

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

---

2010

Том 15, № 2  
Volume 15, No. 2

Науково-практичний журнал  
Medical and experimental journal

Заснований у 1996 р.

Founded in 1996

Київ

Kyiv

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

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М. Д. (Київ),  
БОДНАР П. М., БІЛИКОВСЬКИЙ В. М., МАРКОВ В. В.,  
(заступник головного редактора ендокринології),  
КАРАЧЕНЦЕВ Ю. П.,  
КОВАЛЕНКО А. Є.,  
КРАВЧЕНКО В. І., МАЙВКОВСЬКИЙ В. 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), ТУРЧИН І. С.  
(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» 07.10.2010 (протокол № 13)

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 15.11.2010. Підп. до друку 15.12.2010. Формат 70 x 108/16.  
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 15.22. Наклад 300 прим.

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

## ЗМІСТ

### Оригінальні дослідження

О научно-исследовательской проспективной Программе «Иммунитет в доклинический период развития сахарного диабета 1 типа», созданной в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины» 180

*Н. Д. Тронько, В. В. Попова, К. П. Зак, Б. Н. Маньковский*

Взаємозв'язок ступеня ожиріння з порушенням обміну сечової кислоти при цукровому діабеті 2 типу з інсулінорезистентним синдромом 192

*Н. М. Гуріна, О. В. Корпачева-Зінич, А. А. Шупрович, В. М. Скибун*

Инсулинорезистентность и нарушенная толерантность к глюкозе в разные возрастные периоды 205

*О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. П. Чижова*

Активність калікреїну в плазмі крові і тканині міокарда щурів із стрептозотоциновим цукровим діабетом 214

*А. С. Єфімов, І. В. Гончар, О. І. Ковзун*

Залежність стану вуглеводного обміну від ступеня аліментарно-конституціонального ожиріння у вагітних жінок 221

*Л. П. Шелестова*

Вплив перинатального застосування блокаторів кальцієвих каналів на норадренергічну реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи у дорослих щурів 230

*П. В. Сініцин*

Наявність С-клітин у післячорнобильських папілярних карциномах і фолікулярних аденомах щитовидної залози у пацієнтів різних вікових груп 240

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

Влияние соматотропного гормона гипофиза на структуру и функцию щитовидной железы у больных акромегалией 248

*О. О. Хижняк, М. Р. Микитюк, Т. Н. Сулима*

Мікроальбумінурія як прогностичний критерій кардіоваскулярних ускладнень в хірургії ендокринних залоз 255

*О. С. Коляса, П. П. Зінич, А. Є. Коваленко,*

*Л. А. Кузьмінська, О. Г. Коллюх*

### Огляди

Уроджений гіпотироз. Етіопатогенез, клініка, діагностика, лікування (огляд літератури) 261

*О. В. Большова, О. Я. Самсон, В. А. Музь*

Роль андрогенодефіциту в лікуванні метаболічного синдрому в чоловіків (огляд літератури та власні дані) 279

*В. Є. Луцицький*

### Короткі повідомлення

Роль тесту на чутливість до соматотропіну в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту 287

*Н. А. Спринчук*

Стан ліпідного обміну і вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на субклінічний гіпотироз 291

*Ю. В. Булдігіна*

## Клінічна лекція

Метаболічний синдром: патогенез, діагностика та лікування 295  
*П. М. Боднар, Н. В. Скрипник*

## Новини світової ендокринології

*В. М. Пушкарьов* 305

## Ювілеї

Боднар Петро Миколайович 309  
Марков Валентин Васильович 311

## Тези науково-практичної конференції

### «Актуальні проблеми тиреоїдології»

Динаміка морфологічних змін при папілярній карциномі щитовидної залози зі збільшенням часу, що минув після аварії на ЧАЕС 313

*Т. І. Богданова, Л. Ю. Журнаджи, С. В. Бурко, Т. Л. Дегтярьова*

Йодний дефіцит: проблеми діагностики, профілактики та лікування 314  
*П. М. Боднар, О. М. Приступюк*

Результати тривалого спостереження за доброякісними вогнищевими утвореннями щитовидної залози 315

*М. Ю. Болгов, О. Г. Лисенко, О. В. Омельчук, Ю. М. Таращенко,*

*І. Р. Янчій, П. П. Зінич, І. С. Супрун*

Выявление заболеваний щитовидной железы среди лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС и проживающих в США 316

*И. Бранован*

Аналіз захворюваності та розповсюдженості дифузного токсичного зоба у Вінницькій області 318

*В. С. Вернигородський, С. О. Огороднік*

Взаємозв'язок церебральної гемодинаміки та ліпідного обміну у хворих на гіпотироз 319

*В. С. Вернигородський, Н. М. Фетісова, М. В. Вернигородська*

Ефективність електрофореза с ербисолом на проекцію щитовидної залози на шее при аутоімунном тиреоидите 320

*О. А. Гончарова, Н. А. Кравчун,*

*Е. В. Казакова, И. М. Ильина*

До питання про хірургічне лікування хворих на папілярну мікрокарциному щитовидної залози 321

*М. В. Гульчій, О. П. Демидюк, І. Л. Аветісян*

Частота тироїдної патології, порушень фізичного розвитку та статевого дозрівання серед дітей і підлітків, які мешкають в регіоні йодного дефіциту та особливості її клінічного перебігу 322

*А. Й. Гурський, В. А. Гурська, І. М. Засядьвовк, І. Й. Бур,*

*Н. М. Коваль, Т. М. Дрозд, С. І. Бурячишена*

Особливості патоморфологічної діагностики інкапсульованих пухлин щитовидної залози 323

*Л. Ю. Журнаджи*

Щодо клінічної цінності визначення В-катепсиноподібної активності у крові хворих з папілярною карциномою щитовидної залози 324

*О. В. Калініченко, Т. М. Мишуніна*

Тактика ведення хворих з медулярною карциномою щитовидної залози	325
<i>А. М. Кваченюк, М. Ю. Болгов, К. В. Негрієнко</i>	
Клініко-патогенетичний підхід до лікування вузлових форм зоба і пухлин щитовидної залози	327
<i>А. Є. Коваленко, О. В. Омельчук, Ю. М. Таращенко, П. П. Зінч., І. Р. Янчій</i>	
Профілактика йододефіциту у вагітних	328
<i>В. І. Кравченко, В. А. Лузанчук, Н. В. Тананакіна, І. І. Складанна</i>	
Корреляционные связи между уровнями фибриногена, ИЛ-4 и ИМТ у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом	329
<i>Н. А. Кравчун, И. В. Чернявская</i>	
Стан кісткової системи у дітей, хворих на вроджений гіпотироз	330
<i>Н. О. Кульчицька, В. А. Музь, О. А. Вишневська, О. Я. Самсон</i>	
Застосування методу трансплантації кріоконсервованих органотипових культур щитовидних залоз в лікуванні експериментального гіпотирозу	331
<i>Е. І. Легач, Г. А. Божок, С. Б. Білявська</i>	
Дискуссионные вопросы хирургического лечения при заболеваниях щитовидной железы	333
<i>А. В. Люткевич, И. С. Супрун</i>	
Ефективність регіональних програм профілактики йодного дефіциту	334
<i>М. Є. Маменко, Н. А. Белих, О. О. Бугаєнко</i>	
Диагностические возможности современного ультразвукового исследования щитовидной железы	335
<i>С. И. Матящук</i>	
Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у жінок різного віку з тиротоксикозом	336
<i>О. Б. Олійник, В. В. Поворознюк, М. В. Гульчій</i>	
Дослідження йодної забезпеченості населення Чернігівської області та пошук шляхів до оптимальної корекції дефіциту йоду	337
<i>О. І. Осадців, В. І. Кравченко</i>	
Лікування пацієнтів із окультним раком щитоподібної залози	338
<i>М. П. Павловський, О. М. Сиройд, В. І. Коломійцев, В. І. Вовк, О. Р. Брилинський</i>	
Рак щитоподібної залози: епідеміологія та клініко-морфологічні особливості в осіб, які проживають у Вінницькій області	339
<i>А. В. Паламарчук, М. В. Власенко</i>	
Репрезентативне дослідження йодного забезпечення населення Закарпатської області	340
<i>В. Г. Пирогова</i>	
Аналіз співвідношення захворюваності по раку щитовидної залози до вузлових форм зоба серед населення Вінницької області за період 2007-2009 рр.	341
<i>П. Г. Прудис, І. В. Кучевська, Г. Г. Слободянюк</i>	

Вплив паклітакселю на клітинний цикл клітин анапластичного раку щитоподібної залози	342
<i>В. М. Пушкарьов, О. І. Ковзун, В. В. Пушкарьов, М. Д. Тронько</i>	
Роль гіпотирозу у формуванні інсулінорезистентності	343
<i>Н. Б. Скрипник, О. М. Дідушко, Н. П. Даніловська, Л. В. Попович</i>	
Епідеміологічний статус дифузного нетоксичного зоба по Вінницькій області	345
<i>С. О. Сокур, М. В. Власенко, А. В. Паламарчук, С. В. Літвінова</i>	
Статус забезпечення йодом вагітних та матерів-годувальниць у південно-східному регіоні України	346
<i>Н. В. Тананакіна, В. І. Кравченко</i>	
Ліквідація йододефіциту в Україні – проблема соціально-економічного значення	347
<i>О. А. Труш</i>	
Особливості поширеності та захворюваності на тироїдити серед дітей та підлітків Вінницької області у 2004-2009 рр.	348
<i>О. О. Фіщук, М. В. Власенко, А. В. Паламарчук</i>	
Мінімально інвазивний підхід у хірургії щитовидної залози	349
<i>С. В. Чернишов</i>	
Динаміка захворюваності населення України на тироїдну патологію у 2000-2009 роках	350
<i>А. Д. Чернобров</i>	
Математичне моделювання нормативних сонографічних параметрів щитоподібної залози в залежності від особливостей будови тіла дівчат із ендомезоморфним соматотипом	352
<i>Т. В. Чугу, М. В. Власенко</i>	
Морфологічний фон розвитку раку щитоподібної залози	353
<i>С. І. Шевченко, Т. П. Якімова, О. С. Циганенко, Р. С. Шевченко</i>	
Інтра tiroїдний йод при вузловому колоїдному зобі	354
<i>В. О. Шідловський, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук</i>	

**О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ  
ПРОСПЕКТИВНОЙ ПРОГРАММЕ «ИММУНИТЕТ  
В ДОКЛИНИЧЕСКИЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА», СОЗДАННОЙ  
В ГУ «ИНСТИТУТ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ОБМЕНА  
ВЕЩЕСТВ ИМ. В. П. КОМИССАРЕНКО НАМН  
УКРАИНЫ»**

*Н. Д. Тронько, В. В. Попова\*, К. П. Зак, Б. Н. Маньковский*

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

В статье представлено обоснование и задачи научно-исследовательской Программы «Иммунитет в доклинический период развития сахарного диабета 1 типа», созданной в 1998 г. в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины» по аналогии с уже существующими программами в странах Западной Европы и США. Согласно этой Программе проводится установление количества лиц, положительных к аутоантителам к островкам Лангерганса (ААОЛ) IAA, GADA и IA-2A, среди нормогликемических детей Украины с генетической предрасположенностью к диабету и определение у них частоты и времени возникновения клинически диагностируемого диабета. Одновременно в латентный период развития диабета проводятся исследования различных показателей естественного и адаптивного иммунитета в динамике, вплоть до клинической манифестации заболевания. Проведенные исследования подтвердили высокую диагностическую ценность определения ААОЛ для самого раннего предсказания возникновения сахарного диабета 1 типа. В обследуемой популяции нормогликемических детей с отягощенной наследственностью диабет возник у 48,9 % лиц в течение от 6 мес до 9 лет, в среднем  $30,9 \pm 3,2$  мес, после первого выявления повышенного титра ААОЛ. Вместе с тем, установлено, что в скрытый период развития диабета задолго до его клинической манифестации наблюдаются выраженные изменения Т- и ЕК-клеточного иммунитета, часто более значительные, чем при уже развившемся заболевании.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, аутоантитела к островкам Лангерганса, предсказание возникновения диабета у нормогликемических лиц.

Согласно заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейской (EASD) и Всемирной (SDF) ассоциаций диабетологов, на нашей планете в настоящее время наблюдается глобальное увеличение частоты возникновения сахарного диабета (СД), которое характеризуется как эпидемия [1]. Количество больных СД 1 типа (СД-1) и СД 2 типа

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

(СД-2) в мире увеличилось со 100 млн. до 133 млн в 1994-1995 гг., и до 246 млн. в 2007 г., т.е. более чем в 2 раза, охватывая в настоящее время около 4 % жителей Земли. К примеру, количество больных в такой стране как Германия, возросло с 0,6 % в 1960 г. до 6,9 % в 2005 году, т.е. в 10 раз [2]. По прогнозам эпидемиологов в 2025 г. количество больных СД-1 и СД-2 в мире превысит 350 млн. человек [1].

Заболеваемость СД в Украине, как и в других странах мира, также ежегодно возрастает. Если в 2000 г. заболеваемость СД составляла 131,6 новых случаев на 100 тыс. населения, то на конец 2006 г. этот показатель возрос до 228,1 на 100 тыс. жителей. На сегодняшний день по официальным данным количество больных СД в нашей стране превышает 1,2 млн. человек [3, 4].

Хотя количество больных СД-1 составляет примерно от 5 до 10 % от общего числа страдающих СД, тенденция к резкому возрастанию частоты заболеваемости СД-1 подобна таковой для СД-2 и достигает в ряде стран внушительных цифр. Так, количество больных СД-1 в Европе и США за последние 20 лет возросло более чем в 2 раза и составляет сейчас 20 млн. человек [5]. В США количество больных СД-1 достигло 1 %, т.е. 1/300 общей популяции детей страны, 1/20 имеющих родственников 1 линии и у половины твинов [6].

Заболеваемость СД-1 в Украине также возрастает. Ежегодно в нашей стране регистрируется почти 800 новых больных с впервые выявленным СД-1 в возрасте от 0 до 14 лет. По официальным данным, количество больных СД-1 в Украине на сегодняшний день составляет около 35 тыс. человек.

Вместе с тем, благодаря исследованиям с использованием недавно открытых аутоантител к островкам Лангерганса (ААОЛ) человека, было показано, что количество больных СД-1 значительно больше, чем предполагалось ранее, так как в 10-15 % случаев диагностики СД-1 у взрослых эта форма диабета может быть маскирована СД-2 [7, 8].

Резкое увеличение заболеваемости диабетом, сопровождаемым тяжелыми иммунными и обменными нарушениями и, как следствие, макро- и микрососудистыми осложнениями (ретинопатиями, нефропатиями, нейропатиями, синдромом диабетической стопы и др.), привело к драматическим социальным проблемам ввиду ранней инвалидизации большого количества лиц молодого и трудоспособного возраста и, естественно, к значительному росту смертности. Согласно последним данным ВОЗ, ведущими киллерами среди болезней являются такие «некоммуникабельные заболевания», как СД, сердечно-сосудистые, раковые и хронические респираторные заболевания, которые ежегодно уносят жизни более 35 млн. человек в мире [9].

Следует также отметить, что по данным современных компьютерных технологий, прогнозирующих на основе математического анализа модель предполагаемого события, смертность от СД в три раза превышает официально декларируемую и публично озвученную в многочисленных докладах ВОЗ [10].

В связи с этим общество несёт колоссальные затраты на лечение диабета и его тяжёлых осложнений. Так, в 2005 г. только на обеспечение больных инсулином и другими сахароснижающими средствами было потрачено 17,8 миллиарда долларов, а в 2010 г. предполагается затратить 28 миллиардов долларов [11].

Несмотря на устрашающую картину распространения эпидемии диабета в мире, сопровождающуюся тяжелыми социальными последствиями, наши представления о патогенезе СД-1, особенно скрытом, латентном периоде его развития, остаются во многом еще не совсем ясными и находятся преимуще-

ственно на уровне гипотез. Это во многом тормозит разработку эффективных методов профилактики и предсказания возможности развития СД-1 у еще «практически здорового» человека, а также разработку таргет-терапии этого заболевания.

Исследования этиопатогенеза СД-1, особенно механизма аутоиммунной деструкции островков Лангерганса (ОЛ), до недавнего времени проводились *in vivo* на моделях аутоиммунного сахарного диабета животных (мышах линии NOD, крысах линии BB, трансгенных грызунах). Однако, несмотря на значительные достижения экспериментальной диабетологии, использовавшей наиболее близкие человеку модели аутоиммунного СД-1, они не могут полностью отразить природу этого заболевания у людей в связи с уникальной специфичностью их генетической и иммунной систем, длительностью жизни, присущим только человеку вирусным и инфекционным заболеваниям, а также социальными и этническими факторами [12]. Это подтверждается также тем, что применение многих терапевтических воздействий и препаратов, оказывающих высокий лечебный эффект у животных с СД-1, у больного человека оказались малорезультативными. Так, из более 200 экспериментальных терапевтических воздействий, предупреждающих развитие СД-1 у животных, только некоторые могут быть использованы у человека [13-16].

Прижизненное изучение возникновения и прогрессирования аутоиммунного процесса в ОЛ поджелудочной железы человека в доклинической стадии развития СД-1 до последнего времени не проводилось по вполне известным причинам. Использование для этого материала, полученного на аутопсии, сопряжено с риском развития артефактов.

Революционным этапом в изучении аутоиммунного процесса в панкреатических ОЛ человека стало открытие методов прижизненного и нетравматического определения аутоантител к антигенам ОЛ человека, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью (история этого открытия подробно изложена нами в обзоре) [17].

В табл. 1 представлены основные виды ААОЛ, которые прошли стандартизацию и проверку временем на большом клиническом материале одновременно в 60 лабораториях 18 стран [18], и приведена информация о недавно идентифицированных аутоантителах к новому таргет-антигену ZnT8 у больных СД-1, являющемуся протеином секреторных гранул  $\beta$ -клеток, который сейчас успешно апробируется [19, 20].

Благодаря открытию ААОЛ, являющихся, по сути дела, иммунологическими маркерами деструкции бета-клеток, появилась возможность не только прижизненного достоверного установления аутоиммунного

Таблица 1. Аутоантитела к антигенам островков Лангерганса поджелудочной железы человека

- |   |
|---|
| • К цитоплазме клеток островков Лангерганса<br>(islet cell autoantibodies, ICA)   |
| • К инсулину<br>(insulin autoantibodies, IAA)                                     |
| • К декарбоксилазе глутаминовой кислоты<br>(GAD antibodies, GADA)                 |
| • К протеину-2 инсулиномы<br>(IA-2 antibodies, IA-2A и их гомолог IA-2 $\beta$ A) |
| • К транспортеру цинка-8<br>(Zinc Transporter 8 antibodies, ZnT8A)                |

процесса в ОЛ поджелудочной железы, то есть самого раннего (иногда, за годы) предсказания возникновения СД-1 у еще практически здорового нормогликемического человека, но и выявление ранее неизвестных иммунных механизмов, происходящих в скрытый период, предшествующий клинической манифестации заболевания у человека, без знания которых затруднена разработка новых научно-обоснованных и целенаправленных методов профилактики и лечения этого заболевания.

Появление стандартизированных методов определения ААОЛ у человека стимулировало создание во многих странах Западной Европы и США многолетних проспективных международных, национальных и региональных программ, целью которых является выявление ААОЛ-положительных лиц среди населения различных стран, национальностей, этнических и возрастных групп, генетически отягощенных популяций по гаплотипу DR3/DR4-DQ8, а также частоты и времени возникновения у ААОЛ-положительных лиц клинически диагностируемого заболевания, т.е. установление возможности использования этого метода для предсказания развития СД-1. Иногда такие программы осуществляются на базе общеизвестных реестров СД-1 или стыкуются с ними. Наряду с определением процента ААОЛ-положительных лиц среди различных категорий населения, чувствительности и специфичности различных видов ААОЛ для оценки риска развития СД-1 эти программы также дают возможность более точно дифференцировать СД-1 и СД-2, т.е. выделить особую форму диабета – аутоиммунный диабет взрослых (LADA). Одновременно проводится изучение влияния различных факторов внешней среды, в частности, питания, на возможную деструкцию бета-клеток. Состояние иммунной системы организма при предиабете, к сожалению, в этих программах исследовалось в значительно меньшей степени [17].

В настоящее время в мире выполняется более 20 таких программ. Наиболее приоритетные из них, участниками или руководителями которых являются такие всемирно известные ученые, как G. S. Eisenbarth, E. Bonifacio, G. F. Bottazzo, E. A. M. Gale, P. Y. Bingle, K. Decochez, A. Lernmark и др., представлены в таблице 2. Однако в Украине, как, впрочем, и на всей территории бывшего Советского Союза, аналогичные программы до недавнего времени отсутствовали.

В октябре 1998 г. впервые в Украине в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины была создана проспективная Программа «Иммунитет в доклиническую стадию развития сахарного диабета», в рамках которой решается несколько задач:

1. Установить с помощью использования стандартизированных методов определения различных ААОЛ (IAA, GADA и IA-2A) количество ААОЛ-положительных лиц среди нормогликемических детей с отягощенной наследственностью по СД-1 ряда регионов Украины и процент возникновения у них в последующем клинического дебюта заболевания. В связи с этим решается вопрос о возможности использования методики определения ААОЛ как достоверного метода для наиболее раннего прогнозирования возникновения СД-1 у еще здоровых лиц и возможности его применения в клинической диабетологии.

2. Исследовать состояние врожденного и адаптивного иммунитета организма в латентный скрытый период, предшествующий клинической манифестации СД-1, т.е. получение недоступной ранее информации о раннем этапе патогенеза СД-1 у человека.

3. Провести анализ иммунологических параметров у детей с генетической предрасположенностью к СД-1, но ААОЛ-негативных, у которых в течение длительного времени наблюдения не возникло заболевание, с целью

Таблица 2. Зарубежные многолетние программы по изучению аутоантител к панкреатическим островкам Лангерганса человека

Название и аббревиатура	Страна	Используемый вид аутоантител	Цель и объект исследования
• <b>DAISY</b> (Diabetes Autoimmunity Study in the Young)	США	IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A	Выявление количества ААОЛ-положительных лиц и частоты развития у них СД-1: 1) среди общей популяции новорожденных и 2) у более взрослых детей, родственники первой линии которых больны СД-1
• <b>BABYDIAB</b> (Baby Diabetes 1 Anti Body)	Международная (преимущественно Германия)	ICA, IAA, GADA, IA-2A, IA-2βA, ZnT8A	Выявление количества ААОЛ-положительных лиц среди детей, родственники первой линии которых больны СД-1, с последующим их исследованием в динамике, вплоть до развития заболевания
• <b>ENDIT</b> (European Nicotinamide Diabetes Intervention)	Англия – Германия	IAA, GADA, IA-2βA	Сравнительное исследование различных ААОЛ для определения наиболее специфичных и чувствительных из них для установления наличия аутоиммунного процесса и степени риска СД-1
• <b>ABIS</b> (All Babies in Southeast Sweden)	Швеция	GADA, IA-2A	Выявление частоты ААОЛ среди общей популяции детей Швеции и взаимоотношений между ААОЛ-положительными индивидуумами и генотипом HLA
• <b>DIPP</b> (Diabetes Prediction and Prevention study)	Финляндия	IAA, GADA, IA-2A	Исследование количества ААОЛ-лиц среди новорожденных и детей Финляндии в возрасте от 0,9 до 10,4 лет и взаимоотношений между наличием ААОЛ и диабетическим генотипом HLA (DR3/DR4-DQ8)
• <b>BDR</b> (Belgian Diabetes Registry)	Бельгия	ICA, IAA, GADA, IA-2A	Проспективное исследование титра ААОЛ у нормогликемических жителей Бельгии в возрасте до 40 лет, родственники первой линии которых больны СД-1

Название и аббревиатура	Страна	Используемый вид аутоантител	Цель и объект исследования
• DASP (Diabetes autoantibody Standardization Program)	Международная	GADA, IA-2A	Изучение и стандартизация методов определения ААОЛ (сравнительные исследования 60 лабораторий из 18 стран)
• NIRAD (Non Insulin-Requirement Diabetes Study)	Италия	GADA, IA-2A, ZnT8A	Оценка ZnT8A как маркера, предсказывающего развитие СД-1 у нормогликемических лиц
• CHPR (Children Hospital Pittsburgh Register)	США	ICA, GADA, IA-2A, IAA	Выявление наличия повышенного титра ААОЛ у детей г. Питтсбурга, родственники первой линии которых больны СД-1, и частоты и времени развития СД-1 у ААОЛ-положительных лиц
• KTIDRS (Karlsruhe Type 1 - Diabetes Risk Study)	Германия	GADA, IAA, IA-2A	Стратификационная оценка различных ААОЛ для риска развития СД-1 у детей общей популяции г. Карлсбург

выявления защитных иммунных механизмов, которые препятствуют началу деструкции бета-клеток. Такая информация имела бы важное значение для разработки новых целенаправленных методов профилактики, способных препятствовать началу развития аутоиммунного процесса. Этот фрагмент исследований, требующий накопления большого материала, только начал осуществляться.

К настоящему времени в рамках Программы проведено клинико-иммунологическое обследование 462 детей обоего пола в возрасте от 8 до 15 лет без каких-либо видимых воспалительных или аллергических заболеваний. Из них 366 детей при первичном обследовании были определены как нормогликемические практически здоровые дети, но имеющие в семейном анамнезе отягощенную наследственность — родственников первой линии (отцов, матерей, братьев и/или сестёр), страдающих СД-1. У всех обследуемых детей титр аутоантител IAA, GADA и IA-2A был определен радиоиммунологическим методом с использованием гамма-счетчика Gamma-5500 В фирмы «Beckman» (США) и набора соответствующих реактивов фирмы «Cis Bio International» (Франция). На основании результатов анализов выделенная группа детей с генетической предрасположенностью была разделена на две подгруппы: ААОЛ-положительную (при повышенном титре не менее двух ААОЛ, особенно GADA и IA-2A) и ААОЛ-отрицательную (у которых не определялся повышенный титр всех трех ААОЛ). Контрольная группа состояла из 84 ААОЛ-отрицательных нормогликемических здоровых детей без отягощенной наследственности.

Все обследуемые дети были внесены в специальный реестр, а на ААОЛ-положительных и ААОЛ-отрицательных детей заполнена особая медицинская карточка, которая выдавалась на руки родителям ребенка. На процесс выявления доклинической стадии развития СД-1 и активности аутоиммунного процесса у детей с отягощенной наследственностью получен патент Украины № 27420, зарегистрированный 25.10.2007 г.

У всех детей вышеприведенных групп, внесенных в реестр, регулярно в динамике, вплоть до клинической манифестации СД-1, наряду с традиционным клиническим обследованием, определением гликемических профилей и уровня  $HbA_{1c}$  в крови, проводилось исследование следующих показателей иммунитета:

1. Общего содержания лейкоцитов в периферической крови и лейкоцитарной формулы, включая количество больших гранулоцитарных лимфоцитов (БГЛ), являющихся гомологом естественных клеток-киллеров (ЕК-клеток).

2. Иммунофенотипа лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ и CD56+ клеток) в периферической крови при помощи метода проточной цитометрии с использованием лазерного цитофлуориметра FACS Star plus фирмы «Becton Dickinson» (США) и моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson» (США) и «Dako Cytomation» (Дания).

3. Концентрации различных видов цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$  и  $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ , и ИФН $\gamma$ ) и хемокинов (ИЛ-8 и ИЛ-16) в периферической крови исследовались иммуноферментным методом (ELISA) с использованием спектрофотометра с вертикальным лучом Star fax-3200 фирмы «Star» (США) и наборов реактивов фирмы «Diacron» (Франция).

4. Электронно-микроскопическое исследование различных видов лейкоцитов проводилось следующим образом. Лейкоцитарную плёнку, выделенную путем центрифугирования из периферической крови, фиксировали 2,5% глутаральдегидом и заключали в аралдит фирмы «Fluka» (Германия). Ультратонкие срезы приготавливали на микротоме LKB-8800 (Швеция) и исследовали под электронным микроскопом фирмы JEM-100С фирмы «JEOL» (Япония).

Проведенные исследования показали, что у 26,7 % из 366 нормогликемических детей с отягощенной наследственностью при двукратном определении был выявлен повышенный титр GADA и IA-2A, а 73,3 % детей оказались отрицательными к ААОЛ. При этом у 48,9 % детей из подгруппы ААОЛ-положительных после первого обследования в течение от 6 мес до 9 лет (в среднем  $30,9 \pm 3,2$  мес) возник клинически диагностируемый СД-1 (данные на конец 2009 г.). Среди ААОЛ-отрицательных детей за этот же период времени СД-1 возник только у одного ребёнка, т.е. в 0,8 % случаев (рис. 1). Полученные нами результаты близки к данным других программ, особенно тех, в которых представлены более высокие цифры как количества ААОЛ-положительных лиц среди генетически предрасположенной популяции детей, так и процент возникновения у них СД-1 через 5 лет после первого определения титра ААОЛ [21, 22]. Вполне можно допустить, что полученные нами более высокие показатели возникновения СД-1 обусловлены особыми экологическими факторами, в частности, последствиями аварии на Чернобыльской АЭС, характерными для тех территорий Украины, на которых преимущественно проживали обследуемые дети (Киевская, Житомирская, Черниговская области).

При анализе полученных данных был также обнаружен весьма интересный факт: примерно у половины (55,3 %) ААОЛ-положительных детей, у которых возник СД-1, родственниками первой линии были страдающие диабетом сибсы (братья и/или сёстры) (рис. 2). Подобное явление описано и другими

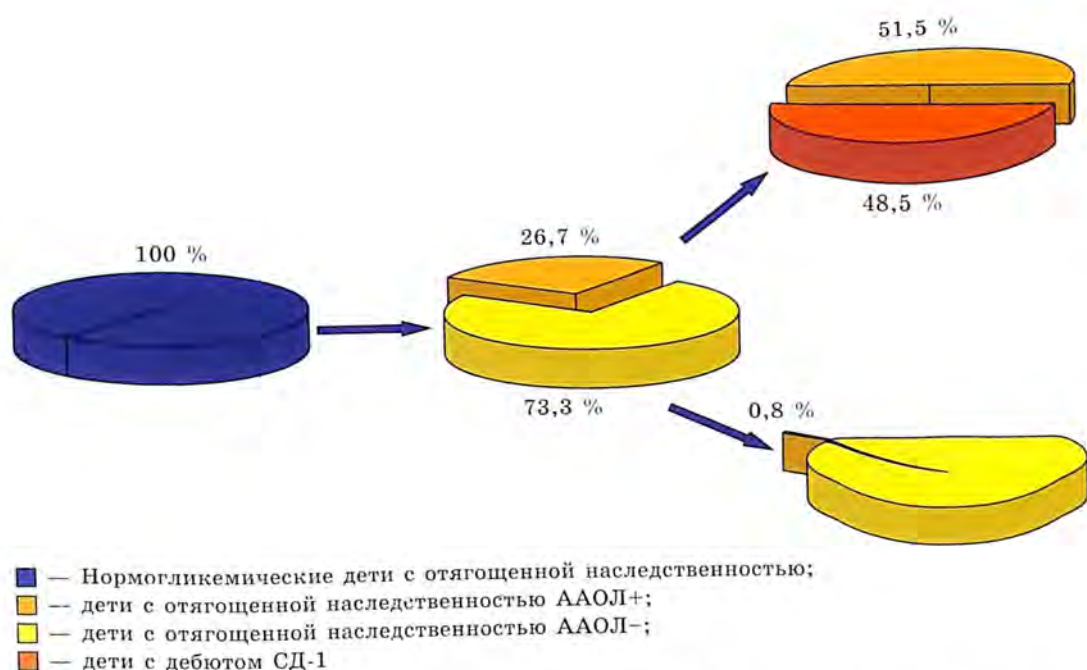


Рис. 1. Частота возникновения СД-1 у ААОЛ-положительных и ААОЛ-негативных детей с отягощенной наследственностью.

авторами [23]. По мнению G. S. Eisenbarth и J. Jeffrey [24], более высокая склонность сибсов к развитию у них СД-1 по сравнению с потомками других родственников 1-й линии объясняется тем, что сибсы делят примерно половину генома с диабетическими пробами. Сибсы могут обладать обеими половинами HLA гаплотипа (DR3/DR4-DQ8), в то время как потомки унаследуют только единственный гаплотип от одного из своих родителей. У ААОЛ-положительных сибсов процент развития СД-1 может достигать 80 %.

В то же время, среди ААОЛ-положительных детей, у которых диабетом страдали родители (отцы или матери), СД-1 развивался значительно чаще у потомков отцов (35,1 %), чем у потомков матерей (9,65 %) (рис. 2). Полученные нами результаты полностью согласуются с данными литературы о том, что у потомков «диабетических» отцов более чем вдвое чаще выявляется повышенный титр ААОЛ и развивается СД-1, чем у потомков «диабетических» матерей [23-25].

При исследовании состояния иммунитета в доклинический период развития СД-1 были выявлены значительные изменения иммунофенотипа лимфоцитов, содержания различных видов цитокинов и хемокинов, которые предшествовали клинической манифестации заболевания. Полученные нами резуль-

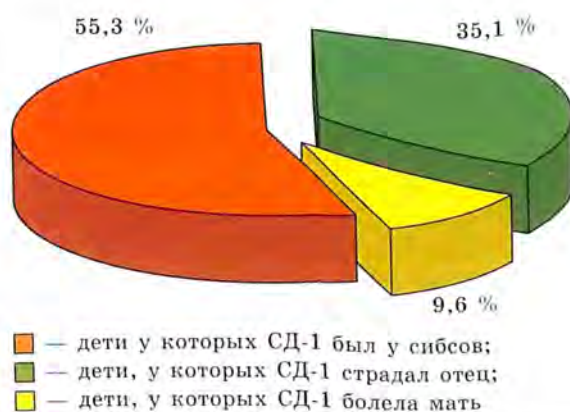


Рис. 2. Процентное соотношение родственников первой линии (отцов, матерей и сибсов) ААОЛ-положительных детей, у которых развился клинический дебют СД-1.

таты неоднократно публиковались и докладывались на ежегодных съездах Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в виде фрагментов по мере выполнения Программы [12, 17, 26-32].

При исследовании иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови было установлено, что в латентной стадии у ААОЛ-положительных нормогликемических детей с генетической предрасположенностью к СД-1 наблюдалось статистически достоверное снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+ клеток), Т-хелперов/индукторов (CD4+ клеток) и ЕК-клеток (CD56+ клеток и БГЛ) и, в несколько меньшей степени, – Т-супрессоров/киллеров (CD8+ клеток) в периферической крови по сравнению с ААОЛ-отрицательными детьми и, особенно, с контрольной группой [31, 33].

При определении содержания различных видов цитокинов и хемокинов в сыворотке у большинства нормогликемических ААОЛ-положительных детей задолго до клинической манифестации СД-1 отмечался повышенный уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , а также хемоаттрактантов (ИЛ-8 и ИЛ-16) при снижении уровня противовоспалительного антидиабетического цитокина ИЛ-4 [27].

При электронно-микроскопическом исследовании CD4+ клеток (лимфоцитов, содержащих в цитоплазме тельца Голла) и CD56+ клеток (морфологического гомолога БГЛ) у нормогликемических ААОЛ-положительных детей с отягощенной наследственностью были обнаружены значительные изменения ультраструктуры, указывающие на изменение их функции, т.е. на повышение секреторной активности CD4+ клеток и снижение цитотоксичности CD56+ клеток [30, 33].

После клинической манифестации заболевания у части ААОЛ-положительных детей наблюдалась нормализация содержания исследуемых субпопуляций лимфоцитов и их ультраструктуры, а также уровня различных видов цитокинов в периферической крови, что, по-видимому, обусловлено затуханием аутоиммунного процесса в ОЛ в связи с гибелью большинства бета-клеток. Длительность и активность этой стадии была весьма индивидуальна. Вместе с тем, наличие повышенного титра ААОЛ в начальной стадии развития диабета можно считать одним из маркеров, указывающих на сохранность некоторой части бета-клеток и возможной их пролиферативной регенерации при применении специфических стимуляторов роста бета-клеток, что должно быть учтено в будущем при создании методов таргет-терапии. При более длительном течении заболевания аутоиммунный процесс в ОЛ полностью прекращается и ААОЛ вовсе не определяются. Это, естественно, сопровождается нормализацией показателей иммунитета. Однако, при прогрессировании заболевания и развитии сосудистых воспалительных осложнений (диабетических нефропатий, ретинопатий, диабетической стопы и др.) снова становятся возможными дальнейшие изменения ряда показателей иммунитета: изменение иммунофенотипа лимфоцитов и подъем уровня различных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) в циркуляции.

Таким образом, исследования, проведенные в рамках нашей Программы, подтверждают данные зарубежных программ о высокой диагностической ценности определения титра ААОЛ для раннего предсказания возникновения СД-1 у нормогликемических здоровых лиц, что дает возможность выделить группу риска и своевременного назначения терапии по жизненным показаниям при развитии диабета, и, что особенно важно для клиницистов-диабетологов, избежать диабетической комы. В то же время они показывают, что нарушение иммунного статуса на уровне ОЛ и всего организма при предиабете происходят задолго, иногда за годы, до

возникновения заболевания. Ввиду этого врач имеет достаточно времени, чтобы вмешаться в естественное течение аутоиммунной деструкции бета-клеток и предотвратить или затормозить её. Но это дело ближайшего будущего.

## Литература

1. Carnethon M. R. Can we out-run the diabetes epidemic ? // *Diabetologia*. 2007, 50, 1113–1115.
2. Kolb H., Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation // *Diabetologia*. 2010, 53, N 1, 10–20.
3. Тронько К. М. Рівень циркулюючих прозапальних цитокінів (ІЛ-16 та ФНП альфа) у крові хворих на цукровий діабет 1 типу, ускладнений ретинопатією // *Ендокринологія*. 2007, 12, № 1, 151–153.
4. Тронько М. Д. Сучасний стан та перспективи розвитку фундаментальної і клінічної ендокринології в Україні // *Ендокринологія*. 2010, 12, № 2, 174–191.
5. Rewers M. Environmental factors in diabetes aetiology // *Diabetologia*. 2007, 50, Suppl. 1, 155.
6. Liu E., Eisenbarth G. S. Accepting clocks that tell time poorly: Fluid phase versus standard ELISA autoantibody assays // *Clin. Immunol*. 2007, 125, N 2, 120–126.
7. Bottazzo G. F., Bosi E., Cull C. A. et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71) // *Diabetologia*. 2005, 48, N 4, 1691–1699.
8. Davis T. M. E., Wright A. D., Mehta Z. M. et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70) // *Diabetologia*. 2005, 48, N 4, 695–702.
9. Simmons R. K., Alberti K. G. M. M., Gale E. A. M. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation // *Diabetologia*. 2010, 53, 600–605.
10. Roglic G., Unwin N. C., Bennett P. H. Realistic estimates of excess deaths attributable to diabetes // *Diabetologia*. 2004, 47, Suppl. 1, A-123.
11. Hauber A., Gale E. A. M. The market in diabetes // *Diabetologia*. 2006, 49, N 2, 247–252.
12. Зак К. П., Грузов М. А., Афанасьева В. В. и др. Иммуитет в доклиническом периоде развития сахарного диабета 1-го типа и положительных к диабетассоциированным аутоантителам // *Клиническая медицина*. 2006, № 8, 35–40.
13. Röep B. O., Atkinson M. Animal model have little to teach us about type 1 diabetes. In support of this proposal // *Diabetologia*. 2004, 47, N 10, 1650–1656.
14. Aly T., Devendra D., Eisenbarth G. S. Immunotherapeutic approaches to prevent, ameliorate, and cure type 1 diabetes // *Am. J. Ther.* 2005, 12, N 6, 481–490.
15. Arner P. Resistin: yet another adipokine tells us that men are not mice // *Diabetologia*. 2005, 48, N 11, 2203–2205.
16. Pietropaolo M., Surhigh J. M., Nelson P. W., Eisenbarth G. S. Primer: immunity and autoimmunity // *Diabetes*. 2008, 57, 2872–2882.
17. Попова В. В., Зак К. П. Открытие аутоантител к островкам Лангерганса поджелудочной железы – выдающееся достижение в области предсказания возникновения и диагностики типа сахарного диабета в клинике (Обзор с включением собственных данных) // *Лікарська справа*. 2006, № 7, 3–12.
18. Törn C., Mueller P. W., Schlosser M. et al. Diabetes antibody standardization program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 // *Diabetologia*. 2008, 51, 846–852.
19. Wenzlau J. M., Juhl K., Yu L. et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc 30 A8) is a major antigen in human type 1 diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007, 104, 17040–17045.

20. Achenbach P., Bonifacio E., Williams A. J. K. et al. Autoantibodies to IA-2 $\beta$  improve diabetes risk assessment in high-risk relatives // *Diabetologia*. 2008, **51**, N 3, 488–492.
21. Pietropaolo M., Yu S., Libman I. M. et al. Cytoplasmic islet cell antibodies remain valuable in defining risk or progression to type 1 diabetes in subjects with other islet autoantibodies // *Pediatr. Diabetes*. 2005, **6**, N 4, 184–192.
22. Achenbach P., Bonifacio E., Gale E. A. M. et al. Improved diabetes risk assessment in high risk relatives: role of autoantibodies to IA-2 $\beta$  // *Diabetologia*. 2007, **50**, Suppl. 1, S196.
23. Decochez K., Truyen J., Van der Anvera B. et al. Combined positivity for HLA DQ2/DQ8 and IA-2 antibodies defines population at high risk type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2005, **48**, N 4, 687–694.
24. Eisenbarth G. S., Jeffrey J. The natural history of type 1A diabetes // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008, **52**, N 2, 146–155.
25. Verge C. F., Gianani R., Kawasaki E. et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GADA, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies // *Diabetes*. 1996, **45**, N 7, 926–933.
26. Зак К. П., Малиновская Т. Н., Тронько Н. Д. Иммуитет у детей, больных сахарным диабетом. К.: Книга плюс, 2002. 111 с.
27. Зак К. П., Попова В. В., Мельниченко С. В., Маньковский Б. Н. Уровень циркулирующих цитокинов и хемокинов в доклиническую и раннюю клиническую стадии развития сахарного диабета типа 1 // *Терапевт. архив*. 2010, № 10, 147–153.
28. Попова В. В., Мельниченко С. В., Зак К. П. и др. О значительном снижении уровня хемокина интерлейкина-16 в крови детей с впервые выявленным сахарным диабетом типа 1 // *Лікарська справа*. 2004, № 7, 32–34.
29. Попова В. В., Мельниченко С. В., Зак К. П., Маньковский Б. Н. Рівень циркулюючого хемокіну – інтерлейкіну-8 у передклінічній і ранній клінічній стадіях цукрового діабету 1-го типу у дітей // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2007, № 2 (19), 38–41.
30. Popova V. V., Gruzov M. A., Afanasyeva V. V. et al. Immunologic phenotype and ultrastructure of lymphocytes in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 1 diabetes positive for diabetes-associated autoantibodies // *Diabetologia*. 2004, **47**, Suppl. 1, A-184.
31. Popova V. V., Zak K. P., Gruzov M. A. et al. The prognostic value of the immunological phenotype lymphocytes in subjects positive for diabetes-associated autoantibodies // *Diabetologia*. 2006, **49**, Suppl. 1, 280–281.
32. Popova V., Zak K., Mankovsky B. Immunological changes in subjects positive for diabetes-associated autoantibodies at preclinical and clinical stages of type 1 diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2008, **51**, Suppl. 1, 26–27.
33. Зак К. П., Попова В. В. Хемокины при сахарном диабете 1-го типа у человека (обзор литературы и собственные данные) // *Укр. мед. часопис*. 2008, № 6 (68), 69–78.

**Про науково-дослідну проспективну Програму «Імунітет в доклінічний період розвитку цукрового діабету 1 типу», створену в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»**

М. Д. Тронько, В. В. Попова, К. П. Зак, Б. М. Маньковский

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

В статті наводиться обґрунтування і задачі науково-дослідної Програми «Імунітет в доклінічну стадію розвитку цукрового діабету 1 типу», започаткованої в 1998 р. в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» і подібної до вже створених аналогічних програм в ряді країн Західної Європи і США. Згідно з Програмою проводиться встановлення кількості

осіб, позитивних до автоантитіл до острівців Лангерганса (ААОЛ) IAA, GADA і IA-2A, серед здорових нормоглікемічних з генетичною схильністю дітей України та визначення частоти та часу виникнення у них клінічно діагностованого цукрового діабету 1 типу. Водночас в латентний період розвитку діабету проводяться дослідження різних показників природного та набутого імунітету в динаміці, аж до клінічної маніфестації захворювання. Вже виконані дослідження підтвердили високу діагностичну цінність визначення ААОЛ для самого раннього передбачення виникнення діабету. В обстеженій нами популяції нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю діабет виник у 48,9 % осіб впродовж від 6 міс до 9 років, в середньому  $30,9 \pm 3,2$  міс, після першого встановлення підвищеного титру ААОЛ. Разом з тим встановлено, що в прихований період розвитку ЦД-1 задовго до його клінічної маніфестації спостерігаються виражені зміни Т- і ПК-клітинного імунітету, часто навіть більш виражені, ніж при захворюваннях, що вже розвинулися.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, автоантитіла до острівців Лангерганса, передбачення виникнення діабету у нормоглікемічних осіб.

**About the scientific research prospective Program "Immunity in preclinical period of diabetes mellitus development" of the State Institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»**

N. D. Tronko, V. V. Popova, K. P. Zak, B. N. Mankovsky

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

The background and the tasks of the scientific research Program "Immunity in preclinical period of diabetes mellitus development" established in 1998 at "V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", similar to the existing identical programs in countries of Western Europe and the U.S.A., are presented in the article. In accordance with this Program, the determination of the number of persons being positive to autoantibodies to Langerhans islets (AAIL) IAA, GADA and IA-2A is realized among normoglycemic Ukraine children with genetic predisposition to diabetes and determination of the frequency and time of the occurrence in them of clinically diagnosed type 1 diabetes mellitus. Simultaneously, researches of different indices of natural and adaptation immunity in dynamics, up to the clinical manifestation of disease, are carried out in the latent period of diabetes development. The high diagnostic value of AAIL for the earliest prediction of type 1 diabetes mellitus development was confirmed by the researches realized. Diabetes mellitus has developed in 48,9 % of patients within a period from 6 months to 9 years, at an average of  $30,9 \pm 3,2$  months after the first finding of an increased AAIL titer in the population of normoglycemic children with burden heredity, observed by us. At the same time, it has been established that pronounced changes in T- and NK-cell immunity being frequently more significant than under the developed disease are noted at the latent period of type 1 diabetes mellitus development long before its clinical manifestation.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, autoantibodies to Langerhans islets, prediction of diabetes development in normoglycemic patients.

(Надійшла 20.09.2010)

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ З ПОРУШЕННЯМ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНИМ СИНДРОМОМ

Н. М. Гуріна\*, О. В. Корпачева-Зінич,  
А. А. Шупрович, В. М. Скибун

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

Інсулінорезистентний синдром і цукровий діабет 2 типу супроводжуються порушеннями вуглеводного, білкового і ліпідного обміну. Тісно пов'язані з ними зміни пуринового обміну можуть зумовити надмірну продукцію сечової кислоти (СК), що проявляється як гіперурикемія (ГУ) або як гіперекскреторна нормоурикемія. У 95 чоловіків та 55 жінок віком понад 45 років, хворих на цукровий діабет 2 типу, досліджували показники обміну СК в залежності від ступеня ожиріння, інсулінорезистентності (ІР), рівнів інсуліну і загального тестостерону, оскільки ці чинники є найважливішими в регуляції продукції та ниркової екскреції СК. Показано, що у чоловіків з нормоурикемією і гіперекскрецією СК ожиріння супроводжується вірогідним збільшенням рівня інсуліну, ступеня ІР (НОМА-ІР) і абдомінального ожиріння (ОТ/ОС) за відсутності змін характеристик обміну СК у порівнянні з особами без ожиріння. За наявності ГУ у чоловіків спостерігається залежність показників обміну СК від ступеня ожиріння: при ожирінні виявлено вірогідне підвищення добової екскреції і кліренсу СК та тенденція до зростання урикемії у порівнянні з особами без ожиріння. В усіх жінок з порушеним обміном СК, незалежно від ІМТ і рівня урикемії, а також у чоловіків з ГУ без ожиріння спостерігається зменшення активності ферменту гіпоксантингуанінілфосфорибозилтрансферази у порівнянні з контрольною групою, що вказує на можливе значення недостатності шляху реутилізації пуринів у розвитку гіперпродукції СК у цих хворих. У жінок з ГУ, як з ожирінням, так і без нього, виявлено підвищений рівень загального тестостерону, який має прямі або зворотні кореляційні зв'язки з рівнем урикемії, екскрецією та кліренсом СК. Це можна розглядати як свідчення різної спрямованості впливу андрогенів на процеси продукції СК і ниркової екскреції уратів в залежності від ступеня ожиріння. У той час, як тестостерон сприяє розвитку ГУ у жінок без ожиріння шляхом посилення реабсорбції уратів, при ожирінні переважаючою причиною гіперпродукції СК може бути стимуляція синтезу пуринів *de novo*.

**Ключові слова:** обмін сечової кислоти, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентний синдром, інсулін, тестостерон.

Взаємозв'язок ожиріння і порушення обміну сечової кислоти (СК) був помічений вже в давні часи, коли подагру (яка, як було показано пізніше, викликана відкладенням уратів у суглобах) називали «хворобою достатку» або «панською хворобою». Сьогодні відомо, що ожиріння пов'язане

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

з порушенням ліпідного обміну, а подагра є одним з можливих наслідків порушення обміну пуринів, який часто супроводжується гіперурикемією (ГУ). Крім того, з'ясовано, що ці порушення є частиною більш загально-го комплексу метаболічних змін в організмі, який найчастіше називають метаболічним синдромом (МС) [1-3]. МС є комплексом чинників підвищеного ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи, який включає такі основні ознаки, як абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, порушення глікемії натще або толерантності до глюкози [4]. Крім того, МС асоціюється з ГУ, порушенням згортання крові, переважанням залізом, дисбалансом статевих гормонів тощо [6]. З'ясовано, що загальною молекулярною основою цих змін в організмі є інсулінорезистентність (ІР), яка викликає компенсаторну гіперінсулінемію та цілий комплекс метаболічних зрушень, який найточніше слід називати інсулінорезистентним синдромом (ІРС).

Відомо, що до анаболічних ефектів інсуліну відносяться стимуляція утворення білків, глікогену, ліпідів, зниження глюконеогенезу і ліполізу. Регуляція цих процесів здійснюється шляхом селективної індукції або репресії генів ферментів, які каталізують ключові етапи відповідних метаболічних шляхів [7]. За умов резистентності клітин до інсуліну відбувається зменшення його анаболічної та антикатаболічної дії. Зокрема це стосується посилення процесів ліполізу, тобто деградації тригліцеридів (ТГ) з утворенням вільних жирних кислот (ВЖК) у висцеральній жировій тканині. ВЖК надходять з абдомінального жирового депо безпосередньо до печінки, викликаючи ІР гепатоцитів, активацію ліполізу і збільшення вмісту ВЖК. Крім того, інсулін, через взаємодію з субстратом інсулінового рецептора ІРС-2 в печінці та активацію транскрипційного фактора SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein), стимулює експресію ферментів ліпогенезу та екскреції ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ), а саме: синтази жирних кислот, ацил-СоА-оксидази, цитохрому Р450, білків транспорту ВЖК і ТГ, аполіпопротеїну В100 тощо [8, 9]. Водночас він сприяє утворенню нуклеїнових кислот, для чого необхідні пуринові і піримідинові нуклеотиди.

Порушення метаболізму при ІРС, за умов відповідної спадковості та стилю життя, можуть призвести до розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу, подагри, а також ожиріння, зокрема з накопиченням жиру в абдомінальній області. Проте ожиріння не є обов'язковою ознакою ІРС, в деяких випадках стан ІР або ЦД 2 типу спостерігається в худих осіб, яким притаманні свої особливості прояву ІРС та МС. Очевидно, ці особливості тісно пов'язані з генетично обумовленою чутливістю регуляторних, транспортних і ферментних систем до впливу чинників навколишнього середовища, змін рівнів гормонів, зокрема інсуліну, лептину і статевих стероїдів [10].

Доведено, що ГУ незалежно асоціюється з ознаками ІРС (гіпертензією, ендотеліальною дисфункцією, дисліпідемією). Особливо виражений зв'язок між ГУ і загальним та абдомінальним ожирінням, що може бути зумовлено декількома механізмами. По-перше, ІР і гіперінсулінемія призводять до зменшення екскреції уратів за рахунок збільшення їх ниркової реабсорбції [6, 11]. По-друге, при ожирінні ренальну реабсорбцію СК посилює підвищений рівень лактату, який впливає на урат-транспортер 1 (URAT1) [12, 13]. По-третє, посилений ліпогенез при ІР і ожирінні сприяє утворенню рибозофосфату у пентозофосфатному циклі та стимулює синтез пуринів *de novo* [14]. Ще одним гіпотетичним механізмом розвитку ГУ при ІР є інгібування транслокатора аденінових нуклеотидів при збільшенні внутрішньоклітинної концентрації СоА-ефірів довголанцюгових ЖК, що веде

до підвищення концентрації АМФ в цитозолі та призводить до підвищення деградації пуринових нуклеотидів за участі 5'-нуклеотидази, аденозиндезамінази і ксантиноксидази, кінцевим продуктом якої є СК [15].

На можливу участь ліпідів плазми крові в регуляції ренальної екскреції СК вказують дані Tinahones et al. про позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ТГ і СК в сироватці крові та негативний – між концентраціями ТГ і ЛПНГ та ренальною екскрецією уратів. Показано, що у пацієнтів з МС і ГУ найчастіше зустрічається алель E2 аполіпропротеїну Е, прояв якої сприяє зниженій елімінації ЛПНГ, а знижена екскреція СК супроводжується високими рівнями ЛПНГ [16, 17]. Автори припускають, що зменшення ренальної фільтрації уратів за умов високого рівня ЛПНГ може пояснюватися утворенням комплексів між СК та ЛПНГ, оскільки кристали СК здатні зв'язуватися з аполіпропротеїнами В і Е, сприяючи зниженню фракційного кліренсу СК [18].

Відомі два шляхи біосинтезу пуринових основ. У першому з них використовуються фосфорибозилпірофосфат (ФРПФ), форміат, амінокислоти гліцин, глутамін, аспартат, які належать до «глікогенних» амінокислот – попередників синтезу глюкози *de novo*. Швидкість цього процесу лімітується доступністю ФРПФ і активністю ключового ферменту амідифосфорибозилтрансферази (АТ-ази). Другий шлях (*salvage pathway*, або шлях зберігання) – реутилізація пуринових нуклеотидів з продуктів часткової деградації нуклеїнових кислот, ключовим ферментом якого є гіпоксантинаденінфосфорибозилтрансфераза (ГГФРТ), а лімітуючим субстратом – ФРПФ [19, 20]. Зниження активності ГГФРТ може викликати, з одного боку, збільшення розпаду пуринів з утворенням кінцевого продукту – СК, а з іншого – компенсаторне посилення синтетичного шляху утворення цих сполук.

Показано, що інсулін посилює біосинтез пуринів в культурі гепатоцитів, збільшуючи у декілька разів активність АТ-ази, ГГФРТ, аденінфосфорибозилтрансферази, а також підвищуючи відношення АТФ/АДФ, АМФ, і не впливає на доступність субстратів (зокрема, ФРПФ) і процеси інгібування за механізмом зворотного зв'язку [7]. За умов ІР активність згаданих ферментів і вміст АТФ можуть бути зниженими внаслідок блокування інсулінового сигналу. Зниження вмісту енергетичних субстратів, зокрема, при великих витратах НАДФН в процесі стимульованого інсуліном синтезу жирних кислот, сприяє посиленню продукції цього відновника у пентозному циклі, одночасно генеруючи ФРПФ – ключовий субстрат синтезу пуринів *de novo* [21, 22].

Існує думка, що ожиріння, пов'язане з накопиченням ТГ в жировій (підшкірній і абдомінальній) та інших тканинах, зумовлене недостатністю процесів окислення ВЖК в мітохондріях. Це може бути наслідком як надлишку енергетичних субстратів при переїданні та малорухливому способі життя, так і вікової резистентності до лептину, за якої порушується доставка жирних кислот у мітохондрії. Збільшення концентрації ВЖК в крові викликає адаптивне припинення ліполізу та секреції ЖК у кров, внаслідок чого в адипоцитах зростає кількість ТГ. Припускають, що саме ця реакція, спрямована на припинення неконтрольованого розростання жирової тканини, призводить до адаптивної ІР і втрати контролю над гормоночутливою ліпазою. Проте за умов ІР активується ліполіз, зокрема у більш чутливій вісцеральній жировій тканині, і ВЖК продовжують надходити до кровотоку, викликаючи ІР в печінці та м'язах. Надлишок ТГ акумулюється в нежирових тканинах, де вони підлягають окисленню не в мітохондріях, а в пероксисомах з утворенням недоокислених продуктів, створюючи загрозу ліпотоксичності [21, 23-25].

Очевидно, що різниця між особами з ожирінням і без ожиріння полягає в особливостях ліпідного обміну і накопичення ТГ в різних тканинах, що значною мірою визначається станом ІР, рівнями інсуліну і статевих гормонів, з якими, у свою чергу, тісно пов'язані процеси обміну пуринів, утворення і екскреції СК. Метою даної роботи є вивчення особливостей обміну СК у хворих на ЦД 2 типу пострепродуктивного віку в залежності від статі, ступеня ожиріння, забезпеченості інсуліном і тестостероном.

## Матеріали і методи

Обстежено 150 осіб (95 чоловіків віком від 45 до 67 років і 55 жінок віком від 46 до 79 років) з тривалістю захворювання на ЦД 2 типу від 1 міс до 20 років. У хворих визначали антропометричні показники (індекс маси тіла – ІМТ, відношення обводів талії і стегон – ОТ/ОС), глікемію натще і через 2 години після їжі. Концентрації загального тестостерону та імунореактивного інсуліну (ІРІ) у сироватці крові натще визначали за допомогою наборів RIA Testosterone, direct та Insulin IRMA («Immunotech», Чехія). За даними інсулінемії та глікемії натще розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР [26]. У сироватці крові визначали концентрацію СК (з використанням фосфорновольфрамового реактиву) і креатиніну (підкратним методом) за допомогою наборів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна). За результатами визначення концентрації СК і креатиніну у сироватці крові натще і в добовій сечі обчислювали величини добової екскреції і кліренсу СК і креатиніну [27].

Індекс елімінації уратів (ІЕУ) обчислювали як відношення кліренсів СК і креатиніну та виражали у відсотках. Ця величина характеризує ступінь реабсорбції СК по відношенню до креатиніну, який не підлягає реабсорбції у ниркових каналцях, і становить в нормі 8,3 %, а при подагрі знижується до 6,4 %. Активність ферменту реутилізації пуринів ГГФРТ оцінювали за відношенням кількості СК і креатиніну в добовій сечі. В нормі це відношення становить від 0,21 до 0,59 г СК на 1 г креатиніну, що в перерахунок на молярні концентрації становить 0,19-0,50 ммоль СК на 1 ммоль креатиніну; величини, більші за 0,51, розглядають як ознаку дефіциту активності ГГФРТ [27].

Критерієм для оцінки рівнів урикемії і екскреції СК у хворих слугували прийняті норми для чоловіків і жінок. У чоловіків нормоурікемію (НУ) констатували при концентрації СК у сироватці крові (СК<sub>с</sub>) в межах від 260 до 450 мкмоль/л, гіперурікемію (ГУ) – при СК<sub>с</sub> ≥ 450 мкмоль/л, гіпоурікемію – при СК<sub>с</sub> < 260 мкмоль/л. У жінок межі норми для СК<sub>с</sub> становлять від 137 до 393 мкмоль/л. Нормальні величини добової екскреції СК становлять від 1,18 до 4,43 ммоль/добу, кліренсу СК – від 5 до 7 мл/хв, вмісту креатиніну у сироватці крові чоловіків – 80-115 мкмоль/л, жінок – 53-97 мкмоль/л, кліренсу креатиніну (або швидкості клубочкової фільтрації – ШКФ) – 70-200 мл/хв [8, 9, 25]. Наявність і тип ожиріння визначали згідно з критеріями ВООЗ для метаболічного синдрому: при ІМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> відмічали загальне ожиріння; при ІМТ < 30 кг/м<sup>2</sup> вважали, що хворі не мають ожиріння (підвищена маса тіла). Серед обстежених пацієнтів було лише 6 осіб з ІМТ менше за 25 кг/м<sup>2</sup> (м/ж 3/3), тому групу хворих з нормальною масою тіла окремо не виділяли. Відношення ОТ/ОС ≥ 0,95 було критерієм встановлення ожиріння абдомінального типу у чоловіків, ОТ/ОС ≥ 0,85 – у жінок [4].

## Результати і їх обговорення

ІРС діагностують за наявності не менше 3 основних ознак, серед яких важливе місце належить ожирінню. Наявність або відсутність надлишку маси тіла в кластері ознак ІРС у пацієнта визначає певні особливості

порушення метаболізму. Відомо, що наявність ожиріння і тип розподілу жиру в організмі (глютео-феморальний або абдомінальний) справляє суттєвий вплив на рівень урикемії.

Обстежених пацієнтів з ЦД 2 типу (окремо чоловіків та жінок) було розподілено на 3 групи в залежності від типу обміну СК: I група – нормоурикемія з екскрецією СК у межах норми, цю групу було використано в якості контрольної з «нормальним» обміном СК; II група – нормо-і гіпоурикемія з підвищеною екскрецією СК; III група – гіперурикемія. Між досліджуваними групами пацієнтів (як чоловіків, так і жінок) не виявлено вірогідної різниці за віком, тривалістю захворювання на ЦД, систолічним і діастолічним артеріальним тиском, рівнями глікемії натще і через 2 год після їжі.

Для визначення впливу ожиріння на досліджувані показники у кожній з трьох груп пацієнтів було виділено підгрупи хворих з виразним ожирінням ( $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) та без ожиріння ( $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$ ). Це дозволило провести порівняння показників у групах пацієнтів, однорідних за статтю, типом обміну СК і ступенем загального ожиріння, з метою виявлення різниці між іншими гормональними і метаболічними характеристиками у групах пацієнтів з ЦД 2 типу та з'ясування можливих причин розвитку ГУ.

Порівняння підгруп чоловіків і жінок з однаковим типом обміну СК, але з різним ступенем підвищення маси тіла (виражене ожиріння і підвищена маса тіла) дозволило помітити, що ожиріння супроводжується більш виразними рисами ІРС: більшим індексом абдомінального ожиріння, ступенем ІР, рівнем інсулінемії, а також підвищенням урикемії, зниженням ІЕУ при близьких показниках кліренсу СК і креатиніну (табл. 1).

У чоловіків з НУ характеристики обміну СК (рівні урикемії, кліренс і екскреція СК) практично не відрізняються у осіб з ожирінням і без нього, хоча ожиріння супроводжується вірогідним збільшенням рівня інсуліну, індексів НОМА-ІР і ОТ/ОС. Водночас, рівні інсуліну та ІР збільшені порівняно з контрольною групою хворих з нормальним обміном СК, що свідчить про значення ІР у порушенні обміну СК.

Особливістю підгрупи хворих з ГУ без ожиріння є вірогідне зниження активності ГГФРТ порівняно з контрольною групою, що вказує на зниження реутилізації пуринів, а також значне зниження значення ІЕУ, яке відповідає збільшенню ниркової реабсорбції СК. При цьому у пацієнтів зафіксовані порівняно невисокі рівні інсулінемії та відсутність кореляції рівнів урикемії та урикозурії з інсуліном, що може свідчити про відсутність гіпоурикозуричного впливу інсуліну. Натомість, у даній підгрупі пацієнтів виявлений вірогідний прямий кореляційний зв'язок між рівнями загального тестостерону і екскрецією СК ( $r=0,69$ ;  $P<0,05$ ) та її рівнем в крові ( $r=0,58$ ;  $P<0,05$ ). Можна припустити, що зниження активності ГГФРТ і посилена реабсорбція СК, що залежить від рівня тестостерону, але не інсуліну, є чинниками розвитку гіперпродукції СК і ГУ у хворих з ГУ без ожиріння. Це підтверджується наявністю зворотного кореляційного зв'язку між рівнем урикемії та показником ГГФРТ ( $r=-0,47$ ,  $P<0,05$ ). Відомо, що дефіцит ГГФРТ викликає компенсаторне посилення процесу синтезу пуринів *de novo* і супроводжується збільшенням рівня СК в крові та її екскреції по відношенню до креатиніну [19, 20].

За наявності ГУ проявляється залежність показників обміну СК від ступеня ожиріння. Підгрупа чоловіків з ГУ у поєднанні з ожирінням відрізняється від осіб з ГУ без ожиріння значно більшою добовою екскрецією СК, що є проявом збільшеної продукції СК. Виявлена у чоловіків з ожирінням пряма кореляційна залежність  $СК_c$  від індексу ОТ/ОС

Таблиця 1. Показники обміну СК, концентрації інсуліну та загального тестостерону в сироватці крові чоловіків з ЦД 2 типу в залежності від ступеня ожиріння та типу обміну сечової кислоти (M±m)

Показники	Чоловіки без ожиріння			Чоловіки з ожирінням		
	I – Контроль (n=8)	II – Нормо-гіпоурикемія (n=16)	III – Гіперурикемія (n=7)	I – Контроль (n=14)	II – Нормо-гіпоурикемія (n=31)	III – Гіперурикемія (n=26)
ІМТ	26,19±0,37	27,40±0,57	26,68±0,44	33,1±0,38*	34,16±0,73*	36,73±1,01*
ОТ/ОС	0,94±0,02	0,96±0,01	0,95±0,02	1,03±0,02*	1,01±0,01*	1,03±0,01*
Сечова кислота сироватки крові, мкмоль/л	291,88±10,45	328,37±23,39	498,00±17,34*.#	368,14±13,81*	339,03±15,67	534,50±13,30*.#
Добова екскреція сечової кислоти, ммоль	2,73±0,51	8,56±0,99*	4,77±0,45*.#	3,65±0,29	9,27±0,63*	7,23±0,74*.#.x
Кліренс сечової кислоти, мл/хв	8,69±0,98	19,13±2,19*	6,73±0,71#	6,94±0,33	19,29±1,25*	9,31±0,95*.#.x
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	107,50±3,85	95,06±4,06*	100,86±7,87	101,43±5,73	94,22±2,85	115,03±3,99*.#
Кліренс креатиніну, мл/хв	80,00±15,42	190,36±13,03*	139,75±21,03*.#	98,14±8,97	203,84±15,28*	138,24±14,97*.#
Активність гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ), од.	0,36±0,03	0,36±0,03	0,48±0,04*.#	0,31±0,02	0,37±0,02*	0,34±0,03*
Індекс елімінації уратів (ІЕУ), %	13,10±1,50	10,25±0,97	4,50±1,18*.#	7,40±0,73*	10,84±0,90*	7,96±0,89*.#
Інсулін, мкОд/мл	4,64±1,43	8,50±1,04*	11,35±1,44*	10,14±1,09	13,00±0,95*	13,27±1,13*
Індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР)	1,48±0,43	3,02±0,49*	3,92±0,39*	4,25±0,89*	5,22±0,47*	4,88±0,52
Тестостерон загальний, нмоль/л	11,56±1,21	13,09±1,28	14,02±1,92	11,43±1,37	14,16±1,19	11,18±0,94#

Примітка: \* – P<0,05 у порівнянні з показниками I групи; # – P<0,05 у порівнянні з показниками II групи; x – P<0,05 у порівнянні з показниками відповідної групи осіб без ожиріння.

