Campbell D., Krum H., Esler M. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans // Circulation. 2005, 111, 315-320.

Динамика компонентов ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем и их взаимодействие в структурах гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы в условиях развития стрептозотоцинового диабета

Л. Н. Калининская, А. С. Ефимов

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Исследовали активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и калликреина в различных структурах гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС) и плазме крови крыс в разные сроки развития сахарного диабета (СД) (через 0,5, 1, 2, 3 и 4 мес после введения стрептозотоцина). В плазме крови крыс в динамике развития диабета установлено повышение активности АПФ, наиболее выраженное при 1-, 3- и 4-месячном СД и у крыс с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). В отличие от плазмы крови, в структурах ГГАС (гипоталамусе, гипокампе, гипофизе и надпочечниках) активность АПФ в ранние сроки развития СД у крыс (0,5 и 1 месяц) снижается. В более поздние сроки развития СД в центральных структурах ГГАС установлено повышение активности АПФ: наиболее выраженное и продолжительное повышение выявлено в аденогипофизе через 2, 3 и 4 мес после индукции СД, а также у крыс с НТГ; незначительное повышение (до уровня активности в контроле) отмечено в гипокампе (2 и 4-месячный СД и крысы с НТГ) и в гипоталамусе (3 и 4-месячный СД и крысы с НТГ). Тенденции изменений активности калликреина в центральных структурах ГГАС противоположны по характеру выявленным нарушениям активности АПФ. В частности, в аденогипофизе крыс при 2-недельном СД активность калликреина повышается, а в поздние сроки развития СД наблюдается тенденция к снижению активности калликреина. Эффект блокатора АТ₁-рецепторов ангиотензина-II у диабетических крыс отличается от такового у интактных и зависит от продолжительности его действия: при кратковременном введении телмисартана диабетическим крысам активность АПФ в структурах ГГАС и плазме крови повышается, а в условиях продолжения введения блокатора (до 2-х недель) активность фермента не отличается от исходного уровня. Таким образом, в условиях развития стрептозотоцинового диабета (1, 2, 3 и 4 месяца) наблюдается выраженная динамика компонентов ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. При этом изменения

активности центральных и периферических звеньев этих систем при диабете происходят на этапах образования активных пептидов из предшественников при участии АПФ и калликреина, а также на уровне рецепции ангиотензина II.

Ключевые слова: ангиотензиновая система, калликреин-кининовая система, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система, стрептозотоциновый диабет, ангиотензин-превращающий фермент, блокаторы ангиотензиновой системы.

Dynamics of components of angiotensin and kalikrein-kinine systems and their interaction in the structures of hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis under development of streptozotocin-induced diabetes

L. M. Kalynska, A. S. Yefimov

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

Dynamics of angiotensin-converting enzyme (ACE) and kalikrein activities was studied in different structures of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis (HPA) and rat blood plasma at different stages of diabetes mellitus (DM) development (in 0.5, 1, 2, 3 and 4 months after streptozotocin injection). In dynamics of diabetic course the increased activity of ACE was established in rat blood plasma, the most expressed one under DM of 1-3 and 4-months and in the rats with disturbed glucose tolerance (DGT). The ACE activity is decreased at early stages of rat DM development (0.5 and 1 month) in HPA structures – hypothalamus, hippocamp, hypophysis and adrenal glands in contrast to blood plasma. Increased ACE activity was established in the central HPA structures in later terms of DM development: an insignificant increase (by the level of activity in control) was noted in the hippocamp (2- and 4-month DM and in rats with DGT) and in the hypothalamus (3- and 4-month DM and in rats with DGT). The most expressed and prolonged ACE increase was noted in the adenohypophysis – in 2, 3 and 4 months after DM induced and also in rats with DGT. The tendencies to changes in kalikrein activity of central HPA structures are opposite to the disturbed ACE activity by their character. The kalikrein activity is increased in rat adenohypophysis under 2-week DM, and the tendency to decreased kalikrein activity is noted at late stages of DM development. The effect of the blocker for angiotensin II AT₁-receptors in diabetic rats differs from the intact ones and is dependent on the duration of its action: ACE activity in HPA structures and in blood plasma is increased under short telmisartan injection into diabetic rats, and under condition of continuous blocker administration (up to 2 weeks) the enzyme activity does not differ from the initial level. Thus, the expressed dynamics of changes in the components of angiotensin and kalikrein-kinin systems is noted under DM development (1, 2, 3, and 4 months); there are disturbances in the activity of the central and peripheral chains of these systems under DM at the level of active peptides formation from the precursors with ACE and kalikrein participation, and angiotensin II reception too.

Key words: angiotensin system, kalikrein-kinin system, hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis, streptozotocin diabetes, angiotensin II AT₁-receptor blocker.

(Надійшла 19.10.2010)

ГОРМОНАЛЬНІ ЗМІНИ У ДОРΟΣЛИХ ЩУРІВ, ЩО ЗАЗНАЛИ ДІЇ СТРЕСУ ТА/АБО ФІТОЕСТРОГЕНІВ ПІД ЧАС МОЛОЧНОГО ВИГОДОВУВАННЯ

Н. О. Карпенко*, О. В. Сомова, Є. М. Коренева,
Е. Є. Чистякова, Н. П. Смоленко, Н. Ф. Величко, С. С. Ричкова

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського
НАМН України», м. Харків, 61002, Україна

З метою виявлення маркерів порушення програмування репродуктивної функції досліджено вміст гормонів у дорослих тварин, які в період молочного вигодування були піддані емоційному стресу та/або фітоестрогенізації. Виявлено, що у самців щурів рівень статевих гормонів не змінюється, а підвищення рівня кортикостерону на 64 %, яке спостерігалось у стресованих тварин, нівелюється за додаткової фітоестрогенізації. Дорослі самиці щурів, піддані як стресу, так і фітоестрогенізації в підсосному періоді, характеризувалися гіперестрогенемією в дієструсі та відсутністю преовуляторного піку естрадіолу. За спільної дії чинників їх ефект модифікується. Результати дослідження свідчать, що емоційний стрес або фітоестрогенізація щурят в підсосний період призводять до порушень стероїдогенезу у статевозрілих щурів, міра виразності яких залежить від статі тварин і виду чинників.

Ключові слова: програмування репродуктивної функції, підсосний період, стрес, фітоестрогени, стероїдні гормони.

Відомо, що зміни середовища живлення плода, метаболізму та вмісту гормонів в критичні періоди онтогенезу можуть проявлятися різноманітними порушеннями в зрілому віці [1]. Вважають, що основну роль у статевій організації мозку відіграє активація естрадіолом (E_2) стероїдних рецепторів внаслідок змін процесу метилювання генів рецепторів естрогенів (RE) у преоптичній ділянці та медіобазальному гіпоталамусі впродовж онтогенезу [2]. Тому стає зрозумілим, що наявність у критичні періоди онтогенезу чинників, спроможних взаємодіяти з RE, становить загрозу нормальному програмуванню розвитку залежного від статі фенотипу особини, у тому числі, її репродуктивної функції. Такими гормонально активними складовими раціону є, зокрема, фітоестрогени (ФЕ), які зв'язуються як з α -, так і з β -RE. Надлишок ФЕ в організмі людини може виникнути з багатьох причин, а саме зі зміни «західної» дієти на азійську [3]; введення компонентів сої до рецептури продуктів харчування [4]; використання молока від корів, яких годують сіном з конюшини або люцерни [5]; вживання деяких біологічно активних домішок і фітопрепаратів; поширення вживання молочних сумішей, 25 % яких містять ізолят соєвого білка ФЕ [6]; через наявність ФЕ харчового походження в амніотичній рідині [7]. Водночас численні дані про негативний вплив неонатальної естрогенізації на репродуктивну функцію самиць та самців експериментальних тварин [8-10] не знаходять підтвердження при обстеженні підлітків, яких вигодували молочними сумішами на основі соєвого молока, за винятком змін характеристик менструального циклу [11]. Такі розбіжності, можливо, є наслідком того, що дослідниками не була врахована наявність або відсутність під час вигодування стану стресу, спроможного

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського, вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна

порушити гормональний баланс матері та нащадків і змінити характер віддалених наслідків дії ФЕ.

Доведено, що в пренатальному періоді стрес будь-якої природи викликає в організмі каскад гормональних змін, які впливають на статеву диференціацію мозку. Так, короточасний за тривалістю, але сильний за дією стресор викликає, зокрема, зростання рівня кортикостероїдів, пригнічення продукування гормонів статевими залозами. Проте реакція на «м'які» неонатальні впливи може супроводжуватись позитивними ефектами та підвищенням резистентності організму. Так, відокремлення матері від нащадків («mother separation stress») викликає зниження концентрації кортикостерону в крові нащадків і чутливості надниркових залоз до дії адренкортикотропного гормону, знижує виразність поведінкової та нейроендокринної реакції на дію різних чинників в залежності від статі особини [12, 13]. У доступній літературі ми не знайшли жодних повідомлень про наслідки дії ФЕ на тлі стресу. Це визначило мету нашої роботи, а саме: дослідження гормональних змін у дорослих щурів за умов дії під час молочного вигодовування ФЕ та/або емоційного стресу як маркерів порушення перебігу процесу програмування статевого розвитку та дозрівання репродуктивної функції.

Матеріали і методи

Інтактних вагітних самиць щурів породи Вістар за 1-2 доби до пологів розсаджували в окремі клітки і розподіляли на 6 груп: Контроль, ФЕ, E_2 , Стрес, Стрес+ФЕ, Стрес+ E_2 . Самицям групи ФЕ з 3-ї по 21-у добу лактації згодовували ФЕ (Genistein Soy Complex isoflavone-rich, SoyLife, USA, відносний вміст дайдеїну 60 %, гліцитейну 22 %, геністеїну 18 % [14]) у дозі 100 мг/кг маси тіла за «геністеїновим еквівалентом». Така доза є мінімально безпечною за показниками ембріотоксичності [15]. Самиці групи E_2 отримували з їжею 17β - E_2 у дозі 0,25 мг/кг м. т. у той же термін. У групі Стрес з 3-ї по 15-у добу життя відтворювали емоційний стрес у нащадків («mother separation stress» та «clean bedding») та матері (експозиція до запаху «чужого» самця) тривалістю 15 хв [12]. У групах Стрес+ФЕ та Стрес+ E_2 тварини зазнавали одночасного впливу стресу та відповідних сполук.

Частину щурят обох статей знеживлювали на 22 добу життя, інших підрощували до віку 6 міс і відбирали у них кров з хвостової вени. У самиць зразки крові отримували в стадіях дієструсу та проєструсу, які визначали за цитологією вагінальних мазків. У сироватці крові визначали рівень E_2 , тестостерону (Т), прогестерону (Δ_4 P) та кортикостерону (КС) імуноферментним методом, використовуючи набори Estradiol ELISA EIA-2693, Corticosterone ELISA EIA-3809 («DRG», США), СтероидИФА-тестостерон-01, СтероидИФА-прогестерон-01 («АлкорБио», Росія).

Експерименти виконували у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [16]. Отримані дані, які представлені як середнє арифметичне (\bar{x}) та його похибка ($S\bar{x}$), порівнювали з результатами групи Контроль (інтактні тварини), використовуючи критерії U Вількоксона-Манна-Вітні та Q Данна для множинних порівнянь, і вважали статистично вірогідними при $P \leq 0,05$.

Результати і їх обговорення

Найсуттєвіші відмінності результатів гормональних досліджень у піддослідних тварин відмічено для вмісту КС (табл. 1). Вони залежали як від віку, так і від статі тварин. У дорослих інтактних самців концентрація КС зменшувалась порівняно з показниками 22-денних щурів. У групі Стрес змін вмісту КС після відокремлення від матері не спостерігалось, проте віддалені наслідки стресу у статевозрілих самців проявилися зростанням концентрації гормону на 64 % порівняно з нормою. У нащадків-самців, що зазнали дії стресу та естрогенізації (незалежно від виду сполуки), на 22-у добу життя

Таблиця 1. Концентрація статевих гормонів в плазмі крові щурів-нащадків чоловічої статі ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Група	Тестостерон, нмоль/л	Естрадіол, пмоль/л	Тестостерон/естрадіол	Кортикостерон, нмоль/л	
				22 доба	дорослі
Контроль, n=8	14,25±1,08	24,1±1,9	627,6±80,4	259,0±7,3	196,5±12,3
Стрес, n=5	17,02±5,01	19,9±2,8	1003,7±380,6	246,9±7,6	321,8±5,2*
ФЕ, n=5	13,74±4,22	22,8±2,4	617,5±163,7	–	–
E ₂ , n=5	12,34±2,79	23,2±2,4	518,8±99,0	–	–
Стрес+ФЕ, n=5	13,60±1,87	23,1±3,9	521,0±86,9	295,1±5,5*	206,5±18,4
Стрес+E ₂ , n=8	9,30±0,49*	20,5±2,2	482,6±50,4	295,8±10,0*	206,5±16,3

Примітка: * – відмінність статистично вірогідна в порівнянні з показниками групи Контроль (P<0,05 за критерієм Q).

виявлявся збільшений (приблизно на 14 %) рівень КС, але у статевозрілому віці цей показник нормалізувався.

В інтактних самиць ювенільного та дорослого віку в стадії проеструсу концентрація КС була вищою, ніж у самців відповідного віку, що відповідає даним літератури [17]. Відокремлення від матері спричинило у самиць зменшення вмісту гормону як у 22-денних, так і в дорослих тварин (табл. 2). Хоча за даними Н. А. Slotten та співавт. [18] рівень КС у дорослих самиць, відокремлених від матері в ранньому віці, був вищим, ніж у самців, на нашу думку, таку розбіжність можна пояснити значно меншою тривалістю відокремлення щурят від матері в нашому експерименті. За моделювання стресу на тлі згодовування ФЕ у 22-денних самиць рівень КС зростав, але не відрізнявся від такого у контрольних дорослих тварин. При використанні природного естрогену E₂ реакція надниркових залоз у щурят не відрізнялась від норми, тоді як у дорослих тварин вміст КС був дещо нижчим, ніж у інтактних самиць, але перевищував цей показник у самців цієї ж групи. Нормалізація вмісту КС у дорослих стресованих в ранньому віці самців на тлі введення E₂ або ФЕ може вказувати на певний антистресовий ефект сполук з естрогенними властивостями щодо функціональної активності надниркових залоз.

У дорослих самців, що зазнали під час вигодовування дії стресу та/або сполук з естрогенною активністю не виявлено суттєвих відмінностей концентрацій статевих гормонів та їх співвідношення. Вияток становить зниження рівня Т в 1,5 рази у самців групи Стрес+E₂ (табл. 1).

У нащадків жіночої статі найбільші відмінності спостерігались щодо вмісту гормонів впродовж естрального циклу. Відомо, що у інтактних самиць щурів рівень E₂ в стадії проеструсу перевищує його рівень в стадії міжтїчки [19]. У нашому досліді концентрація естрогену в проеструсі зросла на 153,9 % (P<0,05, табл. 2). У самиць, що зазнали у постнатальному періоді дії стресу, рівень E₂ у фазі дієструсу був меншим за такий у контрольних самиць, а зростання концентрації гормону (на 40 %) в проеструсі не досягало рівня статистичної значущості.

Характер наслідків ранньої естрогенізації залежав від виду застосованої сполуки. Так, самиці, які зазнали у ранньому віці дії ФЕ, характеризувалися високою концентрацією E₂ в дієструсі, що перевищувала контрольні показники на 147,7 %. В проеструсі у цих самиць вміст E₂ зростав порівняно з дієструсом, але ця різниця не досягала рівня вірогідності. Таким чином, пік естрогену в проеструсі був відсутнім. За умов застосування у ранньому віці E₂ рівень естрогену в дієструсі не відрізнявся від такого в групі контролю, але вірогідного зростання рівня гормону в проеструсі не спостерігалось, як і при застосуванні ФЕ.

Таблиця 2. Концентрація статевих гормонів в плазмі крові шурів-нащадків жіночої статі ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Група	Стадія циклу	Прогестерон, нмоль/л	Естрадіол, пмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Кортикостерон, нмоль/л	
					22 доба	дорослі
Контроль, n=9	Дієструс	93,5±8,2 #	67,9±4,1	1,63±0,17	276,9±2,5	
	Проєструс	38,2±5,8 #	172,4±11,8#	2,43±0,29	316,2±1,5	
Стрес, n=7	Дієструс	65,4±6,7*	91,7±16,9	2,52±0,33*	258,7±2,8*	
	Проєструс	29,7±4,3 #	128,6±10,6*	3,25±2,05	284,0±2,3*	
ФЕ, n=6	Дієструс	71,9±8,5	168,2±8,9*	1,85±0,46	-	
	Проєструс	58,9±6,3*	180,6±16,4	1,80±0,27	-	
E ₂ , n=6	Дієструс	99,7±5,3	86,4±13,2	1,38±0,13	-	
	Проєструс	47,7±0,9 #	109,6±11,8*	1,00±0,12*	-	
Стрес+ФЕ, n=5	Дієструс	97,2±7,9	130,5±21,1*	0,93±0,16*	297,5±,6*	
	Проєструс	25,8±4,1 #	159,9±11,4	-	270,3±15,5	
Стрес+E ₂ , n=5	Дієструс	78,0±3,1	156,5±20,0*	2,17±0,07*	300,7±6,5*	
	Проєструс	56,2±23,8	232,2±19,2*, #	2,00±0,35	-	

Примітка: * - відмінність статистично вірогідна в порівнянні з показниками групи Контроль (P<0,05 за критерієм Q); # - відмінність статистично вірогідна в порівнянні з відповідними показниками в стадії дієструсу (P<0,05 за критерієм U).

При поєднаній дії стресу та сполук з естрогенною активністю самиці мали високі рівні E₂ у стадії спокою, які перевищували контрольні показники на 92 % (група Стрес+ФЕ) та 130,5 % (група Стрес+E₂). У стадії проєструсу в тварин групи Стрес+ФЕ преовладюючий пік E₂ практично був відсутнім, а в групі Стрес+E₂ реєструвалося зростання рівня естрогену в проєструсі на 48 % (P<0,05). Тобто, ФЕ та E₂ модифікують становлення репродуктивної функції в онтогенезі в залежності від наявності або відсутності стресу.

У інтактних самиць рівень Δ₄P у проєструсі був нижчим ніж у дієструсі, що узгоджується з даними літератури [7, 20]. Така ж закономірність простежувалась і у піддослідних самиць, за винятком груп ФЕ та Стрес+E₂. Крім того, самиці групи Стрес відрізнялися вірогідно меншим вмістом Δ₄P у дієструсі, що стало підґрунтям зменшення співвідношення Δ₄P/E₂. Аналогічний ефект справило надходження ФЕ або стрес у поєднанні з E₂.

В інтактних тварин рівень Т в дослідженій стадії естрального циклу не відрізнявся. За умов постнатального емоційного стресу концентрація Т в крові взагалі зростала, проте у самиць групи Стрес+ФЕ знижувалась. Слід відмітити, що через більшу концентрацію E₂ у дієструсі співвідношення Т/E₂ було меншим у самиць груп ФЕ (у 2,6 рази) та Стрес+ФЕ (у 3,1 рази).

Отримані результати співпадають із даними літератури про статеві особливості гормональних зрушень у дорослих тварин, що зазнали дії фітоестрогенів або сполук з естрогенною активністю (бісфенол А)

у ранньому віці [21, 22]. У самиць спостерігалась відносна гіперандрогенія, гіпопрогестеронемія, відмінності змін рівня естрадіолу впродовж естрального циклу та зменшення рівня КС, що могло спричинити зміни тривалості та фазової структури естрального циклу за умов неонатальної дії ФЕ [9, 10]. У самців спостерігалися лише зміни рівня КС у дорослому віці. Відсутність суттєвих змін вмісту статевих гормонів у самців можна пояснити тим, що програмуєчий вплив зростання Т у відповідний критичний період вже визначив подальший розвиток інкреторної функції сім'яників. Водночас, можливість змін у системі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози у цей період підтверджена модифікацією активності цієї системи сумісною дією стресу та естрогенів.