( $r = 0,43$ ;  $P < 0,05$ ) вказує на те, що абдомінальне ожиріння стимулює продукцію СК. У чоловіків з ГУ та ожирінням не виявлено відхилення значень показників реутилізації уратів та їх реабсорбції від показників в контрольній групі чоловіків з ожирінням та «нормальним» обміном СК. Це дозволило припустити, що розвиток ГУ пов'язаний переважно з надмірною продукцією СК, стимульованою відносно високими концентраціями інсуліну та абдомінальним ожирінням.

Кореляційний аналіз виявив відмінності між групами чоловіків з ожирінням і без ожиріння відносно детермінант, пов'язаних з урикемією і урикозурією (табл. 1). Якщо у пацієнтів з НУ та ожирінням знайдено позитивну кореляцію рівня урикемії з ІРІ ( $r=0,40$ ), ОТ/ОБ ( $r=0,33$ ), ІМТ ( $r=0,28$ ), то у хворих без ожиріння відмічено слабку негативну кореляцію СК<sub>c</sub> з ІРІ/НОМА-ІР ( $r=-0,23$ ;  $-0,42$ ), рівнем тестостерону ( $r=-0,33$ ) і позитивну кореляцію з ІМТ ( $r=0,26$ ;  $P<0,05$ ).

Характеристики виділення СК і креатиніну (добова екскреція і кліренс) в обох підгрупах чоловіків з НУ корелюють з такими ознаками МС, як ІМТ, ступінь ІР, глікемія. В підгрупі хворих з НУ без ожиріння екскреція СК прямо корелює з НОМА-ІР ( $r=0,45$ ), ІМТ ( $r=0,43$ ,  $P<0,05$ ), ОТ/ОС ( $r=0,44$ ,  $P<0,05$ ), глікемією натще та поспрандіальною ( $r=0,43$  і  $0,32$ , відповідно,  $P<0,05$ ). Кліренс СК більше пов'язаний з величинами ОТ/ОС та НОМА-ІР (відповідно  $r=0,42$  і  $0,49$ ;  $P<0,05$ ). У пацієнтів з НУ та ожирінням виявлені зворотні кореляційні зв'язки кліренсу СК і креатиніну з загальним та абдомінальним ожирінням і систолічним артеріальним тиском (відповідно  $r=-0,34$ ;  $-0,29$ ;  $-0,58$ ;  $P<0,05$ ). Відсутність кореляції з рівнем інсуліну і загального тестостерону може вказувати на те, що ці гормони при ожирінні мало впливають на процеси ниркової екскреції СК у чоловіків з ЦД 2 типу з НУ.

В усіх жінок з порушеним обміном СК, незалежно від ІМТ, спостерігається помітне збільшення показника ГГФРТ у порівнянні з контрольною групою, що вказує на значення зниження реутилізації пуринів у розвитку гіперпродукції СК у таких хворих.

Пацієнтки з ГУ відрізняються від осіб з НУ зниженим кліренсом СК, ІЕУ, а також підвищеним вмістом загального тестостерону, при цьому вірогідної різниці між рівнями інсуліну та НОМА-ІР в обох підгрупах немає. У пацієнток з ГУ без ожиріння виявлено статистично вірогідну позитивну кореляцію між ІМТ і показниками виділення СК ( $r = 0,50$ ;  $0,52$ , відповідно) і негативну кореляцію показників екскреції/кліренсу СК і креатиніну з віком ( $r$  від  $-0,68$  до  $-0,76$ ), тривалістю ЦД ( $r$  від  $-0,45$  до  $-0,59$ ), індексом ОТ/ОС ( $r$  від  $-0,71$  до  $-0,81$ ),  $P<0,05$ , тобто у цих хворих з розвитком захворювання та збільшенням абдомінального ожиріння спостерігається погіршення екскреції СК та ШКФ.

Порівняння досліджуваних показників у двох підгрупах жінок з нормальними рівнями урикемії показало, що наявність ожиріння мало впливає на показники обміну СК і ниркової фільтрації. У жінок з НУ при ожирінні не виявлено також вірогідного збільшення інсулінемії, ступенів ІР і абдомінального ожиріння, як це було відмічено у чоловіків з НУ.

У двох підгрупах жінок з ГУ в залежності від ступеня ожиріння спостерігаються певні відмінності, а саме: тенденція до збільшення урикемії (як і в чоловіків) і зниження кліренсу СК при ожирінні без зміни кліренсу креатиніну.

При ГУ без ожиріння виявлено пряму кореляцію рівня загального тестостерону з концентрацією СК в крові ( $r = 0,42$ ), віком хворих ( $r=0,33$ ), ОТ/ОС ( $r=0,38$ ) і зворотну – з екскрецією і кліренсом СК і ШКФ ( $r=-0,43$ ;  $-0,48$ ;  $-0,51$ , відповідно), тобто вищим рівням загального те-

тестостерону відповідають більша концентрація СК в крові і нижча її ниркова екскреція. Це можна розглядати як свідчення негативного впливу андрогенізації (збільшення рівня тестостерону і кількості абдомінального жиру) на процеси ниркової екскреції СК, що сприяє розвитку ГУ у жінок без ожиріння.

В обох підгрупах жінок з НУ (без ожиріння і з ожирінням) виявлений зворотний кореляційний зв'язок між рівнями урикемії та ОТ/ОС ( $r=-0,35$  і  $-0,71$ , відповідно), на відміну від пацієток з ГУ, у яких цей зв'язок прямий ( $r=0,40$  і  $0,49$ , відповідно). Ця різниця, можливо, пов'язана з компенсаторною гіперекскрецією СК у відповідь на підвищену під впливом абдомінального ожиріння продукцію СК у жінок з НУ, що сприяє виведенню уратів та зниженню концентрації СК в крові до рівня норми. У жінок з ГУ абдомінальне ожиріння спричиняє зростання рівня урикемії за умов зниженої елімінації уратів.

У жінок з ГУ без ожиріння відмічено прямий кореляційний зв'язок між показниками ІРІ/НОМА-ІР і добової екскреції СК ( $r=0,53$ ;  $0,69$ ), кліренсу СК ( $r=0,63$ ;  $0,78$ ,  $P<0,05$ ), що відображає стимуляцію інсуліном продукції СК. За наявності ожиріння при ГУ у жінок спостерігається зниження кліренсу СК та ІЕУ порівняно з хворими без ожиріння (табл. 2). Хоча ці показники досягають значень, властивих контрольній групі, це не забезпечує нормалізації рівня СК в крові, тобто гіперпродукція СК не компенсується її адекватною екскрецією.

Рівень загального тестостерону в крові жінок з ГУ і ожирінням також значно вищий за такий у жінок з НУ і в контрольній групі. Проте, на відміну від пацієток з ГУ без ожиріння, при ГУ з ожирінням проявляється не зворотний, а прямий кореляційний зв'язок рівня загального тестостерону з добовою екскрецією/кліренсом СК ( $r=0,60/0,49$ ,  $P<0,05$ ); при НУ з ожирінням ці зв'язки дещо слабші ( $r=0,45/0,45$ ;  $P>0,05$ ). Можливо, різниця пояснюється тим, що у жінок з ГУ без ожиріння підвищений рівень тестостерону сприяє посиленню реабсорбції уратів, але не викликає такого вираженого накопичення ТГ у жировій тканині, як при ожирінні. У жінок відкладення жиру під впливом андрогенів, через зростання синтезу ВЖК, сприяє активізації пентозофосфатного шляху окислення глюкози з утворенням ФРПФ – ключового попередника синтезу пуринів *de novo*, що може бути причиною ГУ. Стимуляція тестостероном реабсорбції уратів при ГУ без ожиріння спостерігається як у жінок, так і у чоловіків. Отже, зв'язок ниркової екскреції СК у пацієнтів з ЦД 2 типу з рівнем загального тестостерону проявляється по-різному в залежності від ступеня ожиріння і порушення ниркової фільтрації.

Ожиріння в усіх обстежених хворих на ЦД 2 типу супроводжується більш вираженими ознаками ІРС, зокрема більш високими концентраціями інсуліну, сечової кислоти в крові, ступеня ІР (НОМА-ІР) та абдомінального ожиріння (ОТ/ОС). Нормоурікемія з гіперекскрецією СК у чоловіків з ЦД 2 типу передбачає посилення продукції СК, прямо пов'язане з такими ознаками ІРС, як ІМТ, гіперглікемія, ступінь ІР. У чоловіків з гіперурікемією такий кластер ознак ІРС, який включає ГУ на тлі ожиріння, характеризується посиленням стимульованої інсуліном і абдомінальним ожирінням продукції СК, а також збільшенням реабсорбції СК, можливо, пов'язаним з антиурікозуричним впливом інсуліну. Кластер ІРС, який включає ГУ без ожиріння, пов'язаний переважно зі зниженням реутилізації пуринів та зі збільшенням ниркової реабсорбції СК; ці порушення не залежать від інсуліну, але пов'язані з рівнем загального тестостерону.

У жінок з порушенням обміну СК, що проявляється гіперекскрецією СК на тлі нормоурікемії (II група), ступінь ожиріння не справляв суттєвого

Таблиця 2. Показники обміну СК, концентрації інсуліну та загального тестостерону в сироватці крові жінок з ЦД 2 типу в залежності від ступеня ожиріння та типу обміну сечової кислоти (M±m)

Показники	Жінки без ожиріння			Жінки з ожирінням		
	I – Контроль (n=6)	II – Нормо-гіпоурикемія (n=10)	III – Гіперурикемія (n=8)	I – Контроль (n=8)	II – Нормо-гіпоурикемія (n=11)	III – Гіперурикемія (n=12)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,50±0,89	27,85±0,38*	27,92±0,66*	32,43±1,03 <sup>x</sup>	34,21±0,71 <sup>x</sup>	36,53±1,31*. <sup>x</sup>
ОТ/ОС	0,863±0,030	0,916±0,019	0,922±0,015*	0,891±0,016	0,920±0,010	0,936±0,015*
Сечова кислота сироватки крові, мкмоль/л	296,67±30,41	307,20±15,59	464,25±15,69*. <sup>#</sup>	299,25±19,37	299,36±21,28	511,91±20,33*. <sup>#</sup>
Добова екскреція сечової кислоти, ммоль	3,01±0,28	6,39±0,35*	7,20±1,19*	3,19±0,30	6,97±0,86*	5,53±0,62*
Кліренс сечової кислоти, мл/хв	6,85±0,83	14,82±0,83*	11,07±1,25*. <sup>#</sup>	7,55±0,74	16,07±1,64*	7,85±0,97*. <sup>x</sup>
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	87,83±9,41	91,7±3,85	92,12±5,46	84,25±8,50	87,00±8,73	93,33±7,54
Кліренс креатиніну, мл/хв	102,75±13,00	97,42±10,61	113,78±13,25	114,38±17,86	124,22±11,12	117,33±16,05
Активність гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ), од	0,29±0,03	0,51±0,05*	0,49±0,04*	0,27±0,02	0,46±0,04*	0,40±0,04*
Індекс елімінації уратів (ІЕУ), %	6,82±0,86	16,61±1,80*	9,56±0,92*. <sup>#</sup>	7,24±0,73	13,75±1,76*	7,45±1,12 <sup>#</sup>
Інсулін, мкОд/мл	8,08±1,09	9,04±1,53	10,89±1,77	10,84±1,50	10,45±0,80	12,36±0,65
Індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР)	3,02±0,47	3,52±0,58	4,15±0,36	4,44±0,57	3,98±0,31	4,76±0,31
Тестостерон загальний, нмоль/л	1,49±0,22	1,34±0,21	2,46±0,22*. <sup>#</sup>	1,26±0,14	1,35±0,22	2,19±0,32*. <sup>#</sup>

Примітка: \* – P<0,05 у порівнянні з показниками I групи; # – P<0,05 у порівнянні з показниками II групи; <sup>x</sup> – P<0,05 у порівнянні з показниками відповідної групи осіб без ожиріння.

впливу на показники обміну СК. Гіперпродукція СК, яка компенсується збільшенням її кліренсу, може бути пов'язана зі станом ІР, абдомінальним ожирінням і зниженням шляху реутилізації пуринів. У жінок з ГУ відмічено вірогідне зростання концентрації загального тестостерону, що має прямі або зворотні кореляційні зв'язки з рівнем урикемії, екскреції та кліренсу СК. Це можна розглядати як свідчення різної спрямованості впливу андрогенів на процеси продукції СК і ниркової екскреції уратів в залежності від ступеня ожиріння. Тоді як тестостерон сприяє розвитку ГУ у жінок без ожиріння шляхом посилення реабсорбції уратів, при ожирінні переважною причиною гіперпродукції СК може бути стимуляція синтезу пуринів *de novo*.

## Висновки

1. Ожиріння в усіх обстежених хворих на ЦД 2 типу супроводжується вищими концентраціями сечової кислоти на тлі виразніших ознак ІРС, зокрема більшого вмісту інсуліну в крові, ступеня ІР (НОМА-ІР) і абдомінального ожиріння (ОТ/ОС).

2. У чоловіків з гіперекскреторною нормоурикемією посилення продукції СК прямо корелює з такими ознаками ІРС, як ІМТ, гіперглікемія, ступінь ІР.

3. У чоловіків з гіперурикемією ожиріння супроводжується як посиленням продукції СК, так і збільшенням реабсорбції СК, можливо, пов'язаним з антиурикозуричним впливом інсуліну. Кластер ІРС, який включає ГУ без ожиріння, пов'язаний переважно зі зниженням реутилізації пуринів та збільшенням ниркової реабсорбції СК; ці порушення корелюють з рівнем загального тестостерону, але не інсуліну.

4. У жінок з гіперекскреторною нормоурикемією гіперпродукція СК компенсується збільшенням її кліренсу, а екскреція СК протягом доби корелює зі ступенем ІР, абдомінальним ожирінням і зниженням активності ГГФРТ (реутилізації пуринів). Наявність ожиріння не викликає суттєвих змін показників обміну СК.

5. У жінок з ГУ відмічено вірогідне зростання концентрації загального тестостерону, що має прямі або зворотні кореляційні зв'язки з рівнем урикемії, екскреції та кліренсу СК, в залежності від ступеня ожиріння: у той час як у жінок без ожиріння тестостерон сприяє розвитку ГУ шляхом посилення реабсорбції уратів, при ожирінні переважною причиною гіперпродукції СК може бути стимуляція синтезу пуринів *de novo*.

## Література

1. Reaven G. The kidney: An unwilling accomplice in syndrome X // *Am. J. Kidney Dis.* 1997, 30, N 6, 928-931.
2. Liu S., Manson J. E. Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the 'metabolic syndrome' as predictors of coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* 2001, 12, 395-404.
3. Avramoglu R. K., Qiu W., Adeli K. Mechanisms of metabolic dyslipidemia in insulin resistant states: deregulation of hepatic and intestinal lipoprotein secretion // *Front. Biosci.* 2003, 8, 464-476.
4. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *Jama.* 2001, 285, 2486-2497.
5. Zavaroni I., Binini L., Fantuzzi M. et al. Hyperinsulinaemia, obesity, and syndrome X // *J. Intern. Med.* 1994, 235, 51-56.
6. Facchini F., Chen Y.-D., Hollenbeck C. B., Reaven G. M. Relationship between

- resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration // *JAMA*. 1991, 266, 3008-3011.
7. Tsuchiya M., Yoshikawa H., Itakura M., Yamashita K. Increased de novo purine synthesis by insulin through selective enzyme induction in primary cultured rat hepatocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1990, 258, N 5, C841-C848.
  8. Senyal A. J. Insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease // In: Arroyo V., Navasa M., Foros X. et al. (eds). Update in treatment of liver disease. Barcelona: Ars. Medica, 2005, 279-296.
  9. Ameen C., Edvardsson U., Ljungberg A. et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha increases the expression and activity of microsomal triglyceride transfer protein in the liver // *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 1224-1229.
  10. Shimaa Yu., Teruyab K., Ohtaa H. Association between intronic SNP in urate-anion exchanger gene, SLC22A12, and serum uric acid levels in Japanese // *Life Sciences*. 2006, 79, N 2, 2234-2237.
  11. Tiwari S., Riazi S., Ecelbarger C. A. Insulin's impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007, 293, F974-F980.
  12. Sanders P. W. Uric acid: an old dog with new tricks? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 1767-1768.
  13. Price K. L., Sautin Y. Y., Long D. A. et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 1791-1795.
  14. Jossa F., Farinara E., Panico S. et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti Heart Study // *J. Hum. Hypertens.* 1994, 8, 677-681.
  15. Kimiyoshi I. What lies behind serum urate concentration? Insights from genetic and genomic studies // *Genome Medicine*. 2009, N1, 118-127.
  16. Tinahones F. J., Collantes E., Gonzalez A. et al. Increased VLDL levels and diminished renal excretion of uric acid in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients // *Br. J. Rheumatol.* 1995, 34, 920-924.
  17. Vuorinen-Markkola H., Yki-Järvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 78, 25-29.
  18. Terkeltaub R. A., Dyer C., Martin J., Curtiss L. K. Apolipoprotein E inhibits the capacity of monosodium urate crystals to stimulate neutrophils. Characterization of intraarticular apo E and demonstration of apo E binding to urate crystals *in vivo* // *J. Clin. Invest.* 1991, 87, 20-26.
  19. Brosh S., Boer P., Kupfer B. et al. *De novo* synthesis of purine nucleotides in human peripheral blood leukocytes. Excessive activity of the pathway in hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency // *J. Clin. Invest.* 1976, 58, N 2, 289-297.
  20. Kunjara S., Beardsley S. J., Greenbaum A. L. Renal hypertrophy in experimental diabetes. The activity of the 'de novo' and salvage pathways of purine [corrected] synthesis // *Biochem. J.* 1988, 249, N 3, 911-914.
  21. Терешина Е. В. Возрастная дисфункция жировой ткани // *Геронтология и гериатрия*. 2005, № 5, 98-101.
  22. Dincer H. E., Dincer A. P., Levinson D. J. Asymptomatic hyperuricemia: To treat or not to treat // *Cleveland Clin. J. Med.* 2002, 69, N 8, 594-608.
  23. Lewis G. F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Endocrine Rev.* 2002, 23, 201-229.
  24. Wang Z. W., Pan W. T., Lee K. et al. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of ageing // *FASEB J.* 2001, 15, 108-114.
  25. Kim S., Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte // *J. Nutr.* 2000, 130, 3110S-3115S.
  26. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985, 28, 412-419.
  27. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. В. В. Меншикова М.: Медицина, 1982. 576 с.

## Взаимосвязь степени ожирения с нарушением обмена мочевой кислоты при сахарном диабете 2 типа с инсулинорезистентным синдромом

Н. М. Гурина, Л. В. Корпачева-Зиных, А. А. Шупрович, В. Н. Скибун

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ

им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Инсулинорезистентный синдром и сахарный диабет 2 типа сопровождаются нарушениями углеводного, белкового, липидного обмена. Тесно связанные с ними изменения пуринового обмена могут обусловить избыточную продукцию мочевой кислоты (МК), проявляющуюся как гиперурикемия (ГУ) или как гиперэкскреторная нормоурикемия. У 95 мужчин и 55 женщин в возрасте старше 45 лет, больных сахарным диабетом 2 типа, исследовали показатели обмена МК в зависимости от степени ожирения, инсулинорезистентности (ИР), уровня инсулина и общего тестостерона, поскольку они являются важнейшими факторами в регуляции продукции и почечной экскреции МК. Показано, что у мужчин с НУ и гиперэкскрецией МК ожирение сопровождается достоверным повышением уровня инсулина, степени ИР (НОМА-ИР) и абдоминального ожирения (ОТ/ОБ) при отсутствии изменений характеристик обмена МК по сравнению с лицами без ожирения. При наличии ГУ у мужчин проявляется зависимость от степени ожирения показателей обмена МК: при ожирении выявлено достоверное повышение суточной экскреции и клиренса МК и тенденция к возрастанию урикемии по сравнению с лицами без ожирения. У всех женщин с нарушенным обменом МК, независимо от ИМТ и уровня урикемии, а также у мужчин с ГУ без ожирения наблюдается снижение активности фермента гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ) в сравнении с контрольной группой, что указывает на возможное значение недостаточности реутилизации пуринов в развитии гиперпродукции МК у этих больных. У женщин с ГУ, как с ожирением, так и без него, выявлен повышенный уровень общего тестостерона, который имеет прямую или обратную корреляционную связь с уровнем урикемии, экскрецией и клиренсом МК. Это можно рассматривать как свидетельство разной направленности влияния андрогенов на процессы почечной экскреции уратов в зависимости от степени ожирения. В то время, как тестостерон способствует развитию ГУ у женщин без ожирения путем усиления реабсорбции уратов, при ожирении преобладающей причиной гиперпродукции МК может быть стимуляция синтеза пуринов *de novo*.

**Ключевые слова:** обмен мочевой кислоты, ожирение, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентный синдром, инсулин, тестостерон.

## Relationship between the rate of obesity and disorders of uric acid metabolism in type 2 diabetes and insulin resistance syndrome

N. M. Gurina, L. V. Korpacheva-Zynych, A. A. Shuprovich, V. N. Skibun

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

Both insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus are associated with carbohydrate, protein, and lipid metabolism disorders. Related purine metabolism disturbances can result in excessive uric acid (UA) production which may manifest as hyperuricemia (HU) or as hyperexcretory normouricemia. In 95 men and 55 women aged over 45 years with type 2 diabetes the indices of UA metabolism were investigated in connection with the most important factors in regulation of UA production and kidney excretion: rate of obesity and insulin resistance (IR), and serum levels of insulin and testosterone. It was shown that obesity in hyperexcretoric normouricemic men is accompanied with a significant increase of insulin level, HOMA-IR, abdominal obesity rate in the absence of UA indices' changes. In the presence of HU

in men, the dependence of UA metabolism indices upon obesity rate was revealed: UA daily excretion and clearance were increased in obese men comparing to non-obese subjects. In women with disturbed UA metabolism and in non-obese HU men the decreased activity of hypoxanthine-guanine phosphoribosil transferase was revealed that suggests possible implication of the purine salvage pathway insufficiency in pathogenesis of UA hyperproduction in these patients. In HU women (both obese and non-obese) increased serum level of total testosterone was revealed which correlates directly or inversely with uricemia, UA excretion and clearance. This finding suggests a negative action of androgens on UA production and urate excretion in the kidney, depending on the rate of obesity. While testosterone contributes to HU in women without obesity by enhancing urate salvage, in obesity purine synthesis stimulation *de novo* may be a predominant cause of UA hyperproduction.

**Key words:** uric acid metabolism, obesity, type 2 diabetes, insulin resistance syndrome, insulin, testosterone.

(Надійшла 9.03.2010)

## ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. П. Чижова\*

Государственное учреждение «Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Целью исследования явилось изучение особенностей развития инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к углеводам в старости. Обследованы группы практически здоровых лиц разного возраста: 32 человека 20-39 лет, 23 человека 40-59 лет и 46 человек старше 60 лет. Клиническое исследование проведено в соответствии с законодательством Украины и принципами Хельсинской Декларации по правам человека. Всеми обследуемыми было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Наряду с общеклиническим обследованием, для исключения ишемической болезни сердца проводили велоэргометрию, антропометрические измерения (масса тела, рост, объем талии и бедер, их соотношение), рассчитывали индекс массы тела. Всем обследованным был проведен стандартный пероральный глюкозотолерантный тест с определением уровней инсулина и глюкозы. Результаты исследования показали, что с возрастом увеличивается частота выявления инсулинорезистентности у практически здоровых лиц. При старении также повышается частота выявления нарушенной толерантности к глюкозе. Отмечено, что у людей пожилого возраста при ожирении и при инсулинорезистентности риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета многократно увеличивается по сравнению с группой лиц без таких нарушений. Для оценки риска развития сахарного диабета 2 типа у людей пожилого возраста, наряду с использованием шкалы FINDRISK, необходимо также определять уровни инсулина и глюкозы в плазме крови с расчетом индекса HOMA-IR.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, толерантность к глюкозе, пожилой возраст.

В настоящее время в структуре населения большинства стран мира наблюдается тенденция к увеличению доли лиц старшего возраста. По прогнозам проведенных исследований и данным демографического анализа, к 2020 г. возраст 27 % жителей европейских стран будет превышать 60-летний рубеж (по сравнению с 22 % в 2000 г.). При этом вероятность дожить до 80-летнего возраста и более, по данным United Nation publication, имеют около 50 % жителей промышленно развитых стран Америки и Европы и более 70 % жителей Японии [1, 2]. С другой стороны, с возрастом существенно увеличивается распространность заболеваний сердечно-сосудистой системы – гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и их осложнений, которые являются основной причиной преждевременной смерти пожилого населения [3]. При этом согласно результатам исследований отечественных и зарубежных авторов, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2 типа значительно увеличивается при наличии инсулинорезистентности

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарева НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна.

(ИР) [4]. Гиперинсулинемия и ИР являются независимыми факторами риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной смерти [5, 6].

Принято считать, что при старении возникают предпосылки к развитию гиперинсулинемии и резистентности тканей к инсулину [7]. Однако следует отметить, что при изучении возрастных аспектов проблемы ИР крайне важным является правильный отбор исследуемых контингентов, особенно средней и старшей возрастных групп. Это должны быть практически здоровые люди с нормальной массой тела без каких-либо хронических заболеваний.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение частоты выявления ИР и связанного с ней нарушения толерантности к глюкозе у тщательно отобранных здоровых людей разного возраста.

## Материалы и методы

Клиническое исследование проведено в соответствии с законодательством Украины и принципами Хельсинской Декларации по правам человека.

Программа обследования, информация для пациента и форма информированного согласия пациента на участие в исследовании рассмотрены и утверждены этической комиссией Института геронтологии. Добровольное согласие на участие в исследовании испытуемый подтверждал подписью в форме информированного согласия.

С целью скрининга потенциальные участники исследования госпитализировались в терапевтическое отделение клиники института, где проводилось их комплексное медицинское обследование.

На основании изучения анамнеза, результатов общеклинических лабораторных (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением содержания электролитов, креатинина, холестерина, глюкозы) и инструментальных исследований (ЭКГ, велоэргометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек), осмотра эндокринолога с определением (при необходимости) содержания катехоламинов в суточной моче и тиреоидных гормонов в крови, были отобраны группы практически здоровых людей разного возраста в соответствии с разработанными в Институте геронтологии критериями (нормативами): 32 человека в возрасте 20-39 лет (21 женщина и 11 мужчин), 23 человека в возрасте 40-59 лет (15 женщин и 8 мужчин) и 46 человек старше 60 лет (по 23 женщин и мужчин).

На этапе скрининга, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета [8], все обследуемые заполняли опросник FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score) в модификации J. Lindstrom и J. Tuomilehto (2003), который используется для оценки риска развития СД 2 типа в течение 10-летнего периода (табл. 1).

Опросник позволяет оценить риск развития СД 2-го типа в течение 10-летнего периода с точностью 85 %, а также выявить нарушения толерантности к глюкозе и бессимптомный СД [8].

Для выявления ИР у обследованных одновременно определяли уровни глюкозы и инсулина в плазме. С этой целью забор венозной крови проводили утром натощак (через 10-14 часов после последнего приема пищи) и 20-минутного отдыха.

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли при помощи глюкометра Accu-Chek Go (Швейцария). Полученный показатель (в ммоль/л) умножали на коэффициент перерасчета, равный 1,11, и получали показания уровня глюкозы в плазме крови [9].

Уровень инсулина в плазме крови (ИРИ) определяли радиоиммунным методом с использованием набора Insulin IRMA фирмы «Immunotech» (Чехия).

Таблица 1. Шкала FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score) для оценки риска заболевания СД в течение 10 лет у взрослых

Возраст, лет	0 баллов 2 балла 3 балла 4 балла	до 45 лет 45-54 года 55-64 года старше 64 лет
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0 баллов 1 балл 3 балла	менее 25 25-30 более 30
Окружность талии в см, измеренная ниже ребер (обычно на уровне пупка)	Мужчины: 0 баллов 3 балла 4 балла	<94 94-102 >102
	Женщины: 0 баллов 3 балла 4 балла	<80 80-88 >88
Уделяете ли Вы ежедневно как минимум 30 мин физической активности на работе и во время досуга (включая обычную повседневную активность)?	0 баллов 2 балла	Да Нет
Как часто вы употребляете в пищу овощи, фрукты или ягоды?	0 баллов 1 балл	Ежедневно Не каждый день
Принимали ли Вы когда-либо регулярно антигипертензивные средства?	0 баллов 2 балла	Нет да
Выявляли ли у Вас когда-либо повышенный уровень глюкозы в крови (например, при диспансерном обследовании, во время болезни, в период беременности)?	0 баллов 5 баллов	Нет Да
Имеет ли кто-либо из членов вашей семьи или ближайших родственников СД 1 или 2 типа?	0 баллов 3 балла	Нет Да: дед, бабушка, тетя, дядя или кузены (но не родители, братья, сестры или дети)
	5 баллов	Да: родители, братья, сестры или дети
<b>Общий балл суммарного риска Риск развития СД 2-го типа в течение последующих 10 лет:</b>	<7	Низкий: развитие СД возможно в 1 случае из 100
	7-11	Незначительно повышен: развитие СД возможно в 1 случае из 25
	12-14	Умеренный: развитие СД возможно в 1 случае из 6
	15-20	Высокий: развитие СД возможно в каждом третьем случае
	>20	Очень высокий: развитие СД возможно в каждом втором случае

Для получения плазмы кровь центрифугировали в течение 10 мин. Плазму отбирали в пластиковые пробирки и хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  не более 2 мес до проведения анализа. Концентрация инсулина натощак у здоровых людей составляет от 2,1 до 22 мкЕД/мл.

Диагностику ИР и оценку степени ее выраженности проводили по индексу ИР НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), который определяли по формуле D. M. Matthews (1985):

НОМА-IR = содержание глюкозы в плазме натощак, ммоль/л  $\times$  содержание инсулина в плазме натощак, мкЕД/мл / 22,5

Наличие ИР констатировалось, если показатель НОМА-IR превышал 2,77 [10, 11].

Для исключения или подтверждения нарушенной толерантности к глюкозе у всех испытуемых проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). При оценке его результатов толерантность к глюкозе считали нормальной, если уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак был менее 6,1 ммоль/л, а через 2 часа после нагрузки глюкозой – менее 7,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы натощак не превышал 6,1 ммоль/л, однако через 2 часа находился в пределах 7,8-11,1 ммоль/л, то состояние классифицировали как нарушение толерантности к глюкозе независимо от возраста обследованных. Таким образом, в разных возрастных группах практически здоровых людей выделены подгруппы с ИР или без нее, с нарушенной (сниженной) или сохраненной толерантностью к глюкозе [8]. Учитывая тот факт, что нарушения обмена глюкозы часто сопровождаются наличием избыточной массы тела, у обследованных проводились антропометрические измерения (масса тела, рост, окружность талии и бедер), а также рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле [12].

Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica и представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок.

## Результаты и их обсуждение

В результате исследования установлено, что у практически здоровых лиц частота выявленной ИР и нарушенной толерантности к глюкозе увеличивается с возрастом (рис. 1).

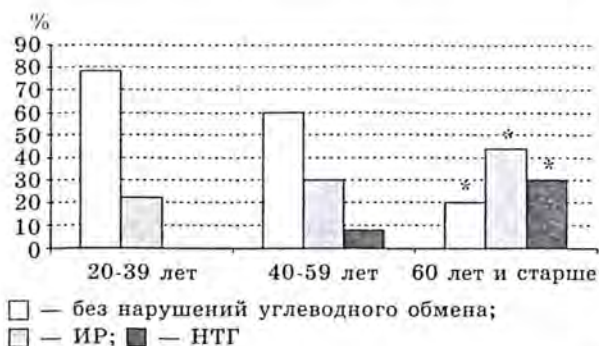


Рис. 1. Частота выявления инсулинорезистентности (ИР) и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) у здоровых лиц разного возраста (%).

Примечание: \* – достоверность различий по сравнению с группой 20-39 лет ( $P < 0,05$ ).

Так, в возрастной группе 20-39 лет ИР диагностирована у 7 из 32 человек (21,9 %), в группе 40-59 лет – у 7 из 23 человек (30,4 %), в группе старше 60 лет – у 20 из 46 человек (43,5 %).

Известно, что снижение чувствительности тканей к инсулину (ИР) через определенное время приводит к развитию нарушения толерантности к глюкозе (предиабет) или к СД [13].

В нашем исследовании ни у кого из здоровых людей возрастной группы 20-39 лет нарушения толерантности к глю-

козе не выявлено, хотя ИР наблюдалась у 22 % обследованных. В среднем возрасте (40-59 лет) нарушенный ОГТТ имели 8,9 % обследованных, у которых также выявлена резистентность к инсулину. В группе пожилых (старше 60 лет) нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 28,3 % лиц, у которых также была диагностирована ИР.

Известно, что жировая ткань, печень и скелетные мышцы чувствительны к инсулину. После переваривания пищи в организм поступает большое количество углеводов, но их концентрация в периферической крови и межклеточном пространстве не достигает критических величин вследствие активации секреции инсулина. Инсулин стимулирует поступление глюкозы в инсулинзависимые органы и ткани и параллельно стимулирует синтез гликогена. Учитывая то, что показатель ИР НОМА-IR зависит от содержания глюкозы и инсулина в плазме натощак, необходимо отметить более существенное повышение уровня инсулина по сравнению с менее выраженным ростом гликемии в пожилом возрасте (рис. 2). Так, концентрация иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме незначительно отличалась между группами обследованных 20-39 и 40-59 лет, но была существенно выше у пожилых. Уровни глюкозы в плазме крови натощак у людей молодого и среднего возраста не превышали нормативный показатель, тогда как у пожилых в среднем по группе показатель гликемии был выше нормы.

В дальнейшем группу лиц старше 60 лет разделили на две подгруппы в зависимости от величины индекса НОМА (ниже или выше 2,77 усл. ед.), т.е. без ИР и с наличием ИР, соответственно. В подгруппе с ИР концентрация глюкозы и, особенно, инсулина в плазме крови достоверно выше по сравнению с подгруппой пожилых людей без ИР (рис. 3). Концентрация ИРИ в среднем составляла 21,2 мкЕд/мл, что соответствует критерию гиперинсулинемии, т. к. некоторые авторы [14, 15] считают, что уровень гормона в плазме крови натощак выше 12,5 мкЕд/мл уже является показателем гиперинсулинемии.

Гиперинсулинемия, являясь компенсаторной реакцией, поддерживающей нормальный транспорт глюкозы в клетки в условиях ИР, одновременно приводит к ряду метаболических нарушений.

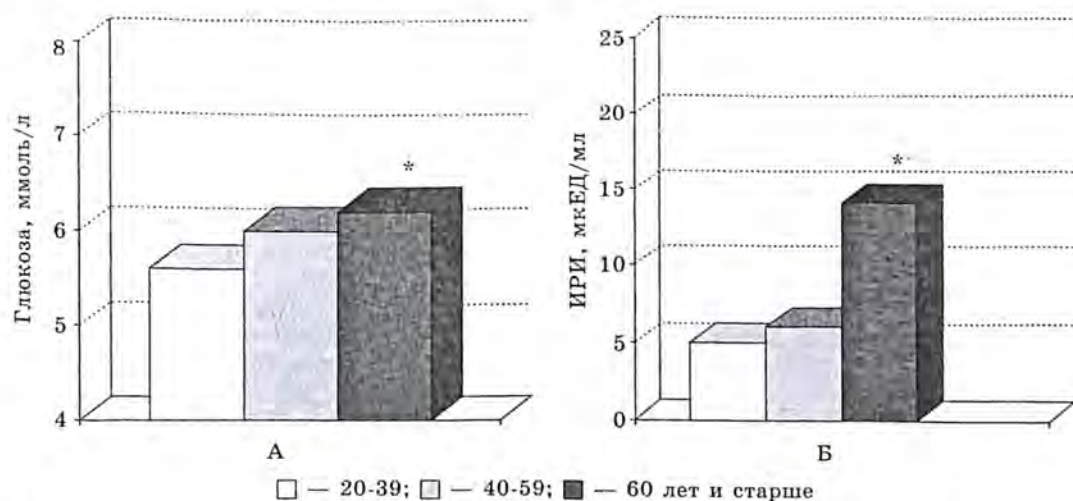


Рис. 2. Концентрация глюкозы (А) и ИРИ (Б) в плазме крови натощак у здоровых людей разного возраста.

Примечание: \* —  $P < 0,05$  по сравнению с группой лиц 20-39 лет.

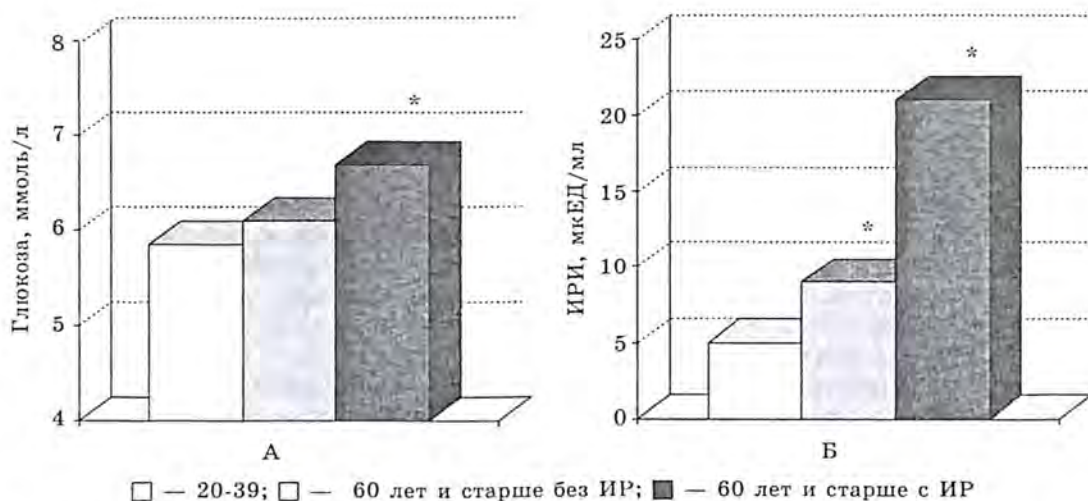


Рис. 3. Концентрация глюкозы (А) и ИРИ (Б) в плазме крови натощак у людей старше 60 лет в зависимости от НОМА-IR.

Примечание: \* —  $P < 0,05$  по сравнению с группой лиц 20-39 лет.

Из литературы известно, что возрастное повышение ИРИ в крови у лиц старше 60 лет с ИР связано с наличием у этих людей избыточной массы тела. Поэтому в нашем исследовании был проведен анализ уровней ИРИ и индекса НОМА в зависимости от массы тела. Было установлено, что при  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$  концентрация ИРИ в плазме достоверно выше (в 1,5 раза) в разных возрастных группах, особенно у пожилых людей с ИР (в 2,2 раза), по сравнению с лицами, у которых  $ИМТ \leq 30 \text{ кг/м}^2$ .

Как видно из таблицы 2, содержание ИРИ в крови повышается с возрастом даже у людей без признаков ожирения. При  $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$  уровень ИРИ при старении увеличивается еще больше.

Таким образом, можно утверждать, что состояние гиперинсулинемии ассоциировано как с повышенной массой тела, так и с возрастом.

Ранее было показано, что с увеличением возраста повышается риск развития СД. Результаты наших исследований показали, что при оценке 10-летнего риска развития СД по шкале FINDRISK в группах практически здоровых людей с возрастом увеличивается число случаев незначительно повышенного или умеренного риска развития СД 2 типа. Так, у 19 из 46 (41,3 %) обследованных старше

Таблица 2. Концентрация ИРИ в плазме крови у людей разного возраста в зависимости от ИМТ

Группы обследованных	Уровень ИРИ в плазме крови, мкЕд/мл	
	$ИМТ \leq 30 \text{ кг/м}^2$	$ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$
20-39 лет	$8,0 \pm 0,2$	—
40-59 лет	$10,6 \pm 0,3^*$	$15,7 \pm 0,7$
60 лет и старше без ИР	$12,9 \pm 0,4^* \wedge$	$18,4 \pm 0,4^* \wedge$
60 лет и старше с ИР	$11,6 \pm 0,9^*$	$26,3 \pm 0,4^* \wedge \#$

Примечание: \* —  $P < 0,05$  по сравнению с группой 20-39 лет;  $\wedge$  —  $P < 0,05$  по сравнению с группой 40-59 лет; # —  $P < 0,05$  при сравнении подгрупп лиц старше 60 лет с ИР и без ИР.

Таблица 3. Характеристика 10-летнего риска развития СД 2 типа у лиц пожилого возраста в зависимости от индекса инсулинорезистентности НОМА

10-летний риск развития СД	Индекс НОМА-IR	
	< 2,77 усл. ед.	≥ 2,77 усл. ед.
Низкий	25,0	20,0
Незначительно повышен	50,0	35,0
Умеренно повышен	21,0	30,0
Высокий	4,0	15,0
Очень высокий	0,0	0,0

60 лет риск оценен как незначительно повышенный (развитие СД возможно в 4 % случаев), а у 11 из 46 (23,9 %) – как умеренный (развитие СД возможно в 16,7 % случаев). В то же время, у всех молодых людей риск развития СД 2 типа в течение последующих 10 лет оценен как низкий.

Так как у всех обследованных определяли уровень инсулина и оценивалось наличие избыточной массы тела и признаки ИР, при более детальном анализе данных установлено, что увеличение риска развития СД связано не только с возрастом обследуемых, но и с наличием у них гиперинсулинемии, ИР и избыточной массы тела. Так, у людей пожилого возраста с наличием ИР риск СД 2 типа оценен как низкий у 20 %, незначительно повышенный – у 35 %, умеренный – у 30 %, высокий – у 15 % обследованных (табл. 3).

Риск развития СД 2 типа также увеличивается при ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup>: он незначительно повышен у 31,3 %, умеренно повышен у 43,8 % и высок у 18,8 % обследованных. Следует отметить, что у лиц пожилого возраста при ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> не было ни одного случая с низким риском развития СД 2 типа в течение 10-летнего периода, а в 6,1 % случаев уже имелся очень высокий риск развития СД 2 типа. Полученные данные подтверждают известное положение о том, что и при ожирении (ИМТ≥30кг/м<sup>2</sup>) и при ИР (НОМА-IR≥2,77) риск развития метаболического синдрома и СД многократно увеличивается по сравнению с группой лиц, у которых эти метаболические нарушения не отмечаются.

## Выводы

1. С возрастом увеличивается частота выявления ИР (индекс НОМА-IR выше 2,77) среди практически здоровых людей.

2. При старении повышается частота выявления нарушенной толерантности к глюкозе.

3. У людей пожилого возраста с ожирением (ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup>) и ИР (НОМА-IR≥2,77) риск развития СД существенно увеличивается по сравнению с группой лиц, у которых эти нарушения не отмечаются.

4. Для оценки риска развития в будущем СД 2 типа у людей пожилого возраста, наряду со шкалой FINDRISK, необходимо определять уровни инсулина и глюкозы в плазме крови с расчетом индекса НОМА-IR.

## Литература

1. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. 1999, 100, 1132-1133.
2. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030 // *Diabet Care*. 2004, 27, 1047-1053.
3. Гуревич М. А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // *Клин. медицина*. 2005, № 1, 4-9.
4. Fontbonne A. Insulin-resistance syndrome and cardiovascular complications of non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes & Metabolism*. 1996, 22, N 5, 305.
5. Соколов Е. И. *Диабетическое сердце*. М.: Высшая школа, 2002. 416 с.
6. Brady A. Cardiovascular risk management in clinical practice: role of lifestyle, hypertension, diabetes and dyslipidaemia. // *Eur. Heart J*. 2000, № 2, D4-D7.
7. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988, 37, 1595-1607.
8. Ryden L., Standl E., Bartnik M., Van den Berghe G., Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J*. 2007, 28, N 1, 88-136.
9. D'Orazio P., Burnett R. W., Fogh-Andersen N. et al. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated) // *Clin. Chem*. 2005, 51, N 9, 1573-1576.
10. Haffner S. M., Miettinen H., Gaskill S. P., Stern M. P. Metabolic precursors of hypertension // *Arch. Intern. Med*. 1996, 156, 1994-2000.
11. Wallace T. M., Levy J. C., Matthews D. R. Use and Abuse of HOMA Modeling // *Diabetes Care*. 2004, 27, N 6, 1487-1495.
12. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 894).
13. Balkau B., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? // *Diabetes Obesity. Metab*. 1999, Suppl. 1, S23-S31.
14. Броневец И. Н. // *Здравоохранение*. 2003, N 6, 36-40.
15. Paolisso G., Gambardella A., Verza M. et al. ACE inhibition improves insulin-sensitivity in aged insulin-resistant hypertensive patients. // *J. Human Hypertension*. 1992, 6, 175-179.

### Інсулінорезистентність і порушена толерантність до глюкози в різні вікові періоди

О. В. Коркушко, В. В. Шатило, В. П. Чижова

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»,  
м. Київ, 04114, Україна*

Метою дослідження стало вивчення особливостей розвитку інсулінорезистентності та порушеної толерантності до вуглеводів при старінні. Обстежено групи практично здорових людей різного віку: 32 осіб 20-39 років, 23 осіб 40-59 років і 46 осіб старших 60 років. Клінічне дослідження проведене відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Всіма обстежуваними

була підписана інформована згода на участь в дослідженні. Поряд із загальноклінічним обстеженням, для виключення ішемічної хвороби серця проводили велоергометрію, робили антропометричні виміри (маса тіла, ріст, обводи талії і стегон, їх співвідношення), розраховували індекс маси тіла. Усім обстеженим був проведений стандартний пероральний глюкозотолерантний тест із визначенням рівнів інсуліну і глюкози в крові. Результати дослідження показали, що з віком збільшується частота виявлення інсулінорезистентності у практично здорових осіб. При старінні також підвищується частота виявлення порушеної толерантності до глюкози. Показано, що в осіб літнього віку при ожирінні та інсулінорезистентності ризик розвитку метаболічного синдрому та цукрового діабету багаторазово збільшується в порівнянні із групою осіб без таких порушень. Для оцінки ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у людей літнього віку, поряд з використанням шкали FINDRISK, необхідно також визначати рівні інсуліну і глюкози в плазмі крові з обчисленням індексу HOMA-IR.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, толерантність до глюкози, літній вік.

### **Insulin resistance and impaired glucose tolerance in ageing**

O. V. Korkushko, V. B. Shatilo, V. P. Chizhova

*State Institution «D. F. Chebotaryov Institute of Gerontology,  
Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine*

The aim of the study was to investigate the features of insulin resistance and impaired carbohydrate tolerance in old age. In total, the group of healthy people of different ages: 32 persons aged 20-39 years, 23 persons aged 40-59 years and 46 persons over 60 years was examined. The study complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Institute of Gerontology. Every patient signed an informed consent to participate in the study. Along with a physical examination veloergometry was performed to exclude ischemic heart disease, anthropometric measurements (weight, height, waist and hips, their ratio), body mass index were calculated. The examination was conducted using a standard oral glucose tolerance test with determination of insulin and glucose blood levels. The results showed that with age, the frequency of detection of insulin resistance in apparently healthy people was increasing. Aging also increases the detection rate of impaired glucose tolerance. It is noted that in the elderly with obesity and insulin resistance the risk of developing metabolic syndrome and diabetes increases many times compared to a group of persons without such disorders. To assess the risk of development of type 2 diabetes mellitus in the elderly, along with the use of the FINDRISK scale the levels of plasma insulin and glucose with calculation of HOMA-IR index are to be determined as well.

**Key words:** metabolic syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, glucose tolerance, older age.

(Надійшла 28.04.2010)

## АКТИВНІСТЬ КАЛІКРЕЇНУ В ПЛАЗМІ КРОВІ І ТКАНИНІ МІОКАРДА ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

А. С. Єфімов, І. В. Гончар\*, О. І. Ковзун

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

Мета дослідження полягала у вивченні активності калікреїну (КК) в плазмі крові і тканині міокарда щурів в залежності від тривалості стрептозотоцинового цукрового діабету (СЦД) і порушення толерантності до глюкози. Через 2 тижні після введення стрептозотоцину КК активність плазми крові підвищилась на 24,8 % в порівнянні з контролем, через 1 місяць – знизилась на 25,6 %, через 3 місяці знов збільшилась на 25 % і через 4 місяці КК активність плазми крові знизилась на 24,1 %. Кореляційного зв'язку між рівнем гіперглікемії та активністю КК в жодній з досліджуваних груп не виявлено. Активність тканинного КК в міокарді щурів із СЦД зазнала змін тільки через 2 тижні після введення стрептозотоцину – збільшилась на 50 % в порівнянні з контролем. В групі тварин із порушенням толерантності до глюкози калікреїнова активність плазми крові була на 23 % вищою в порівнянні з контролем. Величина підвищення позитивно корелювала із післяглікемічним коефіцієнтом. Отримані дані свідчать про залежність калікреїнової активності плазми крові щурів із СЦД від тривалості захворювання на час дослідження.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет, калікреїн-кінінова система, міокард.

Калікреїн-кінінова система (ККС) – ключова протеолітична система, що бере участь у контролі багатьох фізіологічних функцій в організмі, включаючи регуляцію артеріального тиску, гомеостазу натрію та гемостазу, і має кардіопротекторний вплив. Порушення у функціонуванні ланок ККС є складовими патогенезу запалення, гіпертензії, ендотоксемії і коагулопатій. При цукровому діабеті знайдені зміни активності та кількісних характеристик елементів ККС, але ці дані досить суперечливі, не вирішено також питання щодо значення цих зрушень в розвитку ускладнень захворювання [1].

При порівняльному дослідженні активності калікреїну в серці діабетичних щурів з підвищеним або нормальним артеріальним тиском було знайдено її зниження у тварин з цукровим діабетом і підвищеним артеріальним тиском [2]. В інших експериментальних дослідженнях показано підвищення рівня прекалікреїну і брадикініну в плазмі крові щурів із стрептозотоциновим діабетом різної тривалості – як при 12-денному [3], так і 12-тижневому [4]. У ряді досліджень підвищення активності пов'язують із розвитком нефропатії та ретинопатії [5, 6] Навпаки, в експериментах з перенесенням гена калікреїну за допомогою аденовірусного вектора продемонстровано кардіопротекторний і позитивний метаболічний ефекти [7, 8].

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

Виходячи з цього, метою дослідження було визначити активність калікреїну (КК) в плазмі крові і тканині міокарда щурів в залежності від тривалості стрептозотоцинового цукрового діабету (СЦД) і порушення толерантності до глюкози.

## Матеріали і методи

Дослідження проводили на самцях щурів лінії Вістар з масою тіла 140-200 г. Цукровий діабет 1-го типу моделювали одноразовим внутрішньочеревинним введенням стрептозотоцину («Sigma», США) в дозі 50 мг/кг маси тіла. Розвиток діабету контролювали за рівнем глюкозурії (тест-смужки, «PLIVA-Lachema», Чехія) та вмістом глюкози в крові впродовж 2 тижнів, 1, 3 і 4 місяців. Контролем для всіх серій експериментів слугували інтактні тварини. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом і збирали кров. На холоді швидко вилучали серце і одержували плазму крові.

Тваринам, у яких впродовж 4 місяців після введення стрептозотоцину не була зафіксована глюкозурия або гіперглікемія, проводили тест для виявлення порушення толерантності до глюкози. Для цього через шлунковий зонд щури отримували розчин глюкози із розрахунку 2 г/кг маси тіла. Вміст глюкози в крові визначали до навантаження і через 1 та 2 години після нього.

Визначення активності КК в міокарді та плазмі крові проводили з використанням хромогенного субстрату – Хромозим (N-Benzoyl-Pro-Phe-Arg-p-nitroanilide), який гідролізується КК з утворенням хромофору р-нітроаніліду. Інтенсивність забарвлення вимірювали за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 400 нм [9]. Результати наводили у нмоль р-нітроаніліду / (мл плазми·хв) або нмоль р-нітроаніліду / (0,1 г тканини·хв).

Концентрацію глюкози в крові визначали ортотолуїдиновим методом, піровиноградної кислоти – за реакцією з 2,4 динітрофенілгідразином [10]. Вміст білка визначали за Лоурі [11].

Статистичне опрацювання експериментальних даних проводили з використанням критерію t Стюдента.

## Результати і їх обговорення

Рівень глюкози в крові у тварин з СЦД тривалістю 2 тижні, 1, 3 і 4 місяці становив  $17,8 \pm 2,5$ ,  $19,5 \pm 3,7$ ,  $19,9 \pm 1,87$  і  $18,6 \pm 2,01$  ммоль/л, відповідно. Про тяжкість порушення вуглеводного обміну у цих тварин свідчить наявність піруватацидемії: вміст піровиноградної кислоти в крові становив від 175,6 до 198,9 мкмоль/л, що перевищувало її рівень у контрольних щурів в середньому на 77 %.

Активність КК в плазмі крові щурів із СЦД зазнавала змін, спрямованість яких змінювалась із тривалістю захворювання. Через 2 тижні після введення стрептозотоцину активність КК зросла на 24,8 % в порівнянні з контролем. У тварин із тривалістю захворювання 1 місяць вона, навпаки, знизилась на 25,6 %, а через 3 місяці знов збільшилась на 25 % в порівнянні з контролем, а через 4 місяці – знизилась на 24,1 % (табл.). Кореляційного зв'язку між рівнем гіперглікемії і калікреїновою активністю плазми крові в цих групах тварин не виявлено.

Активність КК в міокарді щурів із СЦД зазнала найбільших змін через 2 тижні після введення стрептозотоцину – збільшилась на 50 % в порівнянні з контролем. У тварин із терміном захворювання 1, 3 та 4 місяці активність міокардіального КК не відрізнялась статистично від контролю (табл.).

Щури, у яких тест на глюкозотолерантність виявся позитивним, склали групу тварин із порушенням толерантності до глюкози. Середній

Таблиця. Зміни активності калікреїну в плазмі крові та тканині міокарда у тварин із стрептозотоциновим діабетом

Групи тварин	n	Активність калікреїну в плазмі крові, нмоль/(мл·хв)	Активність калікреїну в тканині міокарда, нмоль/(0,1 г тканини·хв)
Контроль	15	13,3±0,26	2,38±0,16
СЦД, 2 тижні	7	16,6±0,37*	3,6±0,27*
СЦД, 1 місяць	7	9,9±0,91*	2,61±0,39
СЦД, 3 місяці	7	16,7±0,69*	2,99±0,14
СЦД, 4 місяці	5	10,1±0,46*	2,71±0,29
Порушення толерантності до глюкози	12	16,3±0,63*	2,90±0,10

Примітка: \* – вірогідні відмінності в порівнянні з контрольною групою (P < 0,05).

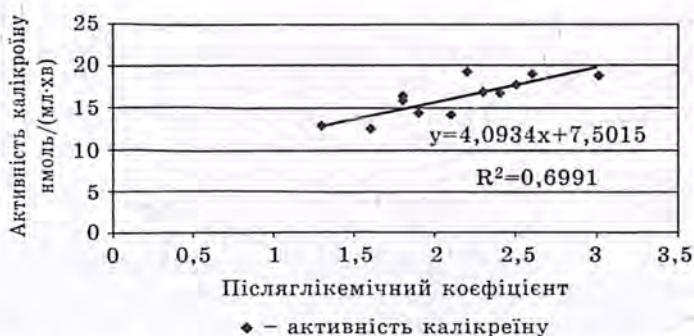
рівень глюкози в крові у цих щурів перед навантаженням дорівнював  $5,92 \pm 0,34$  ммоль/л. Але післяглікемічний коефіцієнт, тобто відношення концентрацій глюкози в крові до та через 2 години після вуглеводного навантаження, становив від 1,6 до 3,1 (при нормі від 0,9 до 1,03). В цій групі тварин калікреїнова активність плазми крові була на 23 % вищою у порівнянні з контролем, а в тканині міокарда вірогідно не відрізнялась від контролю (табл.).

Ймовірно, що найбільше зростання калікреїнової активності плазми крові, виявлене через 2 тижні після введення стрептозоточину, пов'язане з активацією прозапальних механізмів, спричинених ушкодженням бета-клітин підшлункової залози. Коефіцієнт відносної маси серця ((маса серця/маса тіла) 100) у діабетичних щурів була вищою, ніж у контрольних (0,36 та 0,25, відповідно), але при цьому ми не знайшли значних відмінностей між цими групами тварин за вмістом білка в тканині міокарда. Тому можна вважати, що збільшення відносної маси серця, виявлене у діабетичних тварин, пов'язане із набряком тканини внаслідок неспецифічного запалення, що зазвичай супроводжується збільшенням судинної проникності, мікротромбозами і пошкодженням судин. Виникнення деендотелізованих поверхонь сприяє контактній стимуляції ККС і може пояснювати підвищення активності КК в плазмі крові і міокарді щурів через 2 тижні після введення стрептозоточину. Слід зазначити, що збільшення відносної маси серця у діабетичних тварин в порівнянні з контрольними зафіксовано в усіх групах тварин з СЦД.

У групи тварин із тривалістю захворювання 1 місяць зниження калікреїнової активності плазми крові, можливо, пов'язане зі змінами на етапах синтезу компонентів ККС. В дослідженні Koch M. із співавт. у щурів зі СЦД тривалістю 1 місяць знайдено зменшення експресії мРНК прекалікреїну, зниження вмісту ендогенного кардіального кініногену і КК, при цьому рівень брадикініну зберігався на рівні контролю за рахунок зниження активності кінін-деградуючих систем [12]. Тобто при порушенні на рівні одного з компонентів ККС відбувається включення механізмів компенсації за рахунок активації інших компонентів системи.

Заслужують уваги дані про підвищення калікреїнової активності плазми крові тварин із порушенням толерантності до глюкози внаслідок введення стрептозоточину, у яких за відсутності вуглеводного навантаження не було зафіксовано збільшення рівня глюкози в крові. В цій групі тварин калікреїнова

активність плазми крові збільшилась на 23 % в порівнянні з контролем. При зіставленні індивідуальних значень постглікемічного коефіцієнта і величини калікреїнової активності плазми крові знайдено кореляційний зв'язок між цими показниками ( $r=0,83$ ). На малюнку наведені індивідуальні значення постглікемічного коефіцієнта і активності КК в плазмі крові для кожної тварини.



Малюнок. Аналіз кореляції між післяглікемічним коефіцієнтом та активністю калікреїну в крові щурів із порушенням глюкозотолерантності.

Отримані нами дані про зміни калікреїнової активності плазми крові щурів із СЦД в залежності від тривалості діабетичного стану на час дослідження, вказують на динамічні зміни, що виникають у ККС в процесі розвитку захворювання. В дослідженні А. Jaffa із співавт. була знайдена позитивна кореляція між рівнем глікозильованого гемоглобіну і вмістом високомолекулярного кініногену і активністю калікреїну [13], але в наших експериментах зростання або зниження активності КК в плазмі крові в групах тварин із різною тривалістю СЦД не корелювало з рівнем гіперглікемії, яка статистично не відрізнялася між цими групами. Більш того, калікреїнова активність була підвищена однаковою мірою у тварин, що мали високий рівень глюкози крові, і у тварин з початково нормальним рівнем, у яких виявили тільки порушення толерантності до глюкози. Але саме в цій групі тварин підвищення активності КК корелювало зі ступенем порушення толерантності до глюкози. Це дозволяє зробити припущення щодо існування впливу метаболічних чинників на стан калікреїнової активності в крові, але гіперглікемія не є єдиною причиною зростання активності.

Зниження активності КК за тривалого СЦД (4 місяці) може бути пов'язане із виникненням ускладнень, притаманних цьому захворюванню, а саме, ураженням нирок, порушенням ендотеліальної функції. Відомо, що активація прекалікреїну в системному кровообігу відбувається на поверхні ендотеліальних клітин з утворенням складного комплексу, до якого залучається і фактор XII [14]. Зниження вмісту цього фактора відбувається при розвитку нефротичного синдрому [15], коли поряд із ендотеліальними порушеннями може зменшуватись активація КК у плазмі крові.

З іншого боку, на думку деяких авторів, саме зниження активності КК залучене до розвитку нефропатії. При вивченні ролі ККС у розвитку діабетичної нефропатії у мишей з нокаутованим геном КК дворазове збільшення альбумінурії в порівнянні із мишами з наявністю цього гена виявлено за умов однакової гіперглікемії. Автори дійшли висновку, що збільшення рівня калікреїну має протекторний ефект щодо розвитку діабетичної нефропатії [16]. Ендогенний тканинний КК має здатність запобігати пошкодженню структури нирок у щурів із хронічними нирковими захворюваннями через інгібування оксидативного стресу [17]. Використання агоністів кінінових V2-рецепторів з пролонгованою дією показало їх протекторний ефект щодо розвитку діабетичної нефропатії в експерименті [18].

Тканинний ККС належить значна роль у репарації судин, неоваскуляризації після ішемії та залученню попередників ендотеліальних клітин

в ішемічний ареал за пошкодження ендотелію. Тому ланки ККС можуть бути потенційними терапевтичними цілями в лікуванні міокардіальної ішемії та діабетичної кардіоміопатії [19]. Але, якщо кардіологи намагаються підтримати ангиогенез при ішемічних захворюваннях шляхом підвищення локального утворення кінінів, то офтальмологи прагнуть припинити неконтрольований ріст судин при ретинопатіях, і лікувального значення набуває локальне інгібування ККС і В2-рецепторів або застосування інгібіторів КК. Нещодавні дослідження показали негативну роль ККС в розвитку діабетичної ангиоретинопатії, що ініціюється активацією прекалікрейну внаслідок зниження внутрішньоочного рН [6, 20].

Нарешті, необхідно підкреслити, що вазодилататорні та ангиогенні ефекти кінінів не можуть бути відокремлені від їх прозапальних властивостей. Тому для оптимізації шляхів запобігання і фармакологічної корекції ускладнень ЦД необхідно проведення подальших досліджень стану ККС у хворих на діабет і вивчення впливу метаболічних чинників гіперглікемії та гіперліпідемії на функціонування цієї системи.

## Література

1. Bryant J., Shariat-Madar Z. Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters // *Agents. Med. Chem.* 2009, 7, N 3, 234-250.
2. Sharma J., Kesavarao U. Changes in plasma prekallikrein activity, blood pressure, and left ventricular thickness in hypertensive and normotensive diabetic rats // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2007, 29, N 2, 75-78.
3. Tschöpe C., Walther T., Yu M. et al. Myocardial expression of rat bradykinin receptors and two tissue kallikrein genes in experimental diabetes // *Immunopharmacology.* 1999, 44, N 1, 35-42.
4. Tschöpe C., Reinecke A., Seidl U. et al. Functional, biochemical, and molecular investigations of renal kallikrein-kinin system in diabetic rats // *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 1999, 277, N 6, 2333-2340.
5. Кондратьева Е., Пузырев В., Суханов Г. Генетические и биохимические механизмы формирования диабетической нефропатии у детей // *Пробл. эндокринолог.* 2005, 51, № 1, 30-34.
6. Kedzierska K., Ciechanowski K., Golembiewska E. et al. Plasma prekallikrein as a risk factor for diabetic retinopathy // *Arch. Med. Res.* 2005, 36, N 5, 539-543.
7. Yang G., Deng J., Wang T. et al. Tissue kallikrein reverses insulin resistance and attenuates nephropathy in diabetic rats by activation phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathways // *Endocrinology.* 2007, 148, N 5, 2016-2026.
8. Montanatri D., Yin H., Dobrzynski E. et al. Kallikrein gene delivery improves serum glucose and lipid profiles and cardiac function in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* 2005, 54, N 5, 1573-1580.
9. Powers C. A. Anterior pituitary glandular kallikrein: trypsin activation and estrogen regulation // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1986, 6, 163-174.
10. Цюхно З. І., Славнов В. Н., Панченко Н. І. та ін. Функціональні методи дослідження в ендокринології. К.: Здоров'я, 1981. 240 с.
11. Lowry O., Rosebrough N., Lewis A. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* 1951, 193, N 1, 265-275.
12. Koch M., Wendorf M., Dendorfer A. et al. Cardiac kinin level in experimental diabetes mellitus: role of kininases // *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* 2003, 285, N 1, H418-H423.
13. Jaffa A., Durazo-Arvizu R., Zheng D. et al. Plasma prekallikrein a risk marker for hypertension and nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes.* 2003, 52 N 5, 1215-1221.
14. Motta G., Rojkaer R., Hasan A. et al. High molecular weight kininogen regulates prekallikrein assembly and activation on endothelial cells: a novel mechanism for contact activation // *Blood.* 1998, 91, 516-528.

15. Saito H., Goodnough L., Makker S., Kallen R. Urinary excretion of Hageman factor (factor XII) and the presence of nonfunctional Hageman factor in the nephrotic syndrome // *Am. J. Med.* 1981, 70, 531-534.
16. Bodin S., Chollet C., Goncalves-Mendes N. et al. Kallikrein protects against microalbuminuria in experimental type I diabetes // *Kidney Int.* 2009, 76, N 4, 395-403.
17. Liu Y., Bledsoe G., Hagiwara M. et al. Blockade of endogenous tissue kallikrein aggravates renal injury by enhancing oxidative stress and inhibiting matrix degradation // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010, 298, F1033-F1040.
18. Riad A., Zhuo J. L., Schultheiss H. P., Tschöpe C. The role of the renal kallikrein-kinin system in diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007, 16, N 1, 22-26.
19. Savvatis K., Westermann D., Schultheiss H. P., Tschöpe C. Kinins in cardiac inflammation and regeneration: Insights from ischemic and diabetic cardiomyopathy // *Neuropeptides.* 2010, 44, N 2, Special Issue, 119-125.
20. Stone O., Richer C., Emanuelli C. et al. Critical role of tissue kallikrein in vessel formation and maturation implications for therapeutic revascularization // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009, 29, 657-665.

**Активность калликреина в плазме крови и миокарде крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом**

А. С. Ефимов, И. В. Гончар, Е. И. Ковзун

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

Целью исследования было определить активность калликреина (КК) в плазме крови и ткани миокарда крыс в зависимости от длительности стрептозотоцинового сахарного диабета (ССД) и нарушения толерантности к глюкозе. Через 2 недели после введения стрептозотоцина активность КК плазмы крови повысилась на 24,8 % по сравнению с контролем, через 1 месяц – снизилась на 25,6 %, через 3 месяца снова увеличилась на 25 %, а через 4 месяца снизилась на 24,1 %. Корреляционной связи между уровнем гипергликемии и активностью КК ни в одной из исследуемых групп не выявлено. Активность тканевого КК в миокарде крыс с ССД изменилась (увеличилась на 50 % по сравнению с контролем) только через 2 недели после введения стрептозотоцина. В группе животных с нарушением толерантности к глюкозе активность КК в плазме крови была выше на 23 % по сравнению с контролем. Величина повышения положительно коррелировала с постгликемическим коэффициентом. Полученные данные свидетельствуют об изменениях калликреиновой активности у крыс со ССД в зависимости от длительности заболевания на момент исследования.

**Ключевые слова:** экспериментальный сахарный диабет, калликреин-кининовая система, миокард.

**Activity of kallikrein in streptozotocin diabetes mellitus rats blood and myocardium**

A. S. Yefimov, I. V. Gonchar, E. I. Kovzun

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

A research purpose was to define kallikrein (KK) activity in rats blood and myocardium in dependence of streptozotocin diabetes mellitus (SDM) duration and disturbance of glucose tolerance. In 2 weeks after administration of streptozotocin, KK activity rose in blood, as compared to control, on 24,8 %, in 1 month it decreased by 25,6 %,

in 3 months it increased again by 25% and in 4 months kallikrein activity decreased by 24,1 %. Any cross-correlation between the level of hyperglycaemia and КК activity did not reveal in none of the investigated groups. Activity of tissue КК in the myocardium of SDM rats has changed (increased by 50 % as compared to control) only in 2 weeks after streptozotocin administration. In the group of animals with disturbed tolerance to glucose, kallikrein activity in blood was higher, as compared to control, by 23 %. The increase extent correlated positively with postglycaemic coefficient. The data obtained show that КК activity in blood of rats with SDM changes depended upon diabetes mellitus duration at the time of study.

**Key words:** experimental diabetes mellitus, kallikrein-kinin system, myocardium.

(Надійшла 23.09.2010)

## ЗАЛЕЖНІСТЬ СТАНУ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ВІД СТУПЕНЯ АЛІМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦІОНАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

Л. П. Шелестова\*

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

Порушення вуглеводного обміну у вагітних з аліментарно-конституціональним ожирінням супроводжуються посиленням стану інсулінорезистентності, який погіршується впродовж вагітності, та може призвести до цукрового діабету. Знайдено вірогідну різницю між досліджуваними показниками вуглеводного обміну при ожирінні I та III ступеня, що вказує на погіршення вуглеводного обміну зі збільшенням ступеня ожиріння. Раннє виявлення порушень вуглеводного обміну має велике значення для профілактики цукрового діабету та сприятиме зниженню акушерських та перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** вагітність, аліментарно-конституціональне ожиріння, вуглеводний обмін.

Серед метаболічних зсувів, що супроводжують вагітність, важливе значення має стан вуглеводного обміну, який відіграє головну роль в енергетичному забезпеченні плода. Відомо, що під час вагітності спостерігається гіперінсулінемія, зниження толерантності до глюкози, а також схильність до кетоацидозу і виникнення стану відносної інсулінорезистентності, який не спричиняє патологічних відхилень за умов нормальної чутливості тканин до інсуліну [1-3].

Перелічені зміни вуглеводного обміну під час вагітності обумовлені впливом низки чинників, зокрема таких як прискорений розпад інсуліну в плаценті, посилення секреції статевих стероїдів та інших гормонів з контрінсулярною дією (кортизолу, пролактину, плацентарного лактогену тощо), зміною секреції інсуліну, зменшенням чутливості тканин до нього або комбінації двох чи більше з перелічених механізмів [3-5].

Більшість дослідників розцінюють вказані зміни вуглеводного обміну у вагітних як подібні за своїм характером до змін при цукровому діабеті і вважають вагітність діабетогенним чинником [1, 4-7]. В свою чергу, аліментарно-конституціональне ожиріння (АКО) внаслідок розладів метаболічних порушень, таких як гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, виступає тим фоном, який сприяє виникненню цукрового діабету під час вагітності [8]. Існує також і зворотний негативний вплив порушень вуглеводного обміну на клінічний перебіг вагітності та пологів, який пояснюється тим, що вже на стадії латентних порушень метаболізму вуглеводів включаються механізми, які сприяють розвитку різноманітних патологічних процесів як у вагітної, так і у плода [7]. Об'єктом пильної уваги акушерів-гінекологів і неонатологів продовжує залишатись цукровий діабет у

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

вагітних, тому що ця патологія пов'язана з великою кількістю акушерських ускладнень, високою перинатальною захворюваністю та смертністю [9, 10]. Частота цукрового діабету у вагітних становить від 3 до 12 % [11-13].

Отже, проблема вивчення порушень вуглеводного обміну у вагітних з АКО стає все актуальнішою як через збільшення його частоти, що сягає 7-35 %, так і через зростання захворюваності на цукровий діабет [8, 14-16].

Метою дослідження було вивчення стану вуглеводного обміну у вагітних з аліментарно-конституціональним ожирінням в залежності від його ступеня.

## Матеріали і методи

Дослідження проводилось на базі кафедри акушерства та гінекології № 2 Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. Обстежено 128 вагітних з АКО різного ступеня: 56 жінок з ожирінням I ступеня, 40 – з ожирінням II ступеня і 32 – з ожирінням III ступеня. Ступінь ожиріння визначали, використовуючи таблицю Н. С. Луценко [17]. В усіх жінок в анамнезі був відсутній цукровий діабет. Контрольна група складалася із 30 практично здорових вагітних.

Стан вуглеводного обміну оцінювали шляхом комплексного дослідження глікемії натще, вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) і проведення тесту толерантності до глюкози.

Рівень глікемії в крові оцінювали глюкозооксидазним методом як натще, так і протягом проведення глюкозонавантажувального тесту, за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) із застосуванням фотоколориметра КФК-3 (РФ). Межі норми рівня глюкози натще за цією методикою становили 3,6-5,5 ммоль/л. Пероральний тригодинний тест толерантності до глюкози проводили згідно з методикою, наведеною у наказі № 582 МОЗ України від 15.12.2003 р.

Вміст HbA1c визначали на фотоколориметрі КФК-3 (Росія) за допомогою набору «Глікований гемоглобін» фірми «Lachema» (Чехія). Вміст інсуліну і С-пептиду в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного комерційного набору реактивів фірми «DRG» (США). Інсулінорезистентність оцінювали за допомогою розрахункових показників Caro і HOMA-IR [18, 19].

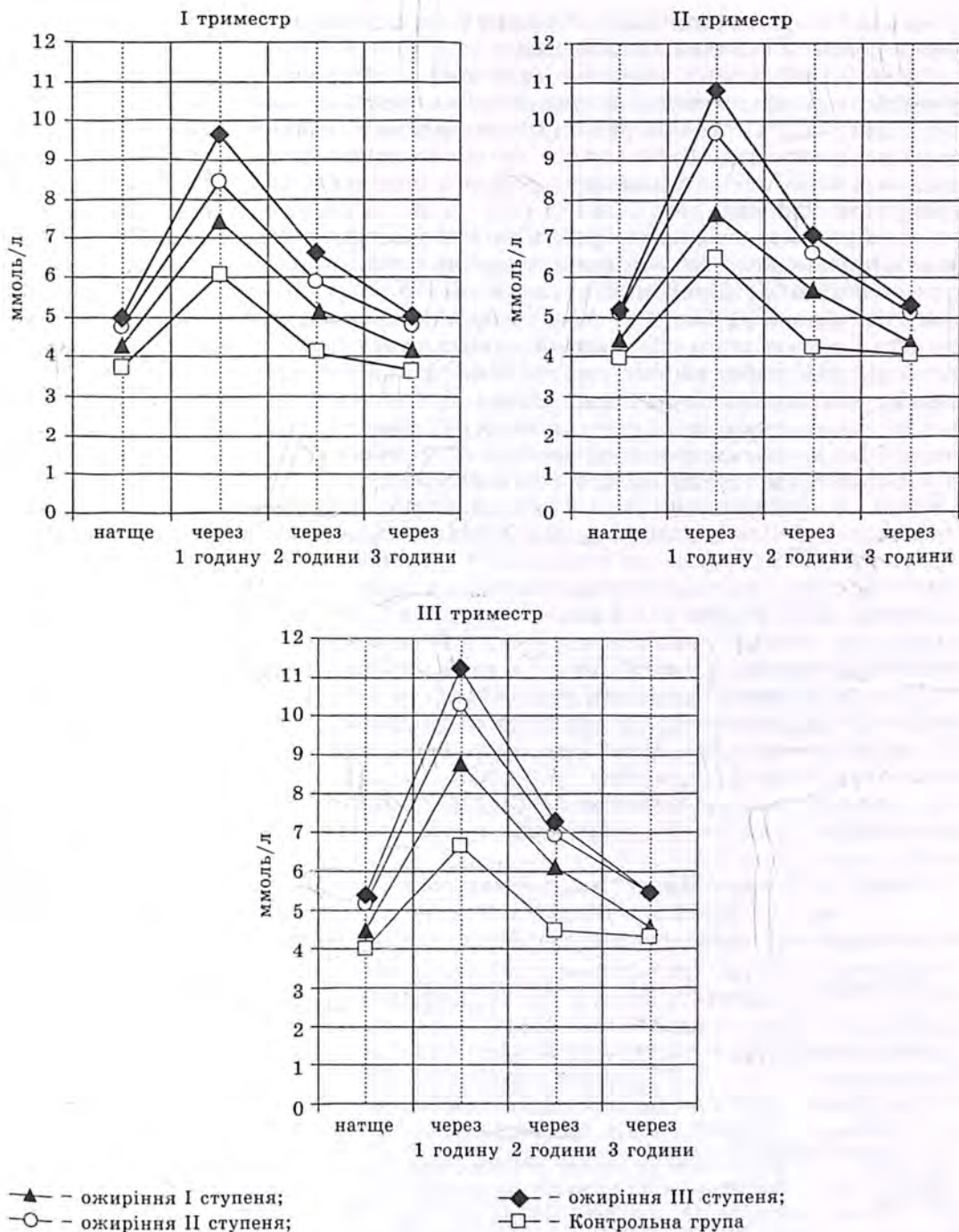
## Результати і їх обговорення

При дослідженні вуглеводного обміну виявлено, що вже на початку вагітності вміст глюкози натще у вагітних з АКО I ступеня становив  $4,29 \pm 0,14$  ммоль/л і був вірогідно вищим, ніж у жінок контрольної групи ( $3,73 \pm 0,14$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ). При ожирінні II і III ступеня цей показник був ще вищим ( $4,75 \pm 0,15$  і  $4,97 \pm 0,29$  ммоль/л, відповідно) і вірогідно відрізнявся від такого не тільки у жінок з нормальною масою тіла, але й у вагітних з ожирінням I ступеня (мал. 1).

Порушення глікемії натще вперше було виявлено на початку вагітності в однієї вагітної (1,8 %) з ожирінням I ступеня, у 3 (7,5 %) – з АКО II ступеня, у 2 (6,3 %) – з АКО III ступеня.

У другому триместрі гіперглікемія натще спостерігалась у 1 (1,8 %) вагітної з ожирінням I ступеня, а з АКО II і III ступеня – у 4 (10,0 %) і 6 (18,8 %), відповідно. У третьому триместрі гіперглікемія спостерігалась у 2 (3,6 %) вагітних з ожирінням I ступеня, а з АКО II і III ступеня вірогідно частіше – у 7 (17,5 %) і 6 (18,8 %) осіб, відповідно ( $P < 0,05$ ).

Підвищений рівень глюкози в крові у вагітних з ожирінням, виявлений під час обстеження, може бути проявом ознак порушення вуглеводного обміну, зокрема, клінічно прихованого гестаційного діабету. Це спонукало



Мал. 1. Вміст глюкози в динаміці тесту толерантності до глюкози в обстежених жінок протягом вагітності

нас провести додаткове дослідження HbA1c, який утворюється у еритроцитах шляхом приєднання глюкози до гемоглобіну, як специфічного та достовірного показника глікемічного статусу. Ми дотримуємося думки авторів [20], які вважають, що визначення HbA1c відіграє важливу роль у здійсненні глікемічного контролю під час вагітності, оскільки мате-

ринська гіперглікемія часто буває пов'язана з високими рівнями дитячої смертності та захворюваності плода.

При дослідженні протягом вагітності вмісту HbA1c у жінок з ожирінням помічено значно вищий його вміст у порівнянні з контрольною групою ( $P < 0,05$ ). Також необхідно відмітити виявлену вірогідну різницю між показниками HbA1c при I та III ступенях ожиріння ( $P < 0,05$ ), що свідчить про погіршення вуглеводного обміну зі збільшенням ступеня ожиріння (таблиця).

Особливої уваги заслуговували вагітні з ожирінням, у яких вміст HbA1c перевищував межі норми при нормальних значеннях глюкози (АКО I ступеня – 1 (1,8 %) випадок; II ступеня – 6 (15,0 %) випадків; III ступеня – 4 (12,5 %) випадки). Такі жінки потребували повторної консультації ендокринолога і додаткового обстеження, в результаті якого у них було виявлено гестаційний діабет або порушення толерантності до глюкози, що свідчить про важливу роль визначення даного показника у вагітних з АКО.

За одночасного дослідження вмісту глюкози і HbA1c в плазмі діагностика вперше виявленого цукрового діабету значно поліпшується порівняно з визначенням тільки одного з цих показників.

Водночас надзвичайно важливе значення для вивчення порушень вуглеводного обміну у вагітних має проведення перорального тригодинного тесту на толерантність до глюкози. У жінок з нормальною масою тіла в першому триместрі вагітності рівень глюкози через годину після навантаження збільшився у 1,6 рази і становив  $6,09 \pm 0,22$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), через дві години знизився до  $4,08 \pm 0,27$  ммоль/л, через 3 години – до  $3,65 \pm 0,23$  ммоль/л та відповідав показникам, визначеним натще, що можна пояснити адекватним забезпеченням інсуліном організму здорової вагітної. За результатами глюкозонавантажувального тесту в жодній вагітній із контрольної групи порушень толерантності до глюкози, а отже, гестаційного діабету, не було виявлено.

Помічено, що в першому триместрі гестації через годину після навантаження глюкозою у вагітних з АКО вміст глюкози підвищувався

Таблиця. Вміст глікозильованого гемоглобіну, інсуліну та С-пептиду в обстежених жінок протягом вагітності

Показник	Триместр	Контрольна група	Вагітні з ожирінням		
			I ступеня	II ступеня	III ступеня
Глікозильований гемоглобін, мкМ/г	I	$4,71 \pm 0,14$	$5,15 \pm 0,17$ К	$5,37 \pm 0,23$ К	$5,68 \pm 0,20$ К, 1
	II	$4,97 \pm 0,17$	$5,48 \pm 0,19$ К	$5,72 \pm 0,21$ К	$6,03 \pm 0,15$ К, 1
	III	$5,05 \pm 0,18$	$5,59 \pm 0,21$ К	$5,81 \pm 0,23$ К	$6,24 \pm 0,25$ К, 1
Інсулін, мкМО/мл	I	$7,70 \pm 0,69$	$11,63 \pm 1,08$ К	$14,72 \pm 1,66$ К	$17,87 \pm 2,34$ К, 1
	II	$11,31 \pm 1,33$ 3	$19,04 \pm 1,78$ К, 3	$24,56 \pm 2,36$ К, 3	$29,57 \pm 2,82$ К, 1, 3
	III	$12,72 \pm 2,23$ 3	$23,03 \pm 3,02$ К, 3	$28,45 \pm 2,9$ К, 3	$36,24 \pm 4,09$ К, 1, 3
С-пептид, нг/мл	I	$1,98 \pm 0,16$	$2,44 \pm 0,16$ К	$2,87 \pm 0,25$ К	$3,12 \pm 0,27$ К, 1
	II	$2,49 \pm 0,19$ 3	$3,06 \pm 0,19$ К, 3	$3,86 \pm 0,43$ К, 3	$3,96 \pm 0,32$ К, 1, 3
	III	$2,61 \pm 0,24$ 3	$3,43 \pm 0,24$ К, 3	$4,03 \pm 0,26$ К, 3	$4,23 \pm 0,32$ К, 1, 3

Примітки: К – різниця з показником контрольної групи у відповідному триместрі вірогідна ( $P < 0,05$ ); 1 – різниця з показником при ожирінні I ступеня у відповідному триместрі вірогідна ( $P < 0,05$ ); 3 – різниця з показником у I триместрі гестації вірогідна ( $P < 0,05$ ).

значніше, ніж в контролі: при ожирінні I і II ступеня в 1,7 рази (до  $7,44 \pm 0,19$  і  $8,46 \pm 0,20$  ммоль/л, відповідно), а при III ступені – у 2 рази (до  $9,68 \pm 0,55$  ммоль/л). Зниження рівня глюкози у вагітних з ожирінням відбувалось значно повільніше, ніж у здорових вагітних, про що свідчать показники глікемії через дві та три години після навантаження. Так, у вагітних з ожирінням через дві години після навантаження рівні глюкози хоч і знизилися до  $5,24 \pm 0,24$  ммоль/л при АКО I ступеня, до  $5,87 \pm 0,22$  ммоль/л – II ступеня і до  $6,63 \pm 0,23$  ммоль/л – III ступеня, проте залишалися вірогідно більшими, ніж показники натще ( $P < 0,05$ ), і лише через три години наблизилися до рівня натще, проте були підвищеними у порівнянні з відповідними показниками у контрольній групі ( $P < 0,05$ ). Повільне зниження глікемії у вагітних жінок з ожирінням, на нашу думку, було обумовлено гіперінсулінемією у даної категорії вагітних.

У дослідженнях, проведених у другому і третьому триместрах гестації, було виявлено подібні зміни. Вірогідної різниці вмісту глюкози між триместрами виявлено не було, проте слід зазначити, що у вагітних з ожирінням II і, зокрема, III ступеня після навантаження глюкозою рівень глікемії збільшувався істотноше, ніж в I триместрі. Ці особливості у обстежених вагітних наочно ілюструють зміни метаболізму вуглеводів у вагітних з ожирінням, причому вони прямо пропорційні ступеню ожиріння (мал. 1).

За сучасними вимогами, вагітні з порушеною толерантністю до глюкози потребують такої ж уваги ендокринологів і акушерів, як і вагітні з гестаційним цукровим діабетом [4]. За результатами глюкозонавантажувального тесту порушення толерантності до глюкози в першому триместрі вагітності діагностували в одній вагітній (2,5 %) з ожирінням II ступеня і у 3 (9,4 %) – з АКО III ступеня. У другому триместрі кількість таких вагітних збільшилась, і вказане порушення було відмічено у 3 (5,4 %) вагітних з ожирінням I ступеня, у 6 (15,0 %) – II ступеня, і у 9 (28,1 %) – III ступеня. Існує залежність між патологічним характером тесту, ступенем ожиріння і терміном гестації. Так, порушення толерантності до глюкози у третьому триместрі знайдено у 8 (14,3 %) вагітних з ожирінням I ступеня, а при II і III ступенях – вірогідно частіше (у 30,0 і 37,5 % вагітних, відповідно).

З огляду на те, що у жінок з ожирінням вдалось виявити порушення толерантності до глюкози, що відповідає латентному перебігу цукрового діабету, і саме на такому тлі найчастіше виникають ускладнення вагітності (гестоз, гіпотонічна кровотеча, антенатальна загибель плода), у вагітних, які страждають на ожиріння, необхідно приділяти особливу увагу виявленню латентних порушень вуглеводного обміну [7].

Особливим типом порушення толерантності до глюкози, який виникає тільки під час вагітності, є гестаційний діабет. Розповсюдженість і захворюваність на гестаційний цукровий діабет в нашій країні невідома з огляду на відсутність реальних епідеміологічних досліджень. За нашими даними, у вагітних з ожирінням гестаційний цукровий діабет був зареєстрований у двох жінок з кожної групи, що при ожирінні I ступеня становило 3,6 %, II ступеня – 5,0 % і III ступеня – 6,3 %. Загальна частота гестаційного діабету серед жінок з АКО становила 4,7 %.

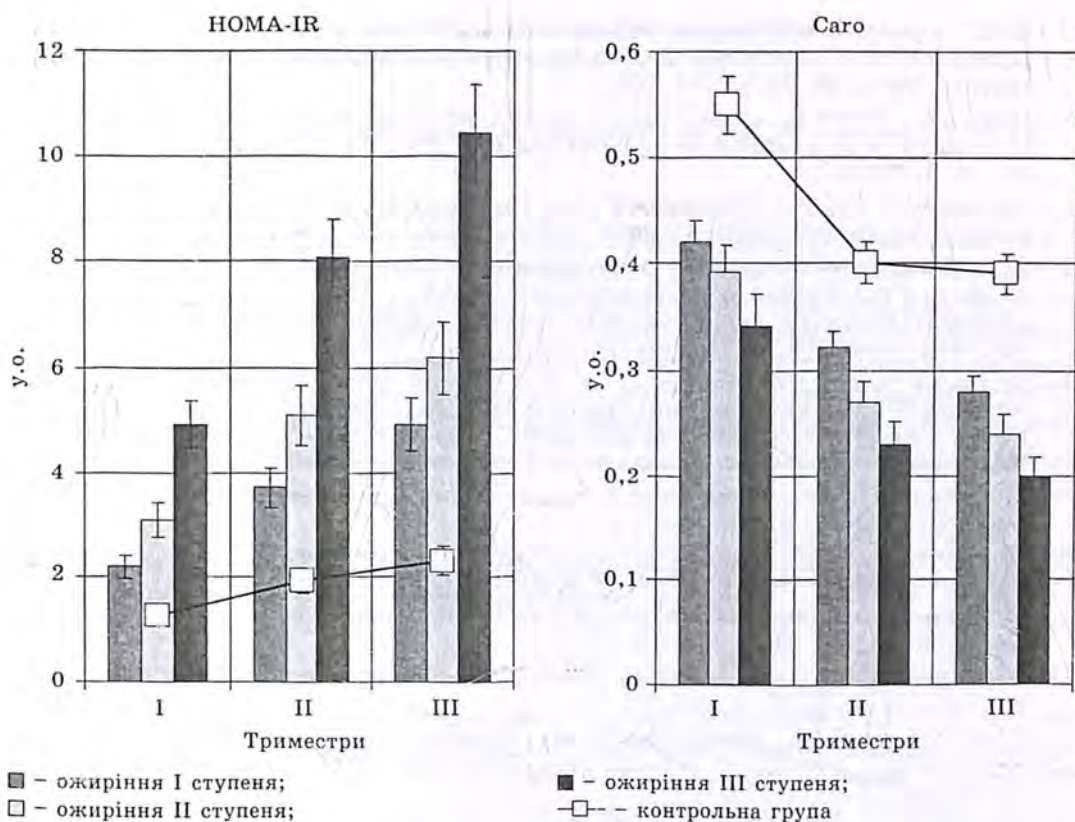
Серед вагітних, які увійшли в дослідження, у пацієнток з ожирінням вміст інсуліну був значно підвищеним. Так, у першому триместрі гестації у вагітних з ожирінням I ступеня рівень інсуліну становив  $11,63 \pm 1,08$  мкМО/мл і перевищував контрольні значення в 1,5 рази; при ожирінні II і, особливо, III ступеня він збільшувався ще сильніше – в 1,9 і 2,3 рази ( $14,72 \pm 1,66$  і  $17,87 \pm 2,34$  мкМО/мл), відповідно. Із зростанням терміну

вагітності як у вагітних з нормальною масою тіла, так і з ожирінням, відмічено зростання рівня інсуліну, зокрема, для усіх груп різниця між першим та третім триместрами гестації була вірогідною ( $P < 0,05$ ). Однак у пацієток, які страждали на ожиріння, це збільшення було більш істотним: у другому та третьому триместрах вагітності рівень інсуліну в пацієток з ожирінням I ступеня перевищував норму відповідно у 1,7 і 1,8 рази; II ступеня – в 2,2 рази, III ступеня – в 2,6 і 2,8 рази ( $P < 0,05$ ) (табл.). Отримані результати збігаються з уявленнями про формування механізму базальної гіперінсулінемії при ожирінні [1, 4, 6-8]. Слід відмітити знайдену значну пряму кореляційну залежність між ступенем ожиріння і рівнем інсуліну ( $r=0,67$ ).

Про підвищення синтезу і виділення інсуліну у вагітних з АКО свідчать дані про підвищення у пацієток цих груп вмісту попередника інсуліну С-пептиду в плазмі крові. Під час дослідження ми дійшли висновку, що загальна динаміка змін його рівня була близькою до такої показників рівня інсуліну, тобто спостерігалось його зростання впродовж вагітності. Концентрація С-пептиду у вагітних з ожирінням була достовірно вищою, ніж у вагітних з нормальною масою тіла. Порівнюючи показники між групами вагітних з АКО, ми помітили, по-перше, що зі збільшенням ступеня ожиріння збільшувався і вміст С-пептиду в крові, і, по-друге, що протягом усіх триместрів гестації знайдено достовірні відмінності його рівня між групами жінок з ожирінням I і III ступенів ( $P < 0,05$ ) (табл.). Можливо, це пов'язано із посиленням функції підшлункової залози або з порушенням метаболізму С-пептиду в печінці і нирках наприкінці вагітності.

З метою остаточного з'ясування стану вуглеводного обміну у вагітних з ожирінням було обчислено індекси інсулінорезистентності НОМА-IR та Саго. Індекс НОМА-IR на початку вагітності у пацієток з ожирінням I ступеня становив  $2,18 \pm 0,19$ , II ступеня –  $3,09 \pm 0,51$ , III ступеня –  $4,92 \pm 0,53$  та вірогідно перевищував відповідний показник контрольної групи ( $1,27 \pm 0,11$ ) в 1,7, 2,4 і 3,9 рази, відповідно ( $P < 0,05$ ). Впродовж вагітності у всіх жінок помічено його збільшення, але при ожирінні воно було істотнішим, в результаті чого різниця між групами посилилася. Так, у другому та третьому триместрах середні значення індексу НОМА-IR при ожирінні I ступеня становили  $3,71 \pm 0,41$  і  $4,92 \pm 0,53$  та були вищими за контрольні ( $1,92 \pm 0,18$  і  $2,31 \pm 0,25$ ) в 1,9 і 2,1 рази, відповідно; при ожирінні II ступеня перевищували нормальні у 2,6 і 2,7 рази і дорівнювали  $5,08 \pm 0,62$  і  $6,17 \pm 0,67$ , відповідно; при ожирінні III ступеня становили  $8,07 \pm 0,62$  і  $10,44 \pm 1,52$ , що перевищувало контрольні значення більш ніж у чотири рази. Ці дані чітко свідчили про стан інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням (мал. 2).

Індекс Саго у пацієток з ожирінням, навпаки, був вірогідно нижчим, ніж у вагітних з нормальною масою тіла: у першому триместрі вагітності при ожирінні I ступеня – в 1,3 рази, II ступеня – в 1,4 рази і III ступеня – в 1,6 рази і становив відповідно  $0,42 \pm 0,02$ ,  $0,39 \pm 0,02$  і  $0,34 \pm 0,02$ . У подальшому він продовжував знижуватися, в результаті чого збільшувалася різниця з контрольною групою: у другому триместрі гестації індекс Саго у вагітних з ожирінням I ступеня дорівнював  $0,32 \pm 0,02$ , II ступеня –  $0,27 \pm 0,02$  і III ступеня –  $0,23 \pm 0,02$ , що було нижчим за контрольний показник відповідно у 1,3; 1,5 і 1,7 рази. У третьому триместрі індекс Саго при ожирінні I ступеня становив  $0,28 \pm 0,02$ , II ступеня –  $0,24 \pm 0,03$ , III ступеня –  $0,20 \pm 0,01$ , що відрізнялось від контрольної групи в 1,4; 1,6 і 2 рази, відповідно (рис. 2). Таким чином, порушення вуглеводного обміну у вагітних з ожирінням супроводжуються посиленням стану інсулінорезистентності, показник якої залежить від ступеня ожиріння.



Мал. 2. Індекси інсулінорезистентності у обстежених жінок протягом вагітності

## Висновки

1. Результати проведених досліджень свідчать, що ожиріння та вагітність є взаємнообтяжуючими факторами, які різко збільшують ризик розвитку порушень вуглеводного обміну.

2. Частота порушення толерантності до глюкози у вагітних з АКО є найвищою у третьому триместрі вагітності та становить 14,3 %, 30,0 і 37,5 % у вагітних з ожирінням I, II і III ступенів, відповідно. Гестаційний цукровий діабет спостерігається у 3,6 % вагітних з АКО I ступеня, у 5,0 % – II ступеня і у 6,3 % – III ступеня.

3. Вміст HbA1c перевищує норму за нормальних рівнів глюкози на теще відповідно у 1,8 %, 15,0 % і 12,5 % жінок з АКО I, II і III ступеня і гестаційним діабетом або порушенням толерантності до глюкози.

4. Порушення вуглеводного обміну у вагітних з ожирінням супроводжуються посиленням стану інсулінорезистентності, про що свідчать індекси HOMA-IR та Caro, які у жінок з АКО вірогідно відрізняються від таких у вагітних з нормальною масою тіла. Ступінь ожиріння прямо корелює з індексами інсулінорезистентності HOMA-IR та Caro.

## Література

1. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных: Руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2008, 816.
2. Glueck C. J., Goldenberg N., Wang P. et al. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and develop-

- ment of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy // *Hum. reprod.* 2004, 19, № 3, 510-521.
3. Homko C., Sivan E., Chen X. et al. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2001, 96, № 2, 568-573.
  4. Караченцев Ю. И., Шевченко Т. П., Полторак В. В., Белецкая О. М. Гестагенный сахарный диабет (обзор) // *Тер. архив.* 2001, № 10, 22-28.
  5. Жук С. І., Ошовський В. І. Акушерські ускладнення інсулінорезистентності. Первинні результати когортного дослідження // *Пробл., досягнення і перспективи розвитку мед.-біол. наук і практ. здравоохранения: тр. Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского.* 2007, 143, III, 82-83.
  6. Калиман В. П., Паламарчук О. А. Структурно-метаболические основы диагностики и коррекции гестационного и сахарного диабета // *Пробл., достижения и перспективы развития мед.-биол. наук и практ. здравоохранения: тр. Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского.* 2008, 144, IV, 128-129.
  7. Мельниченко Г. А. Ожирение в практике эндокринолога // *Рус. мед. журн.* 2001, 9, № 2, 82-87.
  8. Прилепская В. Н. Ожирение в практике акушера-гинеколога. Клиническая лекция // *Акуш. и гин.* 2003, № 5, 59-61.
  9. Медведь В. І. Цукровий діабет у вагітних: особливості проблеми в Україні // *Ендокринологія.* 2003, 8, № 1, 9-13.
  10. Нікберг І. І. Чи справді зменшується діабет вагітних в Україні? // *Ендокринологія.* 2004, 9, № 1, 110-111.
  11. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниная В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2002. 285 с.
  12. Запорожан В. М., Нізова Н. М. Вагітність високого ризику при цукровому діабеті. Одеса: Одеський мед. ун-т, 2001. 179 с.
  13. Татарчук Т. Ф., Сольський Я. П. Ендокринная гинекология (клинические очерки). К.: Заповіт, 2003, Ч. 1. 300 с.
  14. Сафонов Р. А. Зміни у фетоплацентарному комплексі і системі гемостазу у вагітних з аліментарно-конституціональним ожирінням / *Зб. наук. праць. Асоц. акуш.-гін. України.* К.: Інтермед, 2006, 597-601.
  15. Cedergen M. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome // *Obstet. Gynecol.* 2004, 103, № 2, 219-224.
  16. Weiss J. L., Malone F. D., Emig D. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate. A population-based screening study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004, 192, № 9, 1091-1097.
  17. Луценко Н. С. Беременность и роды у женщин с ожирением. К.: Здоров'я, 1986. 285 с.
  18. Карпова Е. А., Белоярцева М. Ф., Шарова А. А., Волевода Н. А. Ожирение и репродуктивная функция женщин // *Пробл. репрод.,* 12, № 4, 2006, 57-68.
  19. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, 73, 691-695.
  20. Калиман В. П., Паламарчук О. А. Структурно-метаболические основы диагностики и коррекции гестационного и сахарного диабета // *Пробл., достижения и перспективы развития мед.-биол. наук и практ. здравоохранения: тр. Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского.* 2008, 144, IV, 128-129.

**Зависимость состояния углеводного обмена от степени алиментарно-конституционального ожирения у беременных женщин**

Л. П. Шелестова

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

Нарушения углеводного обмена у беременных с алиментарно-конституциональным ожирением сопровождаются усилением инсулинорезистентности, увеличивающейся с прогрессированием беременности, и может в последующем привести к сахарному диабету. Отмечена достоверная разница между исследованными показателями углеводного обмена при ожирении I и III степени, что указывает на ухудшение углеводного обмена с увеличением степени ожирения. Раннее выявление нарушений углеводного обмена имеет большое значение для профилактики сахарного диабета и будет способствовать снижению акушерских и перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** углеводный обмен, беременность, алиментарно-конституциональное ожирение.

**Dependence of carbohydrate metabolism status on degree of alimentary-constitutional obesity in pregnant women**

L. P. Shelestova

*M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, 83003, Ukraine*

The results of a study testify that disorders of carbohydrate metabolism in pregnancy with alimentary constitutional adiposity are accompanied by an increase in insulin resistance that is progressing with pregnancy and can lead to diabetes. A meaningful difference was noted between the investigated parameters at I and III degree of obesity, that once again suggests deterioration of carbohydrate metabolism with increasing degree of obesity. Early reveal of carbohydrate metabolism disorders had a high value for prevention of diabetes and accordingly decreased obstetrical and perinatal complications.

**Key words:** carbohydrate metabolism, pregnancy, obesity.

(Надійшла 29.03.2010)

## ВПЛИВ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ НА НОРАДРЕНЕРГІЧНУ РЕАКТИВНІСТЬ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ДОРОСЛИХ ЩУРІВ

П. В. Сініцин\*

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

Досліджено особливості реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи (ГГАС) на центральну норадренергічну стимуляцію у статевозрілих неонатально андрогенізованих (ін'єкції тестостерону на 3-у добу життя) самиць або у пренатально стресованих щурів обох статей (стресування їх матерів протягом останнього тижня вагітності) за умов дії блокаторів кальцієвих каналів L-типу верапамілу і німодипіну в перинатальному періоді індивідуального розвитку. Досліди проведено на ненаркотизованих тваринах, що вільно пересувались в клітці, яким попередньо у 3-й шлуночок мозку було імплантовано сталеву канюлю, а в праве передсердя введено силастиковий катетер, за допомогою яких у день експерименту відповідно вводили норадреналін та відбирали зразки крові для подальшого визначення рівня кортикостерону. Самиці і самці контрольних груп реагували на норадренергічну стимуляцію зростанням рівня кортикостерону через 30 хв і його нормалізацією до 60-ї хв. Така сама аденокортикальна реакція на центральну норадренергічну стимуляцію, але подовжена у часі, спостерігалась в самиць і самців і за умов окремого застосування верапамілу, тоді як у неонатально андрогенізованих самиць зростання рівня кортикостерону в плазмі крові не відбувалось. Введення верапамілу в неонатальному періоді андрогенізованим самицям зберігало у них в цілому нормальний тип аденокортикальної реакції. Пренатальне застосування німодипіну спричинило у тварин обох статей пролонгацію аденокортикальної реакції ГГАС на внутрішньошлуночкове введення норадреналіну. Реакція кори надниркових залоз на інтрацеребровентрикулярне введення норадреналіну дорослим самицям щурів, що була відсутня у пренатально стресованих тварин, повністю відновлювалась за умов застосування німодипіну в пренатальному періоді. Німодипін не впливав на індуковані пренатальним стресом зміни норадренергічної реактивності ГГАС у дорослих самців щурів. Отримані результати свідчать про залучення кальцієвої сигналізації до розвитку функціональних змін ГГАС у дорослих тварин, спричинених стресом або гормональним дисбалансом в перинатальному періоді, а також про спроможність блокаторів кальцієвих каналів коригувати кальцієвий гомеостаз у ділянках головного мозку, причетних до регуляції ГГАС, і тим самим запобігати порушенням норадренергічної реактивності ГГАС.

**Ключові слова:** гіпоталамо-гіпофізарно-аденокортикальна система, норадренергічна стимуляція, неонатальна андрогенізація, пренатальний стрес, блокатори кальцієвих каналів, кортикостерон.

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

Нейроендокринна система відіграє ключову роль у регуляції фундаментальних процесів життєдіяльності, до яких належать індивідуальний розвиток, репродуктивна функція та адаптаційні реакції на зрушення гомеостазу і подразники оточуючого середовища. Головний мозок, що розвивається, має високу пластичність і надзвичайно чутливий до змін гормонального балансу, порушення якого в перинатальному періоді спричиняє суттєвий модифікуючий вплив на становлення нейроендокринних механізмів регуляції поведінки, репродуктивних процесів і реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) [1-4].

Найбільш досліджено віддалені наслідки порушень статевої диференціації мозку, зумовлених дисбалансом андрогенів у ранньому онтогенезі [5, 6]. При цьому переважна більшість даних літератури стосується змін репродуктивної системи. Зокрема показано, що відсутність циклічної секреції гонадотропних гормонів у неонатально андрогенізованих самиць щурів певною мірою пов'язана з порушенням катехоламінергічного контролю нейроендокринних функцій [7]. Враховуючи участь катехоламінергічної системи мозку в регуляції ГГАС, логічно припустити, що паралельно з розладами нейроендокринного контролю репродуктивних функцій, порушується і формування реакції ендокринної системи на стресові чинники. Статеві відмінності функцій ГГАС, що закладаються перед або відразу після народження, можуть бути наслідком участі статевих гормонів у розвитку мозку [8]. У щурів засвідчено деякий збіг у часі між організуючим впливом статевих гормонів на мозок і дозріванням ГГАС [9].

Окремо стоїть питання відносно патогенезу нейроендокринних розладів систем репродукції та адаптації, зумовлених дисбалансом глюкокортикоїдних гормонів в пренатальному періоді. Той факт, що глюкокортикоїди проникають крізь плаценту в кровоносну систему плода [10] і відіграють важливу роль у процесах дозрівання та диференціювання нейронів, дає підставу припустити їх пряму модифікуючу дію на розвиток головного мозку плода, що при настанні статевої зрілості реалізується у порушеннях нейроендокринної системи. Відомо, що хронічне іммобілізаційне стресування самиць щурів впродовж останньої третини вагітності супроводжується підвищенням рівня кортикостероїдів в організмі матері і плода [11]. Зміни гормонального балансу призводять до виникнення синдрому пренатального стресу, що характеризується, зокрема, порушеннями реактивності ГГАС у дорослих нащадків [1, 12-14].

Разом з тим, клітинні і молекулярні механізми зазначених функціональних порушень системи адаптації, спричинених дисбалансом статевих або глюкокортикоїдних гормонів в перинатальному періоді розвитку організму, залишаються майже невідомими. Одним із таких механізмів може бути регуляція процесів нейрогенезу (міграція, проліферація, апоптоз) іонами кальцію. Відомо, що кальцій є одним із найбільш важливих іонів, які необхідні для міжнейронної сигналізації, формування процесів екзоцитозу і синаптичної передачі, розвитку синаптичної пластичності, а також перебігу апоптозу і некрозу [15].

Проте можлива участь іонів кальцію в контрольованих гормонами процесах перинатального нейрогенезу на сьогодні висвітлена в літературі недостатньо. Поодинокі публікації присвячені участі кальцій/кальмодулінової системи у регуляції процесів статевої диференціації гіпоталамуса [16], впливові глюкокортикоїдів і андрогенів на вміст кальцій-зв'язуючих білків (кальмодуліну, калбіндину, калретиніну) в гіпоталамусі впродовж перинатального розвитку [17, 18] та статевим відмінностям їх вмісту в клітинах гіпоталамуса новонароджених щурів [19]. Нещодавно з'явилися нечисленні публікації про вплив стресу материнського організму на кі-

нетичні характеристики кальцієвих каналів L-типу ізольованих пірамідальних нейронів гіпокампа у дорослих нащадків щурів [20].

Враховуючи ключову роль кальцієвої сигналізації в процесах нейрогенезу, можна припустити її участь у гормонозалежному програмуванні нейроендокринної системи та його розладів. З метою експериментальної перевірки даної гіпотези доцільно здійснити фармакологічний аналіз участі клітинних іонів кальцію в патогенезі порушень реактивності ГГАС по відношенню до норадренергічної стимуляції у щурів на моделях неонатальної андрогенізації та пренатального стресу. В плані проведення цих досліджень доцільним вбачається використання блокаторів кальцієвих каналів L-типу верапамілу та німодипіну, які здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр й безпосередньо впливати на нейрони [21, 22].

Метою даного дослідження було вивчити особливості реакції ГГАС на центральну норадренергічну стимуляцію у статевозрілих неонатально андрогенізованих самиць та у пренатально стресованих щурів обох статей за умов дії блокаторів кальцієвих каналів L-типу в перинатальному періоді їх індивідуального розвитку.

## Матеріали і методи

Лабораторні тварини утримувались і використовувались в експерименті відповідно до міжнародних норм з біоетики [23].

У дослідженні було використано дві експериментальні моделі (неонатальної андрогенізації та пренатального стресу) і два блокатори кальцієвих каналів L-типу – верапаміл і німодипін. Першу з моделей відтворювали за допомогою одноразового введення під шкіру самицям щурів 5 %-ного олійного розчину тестостерону пропіонату в дозі 250 мкг на третю добу життя (день народження вважали за першу добу життя). Верапаміл вводили самицям щурів під шкіру в дозі 0,5 мг/кг протягом п'яти діб (з 3-ї по 7-у добу) окремо або сумісно з тестостерону пропіонатом. Групи порівняння складались із інтактних самиць і самців того ж віку (контрольні групи), а також із самиць, які отримували верапаміл в такий же термін і в такий же дозі, що і самиці.

Пренатально стресовані самці і самиці були отримані шляхом 1-годинного щоденного іммобілізаційного стресування їхніх матерів протягом останнього тижня вагітності. Частині з них за 30 хв перед початком іммобілізації вводили перорально за допомогою шлуночкового зонда німодипін у вигляді суспензії таблеткової маси препарату у гелі Дорфмана (0,5 % карбоксиметилцелюлози в 0,9 % розчині натрію хлориду з доданням 0,4 % твіну-80 і 0,9 % бензилового спирту) в дозі діючої речовини 20 мг/кг (така доза препарату вважається оптимальною щодо блокади кальцієвих каналів L-типу в нейронах головного мозку [24]). Окремі групи складались із вагітних самиць, які не були піддані іммобілізаційному стресуванню, але отримували в той же термін німодипін або розчинник препарату (контрольна група).

Дослідження норадренергічної реактивності ГГАС були проведені на тваринах 8-місячного віку. Слід зазначити, що реакція ГГАС на внутрішньошлуночкове введення норадреналіну в експерименті із застосуванням верапамілу досліджувалась на самицях, які перебували на стадії еструсу (групи контрольних самиць, самиць, що отримували верапаміл, та неонатально андрогенізованих самиць, що отримували верапаміл) або мали персистентний еструс (група неонатально андрогенізованих самиць). В другому експерименті, із застосуванням німодипіну, у пренатально стресованих тварин самиці на момент дослідження норадренергічної реактивності ГГАС перебували на стадії діеструсу. За тиждень до основного експерименту тваринам усіх експериментальних груп у третій шлуночок мозку під стереотаксичним контролем було імплантовано сталеву спрямовуючу канюлю

з мандреном [25], а за 24 год до експерименту через праву зовнішню яремну вену до правого передсердя введено силастиковий катетер [26]. Безпосередньо перед початком досліду катетер подовжували поліетиленою трубкою, наповненою розчином гепарину (50 МО/мл у 0,9 % розчині натрію хлориду). Мандрен заміняли на внутрішню канюлю, з'єднану поліетиленою трубкою з мікрошприцем (Hamilton, США). Інфузію норадреналіну бітартрату (Koch Light Laboratories, Велика Британія) до третього шлуночка мозку в дозі 10 мкг у 2 мкл апірогенного розчину натрію хлориду проводили протягом 1 хв. Зразки крові для визначення вмісту кортикостерону відбирали із катетера до та через 30, 60 і 90 хв після інфузії норадреналіну. Вміст кортикостерону в плазмі крові визначали за флуориметричним мікрометодом [27].

Статистичну обробку результатів проводили за t-критерієм Стьюдента.

## Результати і їх обговорення

У контрольних самиць і самців у відповідь на введення норадреналіну до 3-го шлуночка мозку на 30-й хв достовірно (в 1,6 рази,  $P < 0,05$ ) підвищувався рівень кортикостерону в плазмі крові, який поступово, починаючи з 60-ї хв, наближався до вихідного ( $P > 0,05$ ). Майже така сама реакція кори надниркових залоз на центральну норадренергічну стимуляцію, проте, дещо подовжена у часі (повернення рівня гормону до базального відбувалось на 90-й хв), спостерігалась і за умов окремого застосування верапамілу в самиць і самців (таблиця).

У неонатально андрогенізованих самиць внутрішньошлуночкова інфузія норадреналіну не спричинила зростання рівня кортикостерону в плазмі крові. Введення верапамілу андрогенізованим самицям в неонатальному періоді зберігало у них в цілому нормальний тип адренкортикальної реакції: приріст вмісту кортикостерону в плазмі крові на 30-й хв у відповідь на норадренергічну стимуляцію гіпоталамуса (тобто максимальна

Таблиця. Вміст кортикостерону (нмоль/л) у плазмі крові щурів після інфузії норадреналіну в третій шлуночок мозку ( $M \pm m$ )

Групи тварин	n	Час від початку введення норадреналіну, хв			
		0	30	60	90
Самиці					
Інтактні (контроль)	5	774,5±131,5	1212,6±63,2*	1021,1±56,3	956,5±62,1
Неонатально андрогенізовані	5	862,1±71,1	965,8±62,4	935,0±70,0	894,1±100,0
Верапаміл	5	698,4±97,8	1216,5±77,3*	1095,6±87,2*	797,4±65,1
Андрогенізовані + Верапаміл	5	616,5±73,4	1088,0±95,3*	985,9±81,5**	728,7±111,5
Самці					
Інтактні (контроль)	5	965,6±71,2	1531,5±5,4***	1173,6±106,5	931,2±57,6
Верапаміл	5	1539,1±6,3	2354,9±8,8***	1989,3±3,8***	1608,4±66,5

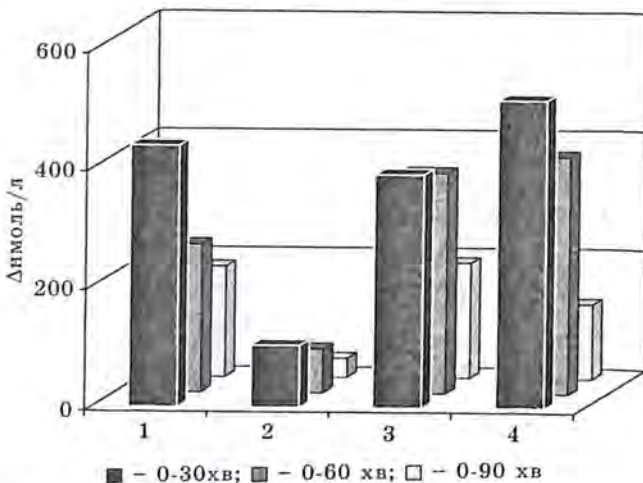
Примітка: \* – різниця у порівнянні з початковим рівнем вірогідна (\* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ ).

амплітуда адренокортикальної реакції ГГАС) не відрізнявся від такого у контрольних самиць, проте був більш ніж у чотири рази вищим, ніж у андрогенізованих тварин (мал. 1).

Амплітуда адренокортикальної реакції ГГАС у відповідь на норадренергічну стимуляцію гіпоталамуса у самців, що отримували верапаміл, на 30-й хв була в 1,4 рази більшою, ніж у контрольних тварин: контроль –  $\Delta 565,8 \pm 34,3$  нмоль/л, верапаміл –  $\Delta 815,8 \pm 76,7$  нмоль/л,  $P < 0,02$ ).

Отримані дані дають підставу стверджувати про порушення норадренергічної реактивності ГГАС у дорослих самиць щурів під впливом введення тестостерону в неонатальному періоді. Цілком ймовірно, що відсутність адренокортикальної реакції на центральну норадренергічну стимуляцію у андрогенізованих самиць є результатом безпосередньої маскулізуючої дії андрогенів на нервові центри регуляції функціонування ГГАС. Зокрема було знайдено зменшення експресії мРНК аргінін-вазопресину та кортиколиберину і підвищення мРНК глюкокортикоїдних рецепторів в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса у неонатально андрогенізованих самиць щурів, що має наслідком послаблення у них адренокортикальної реакції на гострий стрес [28].

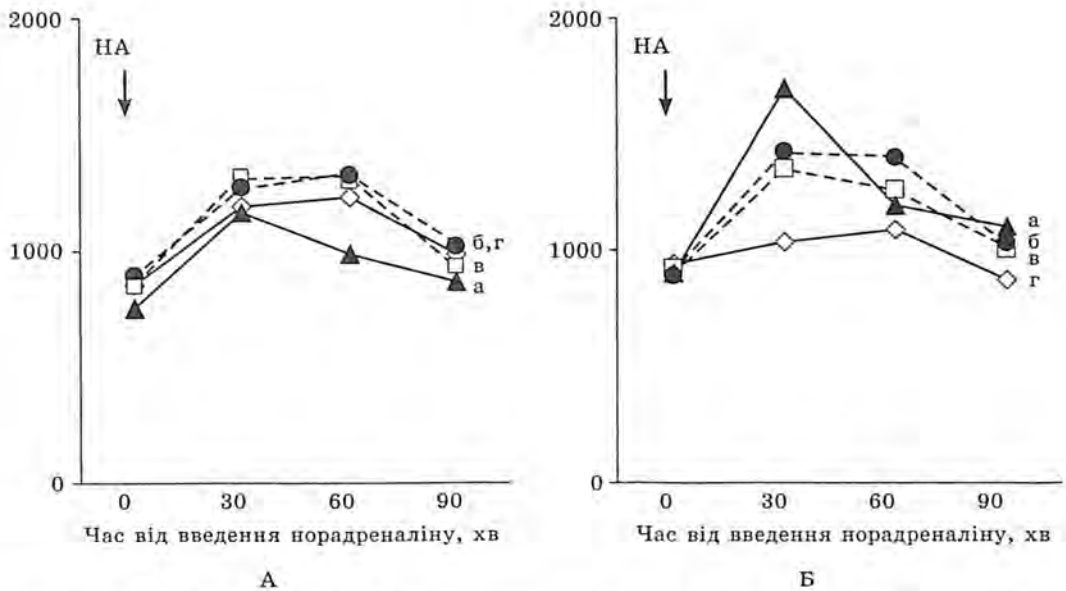
Введення новонародженим самицям щурів верапамілу, блокатора клітинних кальцієвих каналів, разом з тестостероном відновлює у дорослих самиць чутливість ГГАС до внутрішньошлуночкової стимуляції норадреналіном до нормальних параметрів. Це можна пояснити залученням кальційзалежних механізмів до реалізації раннього програмувального впливу андрогенів на формування норадренергічної реактивності ГГАС у самиць щурів статевозрілого віку, оскільки верапаміл спроможний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокувати кальцієві канали у нейронах головного мозку [29, 30]. Цілком ймовірно, що протекторний ефект верапамілу відносно змін реактивності ГГАС під впливом неонатальної андрогенізації здійснюється завдяки корекції порушень кальцієвого гомеостазу, зумовлених тестостероном, в нейронах тих ділянок головного мозку, які причетні до регуляції функції ГГАС.



Мал. 1. Динаміка змін рівня кортикостерону в плазмі крові неонатально андрогенізованих самиць щурів, що отримували верапаміл з 3-го по 7-й день життя, за умов центральної норадренергічної стимуляції; 1 – інтактні; 2 – неонатально андрогенізовані; 3 – неонатально андрогенізовані + верапаміл; 4 – верапаміл.

Пренатальне застосування німодипіну спричинило у тварин обох статей пролонгацію адренокортикальної реакції ГГАС на внутрішньошлуночкове введення норадреналіну: на 60-й хв після введення катехоламіну рівень кортикостерону в крові залишався вірогідно підвищеним і повертався до вихідних значень до 90-ї хв на відміну від контрольних тварин, у яких рівень гормону повертався до вихідного на 60-й хв (рис. 2).

Реакція адренокортикальної ланки ГГАС на внутрішньошлуночкове введення норадреналіну дорослим самицям щурів, що була відсутня у прена-



Мал. 2. Вплив дії німодипіну в пренатальному періоді на зміни рівня кортикостерону (нмоль/л) в крові статевозрілих пренатально стресованих самців (А) і самиць (Б) щурів, спричинені введенням норадреналіну (НА) в 3-й шлуночок мозку; а – інтактні; б – німодипін; в – пренатальний стрес + німодипін; г – пренатальний стрес.

тально стресованих тварин, повністю відновлювалась за умов застосування німодипіну в пренатальному періоді. У дорослих самців щурів пренатальне застосування німодипіну не впливало на індуковані пренатальним стресом зміни норадренергічної реактивності ГГАС.

Таким чином, введення блокатора кальцієвих каналів німодипіну вагітним щурам попереджує ушкоджуючий вплив пренатального стресу на формування норадренергічної реактивності ГГАС у їх дорослих нащадків. Ймовірно, що у розвитку спостережуваних функціональних змін ГГАС важлива роль належить порушенню балансу внутрішньоклітинних іонів кальцію в ділянках мозку, причетних до регуляції ГГАС. Не можна виключити й можливість безпосередньої дії блокаторів кальцієвих каналів на гіпоталамічні нейрони, що секретують кортиколіберин, та на кортикотропоцити гіпофіза [31].

Виявлений в даному дослідженні ушкоджуючий вплив материнського стресу на формування норадренергічної реактивності ГГАС у дорослих нащадків повністю підтверджує результати наших попередніх досліджень [1]. Введення німодипіну перед стресуванням вагітних самиць перешкоджало розвитку індукованих пренатальним стресом різноспрямованих змін реакції ГГАС на центральну стимуляцію норадреналіном у їхніх дорослих нащадків. У самиць відновлювалась властива нормальним тваринам реакція ГГАС на внутрішньошлуночкове введення катехоламіну. Такі ефекти пренатального стресу пов'язані, передусім, з посиленням кальцієвої сигналізації у тих ділянках головного мозку, які причетні до регуляції ГГАС. На користь такого припущення свідчать дані про вплив стресу материнського організму на кінетичні характеристики кальцієвих каналів L-типу ізольованих пірамідальних нейронів гіпокампа у дорослих щурів-нащадків стресованих матерів [20]. Очевидно, що протекторна дія німодипіну значною мірою зумовлена нормалізацією функціонування кальцієвих каналів і збереженням кальцієвої сигналізації в пренатальному

періоді розвитку, а також його спроможністю проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, вибірково блокувати кальцієві канали L-типу [21, 22] і навіть спричиняти превентивну дію щодо деяких нейродегенеративних зрушень [32].

Сукупний аналіз результатів досліджень норадренергічної реактивності ГГАС у самиць і самців щурів, проведених із застосуванням двох різних експериментальних моделей і двох різних блокувачів кальцієвих каналів L-типу, дозволив виявити деякі спільні закономірності:

1. Обидва блокувачі спричиняли модифікуючий вплив на норадренергічну реактивність ГГАС у інтактних тварин, що проявлялося у посиленні адренкортикальної відповіді на інтрацеребровентрикулярне введення норадреналіну (при застосуванні верапамілу в самців) або у її пролонгації (за умов застосування німодипіну в самців і самиць).

2. Однакова спрямованість і виразність адренкортикальної реакції ГГАС на центральну норадренергічну стимуляцію у самців і самиць за умов застосування обох досліджених блокувачів може свідчити про відсутність статевої специфічності кальційзалежних механізмів, залучених до формування норадренергічної реактивності ГГАС у щурів.

3. Обидва блокувачі проявляли чітку протекторну дію щодо порушень норадренергічної реактивності ГГАС, викликаних несприятливими впливами впродовж перинатального періоду онтогенезу у щурів.

Таким чином, на основі отриманих результатів можна зробити висновок про залучення кальцієвої сигналізації до розвитку функціональних змін ГГАС у дорослих тварин, спричинених стресом або гормональним дисбалансом в перинатальному періоді, а також про спроможність блокувачів кальцієвих каналів коригувати кальцієвий гомеостаз у ділянках головного мозку, причетних до регуляції ГГАС, і тим самим запобігати порушенням норадренергічної реактивності ГГАС.

## Література

1. Резников А. Г., Пишак В. П., Носенко Н. Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемія, 2004. 320 с.
2. Reznikov A. G., Nosenko N. D., Tarasenko L.V. et al. Neuroendocrine disorders in adult rats treated prenatally with hydrocortisone acetate // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2008, **60**, 489-497.
3. Negri-Cesi P., Colciago A., Pravettoni A. et al. Sexual differentiation of the rodent hypothalamus: hormonal and environmental influences // *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 2008, **109**, 294-299.
4. Foecking E. M., McDevitt M. A., Acosta-Martinez M. et al. Neuroendocrine consequences of androgen excess in female rodents // *Horm. Behav.* 2008, **53**, 673-692.
5. Резников А. Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. К.: Наукова думка, 1982. 252 с.
6. Schwarz J. M., McCarthy M. M. Cellular mechanisms of estradiol-mediated masculinization of the brain // *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 2008, **109**, 300-306.
7. Носенко Н. Д., Резников А. Г. Половая дифференциация головного мозга как проявление его пластичности // *Нейрофизиология.* 2001, **33**, 141-150.
8. Patchev V. K., Hayashi S., Orikasa C., Almeida F. X. Implications of estrogen-dependent brain organization for gender differences in hypothalamo-pituitary-adrenal regulation // *FASEB J.* 1995, **9**, 419-423.
9. McEwen B., Coirini H., Westlund-Danielsson A. et al. Steroid hormones as mediators of neural plasticity // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1991, **39**, 223-232.
10. De Kloet E. R., Rosenfeld P., Van Eikelen J. A. et al. Stress, glucocorticoids and development // *Stress.* 1996, **1**, 1-19.
11. Ward I. L., Weisz J. Differential effects of maternal stress on circulating levels

- of corticosterone, progesterone and testosterone in male and female rat fetuses and their mothers // *Endocrinology*. 1984, **114**, 1635-1643.
12. Darnaudery M., Maccari S. Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress // *Brain Res. Rev.* 2008, **57**, 571-585.
  13. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress // *Neurochem. Res.* 2007, **32**, 1730-1740.
  14. Cottrell E. C., Seckl J. R. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease // *Front. Behav. Neurosci.* 2009, N. 3, 19-28.
  15. Костюк П. Г., Костюк О. П., Лук'янець О. О. Іони кальцію у функції мозку – від фізіології до патології. К.: Наукова думка, 2005. 196 с.
  16. Rodriguez-Medina M., Canchola E., Vergara-Onofre M., Rosado A. Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin system: participation on rat sexual hypothalamic differentiation // *Pharm. Biochem. Behav.* 1993, **46**, 697-702.
  17. Watson M. A., Taylor H., Lephart E. D. Androgen-dependent modulation of calbindin-D28k in hypothalamic tissue during prenatal development // *Neurosci. Res.* 1998, **32**, 97-101.
  18. Rodriguez-Medina M. A., Vergara M., Chavarria M. E. et al. Changes in hypothalamic calmodulin concentration induced by perinatal hormone manipulation in the rat // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998, **61**, 445-450.
  19. Lephart E. D. Dimorphic expression of calbindin-D28k in the medial basal hypothalamus from perinatal male and female rats // *Dev. Brain Res.* 1996, **96**, 281-284.
  20. Cai Q., Zhu Z., Li H. et al. Prenatal stress effects on the kinetic properties of Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> channels in offspring hippocampal CA3 pyramidal neurons // *Life Sci.* 2007, **80**, 681-689.
  21. Gispén W.H., Hamers F. P. Calcium and neuronal dysfunction in peripheral nervous system // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994, **747**, 419-430.
  22. Bar P. R. D., Traber J., Schuurman T., Gispén W. H. CNS and PNS effects of nimodipine // *J. Neural. Transm. (Suppl.)*. 1990, **31**, 55-71.
  23. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія*. 2003, **8**, № 1, 142-145.
  24. Biessels G. J., ter Laak M. P, Kamal A., Gispén W. H. Effects of the Ca<sup>2+</sup> antagonist nimodipine on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats // *Brain Res.* 2005, **1035**, 86-93.
  25. Antunes-Rodrigues J., McCann S. M. Chemical stimulation of water, sodium chloride and food intake by injection of cholinergic and adrenergic drugs into the third brain ventricle // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1970, **133**, 1464-1470.
  26. Harms P., Ojeda S. A rapid and simple procedure for chronic cannulation of the rat jugular vein // *J. Appl. Physiol.* 1974, **36**, 391-392.
  27. Балашов Ю. Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостерона: сравнение с другими методами // *Физиол. журн. СССР*. 1990. **76**, № 2, 280-283.
  28. Seale J. V., Wood S. A., Atkinson H. C. et al. Postnatal masculinization alters the HPA axis phenotype in the adult female rat // *J. Physiol.* 2005, **563** (Pt.1), 265-274.
  29. Canchola-Martinez E., Vergara-Onofre M., Rodriguez-Medina M.A., Mercado-Sanchez G. Inhibitors of calcium-calmodulin system and hypothalamic sex differentiation in rats. Biochemical parameters // *Ginecol. Obstet. Mex.* 1997, **65**, 508-514.
  30. Elsinga P.H., Hendrikse N.H., Vaalburg W., van Waarde A. PET Studies on P-glycoprotein function in blood-brain barrier: how it affects uptake and binding of drugs within the CNS // *Curr. Pharm. Des.* 2004, **10**, N 13, 1493-1503.
  31. Borycz J., Bugajski A. J., Gadek-Michalska A., Bugajski J. Calcium channel blockers impair the pituitary-adrenocortical responses to central adrenergic receptors stimulation // *J. Physiol. Pharmacol.* 1993, **44**, 161-170.
  32. Biessels G., Gispén W. H. The calcium hypothesis of brain aging and neurodegenerative disorders: significance in diabetic neuropathy // *Life Sci.* 1996, **59**, 379-387.

## **Влияние перинатального применения блокаторов кальциевых каналов на норадренергическую реактивность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы у взрослых крыс**

П. В. Синицын

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

Исследованы особенности реакции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) на центральную норадренергическую стимуляцию у половозрелых неонатально андрогенизированных (инъекции тестостерона на 3-й день жизни) самок или у пренатально стрессированных крыс обоего пола (стрессирование их матерей на протяжении последней недели беременности) в условиях действия блокаторов кальциевых каналов L-типа верапамила и нимодипина в перинатальном периоде индивидуального развития. Опыты проведены на ненаркотизированных, свободно передвигающихся в клетке животных, которым предварительно в 3-й желудочек мозга была имплантирована стальная канюля, а в правое предсердие введен силикатовый катетер, при помощи которых в день проведения эксперимента соответственно вводили норадреналин и отбирали образцы крови для последующего определения уровня кортикостерона. Самки и самцы контрольных групп реагировали на норадренергическую стимуляцию возрастанием уровня кортикостерона через 30 мин и его нормализацией к 60-й мин. Такая же адренокортикальная реакция на центральную норадренергическую стимуляцию, но более протяженная, наблюдалась у самок и самцов и при отдельном применении верапамила, в то время как у неонатально андрогенизированных самок возрастания содержания кортикостерона в плазме крови не происходило. Введение верапамила в неонатальном периоде андрогенизированным самкам в целом сохраняло у них нормальный тип адренокортикальной реакции. Пренатальное применение нимодипина вызвало у животных обоих полов пролонгацию адренокортикальной реакции ГГАС на внутрижелудочковое введение норадреналина. Реакция коры надпочечников на интрацеребровентрикулярное введение норадреналина взрослым самкам крыс, отсутствовавшая у пренатально стрессированных животных, полностью восстанавливалась при применении нимодипина в пренатальном периоде. Нимодипин не влиял на индуцированные пренатальным стрессом изменения норадренергической реактивности ГГАС у взрослых самцов крыс. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении кальциевой сигнализации в развитие функциональных изменений ГГАС у взрослых животных, вызванных стрессом или гормональным дисбалансом в перинатальном периоде, а также о способности блокаторов кальциевых каналов корректировать кальциевый гомеостаз в областях мозга, причастных к регуляции ГГАС, и тем самым препятствовать нарушениям норадренергической реактивности ГГАС.

**Ключевые слова:** гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система, норадренергическая стимуляция, неонатальная андрогенизация, пренатальный стресс, блокаторы кальциевых каналов, кортикостерон.

## **Effects of perinatal calcium channel blockers administration on noradrenergic reactivity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis in adult rats**

P. V. Sinitsyn

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

The peculiarities of hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis (HPA) response to the central noradrenergic stimulation were studied in mature neonatally androgenized

(testosterone injection on the 3rd postnatal day) females or prenatally stressed rats of both sexes (maternal stress during the last week of pregnancy) subjected to L-type calcium channel blockers verapamil and nimodipine in perinatal period of individual development. Experiments were carried out on nonanaesthetized, freely moving animals with a stainless cannula previously implanted into the 3rd brain ventricle and a silastic catheter inserted into right auricle, by means of which noradrenaline was infused and blood samples were taken in the day of experiment, accordingly. Control males and females responded to noradrenergic stimulation by corticosterone content elevation in 30 min with its subsequent normalization in 60 min. The same, but somewhat prolonged, adrenocortical response to central noradrenergic stimulation was observed in males and females exposed only to verapamil, while in neonatally androgenized females blood plasma corticosterone rise was absent. Verapamil neonatal administration to androgenized females retained their normal pattern of adrenocortical reaction. Prenatal nimodipine administration caused a prolongation of HPA response to intraventricle noradrenaline stimulation in animals of both sexes. Adrenocortical response to central noradrenergic stimulation was absent in prenatally stressed females but restored completely after prenatal nimodipine administration. Nimodipine did not affect prenatal stress-induced changes in HPA noradrenergic reactivity in adult males. The data obtained suggest both participation of calcium signalling in the development of functional HPA modifications in adult animals caused by stress or hormonal disbalance during the perinatal period, and capability for calcium channel blockers to correct calcium homeostasis in brain HPA-regulating regions, and thereby to prevent HPA noradrenergic reactivity disorders.

**Key words:** hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis, noradrenergic stimulation, neonatal androgenization, prenatal stress, calcium channels blockers, corticosterone.