Висновки

1. Емоційний стрес або естрогенізація сполуками різної природи, застосовані окремо або сумісно у підсосний період, спричиняють порушення програмування регуляції стероїдогенезу у щурів, ступінь яких залежить від статі тварин та виду чинника.

2. Постнатальні маніпуляції з 3-ї до 15-ї доби підсосного періоду не призводять до порушення програмування розвитку інкреторної функції сім'яників, про що свідчить відсутність змін вмісту статевих гормонів у дорослих самців щурів. Активація адренолової функції у самців внаслідок постнатального стресування нівелюється за умов сумісної дії стресу та естрогенізації.

3. Вплив стресу та естрогенізації у підсосний період викликає дисбаланс рівня статевих гормонів у дорослих самиць, який проявляється гіперестрогенемією в дієструсі та сплюсненням преовуляторного піку естрадіолу. Стрес модифікує наслідки постнатальної естрогенізації щодо гормональної активності яєчників та надниркових залоз.

Література

1. Резников А. Г., Пишак В. П., Носенко Н. Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемия, 2004. 320 с.
2. Monje L., Varayoud J., Mucoz-de-Toro M. et al. Exposure of neonatal female rats to bisphenol A disrupts hypothalamic LHRH pre-mRNA processing and estrogen receptor alpha expression in nuclei controlling estrous cyclicity // *Reprod. Toxicol.* 2010, 15, 625-634.
3. Coward L., Barnes N., Setchell K. D. R., Barnes S. Genistein and daidzein, and their glucoside conjugate: anti-tumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets // *J. Agric. Food Chem.* 1993, 41, 1961-1967.
4. Соевый протеин 50 % (со вкусом молока) // (<http://www.china-portal.com.ua>.)
5. Шапошников А. А., Хорошевский А. Ю. Изофлавоноиды растений семейства бобовых и их биологическое действие // *Успехи совр. биол.* 2003, 1, 76-81.
6. Cao Y. A., Calafat A. M., Doerge D. R. et al. Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot study on the estrogenic activity of soy formula // *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2008, 2, 223-234.
7. Engel S. M., Levy B., Liu Z. et al. Xenobiotic phenols in early pregnancy amniotic fluid // *Reprod. Toxicol.* 2006, 21, 110-112.
8. Vollmer G., Stracke S., Wober J, Zierau O. Endocrine modulation and the fragile balance of homeostasis – an overview // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2002, 23, Suppl. 2, 37-42.
9. Cimafranca M. A., Davila J., Ekman G. C. et al. Acute and chronic effects of oral genistein administration in neonatal mice // *Biol. Reprod.* 2010, 1, 114-121.
10. Jefferson W. N., Doerge D. D., Padilla-Banks E. et al. Oral exposure to genistin, the glycosylated form of genistein, during neonatal life adversely affects the female reproductive system // *Environ. Health Perspect.* 2009, 12, 1883-1889.

11. Strom B. L., Schinnar R., Ziegler E. E. et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood // *JAMA*. 2001, 7, 807-814.
12. Desbonnet L., Garrett L., Daly E. et al. Sexually dimorphic effects of maternal separation stress on corticotrophin-releasing factor and vasopressin systems in the adult rat brain // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2008, 3-4, 259-268.
13. Rhees R. W., Lephart E. D., Eliason D. Effects of maternal separation during early postnatal development on male sexual behavior and female reproductive function // *Behav. Brain Res.* 2001, 1, 1-10.
14. Гладкова А. І., Яременко Ф. Г., Нікішина Л. Є., Кравченко С. В. Вивчення складу соєвого продукту Genistein Soy Complex хроматографічними методами // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: Матер. наук.-практ. конф. Харків, Україна, 3-4 бер. 2011 р., 29-30.
15. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Genistein (CAS No. 446-72-0) in Sprague-Dawley Rats (Feed Study) // *National Toxicol. Program*. 2008, 545, 1-240.
16. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія*. 2003, 8, № 1, 142-145.
17. Atkinson H. C., Waddell B. J. Circadian variation in basal plasma corticosterone and adrenocorticotropin in the rat: sexual dimorphism and changes across the estrous cycle // *Endocrinology*. 1997, 9, 3842-3848.
18. Slotten H. A., Kalinichev M., Hagan J. J. et al. Long-lasting changes in behavioural and neuroendocrine indices in the rat following neonatal maternal separation: gender-dependent effects // *Brain Res.* 2006, 1, 123-32.
19. Гормональная регуляция размножения у млекопитающих / Под ред. К. Остина, Р. Шюрта. М.: Мир, 1987. 305 с.
20. Lewis R. W., Brooks N., Milburn G. M. et al. The effects of the phytoestrogen genistein on the postnatal development of the rat // *Toxicol. Sci.* 2003, 1, 74-83.
21. Lamartiniere C. A., Wang J., Smith-Johnson M., Eltoum I. E. Daidzein: bioavailability, potential for reproductive toxicity, and breast cancer chemoprevention in female rats // *Toxicol. Sci.* 2002, 2, 228-38.
22. Fernández M., Bianchi M., Lux-Lantos V., Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol A alters reproductive parameters and gonadotropin releasing hormone signaling in female rats // *Environ. Health Perspect.* 2009, 5, 757-762.

Гормональные изменения у взрослых крыс, подвергшихся действию стресса и/или фитоэстрогенов во время молочного вскармливания

Н. А. Карпенко, Е. В. Сомова, Е. М. Коренева, Э. Е. Чистякова,
Н. П. Смоленко, Н. Ф. Величко, С. С. Рычкова

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, 61002, Украина

С целью выявления маркеров нарушения программирования репродуктивной функции исследовано содержание гормонов у взрослых животных, которые в период молочного вскармливания подвергались эмоциональному стрессу и/или фитоэстрогенизации. Обнаружено, что у самцов крыс уровень половых гормонов не изменяется, а повышение уровня кортикостерона на 64 %, наблюдаемое у стрессированных животных, нивелируется при дополнительной фитоэстрогенизации. Для взрослых самок крыс, подвергнутых как стрессу, так и эстрогенизации в подсосном периоде, характерна гиперэстрогемия в диэструсе и отсутствие преовуляторного пика эстрадиола. При совместном действии факторов их эффект модифицируется. Результаты исследования свидетельствуют, что эмоциональный стресс или фитоэстрогенизация детенышей в подсосный период приводят к нарушениям стероидогенеза у половозрелых крыс, степень выраженности которых зависят от пола животных и вида воздействия.

Ключевые слова: программирование репродуктивной функции, подсосный период, стресс, фитоэстрогены, стероидные гормоны.

Hormonal changes in adult rats stressed and/or phytoestrogenized during suckling

N. O. Karpenko, O. V. Somova, E. M. Koreneva, E. Ye. Chistyakova,
N. P. Smolenko, N. F. Velichko, S. S. Rychkova

State Institution "V. Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kharkiv

For the detection of the markers of reproductive function programming disorder the content of hormones in adult animals, which were exposed to emotional stress or abundance of phytoestrogens during suckling, has been assessed. No changes in levels of sex hormones in male rats have been noted. The increase in corticosterone level in stressed animals (by 64 %) is not observed in males exposed to both stress and phytoestrogens additive. Hyperoestrogenemia in diestrus and deficiency of estradiol peak in proestrus have been found in adult females exposed to either stress or estrogenization, however combined impact modified their effects. We conclude that emotional stress or abundance of estrogens during suckling provoke an alteration of steroidogenesis in adult animals and the degree of manifestation depends on animal gender and type of effect.

Key words: reproductive function programming, suckling, stress, phytoestrogens, steroid hormones.

(Надійшла 2.02.2011)

ВИВЧЕННЯ РОЗТАШУВАННЯ ЕСТРОГЕННИХ РЕЦЕПТОРІВ БЕТА В ТКАНИНАХ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Д. І. Заболотний*, С. Е. Яремчук, П. Стіерна**

Державна установа «Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка НАМН України», м. Київ, 03054, Україна;

** Dept. of ENT Diseases, Karolinska University Hospital, Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden

Дія естрогенів на органи репродуктивної системи добре відома, проте їх ефекти щодо інших органів і систем досліджені недостатньо. Метою роботи було вивчення розповсюдження і локалізації естрогенних рецепторів бета-типу (ER- β) в слизовій оболонці носа, зокрема в поліпній тканині і слизовій оболонці нижніх носових раковин. Отримані результати свідчать про наявність ER- β в тканині нижніх носових раковин і поліпній тканині, причому їх кількість не залежить від статі хворого.

Ключові слова: поліпозний риносинуїт, естрогенні рецептори.

Естрогени – стероїдні гормони, які відіграють центральну роль у репродукції, а також справляють важливі біологічні ефекти на кардіоваскулярну [1], скелетну [2], центральну нервову та інші системи організму [3, 4]. До природних естрогенів належать естрадіол (найактивніший з них), естрон і естріол.

Естрогени синтезуються в організмі людини з андрогенів шляхом ароматизації, яка спостерігається як в гонадах, так і позагонадно. В жіночому організмі естрогени продукуються яєчниками, а в чоловічому утворюються в невеликій кількості в сім'яниках. Екстрагонадно ці гормони синтезуються в жировій, м'язовій тканинах та в деяких структурах мозку.

В системному кровотоці більша частина естрогенів зв'язується із білком, який переносить статеві стероїди. Тільки невелика частина вищезгаданих гормонів знаходиться у вільному стані. Біологічну активність має тільки фракція вільного гормону. Зв'язані гормони є стратегічним депо статевих стероїдів в організмі. Транспортний білок синтезується в печінці, і швидкість його синтезу залежить від багатьох чинників. Так, підвищений вміст тиреоїдних гормонів, естрадіолу, зниження рівня андрогенів, наявність хронічної втоми, стрес, похилий вік, високий вміст вуглеводів в раціоні суттєво підвищують продукцію цього білка. Водночас за підвищення рівнів андрогенів і гормону росту, ожиріння, гіперпролактинемії, прийому прогестинів та глюкокортикоїдів, менопаузи концентрація цього білка знижується [5].

Фізіологічні ефекти естрогенів опосередковуються здебільшого естрогенними рецепторами (ER), які належать до родини нуклеарних рецепторів, до яких також відносяться андрогенні, прогестинові, глюко- і мінералокортикоїдні рецептори, а також рецептори вітаміну D [5].

Починаючи з 1995 року, в літературі активно обговорювалася роль вторинних естрогенних рецепторів та визначилося їхнє місце в загальній регуляції естрогенної активності. Проте отримані результати часом були суперечливими. Ясність з'явилася після відкриття 8 років потому двох типів естрогенних рецепторів – ER- α та ER- β , які мають протилежні властивості.

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка НАМН України», вул. Зоологічна 36, м. Київ, 03054, Україна

Якщо стимуляція ER- α активізує проліферативні процеси та набряк тканин, то за участі ER- β специфічно інгібується транскрипція генів, що були активовані естрогенними рецепторами α -типу. Таким чином блокується класична дія естрогенів та стимулюється диференціація і апоптоз запальних клітин [6-10].

Отже наявність рецепторів до статевих гормонів в органах, що не мають безпосереднього відношення до репродуктивної системи, доводить різноманітність їх біологічної активності як системних регуляторів фізіологічних процесів на рівні цілого організму. У зв'язку з цим з'явилися нові можливості впливу на перебіг різних захворювань за допомогою фармакотерапевтичної стимуляції естрогенних рецепторів, що знаходяться в різних тканинах організму [1, 4, 6].

Мета роботи полягала у дослідженні розповсюдження та локалізації ER- β в слизовій оболонці носа, зокрема в поліпній тканині та слизовій оболонці нижніх носових раковин, хворих на поліпозний риносинусит.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження були тканини (слизова оболонка нижніх носових раковин та поліпи носа) хворих, що були піддані оперативному втручання з приводу поліпозного риносинуситу (5 чоловіків та 5 жінок, у яких досліджувалась слизова оболонка нижніх носових раковин та поліпна тканина) та викривлення перетинки носа (контрольна група; 5 чоловіків та 5 жінок, у яких досліджувалась слизова оболонка нижніх носових раковин) віком від 32 до 45 років. В анамнезі хворих із викривленням носової перетинки не відмічалось проявів алергії.

Операційний матеріал було фіксовано в 4 % розчині формальдегіду в фосфатному буфері (PBS). З парафінових блоків готували зрізи завтовшки 4 мкм, проводили послідовно їх депарафінізацію у ксилолі та регідратацію від етанолу різної концентрації до води. Антигени відновлювались кип'ятінням у 10 мМ цитратному буфері (рН 6,0) протягом 30 хв. Після охолодження зрізи інкубувалися в 1 % розчині H_2O_2 протягом 30 хв, після чого оброблялися послідовно ендogenous пероксидазою і 0,3 % розчином Triton X-100 у PBS протягом 10 хв. Для блокування неспецифічного зв'язування зразки інкубували в сироватці з додаванням різних вторинних антитіл протягом однієї години при температурі 4°C. Далі зразки експонувалися з наступними антигенами: курчачими анти-ER- β (1:200), анти-BrdUrd (1:500), анти-bcl-2 (1:200) та анти-p63 (1:1000) у 3 % блокувальному розчині бичачого сироваткового альбуміну протягом ночі при температурі 4°C. Негативний контроль інкубували без додавання основних антитіл. Візуалізація сигналу проводилась згідно з інструкцією виробника Vector Laboratories.

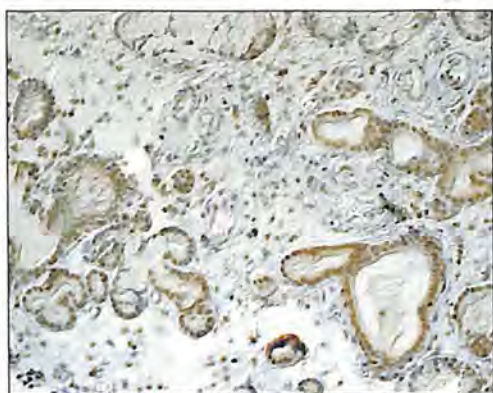
Зрізи швидко фарбували гематоксином і промивали PBS. Після цього до зразків додавали субстрат 3,3'-діамінобензидин тетрахлорид (DAKO), ксилол і занурювали їх на 2 хвилини в етиловий спирт в концентрації, що поступово збільшувалась: 70 % – 95 % – 100 %, після чого зразки переміщали на платформу для подальшого висушування [6].

Зразки були проаналізовані за допомогою імерсійного мікроскопа, з'єданого з комп'ютером.

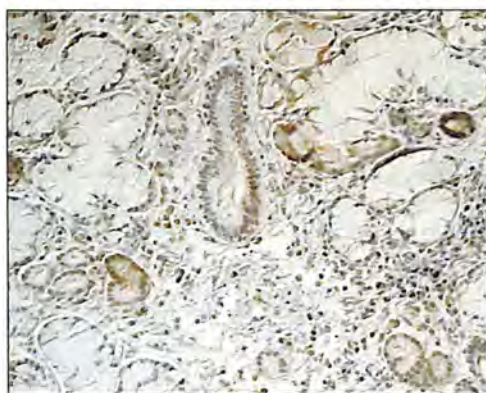
Результати і їх обговорення

Імуногістохімічний аналіз тканин чітко показав наявність ER- β -позитивних клітин, найбільша кількість яких була розташована в епітеліальних клітинах та інтерстиціальному просторі. ER- β -позитивні клітини було знайдено як в тканині нижньої носової раковини, так і в тканині поліпа (рисунок, А і Б). Кількісної різниці вмісту ER- β -позитивних клітин в залежності від статі хворих не виявлено (рисунок, В і Г).

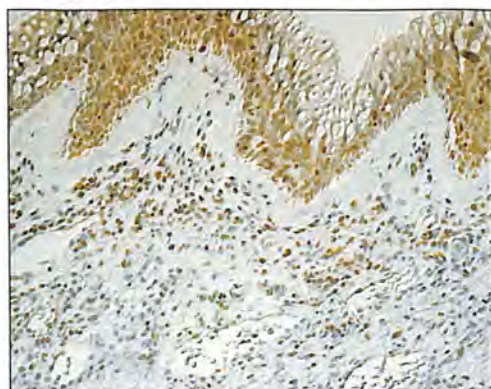
В таблиці наведено кількісну характеристику наявності ER- β -позитивних клітин в досліджуваних тканинах, де максимальний їх вміст позначено 3+, помірний – 2+, незначний – 1+, а відсутність ER- β -позитивних клітин – 0.



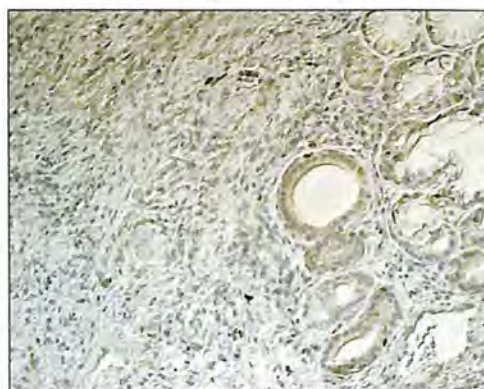
А



Б



В



Г

Рисунок. Імуногістохімічна реакція з антитілами до ER-β, об. 20. А – тканина поліпа пацієнта чоловічої статі; Б – тканина поліпа пацієнта жіночої статі; В – тканина нижньої носової раковини пацієнта чоловічої статі; Г – тканина нижньої носової раковини пацієнта жіночої статі.

Таблиця. Розподіл ER-β-позитивних клітин в тканинах носової порожнини

Назва тканин	Поліпи	Нижня носова раковина
Залозиста	2+	0
Епітеліальна	3+	2+
Судинна	2+	1+
Інтестиціальна	3+	2+

Загальна кількість ER-β-позитивних клітин була найбільшою в тканині поліпів. В слизовій оболонці нижніх носових раковин загалом їх було менше, а в залозистій тканині вони взагалі були відсутні. Аналізуючи отримані дані, що наведено в таблиці, відзначимо, що ER-β-позитивні клітини, розташовані в залозистій тканині, було знайдено лише в тканині поліпів. Більша кількість ER-β-позитивних елементів у тканині поліпа може бути пов'язана з відносно більшою кількістю клітин, спричиненою гіперплазією тканини та міграцією запальних клітин у поліпну тканину.

В результаті дослідження було виявлено наявність ER-β-позитивних клітин в поліпній тканині та слизовій оболонці нижніх носових раковин, що в кількісному відношенні не відрізнялася у чоловіків та жінок.

Порівнюючи отримані нами результати із результатами К. Toll et al. [11], ми виявили різницю між розподілом ER- β у тканині поліпа та слизовій оболонці нижньої носової раковини, що може бути обумовлено гіперпластичними процесами в поліпній тканині, а також міграцією до неї запальних клітин.

Останніми роками в літературі з'являється все більше даних про використання речовин, які селективно діють на ER- β , а отже можуть модулювати імунну відповідь і мати терапевтичний вплив при лікуванні хронічних запальних процесів [6, 8].

Отримані результати свідчать про наявність ER- β в носовій порожнині, зокрема в тканині нижніх носових раковин та поліпній тканині, причому їхня кількість не залежить від статі хворого. Отримані результати дають можливість розробки нових методів лікування поліпозного риносиніту із застосуванням медикаментозних агентів, що стимулюють дію ER- β .

Література

1. Zhu W., Everson W. V., Smart E. J. Estrogen in cardiovascular disease // *Curr. Opin. Lipidol.* 2004, 5, 589-93.
2. Riggs B. L., Khosla S., Melton L. J. 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton // *Endocr. Rev.* 2002, 3, 279-302.
3. Auger A. P. Steroid receptor control of reproductive behavior // *Horm. Behav.* 2004, 45, N 3, 168-172.
4. Yang S. H., Liu R., Wu S. S., Simpkins J. W. The use of estrogens and related compounds in the treatment of damage from cerebral ischemia // *Ann. N Y Acad. Sci.* 2003, 1007, 101-107.
5. Coleman K. M., Smith C. L. Intracellular signalling pathways: nongenomic actions of estrogens and ligand-independent activation of estrogen receptors // *Front. Biosci.* 2001, 6, D1379-1391.
6. Koehler K. F., Helguero L. A., Haldosén L. A. et al. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor β // *Endocr. Rev.* 2005, 26, N 3, 465-478.
7. Couse J.F., Lindzey J., Grandien K. et al. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ER α) and estrogen receptor-beta (ER β) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ER α -knockout mouse // *Endocrinology.* 1997, 138, N 11, 4613-4621.
8. Gustafsson J. What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling // *Trend Pharmacol. Sci.* 2003, 24, N 9.
9. Harris H. A., Leathurby Y., Malamas M. S. et al. Evaluation of an estrogen receptor-beta agonist in animal models of human disease // *Endocrinology.* 2003, 144, 4237-4240.
10. Helguero L. A., Lindberg K., Gardmo C. et al. Different roles of estrogen receptors alpha and beta in the regulation of E-cadherin protein levels in a mouse mammary epithelial cell line // *Cancer Res.* 2008, 68, 21, 8695-8704.
11. Tol K., Canlon B., Dahlen B., Graf P. Oestrogen receptor- β in the human nasal mucosa // *Rhinology.* 2007, 58, 169-176.

Изучение локализации эстрогенных рецепторов бета в тканях носовой полости

Д. И. Заболотный, С. Е. Яремчук, П. Стиерна**

ГУ «Институт отоларингологии им. О. С. Коломийченко НАМН Украины»,
г. Киев, 03054, Украина;

** Dept. of ENT Diseases, Karolinska University Hospital, Huddinge,
SE-141 86 Stockholm, Sweden

Действие эстрогенов на репродуктивные органы хорошо известно, но их воздействие на другие органы и системы до настоящего времени изучены недостаточно хорошо. Целью настоящей работы было исследование распространения и локализации

ER- β в слизистой оболочке носа, в частности, в полипной ткани и слизистой оболочке нижних носовых раковин. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии ER- β в ткани нижних носовых раковин и полипной ткани, а их количество не зависит от пола больного.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, эстрогенные рецепторы.

Investigation of extragonadal location of estrogen receptor- β beta in nasal tissues

D. I. Zabolotnyi, S. Ye. Yaremchuk, P. Stierna**

State Institution O. S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology,

Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine, Kyiv, 03054, Ukraine

*** Dept. of ENT Diseases, Karolinska University Hospital, Huddinge,*

SE-141 86 Stockholm, Sweden

The effects of estrogens on reproductive organs are well known, while those on other tissues, such as inflammations involving the respiratory tract, remain unclear. The aim of the present work was to study the prevalence and location of estrogen receptors- β (ER- β) in the nasal mucosa, particularly in polyp tissue and mucosa of inferior nasal concha. The presence of ER- β was revealed in the tissue of lower nasal turbinate and polyp tissue, and their number did not depend on patient's gender.

Key words: polypous rhinosinuitis, estrogen receptors.

(Надійшла 21.03.2011)

АНТИТІЛА ДО РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПІНУ ЗА ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В. А. Олійник, Л. С. Страфун*

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

В огляді висвітлена історія дослідження антитіл до рецептора тиреотропіну, детально розглянуті відомі на сьогодні види даних антитіл (стимулювальні, блокувальні та нейтральні) та три покоління методів їх виявлення. Також представлені клінічні дослідження з використанням різних методів визначення антитіл до рецептора тиреотропіну для оцінки ступеня активності патологічного процесу, ефективності лікування та прогнозування наслідків автоімунної офтальмопатії та хвороби Грейвса, а також для диференційної діагностики з іншими патологічними станами (функціональною автономією щитоподібної залози, деструктивними тиреоїдами, гестаційним тиреотоксикозом).

Ключові слова: щитоподібна залоза, рецептор тиреотропіну, антитіла до рецептора тиреотропіну, хвороба Грейвса, автоімунна офтальмопатія

Рецептор тиреотропіну (тиреотропного гормону) – це ключовий білок у контролі тиреоїдної функції, який є важливим антигеном у розвитку автоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ).

Історична довідка

Від часу виявлення D. D. Adams і H. D. Purves [1] в 1956 році тривалодіючого тиреоїдного стимулятора (LATS) у сироватці крові пацієнтів з гіпертиреозом Грейвса почався довгий шлях дослідження формування автоімунної патології ЩЗ. В подальших спостереженнях вчених було з'ясовано, що активність LATS пов'язана з сироватковою фракцією імуноглобуліну G, а I. M. Roitt з колегами [2] виявили спонтанні антитіла (АТ) до тиреоглобуліну, що навело на думку про автоімунну причину захворювань ЩЗ. У тому ж році N. R. Rose та співробітниками [3] було відтворено автоімунний тиреоїдит у кролів, а згодом – і у мишей, шляхом введення їм людського тиреоглобуліну. Через десятиліття, у 1966 році, I. Pastan та співавтори [4] продемонстрували, що тиреотропін (ТТГ) реалізує свої ефекти через чутливу до протеаз структуру на плазматичній мембрані тиреоїдної клітини – специфічний рецептор (рТТГ). Невдовзі R. Smith та колегами [5] було з'ясовано, що рТТГ є цільовим антигеном для LATS. Також науковці виявили, що сироватковий імуноглобулін G від пацієнтів з хворобою Грейвса пригнічує зв'язування міченого ¹²⁵I ТТГ з рТТГ. Це дослідження дало поштовх до розробки нових шляхів вимірювання АТ до рТТГ, що ґрунтувались на пригніченні з'єднання ТТГ з тиреоїдними мембранами, а пізніше – з детергент-розчинним рТТГ. У 1980 році N. Matsuura та співавторами [6], на додачу до АТ, що активують рТТГ, були описані АТ до рТТГ, які діють як антагоністи. Ці, так звані блокувальні, АТ пригнічують зв'язування міченого ТТГ з рТТГ [7].

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

1989 рік ознаменувався клонуванням людського рТТГ [8, 9]. Аналіз послідовності амінокислот показав, що рецептор є білком, який складається з 764 амінокислот з великим (414 амінокислот) позаклітинним доменом, дещо меншим (269 амінокислот) трансмембранним доменом, який перетинає мембрану декілька разів, і коротким С-термінальним кінцем (81 амінокислота) [10]. Цікавою як структурно, так і функціонально є так звана «шарнірна» ділянка ектодомену рТТГ, що зв'язує позаклітинний і трансмембранний домени і є включенням з 50 амінокислот, якого немає більше у жодного члена сім'ї глікопротеїнових рецепторів [11]. Екстрацелюлярний домен відповідає за зв'язок з ТТГ, тоді як трансмембранний передає сигнал всередину клітини. В результаті взаємодії ТТГ з рТТГ активується каскад аденілатциклаза-цАМФ, що реалізує захоплення йоду, і каскад фосфоліпази-С, який стимулює утворення пероксиду водню, йодування та синтез тиреоїдних гормонів [12].

У 1996 році N. Shimojo і співробітникам [13] в результаті введення мишам сингенних фібробластів класу 2 за головним комплексом гістосумісності (Major Histocompatibility Complex, МНС), трансфікованих до ДНК людського рТТГ, вдалось отримати стан, подібний до хвороби Грейвса. У більшості тварин помірно збільшилась активність тиреостимулювальних глобулінів сироватки, у чверті з яких розвинувся явний тиреотоксикоз [14].

Протягом наступних років вчені намагались отримати тиреостимулювальні АТ від імунізованих тварин, але жодні з отриманих АТ не мали достатньої подібності та активності. З розвитком генних технологій стали доступні нові методи, але надія на синтез високоафінних АТ, що стимулюють ЩЗ, залишалась досить примарною. Та у 2002 році одразу три групи вчених під керівництвом J. Sanders [15], T. Ando [16] та S. Costagliola [17] одночасно звітували про отримання моноклональних АТ гризунів, подібних до тиреостимулювальних імуноглобулінів, а незабаром J. Sanders з колегами [18] виділили перші людські моноклональні стимулювальні АТ до рТТГ – М22 [7]. Це IgG1 субкласу λ з легким ланцюгом, який має високу афінність до рТТГ і потужну тиреостимулювальну активність [19]. Відкриття М22 не тільки зробило можливим розробку нових реакцій для виявлення антитіл до рТТГ, але також дозволило J. Sanders зі співавторами у 2007 році виділити кристалічну структуру багатого на лейцин домену рТТГ у комбінації з М22 [20, 21].

Порівняння взаємодії М22 і ТТГ з рТТГ на атомарному рівні дало можливість виявити феномен молекулярної мімікрії. Як з'ясували R. Nunez Miguel та його колеги, важкі і легкі ланцюги М22 імітують альфа- і бета-ланцюги ТТГ. Комплекс М22-рТТГ має більшу кількість водневих і сульфідних зв'язків, а також містить менше гідрофобних з'єднань, ніж комплекс ТТГ-рТТГ, що асоціюється з більшою зв'язувальною афінністю М22 [22]. Дослідження зв'язування ТТГ і М22 з рТТГ з використанням панелей сироваток пацієнтів з хворобою Грейвса і різних мутацій рТТГ показало, що тиреостимулювальні АТ у крові деяких пацієнтів мають певні відмінності у тому, як вони контактують з рТТГ [21].

Незабаром було ізольовано ще одні людські моноклональні АТ до рТТГ, але з характеристиками блокувальних АТ сироватки пацієнтів – 5С9. Ці антитіла виділені з лімфоцитів периферичної крові 27-річної пацієнтки, у якої розвинувся тяжкий гіпотиреоз після нормальної вагітності з народженням здорової дитини. 5С9 – це IgG1 субкласу κ з легким ланцюгом, який має високу спорідненість до рТТГ і є ефективним інгібітором стимулювальної активності ряду агоністів рТТГ (людського і свинячого), людських моноклональних антитіл М22, кількох мишачих стимулювальних та блокувальних АТ до рТТГ і сироватки пацієнтів із тиреостимулювальною активністю [19]. Ці антитіла мають цікаві властивості, раніше описані для мишачих моноклональних антитіл CS-17. Вони водночас є антагоністами

(блокаторами ТТГ) і зворотними агоністами, здатними супресувати ліганд-незалежну рецепторну активність.

На сьогодні відомо принаймні два механізми дії 5С9: перешкодження зв'язуванню активного ліганда з рТТГ і ефект активації рТТГ, що не залежить від зв'язування активного ліганда. Механізм, завдяки якому відбувається пригнічення базальної активності рТТГ, поки що неясний, і цей ефект не спостерігається в інших, отриманих раніше, блокувальних мишачих АТ RSB-B2 [10, 19].

Стимулювальні, блокувальні та нейтральні АТ

Стимулювальні АТ до рТТГ активують каскад цАМФ, індукуючи проліферацію тироцитів і гіперфункцію щитоподібної залози, тоді як блокувальні АТ діють як їх антагоністи, і обидва види АТ пригнічують зв'язування ТТГ зі своїм рецептором. Наявність антитіл до рецепторів тиреотропного гормону, що експресується у фібробластах, преадипоцитах і адипоцитах орбіти, може зумовлювати розвиток аутоімунної офтальмопатії, а підвищена експресія рТТГ у шкірі за участю даних АТ – розвиток претибіальної мікседеми та тиреоїдної акропатії [23, 24, 25].

Крім виділених раніше людських моноклональних АТ до рТТГ (стимулювальних – М22 і блокувальних – 5С9), нещодавно були отримані ще два нові АТ з різними властивостями (К1-18 зі стимулювальною активністю і К1-70 – з блокувальною), ізольовані зі зразка крові пацієнта з гіпотиреозом, що попередньо мав гіпертиреоз. Генетичний аналіз свідчить, що ці нові АТ були одержані з різних лімфоцитів. Отримані дані вперше ясно демонструють, що в одного пацієнта можуть одночасно продукуватись як стимулювальні, так і блокувальні АТ до рТТГ. R. Smith і колеги [21] встановили, що стимулювальні і блокувальні АТ зв'язуються з різними ділянками рТТГ.

К1-18 IgG менш активний за М22 IgG щодо пригнічення зв'язування ТТГ з рТТГ і стимуляції цАМФ, що узгоджується з нижчою афінністю К1-18 IgG до рТТГ. К1-70 IgG має таку ж афінність до рТТГ, як і 5С9, і реалізує свій блокувальний ефект за допомогою пригнічення з'єднання ліганда з рТТГ, тоді як 5С9, крім того, знижує також базальну активність рецептора. К1-70 IgG є сильним інгібітором зв'язування ТТГ, М22 і К1-18 з рТТГ [11, 21].

Y. Mizutori з колегами [26] дослідили 6 моноклональних антитіл до рТТГ, отриманих від мишей з тиреотоксикозом, та М22, отримані з В-клітин пацієнта з хворобою Грейвса, з метою виявити, чи моноклональні АТ до рТТГ мають такі ж характеристики, як і поліклональні. Як і очікувалось, М22 не репрезентують всієї різноманітності епітопів поліклональних АТ до рТТГ при хворобі Грейвса. Крім того, було виявлено, що тиреостимулювальні АТ не обов'язково мають ідентичні епітопи і що N-терміналь рТТГ залучена до їх активності. І нарешті, тиреостимулювальні АТ зв'язуються з голорецептором ТТГ (природним аутоантигеном при хворобі Грейвса) з нижчою афінністю, ніж з ізольованим ектодоменом рецептора.

Є також повідомлення про виявлення нейтральних АТ (що не пригнічують взаємодію ТТГ з рТТГ та не діють ані як його агоністи, ані як антагоністи), але з'ясування їхньої ролі потребує подальших досліджень. S. A. Morshed з колегами [27] підтвердили наявність нейтральних моноклональних АТ (N-Abs) до рТТГ у сироватці пацієнтів з хворобою Грейвса, які були виявлені у 16 з 27 випадково відібраних проб крові нелікованих дорослих осіб з даною патологією за допомогою конкурентної реакції з N-Abs гризунів. В результаті детальних досліджень вчені дійшли висновку, що N-Abs можуть індукувати різні сигнальні імпринти у рТТГ, не характерні для ТТГ, що здатні змінювати функцію клітини. Зокрема N-Abs можуть ініціювати запальний процес, активуючи множинні сигнальні каскади, і спричиняти індуковану оксидативним стресом загибель тироцитів, що в подальшому під-

тримує «хибне коло» хронічного запалення при автоімунних захворюваннях ЩЗ. Деяко раніше ці ж науковці дослідили два окремі N-Abs (7G10 і Tab-16), виявивши, що вони мають різні механізми дії: 7G10 супресує множинні сигнальні модулі, включаючи клітинну проліферацію, тоді як Tab-16 спричиняє активацію багатьох з них [28]. Найновіші характеристики моноклональних АТ до рТТГ, включаючи стимулювальні, блокувальні та нейтральні АТ, розкривають унікальні біологічні ситуації щодо активації рецептора, і різноманітність цих АТ до рТТГ може допомогти пояснити численні клінічні фенотипи, що зустрічаються при автоімунних захворюваннях [29].

Методи виявлення АТ до рТТГ

На сучасному етапі АТ до рТТГ (TRAb) при хворобі Грейвса визначаються завдяки їх здатності стимулювати аденілатциклазу (тиростимулювальні АТ – TSAб) або їх спроможності конкурувати за місце зв'язування з рТТГ (блокувальні АТ – TSBAb) за допомогою радіорецепторного аналізу і біологічних методів *in vitro*.

На сьогодні існує три генерації методів визначення АТ до рТТГ. Перше покоління методів ґрунтується на конкурентному зв'язуванні міченого ¹²⁵I гетерологічного ТТГ, зокрема, великої рогатої худоби, з розчинним свинячим рТТГ. У реакціях другої генерації застосовується рекомбінантний людський рецептор ТТГ (hTRAK), іммобілізований у пробірці в твердій фазі (радіорецепторний аналіз або хемілюмінесцентний метод), що протягом років використання продемонстрував високу чутливість, особливо у діагностуванні хвороби Грейвса [10, 30]. У третьому, новітньому, поколінні методів використовуються мічені моноклональні АТ до рТТГ – M22, як конкуренти з АТ сироватки пацієнтів за зв'язування з рТТГ.

Як тільки детальна структура рТТГ стала відома, було продуковано пептиди, що містили сегменти послідовностей амінокислот різної довжини. Для них були виготовлені моноклональні АТ (MAbs), які використовувались для дослідження структури рецептора. Серед отриманих АТ деякі мали достатньо високу афінність для використання з детергент-розчинними препаратами рТТГ, іммобілізованими на пластикових поверхнях. До тих пір, поки епітоп, що розпізнавався іммобілізованими MAб, був віддалений від ТТГ чи ділянки зв'язування АТ з рТТГ, MAб, нанесені на пластикову поверхню, могли взаємодіяти з розчинним рТТГ так, що окуповані рецептори все ще були в змозі з'єднуватись з ТТГ чи антитілами. Це дозволило впровадити нову (другу) генерацію реакцій для виявлення АТ до рТТГ, і в цих реакціях АТ можуть зв'язуватись з рецепторами, розташованими на пластикових поверхнях. Стало доступним неізотопне вимірювання АТ до рТТГ за допомогою імуоферментного методу ELISA, з використанням планшетів, вкритих рТТГ та ТТГ-біотином, і ферменту стрептовідін-пероксидази. Реакції другої генерації більш чутливі і специфічні порівняно з оригінальними методами першої генерації, що ґрунтуються на пригніченні зв'язування міченого ¹²⁵I-ТТГ з детергент-розчинним препаратом рТТГ. Це зумовлено збільшенням об'ємів тестових зразків, тривалістю їх інкубації, а також більшою кількістю проміжних етапів [10, 31, 32].

К. Zöphel зі співавторами [33] порівняли чутливість методів другої генерації з використанням людських та свинячих АТ до рТТГ, протестувавши сироватки 319 пацієнтів з невідомим захворюванням та 72 – з діагностованою хворобою Грейвса. Результати продемонстрували, що немає значущої різниці між ізотопними методами визначення АТ до рТТГ, тобто обидві реакції показали приблизно однакові результати як у послідовних пробах, так і у сироватці пацієнтів із хворобою Грейвса.

З метою вдосконалення методів визначення АТ до рТТГ вчені використали мічені моноклональні АТ до рТТГ замість міченого ТТГ, як конкурентів

з АТ сироватки пацієнтів. Спершу для цього застосовували мишачі тирео-стимулювальні моноклональні АТ, а з відкриттям людських моноклональ-них АТ з потужною стимулювальною активністю – М22. Вони з'єднуються з конформаційними епітопами рТТГ всередині зв'язувального центру ТТГ. Найпоширенішими з них є методи ELISA, що базується на використанні мі-чених біотином М22, і автоматичний електрохемілюмінесцентний імуноана-ліз ECLIA. Однак існують конфліктні дані щодо переваги цих новітніх мето-дів над більш ранніми [10]. Прямих імунологічних методів визначення авто-антитіл до рТТГ поки не існує, їх розробка пов'язана з великими труднощами, оскільки концентрація таких антитіл у сироватці вкрай низька [12].