(Надійшла 27.07.2010)

## НАЯВНІСТЬ С-КЛІТИН У ПІСЛЯЧОРНОВІЛЬСЬКИХ ПАПІЛЯРНИХ КАРЦИНОМАХ І ФОЛІКУЛЯРНИХ АДЕНОМАХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

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

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

За допомогою імуногістохімічної реакції з антитілами до кальцитоніну проведено дослідження щодо наявності парафолікулярних нейросекреторних С-клітин у папілярних карциномах і фолікулярних аденомах щитовидної залози, що були видалені у пацієнтів різних вікових груп – дітей, підлітків, молодих дорослих. З'ясовано, що наявність нейросекреторних С-клітин (безпосередньо в пухлинній тканині чи в перитуморальних ділянках) виявлена лише в неінкапсульованих папілярних карциномах щитовидної залози, водночас серед інкапсульованих пухлин (як злоякісних, так і доброякісних) не було жодного випадку з ознаками С-клітинної гіперплазії. Відмічено чітку кореляцію між віком хворих і відсотком папілярних карцином з наявністю нейросекреторних С-клітин безпосередньо в тканині пухлин. Водночас частка папілярних карцином з наявністю зазначених клітин в перитуморальних ділянках була майже однаковою у групах пацієнтів різного віку. На відміну від дітей, у підлітків і дорослих не встановлено взаємозв'язку між інвазивними властивостями папілярних карцином та наявністю в них С-клітин.

**Ключові слова:** щитовидна залоза, фолікулярна аденома, папілярна карцинома, С-клітина, кальцитонін, імуногістохімічна реакція.

Папілярні карциноми (ПК) і фолікулярні аденоми (ФА) щитовидної залози (ЩЗ) – це пухлини, що розвиваються із фолікулярних тироцитів, в яких відбувається біосинтез тироглобуліну та інших тироїдспецифічних білків [1]. Між тим, в ЩЗ ідентифікують і нейросекреторні парафолікулярні С-клітини. Вони секретують кальцитонін (КТ), соматостатин і пептид, генетично подібний до кальцитоніну (CGRP) [2-3]. В нормальній ЩЗ вміст С-клітин незначний (менше 0,1 % від загальної кількості клітин) і залежить від віку людини. В ЩЗ дітей їх більше, ніж у дорослих [1]. Поодинокі нейросекреторні С-клітини або їх невеликі скупчення розташовані, головним чином, у центральних ділянках ЩЗ поряд з найбільш активними фолікулами [1, 4]. Між тим, в ЩЗ, що була видалена у пацієнтів з приводу різної тироїдної патології, дослідники інколи спостерігали і ознаки проліферації С-клітин – так звану С-клітинну гіперплазію (СКГ) різного ступеня (в залежності від кількості таких клітин на тестовій поверхні зрізу) [5-7]. Зокрема, СКГ вивлено при аутоімунному тироїдиті, в позапухлинній тканині ЩЗ при багатовузловому зобі, ФА,

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

фолікулярній карциномі [8-10]. Таку СКГ деякі автори розцінюють як попередник спорадичної медулярної карциноми – злоякісної пухлини, що виникає із С-клітин [11-13].

Крім того, наявність С-клітин було виявлено в післячорнобильських ПК дітей, як безпосередньо в пухлинних, так і в перитуморальних ділянках [14]. За даними літератури, це не було пов'язано з радіаційним чинником, тому що частота виявлення таких клітин в ПК дітей, які були народжені до і після аварії на ЧАЕС, була майже однаковою [15]. Водночас слід зауважити, що наявність С-клітин в ПК ЩЗ дітей була асоційована з більш агресивною біологічною поведінкою зазначених карцином, оскільки саме у таких випадках частіше відмічали ознаки екстра- та інтратироїдного розповсюдження пухлини, метастази у лімфатичні вузли шиї і віддалені метастази у легені, що може свідчити про можливе залучення паракринних механізмів до прогресування пухлинного процесу. Між тим, в ПК дорослих (середній вік 40-45 років), навіть широко інвазійних, С-клітини, як правило, не спостерігали [1, 16]. Водночас дані літератури щодо наявності/відсутності ознак СКГ в ПК молодих дорослих (віком до 30 років), в тому числі і післячорнобильських, відсутні. Стосовно доброякісних пухлин ЩЗ відомо, що в окремих випадках СКГ виявлено в позапухлинній тканині [9], проте дослідження щодо наявності чи відсутності С-клітин безпосередньо в пухлинних ділянках не проводилися.

Мета даної роботи полягала у вивченні динаміки змін вмісту С-клітин в ПК ЩЗ в залежності від віку хворих і дослідженні можливої наявності зазначених клітин в ФА ЩЗ.

## Матеріали і методи

### *Зразки тканин*

Досліджено 59 ПК і 24 ФА ЩЗ, що були видалені оперативним шляхом у відділі ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» в осіб, які були дітьми або підлітками на час аварії на ЧАЕС. Середній латентний період (тобто час, що минув між Чорнобильською катастрофою і оперативним втручанням) –  $14 \pm 1$  років. В залежності від віку пацієнтів на час операції досліджені ПК були поділені на 3 групи: видалені у дітей – середній вік  $14 \pm 1$  років ( $n = 26$ ); у підлітків – середній вік  $16 \pm 1$  років ( $n=13$ ) і молодих дорослих – середній вік  $26 \pm 1$  років ( $n=20$ ).

Діагноз «фолікулярна аденома» і «папілярна карцинома» ЩЗ встановлювався згідно з класифікацією ВООЗ [17] в лабораторії морфології ендокринної системи Інституту ендокринології та обміну речовин і був додатково верифікований міжнародною групою експертів-патологів [18].

### *Імуногістохімічний метод*

Ділянки пухлинної тканини фіксували в 10 %-ному нейтральному формаліні, зневоднювали в етанолах і заливали в парафін. Для патоморфологічного аналізу препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином і вивчали за допомогою мікроскопів «Leica», «Zeiss» (Німеччина).

З відібраних парафінових блоків на мікротомі («Leica», Німеччина) були вготовлені зрізи, які потім депарафінували в ксилолі та дегідрували в спиртах. Активність ендогенної пероксидази блокували 0,6 %-ним розчином гідрогенпероксиду в метиловому спирті протягом 30 хв. Після промивання зрізів фосфатним буфером (рН 7,2) проводили їх інкубацію з первинними антитілами до кальцитоніну (ДАКО, Німеччина) у розведенні 1:700 протягом 18 год при 4°C. Потім зрізи промивали тричі у фосфатному буфері (рН 7,2) і обробляли вторинними антитілами, міченими пероксидазою хрому, – анти-кролячим імуноглобуліном (ДАКО, Німеччина), у розведенні 1:100 протягом 1 год при кімнатній темпера-

турі. Для візуалізації пероксидазної реакції зрізи обробляли 2 %-ним розчином діамінобензидину на фосфатному буфері з доданням гідрогенпероксиду (0,01 % розчин). Ядра клітин на зрізах забарвлювали гематоксиліном.

Підрахунок кількості С-клітин проводили на тестовій поверхні зрізів площею 20 мм<sup>2</sup> в ділянках їхнього найбільшого скупчення. Для оцінки імуногістохімічної реакції використовували умовні одиниці від 0 до 4+: 0 – відсутність С-клітин; 1+ – наявність 1-10 позитивно-забарвлених клітин на тестовій поверхні зрізу; 2+ – наявність 11-20 позитивно-забарвлених клітин на тестовій поверхні зрізу; 3+ – наявність 21-50 позитивно-забарвлених клітин на тестовій поверхні зрізу; 4+ – наявність більш ніж 50 позитивно-забарвлених клітин на тестовій поверхні зрізу [15]. За даними літератури, показники імуногістохімічної реакції 2+, 3+ та 4+ відповідають ознакам гіперплазії С-клітин I, II і III ступеня, відповідно [5].

Статистичний аналіз отриманих даних проведений за допомогою комп'ютерної програми Excel з використанням критерію  $\chi^2$  і лінійного регресивного аналізу.

## Результати і їх обговорення

Наявність нейросекреторних С-клітин визначали як безпосередньо в пухлинній тканині ЩЗ, так і в перитуморальних ділянках. За результатами досліджень встановлено, що в ПК ЩЗ дітей наявність С-клітин безпосередньо в пухлинних ділянках виявлено в 19 % випадків (табл. 1). При цьому нейросекреторні С-клітини були поодинокими або формували невеликі скупчення і спостерігалися виключно в ділянках солідної чи солідно-фолікулярної будови.

У групі підлітків кількість ПК ЩЗ з наявністю С-клітин безпосередньо в пухлинних ділянках дещо зменшувалася порівняно з дітьми (табл. 1). У молодих дорослих різниця була виразнішою. В переважній більшості пухлин реакція з антитілами до кальцитоніну була відсутня. Наявність С-клітин виявлено лише в одній ПК. Знайдено чітку кореляцію ( $R^2=0,989$ ) між віком хворих і відсотком карцином з наявністю нейросекреторних С-клітин безпосередньо в тканині пухлин (мал., А). Слід зазначити, що використаний метод лінійного регресивного аналізу дозволяє спрогнозувати вік пацієнтів, у яких С-клітини в ПК ЩЗ будуть зовсім відсутні. За математичним розрахунком, він становить 30 років і більше. Таким чином, дані лінійного регресивного аналізу наших даних повністю збігаються з даними літератури про відсутність С-клітин в ПК дорослих, середній вік яких становить 40-45 років [9, 16].

В перитуморальних ділянках ПК ЩЗ присутність С-клітин знайдено в усіх досліджених групах. При цьому відсоток ПК ЩЗ з ознаками СКГ в перитуморальних ділянках в групі дітей є дещо вищим порівняно з підлітками і дорослими, однак різниця не є вірогідною (табл. 1). За даними

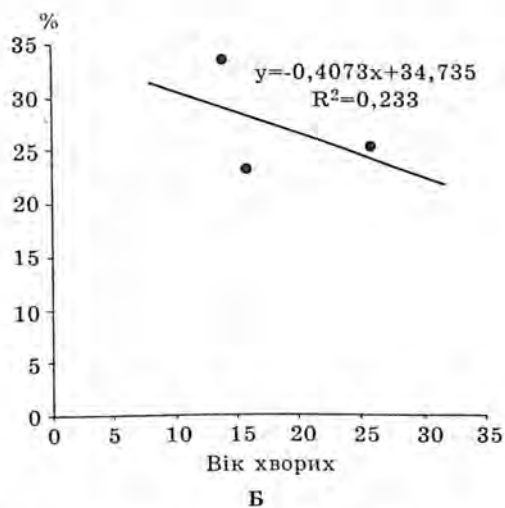
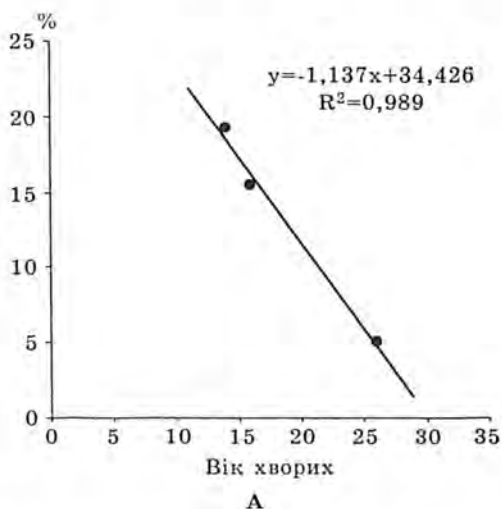
Таблиця 1. Наявність С-клітин в пухлинних і перитуморальних ділянках папілярної карциноми щитовидної залози у пацієнтів різних вікових груп

Групи	n	Пухлинна тканина		Перитуморальні ділянки	
		Кількість випадків	%	Кількість випадків	%
Діти	26	5	19,2 %	8	33,3 %
Підлітки	13	2	15,4 %	3	23,1 %
Дорослі	20	1	5,0 %	5	25,0 %

Примітка: Різниця не є статистично вірогідною за  $\chi^2$ -критерієм.

лінійного регресивного аналізу (мал., Б), кореляції між віком хворих і часткою карцином з наявністю нейросекреторних С-клітин в перитуморальних ділянках не встановлено ( $R^2=0,233$ ). Слід звернути увагу, що С-клітини були зосереджені в локусах розповсюдження пухлин, які мали переважно солідну гістологічну будову. При цьому в перитуморальних ділянках ПК ЩЗ дітей С-клітини формували більші скупчення (про що свідчать і показники розповсюдженості імуногістохімічної реакції з антитілами до кальцитоніну) порівняно з підлітками або молодими дорослими (табл. 2). Доведено, що в ПК дітей ознаки С-клітинної гіперплазії II та III ступеня (розповсюдженість імуногістохімічної реакції відповідає показникам 3+ та 4+) спостерігались вірогідно частіше порівняно з дорослими ( $P=0,0377$  за  $\chi^2$ -критерієм). Крім того, ознаки С-клітинної гіперплазії, як безпосередньо в пухлині, так і в перитуморальних ділянках, було виявлено виключно в неінкапсульованих ПК ЩЗ.

У наших попередніх публікаціях зазначалось, що наявність С-клітин в ПК дітей асоціювалася з агресивнішою біологічною поведінкою цих пухлин [15]. Чи зберігається такий взаємозв'язок в карциномах, що були видалені



Малюнок. Взаємозв'язок між віком хворих і відсотком папілярних карцином ЩЗ з наявністю нейросекреторних С-клітин в тканині пухлин (А) і в перитуморальних ділянках (Б).

Таблиця 2. Розповсюдженість імуногістохімічної реакції з антитілами до кальцитоніну в пухлині і перитуморальних ділянках папілярної карциноми щитовидної залози

Групи	Пухлинна тканина (кількість випадків)					Перитуморальні ділянки (кількість випадків)				
	0	1+	2+	3+	4+	0	1+	2+	3+	4+
Діти, n=26	21	0	1	2	2	18	2	1	4	1
Підлітки, n=13	11	1	0	1	0	10	3	0	0	0
Дорослі, n=20	19	0	0	1	0	15	2	3	0	0

Примітка: Різниця не є статистично вірогідною за  $\chi^2$ -критерієм. Сумарна кількість ПК з наявністю ознак СКГ II і III ступеня у групі дітей вірогідно вища порівняно з дорослими (5 із 26 і 0 із 20, відповідно;  $P=0,0377$ ).

у дорослих? В наших дослідженнях серед зазначеної групи пацієнтів була лише одна ПК з наявністю С-клітин безпосередньо в пухлинній тканині. За таких обставин проводити повноцінний статистичний аналіз не уявлялося можливим, проте ця карцинома характеризувалася ознаками кровоносною інвазією, наявністю метастазів в лімфатичні вузли шиї і середостіння. Серед ПК, що були видалені у підлітків, 2 мали ознаки С-клітинної гіперплазії безпосередньо в пухлинній тканині. Із них в одному випадку відмічено наявність віддалених метастазів в легені та ознаки кровоносною інвазії. Водночас метастази в лімфатичні вузли шиї, віддалені метастази в легені, ознаки екстра- та інтратироїдного розповсюдження і кровоносною інвазії відмічено і в ПК без С-клітинної гіперплазії. Таким чином, в ПК ЩЗ підлітків і дорослих, на відміну від дітей, не встановлено взаємозв'язку між наявністю С-клітин в пухлині та її агресивністю.

Нейросекреторні С-клітини в перитуморальних ділянках знайдені у 8 ПК, що були видалені у підлітків і дорослих. Як і у випадках з ознаками СКГ безпосередньо у пухлині, в карциномах, що були видалені у підлітків і дорослих, на відміну від ПК дітей [15], взаємозв'язку між інвазійними властивостями зазначених пухлин і наявністю С-клітин виявлено не було (табл. 3). Так, ознаки екстратироїдною, лімфатичною, кровоносною інвазією, багатофокусного росту пухлини у протилежну частку залози, наявність метастазів в лімфатичні вузли шиї та віддалені метастази в легені спостерігалися майже в однаковій кількості випадків в ПК з наявністю С-клітин в перитуморальних ділянках і в ПК без таких клітин (табл. 3). Отримані дані можуть свідчити про зниження ролі паракринних механізмів у прогресії пухлинного процесу з віком. З іншого боку, цей факт можна пояснити зниженням кількості С-клітин. Дійсно, в ПК дітей частіше спостерігалися ознаки СКГ II і III ступеня (тобто більше 30 клітин на тестовій поверхні зрізу), водночас у дорослих в пухлинній тканині та перитуморальних ділянках відмічено лише поодинокі С-клітини або їх невеликі скупчення (табл. 2). Можливо, що така кількість С-клітин є недостатньою для активації паракринних механізмів.

Таблиця 3. Порівняння інвазійних властивостей папілярних карцином з наявністю ознак С-клітинної гіперплазії в перитуморальних ділянках

Інвазійні властивості карцином	Папілярні карциноми з ознаками С-клітинної гіперплазії		Папілярні карциноми без ознак С-клітинної гіперплазії	
	Кількість випадків	%	Кількість випадків	%
Кількість випадків	8	24,2	25	75,8
Відсутність капсули пухлини	8	100,0	22	88,0
Екстратироїдне розповсюдження	3	37,5	9	36,0
Ознаки багатофокусного росту	3	37,5	8	32,0
Кровоносна інвазія	2	25,0	8	32,0
Лімфатична інвазія	7	87,5	21	84,0
Метастази в лімфовузлі шиї	6	75,0	16	64,0
Віддалені метастази в легені	1	12,5	5	20,0

Примітка: Різниця не є статистично вірогідною за  $\chi^2$ -критерієм.

Таблиця 4. Розповсюдженість імуногістохімічної реакції з антитілами до кальцитоніну в позапухлинній тканині у випадках папілярної карциноми і фолікулярної аденоми щитовидної залози у дорослих пацієнтів

Групи	Пухлинна тканина (кількість випадків)		Розповсюдженість імуногістохімічної реакції				
	Кількість випадків	%	0	1+	2+	3+	4+
ФА, n=18	6	33,3 %	12	2	0	0	4*
ПК, n=20	5	25,0 %	14	2	3	0	0

Примітка: \* –  $P < 0,05$  за  $\chi^2$ -критерієм.

Серед усіх 24 досліджених ФА ЩЗ (як у дітей – 6 випадків, так і дорослих – 18 випадків) не було жодної пухлини з наявністю нейросекреторних С-клітин. Між тим, в позапухлинній тканині ЩЗ ознаки СКГ мали місце. Відомо, що в ЩЗ дітей вміст С-клітин є суттєво більшим порівняно з дорослими [1, 14]. Крім того, за даними деяких авторів, наявність скупчень нейросекреторних С-клітин в ЩЗ дітей асоційована не з ознаками справжньої СКГ, а обумовлена залишками ультимобронхіальних тілець, які у дорослих повністю інволюювані [4, 12]. Тому ми порівняли наявність ознак СКГ в позапухлинній тканині ЩЗ у випадках ФА та ПК виключно у дорослих пацієнтів. Встановлено, що відсоток випадків з наявністю С-клітин в позапухлинних ділянках, що оточують пухлину, при ФА та ПК є майже однаковим (табл. 4). При цьому ознаки СКГ III ступеня (показники імуногістохімічної реакції 4+) у випадках ФА спостерігалися навіть вірогідно частіше порівняно з ПК. При розповсюдженні ПК злоякісно-трансформовані тироцити проліферують і оточують С-клітини, які, таким чином, опиняються безпосередньо в пухлині. Зауважимо, що ознаки СКГ виявлено лише в неінкапсульованих злоякісних пухлинах ЩЗ, тоді як в інкапсульованих ПК, як і в ФА (які завжди оточені капсулою), С-клітини не виявлялися ні в пухлинних, ні в перитуморальних ділянках. Таким чином, процесу інкапсуляції пухлинного вогнища, можливо, належить важлива протекторна фізіологічна роль – ізолювати пухлинні клітини від впливу паракринних чинників. Ймовірно саме тому інкапсульовані ПК ЩЗ дітей є менш агресивними за інвазійними властивостями порівняно з неінкапсульованими карциномами [19-21].

## Висновки

1. Нейросекреторні С-клітини виявлено лише в неінкапсульованих папілярних карциномах щитовидної залози.
2. Серед фолікулярних аденом щитовидної залози не було жодного випадку з ознаками С-клітинної гіперплазії безпосередньо в пухлинних чи перитуморальних ділянках.
3. Відмічено чітку кореляцію між віком хворих і відсотком папілярних карцином з наявністю нейросекреторних С-клітин безпосередньо в тканині пухлин.

## Література

1. Rosai J., Cargangiu M. L., Kellelis R. A. Tumors of the thyroid gland (Atlas of tumor pathology). Washington, 1992. 343 p.

2. Kameda Y., Nishimaki T., Miura M. et al. Mash1 regulates the development of C cells in mouse thyroid glands // *Dev. Dyn.* 2006, 236, N 1, 262-270.
3. Pisarek H., Stępień T., Kubiak R. et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human thyroid tumors: the immunohistochemical and molecular biology (RT-PCR) investigation // *Thyroid Res.* 2009, 2, 111-122.
4. Martín-Lacave I., Rojas F., Bernabé R. et al. Comparative immunohistochemical study of normal, hyperplastic and neoplastic C cells of the rat thyroid gland // *Cell Tissue Res.* 2002, 309, N 3, 361-368.
5. Дерижанова И. С., Сидоренко С. И. С-клетки в злокачественных эпителиальных опухолях щитовидной железы // *Вопросы онкологии.* 1998, 44, № 6, 689-690.
6. Zhai Q. H., Ruebel K., Thompson G. B., Lloyd R. V. Androgen receptor expression in C-cells and in medullary thyroid carcinoma // *Endocrin Pathol.* 2003, 14, N 2, 159-165.
7. Lombardi C. P., Raffaelli M., De Crea C. et al. Video-assisted thyroidectomy: lessons learned after more than one decade // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2009, 29, N 6, 317-320.
8. Volante M. Sporadic C-cell hyperplasia associated with multinodular goiter // *Pathologica.* 2006, 98, N 2, 160-163.
9. Verga U., Ferrero S., Vicentini L. Histopathological and molecular studies in patients with goiter and hypercalcitoninemia: reactive or neoplastic C-cell hyperplasia? // *Endocr. Relat. Cancer.* 2007, 14, 393-403.
10. Gakiopoulou H., Litsiou E., Valaris K. et al. Possible association of CEA expression with oxyphilic change but not with C-cell hyperplasia in Hashimoto's thyroiditis // *Endocr. J.* 2010, 3, 1348-4540.
11. Elisei R., Bottici V., Lucetti F. et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 163-168.
12. Arighi E., Borrello M.G., Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005, 16, 441-467.
13. Milone F., Ramundo V., Chiofalo M. G. Predictive value of pentagastrin test for preoperative differential diagnosis between C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients with moderately elevated basal calcitonin levels // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010, 73, N 1, 85-88.
14. Богданова Т. И., Козырицкий В. Г., Тронько Н. Д. Патология щитовидной железы у детей (атлас). К.: «Чернобыльинформ», 2000. 159 с.
15. Воскобойник Л. Г., Богданова Т. І., Зурнаджи Л. Ю. та ін. Наявність С-клітин у папілярних карциномах щитовидної залози дітей з різних регіонів України, що народилися до і після Чорнобильської катастрофи // *Онкологія.* 2010, 12, № 1, 98-102.
16. Vantyghem M. C., Pigny P., Leteurtre E. Thyroid carcinomas involving follicular and parafollicular C cells: seventeen cases with characterization of RET oncogenic activation // *Thyroid.* 2004, 14, N 10, 842-847.
17. DeLelis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng Ch. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2004. 320 p.
18. Thomas G. A., Williams E. D., Becker D. V. et al. Thyroid tumor banks // *Science.* 2000, 289, N 29, 2945-2948.
19. Collini P., Mattavelli F., Pellegrinelli A. et al. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: Morphologic subtypes, biologic behavior and prognosis: a clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006, 30, N 11, 1420-1426.
20. Williams E. D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake // *Thyroid.* 2008, 18, N 8, 847- 852.
21. O'Gorman C. S., Hamilton J., Rachmiel M. et al. Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course // *Thyroid.* 2010, 20, N 4, 375-380.

**Наличие С-клеток в послечорнобыльских папиллярных карциномах и фолликулярных аденомах щитовидной железы у пациентов разных возрастных групп**

Л. Г. Воскобойник, Т. И. Богданова, Л. Ю. Зурнаджи, С. В. Бурко

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

С помощью метода иммуногистохимической реакции с антителами к кальцитонину исследовано наличие парафолликулярных нейросекреторных С-клеток в папиллярных карциномах и фолликулярных аденомах щитовидной железы, которые были удалены у пациентов разных возрастных групп – детей, подростков, молодых взрослых. Установлено, что наличие нейросекреторных С-клеток (непосредственно в опухолевой ткани или в перитуморальных участках) было выявлено лишь в неинкапсулированных папиллярных карциномах щитовидной железы, в то время как среди инкапсулированных опухолей (как злокачественных, так и доброкачественных) не было ни одного случая с признаками С-клеточной гиперплазии. Отмечена четкая корреляция между возрастом больных и процентом папиллярных карцином с наличием нейросекреторных С-клеток непосредственно в ткани опухоли. Однако доля папиллярных карцином с наличием таких клеток в перитуморальных участках была приблизительно одинаковой в группах пациентов разного возраста. В отличие от детей, у подростков и взрослых не установлено взаимосвязи между инвазивными особенностями папиллярных карцином и наличием в них С-клеток.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, фолликулярная аденома, папиллярная карцинома, С-клетка, кальцитонин, иммуногистохимическая реакция.

**Presence of C-cells in postchernobyl papillary thyroid carcinomas and follicular thyroid adenomas in patients from different age groups**

L. G. Voskoboynyk, T. I. Bogdanova, L. Yu. Zurnadzy, S. V. Burko

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

Using immunohistochemical reaction with anti-calcitonin antibodies, the authors have investigated the presence of parafollicular neurosecretory C-cells in papillary thyroid carcinomas and follicular thyroid adenomas removed in patients from different age groups – children, adolescents and young adults. It was shown that the presence of neurosecretory C-cells (directly in tumor tissue and peritumoral patterns) was observed only in non-encapsulated papillary thyroid carcinomas, nevertheless among encapsulated tumors (both malignant and benign ones) there was not a single case with signs of C-cells' hyperplasia. It was established a linear correlation between the age of patients and the percentage of papillary thyroid carcinomas with the presence of neurosecretory C-cells directly in tumor tissue. Nevertheless, the frequency of papillary thyroid carcinomas with the presence of such cells in peritumoral areas was similar in groups of patients of different age. Unlike children in adolescents and adults no correlation between invasive characteristics of papillary thyroid carcinomas and the presence the C-cells was established.

**Key words:** thyroid, follicular thyroid adenoma, papillary thyroid carcinoma, C-cell, calcitonin, immunohistochemical reaction.

(Надійшла 20.09.2010)

## ВЛИЯНИЕ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА ГИПОФИЗА НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

О. О. Хижняк<sup>1,2</sup>, М. Р. Микитюк<sup>1,2</sup>, Т. Н. Сулима<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, 61070, Украина

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины, г. Харьков, 61070, Украина

Обследовано 46 больных с активной акромегалией (33 пациента с сомато- и 13 – с соматомаммотропиномой), средний возраст больных составил 50,79±11,33 лет. Изучалось влияние соматотропного гормона гипофиза (СТГ) на объем щитовидной железы (ЩЖ) и ее гормональную функцию. Уровень СТГ предопределял 19 % вариабельности объема ЩЖ. Наблюдались незначительные перестройки спектра тиреоидных гормонов, обусловленные функционированием механизмов саморегуляции тиреоидной оси.

**Ключевые слова:** акромегалия, щитовидная железа, соматотропный гормон, тиреоидные гормоны, объем щитовидной железы, дейодирование.

Патологию щитовидной железы (ЩЖ) диагностируют у 22-24 % больных акромегалией [1, 2]. Среди возможных патогенетических механизмов формирования зоба в условиях хронической гиперпродукции соматотропного гормона (СТГ) у этой группы больных рассматриваются аутокринная продукция ростовых факторов, в частности, инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1), стимуляция ангиогенеза, а также конститутивная активация аденилатциклазы, обусловленная мутациями  $\alpha$ -субъединицы G-белка [3]. Результатом этих процессов может являться пролиферация и гиперплазия тиреоцитов. Мутации субъединиц сопрягающих G-белков способны также стимулировать или ингибировать продукцию тиреоидных гормонов ЩЖ [4]. Однако, развитие патологии ЩЖ у больных акромегалией нельзя объяснить только этими эффектами. Продолжает оставаться актуальной предложенная ранее гипотеза стимуляции пролиферации тиреоцитов тиреотропным гормоном (ТТГ) по механизму обратной связи [5]. В частности, взаимодействуя с соответствующими рецепторами клеточной мембраны, ТТГ запускает каскад реакций активации аденилатциклазы, протеинкиназы А и фосфорилирования клеточных белков, приводящих к ускорению синтеза внутриклеточных белков и активации процессов синтеза ДНК [6]. Наряду с этим известно, что чувствительность тиротрофов к действию тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ) регулируется дофамином и соматостатином, которые могут тормозить секрецию ТТГ в ответ на изменение уровня тиреоидных гормонов [7]. В свою очередь, секреция ТТГ и реакция тиротрофов на действие ТРГ модулируется СТГ.

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вул. Померки, 27, м. Харків, 61070, Україна.

Целью настоящего исследования было изучение влияния СТГ на объем и функцию ЩЖ у больных акромегалией.

## Материалы и методы

Обследовано 46 больных с активной формой акромегалии, диагностированной с учетом клинической симптоматики, а также результатов исследования уровней СТГ натощак (СТГ >2,5 нг/мл) и на 120-й мин орального теста толерантности к глюкозе (СТГ >1 нг/мл), а также ИРФ-1 (выше нормы для данного возраста и пола) в сыворотке крови [8]. Средний возраст обследованных составил  $50,79 \pm 11,33$  лет. Акромегалия была диагностирована впервые у 4 пациентов. С учетом гормональной активности аденомы гипофиза обследованные пациенты были разделены на две подгруппы: с соматотропиномой (n=33) и с соматомаммотропиномой (n=13). Группу сравнения, репрезентативную по полу и возрасту, составили 34 здоровых лица.

Размеры ЩЖ определяли на ультразвуковом комплексе «Aloka SSD-1100» (Япония) с использованием линейного датчика 7,5 МГц, объем ЩЖ рассчитывали по формуле J. Brunn [9]. Для сравнительной оценки объёма ЩЖ использовали показатели объема ЩЖ (медиана) у здоровых лиц с учетом возраста и пола [10].

Отбор крови для гормонального исследования производили натощак из локтевой вены, не менее чем после 8-часового голодания. Уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Для определения ТТГ, свободного тироксина ( $T_{4cb}$ ), общего тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ) использовали наборы ЗАО «Алкор Био» (ПФ), свободного трийодтиронина ( $T_{3cb}$ ) – фирмы «ELISA» (Германия). Для определения уровня СТГ в сыворотке крови использовали набор реагентов фирмы «ELISA» (Германия).

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statgraphics Plus for Windows 3.0 («Manugistic Inc.», США). Для сравнения нескольких групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. Результаты представлены в виде  $M \pm SE$ , где M – среднее, SE – стандартная ошибка. Оценку характера и степени влияния СТГ на объем ЩЖ и продукцию тиреоидных гормонов проводили с помощью регрессионного анализа. Результаты представлены в виде уравнений аппроксимации и графиков кривых взаимосвязи зависимых и независимых переменных [11].

## Результаты и их обсуждение

Структурные изменения ЩЖ были обнаружены у 68 % больных акромегалией. Представляло интерес выяснить роль СТГ в изменении объема и структуры ЩЖ.

На первом этапе работы изучалось возможное влияние повышенного уровня СТГ на объем ЩЖ. Следует отметить, что уровень СТГ в сыворотке крови у больных акромегалией как в группе с сомато-, так и в группе с соматомаммотропиномой был достоверно выше, чем в группе сравнения ( $22,84 \pm 2,9$ ;  $26,32 \pm 4,41$  и  $0,9 \pm 3,55$  нг/мл, соответственно,  $P=0,0001$ ).

Регрессионный анализ показал, что объем ЩЖ статистически значимо зависит от уровня СТГ ( $r=0,53$ ;  $P=0,0004$ ). Эта зависимость имеет нелинейный характер и описывается двойной реципрокной моделью. Уравнение аппроксимации приводится в формуле (1):

$$\text{Объем ЩЖ} \approx 1 / (0,05 + 0,08 / \text{СТГ}) \quad (1)$$

Из графика на рис. 1, построенного по этому уравнению, следует, что в диапазоне значений СТГ от 0,4 до 20 нг/мл темпы увеличения объема ЩЖ гораздо выше, чем при уровнях, превышающих 20 нг/мл. Такой характер влияния гормона роста на объем ЩЖ можно объяснить существовани-

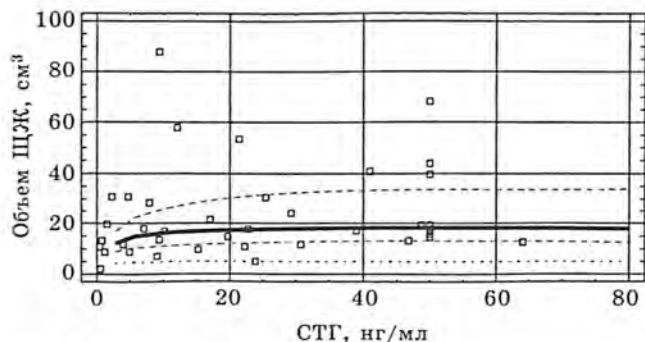


Рис. 1. Кривая зависимости объема ЩЖ от уровня СТГ у больных акромегалией.

деляет 24% вариабельности ( $R^2 = 24\%$ ) объема ЩЖ. Поскольку увеличение объема ЩЖ сочеталось с качественными изменениями структуры железы, нами была также проанализирована возможная зависимость характера структурных изменений, диагностированных при ультразвуковом исследовании (УЗИ), от уровня гиперпродукции СТГ (табл. 1).

Как следует из табл. 1, у пациентов с соматотропиномой, имеющих диффузный зоб, уровень СТГ был статистически достоверно выше по сравнению с пациентами, не имевшими структурных изменений ЩЖ. Эти факты указывают на то, что гиперпродукция СТГ является причиной гиперпластических процессов в ЩЖ у больных акромегалией.

Далее представляло интерес выяснить влияет ли уровень гиперпродукции СТГ у больных акромегалией на функциональное состояние ЩЖ (гипо- и эутиреоз). Результаты дисперсионного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 1. Уровень СТГ(нг/мл) при различной патологии ЩЖ

Тип патологии ЩЖ	В целом по выборке		Соматотропинома		Соматомаммотропинома	
	n	M±SE	n	M±SE	n	M±SE
Без патологии	14	10,75±6,39	8	8,42±8,10	6	14,60±10,8
Диффузный зоб	13	35,04±5,00**	10	35,64±5,72**	3	33,02±10,85
Смешанный зоб	10	25,12±5,71*	6	23,9±7,38	4	26,92±9,40
Аутоиммунный тиреоидит	1	13,50	—	—	1	13,5
Одно- и многоузловой зоб	8	20,39±6,39	7	16,20±6,83	1	50,00

Примечание: \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$  по сравнению с пациентами без структурной патологии.

Таблица 2. Уровень СТГ (нг/мл) у больных акромегалией с гипо- и эутиреозом

Функциональное состояние ЩЖ	В целом по выборке		Соматотропинома		Соматомаммотропинома	
	n	M±SE	n	M±SE	n	M±SE
Эутиреоз	31	27,8±3,54	23	25,6±4,42	8	34,1±5,67
Гипотиреоз	15	14,7±5,41*	9	15,9±7,67	6	12,86±6,7**

Примечание: \* –  $P = 0,05$ , \*\* –  $P = 0,03$  по сравнению с соответствующими группами больных с эутиреозом.

ем нелинейной зависимостю уровня ИРФ-1 от СТГ, имеющей логарифмический характер [12]. Поэтому максимальный подъем уровня ИРФ-1, активного стимулятора клеточной пролиферации и дифференцировки, достигается при уровне СТГ 20 нг/мл, а дальнейшее его повышение практически не влияет на концентрацию ИРФ-1 в крови.

В целом по всей выборке, уровень СТГ предопределяет

Высокий уровень СТГ не является причиной развития гипофункции ЩЖ. Исключив из общей выборки пациентов со вторичным гипотиреозом ( $n=12$ ), развившимся после нейрохирургического лечения аденомы гипофиза, нам удалось получить более простую для интерпретации зависимость, в которой объем ЩЖ на  $R^2=19,7\%$  зависел от уровня СТГ (рис. 2).

На основании результатов этого анализа мы пришли к следующему заключению: повышение уровня СТГ у больных с акромегалией может приводить к увеличению объема ЩЖ. Однако это не связано непосредственно с функциональными изменениями железы, в частности, с развитием гипотиреоза. Таким образом, у больных акромегалией с эутиреозом среди возможных патогенетических механизмов развития зоба можно исключить стимуляцию ТТГ по механизму обратной связи [3].

После исключения из анализа пациентов, находившихся на заместительной терапии препаратами L-тироксина (L-тироксин, Эутирокс), было проведено исследование особенностей спектра тиреоидных гормонов в рамках интактных механизмов саморегуляции тиреоидной системы. Для выяснения возможных влияний повышенного уровня СТГ на перестройку продукции тиреоидных гормонов был проанализирован тиреоидный статус больных акромегалией (табл. 3).

Как следует из табл. 3, у больных с соматотропиномой уровень  $T_4$  был выше, чем в группе сравнения, тогда как остальные показатели тиреоидного спектра не отличались от нормы. У больных с соматомаммотропиномой имело место снижение уровней  $T_{4св.}$  и  $T_{3св.}$  по сравнению с контролем. Не исключено, что различия в направленности перестроек продукции тиреоидных гормонов связаны со спецификой гормонального фона, создаваемого этими опухолями.

Поскольку свободные фракции тиреоидных гормонов в большей степени определяют метаболический статус организма, нами была проанализирована взаимосвязь между  $T_{4св.}$  и  $T_{3св.}$  и уровнем СТГ. Влияние СТГ на продукцию  $T_{4св.}$  описы-

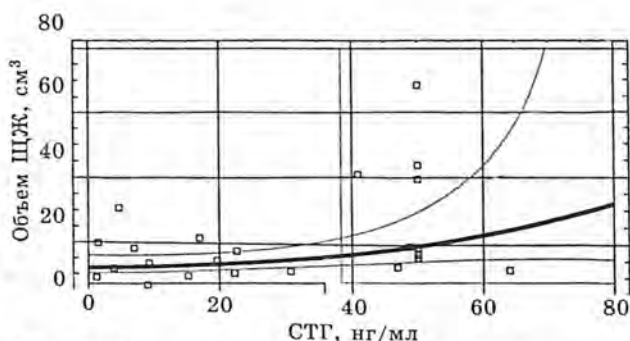


Рис. 2. Кривая зависимости объема ЩЖ от уровня СТГ у больных акромегалией с эутиреозом.

Таблица 3. Показатели тиреоидного статуса у больных акромегалией с эутиреозом

Гормоны ЩЖ	Группа сравнения ( $n=34$ )	Соматотропинома ( $n=23$ )	Сомато- маммотропинома ( $n=8$ )
	$M \pm SE$	$M \pm SE$	$M \pm SE$
ТТГ, мкМЕ/мл	$1,69 \pm 0,12$	$0,98 \pm 0,15$	$0,91 \pm 0,27$
$T_4$ , нмоль/л	$88,00 \pm 16,9$	$130,7 \pm 7,65^{**}$	$111,5 \pm 12,9$
$T_3$ , нмоль/л	$1,52 \pm 1,27$	$2,97 \pm 0,8$	$2,15 \pm 1,35$
$T_{4св.}$ , пмоль/л	$15,36 \pm 0,63$	$13,9 \pm 0,7$	$12,00 \pm 1,31^*$
$T_{3св.}$ , пг/мл	$2,57 \pm 0,14$	$2,39 \pm 0,15$	$1,83 \pm 0,28^*$

Примечание: \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$  по сравнению с показателями группы сравнения.

вается мультипликативной регрессионной моделью ( $r=0,36$ ;  $P=0,002$ ) и аппроксимируется уравнением (2):

$$T_{4\text{св.}} \approx 6,48 \times \text{СТГ}^{0,21} \quad (2)$$

Графически влияние СТГ на продукцию  $T_{4\text{св.}}$  представлено на рис. 3.

Влияние СТГ на уровень  $T_{3\text{св.}}$  описывается моделью двойной реципрокной регрессии ( $r=0,34$ ;  $P=0,04$ ) и аппроксимируется уравнением (3):

$$T_{3\text{св.}} \approx 1 / (0,53 + 0,95/\text{СТГ}) \quad (3)$$

Графически эта зависимость представлена на рис. 4.

Как следует из графиков на рис. 3 и 4, темпы роста  $T_{4\text{св.}}$  и  $T_{3\text{св.}}$  не совпадают и зависят от уровня СТГ. Это может указывать на возможное влияние дополнительных факторов, входящих в систему саморегуляции тиреоидной оси. Следует отметить, что вариабельность уровня СТГ незначительно влияет на дисперсию значений  $T_{4\text{св.}}$  и  $T_{3\text{св.}}$  ( $R^2 T_{4\text{св.}}=14,8\%$ ;  $R^2 T_{3\text{св.}}=11\%$ , соответственно). На основании этого можно сделать заключение о незначительности влияния повышенного уровня СТГ на функциональное состояние тиреоидной системы. Возможно, это происходит путем активации механизмов саморегуляции тиреоидной системы, направленных на минимизацию последствий хронической гиперпродукции СТГ.

Известно, что белки плазмы (тироксинсвязывающий глобулин, транстиретин, альбумин), выполняя буферную функцию, связывают тиреоидные гормоны и защищают, таким образом, ткани от избыточного неконтролируемого их поступления [3]. В свою очередь, ткани-мишени самостоятельно, в соответствии со своими функциональными потребностями, захватывают тиреоидные гормоны из общего постоянно возобновляемого депо. Наряду с этим, регуляцию интенсивности периферического дейодирования в тка-

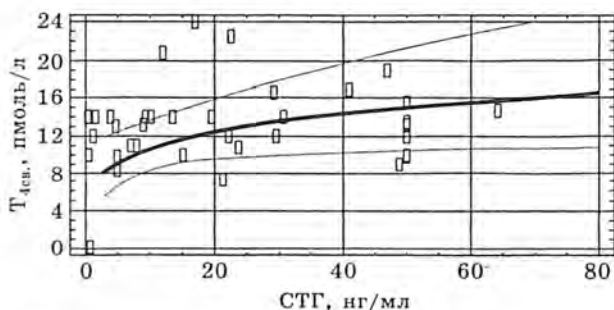


Рис. 3. Кривая зависимости уровня  $T_{4\text{св.}}$  от уровня СТГ у больных акромегалией.

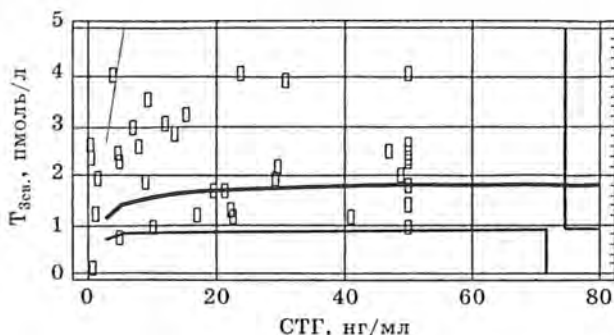


Рис. 4. Кривая зависимости уровня  $T_{3\text{св.}}$  от уровня СТГ у больных акромегалией.

нях можно рассматривать как один из механизмов контроля избыточности анаболических и неопластических процессов в тканях в условиях гиперпродукции СТГ. Для уточнения этого предположения нами была проанализирована взаимосвязь индекса  $T_3/T_4$  с уровнем СТГ у больных акромегалией. Было обнаружено ингибирующее влияние СТГ на интенсивность процессов периферической конверсии  $T_4$  в  $T_3$  ( $r=-0,32$ ;  $P=0,05$ ).

Таким образом, у больных акромегалией с эутиреозом структурные изменения ЩЖ не сопровождаются выраженными функциональными изменениями спектра тиреоидных гормонов и ТТГ. Это может свидетельствовать об эффективности процессов саморегуляции тиреоидной оси при развитии патологических процессов в других гормональных звеньях эндокринной системы.

## Выводы

1. Увеличение объема и развитие диффузной патологии ЩЖ у больных акромегалией связаны с высоким уровнем СТГ. У больных акромегалией с эутиреозом развитие зоба не опосредовано гипофизарным звеном регуляции тиреоидной оси.

2. Гиперпродукция СТГ не является первичной причиной функциональной патологии ЩЖ у больных акромегалией.

3. У больных с сомато- и соматомаммотропиновой уровни ТТГ, а также  $T_{4\text{св.}}$  и  $T_{3\text{св.}}$ , не превышают контрольных значений и регулируются избирательностью периферического дейодирования.

4. Механизмы саморегуляции тиреоидной оси могут существенно замедлять темпы гиперпластических процессов в ЩЖ у больных акромегалией.

## Литература

1. Vex M., Abs R., T'Sjoen G. et al. AcroBel – the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects // *Eur. J. Endocrinol.* 2007, 157, 399-409.
2. Mestron A., Webb S., Astorga R. et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) // *Eur. J. Endocrinol.* 2004, 151, N 4, 439-446.
3. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. А. И. Кубарко и S. Yamashita. Минск-Нагасаки, 1998, 61-103.
4. Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // *Пробл. эндокринолог. патол.* 2001, 47, № 5, 3-12.
5. Wuster C., Steger G., Schmelzle A. et al. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly // *Horm. Metab. Res.* 1991, N 23, 131-134.
6. Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш., Труфанов Г. Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Элби-СПб., 2010, 98-142.
7. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2006, 96-99.
8. Giustina A., Barkan A., Casanueva F. F., Cavagnini F. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000, 85, N 2, 526-529.
9. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound // *Dtsch. Med. Wschr.* 1981, 106, 1338.
10. Эпштейн Е. В., Матящук С. И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-руководство. К.: КВИЦ, 2004, 78.
11. Freedman D. A. *Statistical models: Theory and practice.* Cambridge: Cambridge University Press, 2005. 414 p.
12. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: Изд-во «ИндексПринт», 1998, 25-28.

**Вплив соматотропного гормону гіпофіза на структуру і функцію щитоподібної залози у хворих на акромегалію**

О. О. Хижняк<sup>1,2</sup>, М. Р. Микитюк<sup>1,2</sup>, Т. Н. Сулима<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології

ім. В. Я. Данилевського НАМН України» м. Харків, 61070, Україна

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, 61000, Україна

Обстежено 46 хворих на активну акромегалію (33 пацієнти з сомато- і 13 – з соматомамотропіною), середній вік хворих становив  $50,79 \pm 11,33$  років. Вивчали вплив соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) на об'єм щитоподібної залози (ЩЗ) і її гормональну функцію. Рівень СТГ визначав 19 % варіабельності об'єму ЩЗ. Спостерігалась незначна перебудова спектру тиреоїдних гормонів, яка була обумовлена функціонуванням механізмів саморегуляції тиреоїдної вісі.

**Ключові слова:** акромегалія, щитоподібна залоза, соматотропний гормон, тиреоїдні гормони, об'єм щитоподібної залози, дейодування.

**Growth hormone effects on thyroid gland structure and function in patients with acromegaly**

O.O. Khyzhnyak<sup>1,2</sup>, M. R. Mykytyuk<sup>1,2</sup>, T.N.Sulima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution «Institute for Endocrine Pathology Problems

Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kharkiv, 61070, Ukraine

<sup>2</sup>Academy for Postgraduate Medical Education, Kharkiv, 61000, Ukraine

46 patients with active form of acromegaly (33 cases of somatotropinoma, 13 cases of somatomammotropinoma), aged  $50,79 \pm 11,33$  years, were under investigation. A study of growth hormone (GH) effects on thyroid gland (TG) volume and function was carried out. It was revealed that GH predetermined up to 19 % of TG volume variance. It was found out minor changes in thyroid hormones due to mechanisms of autoregulation in thyroid axis.

**Key words:** acromegaly, thyroid gland, growth hormone, thyroid hormones, thyroid gland volume, deiodination.

(Надійшла 5.07.2010)

## МІКРОАЛЬБУМІНУРІЯ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ХІРУРГІЇ ЕНДОКРИННИХ ЗАЛОЗ

О. С. Коляса, П. П. Зінч, А. Є. Коваленко\*,  
Л. А. Кузьмінська, О. Г. Коллюх

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

Мікроальбумінурія (МАУ) є маркером генералізованої ендотеліальної дисфункції та предиктором розвитку серцево-судинних захворювань – інфаркту міокарда і мозкового інсульту. Дослідження вмісту альбуміну в добовій сечі здійснено імунотурбідиметричним методом у пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні ендокринної хірургії з приводу захворювань щитовидної залози, паращитовидних залоз, патології гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Встановлено, що виявлення МАУ у хворих, яким планується проведення оперативних втручань на залозах внутрішньої секреції, дозволяє оцінити ризик розвитку гострих серцево-судинних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді. Профілактичне застосування ангіопротекторів, антикоагулянтів, кардіометаболічної терапії є обов'язковою складовою тактики ведення цієї групи хворих на передопераційному етапі з метою запобігання серцево-судинних катастроф.

**Ключові слова:** мікроальбумінурія, фактор кардіоваскулярного ризику, ендокринна хірургія.

Численні експериментальні, клінічні та епідеміологічні дослідження вказують на те, що мікроальбумінурія (МАУ), тобто вміст альбуміну в сечі в межах від 30 до 300 мг/добу, є одним з найважливіших ранніх маркерів ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичного ураження судин. МАУ виникає внаслідок підвищеної втрати альбуміну із плазми крові через ендотелій і є чітким маркером розвитку системної ендотеліальної дисфункції, характерної для ранніх стадій розвитку атеросклерозу і безпосередньо пов'язаної з підвищенням ризику виникнення серцево-судинних і цереброваскулярних подій, а також смерті від них [1-3]. Збільшення екскреції альбуміну із сечею обумовлено порушенням функції гломерулярних ендотеліоцитів.

Найбільш значущими патологіями, за наявності яких визначається підвищення екскреції білка із сечею, є артеріальна гіпертензія і цукровий діабет, які, як відомо, нерідко супроводжуються ураженням нирок. Відповідно до результатів міжнародного дослідження і-SEARCH (2007), у якому брали участь близько 22 тис хворих з 1750 центрів, МАУ виявлена в переважній більшості пацієнтів з діагнозом «артеріальна гіпертензія» (53-71 %), при цьому найвищі рівні екскреції білка із сечею реєструвалися при неконтрольованій артеріальній гіпертензії [2, 4]. Крім того, у таких хворих виявляється виразніше пошкодження інших органів-мішеней. Так,

\*Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: ae@kovalenko.co.ua.

частота гіпертрофії лівого шлуночка може досягати 55 %, гіпертонічної ретинопатії – 69 %. Навіть помірне підвищення екскреції альбуміну із сечею передвіщає ймовірність діагностування гіпертрофії лівого шлуночка більш ніж в 1,5 рази [4, 5].

Як вже зазначалось, МАУ виявляється у більшості хворих на цукровий діабет: за даними різних дослідників, у 10-40 % хворих на цукровий діабет 1 типу, і у 15-40 % – 2 типу [4, 6].

Доведено також, що МАУ асоціюється з низкою інших факторів ризику – ожирінням (здебільшого, центрального типу), палінням, синдромом інсулінорезистентності, дисфункцією лівого шлуночка, підвищеним рівнем С-реактивного протеїну, дисліпідемією. З факторів ризику, що не модифікуються, слід зазначити літній вік і належність до чоловічої статі.

Сьогодні широко обговорюється питання доцільності проведення скринінгу на наявність МАУ серед населення, оскільки її частота в загальній популяції і в окремих категоріях хворих остаточно невідома. За деякими даними, поширеність МАУ в загальній популяції коливається від 5 до 15 % [1, 4]. Виявлення підвищеного рівня екскреції білка із сечею у здорової людини дає можливість передбачити і попередити ураження судин атеросклеротичним процесом, а також окреслити певні групи ризику серед обстежуваних осіб [1, 5, 6]. Отже, скринінг на наявність МАУ є виправданим і необхідним методом дослідження як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах, оскільки він дозволяє виявити патологічний процес на початкових етапах його розвитку і дає можливість вчасно призначити відповідне лікування.

Встановлено, що вірогідність виявлення МАУ зростає із тривалістю хвороби, її тяжкістю, наявністю інших факторів ризику та асоційованих захворювань і їх ускладнень. Як відомо, артеріальна гіпертензія, атеросклеротичне ураження судин, ангіопатії різного генезу досить часто зустрічаються серед пацієнтів ендокринологічного профілю, що потребують хірургічного лікування. Вочевидь, раннє виявлення МАУ серед хворих цієї групи дозволить не лише діагностувати патологію органів-мішеней і визначити прогноз захворювання, але й попередити розвиток серцево-судинних ускладнень при проведенні хірургічних втручань, тобто обґрунтує необхідність профілактичних заходів.

Отже, метою дослідження було проведення скринінгу на наявність МАУ у пацієнтів з патологією залоз внутрішньої секреції, для визначення групи осіб з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень у післяопераційному періоді.

## Матеріали і методи

Проведено визначення вмісту альбуміну в добовій сечі у 94 пацієнтів віком від 21 до 87 років (58 жінок і 36 чоловіків), які перебували на лікуванні у відділенні ендокринної хірургії Інституту ендокринології та обміну речовин. У обстежуваних діагностовані захворювання щитовидної залози (вузлові форми зоба, дифузний токсичний зоб, карциноми щитовидної залози), паращитовидних залоз (первинний гіперпаратироз), гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (хвороба Іценка-Кушинга, пухлини надниркових залоз).

Всім хворим проведено оперативні втручання. Вивчався ризик розвитку серцево-судинних ускладнень в післяопераційному періоді у хворих в залежності від наявності або відсутності МАУ.

Вміст альбуміну визначався в сечі, зібраній протягом 24 годин, у зв'язку з тим, що його екскреція коливається протягом доби в широких межах. Забір сечі проводився наступним чином: перша ранкова порція видалялася, всі наступні, виділені

протягом дня, ночі й ранкова порція наступного дня збиралися в одну ємність, що зберігалася при температурі від 4 до 8°C протягом усього часу збору.

Для кількісного визначення рівня екскреції альбуміну із сечею використовувався імунотурбідиметричний метод з використанням латексу.

Визначення проводилося в кінетичному варіанті на біохімічному аналізаторі BTS-330. Принцип методу полягає у тому, що альбумін сечі викликає аглютинацію часточок латексу, вкритих антитілами до альбуміну людини. Ступінь аглютинації часточок пропорційний концентрації альбуміну.

Для дослідження використовувалась суспензія латексних часточок, вкритих антитілами до альбуміну людини, в 0,1 М гліциновому буфері, рН 10,0, що містив 0,95 г/л азиду натрію, і стандарт людського альбуміну 6CR 470 (Інститут референтних матеріалів і вимірів, 1RWM). Межа чутливості методу – 0,9 мг/л, межа лінійності – 130 мг/л.

У здорових осіб екскреція білків із сечею становить менше 150 мг/дл, а альбумінів - менше 30 мг/дл (нормоальбумінурія). Мікроальбумінурією вважається діапазон концентрацій альбумінів від 30 до 299 мг/добу, що не визначається звичайними методами. Якщо вміст альбумінів у добовій сечі перевищує або дорівнює 300 мг/добу, це свідчить про наявність протеїнурії.

## Результати і їх обговорення

У 31 із 94, тобто у 32,9 %, обстежених у доопераційному періоді хворих було виявлено МАУ. Хворі були розділені на дві групи. Перша, контрольна, включала осіб з неускладненим перебігом основного захворювання. Другу групу складали хворі з важким перебігом основного захворювання, супутніми патологіями інших органів, що підвищували ризик розвитку серцево-судинних катастроф. Так, за наявності таких супутніх соматичних захворювань, як ішемічна хвороба серця, миготлива аритмія, гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет, МАУ зустрічалася на 86 % і 74 % частіше, ніж при неускладнених формах вузлового зоба і карциноми щитовидної залози, відповідно (табл. 1).

Таблиця 1. Рівень альбумінів у добовій сечі пацієнтів, що перебували на лікуванні у відділенні ендокринної хірургії

Захворювання	Рівень альбумінурії, мг/добу	
	Неускладнений перебіг основного захворювання	Ускладнений перебіг основного захворювання і наявність супутніх захворювань
Вузлові форми зоба	8,9±1,11 (n=25)	61,87±12,16* (n=9)
Високодиференційовані карциноми щитовидної залози	13,84±2,42 (n=7)	53,78±10,93* (n=6)
Первинний гіперпаратироз	15,0±2,9 (n=5)	61,24±16,33* (n=5)
Дифузний токсичний зоб	13,39±1,76 (n=12)	39,78±7,62* (n=3)
Пухлини надниркових залоз	14,12±2,34 (n=14)	37,71±3,37* (n=8)

Примітка: \* – вірогідно в порівнянні з групою пацієнтів з неускладненим перебігом основного захворювання, з приводу якого проводилось оперативне втручання (P≤0,05).

Вміст альбумінів у добовій сечі хворих з ускладненим протіканням дифузного токсичного зоба, а саме з наявністю тиротоксичного серця, тиротоксичної енцефалооптальмопатії, пароксизмальної фібриляції передсердь, був на 66 % вищим порівняно з контрольною групою.

Порівняльний аналіз вмісту альбумінів у добовій сечі хворих з гормональноактивними (альдостероми, кортикостероми, феохромоцитоми) і гормонально неактивними пухлинами надниркових залоз показав, що за наявності метаболічної кардіоміопатії, гіпертонічної хвороби, симпато-адреналових кризів, ішемічної хвороби серця, стероїдного діабету МАУ була вірогідно частішою на 63 %.

У 5 з 10 обстежених з пухлинами прищитоподібних залоз та первинним гіперпаратирозом хворих із супутньою патологією (сечокам'яною хворобою, розвитком хронічної ниркової недостатності, метаболічної кардіоміопатії, артеріальною гіпертензією) МАУ зустрічалась на 76 % частіше, ніж в осіб з неускладненими формами перебігу основного захворювання.

Проведено оцінку розвитку ускладнень, що виникають з боку серцево-судинної системи у ранньому післяопераційному періоді і проявляються, за даними електрокардіографії, у вигляді розвитку ішемічних змін міокарда. Знайдено значно вищий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у групі хворих, у яких перед операцією виявлена МАУ – в 11 випадках із 31 (35,5 %), в порівнянні з групою хворих з відсутністю МАУ – у 2 випадках із 63 (3,2 %).

Таким чином, проведені дослідження і дані літератури дозволили сформулювати клінічну інтерпретацію виявлення МАУ у пацієнтів хірургічного профілю із захворюваннями залоз внутрішньої секреції (табл. 2). Дослідження вмісту альбумінів у сечі хворих, яким планується проведення оперативних втручань на залозах внутрішньої секреції, дозволяє оцінити ризик розвитку гострих серцево-судинних ускладнень в ранньому післяопераційному періоді. Профілактичне застосування ангіопротекторів, антикоагулянтів, кардіотропної терапії (аспекард, фраксипарин, клексан) в ранньому післяопераційному періоді дозволить знизити частоту розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів хірургічного профілю.

Таблиця 2. Інтерпретація мікроальбумінурії

Категорія обстежуваних	Інтерпретація мікроальбумінурії
Хворі на цукровий діабет	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ознака потенційно оборотної (III) стадії дрифтер нефропатії</li> <li>• Маркер високого ризику серцево-судинних ускладнень</li> <li>• Відображає локально-ниркову (і, як правило, генералізовану) дисфункцію ендотелію</li> </ul>
Хворі з артеріальною гіпертензією	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ознака гіпертонічного нефроангіосклерозу</li> <li>• Маркер високого ризику серцево-судинних ускладнень, у тому числі, фатальних</li> <li>• Відображає генералізовану дисфункцію ендотелію</li> </ul>
Хворі із серцево-судинними ускладненнями	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Маркер високого ризику смерті</li> <li>• Ознака ймовірності рецидиву</li> </ul>
Загальна популяція	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відображає генералізовану дисфункцію ендотелію</li> <li>• Маркер високого ризику серцево-судинних ускладнень, у тому числі, фатальних</li> <li>• Маркер високого ризику смерті з будь-якої причини</li> <li>• Рання ознака ураження нирок у хворих з ожирінням без порушень вуглеводного обміну</li> </ul>

## Висновки

1. У 32,9 % хворих хірургічного профілю із захворюваннями залоз внутрішньої секреції виявляється мікроальбумінурія, що відображає початкові стадії змін мікросудинного русла (атеросклеротичне ураження, генералізована дисфункція ендотелію).

2. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді в групі пацієнтів з мікроальбумінурією в 11 разів вищий, ніж в групі хворих, у яких мікроальбумінурія не виявлена.

3. Виявлення мікроальбумінурії в період підготовки хворих до оперативного лікування на залозах внутрішньої секреції дозволяє визначити групу високого ризику і вчасно провести медикаментозну профілактику розвитку серцево-судинних ускладнень.

## Література

1. Преображенский Д. В., Маренич А. В., Романова Н. Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значения // Рус. кардиол. ж. 2000, № 3, 25-34.
2. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice // Int. J. Clin. Pract. 2008, 62, N 1, 97-108.
3. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk // Am. J. Hypertension. 2004, 17, 986-993.
4. Schwab S. J., Dunn F. L., Feinglos M. N. Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis // Diabetes Care. 1992, 15, 1381-1384.
5. Agewall S., Wikstrand J., Ljungman S. et al. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus // Amer. J. Cardiol. 1997, 80, N 2, 164-169.
6. Haffner S. M., Stem M. P., Gruber K. K. et al. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? // Arteriosclerosis. 1990, 727-731.

### Микроальбуминурия как прогностический критерий сердечно-сосудистых осложнений в хирургии эндокринных желез

О. С. Коляса, П. П. Зиньч, А. Е. Коваленко\*,  
Л. А. Кузьминская, О. Г. Коллюх

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

Микроальбуминурия (МАУ) является маркером генерализованной эндотелиальной дисфункции и предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Исследование содержания альбуминов в суточной моче проведено иммунотурбидиметрическим методом у пациентов, находившихся на лечении в отделении эндокринной хирургии по поводу заболеваний щитовидной железы, паращитовидных желез, патологии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Обнаружено, что выявление МАУ у больных, которым планируется проведение оперативных вмешательств на железах внутренней секреции, позволяет оценить риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде. Профилактическое применение ангиопротекторов, антикоагулянтов, кардиометаболической терапии является обязательной составляющей тактики ведения этой группы больных на передоперационном этапе с целью предупреждения сердечно-сосудистых катастроф.

**Ключові слова:** мікроальбумінурія, фактор кардіоваскулярного ризику, ендокринна хірургія.

**Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular complications  
in endocrine surgery**

O. S. Kolyasa, P. P. Zynych, A. Ye. Kovalenko\*, L. A. Kuzminska, O. G. Kollyuch  
*State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology  
and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine*

Microalbuminuria is a marker of generalized endothelial dysfunction and a predictor of development of cardiovascular diseases: myocardial infarction and stroke. Assessment of microalbuminuria has been carried out by immunoturbidimetry method in 24-hour urine of patients who received treatment at the Department of Endocrine Surgery for thyroid, parathyroid disorders, pathology of hypothalamo-pituitary-adrenal system. It has been established that detection of microalbuminuria in patients referred for endocrine surgery allows assessing the risk of development of acute cardiovascular complications in early postoperative period. Prophylactic use of angioprotectors, anticoagulants, cardiometabolic therapy is a compulsory component of the management tactics in this group of patients at a preoperative stage in order to avoid cardiovascular accidents.

**Key words:** microalbuminuria, factor of cardiovascular risk, endocrine surgery

(Надійшла 7.07.2010)

## УРОДЖЕНИЙ ГІПОТИРОЗ. ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ (Огляд літератури)

О. В. Большова\*, О. Я. Самсон, В. А. Музь

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

В огляді висвітлені сучасні погляди на питання етіопатогенезу уродженого гіпотирозу і роль йододефіциту у виникненні цієї патології, описана клінічна картина захворювання та методи ранньої діагностики, викладені основні принципи скринінгу хворих на наявність УГ. Також наведені оптимальні схеми замісної терапії тироїдними гормонами і методи оцінки ефективності лікування.

**Ключові слова:** уроджений гіпотироз, тироїдні гормони, постнатальний скринінг.

Гіпотироз – синдром, що розвивається внаслідок патологічного зниження функціональної активності щитовидної залози (ЩЗ). Розрізняють гіпотироз за рівнем ураження: первинний, що виникає при uszkodженні безпосередньо ЩЗ, вторинний – при порушенні регуляції ЩЗ з боку гіпофіза, третинний – при порушенні гіпоталамічної регуляції тироїдної функції гіпофіза, тканинний (транспортний чи периферичний) – при порушенні резистентності до гормонів ЩЗ або при нефротичному синдромі. Гіпотироз у дітей може бути уродженим і набутим. Розділяють його також за перебігом – транзиторийний, субклінічний і маніфестний, за станом компенсації – компенсований і декомпенсований. Виділяють також ідіопатичний (коли причина захворювання не встановлена) та ятрогенний (внаслідок дії лікарських препаратів) гіпотироз.

Уроджений гіпотироз (УГ) – одне з найбільш розповсюджених захворювань ЩЗ в дитячому віці (трапляється в одного з 3-4 тис. новонароджених). У дівчаток УГ зустрічається в 2,5-3 рази частіше, ніж у хлопчиків. Встановлено, що серед дітей, хворих на УГ, біля 80 % – дівчатка [1]. За іншими даними, співвідношення дівчата/хлопці становить 1,25/0,95 для всіх новонароджених [2]. В Україні щорічно реєструється 60-70 нових випадків захворювання.

У близнюків УГ зустрічається втричі частіше (10,1 на 10 тис., в популяції – 3,2 на 10 тис.), вважають, що фактори ризику оточуючого середовища виступають як тригери при відповідному генетичному фоні [3].

В Мехіко розповсюдженість УГ становить 4,2 на 10 тис. новонароджених [55]. В Китаї з 1985 р. проводиться загальнонаціональна програма зі скринінгу на наявність УГ і фенілкетонурії, причому кількість хворих

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

на УГ зростає кожен рік, особливо в західних регіонах країни. Серед 18,8 млн. новонароджених в період з 1985 до 2007 рр. було виявлено 9198 хворих на УГ (1:2047) [4]. В результаті виконання Національної скринінгової програми, розпочатої в 1994 р., в шпиталі Університету Сан Пауло (Бразилія) виявили за 10 років 76 новонароджених з УГ (1:2595) [5]. В Македонії частота УГ становить 1:2804. Лікування в середньому починається на 13 день життя (5-53 день) [6]. У Німеччині первинний УГ зустрічається у одного з 4 000 новонароджених, причому приблизно в 20 % випадків він викликаний дефектами гормоногенезу [7].