Клінічні дослідження

Щодо того, якому поколінню реакцій слід надавати перевагу, відомості вкрай суперечливі. Так, D. Hegmsen з колегами [34], оцінивши технічні ха-рактеристики способу визначення АТ до рТТГ Elecsys з використанням люд-ських моноклональних автоантитіл до рТТГ М22 та свинячого рТТГ, дійшли висновку, що застосування цього методу в клінічній практиці дозволить по-кращити діагностику автоімунних захворювань ЩЗ. Іншими науковцями, M. Schott зі співавторами [35], було проведене мультицентрове міжнародне дослідження за участю 508 пацієнтів з хворобою Грейвса, 142 – з автоімун-ним тиреоїдитом, 107 – з підгострим тиреоїдитом, 109 – з вузловим зобом, 23 – зі злоякісними новоутвореннями ЩЗ і 446 практично здорових осіб сто-совно клінічної цінності автоматизованої електрохемілюмінесцентної імуно-логічної реакції для визначення автоантитіл до рецептора ТТГ (TRAb), яка ґрунтується на здатності TRAb пригнічувати зв'язування людських тирео-стимулювальних моноклональних антитіл (М22). Результати цього дослі-дження продемонстрували високу чутливість нової реакції-методу для ви-явлення хвороби Грейвса і специфічність – щоб відрізнити її від інших за-хворювань ЩЗ (автоімунного тиреоїдиту, підгострого тиреоїдиту, вузлового зоба, злоякісних пухлин ЩЗ).

Дещо раніше M. Schott, щоправда з іншим колективом співавторів [36], що вивчали клінічне значення методів другої (з використанням людського рекомбінантного рТТГ) і третьої генерації (за участю стимулювальних мо-ноклональних АТ М22, мічених біотином), при обстеженні 158 осіб (84 – з хворобою Грейвса, 34 – з тиреоїдитом Хашимото та 40 – з еутиреоїдним ву-зловим зобом) виявили нижчу чутливість і специфічність методів третьої гене-рації у порівнянні з другою (84 % та 93 % і 96,2 % та 100 %, відповідно).

За даними С. Liu з колегами [37], вимірювання моноклональних АТ М22 до рТТГ методом ELISA було менш вірогідним для діагностики хвороби Грейвса, ніж застосування реакцій другої генерації, основаних, зокрема, на викорис-танні рекомбінантного людського рТТГ і хемілюмінесцентної технології (TRAb LIA). Так, у проведеному ними дослідженні серед 158 пацієнтів із хворобою Грейвса, тиреоїдитом Хашимото, еутиреоїдним вузловим зобом без ознак авто-імунності діагностична чутливість методів TRAb LIA і TRAb ELISA становила 95,2 % і 92,9 %, тоді як специфічність – 100 % і 97,3 %, відповідно.

К. Zöphel та його колеги [38] з Дрезденського технологічного універси-тету порівняли чутливість двох методів вимірювання АТ до рТТГ – з ви-користанням людських моноклональних АТ М22 методом ELISA (Medizum TRAb clone, «Medipan», Німеччина) і бичачого ТТГ (Dynotest TRAKhuman, «BRANMS», Німеччина) у 136 дорослих пацієнтів, що страждали на хворобу Грейвса, тиреоїдит Хашимото, неавтоімунний гіпертиреоз, і виявили, що чутливість цих методів становить 90,3 % та 62,9 %, відповідно.

С. Massart з колегами [39] провели дослідження сироватки 128 пацієнтів з хворобою Грейвса для виявлення АТ до рТТГ електрохемілюмінесцентни-ми методами ELISA (Medizum TRAb clone, «Medipan», Німеччина), Cobas

ECLIA («Roche Diagnostics», Німеччина) з використанням M22 і методу другої генерації hTRAK (Dynotest TRAKhuman, «BRAHMS», Німеччина) з метою порівняння клінічного значення цих реакцій у прогнозуванні рецидиву хвороби наприкінці лікування. Аналізуючи отримані результати, науковці дійшли висновку, що методи, які базуються на використанні M22, мають таку ж чутливість і специфічність, як реакції другої генерації при діагностиці хвороби Грейвса, а також високу внутрішньометодову варіабельність, що потребує гармонізації для вірної інтерпретації результатів.

С. Massart та співавт. [31] порівняли аналітичні і клінічні властивості трьох методів (pRRA, ELISA і ECLIA) з традиційним методом визначення АТ до рТТГ, що базується на застосуванні людського рекомбінантного рТТГ (hTRAK). Досліджувались сироватки 86 пацієнтів з нелікованою хворобою Грейвса і 71 контрольна сироватка від здорових осіб. Концентрація АТ до рТТГ вимірювалась за допомогою радіорецепторного аналізу з використанням людського рекомбінантного рТТГ («BRAHMS», Німеччина) або свинячого рТТГ (pRRA) від «Beckman-Coulter» за допомогою електрохемилюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) з Elecsys/Cobas («Roche»), і за допомогою методу ELISA (Medizum TRAb clone, «Medipan»). Після закінчення дослідження вчені дійшли висновку, що реакції другої і третьої генерації АТ до рТТГ мають подібну чутливість у діагностиці хвороби Грейвса (максимальні специфічність і чутливість майже до 100 % були отримані для hTRAK, ELISA та ECLIA). Пацієнти з автоімунною офтальмопатією мали вищі показники TRAb при використанні ELISA і pRRA, ніж ті, що не мали захворювання очей. Незважаючи на використання одного й того ж еталонного стандарту для калібрування, науковці спостерігали високу внутрішньометодову варіабельність результатів аналізів АТ до рТТГ у нелікованих пацієнтів з хворобою Грейвса.

А. Chiarrori та колеги [40] дослідили сироватку 47 хворих з автоімунним (25 осіб) та неавтоімунним (22 особи) гіпертиреозом, що отримували лікування радіоїодом, за допомогою двох методів – другого покоління (з використанням людського рекомбінантного рТТГ) і третього покоління (із застосуванням біотин-мічених тиреостимулювальних АТ до рТТГ M22). Результати, одержані за допомогою обох методів, близько корелювали; підвищення TRAb спостерігалось у пацієнтів, які лікувалися радіоїодом, з максимальним підйомом у середньому через 6 міс, незалежно від вихідного клінічного статусу, наявності офтальмопатії, паління та інших чинників. У сироватці хворих на неавтоімунний гіпертиреоз TRAb виявлено не було. Науковці зробили висновок, що при використанні високочутливих методів АТ до рТТГ визначаються в усіх пацієнтів з хворобою Грейвса, яким був призначений радіоїод, і що цей феномен є перехідним і не залежить від базового стану та клінічної ефективності лікування.

Aleksic A. зі співавторами [41] дослідили сироватку крові 99 осіб (52 з них страждали на хворобу Грейвса, а 47 становили контрольну групу) за допомогою реакції другої генерації з метою визначити клінічну цінність методу для підтвердження діагнозу та прогнозування тривалості ремісії у даних пацієнтів після завершення лікування пропілтіоурацилом і метімазолем. Дослідники виявили високу чутливість та специфічність тесту для підтвердження діагнозу хвороби Грейвса, а також, що ремісія після закінчення медикаментозної терапії триваліша і частота рецидивів менша у пацієнтів з нижчими рівнями TRAb до та після лікування. Так, рівні TRAb до медикаментозної терапії вище 5 МОд/л збільшували ймовірність ремісії, коротшої за 6 місяців, на 18 %, а понад 15 МОд/л – на 36 %.

У 2008 році опубліковано результати масштабного рандомізованого 5-річного дослідження, в якому порівнювалась ефективність загальноприйнятих

методів лікування хвороби Грейвса, а саме, як різні види терапії впливають на рівень АТ до рТТГ. У дослідженні брали участь 179 пацієнтів віком 20-55 років, що отримували медикаментозне (48 осіб), хірургічне лікування (47 осіб), а також терапію радіоїодом (лише пацієнти старше 35 років – 36 осіб). За необхідності (для утримання еутиреоїдного стану) додавався L-тироксин. Антитиреоїдні препарати були відмінені через 18 місяців лікування. АТ до рТТГ у сироватці вимірювались радіорецепторним методом, що ґрунтується на конкуренції міченого ^{125}I -ТТГ з АТ до рТТГ сироватки («RSR Ltd», Велика Британія), до і через 5 років від початку терапії. До лікування рівні АТ до рТТГ були однакові в усіх трьох групах. Медикаментозна терапія і хірургічне лікування (субтотальна тиреоїдектомія) супроводжувались поступовим зниженням рівнів АТ до рТТГ з їх повним зникненням у 70-80 % пацієнтів через 18 місяців лікування. Після припинення терапії у 40 % лікованих медикаментозно розвинувся рецидив. Терапія ж радіоїодом призводила до підвищення титру АТ до рТТГ протягом 1 року, і кількість хворих, що досягли ремісії зі зникненням цих АТ з сироватки, була значно нижчою, ніж при інших видах лікування. Відомо, що терапія радіоїодом викликає короткочасне зростання АТ до рТТГ. Різке зростання рівня АТ до рТТГ протягом першого року після радіоїодтерапії асоціюється з ризиком розвитку або поглиблення тяжкості офтальмопатії Грейвса. Було показано, що попереднє лікування антитиреоїдними препаратами може зменшити різке зростання рівня АТ до рТТГ після лікування радіоїодом, що ймовірно пов'язане з частковим досягненням ремісії [42]. Ризик прогресування офтальмопатії нижчий за комбінації радіоїодтерапії з курсом преднізолону, що відображено в консенсусі Європейської групи з вивчення офтальмопатії Грейвса [42, 43].

У 2010 році в журналі «Thyroid» були опубліковані результати дослідження, що мало на меті підтвердити чи заперечити гіпотезу, що стимулювальні АТ до рТТГ (M22) можуть підвищувати експресію та секрецію інтерлейкіну-6 у фібробластах преадипоцитів і адипоцитів орбіт при офтальмопатії Грейвса, прямо впливаючи, таким чином, на клінічну активність захворювання. Рівні інтерлейкіну-6 оцінювались у культурах преадипоцитів, отриманих від пацієнтів з хворобою Грейвса, оброблених під час диференціювання адипоцитів за допомогою моноклональних стимулювальних АТ M22 чи ТТГ. Крім того, рівні інтерлейкіну-6 оцінювались після диференціювання адипоцитів в орбітальних культурах, що підлягали впливу ТТГ чи M22 протягом 24 та 48 год, а також його було виміряно в зразках орбітальної жирової тканини пацієнтів з хворобою Грейвса і здорових осіб. В результаті дослідження виявилось, що і ТТГ, і M22 посилюють експресію інтерлейкіну-6 у фібробластах орбітальних преадипоцитів і збільшують секрецію інтерлейкіну-6 зрілими адипоцитами. Отримані дані підтверджують думку про те, що циркуляція АТ до рТТГ при автоімунній офтальмопатії Грейвса відіграє безпосередню роль у клінічній активності захворювання [44].

З метою виявити як підвищені рівні АТ до рТТГ корелюють з частотою розвитку офтальмопатії Грейвса, О. М. Асипа зі співавторами [45] з 2000 по 2006 роки провели ретроспективне дослідження за участю 48 дітей з хворобою Грейвса, 65 % з яких на час встановлення діагнозу мали підвищені титри даних АТ. Протягом періоду спостереження у 52,1 % пацієнтів розвинулась офтальмопатія Грейвса. Зроблено висновок про асоціацію вихідних рівнів АТ до рТТГ з появою автоімунної офтальмопатії у пацієнтів з хворобою Грейвса.

Щоб виявити, чи рівні АТ до рТТГ пов'язані з важкістю офтальмопатії Грейвса, А. К. Eckstein з колегами [32] протягом 12-24 міс спостерігали 159 пацієнтів з даною патологією, розділивши їх на дві групи за рівнем вмісту АТ до рТТГ, визначеному за допомогою реакції другої генерації, що базується

на застосуванні рекомбінантного людського рТТГ (TRAK human LIA, «BRANMS», Німеччина). Рівні АТ до рТТГ і їх поширеність у кожний часовий період протягом ведення хворих були значно більші у пацієнтів з тяжким перебігом офтальмопатії Грейвса у порівнянні з пацієнтами з середньою важкістю захворювання. Дослідники дійшли висновку, що вимірювання АТ до рТТГ методом другої генерації дозволяє у половині пацієнтів оцінити прогноз офтальмопатії. Оскільки рівні АТ до рТТГ позитивно корелюють з тяжкістю аутоімунного ураження очей, Асоціація Ендокринологів Німеччини рекомендує визначення АТ до рТТГ для діагностики і прогнозування перебігу офтальмопатії Грейвса, надаючи перевагу методам другого покоління [46].

Щодо клінічного значення блокувальних АТ до рТТГ відомостей дещо менше. Ймовірно вони відіграють важливу роль у розвитку атрофічної форми аутоімунного тиреоїдиту, блокуючи ТТГ і спричиняючи зменшення розмірів ЩЗ і гіпотиреоз, а також описані у жінок з хворобою Грейвса, що народили дітей з транзиторним неонатальним гіпотиреозом [12, 47, 48, 49].

В. Shiri з колегами [48] провели ретроспективне дослідження з метою оцінки поширеності блокувальних АТ до рТТГ серед дітей і дорослих з хронічним лімфоцитарним тиреоїдитом і визначення їх функціональної значущості як *in vivo*, так і *in vitro*. Було досліджено сироватку 87 пацієнтів методами біоаналізу та ELISA, контрольна група становила 33 особи. Проаналізувавши отримані дані, автори дійшли висновку, що блокувальні аутоантитіла до рТТГ роблять значний внесок у тяжкість гіпотиреозу у деяких дітей з лімфоцитарним тиреоїдитом, але у порівнянні з дорослими їх рівні менше корелюють з розмірами зоба.

Підсумок

Визначення вмісту стимулювальних АТ до рТТГ у крові використовується для диференційної діагностики хвороби Грейвса і функціональної автономії ЩЗ, деструктивних тиреоїдитів, ізольованої ендокринної офтальмопатії [12, 35]. Оскільки АТ до рТТГ вільно проникають через плаценту і здатні стимулювати ЩЗ плода, згідно з рекомендаціями Ендокринологічної асоціації, їх необхідно оцінювати до вагітності і в третьому триместрі вагітності у жінок з хворобою Грейвса або з даним захворюванням в анамнезі. У жінок з негативними TRAb і відсутністю потреби у прийомі тиреостатиків ризик фетальної чи неонатальної дисфункції ЩЗ дуже низький. У жінок з підвищеним рівнем АТ до рТТГ необхідно проводити ультразвукове дослідження плода з метою виявлення ознак порушення функції ЩЗ (помірний рівень доказовості, USPSTE: B, CRADE 1, 0000). Вимірювання АТ до рТТГ також може допомогти у диференціюванні хвороби Грейвса і гестаційного тиреотоксикозу в першому триместрі вагітності, оскільки TRAb негативні за гестаційного гіпертиреозу (хороший рівень доказовості, USPSTE: A, CRADE 1, 0000) [50]. Вони дозволяють оцінювати ефективність лікування і прогнозувати подальший перебіг захворювання після закінчення тиреостатичної терапії у пацієнтів з хворобою Грейвса і аутоімунною офтальмопатією, а також визначати ступінь ризику розвитку неонатального гіпертиреозу [12, 41, 46].

Блокувальні моноклональні АТ до рТТГ 5C9 J. Sanders та колеги [19] пропонують використовувати у лікуванні хвороби Грейвса і аутоімунної офтальмопатії Грейвса. Раніше для цієї мети були запропоновані мишачі моноклональні АТ до рТТГ (mAbs), зокрема RSR B2, що є ефективними і сильними антагоністами людських тиреостимулювальних АТ до рТТГ M22. Вони потенційно могли б використовуватись *in vivo*, коли тканини, що містять рТТГ (в тому числі, в орбіті), потрібно було б зробити нечутливими до стимулювальних аутоантитіл. 5C9 мають перевагу в тому, що це людські IgG, і тому не потребують додаткових маніпуляцій для зменшення імуногенності; крім того, вони мають більший блокувальний потенціал, ніж RSR

B2 [10, 19, 51, 52]. Однак В. Рапопорт [53] менш оптимістичний в оцінці їх терапевтичного потенціалу в лікуванні тиреотоксикозу з огляду на існування добре відомих, доступних, достатньо ефективних і недорогих тиреостатичних препаратів, хоча вважає перспективним застосування даних АТ у лікуванні автоімунної офтальмопатії, відмічаючи, однак, що, з огляду на багатофакторний патогенез захворювання, 5С9 дозволять усунути лише одну з ключових ланок недуги.

Новітні відкриття значно розширили наші знання щодо патогенезу автоімунних захворювань щитоподібної залози і офтальмопатії Грейвса, але більшість вчених вважають, що необхідно пройти ще довгий шлях, доки нам відкриються всі сторони цієї складної, багатогранної патології.

Література

1. Adams D. D., Purves H. D. Abnormal responses in the assay of thyrotropins // Proc. Univ. Otago Med. Sch. 1956, N 34, 11-12.
2. Roitt I. M., Ling N. R., Doniach D. et al. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre) // Lancet. 1956, N 2, 820-822.
3. Rose N. R., Witebsky E. Studies on organ specificity V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts // J. Immunol. 1956, N 76, 417-427.
4. Pastan I., Roth J., Macchia V. Binding of hormone to tissue: the first step in polypeptidehormone action // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966, 56, N 6, 1802-1809.
5. Smith B. R. The interaction of the long-acting thyroid stimulator (LATS) with thyroid tissue *in vitro* // J. Endocrinol. 1970, 46, N 1, 45-54.
6. Matsuura N., Yamada Y., Nohara Y. et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins // N. Engl. J. Med. 1980, 303, N 13, 738-741.
7. Dayan C. M. Human monoclonal thyroid-stimulating autoantibody: How useful is a holy grail? // The Lancet. 2003, 362, N 12, 92-93.
8. Parmentier M., Libert F., Maenhaut C. et al. Molecular cloning of the thyrotropin receptor // Science. 1989, 246, N 4937, 1620-1622.
9. Nagayama Y., Kaufman K. D., Seto P. et al. Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1989, 165, N 3, 1184-1190.
10. Smith B. R., Sanders J., Furmaniak J. TSH receptor antibodies // Thyroid. 2007, 17, N 10, 923-938.
11. Рапопорт В., McLachlan S. M. The thyrotropin receptor in Graves' disease // Thyroid. 2007, 17, N 10, 911-922.
12. Pinchera A., Marinò M., Fiore E. The significance of thyroid antibody measurement in clinical practice // Thyroid International. 2003, N 3, 3-11.
13. Shimojo N., Kohno Y., Yamaguchi K. et al. Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996, 93, N 20, 11074-11079.
14. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга первая. М.: БИНОМ, 2010, 21.
15. Sanders J., Jeffreys J., Depraetere H. et al. Thyroid-stimulating monoclonal antibodies // Thyroid. 2002, 12, N 12, 1043-1050.
16. Ando T., Latif R., Pritsker A. et al. A monoclonal thyroid-stimulating antibody // J. Clin. Invest. 2002, 110, N 11, 1667-1674.
17. Costagliola S., Franssen J. D., Bonomi M. et al. Generation of a mouse monoclonal TSH receptor antibody with stimulating activity // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 299, N 5, 891-896.
18. Sanders J., Evans M., Premawardhana L. D. et al. Human monoclonal thyroid stimulating autoantibody // Lancet. 2003, 362, N 9378, 126-128.

19. Sanders J., Evans M., Betterie C. et al. A human monoclonal autoantibody to the thyrotropin receptor with thyroid-stimulating blocking activity // *Thyroid*. 2008, 18, N 7, 735-746.
20. Sanders J., Chirgadze D. Y., Sanders P. et al. Crystal structure of the TSH receptor in complex with a thyroid-stimulating autoantibody // *Thyroid*. 2007, 17, N 5, 395-410.
21. Smith B. R., Sanders J., Evans M. et al. TSH receptor – autoantibody interactions // *Horm. Metab. Res.* 2009, 41, N 6, 448-455.
22. Núñez Miguel R., Sanders J., Chirgadze D. Y. et al. Thyroid stimulating autoantibody M22 mimics TSH binding to the TSH receptor leucine rich domain: a comparative structural study of protein–protein interactions // *J. Mol. Endocrinol.* 2009, 42, N 5, 381-395.
23. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремнинская В. М. Фундаментальная и клиническая тиреодология: Учеб. пособие. М.: Медицина, 2008, 227-229.
24. Wall J. R., Lahooti H. Pathogenesis of thyroid eye disease – does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? // *Endokrynol. Pol.* 2010; 61, N 2, 222-227.
25. Bahn R. S. Graves' Ophthalmopathy // *New England J. Medicine.* 2010, 362, N 8, 726-738.
26. Mizutori Y., Chen C. R., Latrofa F. et al. Evidence that shed thyrotropin receptor subunits drive affinity maturation of autoantibodies causing Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, N 3, 927-935.
27. Morshed S. A., Ando T., Latif R., Davies T. F. Neutral antibodies to the TSH receptor are present in Graves' disease and regulate selective signaling cascades // *Endocrinology*. 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]
28. Morshed S. A., Latif R., Davies T. F. Characterization of thyrotropin receptor antibody-induced signaling cascades // *Endocrinology*. 2009, 150, N 1, 519-529.
29. Latif R., Morshed S. A., Zaidi M., Davies T. F. The thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2009, 38, N 2, 319-341.
30. Фадеев В. В., Абрамова Н. А., Гитель Е. П. и др. Диагностическое значение определения уровня антител к рецептору тиреотропного гормона методами 1-го и 2-го поколений // *Клин. эксперим. тиреодология*. 2006, 2, № 2, 48-55.
31. Massart C., Sapin R., Gibassier J. et al. Intermethod variability in TSH-receptor antibody measurement: implication for the diagnosis of Graves disease and for the follow-up of Graves ophthalmopathy // *Clin. Chem.* 2009, 55, N 1, 183-186.
32. Eckstein A. K., Plicht M., Lax H. et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, N 9, 3464-70.
33. Zöphel K., von Landenberg P., Roggenbuck D. et al. Are porcine and human TSH receptor antibody measurements comparable? // *Clin. Lab.* 2008, 54, N 1-2, 1-8.
34. Hermsen D., Broecker-Preuss M., Casati M. et al. Technical evaluation of the first fully automated assay for the detection of TSH receptor autoantibodies // *Clin. Chim. Acta.* 2009, 401, N 1-2, 84-89.
35. Schott M., Hermsen D., Broecker-Preuss M. et al. Clinical value of the first automated TSH receptor autoantibody assay for the diagnosis of Graves' disease: an international multicentre trial // *Clin. Endocrinol.* 2009, 71, N 4, 566-573.
36. Schott M., Graeber C., Domberg J. et al. Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor autoantibodies in autoimmune thyroid diseases // *Endocrine Abstracts*. 2008, N 16, p.818.
37. Liu C., Hermsen D., Domberg J. et al. Comparison of M22-based ELISA and human-TSH-receptor-based luminescence assay for the measurement of thyrotropin receptor antibodies in patients with thyroid diseases // *Horm. Metab. Res.* 2008, 40, N 7, 479-483.
38. Zöphel K., Roggenbuck D., von Landenberg P. et al. TSH receptor antibody (TRAb) assays based on the human monoclonal autoantibody M22 are more sensitive than bovine TSH based assays // *Horm. Metab. Res.* 2010, 42, N 1, 65-69.

39. Massart C., Gibassier J., d'Herbomez M. Clinical value of M22-based assays for TSH-receptor antibody (TRAb) in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease: comparison with the second generation human TRAb assay // *Clin. Chim. Acta.* 2009, **407**, N 1-2, 62-66.
40. Chiappori A., Villalta D., Bossert I. et al. Thyrotropin receptor autoantibody measurement following radiometabolic treatment of hyperthyroidism: comparison between different methods // *J. Endocrinol. Invest.* 2010, **33**, N 3, 197-201.
41. Aleksic A., Aleksic Z., Stojanovic M. TSH receptor antibodies for confirming the diagnosis and prediction of remission duration, in newly diagnosed Graves' disease patients // *Hell. J. Nucl. Med.* 2009, **12**, N 2, 146-150.
42. Laurberg P., Wallin G., Tallstedt L. et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study // *Eur. J. Endocrinol.* 2008, **158**, N 1, 69-75.
43. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO // *Eur. J. Endocrinol.* 2008, **158**, N 3, 273-285.
44. Kumar S., Schiefer R., Coenen M. J., Bahn R. S. A stimulatory thyrotropin receptor antibody (M22) and thyrotropin increase interleukin-6 expression and secretion in Graves' orbital preadipocyte fibroblasts // *Thyroid.* 2010, **20**, N 1, 59-65.
45. Acuna O. M., Paysse E. A., Athanassaki I. Association between Tsh receptor antibodies (tsi) and ocular findings in pediatric patients with Graves' disease // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007, **48**: E-Abstract 5841.
46. Eckstein A., Mann K., Kahaly G. J. et al. Role of TSH receptor autoantibodies for the diagnosis of Graves' disease and for the prediction of the course of hyperthyroidism and ophthalmopathy. Recommendations of the Thyroid Section of the German Society of Endocrinology // *Med. Klin. (Munich).* 2009, **104**, N 5, 343-348.
47. Takasu N., Yoshimura J. Hashimoto's thyroiditis: TGAb, TPOAb, TRAb and recovery from hypothyroidism // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2008, **4**, N 2, 221-237.
48. Feingold S. B., Smith J., Houtz J. et al. Prevalence and functional significance of thyrotropin receptor blocking antibodies in children and adolescents with chronic lymphocytic thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, **94**, N 12, 742-748.
49. Umar H., Muallima N., Adam J. M., Sanusi H. Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease // *Acta Med. Indones.* 2010, **42**, N 1, 31-35.
50. Amino N., Abalovich M., Barbour L. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, **92**, 8 Suppl, 1-47.
51. Sanders J., Allen F., Jeffreys J. et al. Characteristics of a monoclonal antibody to the thyrotropin receptor that acts as a powerful thyroid-stimulating autoantibody antagonist // *Thyroid.* 2005, **15**, N 7, 672-682.
52. Smith B. R., Furmaniak J., Sanders J. TSH receptor blocking antibodies // *Thyroid.* 2008, **18**, N 11, p. 1239.
53. Rapoport B., McLachlan S. M. Whether TSH receptor blocking antibodies in the treatment of Graves' disease? // *Thyroid.* 2008, **18**, N 7, 695-696.

Антитела к рецептору тиреотропного гормона при патологии щитовидной железы (Обзор литературы)

В. А. Олейник, Л. С. Страфун

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренка АМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

В обзоре изложена история исследования антител к рецептору тиреотропного гормона, детально рассмотрены известные на сегодняшний день виды данных антител (стимулирующие, блокирующие и нейтральные) и три поколения методов их определения. Также представлены клинические исследования с использованием разных методов измерения уровня антител к рецептору тиреотропного гормона для оценки

степени эффективности лечения, прогнозирования исходов аутоиммунной офтальмопатии и болезни Грейвса, а также для дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями (функциональной автономией щитовидной железы, деструктивными тиреоидитами, гестационным тиреотоксикозом).

Ключевые слова: щитовидная железа, рецептор тиреотропного гормона, антитела к рецептору тиреотропного гормона, болезнь Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия.

Thyrotropin receptor antibodies in thyroid pathology (Literature review)

V. A. Oliynyk, L. S. Strafun

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

In this overview the authors present the history of TSH-receptor antibody studies, give a detailed analysis of different known types of TSH-receptor antibodies (TSH receptor stimulating, blocking and neutral antibodies) and three groups of methods of their assessment. They describe clinical studies in which the different methods of TSH-receptor antibodies assay are used to predict clinical outcomes and efficiency of treatment of Graves' ophthalmopathy and Graves' disease, and also for differential diagnosis with other thyroid dysfunctions (functional autonomy of the thyroid gland, destructive thyroidites, gestational thyrotoxicosis).

Key words: thyroid gland, TSH receptor, TSH-receptor antibodies, Graves' disease, Graves' ophthalmopathy.

(Надійшла 12.11.2010)

СОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

*В. В. Ховака**, *Л. В. Корпачева-Зиньч*, *Н. Н. Кушнарёва*,
Е. Н. Гриценко, *В. В. Корпачев*

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

В обзоре дано определение солевой чувствительности, представлены методы ее исследования, механизмы формирования и особенности проявления у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: солевая чувствительность, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия.

Человеческая популяция неоднородна по реакции артериального давления на введение в организм соли. Повышенная солевая чувствительность создаёт предпосылки для более высоких значений артериального давления у больных артериальной гипертензией, часто сочетающейся с сахарным диабетом. В обзоре сделана попытка осветить вопрос о том, что такое солевая чувствительность, как она исследуется, разобраться в механизмах, лежащих в её основе, определить особенности её проявления у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом, наметить тактику ведения больных с различными её типами. Кроме того, исследована сольчувствительность у больных сахарным диабетом 2 типа и определены факторы, способствующие её проявлениям.

Ключевым звеном в развитии гипертензии является нарушение водно-электролитного и, в частности, натриевого обмена [1]. Транспорт воды тесно связан и определяется транспортом ионов натрия. Создаваемый им осмотический градиент служит непосредственной движущей силой для молекул воды [2]. Главную роль в регуляции ионного состава и объёма жидкостей играют почки. Изменение объёма жидкостей вызывает соответствующую реакцию регулирующих систем почек: увеличение объёма способствует росту экскреции натрия и воды, и, наоборот, его уменьшение вызывает снижение экскреции натрия [3].

В регуляции водно-солевого равновесия принимает участие ряд гормонов. Альдостерон в канальцах почек усиливает реабсорбцию Na^+ и вызывает экскрецию K^+ . Регуляция секреции альдостерона опосредуется системой ренин-ангиотензин. Ренин секретируется в кровотоке и в плазме от ангиотензиногена отщепляет ангиотензин, в результате чего и образуется сильное сосудосуживающее вещество – ангиотензин II [4]. Всасывание профильтровавшихся в клубочках ионов Na^+ , Cl^- и HCO_3^- требует высоких энергозатрат в клетках нефрона. Энергия клеточного обмена расходуется на перенос главным образом натрия. Ведущую роль в этом играет Na, K-ATP фаза, которая удаляет поступившие внутрь клетки ионы натрия [3].

Ионы Na^+ выполняют важную роль в активном транспорте глюкозы через клеточные мембраны. Транспорт глюкозы и Na^+ сопряжён и осуществляется одним переносчиком. Движущей силой, обеспечивающей перенос молекул глюкозы, является концентрационный градиент Na^+ . Для обеспечения последнего

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

ионы Na^+ должны откачиваться из клетки. Этот процесс протекает с использованием энергии АТФ, большая часть которой расходуется в клетках на перенос ионов Na^+ . Na^+ -зависимый транспорт глюкозы осуществляется через энтероциты, на мембране которых существуют два параллельно взаимодействующих канала (для Na^+ и глюкозы), а на поверхности мембраны расположен транспортер глюкозы. Этот белок связывает глюкозу на входе в транспортную систему, что приводит к активации натриевого канала. На определенной стадии движения Na^+ по этому каналу активируется глюкозный канал, по которому и транспортируется молекула глюкозы, первоначально фиксированная на транспортере [5]. В апикальной мембране клеток проксимального канальца почек глюкоза соединяется с переносчиком, который должен одновременно присоединить ион Na^+ , после чего комплекс приобретает способность транспортироваться через мембрану. В результате в цитоплазму клетки поступает и глюкоза, и натрий [6].

Всасывание глюкозы в кишечнике и реабсорбция ее в почках опосредованы переносчиком натрия и глюкозы (SGLT). У человека идентифицированы 2 главных натрий-зависимых переносчика глюкозы, SGLT1 и SGLT2 [5]. SGLT1 экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, сердце, скелетных мышцах, печени, легких и почках [6]. SGLT2 экспрессируется в проксимальных канальцах почек, где происходит реабсорбция более 90 % глюкозы [7]. Натрийзависимые переносчики глюкозы являются звеном, непосредственно связывающим процессы натриевого и глюкозного обмена.

Ионы натрия и калия взаимосвязанно транспортируются через мембрану клетки в различных направлениях [8]. Нарушение процессов противоточного транспорта этих ионов через клеточную мембрану приводит к снижению концентрации калия в клетке. Это способствует нарушениям углеводного обмена из-за снижения активности пируваткиназы, определяемой содержанием калия в клетке [9].

Повышенное потребление поваренной соли с едой является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ) [10]. Экспериментальные исследования на собаках и крысах породы Вистар, получавших солевую нагрузку, показали развитие у них после этого солевой гипертензии [11]. Крупномасштабное популяционное исследование «Intersalt» показало, что потребление натрия в количестве более 100 ммоль/сутки является независимым фактором риска повышения артериального давления (АД) и появления эссенциальной АГ [12]. В связи с этим появилось выражение «Соль – белая смерть» [13].

Взаимосвязь между введением натрия и кровяным давлением проявляется в феномене «солевой чувствительности», когда в ответ на солевую нагрузку у ряда лиц (так называемых, сольчувствительных) повышается кровяное давление [12-14]. У животных также наблюдается подобный феномен: выведена линия крыс Dahl с повышенной солевой чувствительностью [15].

На формирование натрийзависимой АГ существенно влияет снижение чувствительности рецепторов языка к соли [16]. О сольчувствительности можно судить по определению порога вкусовой чувствительности к поваренной соли [17, 18]. У больных гипертензией изменяется порог вкусовой чувствительности к соли [10]. Чрезмерное потребление поваренной соли может быть связано со снижением вкусовой чувствительности к ней рецепторов языка [17, 19], что способствует увеличению её потребления [17, 18] и развитию гипертензии [19]. Лица с высоким вкусовым порогом солевой чувствительности потребляют больше поваренной соли и чаще страдают тяжело протекающей АГ [17-19, 20].

Вкусовой порог солевой чувствительности к поваренной соли может определяться по методике N. Fallis [21] или R. J. Henkin [20].

О количестве натрия, поступающего в организм, судят по суточному натрийурезу [12, 20, 22, 23], а также по данным опроса пациентов в отношении того, досаливают они пищу или нет [14, 20].

Солевая чувствительность определяется путем проведения нагрузочных солевых проб. При этом раствор соли вводят либо внутривенно (тест Гримма) [24], либо перорально [22]. В ряде случаев пациентам назначают высокосолевую диету [14, 25]. После этого в динамике исследуют артериальное давление, возрастающее при солевой чувствительности.

Высокий порог солевой чувствительности встречается лишь у 17-22 % здоровых лиц [20, 22, 26]. Повышенная солевая чувствительность наблюдается у 41,7-51,6 % больных АГ [12, 16, 22, 27]. Натрийзависимая АГ чаще встречалась у женщин – в 60,5 % случаев [28]. При сахарном диабете 2 типа сольчувствительность определяется у 53 % пациентов [26]. АГ у этих больных носит преимущественно натрийзависимый характер [29].

Ведущими патогенетическими механизмами натрийзависимой АГ являются: 1) нарушение выделения натрия с констрикцией почечных артерий [30]; 2) повышение скорости проксимальной реабсорбции натрия [31]; 3) нарушение физиологической регуляции высвобождения ренина [32]; 4) снижение активности почечного калликреина [33]; 5) повышение чувствительности рецепторов к минералкортикоидам [34]; 6) гиперактивация симпатoadrenalовой системы [35]; 7) повышение чувствительности к прессорным агентам [36, 37]; 8) дисфункция эндотелия [38] ввиду снижения активности оксида азота [39].

Больные АГ потребляют соли в 3-3,5 раза больше рекомендуемой нормы, составляющей 4-5 г [13]. Такие пациенты чаще жалуются на головную боль, боли в области сердца, в их психологическом статусе преобладает сочетание тревоги и внутренней напряженности. АГ развивается у них на 8-10 лет раньше, а заболевание протекает тяжелее и чаще осложняется гипертоническими кризами и возникновением стенокардии напряжения. Для этих больных характерным является более раннее развитие гипертрофии левого желудочка и гиперхолестеринемии [20]. Они хуже поддаются лечению, у них плохо снижается АД в ночные часы и выше риск развития инсульта [4]. Установлено прямое влияние «солевого аппетита» на процессы ремоделирования левого желудочка сердца. Порог вкусовой чувствительности к соли прямо коррелирует с толщиной стенок левого желудочка, площадью тела, уровнем среднесуточного диастолического АД и его вариабельностью в среднем за сутки и в ночное время. Солевая нагрузка у пациентов с повышенной чувствительностью к соли может привести к ишемическим изменениям на ЭКГ (депрессия сегмента ST) [14, 40].

При изучении наследственности больных с АГ оказалось, что у лиц с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли чаще встречалось повышенное АД и смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы у родственников [18, 20]. Обнаруженное у большинства больных гипертонической болезнью снижение вкусовой чувствительности к соли может являться одним из проявлений генетической предрасположенности к развитию АГ [18].

Почки у гипертоников имеют генетический дефект [22], из-за которого выведение избытков натрия и воды, в норме усиливающееся при повышении АД, возможно только при более высоком, чем у здоровых лиц, перфузионном давлении. Повышенную чувствительность к натрию связывают с мутациями гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [41]. Установлено существование связи I/D полиморфизма гена АПФ с особенностями натрийзависимой АГ [42]. В формировании сольчувствительности принимает участие инсерционный аллель гена АПФ. Отягощенная наследственность в отношении эссенциальной АГ связана с аллелем D [14, 41]. Увеличение экспрессии

гена рецептора ангиотензина II 1 типа наблюдается при избыточной солевой нагрузке [43]. У больных АГ прослеживается негативное влияние D-аллеля гена АПФ на эффективность проводимой терапии, а также на вариабельность АД и его циркадный ритм [14].

Мутации натрийзависимого переносчика глюкозы SGLT2 в почках выявлены более чем у 90 % пациентов с семейной почечной глюкозурией [44]. А нарушение его функционирования влечёт за собой сбои как натриевого, так и глюкозного обмена.

Усугубление АГ при ожирении и сахарном диабете связывают с повышенной солевой чувствительностью [29], которая реализуется через такие факторы как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, изменения в ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системах, потеря способности к вазодилатации [45]. Среди сольчувствительных пациентов достоверно чаще наблюдается сочетание АГ с ожирением, нарушениями электролитного, липидного обмена и сахарным диабетом 2 типа [40].

Здоровый взрослый человек при обычном питании и нормальном приеме жидкости выделяет за сутки 1,5-2 л мочи. При сахарном диабете ее выделение повышается до 3-10 л и более [46]. Полиурия при сахарном диабете наступает в результате осмотического диуреза. Количество мочи при сахарном диабете увеличивается вследствие глюкозурии, кетонурии, гиперазотурии и повышенного выделения натрия. При сахарном диабете содержание натрия в крови снижается на 1,5-3,0 ммоль/л при каждом повышении глюкозы в крови на 100 мг/дл [47]. На каждый грамм выделяемой большими сахарным диабетом глюкозы приходится в среднем 25-40 мл мочи. Полиурия связана не только с глюкозурией. На нее оказывают существенное влияние антидиуретический гормон и альдостерон [46]. При сахарном диабете существенным образом нарушается функция почек, развивается диабетическая нефропатия, при которой значительно снижается скорость клубочковой фильтрации, а также увеличивается количество Na , который не подвергается реабсорбции и попадает в дефинитивную мочу [46, 48, 49].