При проведенні скринінгу у федеральному окрузі Хессен (Германія) обстежили 99,1 % дітей, народжених в 1988-1992 рр., і встановили розповсюдженість УГ, що дорівнювала 1:3313. В більшості випадків причиною гіпотирозу був атироз (40 %) і гіпоплазія ЩЗ (24 %), у 8 % – дисгормоногенез і у 5 % – ектопія ЩЗ [8].

Частота УГ в Ірані становить 2 на 1000 новонароджених [9]. В Бразилії, де частота УГ становить 1:4795 [10], ектопія спостерігається в 37 %, дисгормоногенез – в 28 %, агенезія – в 24 %, гіпоплазія – в 10 % та геміагенезія – в 1 % всіх випадків.

### *Етіологія і патогенез*

Найчастішими причинами виникнення УГ є:

1) аномалії розвитку ЩЗ: дисгенезія, агенезія, гіпоплазія, дистопія, ектопія;

2) дисгормоногенез: уроджені ензимопатії, що супроводжуються порушенням біосинтезу тироїдних гормонів; дефект рецепторів до ТТГ;

3) уроджений пангіпопітуїтаризм;

4) тироблокування материнськими антитілами.

На сьогодні відомі такі уроджені порушення гормоногенезу у ЩЗ:

а) неспроможність концентрувати йод;

б) порушення органіфікації йоду (внаслідок дефектів пероксидази або систем, які синтезують  $H_2O_2$ );

в) порушення активності дейодинази йодтирозинів;

г) порушення синтезу або транспорту тироглобуліну.

Дефіцит йоду є однією з найголовніших причин УГ в світі, оскільки йод який знаходиться в ґрунті, воді та повітрі, необхідний для синтезу тироїдних гормонів.

В родинях дітей, хворих на УГ, вірогідно частіше зустрічаються аномалії розвитку ЩЗ, що підтверджує роль генетичних факторів у виникненні дисгенезії і дисгормоногенезу ЩЗ [11].

Знайдено біля двадцяти мутацій генів тироїдної пероксидази (ТРО) і тироглобуліну, що клінічно проявляються наявністю зоба. Відсутність активної ТРО спричиняє зниження захвату йодиду тироцитами, порушення процесів органіфікації йодидів, що, в свою чергу, веде до зниження синтезу тироїдних гормонів. У таких новонароджених рівні ТРО в крові високі, а тироксину ( $T_4$ ) – дуже низькі. Є дані про наявність мутацій гена ТРО, в тому числі, і двох нових мутацій у 8 та 16 екзонах (Q446H і W873X, відповідно), у чотирьох дітей, хворих на УГ із зобом, з двох німецьких родин [12]. Також повідомлялось про наявність нової мутації гена ТРО (R314W) у дівчинки, яка страждала на УГ і мала підвищений рівень тироглобуліну протягом періоду гіпертиротропінемії [13].

Дефект органіфікації йодидів характеризується зниженням здатності щитоподібної залози (ЩЗ) зберігати йодиди, що призводить до гіпотирозу. Частою причиною дефекту органіфікації є мутації ТРО. Усі пацієнти мають первинний гіпотироз, який у 60-70 % випадків супро-

воджується зобом, головним чином, багатовузловим, часто із загродиною локалізацією. У Медичному центрі Ha'Emek Medical Centre (Ізраїль) у пацієнтів з первинним гіпотирозом зоб виявили у 64 % хворих, неврологічні порушення – у 59 %. Нейросенсорна глухота (18 %) спостерігалась при поєднанні двох мутацій ТРО. Позитивний тест з перхлоратом вказував на дефект органіфікації йодидів. В цій групі пацієнтів були виявлені три мутації ТРО: G1567A (G493S) і C1708T (R540X) – у 90 % хворих, а також C965T (S292F). Високий ризик розвитку багатовузлового зоба потребує довготривалого нагляду за хворими з мутаціями ТРО [14].

Тироглобулін (ТГ) – глікопротеїн, який функціонує як матрикс для синтезу тироїдних гормонів. Мутації гена ТГ призводять до виникнення УГ із зобом. Дефекти синтезу ТГ мають велике значення у виникненні важкого дисгормоногенезу ЩЗ, що спричиняє розвиток УГ. У людини виявлено більше 40 мутацій гена ТГ. Вважається, що 38 % дітей і підлітків з помірним або важким дисгормоногенезом ЩЗ, які мешкають на Тайвані, мають дефект ТГ. Виявлено шість нових мутацій гена ТГ у 7 пацієнтів із шести родин (с.1348delT, р.R432X (с.1351C>T), g.IVS3 + 2T>G, с.1712delT, р.Q1765X (с.5350C>T), с.6047delA, причому перші дві з них зустрічаються найчастіше) [15]. Знайдено дві гетерозиготні мутації р.C164Y/р.L234fsX237 і р.R277X/р.A2215D та одну гомозиготну мутацію р.R277X в гені ТГ у дітей з гіпотироїдним зобом [16].

Мутації гена ТГ асоціюються з УГ, раком ЩЗ, автоімунними захворюваннями. Клінічні та лабораторні критерії, що визначають дефект синтезу ТГ, більшою мірою мають відношення до мутацій ТГ, що виникають внаслідок внутрішньоклітинного транспорту ТГ в колоїд, ніж до дефекту синтезу тироїдних гормонів. Деякі вчені вважають, що за наявності достатнього надходження йоду до організму деякі пацієнти з мутаціями гена ТГ спроможні компенсувати порушення гормоногенезу і продукувати тироїдні гормони [17].

Оскільки УГ є фактором ризику розвитку раку ЩЗ та розвитку автоімунних процесів, необхідна молекулярно-генетична діагностика, медико-генетичне консультування, лікування *in utero* для запобігання важких дефектів розвитку ЦНС [18].

Дефекти транспорту йодидів можуть бути пов'язані з дефектами молекули NIS (sodium-iodide symporter). На сьогодні визначено 7 мутацій гена NIS у людини. Новонароджені з мутаціями гена NIS мають зоб, високий рівень ТТГ і низький рівень Т<sub>4</sub>. Італійські вчені з Університету м. Піза обстежили 16-річну дівчинку, якій діагноз УГ був встановлений при неонатальному скринінгу та яка отримувала лікування левотироксином з раннього віку. У віці 14,5 років у дівчинки виник вузловий зоб і був зафіксований високий рівень тироглобуліну (303 нг/мл за норми <50 нг/мл) та дуже низьке поглинання <sup>123</sup>I ЩЗ. Було встановлено, що дівчинка є гомозиготою за новою делецією гена NIS (1206-1211delGTCGGC), що і призвело до виникнення дефекту транспорту йоду [19].

Вчені Болонського Університету (Італія) встановили високу частоту (29 %) мутації гена ТТГ–РГ у дітей і підлітків, які мають субклінічний гіпотироз не автоімунної природи, що не був виявлений при неонатальному скринінгу [20].

Молекулярний аналіз, проведений Tonacchera M. із співавт. серед 35 обстежених, хворих на УГ, показав: наявність мутації гена PAX8 (155G>C; R52P) в одного хворого; гетерозиготність заміни G>C в позиції 569 у 4 пацієнтів; поліморфічні варіанти гена TSH-R (234C>A; P52T) або (2181C>G; D727E) і нову гетерозиготну заміну 293G>A; S98N, в гені NKX2.5 в одного хворого [21].

Встановлено наявність поліморфізму у хворих на УГ в екзоні 10 нуклеотиду 2181 (GAC→GAG) та в екзоні 7 нуклеотиду 561 (AAT→AAC) гена ТТГ-РГ, що може призводити до часткової або повної нечутливості до ТТГ та до дисфункції ланки ТТГ-ТТГ-РГ-цАМФ. В залежності від ступеня порушення функції ТТГ-РГ, пацієнти мають прояви від субклінічного гіпотирозу до суворого клінічного гіпотирозу [22].

Мутація гена DEHAL1 спричиняє дефіцит йодтирозиндейодинази у дітей. Цей дефект викликає гіпотироз з наявністю зоба великих розмірів, який виявляється в дитинстві або в підлітковому віці. Оскільки новонароджені з дефектом DEHAL1 мають нормальну тироїдну функцію, їх часто не помічають при проведенні неонатального скринінгу [23].

Також виявлено часткове порушення організації внаслідок двох нових мутацій гена DUOX2 у дитини з УГ і нормальними розмірами ЩЗ [21].

Порушення синтезу тироїдних гормонів призводить до підвищення секреції ТТГ в гіпофізі та збільшення ЩЗ.

За наявності УГ, який розвинувся внаслідок дисгормоногенезу, можливо виникнення папілярної карциноми без збільшення ЩЗ. Спостерігали 5-річного хлопчика з УГ та дисгормоногенезом, у якого на тлі адекватної терапії з'явився вузол у ЩЗ. Проведення ТАПБ і гістологічне дослідження підтвердили наявність папілярної карциноми [24, 25].

Особливою формою дефекту перетворення неорганічного йоду на органічний є синдром Пендред, що характеризується збільшенням ЩЗ, глухотою (або недочуванням), розладами вестибулярної функції. Синдром, вперше описаний британським вченим Vaughan Pendred в 1896 р., зустрічається у 7-10 випадках на 100 тис. населення, успадкування відбувається за автосомно-рецесивним типом. Встановлено, що за розвиток синдрому Пендред відповідає ген PDS з локалізацією в 7 хромосомі, локус q31 (описано біля 30 мутацій). Продуктом цього гена є гідрофобний трансмембранний білок – пердрін, що локалізується в апікальній частині мембрани тироцита та бере участь у натрійнезалежному транспорті хлоридів, йодиду та бікарбонатів.

Borsk G. із співавт. (2009) спостерігали рідкісний випадок поєднання в однієї особи двох генетичних синдромів, що супроводжуються зобом і порушенням слуху. Обстежили двох сестер, у старшої з яких мали місце високий рівень ТТГ, виявлений при неонатальному скринінгу, що проявлявся у формі субклінічного гіпотирозу, зоб (з дитинства), двобічна прогресуюча нейросенсорна глухота зі збільшенням вестибулярних акведуктів. У молодшої спостерігали уроджений зоб, високий рівень вільних  $T_3$  і  $T_4$  за нормального рівня ТТГ, синусову тахікардію, двосторонню прогресуючу нейросенсорну глухоту зі збільшенням вестибулярних акведуктів. Молекулярно-генетичне обстеження встановило, що старша сестра мала синдром Пендред, а молодша – як синдром Пендред (внаслідок складної гетерозиготної мутації SLC26A4), так і синдром резистентності до тироїдних гормонів внаслідок гетерозиготної мутації *THRB de novo* [26].

Діагноз синдрому Пендред базується на лабораторних ознаках дисгормоногенезу (високий рівень ТТГ, низьке співвідношення загального  $T_4$  до вільного  $T_4$  за наявності зоба або ЩЗ нормального об'єму в поєднанні з нейросенсорною глухотою. Ураження ЩЗ спостерігається у 80 % хворих і проявляється зобом, який може бути діагностований під час неонатального скринінгу за наявності гіпотирозу. Vanghová K. із співавт. обстежили 236 дітей, у яких при неонатальному скринінгу виявлено підвищений рівень ТТГ і гіпотироз розвинувся в дитинстві. У 9 з них встановлено ознаки синдрому Пендред, причому у чотирьох підтверджено наявність

мутації SLC26A4, а п'ять були розцінені як фенкопії синдрому. Автори вважають за необхідне проводити обов'язкове молекулярно-генетичне обстеження, оскільки існує багато фенкопій синдрому. З ендокринологічної точки зору генетичне тестування має сенс тільки у дітей з УГ, що розвинувся внаслідок дисгормоногенезу в поєднанні з важкою нейросенсорною глухотою [27].

Вкрай рідко зустрічається гіпотироз, обумовлений резистентністю тканин до тироїдних гормонів, що може успадковуватись як за автосомно-рецесивним, так і за автосомно-домінантним типом. Головною причиною цього виду гіпотирозу є дефект рецептора до тироїдних гормонів (TR- $\beta$ ).

Виявлена нова мутація гена NKX2.1 у дитини з УГ, який супроводжувався уродженою хореєю і респіраторним дистрес-синдромом. Таку мутацію і клінічні симптоми (гіпотироз та хорею) мали дідусь та мати дитини [28].

За наявності гіпотирозу у матері підвищується ризик виникнення патології ЩЗ у новонародженої дитини. З 14 дітей, що народилися від матерів, які отримували лікування з приводу первинного гіпотирозу, 11 мали транзиторний гіпотироз, а 3 – явний, та потребували лікування. 5 дітей, які народилися від матерів, які не отримували лікування з приводу гіпотирозу, мали вторинний гіпотироз, що був виявлений протягом спостереження (9-28 днів). Всі діти отримали лікування левотироксином, і їх стан нормалізувався до 8-міс віку. Це свідчить про необхідність ретельного нагляду за немовлятами, які народилися від матерів з патологією ЩЗ, що супроводжується гіпотирозом [29].

Підтверджено взаємозв'язок між функцією ЩЗ плода та зниженням надходження йоду до материнського організму. Висока (більша за 3 %) частота рівня ТТГ понад 5,0 мОд/л в крові новонароджених у популяції може свідчити про наявність серйозного йододефіциту у матері та дитини. Серйозність неврологічних дефектів плода внаслідок дефіциту йоду у матері корелює зі ступенем дефіциту  $T_4$  у матері. Неврологічного порушення в таких випадках можна запобігти призначенням замісної терапії матері тироїдними гормонами якомога раніше. Епідеміологічні дослідження кретинізму підтверджують погляд, що тироїдні гормони матері є важливими та необхідними для раннього неврологічного розвитку плода. На сьогоднішній день зрозуміло, що тироїдні гормони необхідні як для фетального і постнатального нервового розвитку, так і для регуляції нейрофізіологічних функцій у дорослих і дітей [30, 31].

На відміну від УГ, розвиток набутого гіпотирозу у дітей може бути спричинений такими постнатальними ураженнями ЩЗ: 1) хірургічним втручанням на ЩЗ (повне або часткове її видалення); 2) безконтрольним застосуванням протягом тривалого часу тиростатичних препаратів або препаратів неорганічного йоду; 3) запальними процесами та автоімунними порушеннями в ЩЗ; 4) недостатнім надходженням в організм дитини різних мікроелементів, передусім йоду, з водою та харчовими продуктами. Гіпотироз може бути наслідком впливу на ЩЗ радіоактивного йоду.

УГ може бути транзиторним, що виникає внаслідок, по-перше, прийоми йоду або анти tiroїдних препаратів вагітною матір'ю, по-друге, проникнення крізь плаценту материнських антитіл, які блокують рецептори ТТГ плода при автоімунному тироїдиті, по-третє, недоношеності дитини і, нарешті, при дефіциті йоду. Нетривале порушення адаптації гіпофізарно-тироїдної системи в новонароджених у постнатальний період, що проявляється клінічними і біохімічними ознаками гіпотироїдного стану, розглядається як неонатальний транзиторний гіпотироз. Найчастіше

транзиторний гіпотироз зустрічається в районах, ендемічних по нестачі йоду. Описані випадки виникнення транзиторного гіпотирозу внаслідок застосування аміодарону (антиаритмічний засіб, який містить 37 % йоду і проникає крізь фето-плацентарний бар'єр) впродовж вагітності [32].

Основою патогенезу всіх форм гіпотирозу є різке зниження синтезу тироїдних гормонів ЩЗ, що призводить до розвитку дисметаболических порушень, зниження швидкості окисно-відновних процесів, активності ферментативних систем, змін трансмембранної клітинної проникливості та накопичення недоокислених продуктів обміну. Дефіцит тироїдних гормонів порушує процеси росту і диференціації всіх тканин та систем організму.

Основною причиною розвитку слизового набряку, що лежить в основі деяких клінічних симптомів гіпотирозу, є порушення обміну глікопротеїдів, вуглеводні компоненти яких виявлені в набряковій речовині – муцині. Муцин виявляється і в інтерстиціальній тканині серця, м'язах, нервовій системі, шкірі.

В першу чергу, дефіцит тироїдних гормонів впливає на центральну нервову систему, порушуючи мієлінізацію нервових волокон, знижуючи накопичення ліпідів і глікопротеїдів в нервовій тканині, що веде до незворотних морфофункціональних змін у мембранах нейронів. Мозок, що розвивається, дуже чутливий до браку тироксину, особливо в перші місяці життя. За дефіциту тироїдних гормонів гальмується дозрівання мозку, що призводить до незворотної затримки психічного розвитку дитини.

### Клінічна картина

Вперше мікседема у дитини була описана Fagga в 1880 р., а в подальшому при цьому стані виявили атрофію ЩЗ. В основу поняття «мікседема» покладені муцинозні зміни шкіри й підшкірної основи (слизовий набряк).

Клінічні прояви гіпотирозу в дітей залежать від віку, коли виникла недостатність функції ЩЗ, ступеня тироїдної недостатності й тривалості захворювання.

На відміну від дорослих, у дітей на перший план виходить затримка фізичного, розумового та, інколи, статевого розвитку. УГ проявляється в перші дні та місяці життя дитини.

Запідозрювати гіпотироз у новонароджених слід за таких умов: переносна вагітність (понад 42 тиж), маса тіла під час народження більша за 4000 г, набряклість, ослаблення акта смоктання, здуття живота, схильність до закривів, пупкова грижа, пізні відпадання пупкового канатика, затяжна жовтяниця (тривалість якої може досягати 5-6 міс). Дитина незвичайно спокійна, сонлива, рідко кричить, тембр її голосу низький. Шкіра суха, стопи і кисті рук холодні, язик не вмщується в роті. Часто спостерігаються респіраторні симптоми (шумне дихання, що нагадує стридор, утруднення носового дихання, схильність до респіраторних захворювань, напади ціанозу, можливий також типовий дихальний дистрес-синдром). Реакція на больові подразники уповільнена, відмічається гіпоестезія, тривала гіпертонія м'язів, симптом Керніга.

При проведенні неонатального скринінгу у деяких районах Бразилії за 6 років виявили 443 новонароджених (55,8 % – дівчата) з підозрою на УГ, 95 % з них обстежили повторно через 60 днів після народження. Основними клінічними ознаками були: пупкова грижа (51 %), збільшення переднього тім'ячка (50,3 %), відкрите заднє тім'ячко (47,2 %). Гіпотонія, збільшений язик і проблеми з харчуванням найчастіше асоціювалися з важкими формами захворювання. Затримка осифікації спостерігалася у 32,1 % дітей вже на момент постановки діагнозу. Медіана ТТГ і вільного

$T_4$  в сироватці крові становила 120 мОд/л і 0,62 нг/дл, відповідно. В середньому лікування починалося на 28-й день життя [33].

Дуже характерними симптомами ураження ЦНС є уповільнення психічного розвитку, загальмованість, недорозвинутість структур мозку. Якщо захворювання залишається нерозпізнаним, то через 5-6 міс виявляють класичну картину гіпотирозу: затримку психомоторного і фізичного розвитку, функціональні зміни практично всіх внутрішніх органів, трофічні зміни шкіри та її придатків. Важливим симптомом є порушення терміну і порядку прорізування зубів (як молочних, так і постійних). Закриття великого тім'ячка затримується до 8-10-місячного віку. Тримати голову, сидіти, зводитися на ноги і ходити діти починають пізно. Згодом спостерігається відставання в рості, при цьому пропорції скелета залишаються інфантильними і наближаються до хондродистрофічних. Порушується розвиток черепа – перенісся широке, плоске, ніс короткий, очні ямки широко розставлені. Через недостатність тироксину, що впливає на строки скостеніння хряща, затримується поява ядер скостеніння скелета. Кістковий вік дитини різко відстає від паспортного. Виражений слизовий набряк є постійним клінічним симптомом гіпотирозу. Унаслідок затримки води в організмі дитина має надлишкову масу тіла. Шкіра суха, бліда, лущиться, із жовтим відтінком. Чоло і повіки набряклі, нависають над очима, очні щілини вузькі, риси обличчя зглажені. Язик набряклий, не вміщується в роті. У надключичній ділянці, на тильному боці стоп і кистей утворюються набряки у вигляді подушечок.

Волосся стає сухим, ламким, рідким. Потовиділення різко знижується. Часті симптоми гіпотирозу – зміни функціонального стану скелетних м'язів (діти швидко втомлюються, стають млявими). З'являється м'язова гіпотонія, формується характерна постава з вираженим поперековим лордозом, виступаючими сідницями.

Порушується функція печінки – процес утворення вітаміну А з каротину, виділення білірубину та ін. Знижується рухова активність кишок, що призводить до стійких запорів і метеоризму. Знижується фільтраційна і секреторна здатність ниркових каналців.

З боку серцево-судинної системи відмічається виражена брадикардія, кардіомегалія, глухість серцевих тонів, зниження АТ. Порушується скоротлива функція міокарда за типом гіподинамії. Новонароджені з УГ страждають на правосторонню субклінічну шлуночкову діастолічну та систолічну недостатність та недостатність правої шлуночка. Рання замісна терапія левотироксином нормалізує ці порушення [34].

УГ може стати причиною розвитку у новонародженого респіраторного дистрес-синдрому [35], апное протягом сну [36].

Діти відстають у психічному розвитку від однолітків, загальмовані, пізно починають говорити, не цікавляться іграшками, відстають у навчанні, їм важко контактувати з новими людьми.

Часто у хворих на УГ виникають гіпоплазія та дисфункція статевих залоз, затримка статевого розвитку.

Встановлено, що у дітей, хворих на УГ значно частіше, ніж у осіб загальної популяції, зустрічаються уроджені вади розвитку: у хлопчиків це переважно вади уrogenітальної системи, у дівчаток – вади серцево-судинної та нервової систем [37]. Так, М. J. Kempers із співавт. (2009) виявили наявність уроджених вад у 33,1 % хворих на УГ та 37,2 % – у хворих, які мають дистопічну ЩЗ (в популяції – 21,8 %,  $P < 0,001$ ) [38].

Описані випадки поєднання УГ та аномалій розвитку головного мозку. Повідомлялось [39] про випадок УГ (виявлений при скринінгу, на 5-й день життя, рівень ТТГ 15,5 мОд/л, при нормі 0,54-10,0 мОд/л),

коли на тлі своєчасно наданого та адекватного лікування відбувалася серйозна затримка розумового розвитку, а в 3-річному віці у дитини виникла виражена гіпотонія та хитання при ходьбі. При обстеженні було виявлено виражену атрофію мозжечка.

Нестача тироїдних гормонів протягом пренатального розвитку і перших п'яти років життя призводить до низки нейрофізіологічних порушень, в залежності від ступеня дефіциту. В деяких випадках у хворих на УГ діагностують множинну гормональну недостатність. Це потребує додаткової уваги до постнатального розвитку, особливо щодо дефіциту кортикотропіну, гонадотропінів з дефіцитом соматотропіну або без [40].

У дітей, хворих на УГ, мінеральна щільність кісток значно нижче норми [41].

Клінічні ознаки транзиторного гіпотирозу неспецифічні. Це мармуровість, пастозність шкірних покривів, поганий апетит, зригування, схильність до закривів, тривала жовтяниця, м'язова гіпотонія, анемія. При гормональному дослідженні виявляють зниження рівня вільного  $T_4$  та/або вільного  $T_3$ . Підвищення рівня ТТГ спостерігається не завжди і воно не таке значне, як при УГ.

Поширення транзиторного гіпотирозу у світі коливається від 1 до 14 % [42]. Транзиторний гіпотироз підлягає спостереженню або потребує лікування левотироксином короткими курсами під контролем рівня ТТГ. Встановлення етіології захворювання – головне для визначення терапевтичної стратегії.

### Діагностика

Діагностика первинного гіпотирозу полягає у визначенні рівня ураження і уточненні причин захворювання.

Крім типових клінічних проявів гіпотирозу, при первинному гіпотирозі характерним є підвищення рівня ТТГ у крові і зниження рівня вільного  $T_4$ . При лабораторному обстеженні виявляють залізодефіцитну анемію, відносний лімфоцитоз і еозинофілію, підвищення ШОЕ, підвищення рівня холестерину, зниження рівня лужної фосфатази.

При вторинному і третинному гіпотирозі рівні ТТГ і тироїдних гормонів знижені. Для діагностики вторинного і третинного гіпотирозу проводять пробу з внутрішньовенним введенням тироліберіну в розрахунок 7 мкг/кг. При первинному гіпотирозі спостерігається гіперергічна реакція на тироліберін, при вторинному – зменшення виділення ТТГ, при третинному – реакція на тироліберін збережена, але уповільнена.

В окремих випадках має місце дефіцит АКТГ або гормону росту [43].

Як допоміжні методи діагностики застосовують УЗД щитовидної залози (визначення локалізації та об'єму ЩЗ); ЕКГ (брадикардія, зниження амплітуди зубців R, P та комплексу QRS, негативний зубець T); ЕЕГ (патологічні уповільнені хвилі і недостатня враженість альфа-ритму). На рентгенограмі кистей визначаються затримка появи ядер окостеніння, їх асиметрія, епіфізальний дисгенез. При підозрі на дистопію ЩЗ показане радіоізотопне сканування (з  $^{99}\text{Tc}$  або  $^{123}\text{I}$ ), яке дозволяє визначити місце розташування ЩЗ [44].

Золотим стандартом діагностики ектопії ЩЗ вважається тироїдна скінтиграфія [45]. Проте, радіонуклідні методи і кольорова доплер-сонографія повинні виконуватися разом. Причому, чутливість кольорової доплер-сонографії становить 80 % при виявленні ектопічної ЩЗ.

Запропоновано тест стимуляції тироїдної тканини рекомбінантним ТТГ (рТТГ) у хворих, які знаходяться на замісній терапії левотироксином. Щоб не відмінити лікування левотироксином на тривалий час і підтвердити

діагноз УГ, хворому вводять 0,6 мг/м<sup>2</sup> рТТГ внутрішньом'язово протягом двох днів. У пацієнтів з нормальними рецепторами ТТГ рівень вільного Т<sub>4</sub> вірогідно знижується після першої і другої ін'єкції [46].

### *Диференційна діагностика*

В період новонародженості УГ диференціюють з хворобою Дауна, рахітом, фенілкетонурією, жовтяницею різного походження. Для цього використовують додаткові методи обстеження: дослідження каріотипу, біохімічні обстеження тощо.

У старшому віці диференційну діагностику проводять із захворюваннями, що супроводжуються затримкою росту (гіпофізарний нанізм, хондродистрофія, дисгенезія статевих залоз, хвороба Пертеса, деформуючий остеохондрит).

За наявності виражених набряків необхідно виключити хворобу нирок, уроджену ваду серця, ревматизм.

Рідкісний синдром Янга-Сімпсона (Young-Simpson syndrome), який мало відомий педіатрам і ендокринологам, також повинен розглядатися в плані диференційної діагностики з УГ [47]. Характерним для цього синдрому є УГ, затримка психічного розвитку, блефарофімоз і протоз.

PHACES-синдром – присутність великих гемангіом на обличчі і, як мінімум, одного з таких ознак, як множинна патологія задньої ямки, серцеві та артеріальні аномалії, очні дефекти і розщеплення груднини. Спорадично при цьому синдромі можуть виникати ендокринні аномалії, в тому числі, транзиторний гіпотироз або УГ [48, 49].

Гіпотироз є складовою синдрому Kocher-Debre-Semelaigne (УГ і псевдогіпертрофія – грубе обличчя, великий язик, атлетична будова тіла, низький зріст, розумова відсталість) [50], таким хворим призначають левотироксин, на тлі лікування яким вже протягом 4-5 тиж зменшується об'єм м'язів, дитина стає більш рухливою.

### *Основні принципи неонатального скринінгу на наявність УГ*

Головною метою неонатального ТТГ-скринінгу є раннє виявлення та своєчасне лікування спорадичного УГ. В той же час, неонатальний рівень ТТГ – один із індикаторів для виявлення йоддефіцитних захворювань. Неонатальний скринінг, що проводиться для виявлення понад 50 захворювань, на сьогодні впроваджено в більшості розвинутих країн [51]. УГ – найчастіша причина розумової відсталості, якої можна запобігти. Ідеальний універсальний скринінг проводять на 4-5 день після народження. Виявлені на скринінгу порушення вмісту гормонів ТТГ > 20 мОд/л повинні бути підтверджені аналізами венозної крові (з використанням відповідних меж) перед початком лікування [52].

На теперішній час скринінг новонароджених на наявність УГ введено в багатьох країнах світу [53]. Крім того, наприклад, в США, розробляються і впроваджуються спеціальні програми для батьків з ознайомлення з головними принципами скринінгу та його значенням для раннього виявлення гіпотирозу.

В м. Нью-Йорк (США) скринінг новонароджених на наявність УГ почали проводити з 1978 р. На сьогодні кожна скринінгова програма в США включає визначення ТТГ. В період 1978-2005 рр. було обстежено 7,4 мільйонів новонароджених і встановлено, що кількість дітей з УГ в м. Нью-Йорк з роками зростає [54].

Скринінгова програма в Мексиці розпочалася в 1997 році, з 2000 року зразки крові почали отримувати з пуповинної крові. Позитивним вважалися рівні ТТГ вищі за 30 мОд/л у пуповинній крові і за 15 мОд/л –

у капілярній крові. Mexican Institute of Social Security (IMSS), який обслуговує більше 40 % мексиканського населення, протягом 2000-2004 рр. обстежив 2 777 292 новонароджених, серед яких у 4050 запідозрили наявність УГ, який був підтверджений у 1286 (32 %) дітей. Це становило 4,3 на 10 000 живих новонароджених (найвищий рівень в світі) [55].

З 1981 року, коли в Німеччині був започаткований скринінг на наявність гіпотирозу, різко скоротилася кількість фізичної та ментальної інвалідності внаслідок цього захворювання.

Вперше скринінг на наявність УГ був проведений в 1973 році у провінції Квебек, Канада, шляхом визначення концентрації  $T_4$  в краплині крові на фільтрувальному папері радіоімунологічним методом. Сьогодні у більшості країн Європи використовують як маркер рівень ТТГ в крові. Для цього вже в пологовому будинку в усіх новонароджених на 4-5-й (у недоношених дітей – на 7-14-й) день життя беруть 6-8 краплин крові з п'ятки, і наносять їх на спеціальний пористий фільтрувальний папір. Зразки відправляють до спеціалізованої лабораторії для визначення рівня ТТГ. Рівень ТТГ до 20 мОд/л є варіантом норми, рівень ТТГ вище 20 мОд/л – підозрілий на наявність УГ, а рівень ТТГ, що дорівнює або перевищує 50 мОд/л, свідчить про наявність захворювання з високою вірогідністю [56].

Встановлено, що використання при скринінгу смужок з межею ТТГ в 10 та 12 мОд/л (а не 20 мОд/л) дозволяє виявити додаткову кількість дітей (до 45 %) з УГ, у яких помірні постійні зміни тироїдної функції виникають пізніше. Вважають, що кількість дітей з УГ, зокрема з функціональними дефектами, насправді значно вища, ніж вважалось раніше [57].

Скринінг-програми, що ґрунтуються на визначенні рівня ТТГ, достатньо інформативні та мають незначну кількість фальш-негативних результатів. Встановлено, що серед 190 новонароджених з рівнями ТТГ в діапазоні від 15,0 до 20,0 мОд/л, які були повторно обстежені через 30 днів, тільки 4 (2,1 %) мали пограничний або вищий за нього рівень ТТГ. У трьох за допомогою УЗД була встановлена повна відсутність ЩЗ, а у 1 – нормальна локалізація залози і транзиторий гіпотироз [58]. Впроваджуються і розширюються програми скринінгу та наукових досліджень УГ на Середньому Сході та в Північній Африці [59].

Останніми роками запропоновані й інші методи проведення неонатального скринінгу. Надано результати 17-річного скринінгу 96 015 новонароджених, серед яких виявили 26 випадків первинного УГ, 6 випадків транзиторийного гіпотирозу і 13 випадків центрального гіпотирозу. Рівень загального тироксину визначали в пуповинній крові, за наявності низького вмісту  $T_4$  – проводили також визначення ТТГ. Цей метод скринінгу відзначався 100 %-ною чутливістю і 98 %-ною специфічністю, мав високий (1,9 %) рекол-рівень [60].

Новонароджені з фальш-позитивним результатом після скринінгу мають високий ризик розвитку довготривалого субклінічного гіпотирозу [61].

Внаслідок незрілості гіпоталамо-гіпофізарної системи у недоношених новонароджених може виявлятися транзиторийна гіпотироксинемія. В зв'язку з цим керівництво Американської Академії Педіатрії розробило практичні пропозиції щодо підвищення уваги до виявлення УГ, а саме: проводити скринінгові дослідження у таких дітей з визначенням рівней ТТГ і  $T_4$ ; у недоношених новонароджених та тих, хто входить до групи ризику, проводити повне обстеження тироїдної функції, включаючи визначення рівнів вільного  $T_4$  і ТТГ поза скринінгових програм при виписці з клініки або на 30-й день життя; проводити скринінгові тести навіть у здорових новонароджених, якщо мають місце клінічні ознаки гіпотирозу [62].

В деяких випадках може спостерігатися пізній (після 4 тиж) підйом рівня ТТГ ( вище 10 мОд/л) у крові новонароджених. Це, в першу чергу, стосується недоношених (менше 37 тиж) дітей і народжених з низькою масою тіла (менше 1500 г) [63].

За умов коректного проведення масового скринінгу на кожні 120 виявлених випадків УГ пропускають всього один випадок. Причинами невиявлення УГ можуть бути такі:

1. Не у всіх новонароджених вдається отримати зразки крові;
2. Не завжди зразки крові беруть правильно;
3. Помилки лабораторії (недосконалість методик, помилки персоналу, неправильна реєстрація результатів);
4. Відсутність належного спостереження за немовлям, у якого виявлені підозрілі результати аналізів (перехід під нагляд іншого лікаря, зміна місця проживання).

### Лікування

Своєчасно розпочата терапія тироїдними препаратами є вирішальним чинником для нормального фізичного і психічного розвитку дитини.

Лікування УГ тироїдними препаратами слід починати одразу ж після встановлення діагнозу. Найчастіше призначають левотироксин. Добову дозу препарату хворий повинен приймати вранці за 30 хв до сніданку з невеликою кількістю рідини. Маленьким дітям левотироксин допустимо давати під час ранкової їжі в подрібненому вигляді. Початкова доза препарату становить 12,5-50 мкг/добу або 8-12 мкг/кг (табл.). При перерахунку на площу поверхні тіла доза препарату у новонароджених становить 150-200 мкг/м<sup>2</sup>, а у дітей старшого віку – 100-150 мкг/м<sup>2</sup>. В подальшому дозу препарату визначають у відповідності до рівня ТТГ. Дозу левотироксину поступово зменшують з віком, але залишають однаковою на одиницю поверхні тіла – 100 мкг/м<sup>2</sup> на добу.

Рівень Т<sub>4</sub> нормалізується через 1-2 тиж, а рівень ТТГ – через 3-4 тиж після початку лікування [64].

Адекватність лікування визначається загальним клінічним станом дитини, динамікою росту, психічного та статевого розвитку та за динамікою змін рівнів ТТГ і вільного Т<sub>4</sub> у крові.

Доза левотироксину залежить від етіології захворювання (атироз < ектопія < дисгормоногенез). Частота корекції дози левотироксину залежить від ступеня затримки осифікації на момент постановки діагнозу [65].

Ранній початок терапії левотироксином є вирішальним чинником для мінімізації психомоторних порушень у дітей з УГ [66]. У дослідженні

Таблиця. Дози левотироксину для лікування дітей, хворих на УГ

Вік дитини	Доза левотироксину, мкг/добу	Доза левотироксину, мкг/кг
0-3 міс	15-50	10-15
Для недоношених 0-3 міс		8-10
3-6 міс	25-50	8-10
6-12 міс	50-75	6-8
1-3 роки	75-100	4-6
3-10 років	100-150	3-4
10-15 років	100-150	2-4
Старше 15 років	100-200	2-3

47 родин, в яких були хворі на УГ у віці 3-12 років, було встановлено, що при рано розпочатому лікуванні майже всі діти мали достатній розумовий рівень, проте третина з них стикалася зі значними емоційно-поведінковими проблемами [67]. Навчання в школі все ж залишається помірно утрудненим, незважаючи на рано розпочате лікування [68].

Було показано, що діти з атирозом із сімей з низьким соціально-економічним статусом мають вірогідно нижчі показники IQ навіть при рано розпочатому лікуванні (на 5-18 день) левотироксином у високих дозах (9,9-23,6 мкг/кг/добу) [8].

Рання діагностика і адекватне лікування призводять до повної або часткової нормалізації нейрокогнітивних функцій у дітей з УГ. Оскільки материнський  $T_4$  повністю зникає у крові новонародженого в перші 2-3 тиж. життя, існує «критичне вікно можливості» для виправлення гіпотирозу і мінімізації ураження мозку [66]. Початкова доза левотироксину становить 10-15 мкг/кг/добу, але у важких випадках має бути збільшена до 12-17 мкг/кг/добу, що призведе до нормалізації рівня  $T_4$  за три дні, а рівня ТТГ – за 2 тижні. Лабораторний моніторинг треба проводити кожні 1-2 міс протягом перших 6 міс життя і кожні 3-4 міс до досягнення 3-річного віку, оскільки мозок, що розвивається, критично залежить від рівня тиреоїдних гормонів у перші 2-3 роки життя.

Оптимальна доза левотироксину для лікування дітей раннього віку залишається дискусійною. Високі дози сприяють виправленню показників когнітивних функцій, але це пов'язано з подальшими проблемами поведінки. Вважається оптимальною початкова доза левотироксину 50 мкг/добу, що нормалізує тиреоїдну функцію на декілька місяців раніше, ніж режим низьких доз (25 мкг/добу) без прискорення ростових показників в період 3 міс – 3 роки [69].

Постійна замісна терапія левотироксином у хворих на УГ супроводжується поліпшенням діастолічної функції серця, підвищенням витривалості при фізичному навантаженні і збільшенням товщини intima-media [70].

При терапії левотироксином в середній дозі 12,0 мкг/кг (від 7,2 до 17,0), що розпочата в середньому на 7-му добу життя (від 4 до 15), відбувається нормальний інтелектуальний розвиток дитини, проте спостерігається часткове зниження моторних функцій і ризик виникнення надлишкової маси тіла [71, 72]. Гірші показники психомоторного розвитку мають діти з початковим рівнем ТТГ > 200 мОд/л.

Гіпотироз може викликати серйозні ускладнення перебігу вагітності. Більшість вагітних пацієнок, хворих на гіпотироз потребують збільшення дози левотироксину в середньому на 20 %. Перед вагітністю усі хворі з групи ризику на наявність гіпотирозу потребують визначення рівня ТТГ [73].

При вивченні якості життя молодих дорослих, яким УГ був встановлений при неонатальному скринінгу (World Health Organization Quality of Life-26, WHO/QOL-26) показано, що середній показник якості життя становив  $3,51 \pm 0,43$  для чоловіків і  $3,59 \pm 0,42$  для жінок та не відрізнявся від показників для здорових чоловіків та жінок ( $3,32 \pm 0,42$  і  $3,35 \pm 0,49$ , відповідно) [74].

До комплексу лікувальних заходів також слід включати ноотропні препарати, вітаміни (в першу чергу, вітаміни  $B_1$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ , фолієву кислоту), препарати заліза, гепатопротекторні засоби. Рекомендується ультрафіолетове опромінення (в зимовий період), ЛФК та масаж.

Діти, хворі на УГ, повинні перебувати на диспансерному обліку. Протягом лікування у них визначаються рівні ТТГ,  $T_4$ , ріст, швидкість росту, маса тіла, окружність голови, рентгенологічний вік.

Педіатр, який виявив дитину з клінічними ознаками гіпотирозу, не може виключати діагноз гіпотирозу тільки на основі результатів первинного клінічного обстеження. При появі симптомів гіпотирозу необхідно якнайшвидше обстежити функцію ЩЗ у дитини. Усі діти з відставанням в рості потребують ретельного вивчення тироїдної функції.

Новим напрямком у лікуванні гіпотирозу із зобом не автоімунного генезу у плода є пропозиція French Fetal Goiter Study Group (2009) – інтраамніотичне введення левотироксину (1-6 ін'єкцій) в дозі 200-800 мкг кожен 1-4 тиждень. Побічних явищ не було виявлено. Протягом вагітності розмір ЩЗ зменшився в 8 з 9 випадків, а рівень ТТГ в амніотичній рідині знизився у 6 обстежених і нормалізувався у 4. Однак, при народженні всі немовлята мали гіпотироз, що вказує на те, що рівень ТТГ в амніотичній рідині не відображує функцію ЩЗ у плода. Ці дані підтверджують безпечність і можливість інтраамніотичного введення левотироксину, хоча на тлі зменшення розмірів зоба у плода не відбувається повної нормалізації функції ЩЗ при народженні – діти народжуються з гіпотирозом. Потрібні подальші дослідження для вивчення співвідношення ризик – користь такого лікування.

Вчені з Медичного Центру Нью-Йоркського Університету (США) також застосували антенатальне лікування зоба великого розміру у 22-тиж плода з УГ внаслідок дисгормоногенезу. Левотироксин вводився кожні 7-10 днів, стан контролювався УЗД і вмістом гормонів в амніотичній рідині. При народженні було відмічено зменшення розмірів ЩЗ та нормалізацію гормонального стану. Проте, в 4-денному віці був встановлений діагноз УГ та розпочате лікування левотироксином [77].

Кількість наукових досліджень, присвячених уродженому гіпотирозу, свідчить про велике медико-соціальне значення цієї проблеми, яка може бути вирішена шляхом впровадження ранньої діагностики, скринінгових програм та вдосконаленням терапевтичних заходів.

## Література

1. Gibert Agully A., Vicens-Calvet E., Carrascosa Lezcano A. et al. Growth and maturation of the cases of congenital hypothyroidism detected by the neonatal screening program in Catalonia, Spain (1986-1997) // *Med. Clin. (Barc)*. 2009, Nov 16. [Epub ahead of print].
2. Gu Y. H., Kato T., Harada S. et al. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan: gender-specific patterns and correlation with temperature // *Thyroid*. 2007, 17, N 9, 869-874.
3. Olivieri A., Medda E., De Angelis S. et al. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, N 8, 3141-3147.
4. Zhan J. Y., Qin Y. F., Zhao Z. Y. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China // *World J. Pediatr.* 2009, 5, N 2, 136-139.
5. Magalhães P. K., Turcato Mde F., Angulo Ide L., Maciel L. M. [Neonatal screening program at the university hospital of the Ribeirão Preto School of Medicine, São Paulo University, Brazil] // *Cad. Saude Publica*. 2009, 25, N 2, 445-454.
6. Gjurokova B., Anastasovska V., Sukarova Angelovska E., Kocova M. Methodological and organizational aspects of newborn screening for congenital hypothyroidism in Macedonia // *Prilozi*. 2008, 29, N 1, 93-106.
7. Fuchs O., Pfarr N., Pohlenz J. et al. Congenital hypothyroidism caused by a novel homozygous mutation in the thyroid peroxidase gene // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008, 21, N 11, 1093-1097.
8. Höpfner S., Koehler N., Höpfner B., Rauterberg E. W. [Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Germany. The development of concerned children in retrospect analysis using the federal state "Hessen"] // *Klin. Padiatr.* 2007, 219, N 4, 206-211.

9. Najafi M., Khodaei G. H., Bahari M. et al. Neonatal thyroid screening in a mild iodine deficiency endemic area in Iran // *Indian J. Med. Sci.* 2008, **62**, N 3, 113-116.
10. Ramos H. E., Nesi-França S., Maciel R. M. [New aspects of genetics and molecular mechanisms on thyroid morphogenesis for the understanding of thyroid dysgenesis] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008, **52**, N 9, 1403-1415.
11. Adibi A., Haghighi M., Hosseini S.R. et al. Thyroid abnormalities among first-degree relatives of children with congenital hypothyroidism: an ultrasound survey // *Horm. Res.* 2008, **70**, N 2, 100-104.
12. Simm D., Pfarr N., Pohlenz J. et al. Two novel mutations in the human thyroid peroxidase (TPO) gene: genetics and clinical findings in four children // *Acta Paediatr.* 2009, **98**, N 6, 1057-1061.
13. Fuchs O., Pfarr N., Pohlenz J. et al. Congenital hypothyroidism caused by a novel homozygous mutation in the thyroid peroxidase gene // *Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008, **21**, N 11, 1093-1097.
14. Tenenbaum-Rakover Y., Mamasiri S., Ris-Stalpers C. et al. Clinical and genetic characteristics of congenital hypothyroidism due to mutations in the thyroid peroxidase (TPO) gene in Israelis // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007, **66**, N 5, 695-702.
15. Niu D. M., Hsu J. H., Chong K. W. et al. Six new mutations of the thyroglobulin gene discovered in Taiwanese children presenting with thyroid dysmorphogenesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, **94**, N 12, 5045-5052.
16. Caputo M., Rivolta C. M., Esperante S. A. et al. Congenital hypothyroidism with goitre caused by new mutations in the thyroglobulin gene // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007, **67**, N 3, 351-357.
17. Rubio I. G., Medeiros-Neto G. Mutations of the thyroglobulin gene and its relevance to thyroid disorders // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2009, **16**, N 5, 373-378.
18. Pardo V., Vono-Toniolo J., Rubio I. G. et al. The p.A2215D thyroglobulin gene mutation leads to deficient synthesis and secretion of the mutated protein and congenital hypothyroidism with wide phenotype variation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, **94**, N 8, 2938-2944.
19. Montanelli L., Agretti P., Marco G. D. et al. Congenital hypothyroidism and late-onset goiter: Identification and characterization of a novel mutation in the sodium/iodide symporter of the proband and family members // *Thyroid*. 2009, Nov 16. [Epub ahead of print]
20. Nicoletti A., Bal M., De Marco G. et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, **94**, N 11, 4187-4194.
21. Tonacchera M., De Marco G., Agretti P. et al. Identification and functional studies of two new dual-oxidase 2 (DUOX2) mutations in a child with congenital hypothyroidism and a eutopic normal-size thyroid gland // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, **94**, N 11, 4309-4314.
22. Yuan Z. F., Luo Y. F., Wu Y. D. et al. Thyrotropin receptor gene inactivating mutation in Chinese children with congenital hypothyroidism // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2007, **45**, N 7, 508-512.
23. Moreno J. C., Klootwijk W., van Toor H. et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism // *N. Engl. J. Med.* 2008, **358**, N 17, 1811-1818.
24. Kallel R., Mnif Hachicha L., Mnif M. et al. Cancer papillaire sur goitre dysmorphogénétique // *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009, Oct 30 [Epub ahead of print].
25. Drut R., Moreno A. Papillary carcinoma of the thyroid developed in congenital dysmorphogenetic hypothyroidism without goiter: Diagnosis by FNAB // *Diagn. Cytopathol.* 2009, **37**, N 10, 707-709.
26. Borck G., Seewi O., Jung A. et al. Genetic causes of goiter and deafness: Pendred syndrome in a girl and cooccurrence of Pendred syndrome and resistance to thyroid hormone in her sister // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, **94**, N 6, 2106-2109.

27. Banghová K., Al T. E., Novotná D. et al. [Pendred syndrome among patients with hypothyroidism: genetic diagnosis, phenotypic variability and occurrence of phenocopies] // *Cas. Lek. Cesk.* 2008, **147**, N 12, 616-622.
28. Ferrara A. M., De Michele G., Salvatore E. et al. A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea // *Thyroid.* 2008, **18**, N 9, 1005-1009.
29. Papendieck P., Chiesa A., Prieto L., Gruceiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2009, **22**, N 6, 547-553.
30. Burns R., Mayne P. D., O'Herlihy C. et al. Can neonatal TSH screening reflect trends in population iodine intake? // *Thyroid.* 2008, **18**, N 8, 883-888.
31. Williams G. R. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone // *J. Neuroendocrinol.* 2008, **20**, N 6, 784-794.
32. Pavan-Senn C. C., Nesi-França S., Pelaez J. et al. [Transient neonatal hypothyroidism due to amiodarone administration during pregnancy – two cases report and review of literature] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008, **52**, N 1, 126-130.
33. Pezzuti I. L., Lima P. P., Dias V. M. Congenital hypothyroidism: the clinical profile of affected newborns identified by the Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil // *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2009, **85**, N 1, 72-79.
34. Mao H. Q., Yang R. L., Liu Z. H. [Correlation of congenital hypothyroidism with birth weight and gestational age in newborn infants] // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2007, **36**, N 4, 378-381.
35. Shenoy A., Esquibies A. E., Dunbar N. et al. A novel presentation of diffuse lung disease caused by congenital hypothyroidism // *J. Pediatr.* 2009, **155**, N 4, 593-595.
36. Terán-Pérez G., Arana-Lechuga Y., González-Robles R. O. et al. Polysomnographic features in infants with early diagnosis of congenital hypothyroidism // *Brain Dev.* 2009, Aug 6 [Epub ahead of print].
37. Gu Y. H., Harada S., Kato T. et al. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with down syndrome and other factors // *Thyroid.* 2009, **19**, N 8, 869-879.
38. Kempers M. J., Ozgen H. M., Vulsma T. et al. Morphological abnormalities in children with thyroidal congenital hypothyroidism // *Am. J. Med. Genet.* 2009, **149A**, N 5, 943-951.
39. Tajima T., Fujiwara F., Sudo A. et al. A Japanese patient of congenital hypothyroidism with cerebellar atrophy // *Endocr J.* 2007, **54**, N 6, 941-944.
40. van Tijn D. A., de Vijlder J. J., Vulsma T. Role of corticotropin-releasing hormone testing in assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in infants with congenital central hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, **93**, N 10, 3794-3803.
41. Demartini Ade A., Kulak C. A., Borba V. C. et al. [Bone mineral density of children and adolescents with congenital hypothyroidism] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007, **51**, N 7, 1084-1092.
42. Ordookhani A., Pearce E. N., Mirmiran P. et al. The effect of type of delivery and povidone-iodine application at delivery on cord dried-blood-specimen thyrotropin level and the rate of hyperthyrotropinemia in mature and normal-birth-weight neonates residing in an iodine-replete area: report of Tehran Province, 1998-2005 // *Thyroid.* 2007, **17**, N 11, 1097-1102.
43. Hannon M. J., O'Halloran D. J. Isolated acquired ACTH deficiency and primary hypothyroidism: a short series and review // *Pituitary.* 2008, Dec 28.
44. Ogawa E., Kojima-Ishii K., Fujiwara I. Ultrasound appearance of thyroid tissue in hypothyroid infants // *J. Pediatr.* 2008, **153**, N 1, 101-104.
45. Tamam M., Adalet I., Bakir B. et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children // *Pediatr. Int.* 2009, **51**, N 4, 464-468.

46. Tiosano D., Even L., Shen Orr Z., Hochberg Z. Recombinant thyrotropin in the diagnosis of congenital hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, **92**, N 4, 1434-1437.
47. Stagi S., Bindi G., Lapi E. et al. Congenital hypothyroidism in Young-Simpson syndrome // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008, **21**, N 11, 1089-1092.
48. Ghosh A., Tibrewal S. R., Thapa R. PHACES syndrome with congenital hypothyroidism // *Indian Pediatr.* 2007, **44**, N 2, 144-147.
49. Mussa A., Baldassarre G., Rosaia De Santis L. et al. Four new cases of PHACES syndrome: variable phenotypic expression and endocrine features // *Acta Paediatr.* 2008, **97**, N 12, 1729-1733.
50. Anochie I. C., Otaigbe B. E. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome: a case report // *West Afr. J. Med.* 2006, **25**, N 4, 309-311.
51. Sahai I., Marsden D. Newborn screening // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2009, **46**, N 2, 55-82.
52. Jain V., Agarwal R., Deorari A. K., Paul V. K. Congenital hypothyroidism // *Indian J. Pediatr.* 2008, **75**, N 4, 363-367.
53. Pass K. A., Neto E. C. Update: newborn screening for endocrinopathies // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2009, **38**, N 4, 827-837.
54. Harris K. B., Pass K. A. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States // *Mol. Genet. Metab.* 2007, **91**, N 3, 268-277.
55. Rendón-Macías M. E., Morales-García I., Huerta-Hernández E. et al. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2008, **22**, N 5, 478-485.
56. Deladoëy J., Bélanger N., Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Québec // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, **92**, N 8, 3158-3161.
57. Corbetta C., Weber G., Cortinovis F. et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH) // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009, **71**, N 5, 739-745.
58. Kreisner E., Vargas P., Stein A. et al. A strategy to avoid missed cases in a Brazilian neonatal TSH screening program for congenital hypothyroidism // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2009, **22**, N 5, 443-448.
59. Krotoski D., Namaste S., Raouf R. K. et al. Conference report: second conference of the Middle East and North Africa newborn screening initiative: Partnerships for sustainable newborn screening infrastructure and research opportunities // *Genet. Med.* 2009, **11**, N 9, 663-668.
60. Abduljabbar M., Al Shahri A., Afifi A. Is umbilical cord blood total thyroxine measurement effective in newborn screening for hypothyroidism? // *J. Med. Screen.* 2009, **16**, N 3, 119-123.
61. Leonardi D., Polizzotti N., Carta A. et al. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, **93**, N 7, 2679-2685.
62. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Метод. рекомендации. М., 2002. 16 с.
63. Delvecchio M., Faienza M. F., Acquafredda A. et al. Longitudinal assessment of levo-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism: relationship with aetiology, bone maturation and biochemical features // *Horm. Res.* 2007, **68**, N 3, 105-112.
64. Большова О. В., Музь В. А., Шевченко І. Ю., Самсон О. Я. Уроджений гіпотиреоз: сучасні аспекти патогенезу, клініки, діагностики і лікування // *Укр. тер. журн.* 2005, № 3, 102-107.
65. Oliviero U., Cittadini A., Bosso G. et al. Effects of long-term L-thyroxine treatment on endothelial function and arterial distensibility in young adults with congenital hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 2009, Nov 10 [Epub ahead of print].

66. Ribault V., Castanet M., Bertrand A. M. et al. French Fetal Goiter Study Group. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, N 10, 3731-3739.
67. Chao M. C., Yang P., Hsu H. Y., Jong Y. J. Follow-up study of behavioral development and parenting stress profiles in children with congenital hypothyroidism // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2009, 25, N 11, 588-595.
68. Dimitropoulos A., Molinari L., Etter K. et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment // *Pediatr. Res.* 2009, 65, N 2, 242-248.
69. Jones J. H., Gellén B., Paterson W. F. et al. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth // *Arch. Dis. Child.* 2008, 93, N 11, 940-944.
70. Salerno M., Oliviero U., Lettiero T. et al. Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, N 7, 2486-2491.
71. Arenz S., Nennstiel-Ratzel U., Wildner M. et al. Intellectual outcome, motor skills and BMI of children with congenital hypothyroidism: a population-based study // *Acta Paediatr.* 2008, 97, N 4, 447-450.
72. Grüters A., Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism // *Horm. Res.* 2007, 68, Suppl. 5, 107-111.
73. Neto L. V., De Almeida C. A., Da Costa S. M., Vaisman M. Prospective evaluation of pregnant women with hypothyroidism: implications for treatment // *Gynecol. Endocrinol.* 2007, 23, N 3, 138-141.
74. Sato H., Nakamura N., Harada S. et al. Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism // *Pediatr. Int.* 2009, 51, N 1, 126-131.
75. Hanono A., Shah B., David R. et al. Antenatal treatment of fetal goiter: a therapeutic challenge // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2009, 22, N 1, 76-80.

**Врожденный гипотиреоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение (обзор литературы)**

Е. В. Большова, О. Я. Самсон, В. А. Музь

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

В обзоре освещены современные взгляды на вопросы этиопатогенеза врожденного гипотиреоза (ВГ) и роли йододефицита в возникновении этой патологии, описана клиническая картина заболевания и методы ранней диагностики, представлены основные принципы скрининга больных на наличие ВГ. Также приведены оптимальные схемы заместительной терапии тиреоидными гормонами и методы оценки эффективности лечения.

**Ключевые слова:** врожденный гипотиреоз, тиреоидные гормоны, постнатальный скрининг.

**Congenital hypothyroidism: Etiopathogenesis, clinic, diagnosis, and treatment  
(review of literature)**

O. V. Bolshova, O. Ya. Samson, V. A. Muz

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

The review is dealing with contemporary views on the problem of etiopathogenesis of congenital hypothyroidism; the issues of iodine deficiency impact on the onset of this disease are studied, the clinical picture of disease and its early diagnosis, and the basic principles of postnatal screening in patients with congenital hypothyroidism using modern methods of examinations are described. The principles of replacing therapy by thyroid hormones and the methods of evaluating therapy efficacy are also given.

**Key words:** congenital hypothyroidism, thyroid hormones, postnatal screening.

(Надійшла 26.05.2010)

## РОЛЬ АНДРОГЕНОДЕФІЦИТУ В ЛІКУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ В ЧОЛОВІКІВ (Огляд літератури та власні дані)

В. Є. Лучицький\*

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

Роль тестостерондефіцитного стану, пов'язаного з віком, у патогенезі метаболічного синдрому (МС) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу є предметом тривалої дискусії. Більшість дослідників незаперечно визнається факт наявності андрогенодефіциту при МС та ЦД 2 типу, але залишається спірним питання причинно-наслідкових зв'язків між цими станами: чи віковий андрогенодефіцит (вік його настання, ступінь виразності, швидкість прогресування тощо) є предиктором або фактором ризику розвитку МС та ЦД 2 типу, чи МС і ЦД 2 типу та їх ускладнення (ангіонейропатії, ожиріння, гормональний дисбаланс та ін.) є чинниками, котрі призводять до пригнічення секреції тестостерону в чоловіків. В роботі представлені дані стосовно патогенетичної ролі андрогенодефіцитного стану в розвитку МС і його ускладнень, наведені результати позитивного впливу компенсації дефіциту тестостерону на антропометричні показники у чоловіків з МС.

**Ключові слова:** тестостерон, метаболічний синдром, цукровий діабет, замісна андрогенотерапія.

Метаболічний синдром (МС) є однією з актуальних проблем сучасної медичної науки. Термін «метаболічний синдром» був введений у 1988 р. і має кілька синонімів: синдром Х, синдром інсулінорезистентності. За даними ВООЗ, число хворих на інсулінорезистентний синдром, що мають високий ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу, становить у Європі 40-60 мільйонів чоловік. За числом основних факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця, котрі входять в поняття МС (ожиріння, ЦД 2 типу, гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія) його називають «смертельним квартетом». МС може маніфестувати будь-якими з перерахованих станів, прояв всіх компонентів синдрому спостерігається досить часто (18-44 % у різних групах пацієнтів).

За рекомендаціями IDF (International Diabetes Federation) від квітня 2005 р. обов'язковим критерієм МС є абдомінальне ожиріння: окружність талії у чоловіків європейської раси більше 94 см у сполученні, як мінімум, із двома з наступних симптомів:

1. Рівень тригліцеридів (ТГ) більше 1,7 ммоль/л.
2. Вміст ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) нижче 1,03 ммоль/л.
3. Систолічний артеріальний тиск (САТ) більше 130 мм рт. ст., або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) більше 85 мм рт.ст.
4. Рівень глюкози у плазмі венозної крові натще більше 5,6 ммоль/л або раніше встановлений діагноз ЦД 2 типу.

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

Клінічне значення симптомів та захворювань, об'єднаних рамками МС, полягає в наявності комплексу негативних факторів ризику, котрі тривалий час не мають клінічних проявів, діють латентно і негативно впливають на функцію різних органів та систем, перш за все, системно порушуючи функцію ендотелію. Практично всі складові МС є встановленими чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ЦД 2 типу. Наявність МС значно прискорює розвиток і прогресування ССЗ, смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) на тлі МС збільшується у 2-4 рази в порівнянні з аналогічним показником в загальній популяції [1].

Актуальність вивчення МС у чоловіків зумовлена його високою поширеністю в чоловічій популяції, а також домінуючою роллю захворювань, котрі є наслідками прогресування МС (в першу чергу, ІХС та інфаркту міокарда в структурі чоловічої смертності).

Основним чинником в патогенезі МС є інсулінорезистентність (ІР), тобто зниження реакції чутливих до інсуліну тканин (жирової, м'язової, печінки) до його фізіологічних концентрацій. Доведено, що ІР є результатом взаємодії генетичних і зовнішніх факторів. Серед останніх найбільш важливими є надлишкове споживання жирів і гіподинамія. В основі ІР лежить порушення як рецепторних, так і пострецепторних механізмів передачі інсулінового сигналу [2].

На даний час ще не повністю з'ясовані всі можливі причини і механізми розвитку ІР, та не всі складові МС можна чітко пов'язати і пояснити ІР. Тому, наразі, ці питання є предметом дискусії в сучасній науці [3].

Найбільш раннім та постійним маркером ІР є гіперінсулінемія, яка, з одного боку, є компенсаторною, тобто необхідною для подолання ІР і забезпечення нормалізації внутрішньоклітинного транспорту глюкози, а з іншого – патологічною, що призводить до розвитку і сприяє прогресуванню метаболічних, гемодинамічних і поліорганичних порушень. Патологічна гіперінсулінемія лежить в основі виникнення атеросклерозу та вісцерального ожиріння, які, в свою чергу, є патогенетичним підґрунтям розвитку ССЗ, артеріальної гіпертензії (АГ) та ЦД 2 типу.

Останніми роками визнання отримала нейроендокринна теорія розвитку вісцерального ожиріння. Вважають, що під впливом різних зовнішніх факторів, спільних з чинниками розвитку МС, розвивається стан гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, підвищується секреція кортикотропіну і кортизолу, відбуваються зміни в секреції соматотропного гормону, гонадотропінів і статевих стероїдів. Дисбаланс секреції гонадотропних гормонів і зниження андрогенної забезпеченості чоловічого організму з віком є додатковим фактором, який сприяє розвитку ІР, дисліпидемії та вісцерального ожиріння [4].

Зменшення продукції тестостерону (Т) у чоловіків, в свою чергу, може бути однією з причин ІР, оскільки достатні рівні Т підвищують чутливість до інсуліну. Посилення ароматизації Т в жировій тканині у чоловіків з МС є причиною редукції пульсів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що в підсумку призводить до зниження рівня Т і збільшення відкладення жирової тканини, створюючи таким чином «патологічне коло». Ризик розвитку МС та ЦД 2 типу підвищується у чоловіків з гіпогонадізмом в 2,3 рази. Доведено, що підвищення рівня Т в крові у літніх чоловіків (введенням його протягом 3 місяців) на одне стандартне відхилення вірогідно зменшує ризик розвитку МС і ЦД 2 типу. Вважають, що гіпогонадізм може бути предиктором ризику розвитку МС та ЦД 2 типу [5-7]. Свідченням зниження рівня Т у чоловіків як прогностичного фактора розвитку МС і ЦД 2 типу є результати моніторингу 702 чоловіків середнього віку, що

проводився у Фінляндії протягом 11 років (Zacrnsonmotal, 2004). Через 11 років МС розвинувся у 147, а ЦД 2 типу – у 57 чоловіків. У чоловіків з виразним зменшенням рівнів Т, загального та вільного, і глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), в декілька разів підвищується ризик розвитку МС (в 2,3, 1,7 і 2,8 рази, відповідно) і ЦД 2 типу (в 2,3, 1,7 і 4,3 рази, відповідно). Регресійний аналіз засвідчив, що ССЗ, паління, вживання алкоголю не знімають цих асоціацій. Існує думка, що низькі рівні загального Т і ГЗСС є незалежними предикторами розвитку МС і ЦД 2 типу у чоловіків середнього віку.

Слід зазначити, що питання ролі андрогенодефіциту в патогенезі і лікуванні чоловіків з МС та ЦД 2 типу прямо або опосередковано розглядалися в кількох масштабних епідеміологічних дослідженнях, проведених як в Європі, так і в США. Так, за результатами дослідження Rancho-Bernando, опублікованими в 1990 р., в когорті з 985 чоловіків віком 40-79 років у 110 осіб з ЦД спостерігалось значно нижчі середні рівні Т і ГЗСС в плазмі крові, ніж у 875 чоловіків без діабету. Середні рівні андростендіолу, естрону та естрадіолу не дуже відрізнялись в залежності від діабетичного статусу. Відмінності у вмісті Т і ГЗСС зменшувалися, але не зникали після корекції з урахуванням віку та ІМТ. У 21 % чоловіків, хворих на ЦД 2 типу, показники Т були нижчі за нормальний рівень в порівнянні з 13 % чоловіків без діабету. В усій когорті вміст Т обернено пропорційно пов'язаний зі ступенем глікемії. У всьому діапазоні рівнів глюкози в плазмі крові спостерігалось поступове зменшення середніх рівнів Т за явного зростання вмісту глюкози в плазмі натще. Подібну закономірність відмічали як у хворих на ЦД, так і у здорових осіб [8]. Проспективне дослідження 792 чоловіків літнього віку, проведене у Гетеборзі (Швеція), підтвердило, що виразність ожиріння у чоловіків і локалізація жиру є чинниками розвитку ЦД 2 типу [9]. В рамках цього дослідження у 659 чоловіків (середній вік 67 років) було проаналізовано взаємозв'язок рівнів загального, вільного Т, ЛГ і ГЗСС із вмістом глюкози та інсуліну в крові натще і після перорального тесту на толерантність до глюкози, а також із рівнем ліпідів в плазмі і кров'яним тиском. Додатково було проведено аналіз взаємозв'язку з порушеною толерантністю до глюкози (ПГТ) і ЦД, що були виявлені при обстеженні або діагностовані раніше. Встановлено, що концентрації загального і вільного Т, а також ГЗСС негативно корелювали з рівнями глюкози та інсуліну; вміст загального Т і ГЗСС – з ТГ, а концентрація ГЗСС – з кров'яним тиском (від  $P < 0,05$  до  $P < 0,01$ ). У чоловіків з ПГТ або нещодавно виявленим ЦД були зафіксовані вищі показники ІМТ та обводу талії, ніж у чоловіків без діабету, що вказує на роль абдомінального ожиріння. У цих чоловіків і в осіб з раніше діагностованим ЦД 2 типу рівні загального і вільного Т, а також ГЗСС були в цілому нижчі, а рівні ЛГ не відрізнялись. У чоловіків без діабету співвідношення ризику смерті, інфаркту міокарда та інсульту збільшувалося поступово, а у чоловіків з ПГТ і нещодавно виявленим і раніше діагностованим ЦД – суттєво. Автори вважають, що низькі концентрації Т і ГЗСС у чоловіків літнього віку асоціюються з відомими чинниками ризику розвитку діабету і з показниками діагностованого діабету. Більш того, низькі рівні Т незалежно прогнозували розвиток ЦД 2 типу різного ступеня тяжкості і, значною мірою, виникнення інфаркту міокарда, інсульту і, зрештою, смерті. Припускають, що дефіцит Т передувє виникненню ІР, яка знижується при замісній терапії Т. В Массачусетському Дослідженні Старіння Чоловіків [10] було встановлено, що в осіб з одним або декількома хронічними захворюваннями (у тому числі, ЦД) рівні Т, ГЗСС і кількох андрогенних метаболітів знижувалися з віком так

само, як і в групі чоловіків без обтяжливих станів, але були на 10-15 % нижчими. В рамках проспективного популяційного дослідження Куоріо Ischemic Heart Disease Study було проведено вивчення взаємозв'язку між рівнями статевих гормонів, запаленням і проявами МС у 345 чоловіків. Популяційний аналіз дозволив дійти висновку, що низький рівень Т і ГЗСС чітко асоціюється не тільки з окремими компонентами МС, але і з самим синдромом, незалежно від ІМТ. Крім того, статеві гормони асоціюються із запаленням та накопиченням заліза в організмі. Встановлено, що навіть за відсутності кінцевих проявів МС, таких як ЦД і ССЗ, спостерігається порушення в андрогенному забезпеченні [11].