Клинические исследования показывают, что при манифестном сахарном диабете у больных увеличивается концентрация альдостерона, ангиотензина и активность ренина [46]. Эти изменения особенно выражены при декомпенсации сахарного диабета. Исследования последних 10-15 лет доказали ведущую роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС), регулирующей водно-электролитный обмен, в развитии АГ и сосудистых осложнений при сахарном диабете – диабетической нефропатии, ретинопатии, ишемической болезни сердца [1]. При сахарном диабете отмечается локальная гиперактивность РАС в поджелудочной железе, приводящая к нарушению структуры β -клеток и снижению синтеза инсулина. Высокая активность компонентов РАС лежит в основе инсулинорезистентности. В частности, ангиотензин II блокирует главный эффект инсулина – транспорт глюкозы в клетки [50]. В условиях высокосолевой диеты у пациентов наблюдалась выраженная гипергликемия и гиперинсулинемия. Последняя препятствует выведению натрия из организма [51].

Установлено наличие тесной взаимосвязи между солевой чувствительностью и инсулинорезистентностью [50]. В условиях последней инсулин повышает реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона и вызывает задержку жидкости и развитие гиперволемии. При этом активность Na, K-ATФазы снижается, что приводит к повышению концентрации Na^+ в клетке и снижению содержания K^+ , способствующему спазму сосудов. Отмечено снижение активности Ca-ATФазы в мембране эритроцитов при инсулинорезистентности. Снижение активности Na, K-ATФазы и Ca-ATФазы приводит к повышению уровня Ca^{++} в клетке, что вызывает

сосудистую гиперреактивность и АГ. Вызванный инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией внутриклеточный катионный дисбаланс ведёт к повышению сократимости гладкомышечных сосудистых стенок, возрастанию чувствительности их к действию прессорных агентов, периферической сосудистой резистентности и АГ [52]. Инсулин в условиях инсулинорезистентности приводит к дисфункции эндотелия, а также стимулирует рост гладкомышечных клеток сосудов, сужающих их просвет [52].

Больные сахарным диабетом, страдающие гипертонической болезнью, нуждаются в дифференцированном назначении терапии и солевого режима питания в зависимости от солевой чувствительности. В ограничении потребления поваренной соли нуждаются только сольчувствительные больные, тогда как у сольнечувствительных нет необходимости изменять привычный для них солевой режим [27]. Так как АГ при сахарном диабете 2 типа носит натрийзависимый характер, важным моментом для таких больных является ограничение потребления ими соли до 2-4 г в сутки или, в случае назначения DASH-программы (диеты), до 65 ммоль (или 1,5 г) хлорида натрия [29].

У сольчувствительных больных эссенциальной гипертензией средством выбора являются диуретики, тогда как у пациентов с солевой резистентностью такими препаратами являются ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы [53]. У сольнечувствительных больных выраженным антигипертензивным действием обладают ингибиторы АПФ. На чувствительность к терапии этими препаратами влияет генетический полиморфизм гена АПФ [14].

Повышенное введение соли влияет на экскрецию альбумина с мочой у сольчувствительных пациентов с СД 2 типа. При этом ингибиторы АПФ снижают экскрецию альбумина с мочой у таких пациентов [54].

Терапия β -адреноблокаторами у больных с хронической сердечной недостаточностью приводит к увеличению выведения натрия и воды за счёт подавления канальцевого транспорта натрия. При этом снижается активность ренина плазмы и уменьшается порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, что способствует улучшению водно-электролитного обмена [23].

Антигипертензивное действие дигидропиридиновых антагонистов кальция снижается у больных с сольчувствительной формой эссенциальной гипертензии, при употреблении соли [55]. Эти препараты обладают селективным дилатирующим влиянием на прегломерулярные артериолы почек и ускоряют поражение последних. Поэтому больным с сольчувствительной формой гипертензии и повышенным риском развития почечной недостаточности не рекомендуют назначать эти препараты [49].

В настоящее время активно разрабатывается новая группа препаратов – ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы в почках (SGLT2), подавляющих реабсорбцию глюкозы и усиливающих её экскрецию с мочой [56, 57]. Но их применение может быть сопряжено с задержкой натрия в организме и изменением АД, что требует исследования таких возможных побочных эффектов. В настоящее время подобного рода исследования уже запланированы компаниями-разработчиками этих препаратов.

Нами было проведено исследование особенностей проявлений сольчувствительности у больных СД 2 типа в зависимости от пола. Было обследовано 25 больных СД 2 типа, находившихся на стационарном лечении, из них 13 мужчин и 12 женщин, имеющих сходный возраст, длительность и тяжесть заболевания. У этих больных были исследованы вес, ИМТ, объём талии и бёдер, их соотношение, содержание иммунореактивного инсулина, HbA_{1c}, общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП в сыворотке крови, а также рассчитан показатель НОМА. Пациентам была дана пероральная солевая нагрузка по методике В. И. Харченко с учётом подходов В. А. Люсова [22]. Больным производили суточное мониторирование АД по

каналам ЭКГ «АВРЕ-02» сначала на фоне низкосолевой диеты (стол № 10 по Певзнеру с содержанием соли 2 г в сутки), которую пациенты получали в течение 7 суток, а затем – после пероральной нагрузки NaCl из расчёта 0,22 г/кг массы тела однократно натощак. Сольчувствительность констатировали при условии увеличения АД более чем на 10 % от начального уровня.

Проведенные исследования позволили установить следующее. В зависимости от результатов теста все больные были разделены на 2 группы: сольнечувствительные и сольчувствительные. Среди обследованных пациентов с СД 2 типа 48 % были сольнечувствительными, из них у женщин таких было 50 %, а у мужчин 46 %. Соответственно, сольчувствительных среди всех больных СД 2 типа было 52 %, из них у женщин 50 %, а у мужчин – 54 %. Распределение в общей группе пациентов на сольнечувствительных и сольчувствительных было примерно равным, с некоторым перевесом в пользу сольчувствительных (52 %). При анализе такого распределения отдельно среди женщин и мужчин следует констатировать несколько большую распространенность сольчувствительности у мужчин (54 %), чем у женщин (50 %).

У сольчувствительных больных сахарным диабетом 2 типа в (целом по группе) была большая масса тела, а также ОТ, ОБ, ИМТ и соотношения ОТ/ОБ, по сравнению с сольнечувствительными. Характерными для сольчувствительных мужчин, в отличие от сольнечувствительных, были большие значения ИМТ и соотношения ОТ/ОБ. Сольчувствительные женщины отличались от сольнечувствительных помимо больших значений ИМТ и соотношения ОТ/ОБ, более значительной массой тела. Эти различия свидетельствуют о том, что для пациентов с избыточной массой тела и признаками абдоминального ожирения свойственно повышение сольчувствительности. Такая закономерность была характерна как для мужчин, так и для женщин, хотя для последних она была несколько более выраженной.

Результаты исследования ряда биохимических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые были разделены на группы по сольчувствительности, представлены в таблице 1. Следует отметить более высокие абсолютные значения таких показателей, как индекс НОМА, содержание в сыворотке крови инсулина, общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП у сольчувствительных пациентов (как мужчин, так и женщин) по сравнению с сольнечувствительными. Исключение составляет содержание ХС-ЛПВП, которое у сольчувствительных пациентов несколько ниже. Но статистически достоверное различие ($P < 0,05$) наблюдается у пациентов этих групп (мужчины+женщины) по индексу НОМА, содержанию HbA_{1c}, ТГ и ХС-ЛПОНП. Такая же закономерность отмечается у женщин. Для пациентов-мужчин характерна подобная картина, за исключением содержания HbA_{1c}, которое у сольчувствительных, хотя и имеет большие значения, но не достигает статистической значимости. Эти различия свидетельствуют о том, что пациентам с более выраженными инсулинорезистентностью, гликемическими нарушениями, повышенной триглицеридемией и сдвигами в содержании ХС-ЛПОНП свойственно повышение сольчувствительности. Причем эта закономерность была несколько более выраженной у женщин.

Заключение

Среди больных АГ часто выявляется сольчувствительность. Она отягощает течение заболевания и сопряжена с более высокими подъемами АД.

Проведенные нами исследования позволили установить, что сольчувствительность характерна для пациентов с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела и признаками абдоминального ожирения. Кроме того,

Таблица 1. Биохимические показатели у солнечночувствительных (СН) и сольчувствительных (СЧ) больных сахарным диабетом 2 типа

Показатели	Мужчины		Женщины		Мужчины + женщины	
	СН	СЧ	СН	СЧ	СН	СЧ
п	6	7	6	6	12	13
Инсулин, Ед/мл	11,02±1,89	12,41±1,58	13,55±2,96	14,28±2,05	12,67±2,68	13,54±1,97
НОМА	6,01±0,82	10,01±0,52*	7,2±0,88	9,4±0,68*	6,2±0,99	9,9±0,76*
НbA1с, %	8,46±1,96	9,5±0,47	8,13±1,54	8,2±0,81*	8,26±1,44	9,3±0,35*
ХС, ммоль/л	6,31±2,56	6,97±1,46	5,96±1,99	6,45±1,13	6,12±2,3	6,58±1,22
ТГ, ммоль/л	2,61±1,14	4,87±0,67*	2,36±1,11	4,2±0,75*	2,5±1,2	4,7±0,82*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,19	0,96±0,17	1,22±0,13	1,04±0,15	1,21±0,22	0,98±0,16
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,48±1,02	4,62±0,12	3,12±1,05	4,02±0,66	3,28±1,1	4,56±0,7
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	1,04±0,08	1,31±0,14*	1,02±0,06	1,49±0,12*	1,01±0,05	1,45±0,11*

Примечания: * – различия статистически достоверны ($P < 0,05$) между данными у солнечночувствительных и сольчувствительных пациентов данной группы (мужчин, женщин, вместе мужчин+женщин) по критерию U Уитни-Вилкоксона [58].

таким больным свойственны более выраженная инсулинорезистентность и гликемические нарушения, а также триглицеридемия и большее содержание ХС-ЛПОНП. У женщин эти особенности носили более выраженный характер, чем у мужчин.

Ввиду того, что сольчувствительность сопряжена с инсулинорезистентностью и характерна для больных сахарным диабетом, существует необходимость исследования у них сольчувствительности как дополнительного отягчающего фактора риска. Для таких больных показан дифференцированный подход в назначении антигипертензивной терапии.

Литература

1. Тэйлор Дж. Дж. Основы кардиологии. М.: МЕД пресс-информ, 2004. 368 с.
2. Жалко-Титаренко В. Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-щелочное состояние в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1989. 200 с.
3. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки. Л.: Медицина. Ленингр. отд., 1982. 205 с.
4. Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Данна: Пер.с англ. М.: Медицина, 1987. 672 с.
5. Silverman M. Structure and function of hexose transporters // Ann. Rev. Biochem. 1991, 60, 757-794.
6. Wright E. M. Renal Na(+) – glucose cotransporters // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2001, 280, N1,10-18.
7. Deetjen P., Von Baeyer H., Drexel H. Renal glucose transport // In: D. W. Seldin et al. (eds). The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 2nd ed. New York: Raven Press Ltd. 1992, 2873-2888.
8. Накагаки М. Физическая химия мембран. М.: Мир, 1991. 255 с.
9. Твердислов В. А., Тихонов А. Н., Яковенко Л. В. Физиологические механизмы функционирования биологических мембран. М.: Изд-во МГУ, 1986. 189 с.
10. Волков В. С., Поздняков Ю. М. Лечение и профилактика гипертонической болезни. М.: Медицина, 1999, 33-44.

11. Волков А. Ю., Гришина Т. Р., Громова О. А. и др. Сравнительное изучение амлодипина, индапамида, гипотиазида и гипернатриевой диеты на элементный статус и уровень церебрального кровотока в эксперименте // (http://www.rmj.ru/articles_3817.thm).
12. INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT: International study of electrolyte excretion and blood pressure / results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion // *Br. Med. J.* 1988, 297, 319-328.
13. Бритов А. Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи // (<http://www.rmj.ru/articles=2637.htm>)
14. Львова А. Б. Натрийзалежна артеріальна гіпертензія (клінічні, генетичні та терапевтичні аспекти) // (<http://www/lib.ua-ru.net/inode/23087.html>)
15. Farjah M., Roxas B. P., Geenen D. L., Danziger R. S. Dietary salt regulates renal SGK1 abundance – Relevance to salt sensitivity in the Dahl rat // *Hypertension.* 2003, 41, N 4, 974-878.
16. Львова А. Б. Влияние пероральной нагрузки натрием на суточный профиль артериального давления у больных с эссенциальной артериальной гипертонией // *Эксперим. и клин. мед.* 2003, № 1, 80-84.
17. Константинов Е. Н., Некрасова А. А., Гундаров И. А. и др. Определение порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли в популяционном исследовании // *Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра.* 1983, № 3, 30-35.
18. Мерзон К. А., Логовеева Т. Н., Щетицин Л. Н. и др. Избыточное потребление поваренной соли при артериальной гипертонии: привычка или потребность? // *Кардиология.* 1981, № 3, 96-97.
19. Beard T. C. A salt-hypertension hypothesis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 16, Suppl. 7, S35-S38.
20. Поселюгина О. В. Клинические особенности артериальной гипертонии в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли // *Клин. мед.* 2003, № 8, 23-25.
21. Fallis N., Lasagna L., Tetreault L. Gustatory Thresholds in patients with hypertension // *Nature.* 1962, 196, 74-76.
22. Чернякова И. А. О солевой нагрузке при гипертонической болезни / *Артериальная гипертония. Сб. науч. тр. Харьков, 1982, 36-37.*
23. Коломиец В., Бобрышев К. Сравнительная характеристика комплексного влияния корвитола и атенолола на водно-солевой обмен у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Ліки України.* 2001, № 1, 33-35.
24. Galletti F., Ferrara I., Stinga F. et al. Evaluation of a rapid protocol for the assessment of salt sensitivity against the blood pressure response to dietary sodium chloride restriction // *Amer. J. Hypertension.* 1997, 10, 462-466.
25. Marks J. B. Salt-sensitive blood pressure – a mechanism for hypertension in diabetes? // *Int. Diabetes Monitor.* 1997, 9, N 3, 8-9.
26. Strojek K., Grzeszczak W., Lacka B. et al. Increased prevalence of salt sensitivity of blood pressure in IDDM with and without microalbuminuria // *Diabetologia.* 1995, 38, 1443-1448.
27. Исазаде Г. М., Гаджиев Р. Ф., Бахшалиев А. Б. Изменения гемодинамики у больных гипертонической болезнью в ответ на солевые нагрузки // *Азербайджанский мед. журн.* 1989, № 6, 14-17.
28. Wright J. T., Jr., Rahman M., Scarpa A. et al. Determinants of salt sensitivity in black and white normotensive and hypertensive women // *Hypertension.* 2003, 42, N 6, 1087-1092.
29. Сергієнко О. О., Єфімов А. С., Єфімов Д. А., Сергієнко В. О. *Діабетична кардіоміопатія. Львів-Київ: Вид-во «Кварт», 2007. 341 с.*
30. Schmidlin O., Forman A., Tanak M. et al. NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African Americans // *Hypertension.* 1999, 33, 633-639.
31. Chioloro A., Maillard M., Nussberger J. et al. Proximal sodium reabsorption // *Hypertension.* 2000, 36, 631-637.

32. Van Paassen P., De Zeeuw D., De Jong P., Navis G. Renin inhibition improves pressure natriuresis in essential hypertension // *J. Soc. Nephrology*. 2000, 11, 1813-1818.
33. Madeddu P., Varoni M., Demontris M. et al. Urinary kallikrein // *Kidney Int*. 1996, 49, 1422-1427.
34. Loveti E., Ferrary P., Dick B. et al. Molecular basis of human salt sensitivity: the role of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1999, 84, 3745-3749.
35. Miyajima E., Yamada Y. Reduced sympathetic inhibition in salt-sensitive Japanese young adults // *Hypertension*. 1999, 12, 1195-1200.
36. Campese V., Karubian F., Chervu I. et al. Pressor reactivity to norepinephrine and angiotensin in salt-sensitivity hypertensive patients // *Hypertension*. 1993, 2, 301-307.
37. Campese V., Tawadrous M., Bigazzi R. et al. Salt intake and plasma atrial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension // *Hypertension*. 1996, 28, 335-340.
38. Bragulat E., De la Sierra A., Antonio M., Coca A. Endothelial Dysfunction in salt-sensitive hypertension // *Hypertension*. 2001, 37, 444-448.
39. Cubeddu L., Alfieri A., Hoffman I. et al. Nitric oxide and salt sensitivity // *Hypertension*. 2000, 13, 973-979.
40. Целуйко В. И., Львова А. Б. Клинические и гемодинамические особенности натрий-зависимой артериальной гипертензии // *Укр. терапевт. журн*. 2002, 4, № 3, 45-47.
41. Целуйко В. И., Львова А. Б., Кравченко Н. А. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с натрийзависимой артериальной гипертензией // *Международ. мед. журн*. 2004, 10, № 1, 28-32.
42. Кондратьев Я. Ю. и др. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и генетическая предрасположенность к диабетической нефропатии при инсулинзависимом сахарном диабете // *Пробл. эндокринологии*. 1998, № 4, 12-16.
43. Минушкина Л. О. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертензия // (<http://www.cardiopractic.com.ua>).
44. Van den Heuvel L. P., Assink K., Willemsen M. et al. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2) // *Hum. Genetics*. 2002, 111, 544-547.
45. Ying W. Z., Sanders P. W. The interrelationship between TGF- β_1 and nitric oxide is altered in salt-sensitive hypertension // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2003, 285, N 5, F902-F908.
46. Ефимов А. С., Германюк Я. Л., Генес С. Г. Сахарный диабет. К.: Здоров'я, 1983. 224 с.
47. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н. У. Тица. М.: Лабинформ, 1997, 348.
48. Тронько М. Д., Корпачев В. В. Основы клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень (посібник для лікарів). К.: Книга плюс, 2004. 104 с.
49. Remuzzi G., Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies // *New Engl. J. Med*. 1998, 339, 1448-1456.
50. Ter Maaten J. C., Voordouw J. J., Bakker S. J. L. et al. Salt sensitivity correlates positively with insulin sensitivity in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Invest*. 1999, 29, N 3, 189-195.
51. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988, 37, N 12, 1595-1607.
52. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Артериальная гипертензия // (http://www.consilium-medicum.com/media/book/04_01/25/shtml).
53. Saito F., Kimura G. Antihypertensive mechanism of diuretics based on pressure-natriuresis relationship // *Hypertension*. 1996, 27, 914-918.
54. Jelic S. D., Sumarac-Dumanovic M., Caparevic Z. Does salt sensitivity influence the magnitude of microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients? // *Diabetologia*. 2008, 51, Suppl. 1, S. 495.

55. Vesely J. Sensitivity of arterial pressure to salt as an independent prognostic factor in hypertension // *Vnitr. Lek.* 2001, 47, 797-801.
56. Han S., Hagan D. L., Taylor J. R. et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats // *Diabetes.* 2008, 57, N 6, 1723-1729.
57. List J. F., Woo V., Morales E. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in a dose-ranging monotherapy study of treatment-naïve patients with type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2008, 51, Suppl.1, S. 22.
58. Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации. К.: Вища школа, 1991. 271 с.

Сільчутливість та цукровий діабет (огляд літератури і власні дані)

В. В. Ховака, Л. В. Корпачева-Зінич, Н. Н. Кушнарєва,
Є. Н. Гриценко, В. В. Корпачев

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка
НАМН України», м. Київ, 04114, Україна*

В огляді дано визначення сільчутливості, наведені методи її дослідження, механізми формування та особливості проявів у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: сольова чутливість, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія.

Salt sensitivity and diabetes mellitus (literature review with own data)

V. V. Novaka, L. V. Korpacheva-Zynych, N. N. Kushnareva,
E. N. Gritsenko, V. V. Korpachev

*State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine*

The definition of a salt sensitivity is given in the review. The methods of its assay, formation mechanisms, and peculiarities of manifestation in type 2 diabetes patients are presented.

Key words: salt sensitivity, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension.

(Надійшла 5.04.2011)

Рецензия на учебник «**ЕНДОКРИНОЛОГІЯ**»
под редакцией заслуженного деятеля
науки и техники Украины,
проф. П. Н. БОДНАРА.
Вінниця: Нова книга, 2010. 464 с.

В 2010 году вышло в свет 2-ое переработанное и дополненное издание учебника для студентов медицинских высших учебных заведений «*Ендокринологія*».

Выход данного учебника является знаменательным в преддверии юбилейной даты – 170-летия основания Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, которое будет отмечаться в этом году. По инициативе ректора Университета, вице-президента Национальной академии медицинских наук Украины, академика Виталия Федоровича Москаленко подготовлен целый ряд важных изданий научного и методического характера, одним из которых является и рецензируемый учебник. В предисловии к учебнику академик В. Ф. Москаленко знакомит читателей со славной историей Национального медицинского университета, перечисляет ведущие научные школы, которые являются гордостью не только отечественной, но и мировой медицинской науки.

В последние годы эндокринология является бурно развивающейся медицинской дисциплиной. С одной стороны, ряд заболеваний эндокринной системы, такие как сахарный диабет, поражения щитовидной железы, являются одними из наиболее часто встречающихся болезней в структуре заболеваемости в современном обществе. С другой стороны, в последние годы были получены новые интересные данные, значительно расширяющие представления как о функционировании эндокринной системы, так и о патогенезе развития эндокринных заболеваний – открытие гормонов жировой ткани (резистин, грелин и других, характеристика предиабетического состояния при сахарном диабете 1-го типа, описание латентного аутоиммунного диабета у взрослых и многие другие). Особое внимание в настоящее время привлекают радиационные поражения щитовидной железы, обусловленные воздействием ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции, 25-летие которой отмечается в текущем году.

Таким образом, знания в области эндокринологии, несомненно, необходимы не только эндокринологам, но врачам практически всех специальностей.

В учебнике детально описаны все разделы эндокринологии. Приведены современные сведения о механизмах действия гормонов, функционировании эндокринной системы в целом. Детально и, вместе с тем, весьма доступно изложены представления о механизмах развития основных заболеваний эндокринной системы. Подробно, с привлечением данных современной научной литературы, результатов крупных клинических исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, представлены принципы терапии болезней органов эндокринной системы.

Учебник подготовлен сотрудниками кафедры эндокринологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца. Кафедра была

основана патриархом украинской эндокринологии академиком А. С. Ефимовым и уже многие годы ею заведует один из первых учеников академика Ефимова – профессор П. Н. Боднар, который и выступил редактором данного издания. Несомненным достоинством учебника явилось участие в нем в качестве авторов разделов не только сотрудников кафедры эндокринологии, но и крупных ученых-эндокринологов, таких как член-корреспонденты Национальной Академии медицинских наук Украины – И. В. Комиссаренко, Т. А. Перцева, А. Г. Резников, других известных специалистов в области теоретической и клинической эндокринологии. Среди авторов учебника не только эндокринологи, но и представители смежных отраслей медицины, написавшие очень интересные разделы в учебнике – член-корреспондент НАМН Украины Б. М. Венцковский, профессор В. В. Поворознюк и другие.

Конечно, имеются ряд моментов, которые вызывают возражения. Например, в разделе, посвященном сахарному диабету, рекомендуется проводить диагностику этого заболевания с помощью экспресс-анализаторов уровня глюкозы в капиллярной крови, так называемых, глюкометров. Вместе с тем, во всех современных руководствах по диабетологии категорически подчеркивается недопустимость такого подхода и указывается на необходимость проведения диагностики диабета на основании анализа глюкозы в плазме венозной крови. Нельзя согласиться с отдельно выделяемыми показаниями для проведения интенсивной инсулинотерапии при сахарном диабете 1 типа – такой подход является излишне консервативным. Интенсивная инсулинотерапия должна рекомендоваться всем больным, страдающим сахарным диабетом 1 типа. Не следует приводить в разделе учебника таблицу с указанием различных антидиабетических препаратов, содержащую препараты только одного производителя и носящую откровенно рекламный характер. Надеюсь, что эти моменты будут учтены при следующих переизданиях учебника.

В заключение, следует приветствовать выход учебника «Эндокринологія» и отметить, что издание такого труда является достойным вкладом в подготовку к 170-летнему юбилею Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца.

Зав. кафедрой диабетологии
Национальной медицинской академии
последипломного образования им. П. Л. Шупика,
чл.-корр. НАМН Украины,
доктор мед. наук, проф. Б. Н. МАНЬКОВСКИЙ

**Рецензія на монографію М. О. ПОЛУМБРИКА
«ВУГЛЕВОДИ В ХАРЧОВИХ ПРОДУКТАХ
І ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»**

Київ: Академперіодика, 2011. 487 с.

Стан здоров'я людини залежить, головним чином, від структури і якості харчування, основною складовою якого є вуглеводи рослинного і тваринного походження. В представленій монографії вперше в Україні узагальнені хімічні властивості моно-, оліго- і полісахаридів, які мають значення при одержанні харчових продуктів, промислові методи виробництва вуглеводів, їх застосування в харчових технологіях і вплив на здоров'я людини. Книга написана простою, чіткою і стислою мовою. Автором на сучасному теоретичному рівні проведений критичний огляд складного і часто суперечливого матеріалу, опублікованого останніми роками.

Монографія складається із семи глав. В першій з них наведені фізико-хімічні властивості, методи виробництва і принципи використання в харчових продуктах найпоширеніших моно- і дисахаридів. В цій главі також детально розглянуті реакції Майяра і карамелізації.

Друга глава монографії присвячена розгляду поліолів, їх фізико-хімічних властивостей, методів синтезу і особливостям їх застосування в харчових продуктах. Цікавим і перспективним у практичному сенсі є поліол еритритол, характерною ознакою якого є низький проносний ефект. В главі також наведені теорії виникнення солодкого смаку і чинники, які впливають на нього.

В третій главі розглянуті властивості олігосахаридів і межі їх застосування в харчових продуктах. Особлива увага приділена корисному впливу вуглеводів цього класу на мікрофлору кишечника. Показано перспективність використання олігосахаридів в якості заміників цукру і жирів. Зроблено висновок про те, що циклічні форми декстринів ефективно підвищують хімічну стабільність функціональних інгредієнтів, чутливих до світла і змін температури.

Четверта глава містить найоб'ємніший матеріал щодо класифікації, методів отримання і функціональних властивостей найживаніших нативних і модифікованих полісахаридів. Автор підкреслює роль багатфункціональності вуглеводів в харчових продуктах, а також їхнє значення в дієтотерапії ряду хронічних захворювань, в тому числі, СНІДу.

Особливий інтерес для медиків представляє матеріал п'ятої і шостої глав, в яких розглядається концепція глікемічних індексів, її значення в дієтотерапії хронічних захворювань, методи зниження глікемічного індексу вуглеводмісних харчових продуктів, а також роль вуглеводів у розвитку ожиріння, цукрового діабету, серцево-судинних і онкологічних захворювань.

В сьомій главі проаналізовані принципи розробки функціональних харчових продуктів, наведені рекомендації щодо їх вживання особами, що страждають згаданими хронічними захворюваннями, а також целиакією. У монографії наведено огляд найновіших наукових праць, рекомендації і думки авторитетних експертів, а також результати власних досліджень автора щодо впливу вуглеводів на виникнення і розвиток хронічних захворювань.

Цінним доповненням монографії є розміщені в додатках дані про мінімальні активності води, необхідні для росту різних мікроорганізмів, температури склування різних вуглеводів, температури желатинізації основних типів крохмалю, глікемічні індекси харчових продуктів.

Можна сподіватись, що рецензована монографія з цікавістю буде сприйнята дослідниками, які працюють в галузі харчових технологій. Вона слугуватиме стимулом для майбутнього розвитку цієї галузі, а також буде корисною для вирішення сучасних проблем ендокринології, хімії і метаболізму вуглеводів.

Директор Інституту ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАНМ України,
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України
доктор мед. наук, проф. М. Д. ТРОНЬКО

Зав. лабораторії органічного синтезу і хімреактивів
Інституту ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАНМ України,
доктор хім. наук, проф. Я. Г. БАЛЬОН

*Тези конференції молодих вчених
Інституту ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України
(м. Київ, 17 лютого 2011 р.)*

Ендокринологія 2011, Т. 16, № 1, с. 114-115

ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНУ У ДІТЕЙ

О. А. Вишневська

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна*

Для досягнення оптимального кінцевого зросту хворих на соматотропну недостатність необхідні раннє виявлення і ранній початок лікування дефіциту гормону росту (ГР). Ефективність лікування соматотропіном залежить не тільки від дози та режиму його введення, а й від статусу хворого до початку терапії. Клінічні дані свідчать про те, що в цілому ефективність лікування вища у дітей молодшого віку, з меншою швидкістю зростання до лікування, з більшою затримкою росту і кісткового дозрівання та з великим дефіцитом ГР. Лікування соматотропіном зазвичай припиняють за досягнення швидкості росту менше 2 см на рік або при кістковому віці понад 14 років у дівчаток і більше 16-17 років у хлопчиків.

Критерієм ефективності терапії є збільшення швидкості росту в кілька разів від початкової. При рано розпочатому і регулярному лікуванні вдається досягти прогнозованого росту. Дітям з пангіпопітуїтаризмом, крім лікування соматотропіном, необхідна супутня замісна терапія іншими гормонами за показаннями. Крім збільшення лінійного росту, в процесі терапії соматотропіном спостерігаються позитивні зрушення гормонального, метаболічного і психічного статусу хворих.

Мета дослідження полягала в оптимізації схем лікування препаратами гормону росту дітей, хворих на соматотропну недостатність.

У відділенні дитячої ендокринної патології Інституту було обстежено 11 дітей (7 хлопчиків та 4 дівчинки) з соматотропною недостатністю, віком від 2,8 до 10,9 років (у середньому $8,24 \pm 0,83$). Максимальна швидкість росту у цих дітей становила від 4,6 см/рік до 1,58 см/рік (у середньому $3,5 \pm 1,2$ см/рік) до початку лікування. Середній ріст дітей до лікування препаратами гормону росту становив $112,35 \pm 4,14$ см, із затримкою у рості мінус $2,6 \pm 0,15$ SD від середнього в популяції для даного паспортного віку та статі.

З анамнезу було встановлено, що всі хворі народилися з нормальною вагою та зростом. У 3 матерів відмічені швидкі пологи та перинатальна патологія у 1 дитини. З опитування з'ясовано, що відставання у рості батьки помітили з першого року життя у 1 дитини, після 3 років – у 3 дітей, та після 5 років – у 8 дітей. Симптомів гіпоглікемії не відмічено в жодній дитини. При зборі сімейного анамнезу не встановлено випадків низькорослості у родичів та батьків. Хронічних захворювань, генетичної патології, травм та хірургічних втручань, що призводять до порушення росту, виявлено не було.

При огляді звертали увагу на пропорції тіла дитини, риси обличчя, волосся, тембр голосу, вагу, та статевий розвиток. Найявністю окрім низько-

рослості таких скарг, як головний біль, порушення зору, блювота, дозволяє запідозрити внутрішньочерепну патологію.

Для виключення діагностичних помилок проводили аналіз кривої зростання дитини з урахуванням меж його остаточного зростання, що було розраховано на підставі середнього зросту батьків. Якщо розрахунковий остаточний ріст дитини на момент огляду, з урахуванням кісткового віку, був нижче межі розрахованого інтервалу остаточного росту, це розцінювалося як патологічна низькорослість.

Кістковий вік у цих хворих значно відставав від хронологічного і становив від 1,8 до 8 років (у середньому $5,8 \pm 0,71$).

Для оцінки дефіциту ГР проводилось визначення фонових рівнів ГР, нічного піку ГР через 2 години після засинання, стимульованої секреції ГР (проба з клофеліном). Фоновий рівень ГР становив $0,67 \pm 0,19$ нг/мл, середні значення нічного піку – $2,68 \pm 0,67$ нг/мл, середні рівні піку ГР при стимуляції клофеліном – $3,37 \pm 0,56$ нг/мл. Всі хворі на момент проведення проб для оцінки секреції СТГ знаходились в еутиреоїдному стані, що підтверджувалось визначенням ТТГ (у середньому $2,21 \pm 0,28$ МО/л) та вільного T_4 ($15,41 \pm 0,78$ пмоль/л). Двоє пацієнтів знаходились на замісній терапії L-тироксином. Для виключення об'ємного утворення до початку гормональної терапії дітям проводили МРТ головного мозку.

При лікуванні гіпофізарної карликовості у дітей існує чіткий зв'язок «доза – ростостимулювальний ефект», особливо виражений в перший рік лікування. Терапія препаратами рГР нами проводилась у хворих з підтвердженим діагнозом соматотропної недостатності. Доза соматотропіну становила $0,025 - 0,033$ мг/кг одноразово, підшкірно, щодня в 20.00-22.00. Кратність введення: 7 ін'єкцій на тиждень. Мінімальна доза рГР призначалася хворим віком до 5 років із своєчасно діагностованою соматотропною недостатністю. Максимальна – хворим старше 5 років із вперше діагностованою соматотропною недостатністю. Із побічних дій лікування відмічалась незначна артралгія, яка проходила самостійно і не потребувала медикаментозної терапії.

Запропонована схема лікування була ефективною в усіх хворих. Опитуванням пацієнтів та їх батьків виявлено відсутність болю під час ін'єкції або ж він був мінімальним. При контрольному огляді через 3 та 6 місяців усі хворі виказували задоволення від проведеного лікування. Соматичних розладів та побічних ефектів лікування, супутніх захворювань у пацієнтів не відмічалось. При огляді місць ін'єкцій проявів запалення та алергічних реакцій не було.

Через 3 місяці лікування гормоном росту відмічалась позитивна динаміка росту у пацієнтів в середньому до $114,32 \pm 4,76$ см, через 6 місяців ріст становив $117,08 \pm 4,75$ см. Швидкість росту через 6 місяців лікування дорівнювала $9,5 \pm 1,3$ см/рік.

Таким чином, патогенетично обумовлене лікування рГР є фізіологічним, максимально безпечним та ефективним для хворих на соматотропну недостатність.

ТИРЕОЇДЕКТОМІЯ І ЇЇ БЕЗПЕКА В СУЧАСНІЙ ЕНДОКРИННІЙ ХІРУРГІЇ

П. П. Зінч

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка» НАМН України, м. Київ, 04114, Україна

Тиреоїдектомія – вид оперативного втручання на щитовидній залозі, що передбачає повне її видалення з розвитком стійкого післяопераційного гіпотиреозу.

Розвиток хірургічних технологій, широке впровадження в практику синтетичних препаратів тироксину, перегляд патогенезу захворювань щитовидної залози змінили погляди на тиреоїдектомію, як інвалідизуючу операцію, і на післяопераційний гіпотиреоз, як неминуче ускладнення.

Все частіше виникає необхідність тиреоїдектомії при лікуванні проліферуючого колоїдного зоба великих розмірів, дифузного токсичного зоба, гіпертрофічних форм хронічного автоімунного тиреоїдиту, злоякісних пухлин щитовидної залози. Поняття «післяопераційний гіпотиреоз» тлумачиться вже не як ускладнення, а планований результат оперативного втручання.

У зв'язку з цим, сучасна тиреоїдектомія вимагає від хірурга проведення операції з мінімальними операційно-анестезіологічними ризиками. Впровадження нових хірургічних технологій дозволяє зменшити кількість таких післяопераційних ускладнень як набряк, гематома, нагноєння рани, що відповідно зменшує кількість перев'язок та ліжко-днів в післяопераційному періоді. Отже розробка найоптимальніших оперативних доступів до щитовидної залози, а також удосконалення методів закриття операційної рани має безсумнівне значення в ендокринній хірургії.

Розроблено оперативний доступ до щитовидної залози і регіонарних колекторів лімфовідтоку з використанням активної аспірації із урахуванням анатомо-топографічних варіантів поширеності онкологічного процесу. Належне поєднання низької травматичності і максимальної операційної доступності дозволяє виконувати оперативне втручання з найменшою стресовою дією (Авторське свід. № 33032UA «Спосіб хірургічного лікування захворювань щитовидної залози»).

Доступ до щитовидної залози і лімфатичних колекторів серединного і бічних відсіків шиї здійснювався за загальноприйнятою методикою Кохера і Мак Вея. По завершенню оперативного втручання післяопераційна рана дренивалась за допомогою поліхлорвінілових трубочок з перфорацією на одному з кінців (прямий дренаж). Активну аспірацію здійснювали шляхом приєднання прямого дренажу до сільфону 300 мл (Гемопласт). Дренували ложе щитоподібної залози та/або лімфатичні колектори шиї відповідно до розташування видаленого патологічного осередку. Краї шкіри з'єднували інтрадермальним безперервним швом за допомогою монофіламентної нитки на атравматичній прямій голці.

Обстежено 158 осіб з папілярною карциномою щитовидної залози (pT₁₋₃N₀M_x), яким проведено оперативне втручання в об'ємі стандартної тиреоїдектомії. Розроблений метод оперативного лікування використовувався у 82 хворих. Запропонований метод дозволив значно знизити травматичність операції, зменшити кількість післяопераційних ускладнень, скоротити післяопераційний ліжко-день в 3,6 рази, у 2,4 рази знизити застосування анальгетиків в післяопераційному періоді, зменшити кількість гематом у ложі видаленої щитоподібної залози у 15 разів, що надає можливість досягти естетичнішого і швидшого загоєння рани.

АКТИВНІСТЬ ЦИСТЕЇНОВИХ КАТЕПСИНІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ТА ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗИ ХВОРИХ З ПАПІЛЯРНОЮ КАРЦИНОМОЮ

О. В. Калініченко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Гетерогенність пухлинних клітин стосовно їх чутливості до індукуючих загибель стимулів обумовлена порушенням різних ланок регуляції клітинної загибелі – рецепторних і мітохондріальних шляхів його ініціації, а також каспазозалежних механізмів реалізації. В останній час все більше уваги приділяють вивченню ролі інших протеолітичних ферментів, зокрема лізосомальних катепсинів, в цих процесах. Різні сигнали клітинної загибелі можуть індукувати часткову проникність лізосомальних мембран і вивільнення катепсинів у цитозоль. В залежності від ступеня цих змін, кількості та «набору» активних катепсинів, що вивільнюються у цитоплазму, запускається той чи інший морфологічний тип клітинної загибелі – від апоптозу і автофагії до некрозу.

Було досліджено активність трьох лізосомальних цистеїнових катепсинів (В, Н і L) в тканині папілярних карцином щитоподібної залози (ПКЩЗ, 15 зразків), тканині метастазів ПКЩЗ (5 зразків), позапухлинній тканині залози (13 зразків), а також катепсиноподібну активність у плазмі крові 63 хворих з ПКЩЗ і 12 практично здорових осіб.

Встановлено, що загальна активність катепсину В у тканині ПКЩЗ і В-катепсиноподібна активність у плазмі крові хворих з ПКЩЗ без супутньої тиреоїдної патології не змінена в порівнянні, відповідно, з активністю ферменту у позавузловій тканині щитоподібної залози хворих і плазмі крові здорових осіб. Водночас, загальна активність катепсинів Н і L у тканині ПКЩЗ і Н- і L-катепсиноподібна активність у плазмі крові таких хворих суттєво вищі, ніж у нормі. Значне підвищення загальної активності катепсинів Н і L (але не В) відмічено також у тканині метастазів ПКЩЗ.