Про вплив корекції андрогенодефіциту на компоненти МС у чоловіків наочно свідчать результати кількох досліджень, які показали, що екзогенний Т має сприятливий вплив на масу тіла, секрецію інсуліну і чутливість тканин до нього, ліпідний профіль, АТ, які є складовими МС. Так, призначення Т чоловікам 40-50 років, хворим на ЦД 2 типу, призводило до зниження рівня глюкози натще і зменшувало потребу в інсуліні, що автори розцінювали як вторинний ефект впливу на секрецію інсуліну, а не на чутливість до нього [12]. При обстеженні 24 чоловіків з ЦД 2 типу (середній вік 64 роки) отримано наступні показники: ІМТ в середньому 33 кг/м<sup>2</sup>, ОТ – 127 см, середній рівень загального Т в крові 8,63 нмоль/л. Вже через 3 місяці прийому Т у пацієнтів спостерігалось зменшення індексу НОМА, рівня НbA<sub>1c</sub>, ОТ, ОТ/ОС. Рівень глюкози натще зменшувався на 1,53 нмоль/л, холестерину – на 0,4 нмоль/л. Курс замісної терапії пероральними препаратами Т протягом 3 міс, проведений 48 чоловікам з ЦД 2 типу і помірною андрогенною недостатністю, мав позитивний ефект на вісцеральне ожиріння (зменшення маси тіла коефіцієнта ОТ/ОС, маси жирової тканини), виражено покращував метаболічний контроль (рівень НbA<sub>1c</sub> знижувався з 10,4 до 8,6 %), причому не відмічалось побічних впливів на АТ, гематологічні, біохімічні та ліпідні параметри [13]. Подібні дані щодо рівня Т у крові хворих на діабет, у порівнянні з чоловіками без діабету, наводять інші автори [14, 15]

Таким чином, отримані результати підтверджують наявність андрогенодефіцитного стану в чоловіків, які страждають на МС і ЦД 2 типу. Хоча не встановлено вірогідної різниці між середніми рівнями загального Т в крові у чоловіків з ожирінням та без ожиріння, більш низькі індивідуальні показники спостерігалися в групі чоловіків з МС і ожирінням. За даними літератури у чоловіків з ожирінням практично завжди виявляються порушення секреції, інактивації і зв'язування з білками плазми крові статевих гормонів. Водночас одні автори відмічають низький рівень Т в плазмі при ожирінні, який корелює зі ступенем виразності ожиріння, а інші – не знаходять такої залежності [16].

Проведеними нами дослідженнями було встановлено достовірне зниження середніх рівнів загального та вільного Т в сироватці крові у чоловіків з МС в порівнянні з показниками контрольної групи. Більш низькі рівні Т спостерігалися у пацієнтів з МС та ожирінням, в порівнянні з групою обстежених чоловіків з МС без ожиріння (10,5±1,1 нмоль/л і 12,2±0,9 нмоль/л, відповідно, P<0,01). Проведений аналіз показав наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнями загального Т і ДАТ (r=0,28, P<0,01) і зворотного – між рівнями загального Т і ОТ (r=0,31, P<0,01). Рівень вільного Т прямо корелював з ОТ (r=0,23, P<0,01), ІМТ (r=0,32, P<0,01), САТ (r=0,39, P<0,01). Аналіз рівнів гормонів гіпофіза в окремих хворих вказує на поліморфізм даних, тобто спостерігалися як підвищені, так і нормальні рівні гормонів в крові пацієнтів з МС та, в першу чергу, з ожирінням.

Пацієнтам з МС, ожирінням і низьким рівнем загального Т призначали андрогензамісну терапію препаратами Т протягом 6 місяців. Середній рівень загального Т в крові у пацієнтів після лікування вірогідно зростав в порівнянні з аналогічним показником в групі до лікування, однак був нижчим, ніж в контрольній групі (табл.). Такі ж закономірності спостерігали при визначенні показників концентрації вільного Т в крові: середній рівень вільного Т в крові у пацієнтів після лікування вірогідно зростав в порівнянні з аналогічним показником в групі до лікування, однак теж був нижчим, ніж в контрольній групі. Середня концентрація естрадіолу і ЛГ в крові у пацієнтів після лікування вірогідно не змінювалися. Коефіцієнт Т/естрадіол вірогідно зростав і становив  $94,5 \pm 5,7$ , але залишався нижчим за нормальний.

Необхідно зауважити, що у пацієнтів з МС, ожирінням та ЦД 2 типу відмічалось зменшення ІМТ на  $2,3 \pm 0,3$  кг/см<sup>2</sup> та ОТ на  $3,2 \pm 0,4$  см, але це зниження було невірогідним ( $P > 0,5$ ). Аналіз індивідуальних показників засвідчив, що більш виражений ефект андрогензамісної терапії спостерігався у пацієнтів, які модифікували свій стиль життя дієтотерапією та регулярними фізичними вправами. Подібні дані були отримані P. Boudou із співавт. [17], які показали, що фізичні тренування зменшують черевні жирові депо та покращують м'язову силу. Спостерігали зменшення черевних жирових депо, покращення м'язової сили, був виявлений сильний зворотний зв'язок між зростаючими рівнями дегідроепіандростерону сульфату та спадаючими рівнями ТГ у крові пацієнтів з ЦД 2 типу після фізичних тренувань.

У наших пацієнтів не відмічалось вірогідних змін показників АТ, хоча в деяких роботах наводяться дані про вірогідне зниження цих показників (Yassin and Saad, 2007). Отримані також попередні дані про позитивний ефект замісної терапії андрогенами у чоловіків з вісцеральним ожирінням

Таблиця. Концентрація статевих гормонів у сироватці крові пацієнтів з МС та ожирінням після андрогензамісної терапії

Група пацієнтів	Статистичний показник	Показники			
		Т заг., нмоль/л	Т вільн., пг/мл	Естрадіол, пмоль/л	ЛГ, МОд/л
Контрольна група	М	19,9	16,7	0,14	4,2
	m	1,8	2	0,02	0,5
	n	40	15	28	34
МС з ожирінням, до лікування	М	10,2	7,1	0,18	4,0
	m	1,1	0,8	0,02	0,9
	n	10	10	10	10
МС з ожирінням, після лікування	М	15,7	12,0	0,11	3,6
	m	1,0	1,3	0,02	0,6
	n	10	10	10	10
	P	<0,1	<0,1	>0,5	>0,2
	P <sub>1</sub>	<0,01	<0,01	>0,2	>0,5

Примітки: P – в порівнянні з контрольною групою, P<sub>1</sub> – в порівнянні з групою до лікування.

та андрогенодефіцитом, що супроводжується позитивними змінами складових МС. Більш того, застосування Т в комбінації з гормоном росту дає більш виразний клінічний ефект: значно зменшується маса вісцерального жиру, що супроводжується збільшенням чутливості інсуліну, зниженням рівня ТГ і холестерину в крові, а також зниженням ДАТ [18].

Можливо, для досягнення більш суттєвих змін фізикального стану необхідний триваліший прийом препаратів Т. Це підтверджують поодинокі літературні дані [19, 20], в яких показано, що лише через 12-16 міс андрогензамісної терапії у пацієнтів з МС та гіпогонадізмом рівень Т в крові досягає нормальних величин і нормалізується НОМА-ІР. Замісна терапія препаратами Т може не тільки компенсувати дефіцит андрогенів у чоловіків з МС, але також може мати великий потенціал для сповільнення або призупинення прогресії від МС до явного ЦД або ССЗ через сприятливу дію на регуляцію секреції інсуліну, ліпідний профіль і АТ.

## Література

1. Доробнева Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И. В. Метаболический синдром // Тер. архив. 2002, 10, 7-12.
2. Тронько М. Д., Лучицький Є. В., Паньків В. І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому. Київ – Чернівці: Медакадемія, 2005. 185 с.
3. Bjorntorp P., Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity // Int. J. Obes. Renal. Metab. Disord. 2000, 24, Suppl. 2, 80-85.
4. Marin P., Oden B., Bjorntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effect of androgen // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80, 239-243.
5. Бутрова С. А. Метаболический синдром // В кн.: Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004, 45-78.
6. Гурьева И. В. Общее руководство Международной Диабетической Федерации по сахарному диабету 2 типа (краткое изложение) // Сахарный диабет. 2007, № 4, 54-56.
7. Magliano D. J., Shaw J. E., Zimmet P. Z. How to best define the metabolic syndrome // Ann. Med. 2006, 38, N 1, 34-41.
8. Barrett-Connor E., Khaw K. T., Yen S. S. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus // Am. J. Epidemiol. 1990, 132, N 5, 895-901.
9. Ohlson L. O., Larsson B., Svardsudd K. et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913 // Diabetes. 1985, 34, 1055-1058.
10. Gray A., Feldman H. A., McKinlay J. B., Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991, 73, N 5, 1016-1025.
11. Laaksonen D. E., Niskanen L., Punnonen K. et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study // Eur. J. Endocrinol. 2003, 149, N 6, 601-608.
12. Poretsky I. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states // Endocr. Rev. 1991, 12, N 1, 3-13.
13. Boyanov M. A., Boneva Z., Christov V. G. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency // Aging Male. 2003, 6, N 1, 1-7.
14. Rhoden E. L., Ribeiro E. P., Teloken C., Souto C. A. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men // Br. J. Urol. Int. 2005, 96, N 6, 867-870.
15. Makhsida N., Shah J., Yan G. et al. Hypogonadism and the metabolic syndrome, implications for testosterone therapy. // J. Urol. 2005, 174, 827 – 834.

16. Ермачек Е. А., Кондрашкина О. В., Кривцова Е. В. и др. Особенности гормонального метаболизма у мужчин, больных ожирением // [http://www.rmj.ru/articles\\_4400.htm](http://www.rmj.ru/articles_4400.htm).
17. Boudou P., de Kerviler E., Erlich D. et al. Exercise training-induced triglyceride lowering negatively correlates with DHEA levels in men with type 2 diabetes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001, 25, N 8, 1108-1112.
18. Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Калиниченко С. Ю. и др. Современные подходы к оценке андрогенной функции у мужчин на модели сахарного диабета 1 и 2 типа: значение биологически доступного свободного и общего тестостерона // *Андрология и генитальная хирургия.* 2003, № 2, 53 – 57.
19. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Efficacy and safety of different testosterone undecanoate preparations in men with hypogonadism: a single-blind, randomized, placebo-controlled, 12-months follow-up study // *J. Sex. Med., Abstr. of the joint meet ESSM & ISSM.* Brussels, December 7-11, 2008.
20. Тишова Ю. А., Мсхалая Г. Ж., Калиниченко С. Ю. Роль коррекции дефицита тестостерона в лечении метаболического синдрома у мужчин // *Ожирение и метаболизм.* 2009, № 2, 42 – 45.

### **Роль андрогенодефицита в лечении метаболического синдрома у мужчин (обзор литературы и собственные данные)**

**В. Е. Лучицкий**

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

Роль тестостерондефицитного состояния, связанного с возрастом, в патогенезе метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД) 2 типа является предметом продолжительной дискуссии. Большинство исследователей неопровержимым признается факт наличия андрогенодефицита при МС и СД 2 типа, но остается спорным вопрос причинно-следственных связей между этими состояниями: либо возрастной андрогенодефицит (возраст его наступления, степень выраженности, скорость прогрессирования и т.п.) является предиктором или фактором риска развития МС и СД 2 типа, либо МС и СД 2 типа и их осложнения (ангионейропатии, ожирение, гормональный дисбаланс и др.) являются факторами, которые приводят к угнетению секреции тестостерона у мужчин. В работе представлены данные относительно патогенетической роли андрогендефицитного состояния в развитии МС и его осложнений, приведены результаты положительного влияния компенсации дефицита тестостерона на антропометрические показатели у мужчин с МС.

**Ключевые слова:** тестостерон, метаболический синдром, сахарный диабет, заместительная андрогенотерапия.

**Androgen replacement therapy in the treatment of metabolic syndrome in male patients (literature review with own data)**

Luchytskiy V. Ye.

*State Institution «V. P. Komissarenko Institute of endocrinology and metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine*

The role of age-related testosterone deficiency in the pathogenesis of metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is still controversial. Most researchers declare as a fact the presence of testosterone deficiency in males with MS and T2DM, but discussible is the question of etiological-consequences links between these conditions: whether age-related testosterone deficiency (age of its appearance, severity, progression etc.) is the predictor or risk factor of MS and T2DM development, or may be MS and T2DM and their complications (angioneuropathy, obesity, hormonal disorders) led to testosterone insufficiency. The present work reports about the role of testosterone deficiency in the pathogenesis of metabolic syndrome and its complications, data on testosterone replacement therapy efficacy on body composition in males with MS.

**Key words:** testosterone, metabolic syndrome, diabetes mellitus, testosterone replacement therapy

(Надійшла 6.10.2010)

## РОЛЬ ТЕСТУ НА ЧУТЛИВІСТЬ ДО СОМАТОТРОПІНУ В ДІАГНОСТИЦІ СИНДРОМУ БІОЛОГІЧНО НЕАКТИВНОГО ГОРМОНУ РОСТУ

Н. А. Спринчук\*

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

На сьогодні низькорослість є одним з найбільш поліетіологічних захворювань у структурі дитячої ендокринної патології, чинниками якої можуть бути різноманітні ендокринні, генетичні і соматичні розлади. Соматотропний гормон є головним гормональним регулятором росту, його абсолютна чи відносна недостатність призводить до зниження синтезу інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) в печінці, м'язах, кістковій і жировій тканинах [1-5]. З розвитком медичної генетики і поширенням спектра медико-генетичних досліджень стали зрозумілими деякі патогенетичні механізми вроджених форм низькорослості. Адже причини дефіциту гормону росту (ГР) можуть бути різноманітні – від порушення синтезу і секреції соматотропного гормону до порушення периферичної чутливості до його дії.

Завдяки проведенню медико-генетичних досліджень у кінці минулого сторіччя було описано два типи мутацій гена ГР, за наявності яких він стає біологічно неактивним, і клінічно це проявляється картиною ізольованої соматотропної недостатності [6].

Пацієнти з синдромом біологічно неактивного гормону росту (БНГР) вперше були описані в 1978 році А. А. Kowarski, але молекулярна основа цього захворювання була розшифрована Y. Takahashi тільки в 1996 році, коли було виділено два різних типи мутацій [6-8]. Пацієнти з мутаціями першого типу (синдром Коварські – класичний варіант синдрому БНГР) є гетерозиготними носіями мутації D112G гормону росту, де в його 112 кодоні гліцин замінений на аспарагін. У даній ситуації за допомогою імуноферментного аналізу виявляють нормальний рівень ГР, але низьку концентрацію соматомедину С. Цей показник значно збільшувався після призначення пацієнту ГР, внаслідок чого спостерігалось посилення соматичного росту. Ці дані дуже важливі для того, щоб відрізнити синдром Коварські від синдрому рецепторної нечутливості до ГР (синдрому Ларона).

Інший тип синдрому БНГР зумовлений наявністю мутантного соматотропіну, в якому гетерозиготна мутація R77C із заміною в 77 кодоні нуклеотидної основи цистеїну на аргінін призводить до конформаційних змін молекули ГР і зниження його біологічної активності. Цей мутантний ГР проявляє в 6 разів більшу, ніж нормальний соматотропін, спорідненість до рецепторного білка, який зв'язується з ГР. Також він блокує фосфорилування тирозину в 10 разів активніше, ніж нормальний ГР, в результаті чого значно знижується рівень ІФР-1. Цей мутантний гормон

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

має домінують негативний вплив, при цьому терапія ГР не підвищує рівня ІФР-1 і не призводить до ростового ефекту [8-10]. Але даний приклад не є типовим для синдрому БНГР і зустрічається дуже рідко.

Головними регуляторами ІФР-1 є ГР і режим харчування [3, 5].

Введення адекватної дози соматотропіну пацієнтам з дефіцитом ГР спричиняє значне і швидке підвищення рівня ІФР-1 у крові внаслідок стимулювання синтезу ІФР-1 у печінці, максимальний рівень якого досягається через 12-24 год. Секреція ГР індукується ІФР за механізмом негативного зворотного зв'язку як на гіпофізарному, так і на гіпоталамічному рівнях: за умов недостатнього харчування і патології рецепторів до ГР рівень ІФР-1 залишається низьким, а рівень ГР підвищується [5, 11].

З метою визначення форми синдрому БНГР і диференційної діагностики з синдромом Ларона, а також для призначення адекватної дози ГР необхідно проводити чотириденну пробу з введенням ГР і подальшим визначенням ІФР-1 [3, 4, 11].

## Матеріал і методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» обстежено 53 дитини віком від 4 до 12 років, які страждали на синдром БНГР, серед них 21 дівчинки і 32 хлопчики. Діагноз верифіковано на підставі характерних гормональних порушень – низького рівня соматомедину С на тлі нормального або підвищеного рівня ГР за умов індексу маси тіла не нижче 50 перцентилі для різних вікових категорій. Тироїдні та інші гормональні показники в усіх дітей були у межах нормальних величин, що характерно для синдрому БНГР, який проявляється як ізольована форма недостатності СТГ. Необхідно зауважити, що всі обстежені діти раніше не отримували препаратів анаболічного ряду та ГР.

З метою диференційної діагностики синдрому БНГР і рецепторної нечутливості до ГР, а також для визначення форми синдрому БНГР та призначення адекватної дози соматотропного гормону, у відділі дитячої ендокринної патології Інституту застосовується чотириденна проба з введенням ГР і подальшим дослідженням ІФР-1. Цей тест полягає у підшкірному введенні генно-інженерного СТГ у дозі 0,033 мг/кг на добу протягом 4 днів і визначенні рівнів ІФР-1 до першої ін'єкції ГР та наступного дня після завершення проби. Проба вважається позитивною, якщо рівень ІФР-1 підвищується щонайменше удвічі.

На сьогоднішній день у відділі цей тест був проведений у 29 дітей віком від 2 до 10 років, з них 10 дівчаток та 19 хлопчиків. Усім дітям проводилось дослідження соматотропної функції, і доведено, що вона не була зміненою. Рівень ІФР-1 в усіх хворих був значно знижений. Оскільки референтні показники відрізняються в залежності від віку і статевого розвитку, пацієнти були розподілені на 3 групи за віком: перша група – діти віком від 2 до 4 років, друга – пацієнти від 5 до 7 років, третя – від 8 до 10 років. Нормальні показники рівня ІФР-1 для цих груп становили відповідно 49-171 нг/мл, 76-299 нг/мл і 247-396 нг/мл. До першої групи увійшло всього 3 хворих, друга складалась із 11 пацієнтів, а третя – з 15 дітей.

Усі діти страждали на низькорослість і мали відставання у рості більше 2 SD (Standard Deviation) від фізіологічних показників, кістковий вік зменшений від хронологічного більше ніж на 1,5-2 роки. Оскільки рівень ІФР-1 може зменшуватись на тлі поганого харчування і некомпенсованої соматичної патології, в усіх дітей, які увійшли до групи обстежених, була виключена патологія печінки, шлунково-кишкового тракту, нирок, легенів і серцево-судинної системи, визначався індекс маси тіла.

## Результати і їх обговорення

На початку дослідження, коли кількість хворих була невеликою (лише 6 пацієнтів), був проведений індивідуальний аналіз результатів дослідження, оскільки референтні значення соматомедули С різняться в залежності від віку. В усіх дітей, крім одного хлопчика 5 років, після проведення СТГ-стимулювального тесту рівень ІФР-1 зростав більше ніж удвічі і знаходився у межах норми для відповідної вікової групи.

Аналізуючи показники ІФР-1 після проведення тесту на чутливість до ГР у значно більшій кількості дітей із синдромом БНГР, ми отримали аналогічні результати (малюнок). В усіх пацієнтів початково вміст соматомедули С був значно нижче нижньої межі референтних значень і становив у першій групі –  $18,2 \pm 3,6$  нг/мл, у другій –  $53,1 \pm 6,2$  нг/мл, а в третій –  $113,7 \pm 13,4$  нг/мл. Після проведення СТГ-стимулювального тесту ІФР-1 зростав більше ніж в 2-3 рази і відповідав нормальним значенням відповідної вікової категорії, а саме, в першій групі збільшувався до  $56,1 \pm 6,6$  нг/мл, у другій групі – до  $183,5 \pm 11,8$ , в третій – до  $288,2 \pm 16,1$  нг/мл.

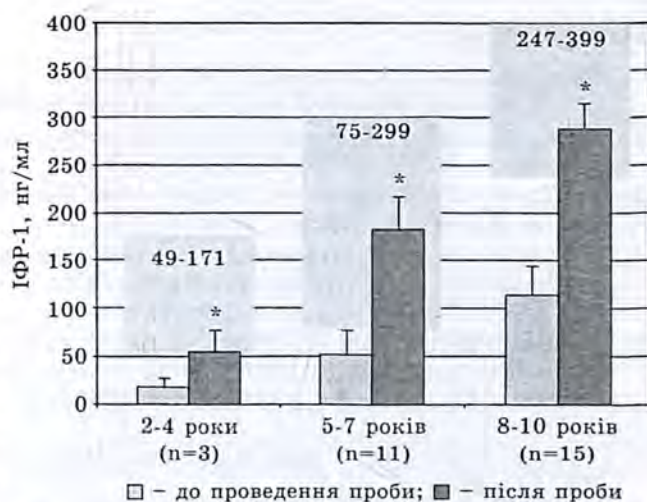
Таким чином, в усіх обстежених дітей різних вікових категорій початково були низькі рівні соматомедули С з подальшим значним підвищенням цього показника на тлі стимуляції соматотропним гормоном, тобто у цих пацієнтів зберігалася чутливість до введення екзогенного гормону росту, що підтверджує у цих хворих діагноз синдрому БНГР, тобто синдром Коварські з мутацією D112G. Винятком був п'ятирічний хлопчик, у якого необхідно провести медико-генетичне дослідження для диференційної діагностики мутації R77C ГР та рецепторної нечутливості до ГР (синдром Ларона). Таким пацієнтам лікування гормоном росту не показано.

Синдром БНГР є досить новою нозологічною одиницею і тому багато питань, пов'язаних з цим захворюванням, не з'ясовано. Розв'язання проблем етіопатогенезу, вдосконалення методів діагностики і лікування хворих на БНГР є актуальною і важливою проблемою дитячої ендокринології.

## Висновки

1. Тест на чутливість до гормону росту є ефективним критерієм у диференційній діагностиці між різними формами синдрому біологічно неактивного гормону росту (мутації D112G та R77C) і рецепторною нечутливістю до соматотропіну.

2. У більшості дітей, які страждають на синдром біологічно неактивного гормону росту, виявляється гетерозиготна мутація гормону росту D112G, яка є чутливою до екзогенного гормону росту.



Малюнок. Рівень ІФР-1 у хворих з підозрою на синдром БНГР під час проведення тесту на чутливість до ГР.

Примітка: \* –  $P < 0,01$ , вірогідність відмінності у порівнянні з початковим рівнем.

## Література

1. Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Дзеранова Л. К. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. М.: Адамантъ, 2003. 56 с.
2. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. 580 с.
3. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: ИндексПринт, 1998. 302 с.
4. Фофанова О. В. Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2000. 61 с.
5. Samacho-H C., Storr A., Miraki-Moud F. et al. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF-1) / IGF-binding protein-3 complex administered to patients with growth hormone insensitivity syndrome // *Horm. Res.* 2003, **60**, № 2, 15-16.
6. Layman L. C. Human gene mutations causing infertility // *J. Med. Genet.* 2002, **39**, 153-161.
7. Takahashi Y., Kaji H., Okimura Y. et al. Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect // *Endocrine J.* 1996, **43**, № 1, 27-32.
8. Tanaka T. Global situation of growth hormone treatment in growth hormone-deficient children // *Horm. Res.* 1999, **51**, № 3, 75-80.
9. Clemmonis D. R. IGF-1 receptor-mediated signal transduction. Targets for growth hormone and IGF-1 action. Bristol: BioScientifica, 2001, 17-27.
10. Bozzola E., Lauriola S., Messina MF et al. Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born small for gestational age // *Horm. Res.* 2004, **62**, № 3, 141-142.
11. Петеркова В. А., Фофанова О. В., Тюльпаков А. Н. и др. Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. М.: АСК Юнион Печатные работы, 2005. 5 с.

(Надійшла 5.10.2010)

## СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРОЗ

Ю. В. Булдигіна\*

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

Субклінічний гіпотироз (СГ) характеризується відсутністю клінічної симптоматики гіпотирозу на тлі підвищеного вмісту тиротропіну (ТТГ) за нормальних рівнів тироїдних гормонів в сироватці крові. Зацікавленість проблемою СГ викликана, в першу чергу, відсутністю статистично вірогідних досліджень щодо його поширеності, можливості переходу в явний гіпотироз і необхідності лікування. За даними S. T. Savin, частота СГ в популяції становить 2,8 % серед чоловіків і 7,5 % серед жінок, причому у жінок старших за 60 років вона досягає 16 % [1, 2].

Етіологія СГ збігається з етіологією явного (клінічно вираженого) гіпотирозу. У більшості випадків ендогенними причинами СГ є аутоімунний, підгострий і післяпологовий тироїдити. До екзогенних причин відносять лікування радіоїодом або резекцію щитовидної залози, тривале вживання аміодарону, літію та інших медикаментозних засобів. На сьогодні не існує однозначної відповіді на питання чи є субклінічний гіпотироз початковою стадією явного. За результатами найбільшого в Європі 20-річного Вікгемського дослідження, прогностичний ризик розвитку явного гіпотирозу із субклінічного становить 2,6 % на рік за умови виявлення у пацієнтів лише підвищеного рівня ТТГ, а при ізольованому підвищенні рівня тироїдних антитіл – 2,1 % на рік. Цей показник збільшується до 4,3 % при поєднанні двох згаданих чинників ризику (збільшення рівня ТТГ і антитироїдних антитіл).

Суперечливими є і підходи до лікування СГ. Американські тироїдологи дотримуються досить активної позиції стосовно показань до призначення левотироксину при граничних значеннях ТТГ, вважаючи рівень ТТГ > 5,0 мОд/л однозначним показанням до його призначення. В той же час, на думку Соорег, абсолютним показанням до призначення левотироксину є рівень ТТГ 10 мОд/л і вище. При рівні ТТГ в межах 5-10 мОд/л необхідно враховувати наявність антитироїдних антитіл і клінічні прояви гіпотирозу. Критерієм ефективності замісної терапії при СГ є стійка підтримка рівня ТТГ в межах нормальних значень (0,4-4,0 мОд/л) [3].

Дослідники однакові в тому, що можливим вирішенням проблеми в майбутньому може стати визначення комплексних ризиків розвитку ускладнень СГ (остеопороз, серцево-судинні захворювання, депресія) для різних інтервалів рівня ТТГ [4, 5].

Метою дослідження було вивчити клінічні, біохімічні (ліпидограма), гормональні показники, а також стан вегетативної регуляції серця у хворих на СГ в залежності від рівня ТТГ.

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

## Матеріал і методи

До групи пацієнтів із СГ увійшли 58 жінок у віці від 36 до 59 років, середній вік пацієнток на момент обстеження становив  $46 \pm 2$  роки. У 10 із 58 пацієнток СГ виник після оперативного лікування (субтотальна резекція ЩЗ і гемітироїдектомія). У 48 пацієнток були виявлені підвищені рівні антитироїдних антитіл (АТПО і АТТГ), що свідчило про розвиток СГ на тлі аутоімунного тироїдиту (АІТ).

Проводили дослідження клінічних і лабораторних показників, що включали аналіз частоти серцевих скорочень (ЧСС) і артеріального тиску (АТ), ліпідограми, рівнів антитіл до тиропероксидази (АТПО) та тироглобуліну (АТТГ), ТТГ і тироїдних гормонів – вільних тироксину (Т<sub>4</sub>-в) і трийодтироніну (Т<sub>3</sub>-в) у хворих з СГ. Рівні ТТГ, тироїдних гормонів, АТПО та АТТГ визначали радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів фірми «Immunotech» (Чехія). Ліпідограми (за показниками загального холестерину, ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), тригліцеридів, коефіцієнта атерогенності) отримували за допомогою колориметричного ферментативного методу.

Оцінка стану вегетативної регуляції серцевої діяльності проводилась за допомогою комп'ютерного програмно-апаратного комплексу «Холтерівська система моніторингу ЕКГ DIACARD» (Сольвейг, Україна) за аналізом хвильової структури варіабельності серцевого ритму (ВСР) згідно з рекомендаціями Робочої групи Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства кардіостимуляції та електрофізіології (1996). Аналізувались часові (SDNN, SDANN, RMDSS) і спектральні (VLF, LF, NF, LF/NF) показники, що дозволило оцінити всю ВСР та її компоненти (тривалі і короткі). Вказані показники характеризують циркадний ритм і стан симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС) протягом доби.

## Результати і їх обговорення

У всіх обстежених знайдено підвищений рівень ТТГ, який коливався від 5 до 14 мОд/л, і нормальні рівні тироїдних гормонів в крові. В залежності від рівня ТТГ, хворі були розділені на 2 групи: першу групу склали 28 пацієнток з рівнем ТТГ від 5 до 10 мОд/л, другу – 30 пацієнток з рівнем ТТГ від 10 до 14 мОд/л. Середній рівень ТТГ у пацієнтів першої групи становив  $6,8 \pm 0,4$  мОд/л, другої –  $12,4 \pm 0,9$  мОд/л (табл. 1). Контрольна група складалась з 18 відносно здорових жінок, середній вік яких становив  $43 \pm 3$  роки.

Як видно з табл. 1, рівні ТТГ в обох групах значно перевищували показник контрольної групи. Рівні вільного Т<sub>4</sub> істотно не відрізнялися в обох групах і не мали відмінності порівняно з показниками контрольної

Таблиця 1. Вміст ТТГ, тироїдних гормонів і антитироїдних антитіл в крові пацієнтів з субклінічним гіпотирозом

Група пацієнтів	ТТГ, (мОд/л)	Т <sub>4</sub> -в, пмоль/л	Т <sub>3</sub> -в, пмоль/л	АТПО, Од/мл	АТТГ, Од/мл
Контрольна, n=18	$1,1 \pm 0,03$	$14,1 \pm 2,1$	$3,9 \pm 0,2$	$91 \pm 4,2$	$48 \pm 3,64$
1 група, n=28	$6,8 \pm 0,4^*$	$13,4 \pm 1,1$	$3,5 \pm 0,02$	$580 \pm 12^*$	$468 \pm 26^*$
2 група, n=30	$12,4 \pm 0,9^{*.*}$	$11,8 \pm 1,3$	$2,9 \pm 0,01^*$	$848 \pm 28^{*.*}$	$680 \pm 17^{*.*}$

Примітка: \* – вірогідність відмінностей показників обох груп пацієнтів порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ); \*\* – вірогідність відмінностей показників між групами пацієнтів з СГ ( $P < 0,05$ ).

групи. В другій групі виявлявся менший рівень вільного ТЗ в порівнянні з показником першої групи. Зафіксовані вірогідні відмінності у рівнях АТРО і АТТГ: в обох групах пацієнтів мало місце значне підвищення антитироїдних антитіл в порівнянні з показниками контрольної групи. У пацієнтів другої групи рівні антитіл значно перевищували аналогічні показники першої групи.

Аналіз ЧСС і АТ виявив відсутність суттєвих змін у пацієнтів обох груп. Середня ЧСС у пацієнтів першої групи становила  $78 \pm 3$  уд./хв, у пацієнтів другої групи –  $76 \pm 4$  уд./хв. У більшості хворих мала місце артеріальна гіпертензія. Середній систолічний тиск у пацієнтів першої групи був на рівні  $150 \pm 12$  мм рт. ст., діастолічний –  $84 \pm 6$  мм рт. ст. У пацієнтів другої групи систолічний тиск становив в середньому  $148 \pm 14$  мм рт. ст., діастолічний –  $82 \pm 4$  мм рт. ст., що свідчило про відсутність різниці АТ серед пацієнтів обох груп.

В результаті добового моніторування показників ВРС встановили зростання величин стандартного відхилення NN: SDNN і RMSS в порівнянні з величинами контрольної групи в усі періоди обстеження (доба, день, ніч). Знайдені зміни вказували на підвищення варіабельності серцевого ритму (табл. 2).

Аналіз спектральних показників показав також збільшення потужності спектральних компонентів LF і NF, що свідчило про напругу обох відділів вегетативної нервової системи, а також зсув симпато-парасимпатичного балансу в бік підвищення парасимпатичного впливу (LF/NF зменшувався у порівнянні з величинами контрольної групи), що можна розцінити як компенсаторну реакцію у відповідь на підвищення симпатичного впливу.

Таким чином, проведене добове моніторування ЕКГ у хворих на СГ продемонструвало збільшення ВРС, десинхронізацію добових ритмів, що вказувало на напругу ВНС, яка проявляється активацією обох її відділів і розвитком денного типу добового ритму парасимпатичного тону ВНС.

Таблиця 2. Зміни показників вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на СГ

Показники	Здорові	Пацієнти з СГ	
SDNN, мс	1	$70 \pm 7,7$	$90,0 \pm 9,98^*$
	2	$59,8 \pm 3,7$	$84,8 \pm 9,0^*$
	3	$67,8 \pm 3,5$	$94,8 \pm 6,8^*$
RMSSD, мс	1	$48,2 \pm 5,1$	$89 \pm 12,38^*$
	2	$42,2 \pm 1,5$	$78,0 \pm 15,3^*$
	3	$58,3 \pm 3,3$	$97,0 \pm 12,5^*$
LF, мс I	1	$2130 \pm 355$	$3078 \pm 401^*$
	2	$1498 \pm 211$	$2658 \pm 314^*$
	3	$1901 \pm 322$	$3456 \pm 415^*$
NF, мс I	1	$1221 \pm 176$	$2403 \pm 153^*$
	2	$848 \pm 153$	$1963 \pm 487^*$
	3	$1645 \pm 315$	$3436 \pm 280^*$
SDANN	1	$164 \pm 7,9$	$164 \pm 11,8$
	2	$84 \pm 6,0$	$154 \pm 10,6$
	3	$133 \pm 9,6$	$168 \pm 14,9$

Примітка: періоди реєстрації: 1 – доба, 2 – день, 3 – ніч; \* – вірогідні відмінності зі здоровими ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну у хворих із субклінічним гіпотирозом

Показники	Контрольна група (n=18)	1 група (n=28)	2 група (n=30)
Холестерин, ммоль/л	5,29±0,41	5,30±1,1	7,1±1,4*
Тригліцериди, ммоль/л	1,7±0,07	1,81±0,2	2,28±0,9*
ЛПВГ, ммоль/л	1,59±0,04	1,3±0,01*	0,91±0,06*
ЛПНГ, ммоль/л	3,1±0,06	3,4±0,3	3,7±0,4
Коефіцієнт атерогенності	3,01±0,13	3,4±0,07	3,96±0,2*

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між показниками пацієнтів обох груп в порівнянні з контрольною групою (P<0,05).

Вегетативний баланс забезпечується більш високою напругою парасимпатичного відділу ВНС, що може сприяти посиленому використанню функціональних резервів організму і його подальшому виснаженню.

При аналізі показників ліпідограм пацієнтів (табл. 3) були виявлені вірогідні відмінності, що проявлялись у збільшенні рівня загального холестерину у пацієнтів другої групи з переважним підвищенням рівня ЛПНГ та тригліцеридів. Дисліпідемія, що спостерігалась у пацієнтів другої групи, визначала більш високий коефіцієнт атерогенності. Таким чином, при зростанні рівня ТТГ вище 5 мОд/л, незалежно від концентрації тиреоїдних гормонів, спостерігаються порушення вегетативної регуляції серцевого ритму і показників ліпідного обміну, що може бути фактором підвищеного ризику розвитку серцевих ускладнень у хворих на СГ.

## Висновки

1. У пацієнтів з СГ виявляються відмінності в показниках ліпідного обміну, а саме у рівнях ЛПНГ та тригліцеридів, які вірогідно вищі у пацієнтів з рівнем ТТГ 12,4±0,9 мОд/л.

2. У хворих на СГ має місце напруга ВНС, про що свідчить збільшення показників варіабельності ритму серця, активація симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС (більшою мірою – симпатичного відділу).

## Література

1. Turnbidge W. M., Evered D. C. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey // Clin. Endocrinol. 1977, 7, 481-493.
2. Savin S. T., Castelli W. P., Hershman J. M. et al. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study // Arch. Intern. Med. 1985, 145, 1386-1388.
3. Toft A. D. Thyroxine therapy // N. Engl. J. Med. 1994, 331, N 4, 174-180.
4. Mokshagundam S., Barzel U. S. Thyroid disease in elderly // J. Am. Geriatr. Soc. 1993, 41, 1361-1369.
5. Walsh J. P., Bremner A. P. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, 65, 486-491.

(Надійшла 20.10.2010)

## МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

П. М. Боднар<sup>1</sup>, Н. В. Скрипник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,  
м. Київ, 01601, Україна;

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет,  
м. Івано-Франківськ, 76008, Україна

Метаболічний синдром (синдром інсулінорезистентності, синдром X, метаболічний три-синдром, смертельний квартет) це симптомокомплекс поєднаних між собою патологічних станів – інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпопротеїнемії, артеріальної гіпертензії, а також гіперурикемії, мікроальбумінемії та інших патологічних зрушень. Близько 300 років тому назад італійський лікар Морганьні описав поєднання атеросклерозу та вісцерального ожиріння і пов'язав їх розвиток з гіподинамією та переїданням. Але сучасним «батьком» метаболічного синдрому вважають професора Стенфордського університету (США) Геральда Ривена, який вперше довів роль інсулінорезистентності в розвитку патології людини (1988).

Термін метаболічний синдром (МС) означає спільні порушення обміну речовин, характерні для багатьох захворювань. Його було запропоновано Національною освітньою програмою з холестерину США у 2001 році. МС є визаним фактором ризику атеросклерозу, ІХС та цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) і збільшує негативні наслідки серцево-судинних захворювань на 65 %, а ризик розвитку ЦД-2 – утричі.

**Етіологія і патогенез.** Загально визнаною причиною МС є генетична схильність. В його розвитку виділяють два етапи. Перший проявляється



Схема 1. Патогенетичні прояви метаболічного синдрому.

інсулінорезистентністю, гіподинамією (переважно у людей похилого віку), а другий – порушенням функції інсулінпродукуючих клітин. У пацієнтів з МС прослідковується взаємозв'язок між фенотипом і генотипом. Основні патогенетичні прояви МС наведені на схемі 1, з якої видно, що внаслідок інсулінорезистентності і компенсаторної гіперінсулінемії розвиваються суттєві патологічні зрушення.

Зарубіжні дослідники наводять факти, які підтверджують роль генетичної схильності в розвитку МС. В родинях хворих ЦД-2 зустрічаються люди, хворі ЦД-1. У людей з МС виявляється значний поліморфізм аполіпропротеїну Е, який сприяє гіперхолестеринемії, схильності до тромботворення, активує атерогенну дію, розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС), злоякісних пухлин різної локалізації. У членів цих родин спостерігаються низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), порушений тест толерантності до глюкози, висока концентрація імунореактивного інсуліну (ІРІ) і С-пептиду.

Центральне місце в патогенезі МС належить інсулінорезистентності (схема 2).



Схема 2. Інсулінорезистентність та гіперглікемія.

Вона зумовлена післярецепторною блокадою інсулінозалежного транспортера глюкози, а відтак – пониженою чутливістю тканин до стимуляції інсуліном засвоєння глюкози. Інсулінорезистентність скелетних м'язів є одним з ранніх дефектів при ЦД-2. Внаслідок ушкодження гена рецептора інсуліну скелетних м'язів у мишей з'являється ожиріння, збільшується рівень вільних жирних кислот. На думку фахівців із Європейської групи з вивчення інсулінорезистентності, спадково детермінована і екологічно індукована інсулінорезистентність є початком МС.

МС є підґрунтям для розвитку цукрового ЦД-2, атеросклерозу та ІХС. На XI Міжнародному симпозиумі з атеросклерозу, що проходив у Франції в 1997 р., Геральд Ривен запропонував схему участі інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії в розвитку ІХС (схема 3).

Внаслідок інсулінорезистентності розвивається компенсаторна гіперінсулінемія, яка підтримує нормальний рівень глюкози в крові. Гіперінсулінемія активує симпато-адреналову та ренін-ангіотензинову системи, підвищує реабсорбцію іонів натрію в ниркових каналцях, сприяє проліферації і спазму гладком'язових клітин артерій. При цьому гальмується активність ферменту ліпопротеїдліпази, збільшується рівень тригліцеридів, розвивається дисліпопротеїнемія і абдомінальне ожиріння. В результаті ліполізу жирів очеревини збільшується концентрація вільних жирних кислот, які через порталну вену потрапляють до печінки, утилізуються для синтезу тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) і ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ). Ліпопротеїди високої густини (ЛПВГ) передають ефіри холестерину до ЛПДНГ в обмін на їх тригліцериди, порушується транспорт холестерину з тканин, збільшується кількість високоатерогенних ЛПНГ, які циркулюють у крові протягом тривалого часу. Частина вільних жирних кислот включається до глюконеогенезу і частково трансформується в глюкозу в печінці. Гіперглікемія стимулює розвиток гіперінсулінемії та інсулінорезистентності тканин.

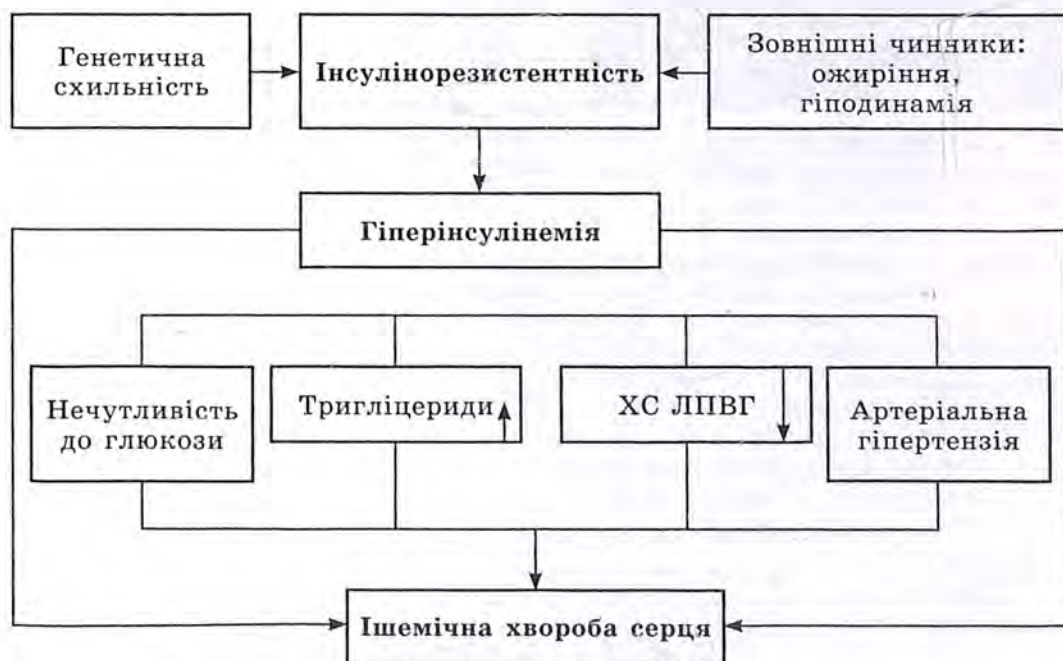


Схема 3. Роль інсулінорезистентності в розвитку ішемічної хвороби серця.

Для метаболічного синдрому характерним є абдомінальне (вісцеральне) ожиріння або ожиріння, яке супроводжується гіперінсулінемією, гіперглікемією та дисліпопротеїнемією. Воно розвивається переважно у людей з низькою або надмірною масою тіла при народженні і є наслідком нейроендокринних зрушень. Абдомінальне ожиріння є патофізіологічним чинником МС з генетичним поліморфізмом білків. Ожиріння у жінок розпочинається у дитинстві, супроводжується полікістозом яєчників у дітородному віці, інсулінорезистентністю, гіперандрогенією, порушенням менструального циклу, ЦД-2, артеріальною гіпертензією, збільшенням захворюваності на рак.

Вісцеральне ожиріння має ряд чинників ризику серцево-судинних захворювань (табл. 1). Жирова тканина є не тільки енергетичним депо людини. В ній синтезуються біологічно активні речовини, гормони, які впливають на розвиток інсулінорезистентності, цукрового ЦД-2, атеросклерозу. В жирових клітинах продукуються ангіотензиноген, цитокіни, естрогени, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкін-6, інгібітор тканинного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1), адипсін (фактор комплементу), протеїни ренін-ангіотензинової системи (ренін, ангіотензиноген, ангіотензин I, ангіотензин II) (мал. 1).

Адипоцитами секретуються гормони лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, апелін. Рівень лептину підвищується у хворих з надмірною вагою, гальмуючи біосинтез інсуліну. Глікопротеїн адипонектин має ангіопротекторну дію при атеросклерозі. Гіпоадипонектинемія сприяє



Мал. 1. Мікрофотографія адипоцитів вісцеральної жирової тканини (*Diabetologia*, 2007, vol. 50, N 6).

розвиткові ожиріння, інсулінорезистентності, ЦД-2. Роль гормонів резистину, вісфатину та апеліну в розвитку ожиріння інтенсивно вивчається.

Гіперінсулінемія активує рецептори ангіотензину I, ангіотензину II, сприяє розвитку артеріальної гіпертензії та атеросклерозу, активує симпато-адреналову систему, підвищує рівень потужного вазоконстриктора ендотеліну-I.

Існує тісний взаємозв'язок артеріальної гіпертензії з високим рівнем в крові реніну, плазміногену, інсуліноподібного фактора росту, які відіграють важливу роль у розвитку МС. Артеріальна гіпертензія часто носить

Таблиця 1. Фактори ризику захворювань серця і судин при вісцеральному ожирінні (за А. Whaley-Connell, 2008)

Інсулінорезистентність/гіперінсулінемія
Гіпертензія
Дисліпідемії
↑ Інгібітор активатора плазміногену-1
↑ С-реактивний протеїн
↑ Фактор некрозу пухлин
↑ Інтерлейкін-6
↑ Фібриноген
Підвищена в'язкість крові
Передчасний атеросклероз
Мікроальбумінурія

сімейний характер, супроводжується зниженням чутливості до інсуліну, ушкодженням ендотеліальних клітин.

З огляду на це, представляє інтерес концепція гіпотироз-індукованого МС, висунута Н. В. Скрипник, згідно з якою передумовами розвитку МС у хворих на ЦД-2 є гіпотироз і йодний дефіцит. Основними чинниками синдрому є інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіперглікемія, зростання рівня глікованого гемоглобіну, гіперкортизолемія, зниження функції щитоподібної залози, дисліпідемія, оксидативний стрес.

Характерною ознакою гіпотироз-індукованого метаболічного синдрому є дисбаланс гормонів жирової тканини – адипоцитокінів, який проявляється зниженням рівня адипонектину і підвищенням рівня резистину в сироватці крові, які можна розглядати як маркери МС за умов йодної недостатності. Ці зміни особливо виражені у хворих на ЦД-2 і гіпотироз (схема 4).

До чинників МС відносять також гіперурикемію, порушення системи тромбоутворення, підвищення рівня інгібітора тканинного плазміногену і фібриногену. Всі вищезазначені фактори сприяють розвитку тромбозу.

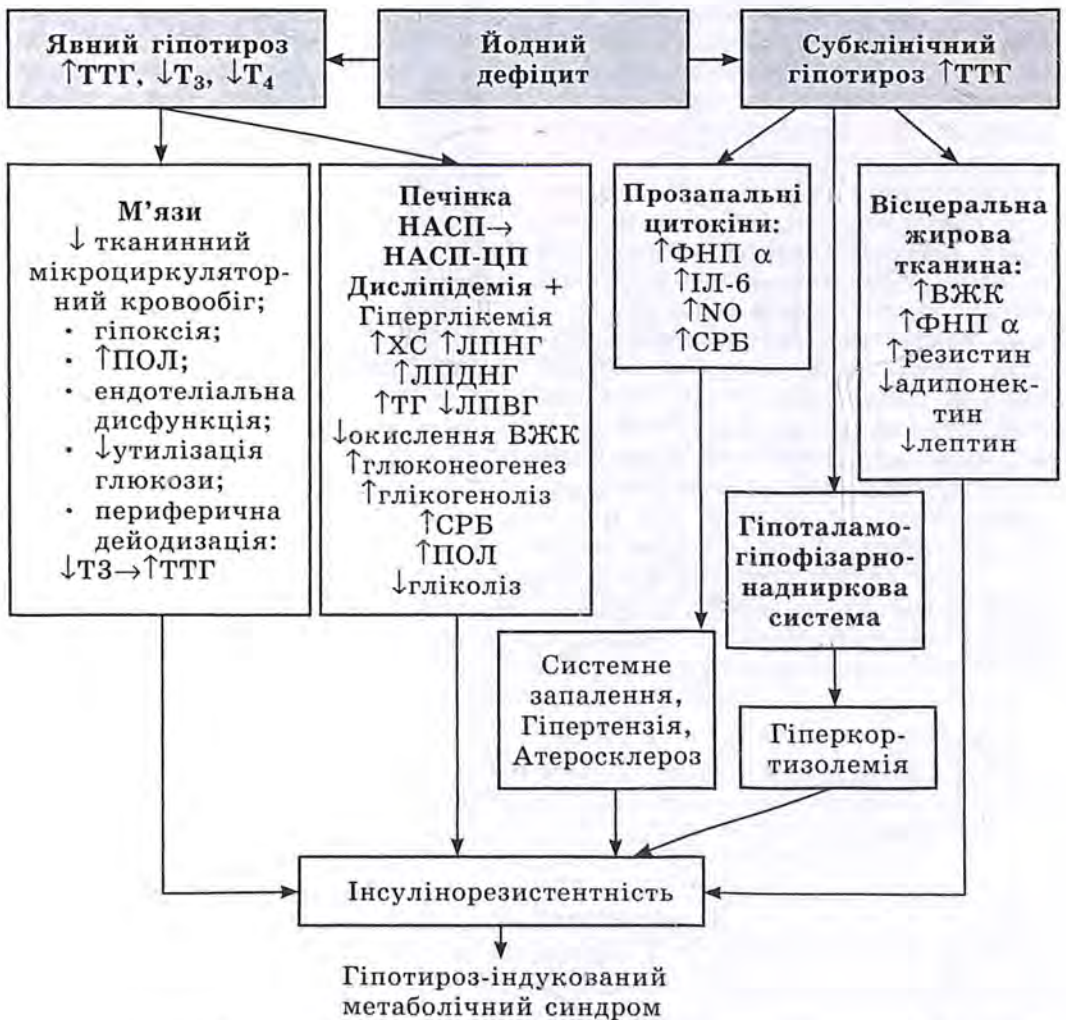


Схема 4. Розвиток гіпотироз-індукованого метаболічного синдрому (Скрипник Н. В., 2010).

Клініка МС зумовлена його основними проявами – ожирінням, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, інсулінорезистентністю і захворюваннями, які асоційовані з нею. В клініці виділяють певні патогенетичні варіанти (схема 5), до яких можливо було б додати гіпоталамічний (нейроендокринний) та гіпотироїдний.

Розвиток метаболічного синдрому має чітку вікову залежність. Дослідження 8814 хворих протягом 20 років, проведені у США (Ford E. S. et al., 2002), показали, що хворих МС серед осіб у віці 20-29 років було лише 6-7 %, тоді як серед осіб старших 60 років – 45-47 %. На мал. 2 наведено типовий зовнішній вигляд хворого з МС.

У хворих МС нерідко виявляється неалкогольна жирова хвороба печінки, яка поєднується з абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, гіпертригліцеридемією, ЦД-2.

У переважної більшості жінок із синдромом інсулінорезистентності виявляється полікістоз яєчників. У цих хворих підвищується рівень лептину, який гальмує визрівання фолікулів і овуляцію. В останні роки отримані серйозні докази ролі інсулінорезистентності в розвитку синдрому полікістозних яєчників.

Прослідковується прямий зв'язок між інсулінорезистентністю та гіперурікемією і подагрою. Восьмирічне дослідження японських вчених довело, що гіперурікемія може бути показником інсулінорезистентності. Вона часто поєднується з іншими компонентами МС.

Ожиріння, як один з компонентів МС, характеризується надмірною масою тіла, ураженням серцево-судин-



Мал. 2. Зовнішній вигляд хворого Х. 45 років з метаболічним синдромом (маса тіла 195 кг, зріст 180 см, ІМТ- 61 кг/м<sup>2</sup>).



Схема 5. Клінічні варіанти метаболічного синдрому.

ної, гепато-біліарної систем, а також опорно-рухового апарату.

Артеріальна гіпертензія, як важливий складовий елемент МС, є одним з найпоширеніших захворювань людини. В Україні вона спостерігається у 13,4 % дорослого населення. Згідно з визначенням ВООЗ, артеріальна гіпертензія – це постійно підвищений систолічний та/або діастолічний артеріальний тиск.

В методичних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2007) наведено стандартизований рівень артеріального тиску (АТ) в залежності від умов, в яких він вимірювався (табл. 2).

Окрім класифікації артеріальної гіпертензії за рівнем АТ, існує класифікація за ступенем ураження органів-мішеней. І стадія артеріальної гіпертензії характеризується відсутністю об'єктивних ознак органічного ураження органів-мішеней. Для II стадії характерна наявність об'єктивних ознак ураження органів-мішеней, яке не супроводжується порушеннями їх функцій. III стадії артеріальної гіпертензії притаманні не тільки об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней, але й наявність відповідних симптомів і порушення їхніх функцій.

Діагноз МС базується на визначенні клінічних проявів його складових компонентів. Разом з клінічними симптомами, важлива роль належить лабораторним показникам. Інсулінорезистентність, як основа ЦД-2, оцінюється за наявністю гіперінсулінемії і рівнем С-пептиду. Найбільш раціональним методом оцінки інсулінорезистентності є визначення індексу НОМА-IR, показник якого нижче 6,0 натще притаманний МС. Дисліпопротеїнемії проявляються збільшенням рівня загального холестерину, тригліцеридів, вільних жирних кислот, ЛПВГ, зниженням рівня ЛПНГ, тобто значним зростанням концентрації атерогенних ліпопротеїдів.

З метою оцінки ожиріння вивчається ряд антропометричних показників: зріст, маса тіла, ІМТ, обвід талії (ОТ), обвід стегна (ОС), індекси ОТ/ОС, ОТ/зріст (у см), сагітальний діаметр (СД). Для цього використовується гнучка сантиметрова стрічка. ОТ вимірюється на середині відстані між пупком і мечоподібним відростком, ОС – на рівні вертлюгів стегнової кістки. СД вимірюється у положенні на спині за допомогою гнучкої лінійки. Для цього беруть умовний перпендикуляр від верхньої точки тулуба на рівні гребеня клубової кістки до поверхні, на якій лежить обстежуваний. Для діагностики МС використовують критерії, запропоновані Національною освітньою програмою з холестерину (2001) Американської Асоціації серця та Національного інституту серця, легень і крові, опублікованою в журналі *Circulation* в 2005 р. і схваленою IDF (табл. 3).

Профілактика та лікування. МС може мати зворотний розвиток за адекватної терапії. За відсутності виразних клінічних проявів перевагу варто надавати немедикаментозним методам впливу, до яких відносяться фізичні навантаження, дієта і відмова від паління.

Таблиця 2. Рівень АТ в залежності від умов його вимірювання

Умови вимірювання	САТ	ДАТ
Офісний АТ	140	90
24-годинне моніторування	125-130	80
Денний	130-135	85
Нічний	120	70
Домашній	130-135	85

Таблиця 3. Критерії клінічної діагностики метаболічного синдрому

Показники	Критерії
1. Абдомінальне ожиріння (ОТ)	Американці: білі, афроамериканці, латиноамериканці: чоловіки $\geq 102$ см жінки $\geq 88$ см Європейці: чоловіки $\geq 90$ см жінки $\geq 80$ см
2. Підвищення рівня тригліцеридів	$\geq 1,7$ ммоль/л або специфічне лікування цього порушення обміну ліпідів
3. Зниження рівня ХС ЛПВГ	Чоловіки: $< 1,03$ ммоль/л Жінки: $< 1,29$ ммоль/л або специфічне лікування цього порушення обміну ліпідів
4. Підвищення рівня артеріального тиску	Систолічний тиск $\geq 130$ мм рт. ст. або Діастолічний тиск $\geq 85$ мм рт. ст. або лікування раніше діагностованої артеріальної гіпертензії
5. Підвищення рівня глюкози в плазмі натще	$\geq 5,6$ ммоль/л або прийом препаратів для лікування цукрового діабету
Абдомінальне ожиріння плюс 2 інших з перелічених критеріїв дає підставу діагностувати метаболічний синдром	

Підвищення фізичної активності є найбільш простим і ефективним засобом боротьби з інсулінорезистентністю, особливо у людей з порушенням вуглеводного обміну. Регулярні фізичні навантаження зменшують рівень інсулінорезистентності за рахунок утилізації глюкози м'язами.

Профілактика МС спрямована на ліквідацію інсулінорезистентності, нормалізацію обміну речовин. Цього можна досягти завдяки здоровому способу життя, раціональному харчуванню, а також використовуючи лікарські засоби.

Дослідженнями, проведеними у США на 13167 особах, які не страждали на ЦД, доведено, що рівень інсуліну натще вірогідно корелює з калорійністю дієти і залежить від складу харчових компонентів. Субкалорійна дієта та фізичні навантаження сприяють підвищенню толерантності до глюкози, зниженню рівня інсуліну, тригліцеридів і холестерину в крові, суттєвому зниженню систолічного та діастолічного тиску. У людей з абдомінальним ожирінням підвищується ступінь інсулінорезистентності. При значному вживанні клітковини покращується чутливість тканин до інсуліну, знижується ризик гіпертригліцеридемії.

При лікуванні МС необхідно керуватися критеріями контролю рівня глюкози і ліпідів, рекомендованими для хворих на ЦД-2, враховуючи їх тісний патогенетичний взаємозв'язок.

Центральне місце в терапії МС належить боротьбі з ожирінням. Відомо, що зниження маси тіла на 10 % призводить до зниження загальної летальності на 20 %, смертності, зумовленої діабетом, – на 30 %, смертності від онкологічних захворювань – на 40 %, а також до зниження рівня глюкози в крові на 50 %.

Співвідношення білків, жирів і вуглеводів у раціоні має бути регламентованим. Зокрема, білки повинні складати близько 15-20 % калорійності добового раціону, кількість жирів має бути менше 30 %, причому насичені жири не повинні перевищувати 10 %, кількість вуглеводів рекомендується

в межах 50-55 %. До вуглеводного раціону необхідно вводити «грубу» їжу за рахунок клітковини. Рекоменується використання висівок з пшениці та жита, які мають цукрознижувальну і гіпохолестеринемічну дію. Із продуктів харчування тваринного походження, багатих на білки, слід вживати пісне м'ясо, рибу, молочні продукти, яечний білок, а рослинного походження – квасолю, сою, горох, гриби, злаки. Багато деяку кількість тваринних білків замінити рослинними і надавати перевагу продуктам моря.

Основним джерелом жирів тваринного походження є вершкове масло, сало, жирні сорти м'яса, риби, ковбаса, молочні продукти. Вони містять переважно насичені жирні кислоти, багаті на калорії та холестерин. Рослинні жири містяться у соняшниковій та кукурудзяній оліях, горіхах. Вони багаті на ненасичені жирні кислоти, висококалорійні, але не підвищують рівень холестерину. Необхідно прагнути максимально зменшувати кількість жирів у харчуванні, надавати перевагу жирам рослинного походження.

Серед вуглеводів виділяють швидко- та повільно засвоювані. До першої групи належать цукор, мед, кондитерські вироби, соки, солодкі напої, фрукти, ягоди. Повільнозасвоювані вуглеводи – це борошняні вироби, хліб, макарони, картопля. У процесі харчування слід надавати перевагу вуглеводам, що засвоюються повільно.

Серед цукрознижувальних засобів чільне місце у терапії МС посідають бігуаніди, з яких слід розпочинати лікування. Найбільший науковий та практичний досвід застосування накопичено щодо метформіну. В основі механізму дії препарату лежить зниження периферичної інсулінорезистентності та поліпшення утилізації глюкози в м'язах, печінці і жировій тканині, гальмування глюконеогенезу в печінці, уповільнення кишкової абсорбції глюкози. Окрім цього, метформін знижує рівень тригліцеридів, холестерину і жирних кислот, активує фібриноліз.

Раціональним є використання інгібіторів альфа-глюкозидази (акарбоза), глітазонів, які знижують абсорбцію вуглеводів у кишечнику, гіперглікемію і гіпертригліцеридемію після вживання їжі, а також репаглініду (ново-норм).

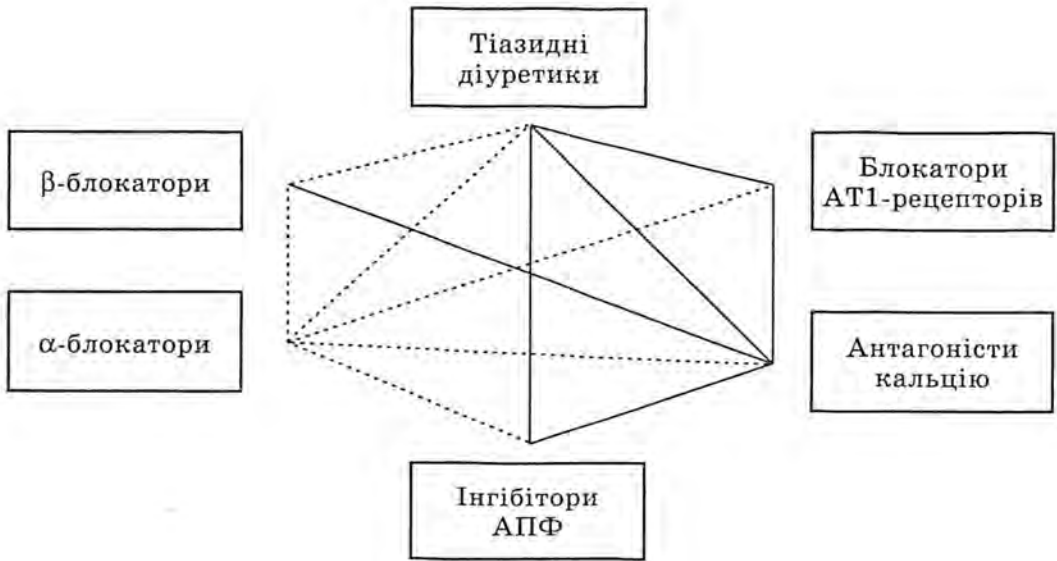
Надзвичайно важливою у лікуванні МС є антигіпертензивна терапія, яка знижує смертність від серцево-судинних захворювань – мозкового інсульту, ІХС і передчасної смерті. Основними принципами лікування артеріальної гіпертензії є ранній початок і постійний характер терапії. При цьому схема лікування має бути простою, перевагу слід надавати препаратам тривалої дії. Необхідно домагатися нормалізації маси тіла, зменшення вживання алкоголю, регулярного виконання фізичних вправ, обмежити вживання харчової солі до 6 г на добу, відмовитись від паління.

Для лікування артеріальної гіпертензії Європейським товариством кардіологів (2007) рекомендується використовувати антигіпертензивні препарати, які мають наступні властивості:

- а) ефективно знижують артеріальний тиск;
- б) зменшують ураження органів-мішеней;
- в) не викликають метаболічних порушень;
- г) не мають побічних проявів;
- д) мають пролонговану гіпотензивну дію.

Згідно з Європейськими рекомендаціями, на сьогодні існує 5 основних груп препаратів для лікування артеріальної гіпертензії. Це інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, бета-блокатори, антагоністи кальцієвих каналів і тіазидні діуретики.

У хворих з МС найбільш обґрунтовано використання інгібіторів АПФ. Ці препарати, окрім гіпотензивного ефекту, мають кардіопротекторну і нефропротекторну дію – знижують ризик інфаркту міокарда, діабетичної



Мал. 3. Комбінації антигіпертензивних препаратів.

*Примітка:* суцільними лініями позначені комбінації, яким варто надати перевагу.

нефропатії та ретинопатії. Тривалий прийом цих препаратів подовжує життя хворих з артеріальною гіпертензією. Європейське товариство кардіологів рекомендує комбінації п'яти антигіпертензивних препаратів (мал. 3).

В комплексній терапії МС чільне місце займає ентеросорбція з використанням сорбенту Силіксу, який складається з високодисперсного кремнезему, розробленого в Інституті хімії поверхні НАН України. Аспірант кафедри ендокринології НМУ ім. О. О. Богомольця Садік А. І. Джарадат довів його ефективність щодо зниження вираженості стеатозу печінки та її розмірів, зменшення щільності тканини печінки та індексу згасання ультразвукової хвилі у хворих на ЦД-2 з МС.

Прогноз для МС сприятливий в разі значних зусиль щодо раціональної зміни способу життя, а саме боротьби з гіподинамією, зниження маси тіла, нормалізації дисліпідемії, попередження розвитку ЦД-2 та ІХС, відмови від паління, лікування супутніх захворювань і ускладнень.

Отже, МС є гетерогенним багатфакторним симптомокомплексом. Це не окремий діагноз чи нозологічна одиниця. Це неспецифічна реакція організму у відповідь на чинники зовнішнього середовища, реалізовані в умовах генетичної схильності. МС накладає певний відбиток на механізми розвитку багатьох захворювань людини.