Отже, в тканині ПКЩЗ і в тканині їх метастазів відбувається активація катепсинів Н і L, що забезпечує феномен підвищеного надходження їх у кров. Зважаючи на те, що функція цих ферментів у тиреоцитах є багатогранною (деградація тиреоглобуліну і процесинг тиреоїдних гормонів, ремоделювання білкового складу клітин при розвитку патології, участь в апоптозі, а також в процесах інвазії та метастазуванні пухлин), подібні зміни можуть свідчити про активацію зазначених процесів. Для уточнення ролі модуляції інтенсивності лізосомального шляху апоптозу в розвитку і прогресії пухлинного росту в подальшому будуть проведені дослідження активності цистеїнових катепсинів у лізосомах і цитозолі, виділених з тканини ПКЩЗ і тканині її метастазів.

ВПЛИВ ПАКЛІТАКСЕЛЮ НА МІЖНУКЛЕОСОМНУ ФРАГМЕНТАЦІЮ ДНК У ТКАНИНІ ДОБРОЯКІСНИХ І ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН МОЗКОВОГО ШАРУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ

Н. І. Левчук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Паклітаксель (дитерпеноїд, який екстрагується з деревини деяких видів тису) в пухлинах різної локалізації здатен ініціювати загибель клітин шляхом апоптозу. Водночас невідомо про його можливий вплив на пухлини надниркових залоз. Метою роботи було дослідити вплив паклітакселю на термінальну стадію апоптозу – міжнуклеосомну фрагментацію ДНК в тканині пухлин мозкового шару надниркових залоз людини.

Експерименти виконані *in vitro* на тканині доброякісних і злоякісних пухлин мозкового шару надниркових залоз людини. Зрізи тканини інкубували при 37°C у присутності паклітакселю в кінцевій концентрації 10⁻⁷ моль/л, 10⁻⁶ моль/л та 10⁻⁵ моль/л впродовж 3 год. Після закінчення інкубації з тканини виділяли ДНК, проводили електрофорез в агарозному гелі, інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації якої аналізували за допомогою програми «Gel Pro Analyzer».

Інкубація зрізів тканини феохромоцитом з паклітакселем збільшувала інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК: вірогідні зміни вмісту динуклеосом зареєстровані при дії препарату в концентрації 10⁻⁷ моль/л, нуклеосом розміром 200-800 п. о. – при концентрації 10⁻⁶ моль/л та 10⁻⁵ моль/л. Водночас, інкубація зрізів тканини феохромобластоми з паклітакселем у найнижчій з досліджених концентрацій (10⁻⁷ моль/л) призводила до зниження вмісту моно-, ди-, три- і тетрануклеосом, а також сумарного їх вмісту. Отже, ефект сполуки в злоякісній пухлині мозкового шару надниркових залоз був протилежним тому, що спостерігали при інкубації зрізів тканини доброякісної пухлини з паклітакселем в концентрації 10⁻⁷ моль/л. Паклітаксель у більшій концентрації (10⁻⁶ моль/л) не впливав, а в концентрації 10⁻⁵ моль/л дещо підвищував рівень олігонуклеосом у тканині феохромобластоми. Таким чином, спостерігали дозозалежний вплив паклітакселю на інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК в тканині феохромобластоми: найбільший ефект сполуки відмічено при найнижчій (серед досліджених) його концентрації. Такий вплив паклітакселю в цих пухлинах відрізнявся від його дії у доброякісних пухлинах мозкового шару надниркових залоз.

Враховуючи той факт, що міжнуклеосомна фрагментація ДНК є одним з маркерів термінальної стадії апоптозу, можна припустити, що паклітаксель стимулює програмовану загибель клітин феохромоцитом і гальмує її в тканині злоякісних пухлин мозкового шару надниркових залоз людини.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ГОРМОНОМ РОСТУ СОМАТОТРОПНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ ПРЕПУБЕРТАТНОГО ВІКУ

І. В. Лукашук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Мета дослідження – оптимізувати терапію рГР соматотропної недостатності у дітей препубертатного віку на основі прогнозування ефективності лікування.

Під спостереженням знаходилось 120 дітей (78 хлопчиків та 42 дівчинки) у віці 2-12 років з соматотропною недостатністю (СН), яких обстежували і лікували у відділенні дитячої ендокринної патології Інституту. Тотальну СН діагностували у 92 дітей, часткову – у 28 дітей. Середній вік дітей становив $6,4 \pm 1,8$ року. Ізольована СН (ІСН) була у 96 дітей (І група), множинний дефіцит гормонів гіпофіза (МДГГ) – у 24 дітей (ІІ група): в поєднанні з вторинним гіпотиреозом – у 17, в поєднанні з вторинним гіпотиреозом та вторинним гіпокортицизмом – у 4 дітей, у 3 дітей СН поєднувалась з дефіцитом АКТГ. Спостереження за дітьми продовжували до появи спонтанного пубертату.

Всі хворі вперше отримували замісну терапію гормоном росту. Доза препарату ГР становила 0,033 мг/кг на добу. Тривалість лікування була різною: 1 рік – у 43, 2 роки – у 37, 3 роки – у 34, 4 роки – у 6 дітей. При застосуванні препаратів гормону росту побічної дії, яка потребувала б зміни дози або відміни препарату, не спостерігали.

На початок лікування рГР враховували вихідні показники – максимальний рівень СТГ-стимульованого тесту, індекс чинника росту (ІЧР-1), SDS ІЧР-1, вік дитини, кістковий вік (КВ), а також показники швидкості росту через кожні 3 місяці лікування.

Аналіз швидкості росту після 1-го року терапії показав, що в І та ІІ групі середній показник швидкості росту дорівнював $10,47 \pm 1,18$ см/рік та $12,5 \pm 1,3$ см/рік, відповідно. Аналогічні зміни спостерігали також при аналізі показника SDS росту за 1-й рік лікування.

Таким чином, за 1-й рік лікування гормоном росту в І та ІІ групі дітей спостерігали значне збільшення росту в порівнянні з 2, 3 та 4 роками терапії.

Під впливом лікування гормоном росту в динаміці спостерігали вірогідне підвищення рівня ІЧР-1 та SDS ІЧР-1 на 1-ому році лікування ($P < 0,001$). Через 1 рік лікування рівень ІЧР-1 підвищився у дітей І та ІІ групи в 2,1 та 2,9 рази, відповідно.

При аналізі залежності ефективності терапії рГР від віку хворого на початок лікування встановлено, що в І та ІІ групі у дітей до 8 років швидкість росту за 1 рік лікування становила $11,7 \pm 1,34$ та $15,3 \pm 1,42$ см/рік, відповідно, і була суттєво вищою, ніж у старших дітей ($P < 0,05$).

Аналіз індивідуальних показників швидкості росту за 1-й рік лікування рГР встановив, що у 22 дітей І групи та 3 дітей ІІ групи він був меншим 8 см/рік. Крім того, у 23 із зазначених дітей спостерігали незначне збільшення рівня ІЧР-1 та ІЧР ЗБ-3 в динаміці через 1 рік лікування рГР.

Для прогнозування ефективності лікування рГР соматотропної недостатності у дітей препубертатного віку ми використали метод послідовного аналізу

А. Вальда та алгоритми Є. В. Гублера, А. А. Генкіна, розроблені на основі теорії ймовірностей і формули Байєса. Для визначення інформативності ознак використовували формулу Кульбака.

Для розробки прогностичних критеріїв було проведено аналіз величини інформативності 21 клініко-лабораторного показника до початку та в динаміці лікування рГР у 95 дітей з успішною терапією. Виявлено 13 найінформативніших показників: рівень СТГ в стимуляційному тесті; швидкість росту за 1 рік лікування рГР; ростова відповідь на терапію за перші 3 місяці; ІСН чи МДГГ; біологічний вік дитини на початок лікування; паспортний вік дитини на початок лікування; швидкість росту за останній рік до лікування; показник ІЧР-1; середній зріст батьків; сезонність початку терапії; активність лужної фосфатази; доза рГР; SDS маси тіла. Для них розрахували прогностичні коефіцієнти (ПК) і розробили бальну прогностичну таблицю ефективності лікування рГР соматотропної недостатності у дітей препубертатного віку. Наступним етапом нашої роботи буде перевірка цієї прогностичної таблиці.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КСЕНОГРАФТІВ АНДРОГЕНЗАЛЕЖНИХ ПРЕПАРАТІВ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ФЛУТАМІДУ

В. С. Пристоплюк

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна*

Рак передміхурової залози є дуже поширеною онкопатологією у чоловіків похилого віку. На ранній стадії раку 80-85 % гетерогенної популяції клітин гормонозалежних пухлин проявляють чутливість до андрогенів, на чому і базується більшість схем лікування за методом андрогенної депривації. Метою даної роботи було дослідження морфофункціонального стану ксенографтів раку передміхурової залози людини, підсаджених мишам, під впливом флутаміду для з'ясування особливостей відповіді трансплантованої пухлини на терапевтичний препарат.

У дослідженнях використовували біологічний матеріал, отриманий у відділі ендокринології репродукції та адаптації Інституту після проведення підкапсулярного тесту Богдена. Пухлинна тканина була одержана під час радикальної простатектомії у відділенні онкоурології Київського обласного онкологічного центру. Вихідна маса ксенографтів становила у середньому $1,03 \pm 0,02$ мг. На 4 добу після підсадки ксенографтів (по 2 під капсулу лівої нирки) починали введення флутаміду (флутафарм, ВАТ «Фармак»). Суспензію таблеткової маси вводили перорально за допомогою шлунокового зонду протягом 3 днів у дозах 2,5, 5,0 і 10,0 мг/кг маси тіла. На 7 добу тварин декапітували, ксенографти вилучали, зважували та обчислювали приріст маси пухлини у порівнянні з контролем. Також проводили гістологічний аналіз препаратів, забарвлених еозином та гематоксиліном.

В усіх дослідах спостерігалось зменшення приросту ксенографтів по відношенню до контролю, протипухлинна активність флутаміду підтверджувалась гістологічним аналізом препаратів. Відмічалась дозозалежна деградація епітелію пухлини, його витончення, наявність клітинного детриту та типових апоптичних тілець у просвіті ацинусів. Ступінь загибелі злоякісних епітеліальних клітин співвідносилась із дозою флутаміду у прямо пропорційній залежності. Крім того, під впливом флутаміду спостерігали набряк тканин ксенографтів та інтенсивнішу лімфоцитарну інфільтрацію. Проте слід зауважити, що зі збільшенням дози флутаміду інтенсифікувався набряк строми ксенографтів, що може впливати на показники приросту їх маси і певною мірою маскувати протипухлинний ефект. Це може виникати як результат реакції пухлини на цитотоксичний вплив препарату. З огляду на це при аналізі препаратів ксенографтів раку передміхурової залози людини рекомендується спиратись, перш за все, на гістологічні зміни, які відбуваються в епітеліальній складовій.

ПОКАЗНИКИ ДИНАМІЧНОЇ РЕНОАНГІОСЦИНТИГРАФІЇ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

В. М. Рибальченко

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна*

Особливості ураження нирок при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу багато в чому зумовлені змінами вікового характеру. Прискореному розвитку діабетичної нефропатії (ДН) у таких хворих сприяє зниження імунної реактивності, порушення уродинаміки, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія. Лікування і профілактика діабетичної нефропатії при ЦД 2 типу на ранніх стадіях полягає в ретельній корекції метаболічних порушень, контролі артеріального тиску, тобто чинників, активно задіяних у патогенетичних механізмах розвитку судинних ускладнень.

Прогностично найнесприятливішим для перебігу ДН є декомпенсація і тривалість захворювання, рання поява білку в сечі, підвищення клубочкової фільтрації та зростання артеріального тиску. Патогенез ДН складний і має мультифакторний характер. Перші три стадії за класифікацією С. Е. Mogensen (1986) не діагностуються при стандартному обстеженні хворого, але тільки ці стадії є зворотними, і лише за своєчасного їх виявлення можна допомогти хворому. Перша функціональна стадія діабетичної нефропатії повністю зворотна за стійкої компенсації ЦД та застосування ангіопротекторів. Виявити порушення функції нирок на ранніх доклінічних стадіях розвитку захворювання дозволяє метод динамічної реноангіографії.

Метою дослідження було оцінити функціональний стан нирок у хворих з МС та ЦД 2 типу та встановити наявність змін фільтраційно-екскреторної функції на доклінічних стадіях діабетичної хвороби нирок.

Обстеження хворих проводили на вітчизняній сцинтиляційній томографічній гамма-камері ГКС 301 Т СКТБ «Оризон» з низькоенергетичним коліматором загального призначення.

Дослідження проведені у 42 пацієнтів з ЦД 2 типу без МС (тривалість діабету до 5 років), 26 пацієнтів – хворі з МС без ЦД та 29 хворих з МС та ЦД 2 типу. Пацієнтів з виразними запальними процесами нирок та іншими захворюваннями сечовивідних шляхів не включали до груп обстежених. До контрольної групи увійшли 28 умовно здорових людей відповідної вікової категорії та статі.

У хворих із вперше виявленим ЦД 2 типу спостерігалось вірогідне уповільнення екскреторної функції нирок, а в групі хворих на ЦД 2 типу (незалежно від статі) в стадії компенсації (з тривалістю захворювання до 5 років) вірогідних змін в показниках фільтраційно-екскреторної функції нирок не відмічалось. Ці результати дозволяють зробити висновок, що компенсація ЦД 2 типу позитивно впливає на функціональний стан нирок. У хворих з МС без ЦД фільтраційна функція нирок знаходилась в межах норми, екскреторна – була вірогідно уповільненою. Приєднання до МС ЦД 2 типу значно погіршувало як фільтраційну, так і екскреторну функцію нирок, що може бути прогностичним показником раннього розвитку та швидкого прогресування діабетичної нефропатії.

ВПЛИВ ГЕКСЕСТРОЛУ, ФІНАСТЕРИДУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ НА ГІСТОЛОГІЧНУ БУДОВУ КСЕНОГРАФТІВ АДЕНОКАРЦИНОМИ ПРОСТАТИ ЛЮДИНИ

О. А. Салівоник

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Зростання захворюваності на рак передміхурової залози у світі спонукає до розробок нових методів лікування цієї патології. З-поміж гормонозалежних злоякісних пухлин рак передміхурової залози найчастіше виявляє чутливість до гормонів (андрогенів) і найефективніше лікується засобами ендокринної терапії. Метою роботи було дослідження морфологічного та функціонального стану ксенографтів раку передміхурової залози людини у мишей під впливом естрогенного препарату гексестролу, інгібітора 5 α -редуктази андрогенів фінастериду та їх комбінації для з'ясування протипухлинної активності.

В експериментальних дослідженнях використовувався підкапсулярний тест Богдена, що полягає у гетеротрансплантації ксенографтів злоякісної пухлини, в даному випадку, аденокарциноми простати людини, під капсулу нирки мишей лінії СВА та спостереженні за ростом ксенографтів. Для цього використано злоякісні пухлини, видалені під час хірургічної операції у відділенні онкоурології Київського обласного онкологічного центру. Маса шматочків пухлини (ксенографтів) становила $1,0 \pm 0,1$ мг. На 4 добу після підсадки ксенографтів розпочинали введення досліджуваних речовин – гексестролу, фінастериду або їх комбінації. Препарати вводили протягом 3-х днів: фінастерид (Пенестер, «Zentiva», Чехія) в дозі 5 мг/кг маси тіла за допомогою шлункового зонду, гексестрол (Синестрол, «Біофарма», Україна) в дозі 2 мкг/кг маси тіла підшкірно. На 7-у добу тварин декапітували, ксенографти вилучали, зважували та обчислювали приріст маси пухлини у порівнянні з контролем. Також проводили гістологічний аналіз препаратів (забарвлення еозином та гематоксиліном).

За даними О. В. Сачинської, у мишей контрольної групи на 7-й день після трансплантації маса досліджених нами ксенографтів збільшилась у 1,8 рази. Окреме застосування гексестролу чи фінастериду призводило до гальмування росту пухлини: маса ксенографтів зменшувалась в середньому на 47 % та 26 %, відповідно, у порівнянні з їх кінцевою масою у контрольних тварин. Комбіноване застосування препаратів спричиняло посилення протипухлинних ефектів, про що свідчило зменшення кінцевої маси ксенографтів на 71 %.

Результати гістологічних досліджень узгоджуються з протипухлинною дією препаратів. На відміну від контрольної групи, під впливом гексестролу та фінастериду спостерігали деструктивні зміни злоякісного епітелію у вигляді некробіозу, каріопікнозу, появи апоптичних тілець тощо. За умови комбінованого застосування препаратів, що спричиняють андрогенну депривацію організму миші, гістологічні ознаки протипухлинної активності були виразніші. Отримані дані можуть бути враховані при розробці нових схем гормональної терапії раку простати.

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФІНАСТЕРИДУ І ГЕКСЕСТРОЛУ НА ПРОСТАТУ ЩУРІВ І КСЕНОГРАФТИ АДЕНОКАРЦИНОМИ ПРОСТАТИ ЛЮДИНИ

О. В. Сачинська

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна*

В патогенезі раку передміхурової залози важлива роль належить андрогенам. Тому основним методом паліативної терапії раку простати є андрогенна депривація пухлини, яка здійснюється гальмуванням гормональної активності сім'яників та блокуванням механізмів реалізації біологічної дії андрогенів (рецепції чи функціонального метаболізму).

Метою роботи було вивчення антипротистатичної дії та протипухлинної ефективності комбінованого застосування естрогенного препарату гексестролу та інгібітора 5 α -редуктази стероїдів фінастериду.

Вплив препаратів на нормальну передміхурову залозу вивчали на статевозрілих самцях щурів лінії Вістар, які одержували протягом 14 днів окремо або в комбінації гексестрол (підшкірно, 1 мкг/кг м. т.) та фінастерид (перорально, 1 мг/кг м. т., двічі на добу). За окремого застосування гексестролу спостерігали зниження маси вентральної частки передміхурової залози (ВП) на 27 %, фінастериду – на 42 %. Вміст ДНК, РНК і білка у ВП при застосуванні гексестролу зменшувався в 1,3, 1,7 та 1,5 рази, відповідно, а фінастериду – в 1,3, 1,9 та 1,7 рази, відповідно. При поєднаному застосуванні препаратів маса ВП зменшувалась на 69 %. Вміст ДНК, РНК і білка у ВП зменшувався 1,7, 3,9 та 2,9 рази, відповідно.

Тестування протипухлинної ефективності проводили на мишах лінії СВА, яким під капсулу нирки підсаджували по 2 ксенографти тканини аденокарциноми простати людини. Миші одержували препарати один раз на добу протягом 3 днів – гексестрол (підшкірно, 2 мкг/кг м. т.) та/або фінастерид (перорально, 5 мг/кг м. т.). Трансплантати раку передміхурової залози виявились чутливими до дії кожного з препаратів. Окреме застосування гексестролу чи фінастериду призводило до гальмування росту пухлини на 47 % та 26 %, відповідно, у порівнянні з приростом маси трансплантатів у контрольних тварин. Комбіноване застосування препаратів спричиняло посилення протипухлинних ефектів, ріст пухлини гальмувався на 71 %.

Таким чином, за комбінованого застосування гексестролу та фінастериду спостерігається адитивний ефект як у нормальній простаті щурів, так і в аденокарциномі простати людини. Одержані дані можуть бути використані для вдосконалення методів гормональної терапії раку передміхурової залози.