## Література

1. Ендокринологія. Підручник / Під ред. П. М. Боднара. Вінниця: Нова Книга, 2010. 460 с.
2. Боднар П. М., Кононенко Л. О., Михальчишин Г. П. Метаболічний синдром (огляд літератури) // Журнал АМН України, 2000, № 4, 34-38.
3. Боднар П. М., Скрипник Н. В. Метаболічний синдром (огляд літератури та власні дані) // Науковий вісник НМУ ім. О. О. Богомольця. 2008, № 4, 35-38.
4. Боднар П. М., Скрипник Н. В. Гіпотироз-індукований метаболічний синдром у хворих на цукровий діабет 2 типу в Карпатському регіоні // Ендокринологія. 2010, 15, додаток, 9-10.
5. Barnett T., Kumar S. Obesity and Diabetes. Second edition. UK: Willey-Blackwell. 2009. 344 p.

## ОДЕРЖАНО БІЛОК, АСОЦІЙОВАНИЙ З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**Виділення та очистка *BRCA2* може допомогти  
у визначенні ризику виникнення пухлини  
та у пошуку нових лікувальних засобів**

Півтора десятка років знадобилося біохімікам щоб виділити з клітин людини очищений препарат білка *BRCA2* (breast cancer type 2 susceptibility protein) – одного з важливих пухлинних супресорів. Очистка білка була здійснена незалежно в трьох лабораторіях, що відкрило можливість дослідження мутацій гена *BRCA2*, які призводять до виникнення раку, і пошуку сполук, які можуть блокувати цей процес. Результати роботи були опубліковані у *Nature* [1] та *Nature Structural and Molecular Biology* [2, 3].

Деякі мутації *BRCA2* спричиняють значне зростання вірогідності розвитку раку молочної залози, яєчників та інших видів раку.

Білок було відкрито у 1994 році. У взаємодії з іншим пухлинними супресорами, в тому числі і зі спорідненим білком *BRCA1*, він бере участь у репарації пошкоджень ДНК, які трапляються при поділі клітин. Дослідники виділяли білки, які взаємодіють з *BRCA2*, але сам білок одержати не вдалося внаслідок великого розміру молекули (3418 амінокислотних залишків). Це один з перших білків такого розміру, який вдалося очистити до гомогенності, пояснює W.-D. Heyer, біохімік з Каліфорнійського університету. Крім того, *BRCA2* є дуже нестійким і зазвичай знаходиться у комплексі з іншими білками.

Результат цієї роботи має надзвичайно важливе значення. Вчені зможуть не тільки зрозуміти, як *BRCA2* функціонує, але й визначити білки, з якими він взаємодіє в клітині. Дослідження взаємодії білка з білком *RAD51*, який репарує ДНК, вже розпочалися.

### Джерело:

1. Jensen R. B., Carreira A., Kowalczykowski S. C. (2010) *Nature* doi: 10.1038/nature 09399.
2. Liu J., Doty T., Gibson B., Heyer W.-D. (2010) *Nature Struct. Molec. Biol.* doi: 10.1038/nsmb.1904.
3. Thorslund T. et al. (2010) *Nature Struct. Molec. Biol.* doi: 10.1038/nsmb.1905.

## ШВИДКЕ ЗВОРОТНЕ ПРИГНІЧЕННЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЇ СИСТЕМИ (ГГНС) ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ ОПОСЕРЕДКОВУЄТЬСЯ ЕНДОКАНАБІНОЇДАМИ

Глюкокортикоїдні гормони секретуються у відповідь на стимули, які активують ГГНС, і їх секреція саморегулюється за механізмом зворотного зв'язку. Негативний зворотний зв'язок реалізується протягом корот-

ких часових інтервалів і діє, як вважається, через негеномні механізми. У своїй роботі автори вивчали швидке пригнічення відповіді ГГНС на стрес через пряму дію глюкокортикоїдів на паравентрикулярне ядро (ПВЯ) гіпоталамуса. Локальна інфузія в ПВЯ дексаметазону або кон'югату дексаметазону з БСА, який не проникає крізь мембрани, швидко пригнічує індуковану іммобілізаційним стресом секрецію АКТГ і кортикостерону у спосіб, що узгоджується з моделлю зворотної регуляторної петлі. Така швидка відповідь на дексаметазон блокується антагоністом канабіноїдних рецепторів СВ1 – АМ-251, що передбачає необхідність локальної секреції ендоканабіноїдів. Показано, що вміст ендоканабіноїду 2-арахідоноілгліцеролу в тканині гіпоталамуса зростає при іммобілізаційному стресі, а це узгоджується з припущенням щодо ефекту ендоканабіноїдів на зворотний регуляторний процес.

Ці дані підтверджують гіпотезу, за якою індуковане глюкокортикоїдами швидке зворотне пригнічення ГГНС опосередковується негеномними сигнальними механізмами, в які залучені ендоканабіноїди, на рівні ПВЯ.

### Джерело:

Evanson N. K., Tasker J. G., Hill M. N. et al. (2010) *Endocrinology*, doi: 10.1210/en.2010-0285.

## ІНГІБІТОРИ І ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ БІОСИНТЕЗУ ХОЛЕСТЕРИНУ РЕГУЛЮЮТЬ СТИМУЛЬОВАНУ ГЛЮКОЗОЮ СЕКРЕЦІЮ ІНСУЛІНУ ТА ФОРМУВАННЯ СЕКРЕТОРНИХ ГРАНУЛ (SG) В ПАНКРЕАТИЧНИХ В-КЛІТИНАХ

Автори вивчали залучення інгібіторів та попередників (проміжних продуктів) біосинтезу холестерину у процес секреції інсуліну і механізми формування секреторних гранул. Відомі два шляхи постачання холестерину у клітини: синтез *de novo* та опосередкований рецепторами ендоцитоз ліпопротеїдів низької густини.

Показано, що в клітинах лінії MIN6 $\beta$  вміст і секреція інсуліну зменшуються у присутності ловастатину – інгібітора  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-коензиму А, але не внаслідок штучного збіднення культурального середовища на ліпопротеїди. Проміжні продукти біосинтезу холестерину – мевалонат, сквален та гераніл-гераніл пірофосфат посилювали стимульовану глюкозою секрецію інсуліну, а перші дві сполуки ще й підвищували вміст інсуліну. Ефект гераніл-гераніл пірофосфату щодо секреції інсуліну був підтверджений у дослідях з перфузією острівців Лангерганса підшлункової залози щурів. Дані морфологічного дослідження показали, що мевалонат і сквален збільшували популяцію SG, не впливаючи на їх розмір. Ловастатин, навпаки, збільшував розмір SG разом зі зменшенням інсулін-акумулюючих щільних ядер, що призводило до зменшення вмісту інсуліну. Більш того, секреція інсуліну набувала конститутивного характеру, що свідчить про порушення регуляції секреції гормону. Секретогранін III, холестерин-зв'язуючий SG-резидентний білок родини гранінів, може бути пов'язаний з інсулін-акумулювальними механізмами. Хоча мембрани SG містять велику кількість холестерину, авторам не вдалося виявити в них детергент-резистентних мембранних ліпідних рафтів.

Робиться висновок, що високий вміст холестерину в мембранах SG (40–50 моль %) є ключовим чинником секреції інсуліну і функціонування SG.

## Джерело:

Tsuchiya M., Hosaka M., Moriguchi T. et al. (2010) *Endocrinology*, doi: 10.1210/en.2010-0623.

## ІНГАЛЯЦІЙНИЙ ІНСУЛІН ФОРМУЄ ТОКСИЧНІ АМІЛОЇДНІ АГРЕГАТИ В ЛЕГЕНЯХ

Добре відомо, що контактуючі поверхні (наприклад, полярні/неполярні або повітря/рідина) відіграють критичну роль щодо агрегації білків *in vitro*, зокрема таких, що мають схильність до неправильного згортання. В своїй роботі автори показали, що поверхня легень є місцем, де інгаляційний інсулін здатний формувати агрегати. Інгалятори інсуліну введені в медичну практику і ними користуються багато хворих. Хоча інгалятори є безпечними і ефективними, було відмічено зменшення об'єму легень у відповідь на вживання інсуліну. Висунуто гіпотезу про те, що поверхня легень (повітря-тканина) забезпечує умови для агрегації інгальованого інсуліну. Дослідження були спрямовані на вивчення потенційно шкідливих наслідків, які може створювати інсулін в легенях *in vivo* через механізм формування амілоїдів. Одержані дані свідчать, що інгальований інсулін швидко формує в легенях амілоїд, спричиняючи суттєве зменшення легеневого повітряного потоку. Ці результати свідчать про важливість поверхонь біологічних тканин щодо агрегації білків *in vivo*, ілюструючи потенціальну агрегацію інгальованих білків і утворення амілоїдних депо в легенях. Ці інсулінові депо нагадують амілоїдні структури, які виникають внаслідок неправильного згортання білків при таких розладах, як хвороби Альцгеймера і Паркінсона, і можуть також бути шкідливими за своєю природою.

## Джерело:

Lasagna-Reeves C. A., Clos A. L., Midoro-Hiriuti T. et al. (2010) *Endocrinology*, doi: 10.1210/en.2010-0457.

## «САМОГУБСТВО» КЛІТИН СТИМУЛЮЄ РАК

Нова роль білків-ініціаторів апоптозу у сприянні  
виникненню і росту пухлин

Хоча запрограмоване самогубство клітин (апоптоз) є ключовим механізмом, який очищає організм від пошкоджених клітин до того, як вони можуть сформувати пухлину, дослідження, проведені на мишах, показали, що іноді смерть клітин розчищає шлях до утворення і росту злоякісної пухлини. Якщо ці дані будуть підтверджені на людях, необхідно буде переглянути стратегію терапії раку. Деякі засоби, що стимулюють апоптоз, в дійсності можуть ще й посилювати ріст злоякісної пухлини.

Дві роботи, опубліковані в журналі *Genes & Development* [1, 2], присвячені вивченню ролі білка *PUMA* (p53-unregulated modulator of apoptosis), який ініціює клітинну смерть у відповідь на пошкодження ДНК. *PUMA* активується добре відомим супресором пухлин p53, який ще називають охоронцем геному. Більш ніж половина типів злоякісних пухлин людини несуть мутації у p53. Миші, позбавлені p53, зазвичай захворюють раком впродовж 3 місяців. Вважається, що смерть клітин з пошкодженою ДНК є критичним процесом, який попереджає виникнення раку. Без *PUMA* p53 не може перевести клітину на шлях апоптозу. Тому Villunger з колегами вивели мишей без гена *PUMA*, а потім опромінили їх дозами радіації,

що пошкоджують ДНК. Дослідники очікували, що у тварин швидко розів'ється рак і вони загинуть. Натомість ці миші виживали краще, ніж нормальні тварини без ознак пухлинного росту. Цей феномен був підтверджений іншою групою дослідників: дійсно, відсутність апоптозного «перемикача» захищала тварин від раку.

Ці надзвичайні і несподівані результати повинні бути враховані при розробці протипухлинних препаратів, які імітують ефекти *PUMA*.

З цією новиною перекликаються дані, одержані в Каліфорнійському університеті, Сан-Дієго. Біологи Каліфорнійського університету, виявили, що ген, який має вирішальне значення для запрограмованої клітинної смерті, також відіграє важливу роль у втраті дорослих стовбурових клітин. Ці дані можуть сприяти поліпшенню здоров'я пацієнтів, які проходять курс лікування раку. «Під час хіміотерапії або променевої терапії, що вбиває ракові клітини через пошкодження ДНК в їх геномах, одним з основних побічних ефектів для онкологічних хворих є втрата власних стовбурових клітин організму, особливо тих, які відповідають за утворення клітин крові та кишечника. В результаті у цих пацієнтів розвивається анемія, вони втрачають апетит і вагу», – говорить Yang Xu, професор біології з Каліфорнійського університету в Сан-Дієго, який очолював команду, що опублікувала свої результати в електронному випуску (стаття вийде орієнтовно у жовтні 2010 р.) журналу *Nature Cell Biology*, – «Пацієнти дуже виграли б, якщо б ми змогли запобігти втраті стовбурових клітин при лікуванні раку». Вченим вже давно відомо, що коли в нормальних клітинах накопичується значна кількість пошкоджень ДНК, наприклад, при терапії раку, пухлинний супресор p53 активується, що призводить до зупинки поділу клітини, переходу в сплячий режим і ініціації апоптозу. Відомо також, що продукт гена *PUMA* має вирішальне значення для ініціації білком p53 загибелі клітин з пошкодженою ДНК. Використовуючи генетично модифікованих мишей з конститутивно активованим p53, Xu і його колеги виявили, що після активації p53 різко зменшується кількість різних зрілих стовбурових клітин, в тому числі і тих, які відповідають за утворення нових клітин крові і кишечника, причому *PUMA* має вирішальне значення для цього p53-залежного процесу. «Оскільки p53 є одним з найважливіших супресорів пухлин, ми не можемо його пригнічувати з метою запобігання загибелі стовбурових клітин, оскільки це буде викликати рак», – заявив Xu. – «Але можна використати *PUMA* в якості мішені для запобігання p53-опосередкованої загибелі стовбурових клітин дорослого організму, тому що дефіцит *PUMA* не сприяє розвитку раку. Це дає нам непоганий вихід для запобігання залежного від p53 виснаження стовбурових клітин дорослого організму у відповідь на пошкодження ДНК. Якщо ми зможемо порушити функції *PUMA*, то ми врятуємо багато зрілих стовбурових клітин, які могли б бути втрачені внаслідок накопичення пошкоджень ДНК, наприклад, при терапії раку».

### Джерело:

1. Labi V. et al. (2010) *Genes Dev.* doi: 10.1101/gad.1940210.
2. Michalak E. M. et al. (2010) *Genes Dev.* doi: 10.1101/gad.1940110.
3. Liu D., Ou L., Clemenson G. D., Jr. et al. (2010) *PUMA is required for p53-induced depletion of adult stem cells. Nat. Cell Biol.*, doi: 10.1038/ncb2100.

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

## БОДНАР ПЕТРО МИКОЛАЙОВИЧ (до 75-річчя від дня народження)



В серпні 2010 року виповнилось 75 років від дня народження завідувача кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Петра Миколайовича Боднара.

П. М. Боднар народився 28 серпня 1935 року на Вінничині. Після закінчення школи поступив до Вінницького медичного інституту ім. М. І. Пирогова, звідки в 1957 р. був направлений Міністерством вищої освіти СРСР до Китайської Народної Республіки для продовження навчання в Пекінському медичному інституті. В 1961 р. він успішно закінчив навчання, опанувавши основи не тільки спеціальності «Лікувальна справа», а й китайської народної медицини.

З 1961 р. П. М. Боднар здобував післядипломну освіту в клінічній ординатурі та аспірантурі Київського інституту удосконалення лікарів, по закінченні якої у 1965 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Порівняльна характеристика методів терапії бронхіальної астми», виконану під керівництвом проф. І. М. Ганджі.

В 1965-1968 рр. він працював у клініці Київського інституту ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР, де досліджував патогенез і лікування діабетичних ангіопатій. Ці дослідження були продовжені в Чернівецькому медичному інституті, де П. М. Боднар працював у 1968-1973 рр. доцентом кафедри факультетської терапії. В 1974 р. П. М. Боднар успішно захистив докторську дисертацію по спеціальності «ендокринологія» на тему «Роль порушений белкового обмена в патогенезе диабетических ангиопатий», науковим консультантом якої був академік А. С. Єфімов.

З 1973 р. трудова діяльність П. М. Боднара пов'язана з Національним медичним університетом ім. О. О. Богомольця. Спершу у 1973 р. П. М. Боднар очолив курс ендокринології кафедри госпітальної терапії № 2, а з 1978 р. – загальноуніверситетський курс ендокринології. В 1992 р. він став очільником кафедри факультетської терапії № 2 з курсом ендокринології, яка в 1994 р. була реорганізована в кафедру ендокринології. П. М. Боднар також організував кафедру народної і нетрадиційної медицини (нині неврології та реабілітаційної медицини), брав участь в організації та став першим ректором медичного інституту Української асоціації народної медицини (1992), викладав основи фізіології ендокринної системи в Національному університеті «Киево-Могилянська академія».

Основними напрямками наукової діяльності П. М. Боднара є вивчення патогенезу цукрового діабету та його хронічних ускладнень, ролі гіперінсулінемії в розвитку атеросклерозу при діабеті. Спільно із співробітниками кафедри він запропонував методи діагностики, обґрунтував застосування ентеросорбції та лазеротерапії в комплексному лікуванні цукрового діабету.

бету. Пріоритетними є дослідження метаболічного синдрому, автоімунної поліендокринопатії, токсичного зоба, гіпотирозу, автоімунного тироїдиту, фармакотерапії ендокринних захворювань.

У 1982 р. П. М. Боднару було присвоєне вчене звання професора по кафедрі ендокринології, а в 1994 р. – академіка АН вищої школи України. В 2000 р. йому було присвоєне звання «Заслуженого діяча науки і техніки України».

Визначною є роль професора П. М. Боднара в організації навчально-методичного забезпечення викладання ендокринології в Україні. Під його керівництвом було розроблено навчальні програми і обґрунтовані методичні основи викладання ендокринології.

Свої наукові здобутки П. М. Боднар виклав у понад 400 наукових працях, в т.ч. 6 монографіях і 7 винаходах. Він є автором або співавтором 7 підручників з ендокринології, чотири з яких видані за його ініціативою та під його редакцією, 26 навчальних посібників і понад 50 матеріалів навчально-методичного спрямування. Під керівництвом П. М. Боднара підготовлено 3 доктори і 16 кандидатів наук.

За видатні наукові досягнення П. М. Боднар нагороджений премією НАН України ім. В. П. Комісаренка, премією АМН України, почесними грамотами МОЗ України, знаком «Винахідник СРСР», нагородою Ярослава Мудрого АН вищої школи, відзнакою «Відмінник охорони здоров'я», почесними грамотами мера м. Києва, медаллю Асоціації недержавних вищих навчальних закладів. Він також нагороджений дипломами ВДНГ СРСР і ВДНГ УРСР.

П. М. Боднар успішно поєднував наукову, педагогічну і громадську роботу. Протягом тривалого часу він обіймав посаду заступника декана факультету Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. П. М. Боднар є членом експертної ради з клінічної медицини (терапія) ВАК України. Він є членом правління Асоціації ендокринологів України, президентом асоціації ендокринологів м. Києва, членом Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, членом консультативної ради українсько-американського проекту по вивченню впливу наслідків аварії на ЧАЕС на стан щитоподібної залози. Плідною є його участь в роботі Національної Ради з питань цукрового діабету при МОЗ України, а також Київської міської комісії по раціональному використанню препаратів інсуліну. Понад 30 років проф. П. М. Боднар є головою щомісячних Київських міських науково-практичних конференцій, які користуються великою популярністю серед ендокринологів міста. Протягом багатьох років він є членом різних спеціалізованих вчених рад терапевтичного профілю при НМУ ім. О. О. Богомольця. членом редколегій низки науково-медичних журналів.

Петро Миколайович Боднар цілеспрямований, працьовитий і вимогливий фахівець. Його цінують та поважають співробітники та студенти університету, ендокринологи України.

*Редколегія журналу сердечно вітає ювіляра і зичить йому міцного здоров'я, творчої активності та благополуччя.*

## МАРКОВ ВАЛЕНТИН ВАСИЛЬОВИЧ (до 70-річчя від дня народження)



У жовтні 2010 року виповнилось 70 років від дня народження керівника лабораторії функціональної діагностики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комисаренка НАМН України» кандидата медичних наук Валентина Васильовича Маркова.

В. В. Марков народився 26 жовтня 1940 року в м. Донецьку. Після закінчення у 1957 р. середньої школи в с. Йосипівка Рокитнянського району Київської області служив у лавах Радянської Армії військовим фельдшером. По закінченні в 1968 р. Київського медичного інституту ім. О. О. Богомольця В. В. Марков був рекомендований Вченою радою медичного інституту на наукову роботу в Київський науково-дослідний інститут ендокринології та обміну речовин МОЗ України. З 1968 р. і по теперішній час вся наукова діяльність В. В. Маркова пов'язана з Інститутом: спочатку він працював в лабораторії радіології під керівництвом професора В. М. Славнова, у 1970-1973 рр. навчався в аспірантурі з медичної радіології. Його дисертація на звання кандидата медичних наук, виконана під науковим керівництвом В. М. Славнова та А. Ф. Литвиненко, була присвячена питанням радіонуклідної діагностики центральної та периферійної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет та тиротоксикоз.

Протягом тривалого часу В. В. Марков обіймав посаду заступника директора інституту з наукової роботи.

З 2007 року В. В. Марков очолює лабораторію функціональної діагностики, в якій проводяться ультразвукові дослідження ендокринних залоз, біопсія та цитологія вузлів щитоподібної залози, а також лікування ізотопами йоду пацієнтів із злоякісними новоутвореннями залози.

З перших днів після аварії на Чорнобильській АЕС В. В. Марков брав участь, як радіолог, у ліквідації її медичних наслідків. За його участю була розгорнута робота з обстеження дітей та підлітків України, які зазнали радіаційного впливу. Разом із професором О. В. Епштейном розпочав вимірювання поглинутої щитоподібною залозою дози радіоактивного йоду. Ці дослідження проводились в різних регіонах України, які зазнали радіаційного впливу, а також у евакуйованого з 30-кілометрової зони населення. Отримані дані лягли в основу дозового йодного реєстру 1986 року. Марков В. В. досліджував також функціональний стан ендокринної системи у ліквідаторів в Чорнобильській зоні.

Коло наукових інтересів В. В. Маркова дуже широке. Він проводив дослідження з використання сучасних радіоізотопних методів діагностики при обстеженні діабетичних мікро- та макроангіопатій, функції печінки і нирок у хворих на цукровий діабет, хворобу Іценка-Кушинга тощо. Метод сканування пухлин надниркових залоз з міченим холестеринотримав всесоюзне впровадження. Вивчав роль гормональних факторів у розвитку артеріальної гіпертензії. Досліджував кінетику стероїдних гормонів  $^3\text{H}$ -кортизолу,  $^3\text{H}$ -кортикостерону,  $^3\text{H}$ -альдостерону та швидкості секреції цих гормонів при хворобі Іценка-Кушинга та цукровому діабеті.

Свою багаторічну роботу В. В. Марков узагальнив у 170 публікаціях, за його участю видано 5 методичних рекомендацій. Він є автором або співавтором 6 авторських свідоцтв, нагороджений знаком «Винахідник СРСР».

З 1979 по 1981 р., знаходячись в тривалому відрядженні в Демократичній Республіці Афганістан, В. В. Марков працював консультантом-терапевтом Центрального військового шпиталю Афганської армії, нагороджений Почесною грамотою Посольства СРСР в Афганістані.

За сумлінну працю В. В. Марков нагороджений Грамотою Верховної Ради України, Орденом «Дружби народів», ювілейними медалями до дня Перемоги.

В. В. Марков проводить активну громадську і науково-організаційну роботу. Протягом тривалого часу він був заступником голови товариства ендокринологів України. З дня заснування журналу «Ендокринологія» і дотепер він є незмінним членом його редколегії.

В. В. Маркову притаманні працьовитість, організаторські здібності, витриманість, обов'язковість, тактовність, чуйність і доброзичливість. Він постійно працює над підвищенням свого професійного рівня, користується заслуженою повагою співробітників Інституту та хворих.

*Колектив Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Ко-  
місаренка НАМН України та редколегія журналу «Ендокринологія»  
щиро вітають шановного Валентина Васильовича Маркова з ювілеєм і  
бажають йому міцного здоров'я, багато років плідної праці, здійснення  
мрій і сподівань та нових творчих звершень!*

Тези науково-практичної конференції  
«Актуальні питання тиреоїдології»  
(м. Київ, 14-15 жовтня 2010 р.)

Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 313-314

**ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН  
ПРИ ПАПІЛЯРНІЙ КАРЦИНОМІ ЩИТОВИДНОЇ  
ЗАЛОЗИ ЗІ ЗБІЛЬШЕННЯМ ЧАСУ, ЩО МИНУВ  
ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧАЕС**

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

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

Морфологічний аналіз проведено на 2166 випадках тироїдних карцином, які були видалені у пацієнтів 4-40 років (вік яких на час аварії не перевищував 18 років) протягом 1990-2008 рр., серед яких 1996 випадків (92,2 %) становили папілярні карциноми. Патоморфологічний діагноз встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ. Більшість випадків додатково верифіковано міжнародною групою експертів-патологів, створеною за проектом з банку тканин тироїдних післячорнобильських пухлин (<http://www.chernobyltissuebank.com>).

З часом, що минув після аварії, зростав вік опромінених, а також суттєво змінювались морфологічні характеристики папілярних карцином у бік поступового зниження відсотка карцином солідної будови з 24,4 % у 1990-1995 рр. до 6,3 % у 2006-2008 рр. ( $P < 0,01$  за тестом  $\chi^2$ ) і збільшення відсотка карцином типової папілярної та змішаної будови: з 12,0 % у 1990-1995 до 34,4 % у 2006-2008 рр. і з 25,5 % у 1990-1995 до 43,0 % у 2006-2008 рр., відповідно ( $P < 0,05$  за тестом  $\chi^2$ ). Зі збільшенням латентного періоду змінювалась також комбінація структурних компонентів при змішаному варіанті папілярної карциноми: відсоток пухлин солідно-фолікулярної будови суттєво знизився (з 72,7 % у 1990-1995 до 21,1 % у 2006-2008 рр.,  $P < 0,01$  за тестом  $\chi^2$ ), тоді як відсоток пухлин папілярно-фолікулярної будови підвищився (з 10,9 % у 1990-1995 до 46,2 % у 2006-2008 рр.,  $P < 0,01$  за тестом  $\chi^2$ ).

Аналіз інвазійних властивостей папілярних карцином встановив дві основні залежності: вікову і часову.

Згідно з віковою залежністю ознаки екстратироїдної інвазії, наявність регіонарних і віддалених метастазів послідовно вірогідно знижувалися від дітей 4-14 років до дорослих 19-40 років на час операції.

За часовою залежністю при об'єднанні всіх випадків від хворих 4-40 років визначалося зниження означених вище показників зі збільшенням латентного періоду (часу, що минув від аварії на ЧАЕС до операції). На особливу увагу заслуговують дані щодо зменшення відсотка хворих з наявністю віддалених метастазів з 23,0 % у 1990-1995 до 1,9 % у 2006-2008 рр. ( $P < 0,001$  за тестом  $\chi^2$ ).

Крім того, встановлено збільшення відсотка інкапсульованих пухлин від 7,4 % у 1990-1995 до 30,5 % у 2006-2008 рр. ( $P < 0,001$  за тестом  $\chi^2$ ) і «маленьких» карцином розміром до 10 мм: від 4,1 % у 1990-1995 до 26,0 % у 2006-2008 рр. ( $P < 0,001$  за тестом  $\chi^2$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать, що зі збільшенням часу, що минув після Чорнобильської катастрофи, і віку хворих на час операції папілярні карциноми зазнали суттєвих морфологічних змін, які віддзеркалюють зменшення агресивності перебігу захворювання, що підтверджується суттєвим зниженням відсотка випадків з ознаками екстратироїдного розповсюдження, наявністю регіонарних і віддалених метастазів.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 314-315*

## **ЙОДНИЙ ДЕФІЦИТ: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

*П. М. Боднар, О. М. Приступюк*

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ*

Проблема йодного дефіциту для нашої країни є надзвичайно актуальною. Зважаючи, що коефіцієнт інтелектуального розвитку населення у збіднених на йод регіонах на 10-15 % менший за такий у добре ним забезпечених, проблема йодного дефіциту переходить із площини тироїдної патології у площину збереження фізичного здоров'я та інтелектуального потенціалу людей. Особливу гостроту проблема йодного дефіциту набуває під час вагітності. Недостатнє надходження йоду у цей час спричиняє порушення у формуванні структур мозку плода та справляє зобогенний вплив на матір. Серед причин зобогенного впливу йодного дефіциту на організм людини є недостатність пригнічення чинників росту у щитоподібній залозі внутрішніх чинників росту. Надмірна стимуляція за цього окремих тироцитів спричиняє розвиток вузлів у щитоподібній залозі. Потрібно враховувати також, що в Україні вагомим чинником зобогенезу є забруднення її значної території радіонуклідами після Чорнобильської катастрофи.

Визнаючи дифузний нетоксичний зоб переважаючим наслідком йодного дефіциту, пильну увагу варто приділяти оцінці розмірів щитоподібної залози у дітей, зокрема у пубертатному періоді їх розвитку, яка має здійснюватись ультразвуковим дослідженням.

Необхідно оцінювати міру йодного забезпечення населення певних територій: для когортних епідеміологічних досліджень – церій-арсенітним методом, для лабораторій регіонального рівня – за допомогою іономірів з йод-селективними електродами.

Вживання йодованої кухонної солі є безальтернативним та доказовим методом масової йодної профілактики. У цьому напрямку потрібне навчання медичного персоналу та цілеспрямована просвітницька робота. Важливим є те, що йодний дефіцит є наслідком геоендемичних особливостей територій, частково, наслідком виробничої діяльності людей, і лише постійне надходження йоду ззовні є засобом корекції несприятливого впливу довкілля. Вагітним, матерям, які вигодовують груддю, дітям пубертатного періоду життя з метою індивідуальної профілактики потрібно вживати йодиди в дозах 150-200 мкг на добу. Вимагає також переосмислення відмова від використання препаратів йоду пролонгованого впливу (антиструміну), які є зручними для використання у дітей пубертатного віку.

Таким чином, отримані дані свідчать, що зі збільшенням часу, що минув після Чорнобильської катастрофи, і віку хворих на час операції папілярні карциноми зазнали суттєвих морфологічних змін, які віддзеркалюють зменшення агресивності перебігу захворювання, що підтверджується суттєвим зниженням відсотка випадків з ознаками екстратироїдного розповсюдження, наявністю регіонарних і віддалених метастазів.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 314-315*

## **ЙОДНИЙ ДЕФІЦИТ: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

*П. М. Боднар, О. М. Приступюк*

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ*

Проблема йодного дефіциту для нашої країни є надзвичайно актуальною. Зважаючи, що коефіцієнт інтелектуального розвитку населення у збіднених на йод регіонах на 10-15 % менший за такий у добре ним забезпечених, проблема йодного дефіциту переходить із площини тироїдної патології у площину збереження фізичного здоров'я та інтелектуального потенціалу людей. Особливу гостроту проблема йодного дефіциту набуває під час вагітності. Недостатнє надходження йоду у цей час спричиняє порушення у формуванні структур мозку плода та справляє зобогенний вплив на матір. Серед причин зобогенного впливу йодного дефіциту на організм людини є недостатність пригнічення чинників росту у щитоподібній залозі внутрішніх чинників росту. Надмірна стимуляція за цього окремих тироцитів спричиняє розвиток вузлів у щитоподібній залозі. Потрібно враховувати також, що в Україні вагомим чинником зобогенезу є забруднення її значної території радіонуклідами після Чорнобильської катастрофи.

Визнаючи дифузний нетоксичний зоб переважаючим наслідком йодного дефіциту, пильну увагу варто приділяти оцінці розмірів щитоподібної залози у дітей, зокрема у пубертатному періоді їх розвитку, яка має здійснюватись ультразвуковим дослідженням.

Необхідно оцінювати міру йодного забезпечення населення певних територій: для когортних епідеміологічних досліджень – церій-арсенітним методом, для лабораторій регіонального рівня – за допомогою іономірів з йод-селективними електродами.

Вживання йодованої кухонної солі є безальтернативним та доказовим методом масової йодної профілактики. У цьому напрямку потрібне навчання медичного персоналу та цілеспрямована просвітницька робота. Важливим є те, що йодний дефіцит є наслідком геоендемичних особливостей територій, частково, наслідком виробничої діяльності людей, і лише постійне надходження йоду ззовні є засобом корекції несприятливого впливу довкілля. Вагітним, матерям, які вигодовують груддю, дітям пубертатного періоду життя з метою індивідуальної профілактики потрібно вживати йодиди в дозах 150-200 мкг на добу. Вимагає також переосмислення відмова від використання препаратів йоду пролонгованого впливу (антиструміну), які є зручними для використання у дітей пубертатного віку.

Структурою провадження заходів запобігання йодному дефіциту можуть бути організаційно-методичні відділення з профілактики йододефіцитних захворювань в ендокринологічних диспансерах. Аналіз досвіду нашої країни з ліквідації йодного дефіциту, аналіз діяльності міжнародних організацій (ЮНІСЕФ, МКПІДЗ) свідчить, що усунення йодного дефіциту та дієва профілактика йододефіцитних захворювань можлива лише за існування зорганізованої, структурованої програми, матеріальних ресурсів, органу-виконавця.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 315-316*

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДОБРОЯКІСНИМИ ВОГНИЩЕВИМИ УТВОРЕННЯМИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

*М. Ю. Болгов, О. Г. Лисенко, О. В. Омельчук, Ю. М. Тарашенко,  
І. Р. Янчій, П. П. Зінч, І. С. Супрун*

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

Одним з ключових практичних питань тактики щодо доброякісних вогнищевих утворень щитовидної залози (ЩЗ) є визначення межі, за якою потрібне хірургічне втручання. До сьогодні воно не має остаточного загальноприйнятого рішення, що обумовлює необхідність подальших досліджень, серед яких тривале спостереження за доброякісними вогнищевими утвореннями є одним з головних джерел інформації про їх перебіг, на основі чого формується лікувально-діагностична тактика. Треба зазначити, що ефективний аналіз великих масивів даних вимагає наявності електронних баз даних. В Інституті ендокринології вже більше 15 років працює такий реєстр, який є найбільшим в Україні, зокрема, за кількістю пацієнтів з патологією ЩЗ (станом на жовтень 2010 р. реєстр налічує понад 130 тисяч хворих з ендокринною патологією).

За даними реєстру виконано дослідження щодо зникнення вогнищевих утворень ЩЗ розміром більше 20 мм. Серед 5427 пацієнтів виявлено 63 (1,2 %) таких хворих, у яких за даними УЗД було встановлено діагноз вогнищевої патології ЩЗ з розміром додаткового утворення більше 2 см. В результаті персонального аналізу електронних амбулаторних карток виявлено, що зникнення вогнищевих утворень без зрозумілих чинників спостерігалось лише у 8 (0,1 %) пацієнтів, у 5 з них були наявні ознаки кістозної дегенерації. В інших виявлено: вогнище гнійного запалення (1), тироїдит ДеКервена (4), кіста, з якої було евакуйовано рідину (2), лімфогранулематоз (2) та автоімунний тироїдит (33). Ще в 13 випадках існування вогнищевих утворень було сумнівним, що фактично не є безперечним фактом відсутності утворення. Загалом отримані дані свідчать про казуїстичність випадків зникнення вогнищевих утворень ЩЗ. Розмір вогнищевих утворень при хронічному тироїдиті є переважно суб'єктивним параметром та не може використовуватись як показник їх динаміки.

Опрацьовано також результати УЗД ЩЗ у 3661 пацієнтів з вогнищевими утвореннями ЩЗ, які спостерігались протягом від 2-х місяців

Структурою провадження заходів запобігання йодному дефіциту можуть бути організаційно-методичні відділення з профілактики йододефіцитних захворювань в ендокринологічних диспансерах. Аналіз досвіду нашої країни з ліквідації йодного дефіциту, аналіз діяльності міжнародних організацій (ЮНІСЕФ, МКПІДЗ) свідчить, що усунення йодного дефіциту та дієва профілактика йододефіцитних захворювань можлива лише за існування зорганізованої, структурованої програми, матеріальних ресурсів, органу-виконавця.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 315-316*

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ДОБРОЯКІСНИМИ ВОГНИЩЕВИМИ УТВОРЕННЯМИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

*М. Ю. Болгов, О. Г. Лисенко, О. В. Омельчук, Ю. М. Тарашенко,  
І. Р. Янчій, П. П. Зінч, І. С. Супрун*

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

Одним з ключових практичних питань тактики щодо доброякісних вогнищевих утворень щитовидної залози (ЩЗ) є визначення межі, за якою потрібне хірургічне втручання. До сьогодні воно не має остаточного загальноприйнятого рішення, що обумовлює необхідність подальших досліджень, серед яких тривале спостереження за доброякісними вогнищевими утвореннями є одним з головних джерел інформації про їх перебіг, на основі чого формується лікувально-діагностична тактика. Треба зазначити, що ефективний аналіз великих масивів даних вимагає наявності електронних баз даних. В Інституті ендокринології вже більше 15 років працює такий реєстр, який є найбільшим в Україні, зокрема, за кількістю пацієнтів з патологією ЩЗ (станом на жовтень 2010 р. реєстр налічує понад 130 тисяч хворих з ендокринною патологією).

За даними реєстру виконано дослідження щодо зникнення вогнищевих утворень ЩЗ розміром більше 20 мм. Серед 5427 пацієнтів виявлено 63 (1,2 %) таких хворих, у яких за даними УЗД було встановлено діагноз вогнищевої патології ЩЗ з розміром додаткового утворення більше 2 см. В результаті персонального аналізу електронних амбулаторних карток виявлено, що зникнення вогнищевих утворень без зрозумілих чинників спостерігалось лише у 8 (0,1 %) пацієнтів, у 5 з них були наявні ознаки кістозидної дегенерації. В інших виявлено: вогнище гнійного запалення (1), тироїдит ДеКервена (4), кіста, з якої було евакуйовано рідину (2), лімфогранулематоз (2) та автоімунний тироїдит (33). Ще в 13 випадках існування вогнищевих утворень було сумнівним, що фактично не є безперечним фактом відсутності утворення. Загалом отримані дані свідчать про казуїстичність випадків зникнення вогнищевих утворень ЩЗ. Розмір вогнищевих утворень при хронічному тироїдиті є переважно суб'єктивним параметром та не може використовуватись як показник їх динаміки.

Опрацьовано також результати УЗД ЩЗ у 3661 пацієнтів з вогнищевими утвореннями ЩЗ, які спостерігались протягом від 2-х місяців

до 7 років. Вивчались темпи зростання та зменшення лінійних розмірів вогнищевих утворень ЩЗ у мм на рік з метою отримання розподілу існуючих варіантів, до якого зводились всі випадки. Загальна кількість епізодів (збільшення, зменшення та рівності) становила 7595, з них 1444 (19 %) епізодів збільшення, 1277 (16,8 %) – зменшення та 4874 (64,2 %) – рівняння.

Виявлено, що вогнищевим утворенням ЩЗ майже у половини пацієнтів (49,1 %) притаманні зміни розмірів в обох напрямках за час існування. Розподіл темпів зростання та зменшення не мав суттєвих розбіжностей ( $P=0,053$ ), медіана в обох напрямках змін була близько 4-5 мм/рік. Сумарна кількість епізодів збільшення та зменшення на 1-10 мм на рік становила 86,8 % та 82,9 %, відповідно. На тлі отриманих даних ми пропонуємо вважати швидким ріст утворення на 6 мм/рік та більше, що є темпом більше середнього.

Окремої уваги заслуговують рецидиви доброякісних вогнищевих утворень після хірургічного лікування. За результатами проведених досліджень, вірогідність виникнення рецидивів у хворих з вузлами 40 мм і більше на 6,8 % вища, ніж у хворих з меншими розмірами вузлів. У пацієнтів з вузловим зобом вірогідність виникнення рецидиву на 4 % менша, ніж у пацієнтів з багатовузловим зобом. Аналіз дозових навантажень опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, проведений сумісно з НДЦ радіаційної медицини, показав, що пацієнти, які на момент аварії отримали малі дози опромінення і в подальшому були прооперовані з приводу доброякісної вогнищевої патології ЩЗ, мають більш високий ризик повторного вузлування.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 316-317*

## **ВЫЯВЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЛИЦ, ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС И ПРОЖИВАЮЩИХ В США**

*И. Бранован*

*Президент «Проекта Чернобыль», Институт Уха, Горла, Носа,  
г. Нью-Йорк, США*

По данным официальной статистики, дифференцированный тиреоидный рак составляет 90% всех тиреоидных раков в США. Заболеваемость тиреоидным раком возросла с 3,6 на 100 000 в 1973 году до 8,7 на 100 000 в 2002 году, т.е. в 2,4 раза. В 2009 году диагностировано около 37200 новых случаев рака. Вместе с тем, при постоянно наблюдаемой тенденции роста заболеваемости, уровень смертности остается низким.

Причинами роста заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ) в США являются: 1) улучшение ранней диагностики и внедрение в рутинную практику ультразвукового метода исследования, а также компьютерной томографии и диагностического пунктирования; 2) облучение населения в период испытания ядерного оружия; 3) широкое использование рентгеновского исследования и накопление дозы на ЩЖ за счет

до 7 років. Вивчались темпи зростання та зменшення лінійних розмірів вогнищевих утворень ЩЗ у мм на рік з метою отримання розподілу існуючих варіантів, до якого зводились всі випадки. Загальна кількість епізодів (збільшення, зменшення та рівності) становила 7595, з них 1444 (19 %) епізодів збільшення, 1277 (16,8 %) – зменшення та 4874 (64,2 %) – рівняння.

Виявлено, що вогнищевим утворенням ЩЗ майже у половини пацієнтів (49,1 %) притаманні зміни розмірів в обох напрямках за час існування. Розподіл темпів зростання та зменшення не мав суттєвих розбіжностей ( $P=0,053$ ), медіана в обох напрямках змін була близько 4-5 мм/рік. Сумарна кількість епізодів збільшення та зменшення на 1-10 мм на рік становила 86,8 % та 82,9 %, відповідно. На тлі отриманих даних ми пропонуємо вважати швидким ріст утворення на 6 мм/рік та більше, що є темпом більше середнього.

Окремої уваги заслуговують рецидиви доброякісних вогнищевих утворень після хірургічного лікування. За результатами проведених досліджень, вірогідність виникнення рецидивів у хворих з вузлами 40 мм і більше на 6,8 % вища, ніж у хворих з меншими розмірами вузлів. У пацієнтів з вузловим зобом вірогідність виникнення рецидиву на 4 % менша, ніж у пацієнтів з багатовузловим зобом. Аналіз дозових навантажень опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, проведений сумісно з НДЦ радіаційної медицини, показав, що пацієнти, які на момент аварії отримали малі дози опромінення і в подальшому були прооперовані з приводу доброякісної вогнищевої патології ЩЗ, мають більш високий ризик повторного вузлоутворення.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 316-317*

## **ВЫЯВЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЛИЦ, ОБЛУЧЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС И ПРОЖИВАЮЩИХ В США**

*И. Бранован*

*Президент «Проекта Чернобыль», Институт Уха, Горла, Носа,  
г. Нью-Йорк, США*

По данным официальной статистики, дифференцированный тиреоидный рак составляет 90% всех тиреоидных раков в США. Заболеваемость тиреоидным раком возросла с 3,6 на 100 000 в 1973 году до 8,7 на 100 000 в 2002 году, т.е. в 2,4 раза. В 2009 году диагностировано около 37200 новых случаев рака. Вместе с тем, при постоянно наблюдаемой тенденции роста заболеваемости, уровень смертности остается низким.

Причинами роста заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ) в США являются: 1) улучшение ранней диагностики и внедрение в рутинную практику ультразвукового метода исследования, а также компьютерной томографии и диагностического пунктирования; 2) облучение населения в период испытания ядерного оружия; 3) широкое использование рентгеновского исследования и накопление дозы на ЩЖ за счет

медицинских манипуляций; 4) рост заболеваемости среди эмигрантов из бывшего СССР, подвергшихся облучению радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС.

В рамках «Проекта Чернобыль» было проведено скрининговое исследование, целью которого было сравнение распространенности заболеваний ЩЖ среди двух когорт переселенцев из бывшего СССР, с учетом влияния облучения в результате аварии на ЧАЭС: первая когорта состояла из 2550 лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на ЧАЭС, которые на момент аварии проживали в загрязненных районах Украины, Беларуси и России (соотношение между мужчинами и женщинами 1:3,5, средний возраст  $59 \pm 7$  лет); вторая когорта состояла из 4320 лиц, не подвергшихся облучению, проживавших в 1986 г. в «чистых районах» Украины, Беларуси и Советского Союза (соотношение между мужчинами и женщинами 1:2,9, средний возраст  $53 \pm 12$  лет).

Программа скрининга включала: 1) информационную кампанию с привлечением телевидения и других средств массовой информации с целью приглашения на обследование в назначенные места проведения скрининга; 2) получение подписи информированного согласия на проведение обследования; 3) сбор информации о пациенте: паспортные данные, место проживания на момент Чернобыльской аварии, анамнез болезни, семейный анамнез; 4) ультразвуковое обследование ЩЖ на аппарате General Electric Logiq 7 с датчиком 7,5 МГц; 5) оценку функции ЩЖ (содержание ТТГ,  $T_4$  св., АТ-ТПО, АТ-ТГ в крови); 6) заключение специалиста и приглашение на уточняющее обследование, диагностическую пункцию в случае выявления патологии; 7) статистический анализ данных (проведен проф. Д. Бранован).

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

1. Низкий риск: отсутствуют значимое снижение/повышение эхогенности, фокальные образования  $< 0,8$  см, отсутствуют признаки микрокальцификатов и усиления васкуляризации. Рекомендации: наблюдаться в динамике в частных медицинских центрах по необходимости.

2. Средний риск: гипо- или гиперэхогенные 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. Рекомендации: дальнейшее обследование в «Проекте Чернобыль» и последующее наблюдение у своего эндокринолога. Результаты динамического наблюдения были получены из страховых компаний по телефону.

3. Высокий риск: лечение по поводу гипо- или гиперэхогенного статуса, солитарные тироидные образования и/или регионарный лимфоаденит. Рекомендации: немедленное решение о тактике дальнейшего лечения.

В местах организованного скрининга приглашенные на обследование получают информацию о «Проекте Чернобыль» и о рисках, связанных с облучением радиоактивным йодом.

## АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTI ТА РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА У ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

*В. С. Вернигородський, С. О. Огороднік*

*Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця*

Захворювання щитоподібної залози відносяться до найбільш частоті ендокринної патології. Рання діагностика, профілактика і лікування цих захворювань має важливе медико-соціальне значення.

Мета дослідження полягала в аналізі захворюваності та розповсюдженості дифузного токсичного зоба серед населення Вінницької області за останні чотири роки.

Було проведено аналіз показників захворюваності по статистичним звітам за період з 2006 по 2009 рр. із розрахунку на 10 тис. населення.

Проведені дослідження сумарної патології щитоподібної залози показали, що розповсюдженість її в цілому по Вінницькій області дещо збільшилась (відповідно 542,2 в 2006 р. та 584,6 в 2009 р.). Разом з тим, захворюваність мала тенденцію до зниження (81,8 в 2006 р. та 79,4 в 2009 р.). Що стосується тиротоксикозу, то як розповсюдженість, так і захворюваність в цілому по Вінницькій області мали тенденцію до незначного збільшення (відповідно 11,5 та 1,2 в 2006 р. і 13,3 та 1,34 в 2009 р.).

Особливої уваги заслуговує аналіз розповсюдженості та захворюваності дифузним токсичним зобом в окремих районах та містах Вінницької області.

Із року в рік найбільша розповсюдженість тиротоксикозу спостерігається в Барському (від 23,5 в 2006 р. до 30,3 в 2009 р.), Вінницькому (від 16,0 в 2006 р. до 18,0 в 2009 р.), Немирівському (від 14,9 в 2006 р. до 18,3 в 2009 р.) та Літинському районах (від 13,6 в 2006 р. до 17,34 в 2009 р.). Водночас ці ж показники в Теплицькому, Крижопільському, Шаргородському районах та м. Вінниця були в декілька разів нижчі і коливались від 6,3 до 8,7, що, на нашу думку, свідчить про низьке виявлення тиротоксикозу, зокрема на ранніх стадіях його розвитку.

Таким чином, можна зробити висновок, що серед населення більшості районів Вінницької області захворюваність на тиротоксикоз останніми роками дещо зросла. Необхідно також звернути особливу увагу на ранню діагностику цього захворювання, що дасть можливість успішного консервативного лікування та профілактики важких ускладнень дифузного токсичного зоба.

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРОЗ

В. С. Вернигородський, Н. М. Фетісова, М. В. Вернигородська

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

Поліморфність гіпотирозу характеризується різноманітними проявами, серед яких основними є зміни у серцево-судинній та нервово-м'язовій системі. Важливу роль відіграє розвиток ДЕ, в основі якої лежить порушення церебральної гемодинаміки.

Мета роботи полягала у вивченні стану церебральної гемодинаміки та особливості ліпідного обміну і взаємозв'язок між ними у хворих на гіпотироз.

Обстежено 102 хворих на гіпотироз віком від 20 до 65 років (середній вік  $48,6 \pm 3,8$ ). Хворі були розділені на дві групи: з післяопераційним (1 група) та ідіопатичним (2 група) гіпотирозом. Стан церебральної гемодинаміки вивчали за допомогою реоенцефалографії, що проводилось за допомогою реографічного комплексу «Рео-Спектр» з наступним візуальним цифровим аналізом реографічних показників з використанням комп'ютерної програми, яка дозволяла визначити 14 показників і робити висновки щодо кровопостачання мозку, тонусу, еластичності судин тощо.

Визначення показників ліпідного спектра сироватки крові проводили уніфікованими методами: вміст загального холестерину (ЗХС) визначався за реакцією з оцтовим ангідридом (метод Ілька), вміст ХС альфа-ліпопротеїдів визначався після осадження бета-ліпопротеїдів гепарином у присутності солей марганцю, вміст тригліцеридів – за реакцією з ацетил-ацетоном після екстрагування сумішшю гептану з ізопропіловим спиртом. Індекс атерогенності визначався як співвідношення (ХС-альфа-ХС)/альфа-ХС.

У роботі використовувались стандартні набори фірми «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна).

Аналіз РЕГ показав, що у 44,4 % хворих 1 групи та у 60 % хворих 2 групи інтенсивність пульсового кровонаповнення судин головного мозку значно знижалася зі збільшенням ступеня важкості захворювання. Середня величина РІ в басейнах правої і лівої ВСА становила  $0,94 \pm 0,04$  і  $1,01 \pm 0,02$  у.о. у хворих 1 групи та  $0,84 \pm 0,04$  і  $0,92 \pm 0,04$  у.о. у хворих 2 групи.

Тонус магістральних судин в басейнах ВСА у хворих обох груп був підвищений (ДКІ справа  $79,0 \pm 1,4$  %, зліва  $69,1 \pm 2,1$  %).

Відмічались зміни венозного тонусу: спостерігалось підвищення діастолічного індексу в басейнах ВСА (ДСІ справа  $73,6 \pm 3,1$  %, зліва  $78,5 \pm 2,1$  % у хворих 1 групи та  $79,1 \pm 2,4$  % справа і  $80,0 \pm 1,4$  % зліва у хворих 2 групи). У вертебробазиллярному басейні спостерігалось значне зниження кровонаповнення артерій та забруднений венозний відтік. За результатами даних ліпідного обміну рівень ЗХС у хворих 2 групи був дещо підвищений і становив  $6,00 \pm 0,03$ ; у хворих 1 групи ЗХС становив  $5,53 \pm 0,23$ . Рівень альфа-ліпопротеїдів –  $1,5 \pm 0,14$  у хворих 2 групи,  $1,09 \pm 0,032$  – у хворих 1 групи. Дещо підвищеним був індекс атерогенності в обох групах:  $3,74 \pm 0,25$  у 2 групі та  $3,9 \pm 0,16$  у 1 групі.

Отже, при гіпотирозі спостерігаються значні патологічні зміни церебральної гемодинаміки, що зумовлені вираженими метаболічними змінами, у першу чергу, порушенням ліпідного обміну.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА С ЭРВИСОЛОМ НА ПРОЕКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ШЕЕ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

О. А. Гончарова, Н. А. Кравчун, Е. В. Казакова, И. М. Ильина

Харьковская медицинская академия последипломного образования;  
ГУ «Институт проблем эндокринной патологии  
им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Патогенетическую основу аутоиммунного тиреоидита (АИТ) составляет генетически обусловленный дефект иммунной толерантности к антигенам щитовидной железы (ЩЖ), вследствие чего происходит её функциональное и морфологическое повреждение. Такая природа заболевания обосновывает необходимость направленной терапии на коррекцию иммунной системы. На сегодняшний день алгоритм такой терапии не разработан, хотя фармацевтический рынок постепенно пополняется препаратами с иммуномодулирующим действием. К таким средствам относится, в частности, эрбисол, препарат животного происхождения, который производится из эмбриональной ткани крупного рогатого скота и выпускается в Украине в ампулах для внутримышечного использования.

Цель исследования заключалась в оценке иммунокорректирующего действия эрбисола при условиях его введения с помощью электрофореза.

20 женщинам с АИТ в возрасте 21-55 лет, с длительностью заболевания от 1 до 5 лет, 14 из которых находились в состоянии эутиреоза, 6 – гипотиреоза, проведен 10-дневный курс 20-минутных сеансов электрофореза с эрбисолом гальваническим током частотой 50 Гц, мощностью 2-3 мА в зону проекции на шею ЩЖ. До и через три месяца после курса исследованы показатели иммунного состояния: CD4 (Т-хелперы/индукторы, референтные нормы (РН), – 38,0-46,0 %), CD8 (Т-супрессоры/цитотоксичности, РН – 31-40 %), CD16 (натуральные киллеры, РН – 10-19 %), CD21 (общие В-лимфоциты, РН – 11,0-16,0 %), антитела (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО, РН < 30 МЕ/мл) и тиреоглобулину (ТГ, РН < 65 МЕ/мл). Статистический анализ проведен по t-критерию Стьюдента. Определены показатели достоверности разницы (Р).

До лечения состояние клеточного иммунитета у больных характеризовалось повышением CD4 (49,2±0,9%), снижением CD8 (26,7±0,5%) и увеличением иммунореактивного индекса (ИРИ) до 1,9±0,1, т. е., имела место типичная для АИТ депрессия супрессивного звена Т-клеточного ответа. Также были повышены уровни CD16 (20,5±0,4 %), АТ к ТГ (337,9±15,99 МЕ/мл) и АТ к ТПО (459,3±92,7МЕ/мл).

Через 3 месяца после курса электрофореза установлена позитивная динамика показателей и клеточного, и гуморального звеньев иммунитета: имело место достоверное снижение CD4 (41,2±1,6%, P<0,01), повышение на 1,0 % CD8 (27,6±0,7%, P>0,05), за счёт чего достоверно снизился ИРИ (1,6±1,1%, P<0,05); значительно снизились CD16 (16,4±0,4%, P<0,001). Положительные изменения установлены и со стороны гуморального иммунитета: на 81,0 % снизилась АТ к ТГ (339,4±61,7 МЕ/мл) и на 26,0 % – АТ к ТПО (339,4±61,7 МЕ/мл). Осложнений и побочных действий в процессе лечения не выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что способ применения эрбисола путем электрофореза на проекцию щитовидной железы на шею при аутоиммунном тиреоидите способствует достоверной позитивной динамике обеих составляющих иммунного ответа – клеточной и гуморальной.

## ДО ПИТАННЯ ПРО ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНУ МІКРОКАРЦИНОМУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

М. В. Гульчій, О. П. Демидюк, І. Л. Аветісян

Київський міський клінічний ендокринологічний центр, м. Київ

Тактика хірургічного лікування хворих па папілярну мікрокарциному щитовидної залози (ПМК ЩЗ) залишається предметом дискусій і протиріч. Вагомим аргументом на користь обмежених обсягів операції є низький показник смертності, якщо розмір пухлини не перевищує 1,0 см. В той же час, імовірність метастазування в лімфовузли і багатовогнищевого ураження органу залишає певний ризик щодо рецидиву папілярного раку у віддаленому часі. З метою визначення оптимального обсягу хірургічного втручання ми спробували оцінити прогностичне значення окремих клініко-морфологічних проявів ПМК ЩЗ. Було досліджено 2828 випадків папілярного раку ЩЗ з 1997 по 2010 рр., що становило 89,3 % від загальної кількості первинних злоякісних новоутворень ЩЗ. Розмір 1408 пухлин (50,0 %) не перевищував 1,0 см і, згідно з класифікацією ВООЗ, вони були віднесені до категорії ПМК. До операції ПМК було діагностовано в 42 % випадків за допомогою ТАПБ, в 37 % – запідозрена під час УЗД. У 17 % хворих ПМК вперше діагностовано під час операції з приводу вузлового зоба або тироїдиту і в 4 % – мікрофокуси раку було виявлено після операції з приводу цих захворювань. В групі хворих на ПМК метастази в лімфовузли шиї спостерігалися втричі рідше, ніж при папілярній карциномі розміром понад 1,0 см (9,2 % проти 29,7 % випадків). Багатовогнищеве ураження ЩЗ відмічено в 259 випадків ПМК (18,4 %), серед яких 85 % мало унілатеральний характер. Серед 1149 хворих з поодинокими вогнищами ПМК метастази в лімфовузли шиї мали місце в 81 випадку (7,0 %), що в 2,5 рази менше, ніж в групі хворих з кількома вогнищами ПМК в ЩЗ (48/259, 18,5 %). Це вказує на імовірний зв'язок між цими двома факторами, отже має бути врахованим при визначенні обсягу операції і подальшого лікування.

Серед чинників, що впливають на імовірність і частоту метастазування в лімфовузли шиї, нами була досліджена також інвазія ПМК поза межі капсули ЩЗ в прилеглі м'які тканини. Встановлено, що ця ознака нечасто спостерігалася серед ПМК, але з 131 (9,3 %) таких випадків кожний третій супроводжувався метастазами в шийні лімфовузли (30,0 %), багатовогнищеве ураження мало місце в 26,0 % (34 випадки), з яких 20 пухлин (59 %) супроводжувалися також метастазами в лімфовузли шиї. Прояви агресивної поведінки вірогідно менше спостерігалися серед групи ПМК, що не проростали поза межі капсули ЩЗ. В цій категорії ПМК метастази в лімфовузли шиї винайдено в 90 випадках (7,0 %), а багатовогнищеве ураження – в 225 (17,6 %) ПМК, з яких метастази в лімфовузли шиї мали місце в 12,4 %.

Дані багаторічних досліджень Vilimoglia K. Y. et al. (2007) із залученням чисельної групи спостережень показали відсутність впливу обсягу резекції ЩЗ на показники смертності і частоти рецидивів при ПМК. Їх висновки стали вагомим аргументом на користь лобектомії як достатнього

обсягу резекції ЩЗ при ПМК. Ross D.S. et al. (2009) спостерігали більшу кількість рецидивів у хворих на ПМК, ускладнену метастазами в лімфовузлі шиї у порівнянні з хворими на ПМК без метастазів. Примітно, що така різниця спостерігалася незалежно від обсягу резекції і абляції радіоїодом. Об'єм оперативного втручання певною мірою впливав лише на частоту рецидивів при співставленні груп з багатогогнищевими і монофокусними ПМК. Наші спостереження виявили певну кореляцію між багатогогнищевими формами ПМК і наявністю метастазів в лімфовузлі шиї, що збігається з даними Chow S.M. et al. (2003). Згідно з їх спостереженнями зменшення кількості рецидивів мало місце після тироїдектомії і радіоїодної абляції лише у хворих з багатогогнищевими формами ПМК, ускладненими метастазами в лімфовузлі шиї.

Таким чином, дані наших та багатьох інших досліджень дозволяють розглядати лобектомію ураженої частки ЩЗ як достатній і ощадливий обсяг хірургічного втручання при неускладненій метастазами одногогнищевій формі ПМК, яка не поширюється поза межі капсули ЩЗ. Але за наявністю ознак агресивної поведінки ПМК або даних за опромінення ЩЗ в анамнезі краще обрати тотальну тироїдектомію з дисекцією шиї.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 322-323*

## **ЧАСТОТА ТИРОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ПОРУШЕНЬ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ СЕРЕД ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В РЕГІОНІ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ, ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇЇ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ**

*А. Й. Гурський<sup>1</sup>, В. А. Гурська<sup>2</sup>, І. М. Засядьвовк<sup>1</sup>, І. Й. Бур<sup>1</sup>,  
Н. М. Коваль<sup>1</sup>, Т. М. Дрозд<sup>1</sup>, С. І. Бурячишена<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>КЗ «Рівненський обласний ендокринологічний центр», м. Рівне;

<sup>2</sup>Центральна міська лікарня, м. Рівне;

<sup>3</sup>Волочиська центральна районна лікарня, м. Волочиськ

Як відомо, функціональні порушення систем гіпофіз-гонади призводять до затримки статевого дозрівання, а недостатність функції щитоподібної залози (ЩЗ) викликає затримку розвитку та інтелекту дитини.

З метою вивчення поширеності патології ЩЗ серед дитячого населення Рівненської і Хмельницької областей, яке проживає в умовах йодного дефіциту, ми проаналізували статистичні матеріали діяльності ендокринологічних кабінетів і відділень лікувально-профілактичних закладів області і України з даної проблеми за останні 5 років (2005-2009 рр.).

Нами встановлено, що частота тироїдної патології серед дитячого населення, яке мешкає в умовах йодного дефіциту, збільшилась від 59,4 випадків на 1000 населення у 2005 р. до 82,7 у 2009 р. і перевищує показник поширеності в Україні у 2,4 рази.

Аналіз частоти зоба I-II ступеня серед дитячого населення Рівненської і Хмельницької областей свідчить, що його питома вага в структурі дитячої ендокринної патології має тенденцію до збільшення, причому у дітей із

обсягу резекції ЩЗ при ПМК. Ross D.S. et al. (2009) спостерігали більшу кількість рецидивів у хворих на ПМК, ускладнену метастазами в лімфовузлах шиї у порівнянні з хворими на ПМК без метастазів. Примітно, що така різниця спостерігалася незалежно від обсягу резекції і абляції радіоїодом. Об'єм оперативного втручання певною мірою впливав лише на частоту рецидивів при співставленні груп з багатоголищевими і монофокусними ПМК. Наші спостереження виявили певну кореляцію між багатоголищевими формами ПМК і наявністю метастазів в лімфовузлах шиї, що збігається з даними Chow S.M. et al. (2003). Згідно з їх спостереженнями зменшення кількості рецидивів мало місце після тироїдектомії і радіоїодної абляції лише у хворих з багатоголищевими формами ПМК, ускладненими метастазами в лімфовузлах шиї.

Таким чином, дані наших та багатьох інших досліджень дозволяють розглядати лобектомію ураженої частки ЩЗ як достатній і ощадливий обсяг хірургічного втручання при неускладненій метастазами одноголищевій формі ПМК, яка не поширюється поза межі капсули ЩЗ. Але за наявністю ознак агресивної поведінки ПМК або даних за опромінення ЩЗ в анамнезі краще обрати тотальну тироїдектомію з дисекцією шиї.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 322-323*

## **ЧАСТОТА ТИРОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ПОРУШЕНЬ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ СЕРЕД ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В РЕГІОНІ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ, ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇЇ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ**

*А. Й. Гурський<sup>1</sup>, В. А. Гурська<sup>2</sup>, І. М. Засядьвовк<sup>1</sup>, І. Й. Бур<sup>1</sup>,  
Н. М. Коваль<sup>1</sup>, Т. М. Дрозд<sup>1</sup>, С. І. Бурячишена<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>КЗ «Рівненський обласний ендокринологічний центр», м. Рівне;

<sup>2</sup>Центральна міська лікарня, м. Рівне;

<sup>3</sup>Волочиська центральна районна лікарня, м. Волочиськ

Як відомо, функціональні порушення систем гіпофіз-гонади призводять до затримки статевого дозрівання, а недостатність функції щитоподібної залози (ЩЗ) викликає затримку розвитку та інтелекту дитини.

З метою вивчення поширеності патології ЩЗ серед дитячого населення Рівненської і Хмельницької областей, яке проживає в умовах йодного дефіциту, ми проаналізували статистичні матеріали діяльності ендокринологічних кабінетів і відділень лікувально-профілактичних закладів області і України з даної проблеми за останні 5 років (2005-2009 рр.).

Нами встановлено, що частота тироїдної патології серед дитячого населення, яке мешкає в умовах йодного дефіциту, збільшилась від 59,4 випадків на 1000 населення у 2005 р. до 82,7 у 2009 р. і перевищує показник поширеності в Україні у 2,4 рази.

Аналіз частоти зоба I-II ступеня серед дитячого населення Рівненської і Хмельницької областей свідчить, що його питома вага в структурі дитячої ендокринної патології має тенденцію до збільшення, причому у дітей із

зобом дуже часто спостерігаються затримка фізичного розвитку, статевого дозрівання, запізніле формування кісткової тканини.

У 7,1 % обстежених дітей і підлітків мало місце порушення пубертату. У 391 (71,8 %) хворого відмічено недостатність пубертату середнього і помірного ступеня (відхилення ІМ від норми менше ніж 1,2 ум.од.), у 154 (28,2%) хворих – патологічні варіанти недостатності статевого розвитку (виражене відхилення ІМ від норми, більше 1,2 ум.од.).

Отримані результати свідчать, що прихована або маніфестна гіпофункція ЩЗ може сприяти зростанню частоти порушень пубертату серед дітей та підлітків, які мешкають в умовах йодного дефіциту. При діагностиці порушень пубертату у дітей, які мають збільшення ЩЗ I-II ступеня, необхідно врахувати її функціональний стан.

Виявлено ряд особливостей клінічного перебігу порушень пубертату у хлопців-мешканців йододефіцитного регіону при всіх формах гіпогонадізму: а) показники зросту хворих йододефіцитного регіону менші від показників контрольної групи; б) в умовах йодного дефіциту не спостерігається суттєвої різниці в зрості в групах хворих із первинним і вторинним гіпогонадізмом; в) інфантильний тип будови тіла є характерною діагностичною ознакою хворих корелятивним гіпогонадізмом.

Таким чином, незважаючи на проведення протизобних заходів, серед населення ендемічної місцевості залишається високою частота як тироїдної патології, так і патології росту і статевого дозрівання. Виявлення такої патології серед мешканців регіону йодного дефіциту передбачає призначення їм відповідної терапії, спрямованої на стимуляцію процесів пубертатогенезу і застосування препаратів йоду і тироїдних гормонів.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 323-324*

## **ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ІНКАПСУЛЬОВАНИХ ПУХЛИН ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

*Л. Ю. Зурнаджи*

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

Значне зростання захворюваності на рак щитовидної залози (ЩЗ) в групі підвищеного ризику, до якої належать пацієнти, що були дітьми та підлітками на час аварії на Чорнобильській АЕС, відсутність на поточний момент тенденцій до зниження захворюваності в зазначеній віковій когорті в Україні, обумовлює актуальність продовження поглибленого дослідження тироїдної патології.

Слід зазначити, що протягом всього післячорнобильського періоду в наведеній віковій групі домінувала папілярна карцинома ЩЗ (більш ніж у 90 % хворих). При цьому, з подовженням часу, який минув після аварії, спостерігалось зростання частоти випадків інкапсульованих папілярних карцином з 7,4 % у 1990-1995 до 30,5 % у 2006-2008 рр. ( $P < 0,001$  за тестом  $\chi^2$ ).

зобом дуже часто спостерігаються затримка фізичного розвитку, статевого дозрівання, запізніле формування кісткової тканини.

У 7,1 % обстежених дітей і підлітків мало місце порушення пубертату. У 391 (71,8 %) хворого відмічено недостатність пубертату середнього і помірного ступеня (відхилення ІМ від норми менше ніж 1,2 ум.од.), у 154 (28,2%) хворих – патологічні варіанти недостатності статевого розвитку (виражене відхилення ІМ від норми, більше 1,2 ум.од.).

Отримані результати свідчать, що прихована або маніфестна гіпофункція ЩЗ може сприяти зростанню частоти порушень пубертату серед дітей та підлітків, які мешкають в умовах йодного дефіциту. При діагностиці порушень пубертату у дітей, які мають збільшення ЩЗ I-II ступеня, необхідно врахувати її функціональний стан.

Виявлено ряд особливостей клінічного перебігу порушень пубертату у хлопців-мешканців йододефіцитного регіону при всіх формах гіпогонадізму: а) показники зросту хворих йододефіцитного регіону менші від показників контрольної групи; б) в умовах йодного дефіциту не спостерігається суттєвої різниці в зрості в групах хворих із первинним і вторинним гіпогонадізмом; в) інфантильний тип будови тіла є характерною діагностичною ознакою хворих корелятивним гіпогонадізмом.

Таким чином, незважаючи на проведення протизобних заходів, серед населення ендемічної місцевості залишається високою частота як тироїдної патології, так і патології росту і статевого дозрівання. Виявлення такої патології серед мешканців регіону йодного дефіциту передбачає призначення їм відповідної терапії, спрямованої на стимуляцію процесів пубертатогенезу і застосування препаратів йоду і тироїдних гормонів.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 323-324*

## **ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ІНКАПСУЛЬОВАНИХ ПУХЛИН ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

*Л. Ю. Зурнаджи*

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

Значне зростання захворюваності на рак щитовидної залози (ЩЗ) в групі підвищеного ризику, до якої належать пацієнти, що були дітьми та підлітками на час аварії на Чорнобильській АЕС, відсутність на поточний момент тенденцій до зниження захворюваності в зазначеній віковій когорті в Україні, обумовлює актуальність продовження поглибленого дослідження тироїдної патології.

Слід зазначити, що протягом всього післячорнобильського періоду в наведеній віковій групі домінувала папілярна карцинома ЩЗ (більш ніж у 90 % хворих). При цьому, з подовженням часу, який минув після аварії, спостерігалось зростання частоти випадків інкапсульованих папілярних карцином з 7,4 % у 1990-1995 до 30,5 % у 2006-2008 рр. ( $P < 0,001$  за тестом  $\chi^2$ ).

Інкапсульовані утворення ЩЗ, а саме папілярні карциноми фолікулярно-солідної будови, становлять найбільш складні випадки патогістологічної діагностики, для чого необхідна наявність високоякісних матеріалів для гістологічної обробки біоптатів, сучасного обладнання для виготовлення та аналізу препаратів, а також високої професійної кваліфікації лікаря-патолога.

При роботі з усіма, без виключення, інкапсульованими утвореннями ЩЗ необхідно дотримуватись чітких позицій, які повинні стати стандартними:

- уникнення порушення (травмування) цілності капсули і утворення в цілому хірургом при проведенні операції;
- проведення відбору зразків обов'язково з наявністю капсули;
- застосування якісної гістологічної обробки біопсійного матеріалу з дотриманням температурного режиму;
- виготовлення високоякісних стаціонарних препаратів із застосуванням покривних та предметних скелець.

Диференційна діагностика інкапсульованих утворень ЩЗ повинна відбуватись з урахуванням того, що кожна з цих пухлин в подальшому може бути фолікулярною аденомою, фолікулярною карциномою, інкапсульованою папілярною карциномою, а також інкапсульованою медулярною карциномою.

Для кожного з видів тироїдної патології існують патогістологічні особливості, необхідні для винесення остаточного діагнозу. Суттєву допомогу в постановці діагнозу «інкапсульована папілярна карцинома фолікулярної чи солідної будови» з фокальними змінами ядерних характеристик, притаманних саме папілярній карциномі (53,9 % інкапсульованих пухлин), може надати проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до галектину-3. Для постановки остаточного діагнозу «інкапсульована медулярна карцинома» проведення такої реакції з антитілами до кальцитоніну та тироглобуліну має бути обов'язковим.

Таким чином, встановлення адекватного остаточного патогістологічного діагнозу і проведення диференційної діагностики інкапсульованих пухлин ЩЗ, безпосередньо залежать від високої якості методологічних підходів для виготовлення стаціонарних патогістологічних препаратів і наявності можливостей проведення відповідних імуногістохімічних реакцій.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 324-325*

## **ЩОДО КЛІНІЧНОЇ ЦІННОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ В-КАТЕПСИНОПОДІБНОЇ АКТИВНОСТІ У КРОВІ ХВОРИХ З ПАПІЛЯРНОЮ КАРЦИНОМОЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

*О. В. Калініченко, Т. М. Мишуніна*

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

У літературі широко дискутується питання про доцільність визначення у крові хворих із діагностичною чи прогностичною метою вмісту певних сполук або активності різних ензимів, значення яких у розвитку тих

Інкапсульовані утворення ЩЗ, а саме папілярні карциноми фолікулярно-солідної будови, становлять найбільш складні випадки патогістологічної діагностики, для чого необхідна наявність високоякісних матеріалів для гістологічної обробки біоптатів, сучасного обладнання для виготовлення та аналізу препаратів, а також високої професійної кваліфікації лікаря-патолога.

При роботі з усіма, без виключення, інкапсульованими утвореннями ЩЗ необхідно дотримуватись чітких позицій, які повинні стати стандартними:

- уникнення порушення (травмування) цілності капсули і утворення в цілому хірургом при проведенні операції;
- проведення відбору зразків обов'язково з наявністю капсули;
- застосування якісної гістологічної обробки біопсійного матеріалу з дотриманням температурного режиму;
- виготовлення високоякісних стаціонарних препаратів із застосуванням покривних та предметних скелець.

Диференційна діагностика інкапсульованих утворень ЩЗ повинна відбуватись з урахуванням того, що кожна з цих пухлин в подальшому може бути фолікулярною аденомою, фолікулярною карциномою, інкапсульованою папілярною карциномою, а також інкапсульованою медулярною карциномою.

Для кожного з видів тироїдної патології існують патогістологічні особливості, необхідні для винесення остаточного діагнозу. Суттєву допомогу в постановці діагнозу «інкапсульована папілярна карцинома фолікулярної чи солідної будови» з фокальними змінами ядерних характеристик, притаманних саме папілярній карциномі (53,9 % інкапсульованих пухлин), може надати проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до галектину-3. Для постановки остаточного діагнозу «інкапсульована медулярна карцинома» проведення такої реакції з антитілами до кальцитоніну та тироглобуліну має бути обов'язковим.

Таким чином, встановлення адекватного остаточного патогістологічного діагнозу і проведення диференційної діагностики інкапсульованих пухлин ЩЗ, безпосередньо залежать від високої якості методологічних підходів для виготовлення стаціонарних патогістологічних препаратів і наявності можливостей проведення відповідних імуногістохімічних реакцій.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 324-325*

## **ЩОДО КЛІНІЧНОЇ ЦІННОСТІ ВИЗНАЧЕННЯ В-КАТЕПСИНОПОДІБНОЇ АКТИВНОСТІ У КРОВІ ХВОРИХ З ПАПІЛЯРНОЮ КАРЦИНОМОЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

*О. В. Калініченко, Т. М. Мишуніна*

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

У літературі широко дискутується питання про доцільність визначення у крові хворих із діагностичною чи прогностичною метою вмісту певних сполук або активності різних ензимів, значення яких у розвитку тих

чи інших захворювань, в тому числі онкологічних, доведено. На думку дослідників визначення активності лізосомальних катепсинів (а серед них і цистейнового катепсину В) можуть надати додаткову біохімічну інформацію для диференційного діагнозу, свідчити про реакцію організму на пухлинну інвазію, бути показниками ступеня тяжкості та напрямку перебігу патологічного процесу, дозволити оцінити ефективність терапії чи, навіть, слугувати для передбачення прогнозу захворювання.

Ми дослідили В-катепсиноподібну активність (В-КПА) у плазмі крові 54 хворих з папілярною карциномою щитовидної залози (ПКЩЗ) та 11 здорових осіб. Зважаючи на те, що у хворих на рак ЩЗ неопластичний процес часто супроводжується доброякісною тироїдною патологією, було проведено порівняння ферментативної активності у плазмі крові хворих із ПКЩЗ без та з супутньою патологією. В-КПА у плазмі крові хворих, в ЩЗ яких виявлена лише карцинома, була на рівні такої у здорових і не залежала від клінічних характеристик захворювання. У разі супроводу ПКЩЗ іншою тироїдною патологією В-КПА у плазмі крові хворих була підвищеною, особливо суттєво (у 4 рази) при категорії пухлини T<sub>1</sub>, яка поєднувалася з вузловим зобом чи фолікулярною аденомою. Отже, обтяженість онкологічного процесу присутністю у ЩЗ супутньої вузлової патології маскує ті реальні зміни (або їх відсутність) В-КПА, які можуть бути пов'язані з розвитком власне пухлини. Ілюстрацією цього є той факт, що у крові хворих з ПКЩЗ фолікулярної будови В-КПА значно нижча за ту, що спостерігали при інших гістологічних підтипах ПКЩЗ, тоді як у разі наявності супутньої тироїдної патології найвищу ферментативну активність реєстрували при ПКЩЗ типової папілярної будови. Існування хронічного тироїдиту також підвищувало В-КПА у плазмі крові хворих з ПКЩЗ, тоді як наявність автоімунних захворювань (хронічний автоімунний тироїдит чи хвороба Грейвса) у хворих з ПКЩЗ не позначалися на секреції катепсину В у кров.

Таким чином, зміни В-КПА у плазмі крові хворих з ПКЩЗ пов'язані майже виключно з наявністю вузлової патології ЩЗ та запальними процесами в ній. Раніше ми встановили збільшення В-КПА у крові хворих з вузловим еутироїдним зобом та припустили, що воно може відображати підвищення активності катепсину В у залозі, де фермент бере участь у деградації тироглобуліну. Результати досліджень не дають підстав вважати, що визначення В-КПА у крові пацієнтів з ПКЩЗ може бути цінним додатковим біохімічним критерієм для диференційної діагностики, оцінки ступеня тяжкості та інших характеристик захворювання.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 325-326*

## **ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З МЕДУЛЯРНОЮ КАРЦИНОМОЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

*А. М. Кваченюк, М. Ю. Болгов, К. В. Негрієнко*

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

Медулярна карцинома щитовидної залози (МКЩЗ) відноситься до найбільш складних для лікування онкологічних захворювань ЩЗ, яке за потенціалом злоякісності поступається лише анапластичній карциномі.

чи інших захворювань, в тому числі онкологічних, доведено. На думку дослідників визначення активності лізосомальних катепсинів (а серед них і цистеїнового катепсину В) можуть надати додаткову біохімічну інформацію для диференційного діагнозу, свідчити про реакцію організму на пухлинну інвазію, бути показниками ступеня тяжкості та напрямку перебігу патологічного процесу, дозволити оцінити ефективність терапії чи, навіть, слугувати для передбачення прогнозу захворювання.

Ми дослідили В-катепсиноподібну активність (В-КПА) у плазмі крові 54 хворих з папілярною карциномою щитовидної залози (ПКЩЗ) та 11 здорових осіб. Зважаючи на те, що у хворих на рак ЩЗ неопластичний процес часто супроводжується доброякісною тироїдною патологією, було проведено порівняння ферментативної активності у плазмі крові хворих із ПКЩЗ без та з супутньою патологією. В-КПА у плазмі крові хворих, в ЩЗ яких виявлена лише карцинома, була на рівні такої у здорових і не залежала від клінічних характеристик захворювання. У разі супроводу ПКЩЗ іншою тироїдною патологією В-КПА у плазмі крові хворих була підвищеною, особливо суттєво (у 4 рази) при категорії пухлини T<sub>1</sub>, яка поєднувалася з вузловим зобом чи фолікулярною аденомою. Отже, обтяженість онкологічного процесу присутністю у ЩЗ супутньої вузлової патології маскує ті реальні зміни (або їх відсутність) В-КПА, які можуть бути пов'язані з розвитком власне пухлини. Ілюстрацією цього є той факт, що у крові хворих з ПКЩЗ фолікулярної будови В-КПА значно нижча за ту, що спостерігали при інших гістологічних підтипах ПКЩЗ, тоді як у разі наявності супутньої тироїдної патології найвищу ферментативну активність реєстрували при ПКЩЗ типової папілярної будови. Існування хронічного тироїдиту також підвищувало В-КПА у плазмі крові хворих з ПКЩЗ, тоді як наявність аутоімунних захворювань (хронічний аутоімунний тироїдит чи хвороба Грейвса) у хворих з ПКЩЗ не позначалися на секреції катепсину В у крові.

Таким чином, зміни В-КПА у плазмі крові хворих з ПКЩЗ пов'язані майже виключно з наявністю вузлової патології ЩЗ та запальними процесами в ній. Раніше ми встановили збільшення В-КПА у крові хворих з вузловим еутироїдним зобом та припустили, що воно може відображати підвищення активності катепсину В у залозі, де фермент бере участь у деградації тироглобуліну. Результати досліджень не дають підстав вважати, що визначення В-КПА у крові пацієнтів з ПКЩЗ може бути цінним додатковим біохімічним критерієм для диференційної діагностики, оцінки ступеня тяжкості та інших характеристик захворювання.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 325-326*

## **ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З МЕДУЛЯРНОЮ КАРЦИНОМОЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

*А. М. Кваченюк, М. Ю. Болгов, К. В. Негрієнко*

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

Медулярна карцинома щитовидної залози (МКЩЗ) відноситься до найбільш складних для лікування онкологічних захворювань ЩЗ, яке за потенціалом злоякісності поступається лише анапластичній карциномі.

На МКЩЗ припадає 4 % всіх випадків раку ЩЗ, 10-річна виживаність становить 65-78 %. Для узгодження позицій з діагностики та лікування Американська тироїдна асоціація (АТА) розробила Клінічні рекомендації по МКЩЗ (2009), якими ми керувалися при проведенні аналізу нашої групи хворих з МКЩЗ.

Було проведено аналіз 155 хворих (110 жінок і 45 чоловіків) з МКЩЗ, які у період 1995-2005 рр. були оперовані в хірургічному відділі Інституту ендокринології та обміну речовин. Середній вік пацієнтів  $47,2 \pm 1,3$  років. Середня тривалість післяопераційного спостереження  $6,7 \pm 1,1$  років. Адекватність проведеного хірургічного втручання аналізували за частотою (у відсотках) регіонарного рецидивування пухлини.

У 70 випадках була проведена тотальна екстрафасціальна тироїдектомія (ТЕ); у 29 хворих ТЕ доповнювали двобічною латеральною дисекцією югулярних колекторів лімфовідтоку (2ЛД); у 22 – однобічною латеральною дисекцією (ОД); у 20 – центральною (серединною) дисекцією шиї (СД); у 7 хворих ТЕ комбінували з серединною та двобічною латеральною дисекцією; у 4 – з СД та ОД; одному хворому була виконана операція Крайля; двом – ТЕ з 2ЛД та видаленням пухлинного тромбу з югулярної вени. В 5 випадках серединна та латеральна дисекція доповнювалась проведенням медіастінальної дисекції при пухлинному ураженні лімфовузлів середостіння. Частота рецидивування була найвищою при ТЕ+ОД – 9 хворих ( $40,9 + 10,5$  %); при ТЕ рецидиви виникали у 22 хворих ( $31,4 + 5,5$  %); при ТЕ+2ЛД – 7 ( $24,1 + 8,0$  %); ТЕ+СД+2ЛД – 1 ( $14,3 + 13,2$  %). Найрідшими були рецидиви у хворих після ТЕ+СД – 1 випадок ( $5,0 \pm 4,9$  %), що вірогідно менше, ніж після проведення ТЕ, ТЕ+2ЛД та ТЕ+ОД. У групі хворих після ТЕ+СД+ОД рецидивів не спостерігалось, проте, зважаючи на невелику кількість спостережень (4 випадки), порівняльний аналіз не проводився. Також при порівнянні були виключені нетипові операції (Крайля, видалення пухлинного тромбу). Найчастіше рецидивування МКЩЗ відбувалося в лімфовузлі центральної групи (VI рівень) – 31 випадок ( $68,9 + 6,9$  %), в лімфовузлі югулярної групи (II-V рівні) – 12 ( $26,7 + 6,6$  %) та в ложі первинної пухлини – 2 ( $4,4 + 3,1$  %).

Отже, хворим з МКЩЖ або з великою підозрою на неї без доведеної локальної інвазії первинної пухлини, без доведених метастазів в шийні лімфовузлі і віддалених метастазів необхідно проводити ТЕ і профілактичну серединну дисекцію шиї (АТА, рекомендація 61). Пацієнтам з МКЩЖ при підозрі на обмежене ураження метастазами регіонарних лімфовузлів центрального відділу шиї і з нормальними латеральними лімфовузлами за умови відсутності віддалених метастазів чи обмежених віддалених метастазів необхідно проводити ТЕ і СД (АТА, рекомендація 62). Хворим з підозрою на наявність метастазів в регіонарні лімфовузлі центрального і латерального колекторів шиї за умови відсутності чи обмеженості віддалених метастазів необхідне проведення ТЕ+СД+2ЛД.

## КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ВУЗЛОВИХ ФОРМ ЗОБА І ПУХЛИН ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

А. Є. Коваленко, О. В. Омельчук,  
Ю. М. Таращенко, П. П. Зінич., І. Р. Янчій

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

Клінічне поняття «вузловий зоб» об'єднує морфологічно різноманітні патологічні стани щитовидної залози (ЩЗ), що вимагають різних лікувальних підходів, а висока частота поширеності захворювання в популяції обумовлює актуальність цієї проблеми. З'ясування патогенетичних механізмів формування зоба дозволяє визначити клінічну значущість захворювання, вибрати метод лікування і оцінити прогноз. Мета роботи полягала у визначенні оптимального протоколу діагностики і лікування вузлових форм зоба і пухлин ЩЗ у населення України, адаптованого до умов ситуації, що склалася в період після аварії на ЧАЕС.

Проведений аналіз хірургічного лікування 5023 хворих з вузловими формами зоба (4351 жінка і 672 чоловіки) віком від 9 до 77 років. Основними клініко-морфологічними формами захворювання були: вузловий колоїдний в різній мірі проліферуючий зоб – 3552 (70,7 %), доброякісні неоплазії – 912 (18,2 %), гіперпластична форма хронічного аутоімунного тироїдиту з вузлуотворенням – 439 (8,7 %), функціональна автономія вузлів – 120 (2,4 %).

Було застосовано протокол, заснований на використанні ультразвукової, гормональної, цитологічної, радіонуклідної, рентгенологічної діагностики, що дозволило об'єктивно визначити клінічну значущість захворювання і верифікувати морфологічну структуру зоба до оперативного втручання. Нині в умовах, що склалися в Україні в період після аварії на ЧАЕС, в групі осіб високого радіаційного ризику потрібне проведення тонкогілкової аспіраційної біопсії усіх вузлів ЩЗ, незалежно від їх розміру. Можливо утриматися від проведення біопсії вузлових утворень ЩЗ розміром менше 10 мм, за відсутності підозрілих ехографічних даних, високого ризику за даними анамнезу і при обов'язковому ультразвуковому контролі 1-2 рази на рік. Впровадження ультразвукової і цитологічної діагностики дозволило знизити кількість операцій, що виконуються з приводу вузлових форм зоба, в 2 рази і у 8 разів збільшити число втручань, виконаних з приводу карцином. При цьому за останні 10 років відмічено тенденцію до розширення об'єму оперативних втручань, що виконуються з приводу доброякісних захворювань ЩЗ. Частота тироїдектомій при вузлових формах зоба зросла в 6 разів.

Таким чином, в умовах післяаварійної ситуації в Україні при визначенні тактики лікування вузлових утворень ЩЗ в першу чергу необхідно мати адекватну інформацію про їх морфологічну структуру. Показання для операції при вузлових формах зоба слід визначати в залежності від клініко-морфологічних форм захворювання, об'єктивної оцінки ступеня онкологічного ризику і реальної клінічної значущості в здоров'ї пацієнта.

Мінімальне оперативне втручання в об'ємі гемітироїдектомії можливе при вузловому зобі, аденомі з ураженням однієї долі ЩЗ, фолікулярній неоплазії, солітарній токсичній аденомі. При багатовузловому колоїдному зобі з ураженням обох долей, хронічному автоімунному тироїдиті з вузлоутворенням, багатовузловому зобі з гіпертирозом патогенетично виправдано виконання тироїдектомії. При цитологічно верифікованій карциномі ЩЗ методом вибору є тотальна тироїдектомія з компартмент-орієнтованою дисекцією лімфатичних колекторів шії.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 328*

## **ПРОФІЛАКТИКА ЙОДОДЕФІЦИТУ У ВАГІТНИХ**

*В. І. Кравченко, В. А. Лузанчук,  
Н. В. Тананакіна, І. І. Складанна*

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

Проблема йододефіциту є найбільш актуальною для вагітної жінки, бо саме на цій стадії формується патологія йододефіцитних захворювань як у вагітної, так і у ще ненародженої дитини. Саме тому, що йод необхідний як для вагітної, так і для її дитини, потреба у ньому під час вагітності більш висока в порівнянні з іншим населенням і становить 250 мкг/л.

Досліджено стан йодного забезпечення та ехоструктуру щитоподібної залози у 83 вагітних жінок з різних регіонів України, що перебували на обстеженні в Інституті педіатрії, акушерства, гінекології НАМН України, 200 вагітних жінок, що знаходились на обліку в жіночій консультації та міському пологовому будинку № 2 м. Дніпропетровська, та 141 вагітної з Луганського пологового будинку. Всі жінки опитані про використання ними засобів масової і групової йодної профілактики. Аналіз даних опитування, проведеного в Інституті педіатрії, акушерства і гінекології, показав, що тільки 15 % вагітних використовували в домогосподарствах йодовану сіль, 68 % повідомили про використання різних засобів профілактики мікроелементозів та авітамінозів. Загалом жінки використовували біля 17 профілактичних препаратів, проте йод містила меншість з них. Тільки 35 % обстежених жінок мали мінімально достатнє йодне забезпечення (йодурія в межах 150-200 мкг/л). Найбільш оптимальні результати йодної забезпеченості мали вагітні жінки, що одночасно використовували в домогосподарствах йодовану сіль і приймали препарати групової йодної профілактики. Більша частина вагітних жінок знаходилася в зоні слабкого та помірного йододефіциту.

Серед вагітних жінок Дніпропетровської і Луганської областей тільки 32,5 % повідомили про щоденне споживання йодованої солі, 30 % – про періодичне її використання, інші користувалися нейодованою сіллю. В цілому, лише третина вагітних жінок, що мешкала у південно-східному регіоні, на етапі планування і під час вагітності була охоплена масовою йодною профілактикою, засоби групової профілактики протягом усього терміну вагітності отримували 9,6 % вагітних.

Проведені спостереження засвідчили, що більшість вагітних жінок України знаходиться в зоні недостатнього забезпечення йодом. Отже, застосування засобів масової і групової профілактики для нормалізації надходження йоду в організм вагітної є доцільним.

Мінімальне оперативне втручання в об'ємі гемітироїдектомії можливе при вузловому зобі, аденомі з ураженням однієї долі ЩЗ, фолікулярній неоплазії, солітарній токсичній аденомі. При багатовузловому колоїдному зобі з ураженням обох долей, хронічному автоімунному тироїдиті з вузлоутворенням, багатовузловому зобі з гіпертирозом патогенетично виправдано виконання тироїдектомії. При цитологічно верифікованій карциномі ЩЗ методом вибору є тотальна тироїдектомія з компартмент-орієнтованою дисекцією лімфатичних колекторів шії.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 328*

## **ПРОФІЛАКТИКА ЙОДОДЕФІЦИТУ У ВАГІТНИХ**

*В. І. Кравченко, В. А. Лузанчук,  
Н. В. Тананакіна, І. І. Складанна*

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

Проблема йододефіциту є найбільш актуальною для вагітної жінки, бо саме на цій стадії формується патологія йододефіцитних захворювань як у вагітної, так і у ще ненародженої дитини. Саме тому, що йод необхідний як для вагітної, так і для її дитини, потреба у ньому під час вагітності більш висока в порівнянні з іншим населенням і становить 250 мкг/л.

Досліджено стан йодного забезпечення та ехоструктуру щитоподібної залози у 83 вагітних жінок з різних регіонів України, що перебували на обстеженні в Інституті педіатрії, акушерства, гінекології НАМН України, 200 вагітних жінок, що знаходились на обліку в жіночій консультації та міському пологовому будинку № 2 м. Дніпропетровська, та 141 вагітної з Луганського пологового будинку. Всі жінки опитані про використання ними засобів масової і групової йодної профілактики. Аналіз даних опитування, проведеного в Інституті педіатрії, акушерства і гінекології, показав, що тільки 15 % вагітних використовували в домогосподарствах йодовану сіль, 68 % повідомили про використання різних засобів профілактики мікроелементозів та авітамінозів. Загалом жінки використовували біля 17 профілактичних препаратів, проте йод містила меншість з них. Тільки 35 % обстежених жінок мали мінімально достатнє йодне забезпечення (йодурія в межах 150-200 мкг/л). Найбільш оптимальні результати йодної забезпеченості мали вагітні жінки, що одночасно використовували в домогосподарствах йодовану сіль і приймали препарати групової йодної профілактики. Більша частина вагітних жінок знаходилася в зоні слабкого та помірного йододефіциту.

Серед вагітних жінок Дніпропетровської і Луганської областей тільки 32,5 % повідомили про щоденне споживання йодованої солі, 30 % – про періодичне її використання, інші користувалися нейодованою сіллю. В цілому, лише третина вагітних жінок, що мешкала у південно-східному регіоні, на етапі планування і під час вагітності була охоплена масовою йодною профілактикою, засоби групової профілактики протягом усього терміну вагітності отримували 9,6 % вагітних.

Проведені спостереження засвідчили, що більшість вагітних жінок України знаходиться в зоні недостатнього забезпечення йодом. Отже, застосування засобів масової і групової профілактики для нормалізації надходження йоду в організм вагітної є доцільним.

## КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ФИБРИНОГЕНА, ИЛ-4 И ИМТ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

*Н. А. Кравчун, И. В. Чернявская*

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии  
им. В. Я. Данилевского АМН Украины», м. Харків*

Целью исследования была оценка взаимосвязи изменений показателей, характеризующих выраженность воспаления, в частности фибриногена (Ф), и напряжение компенсаторных механизмов у пациентов с полиэндокринопатиями, сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) путем оценки уровня противовоспалительных факторов (ИЛ-4) в зависимости от ИМТ.

Обследовано 49 больных с СД 1 и 2 типа в сочетании с АИТ и 20 женщин с АИТ, у которых были определены уровни Ф и противовоспалительного цитокина ИЛ-4. У 30 (средний возраст  $36,2 \pm 6,4$  лет) из 49 больных с полиэндокринопатиями имел место СД 1 типа в сочетании с АИТ, у 19 (средний возраст  $48 \pm 7,2$  лет) – СД 2 типа в сочетании с АИТ. Исследование концентрации ИЛ-4 было проведено иммунопероксидазным методом с помощью моноклональных антител. Всем обследуемым проводили антропометрические измерения. Степень ожирения определяли на основании расчета ИМТ. Для выяснения типа ожирения рассчитывали индекс абдоминального ожирения и при коэффициенте более 0,9 для мужчин и более 0,85 у женщин ожирение классифицировали как андроидное или абдоминальное. Углеводный обмен оценивали по уровню глюкозы в крови натощак (ГКн) и постпрандиальной (ГКпп), уровню среднесуточной гликемии и содержанию гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ).

На момент обследования углеводный обмен у пациентов с СД был в стадии декомпенсации. Уровень  $HbA_{1c}$  составил  $8,8 \pm 0,3$  % и  $8,6 \pm 0,1$  % в группах с СД 1 типа и АИТ и СД 2 типа и АИТ, соответственно. Показатели среднесуточной гликемии –  $9,4 \pm 0,2$  и  $9,2 \pm 0,3$  ммоль/л и ее колебание в течение суток –  $6,4 \pm 0,4$  и  $3,8 \pm 0,1$  ммоль/л, в группах с СД 1 типа и АИТ и СД 2 типа и АИТ, соответственно.

ИМТ был выше у пациентов с СД 2 типа с АИТ, чем в группе больных с СД 1 типа с АИТ,  $33,93 \pm 4,8$  и  $26,86 \pm 6,56$ , соответственно. Среди обследованных с СД 2 типа абдоминальное ожирение имело место у 17 человек (89,5 %), среди пациентов с СД 1 типа – у 4 человек (13,3 %). ИМТ у женщин с АИТ составил  $28,64 \pm 5,46$ .

Концентрация Ф не превышала норму во всех группах, однако в группе пациентов с СД 2 типа и АИТ была достоверно выше ( $3,74 \pm 0,61$  г/л), чем в группе пациентов с СД 1 типа и АИТ ( $2,36 \pm 0,34$  г/л), и у женщин с АИТ ( $2,47 \pm 0,28$  г/л).

Уровень ИЛ-4 у пациентов с полиэндокринопатиями превышал нормальный:  $36,52 \pm 12,45$  и  $34,56 \pm 8,34$  пг/мл, а у женщин с АИТ находился в пределах нормы –  $9,35 \pm 2,28$  пг/мл.

В то же время, анализ корреляционных связей между этими показателями выявил достоверную прямую корреляцию между Ф, ИЛ-4

и ИМТ в группе больных СД 2 типа и АИТ ( $r=0,52$  и  $r=0,65$ ,  $P<0,05$ ). У больных СД 1 типа и АИТ выявлена достоверная корреляционная связь между уровнем ИЛ-4 и Ф ( $r=0,40$ ,  $P<0,05$ ). Найденные закономерности свидетельствуют, во-первых, о роли жировой ткани в хроническом воспалении, во вторых, о более высоком напряжении компенсаторных механизмов при полиэндокринопатиях, чем при монопатологии АИТ и, в-третьих, о наличии воспаления, которое может являться и результатом имеющихся аутоиммунных процессов.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 330-331*

## **СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВРОДЖЕНИЙ ГІПОТИРОЗ**

*Н. О. Кульчицька, В. А. Музь, О. А. Вишневська, О. Я. Самсон*

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

В сучасній дитячій тироїдології приділяється значна увага вивченню порушень фізичного та статевого розвитку дітей, які страждають на різноманітні захворювання щитоподібної залози.

Метою нашої роботи було вивчення за допомогою ультразвукової денситометрії (УД) стану кісткової системи у дітей та підлітків, хворих на вроджений гіпотироз.

При обстеженні 15 хворих на вроджений гіпотироз (9 хлопчиків та 6 дівчаток, середній вік  $12,8 \pm 0,35$  років) у 11 дітей не виявлено порушень стану кісткової системи, у 3 спостерігалися відставання у зрості та затримка осифікації скелета від  $-1,4 \sigma$  до  $-1,8 \sigma$ .

У дітей без порушень стану кісткової системи індекс міцності кістки (ІМК), що відображає стан губчастої кісткової тканини, за даними УД становив у середньому  $94,7 \pm 1,2 \%$  і не відрізнявся від здорових ( $97,3 \pm 0,6 \%$ ). Швидкість поширення ультразвуку (ШПУ), яка залежить від щільності та еластичності кістки, і широкосмугове послаблення ультразвуку (ШОУ, відображає щільність кістки, кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул) дорівнювали  $1581,6 \pm 5,2$  м/с і  $121,8 \pm 5,0$  дБ/мГц, відповідно, та не відрізнялися від таких у здорових осіб – ( $1584,5 \pm 2,9$  м/с і  $120,5 \pm 4,3$  дБ/мГц, відповідно).

Усі хворі регулярно отримували адекватну дозу замісної терапії тироїдними гормонами: рівень ТТГ у них коливався в межах  $1,9-3,2$  мМО/л, а троє підлітків із затримкою росту і осифікації знаходились на 3-4 стадії статевого розвитку за Tanner.

У 4 хворих було встановлено остеопенію. ІМК у них становив  $82-72 \%$ . Крім того, у цих пацієнтів вірогідно знижались ШПУ і ШОУ. Але слід зазначити, що виявлені зміни не супроводжувалися порушенням рівнів загального та іонізованого кальцію, фосфору, лужної фосфатази у сироватці крові та екскреції кальцію з сечею.

Троє з цих дітей знаходились у допубертатному віці (7-9 років). У них спостерігалася затримка росту від  $-1,9 \sigma$  до  $-2,2 \sigma$  та осифікації скелета на  $1,5-2,5$  роки. При опитуванні з'ясувалося, що замісна терапія

и ИМТ в группе больных СД 2 типа и АИТ ( $r=0,52$  и  $r=0,65$ ,  $P<0,05$ ). У больных СД 1 типа и АИТ выявлена достоверная корреляционная связь между уровнем ИЛ-4 и Ф ( $r=0,40$ ,  $P<0,05$ ). Найденные закономерности свидетельствуют, во-первых, о роли жировой ткани в хроническом воспалении, во вторых, о более высоком напряжении компенсаторных механизмов при полиэндокринопатиях, чем при монопатологии АИТ и, в-третьих, о наличии воспаления, которое может являться и результатом имеющихся аутоиммунных процессов.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 330-331*

## **СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВРОДЖЕНИЙ ГІПОТИРОЗ**

*Н. О. Кульчицька, В. А. Музь, О. А. Вишневська, О. Я. Самсон*

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

В сучасній дитячій тироїдології приділяється значна увага вивченню порушень фізичного та статевого розвитку дітей, які страждають на різноманітні захворювання щитоподібної залози.

Метою нашої роботи було вивчення за допомогою ультразвукової денситометрії (УД) стану кісткової системи у дітей та підлітків, хворих на вроджений гіпотироз.

При обстеженні 15 хворих на вроджений гіпотироз (9 хлопчиків та 6 дівчаток, середній вік  $12,8 \pm 0,35$  років) у 11 дітей не виявлено порушень стану кісткової системи, у 3 спостерігалися відставання у зрості та затримка осифікації скелета від  $-1,4 \sigma$  до  $-1,8 \sigma$ .

У дітей без порушень стану кісткової системи індекс міцності кістки (ІМК), що відображає стан губчастої кісткової тканини, за даними УД становив у середньому  $94,7 \pm 1,2 \%$  і не відрізнявся від здорових ( $97,3 \pm 0,6 \%$ ). Швидкість поширення ультразвуку (ШПУ), яка залежить від щільності та еластичності кістки, і широкосмугове послаблення ультразвуку (ШОУ, відображає щільність кістки, кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул) дорівнювали  $1581,6 \pm 5,2$  м/с і  $121,8 \pm 5,0$  дБ/мГц, відповідно, та не відрізнялися від таких у здорових осіб – ( $1584,5 \pm 2,9$  м/с і  $120,5 \pm 4,3$  дБ/мГц, відповідно).

Усі хворі регулярно отримували адекватну дозу замісної терапії тироїдними гормонами: рівень ТТГ у них коливався в межах  $1,9-3,2$  мМО/л, а троє підлітків із затримкою росту і осифікації знаходились на 3-4 стадії статевого розвитку за Tanner.

У 4 хворих було встановлено остеопенію. ІМК у них становив  $82-72 \%$ . Крім того, у цих пацієнтів вірогідно знижались ШПУ і ШОУ. Але слід зазначити, що виявлені зміни не супроводжувалися порушенням рівнів загального та іонізованого кальцію, фосфору, лужної фосфатази у сироватці крові та екскреції кальцію з сечею.

Троє з цих дітей знаходились у допубертатному віці (7-9 років). У них спостерігалася затримка росту від  $-1,9 \sigma$  до  $-2,2 \sigma$  та осифікації скелета на  $1,5-2,5$  роки. При опитуванні з'ясувалося, що замісна терапія

тироїдними гормонами проводилася у них вкрай нерегулярно. Рівень ТТГ становив 7,9-9,5 мМО/л.

Одна дівчина 16,5 років мала 3-й ступінь статевого розвитку за Tanner, однак отримувала неадекватну дозу тироксину (25-50 мкг/добу) впродовж 2 років. Рівень ТТГ у неї становив 15,6 мМО/л; спостерігалася затримка росту і осифікації.

Таким чином, майже у третини обстежених нами хворих на вроджений гіпотироз мали місце порушення структурно-функціонального стану кісткової системи, пов'язані, здебільшого, з неадекватною замісною терапією.

Виявлені нами порушення є зворотними, проте діти і підлітки, які страждають на вроджений гіпотироз, потребують особливої уваги та додаткових профілактичних і лікувальних заходів для запобігання розвитку таких ускладнень, як вторинний гіперпаратироз, остеопенія і остеопороз у дорослому віці.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 331-332*

## **ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ОРГАНОТИПОВИХ КУЛЬТУР ЩИТОВИДНИХ ЗАЛОЗ В ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРОЗУ**

*Е. І. Легач, Г. А. Божок, С. Б. Білявська*

*Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків*

В результаті аварії на ЧАЕС кожен рік збільшуються показники захворюваності та поширеності тиропатій серед населення України. Відомо, що гіпо- і атироїдні стани потребують постійної замісної гормонотерапії. Поряд із вдосконаленням медикаментозної терапії гіпотирозу вивчається можливість використання методу трансплантації ЩЗ. Питання культивування і кріоконсервування тканини ЩЗ мають велике значення в експериментальній і клінічній трансплантології. В даному аспекті актуальним є питання розробки режимів кріоконсервування біологічного матеріалу, що направлено на максимальне збереження функціональної активності тироїдної тканини.

Метою дослідження було вивчення функціональних характеристик кріоконсервованих органотипових культур ЩЗ (ОКЩЗ) за умов трансплантації тваринам з післяопераційним гіпотирозом.

Робота виконана на нативних і кріоконсервованих ОКЩЗ щурів і новонароджених поросят. Органотипове культивування здійснювали за методом Турчина І. С. (1993). Кріоконсервування проводили в кріостійких ампулах-контейнерах фірми Nunk на програмному заморозувачі Cryoson 115 (Німеччина) або над дзеркалом азоту з наступним занурюванням у рідкий азот. Інкубацію ОКЩЗ з 7 % ДМСО проводили за 4 режимами: 1) 15 хв при 4 °С; 2) 15 хв при 4 °С і 15 хв при 37 °С; 3) 15 хв при 22 °С; 4) 30 хв при 22 °С. Розморожені зразки ОКЩЗ рекультивували протягом

тироїдними гормонами проводилася у них вкрай нерегулярно. Рівень ТТГ становив 7,9-9,5 мМО/л.

Одна дівчина 16,5 років мала 3-й ступінь статевого розвитку за Tanner, однак отримувала неадекватну дозу тироксину (25-50 мкг/добу) впродовж 2 років. Рівень ТТГ у неї становив 15,6 мМО/л; спостерігалася затримка росту і осифікації.

Таким чином, майже у третини обстежених нами хворих на вроджений гіпотироз мали місце порушення структурно-функціонального стану кісткової системи, пов'язані, здебільшого, з неадекватною замісною терапією.

Виявлені нами порушення є зворотними, проте діти і підлітки, які страждають на вроджений гіпотироз, потребують особливої уваги та додаткових профілактичних і лікувальних заходів для запобігання розвитку таких ускладнень, як вторинний гіперпаратироз, остеопенія і остеопороз у дорослому віці.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 331-332*

## **ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ОРГАНОТИПОВИХ КУЛЬТУР ЩИТОВИДНИХ ЗАЛОЗ В ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРОЗУ**

*Е. І. Легач, Г. А. Божок, С. Б. Білявська*

*Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків*

В результаті аварії на ЧАЕС кожен рік збільшуються показники захворюваності та поширеності тиропатій серед населення України. Відомо, що гіпо- і атироїдні стани потребують постійної замісної гормонотерапії. Поряд із вдосконаленням медикаментозної терапії гіпотирозу вивчається можливість використання методу трансплантації ЩЗ. Питання культивування і кріоконсервування тканини ЩЗ мають велике значення в експериментальній і клінічній трансплантології. В даному аспекті актуальним є питання розробки режимів кріоконсервування біологічного матеріалу, що направлено на максимальне збереження функціональної активності тироїдної тканини.

Метою дослідження було вивчення функціональних характеристик кріоконсервованих органотипових культур ЩЗ (ОКЩЗ) за умов трансплантації тваринам з післяопераційним гіпотирозом.

Робота виконана на нативних і кріоконсервованих ОКЩЗ щурів і новонароджених поросят. Органотипове культивування здійснювали за методом Турчина І. С. (1993). Кріоконсервування проводили в кріостійких ампулах-контейнерах фірми Nunk на програмному заморозувачі Cryoson 115 (Німеччина) або над дзеркалом азоту з наступним занурюванням у рідкий азот. Інкубацію ОКЩЗ з 7 % ДМСО проводили за 4 режимами: 1) 15 хв при 4 °С; 2) 15 хв при 4 °С і 15 хв при 37 °С; 3) 15 хв при 22 °С; 4) 30 хв при 22 °С. Розморожені зразки ОКЩЗ рекультивували протягом

двох діб у живильному середовищі 199 з додаванням 10 % інактивованої ембріональної телячої сироватки та антибіотиків. Життєздатність клітин контролювали методом суправітального забарвлення трипановим синім. Післяопераційний гіпотироз моделювали за допомогою ретроградної тироїдектомії. Ало- і ксенотрансплантацію проводили під капсулу нирки статевозрілих щурів. Вміст загального рівня тироксину ( $T_4$ ) в плазмі крові тварин-реципієнтів визначали на 30 добу після трансплантації методом радіоімунологічного аналізу з використанням наборів РІА –  $T_4$  – СТ (Білорусь).

Встановлено, що кріоконсервована зі швидкістю 2 °С/хв ОКЩЗ відразу після відігрівання зберігає лише 35 % гормональної активності, тоді як при швидкому режимі заморожування зберігалася 56 % секреції  $T_4$ . Рекультивування ОКЩЗ призводило до підвищення гормональної активності та життєздатності культури за рахунок елімінації пролітичних клітин із захваними мембранними дефектами.

Найбільш пошкоджуючим для тироцитів є другий режим насичення ДМСО. Четвертий режим насичення ДМСО (30 хв при 22 °С) обумовлював максимальну кількість живих клітин (97,2 %) і високий рівень секреції  $T_4$ .

В наступних експериментах було вивчено гормонопродукуючий потенціал ОКЩЗ при трансплантації в алогенній та ксеногенній системах.

На 30 добу після ауто-, ало- і ксенотрансплантації нативних фрагментів ЩЗ у сироватці крові реципієнтів спостерігався рівень  $T_4$   $29,6 \pm 3,1$ ,  $34,6 \pm 9,8$  і  $27,8 \pm 1,34$  нмоль/л відповідно. Ці значення відповідали в середньому 55 % компенсації рівня гормону в порівнянні з контролем. У випадку використання ОКЩЗ ксеногенного походження в крові реципієнтів після трансплантації спостерігався такий рівень  $T_4$ , як і у некультивованих фрагментів. Кріоконсервована ОКЩЗ характеризувалася зменшенням гормональної активності після трансплантації. При цьому трансплантація кріоконсервованої ОКЩЗ, яку піддавали рекультивуванню, приводила до зростання рівня  $T_4$  у плазмі крові щурів.

Таким чином, в ході дослідження встановлено потенційну можливість підвищення ефективності терапії гіпотирозу шляхом трансплантації кріоконсервованих рекультивованих органотипових культур ЩЗ. Розроблено методи кріоконсервування органотипових культур ЩЗ на основі використання ДМСО та високих (85-100 °С/хв) швидкостей охолодження. Введення додаткового етапу реабілітації кріоконсервованих культур після розмороження (рекультивування) сприяє відновленню їх гормональної активності і має імуномодулюючий вплив на виживання ендокринної тканини за умов трансплантації.

## ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А. В. Люткевич, И. С. Супрун*

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

Приведены основные показания для хирургического лечения и методы диагностики при заболеваниях щитовидной железы.

Несмотря на то, что скintiграфия является классическим методом диагностики токсических аденом, для ее использования необходим взвешенный подход. Так как этот метод связан с воздействием ионизирующего излучения, необходимо дифференцировать случаи, когда без скintiграфии можно обойтись.

Клиническая картина тиреоидита в состоянии обострения может быть сходной с картиной тиреотоксикоза при ДТЗ. В данном случае неадекватная постановка диагноза может повлечь за собой необоснованный длительный прием тиреостатиков, а в последующем и возможное оперативное лечение. В данном вопросе важно провести тщательную дифференциальную диагностику.

На сегодняшний день нет единого мнения и о применении супрессивной терапии левотироксином при узловом зобе. На наш взгляд, назначение левотироксина обоснованно при наличии явного или субклинического гипотиреоза. Особенно, если при соответствующих гипотиреозу жалобах уровень ТТГ приближается к верхним пределам нормы (т.е. более 2,5 мЕд/л), а уровень  $T_{4св}$  – к нижним пределам референтных значений. Внешнее поступление тироксина в таких случаях создает определенный буфер при возможном функциональном напряжении.

Для подтверждения или исключения злокачественности процесса и определения необходимости оперативного лечения наиболее информативной среди всех диагностических тестов является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия. Были проанализированы цитологические заключения, полученные в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко. Проведено их сравнение с мировыми данными и проанализирована необходимость оперативного лечения при опухолях из В-клеток или из микрофолликулярного эпителия в случаях узлового и многоузлового зоба.

Еще одним дискуссионным вопросом тиреологии можно считать уровень тиреоглобулина, который используется в качестве опухолевого маркера при мониторинге комбинированного лечения дифференцированных карцином щитовидной железы. На клиническом примере показано, что нельзя однозначно считать прогностически благоприятным уровень тиреоглобулина выше 2 нг/мл. Необходимо при определении уровня тиреоглобулина учитывать показатели ТТГ.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕГІОНАЛЬНИХ ПРОГРАМ ПРОФІЛАКТИКИ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ

М. Є. Маменко, Н. А. Бєлих, О. О. Бугаєнко

*Луганський державний медичний університет, м. Луганськ*

Результати епідеміологічного дослідження, проведеного у 2006-2008 рр. за стандартами ВООЗ/МРКЙДЗ/ЮНІСЕФ (2001 р.) в Луганській області, продемонстрували наявність ендемії легкого ступеня за станом йодного забезпечення населення (медіана йодурії 83 мкг/л). Частота зоба у дітей молодшого шкільного віку за даними УЗД при порівнянні з нормативами ВООЗ склала  $27,7 \pm 2,1$  %, що відповідає ендемії середньої тяжкості. Аналіз даних розпочатого з 2006 року загальнонаціонального скринінгу новонароджених на вроджений гіпотироз показав, що частота цієї патології в області в середньому становить  $0,04 \pm 0,001$  %, що майже вдвічі частіше, ніж в регіонах із адекватним йодним забезпеченням.

У 2008-2009 рр. була створена модель регіональної міжгалузевої програми профілактики йодного дефіциту на основі: використання йодованої солі в харчуванні дітей в організованих колективах, оздоровчих, лікувально-профілактичних закладах, загальноосвітніх школах, середніх спеціальних та вищих навчальних закладах області; запровадження системи освітньої роботи серед населення з питань профілактики захворювань, пов'язаних із недостатністю йоду в організмі; сприяння постачанню торговельною мережею йодованої кухонної солі для харчового споживання населенням; індивідуальної профілактики йододефіцитних захворювань серед специфічних груп населення з підвищеною потребою у йоді (діти, підлітки, вагітні та жінки-годувальниці) на етапах становлення масової профілактики; підвищення кваліфікації медичних працівників і працівників освіти з питань йодного дефіциту і засобів його профілактики.

Активна просвітницька робота з населенням області дозволила, за даними опитування, підвищити частоту використання йодованої солі в домогосподарствах області з 18,6 % до 34,5 %, що залишається недостатнім для отримання значимого профілактичного ефекту в масштабах популяції (за рекомендаціями ВООЗ цільовий рівень вживання йодованої солі населенням має складати 90-95 %).

У 2009 році транзиторна гіпертиротропінемія ( $\text{TTH} > 5 \text{ мОд/л}$ ), частота якої корелює зі ступенем йодного дефіциту, мала місце у 23,3 % з 20157 новонароджених в Луганській області (охоплення 98,3 %), що вказує на недостатнє йодне забезпечення жінок під час вагітності.

Таким чином, регіональні моделі спрямовані на інформування населення з питань профілактики йодного дефіциту та забезпечення вільного доступу мешканців регіону до адекватно йодованої солі. Ефективність регіональних програм профілактики йодного дефіциту обмежується відсутністю нормативної бази для запровадження загального обов'язкового йодування всієї харчової солі в межах окремої області. Вирішення цієї проблеми можливе лише на загальнонаціональному рівні. В умовах відсутності масової профілактики йододефіцитних захворювань у населення в Україні залишається актуальним проведення індивідуальної профілактики монопрепаратами калію йодиду (наприклад, препарат Йодомарин<sup>®</sup> 100 або 200) населенню з груп підвищеного ризику розвитку ЙДЗ (вагітні, годувальниці, діти та підлітки).

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*С. И. Матящук*

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

Современная эхография (УЗИ) дает возможность установить точный диагноз заболевания щитовидной железы (ЩЖ) в подавляющем большинстве случаев.

УЗИ ЩЖ позволяет выявить узловые изменения, которые можно выделить в 4 основные группы: аномалии развития, диффузное увеличение, аутоиммунный и псевдоузловой симптомокомплексы.

Разрешающая способность метода в выявлении узлов и точном определении их размеров достигает практически 100 %. Комплексные ультразвуковые признаки 7 наиболее распространенных типов новообразований ЩЖ составляют 10 основных ультразвуковых моделей, из которых две соответствуют доброкачественным узлам (I группа), три – как доброкачественным, так и злокачественным (II группа), пять – злокачественным опухолям (III группа).

I группа соответствует узловому зобу, «простым» аденомам и аденоматозным узлам. Образования, ультразвуковые признаки которых в точности соответствуют изоэхогенным узлам этой группы, вне зависимости от их размеров не требуют обязательной пункционной биопсии, поскольку это единственная ультразвуковая модель, точная оценка которой с помощью современной эхографии дает возможность правильно предполагать доброкачественность узлов ЩЖ. Поскольку у большинства больных эти узлы не требуют оперативного лечения, но в то же время встречаются достаточно часто (до 30 %) у лиц в возрасте старше 40 лет и при этом составляют подавляющее большинство в структуре очаговой патологии ЩЖ, правильная оценка их характера с помощью эхографии позволяет не только существенно снизить нагрузку на кабинет пункционной биопсии, но и избежать оперативного вмешательства у значительной части больных с одиночными узлами и многоузловым зобом. Обязательную пункционную биопсию этих узлов необходимо проводить в двух случаях: 1) при направлении больного на оперативное лечение в случаях наличия симптомов компрессий окружающих структур шеи и 2) для цитологического подтверждения доброкачественности узла при планировании его последующей склеротерапии этанолом.

Ультразвуковые модели II или смешанной группы включают инкапсулированные гиперцеллюлярные фолликулярные опухоли (так называемые «фолликулярные неоплазии») – новообразования, характер которых установить на дооперационном этапе практически невозможно. Группу фолликулярных неоплазий составляют фолликулярные аденомы, фолликулярные карциномы и инкапсулированные папиллярные карциномы. Поскольку на дооперационном этапе точно установить характер этих опухолей невозможно, а частота злокачественности в группе составляет более 30 %, диагноз «фолликулярная неоплазия» является несомненным показанием к оперативному лечению.

Ультразвуковые модели III группы составляют только злокачественные опухоли. Выделен ряд ультразвуковых моделей, которые соответствуют определенным гистологическими типам карцином. Наличие карциномы является абсолютным показанием к оперативному лечению.

Проверка проспективной диагностической точности ультразвуковых моделей показала, что она не уступает диагностической точности пункционной биопсии, которая превысила 95 %. Совместная диагностическая точность ультразвукового и цитологического исследований в дооперационной оценке характера узлов составляет более 99 %. Таким образом, современная эхография и пункционная биопсия дополняют друг друга и являются основными в выявлении новообразований ЩЖ и определении их характера. На основании результатов эхографии и пункционной биопсии решается вопрос о необходимости оперативного лечения больных.

*Эндокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 336-337*

## **ПОРУШЕННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК РІЗНОГО ВІКУ З ТИРОТОКСИКОЗОМ**

*О. Б. Олійник<sup>1</sup>, В. В. Поворознюк<sup>2</sup>, М. В. Гульчій<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Київський міський клінічний ендокринологічний центр, м. Київ;*

*<sup>2</sup>ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарова НАМН України», м. Київ*

Серед ендокринних порушень тиротоксикоз є одним з головних, що може призвести до порушення мінерального обміну та втрати кісткової маси. З іншого боку, у жінок в постменопаузі дефіцит естрогенів потенційно може підсилити вплив тироїдних гормонів на кісткову тканину.

Двохенергетична рентгенабсорбціометрія є точним методом визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та широко використовується для діагностики остеопенії та остеопорозу.

Метою дослідження було за допомогою двухенергетичної рентгенабсорбціометрії визначити особливості втрати кісткової маси у пацієнок різного віку з тиротоксикозом.

Обстежено 71 жінку віком від 25 до 72 років (середній вік  $48,5 \pm 1,53$  роки), що хворіють на тиротоксикоз протягом від 3 місяців до 20 років (середня тривалість  $45,5 \pm 5,9$  місяців). Всі хворі отримували терапію метимазолом і знаходились в стані медикаментозної субкомпенсації. За віком пацієнтки були поділені на 4 групи: 25-39 років (21 хвора), 40-49 років (16 хворих), 50-59 років (19 хворих) і 60-72 роки (15 хворих). Дослідження МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта (L1-L4), проксимального відділу стегнової кістки, кісток передпліччя і всього скелету виконані з застосуванням денситометра Prodigy (GE Medical Systems, Lunar). Оцінювались показники мінеральної щільності ( $\text{г/см}^2$ ), T- та Z- показники (SD). Аналіз отриманих даних виконано за допомогою пакету Statistica 6.0.

За антропометричними показниками та тривалістю захворювання суттєвих відмінностей у пацієнок різних вікових груп не виявлено. Спостерігається зниження МЩКТ у хворих всіх вікових груп (Z-показник

Ультразвуковые модели III группы составляют только злокачественные опухоли. Выделен ряд ультразвуковых моделей, которые соответствуют определенным гистологическими типам карцином. Наличие карциномы является абсолютным показанием к оперативному лечению.

Проверка проспективной диагностической точности ультразвуковых моделей показала, что она не уступает диагностической точности пункционной биопсии, которая превысила 95 %. Совместная диагностическая точность ультразвукового и цитологического исследований в дооперационной оценке характера узлов составляет более 99 %. Таким образом, современная эхография и пункционная биопсия дополняют друг друга и являются основными в выявлении новообразований ЩЖ и определении их характера. На основании результатов эхографии и пункционной биопсии решается вопрос о необходимости оперативного лечения больных.

*Эндокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 336-337*

## **ПОРУШЕННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК РІЗНОГО ВІКУ З ТИРОТОКСИКОЗОМ**

*О. Б. Олійник<sup>1</sup>, В. В. Поворознюк<sup>2</sup>, М. В. Гульчій<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Київський міський клінічний ендокринологічний центр, м. Київ;*

*<sup>2</sup>ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарова НАМН України», м. Київ*

Серед ендокринних порушень тиротоксикоз є одним з головних, що може призвести до порушення мінерального обміну та втрати кісткової маси. З іншого боку, у жінок в постменопаузі дефіцит естрогенів потенційно може підсилити вплив тироїдних гормонів на кісткову тканину.

Двохенергетична рентгенабсорбціометрія є точним методом визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та широко використовується для діагностики остеопенії та остеопорозу.

Метою дослідження було за допомогою двухенергетичної рентгенабсорбціометрії визначити особливості втрати кісткової маси у пацієнок різного віку з тиротоксикозом.

Обстежено 71 жінку віком від 25 до 72 років (середній вік  $48,5 \pm 1,53$  роки), що хворіють на тиротоксикоз протягом від 3 місяців до 20 років (середня тривалість  $45,5 \pm 5,9$  місяців). Всі хворі отримували терапію метимазолом і знаходились в стані медикаментозної субкомпенсації. За віком пацієнтки були поділені на 4 групи: 25-39 років (21 хвора), 40-49 років (16 хворих), 50-59 років (19 хворих) і 60-72 роки (15 хворих). Дослідження МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта (L1-L4), проксимального відділу стегнової кістки, кісток передпліччя і всього скелету виконані з застосуванням денситометра Prodigy (GE Medical Systems, Lunar). Оцінювались показники мінеральної щільності ( $\text{г/см}^2$ ), T- та Z- показники (SD). Аналіз отриманих даних виконано за допомогою пакету Statistica 6.0.

За антропометричними показниками та тривалістю захворювання суттєвих відмінностей у пацієнок різних вікових груп не виявлено. Спостерігається зниження МЩКТ у хворих всіх вікових груп (Z-показник

всього тіла  $-0,7 \pm 0,13$  SD; поперекового відділу хребта L1-L4  $-0,76 \pm 0,15$  SD; проксимального відділу стегнової кістки  $-0,43 \pm 0,11$  SD; кісток передпліччя  $-1,42 \pm 0,16$  SD). Найбільші порушення МЩКТ виявлені в кістках передпліччя, особливо у пацієток вікової групи 60-72 років (Т-показник  $-3,49 \pm 0,39$  SD; Z-показник  $-2,06 \pm 0,39$  SD;  $P < 0,05$ ).

У жінок, що страждають на тиротоксикоз, найбільша втрата МЩКТ відбувається в кістках передпліччя, особливо в старшому віці. Таким чином, при оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини у таких пацієток необхідно визначати МЩКТ на рівні кісток передпліччя.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 337-338*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОДНОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІГІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА ПОШУК ШЛЯХІВ ДО ОПТИМАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ**

*О. І. Осадців, В. І. Кравченко*

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

Проблема йодного дефіциту для Чернігівської області існує давно.

У 2010 р. було проведено 23-кластерне дослідження виділення йоду з сечею у 667 дітей 6-13 років. Ці кластери охоплювали всі райони області. Серед населення Чернігівської області встановлено наявність дефіциту йоду слабкого ступеня – медіана йодурії становила 80,08 мкг/л. У населення більшості районів спостерігався слабкий ступінь йодного дефіциту, хоча в двох районах був виявлений йододефіцит середнього ступеня тяжкості, а в двох інших – на тлі споживання йодованої харчової солі надходження йоду в організм було задовільним. За винятком цих районів, жителі області не споживали йодовану харчову сіль.

Враховуючи те, що масова йодна профілактика є основним шляхом розв'язання проблеми профілактики йодозалежних захворювань, нами було здійснене дослідження по визначенню оптимальної кількості йоду в харчовій солі для проведення масової йодної профілактики. Визначалася екскреція йоду з сечею у 86 дітей Чернігівської школи-інтернату. Контрольна група ( $n=30$ ) була обстежена до початку профілактичних заходів, друга група дітей ( $n=26$ ) була обстежена після вживання йодованої солі з концентрацією йоду 20 мг/кг солі, третя група ( $n=30$ ) – після вживання стандартної йодованої солі з концентрацією йоду 40 мг/кг. Йодована сіль з концентрацією 20 мг йоду на 1 кг солі була виготовлена за спеціальним замовленням на державному підприємстві «Артемсіль».

За результатами дослідження до застосування йодованої солі (контрольна група) медіана йодурії становила 95,68 мкг/л, що відповідало слабкому ступеню дефіциту йоду. При порівнянні показників йодурії по області та контрольної групи не було виявлено статистичної різниці, тому результати дослідження ефективності йодопрофілактики можна вважати характерними для всієї області. Після вживання йодованої солі, що

всього тіла  $-0,7 \pm 0,13$  SD; поперекового відділу хребта L1-L4  $-0,76 \pm 0,15$  SD; проксимального відділу стегнової кістки  $-0,43 \pm 0,11$  SD; кісток передпліччя  $-1,42 \pm 0,16$  SD). Найбільші порушення МЩКТ виявлені в кістках передпліччя, особливо у пацієток вікової групи 60-72 років (Т-показник  $-3,49 \pm 0,39$  SD; Z-показник  $-2,06 \pm 0,39$  SD;  $P < 0,05$ ).

У жінок, що страждають на тиротоксикоз, найбільша втрата МЩКТ відбувається в кістках передпліччя, особливо в старшому віці. Таким чином, при оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини у таких пацієток необхідно визначати МЩКТ на рівні кісток передпліччя.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 337-338*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОДНОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІГІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА ПОШУК ШЛЯХІВ ДО ОПТИМАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ**

*О. І. Осадців, В. І. Кравченко*

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

Проблема йодного дефіциту для Чернігівської області існує давно.

У 2010 р. було проведено 23-кластерне дослідження виділення йоду з сечею у 667 дітей 6-13 років. Ці кластери охоплювали всі райони області. Серед населення Чернігівської області встановлено наявність дефіциту йоду слабкого ступеня – медіана йодурії становила 80,08 мкг/л. У населення більшості районів спостерігався слабкий ступінь йодного дефіциту, хоча в двох районах був виявлений йододефіцит середнього ступеня тяжкості, а в двох інших – на тлі споживання йодованої харчової солі надходження йоду в організм було задовільним. За винятком цих районів, жителі області не споживали йодовану харчову сіль.

Враховуючи те, що масова йодна профілактика є основним шляхом розв'язання проблеми профілактики йодозалежних захворювань, нами було здійснене дослідження по визначенню оптимальної кількості йоду в харчовій солі для проведення масової йодної профілактики. Визначалася екскреція йоду з сечею у 86 дітей Чернігівської школи-інтернату. Контрольна група ( $n=30$ ) була обстежена до початку профілактичних заходів, друга група дітей ( $n=26$ ) була обстежена після вживання йодованої солі з концентрацією йоду 20 мг/кг солі, третя група ( $n=30$ ) – після вживання стандартної йодованої солі з концентрацією йоду 40 мг/кг. Йодована сіль з концентрацією 20 мг йоду на 1 кг солі була виготовлена за спеціальним замовленням на державному підприємстві «Артемсіль».

За результатами дослідження до застосування йодованої солі (контрольна група) медіана йодурії становила 95,68 мкг/л, що відповідало слабкому ступеню дефіциту йоду. При порівнянні показників йодурії по області та контрольної групи не було виявлено статистичної різниці, тому результати дослідження ефективності йодопрофілактики можна вважати характерними для всієї області. Після вживання йодованої солі, що

містила 20 мг йоду та 40 мг йоду на кілограм солі, медіана йодурії становила 122,06 мкг/л та 126,12 мкг/л, відповідно. Зважаючи на отримані результати, можна констатувати, що за умов споживання йодованої солі з концентрацією йоду від 20 до 40 мг/кг досягається добра компенсація йодного статусу, а аналіз індивідуальних показників йодурії показав, що при вживанні йодованої солі з вмістом йоду 20 мг/кг більша частина показників (69,2 %) знаходилася в межах оптимального забезпечення організму йодом (100-199 мкг/л).

Враховуючи необхідність впровадження масової йодної профілактики, оптимальним методом її проведення є вживання йодованої солі в харчуванні населення Чернігівської області. Можливе використання йодованої солі з нижчою, ніж стандартна, концентрацією йоду.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 338-339*

## **ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОКУЛЬТНИМ РАКОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

*М. П. Павловський, О. М. Сироїд, В. І. Коломійцев,  
В. І. Вовк, О. Р. Брилинський*

*Львівський національний медичний університет  
ім. Данила Галицького, м. Львів*

Окультним раком щитоподібної залози (ОРЩЗ) вважають карциному, виявлену після операції під час остаточного гістологічного дослідження. За даними літератури ОРЩЗ знаходять у 0,4-6,0 % пацієнтів із вузловим нетоксичним зобом й у 0,5-21,5 % осіб із токсичними формами зоба. Застосування сучасних методів діагностики (ультрасонографії з доплерографією, тонкоіголкової аспіраційної біопсії, субопераційного морфологічного вивчення криостатних зрізів вузлових утворів тироїдної тканини) істотно зменшило кількість хворих на ОРЩЗ. Проте лікування пацієнтів із ОРЩЗ і надалі залишається актуальною проблемою.

Протягом 2005-2009 рр. у клініці хірургії № 1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького на лікуванні знаходилося 2120 осіб із доброякісною тироїдною патологією віком від 18 до 84 (в середньому  $56,4 \pm 12,7$ ) років. Крім загальноклінічного обстеження, у хворих визначали рівні тиротропного гормону, вільного тироксину, тироглобуліну, титри антитіл до тироїдної пероксидази у сироватці крові, здійснювали ультрасонографію щитоподібної залози. Морфологічне дослідження проводили у три етапи: цитологічний аналіз пунктату вузла (вузлів) перед операцією, гістологічне вивчення криостатних зрізів під час операції і остаточне гістологічне дослідження препарату, отриманого після операції.

Тиротоксикоз діагностовано у 344 (16,2 %) пацієнтів, однобічне вузлове ураження тироїдної паренхіми – у 430 (20,3 %) осіб, двобічне ураження – у 1690 (79,3 %) хворих. За даними передопераційного і субопераційного морфологічного досліджень в жодного пацієнта не виявлено ознак злоякісного процесу. Гемітироїдектомію (ГТЕ) виконано у 398 (18,8 %) осіб, субтотальну резекцію щитоподібної залози (СРЩЗ) – у 96 (4,5 %), тироїдектомію (ТЕ) – у 1626 (76,7 %) хворих.

містила 20 мг йоду та 40 мг йоду на кілограм солі, медіана йодурії становила 122,06 мкг/л та 126,12 мкг/л, відповідно. Зважаючи на отримані результати, можна констатувати, що за умов споживання йодованої солі з концентрацією йоду від 20 до 40 мг/кг досягається добра компенсація йодного статусу, а аналіз індивідуальних показників йодурії показав, що при вживанні йодованої солі з вмістом йоду 20 мг/кг більша частина показників (69,2 %) знаходилася в межах оптимального забезпечення організму йодом (100-199 мкг/л).

Враховуючи необхідність впровадження масової йодної профілактики, оптимальним методом її проведення є вживання йодованої солі в харчуванні населення Чернігівської області. Можливе використання йодованої солі з нижчою, ніж стандартна, концентрацією йоду.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 338-339*

## **ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОКУЛЬТНИМ РАКОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

*М. П. Павловський, О. М. Сироїд, В. І. Коломійцев,  
В. І. Вовк, О. Р. Брилинський*

*Львівський національний медичний університет  
ім. Данила Галицького, м. Львів*

Окультним раком щитоподібної залози (ОРЩЗ) вважають карциному, виявлену після операції під час остаточного гістологічного дослідження. За даними літератури ОРЩЗ знаходять у 0,4-6,0 % пацієнтів із вузловим нетоксичним зобом й у 0,5-21,5 % осіб із токсичними формами зоба. Застосування сучасних методів діагностики (ультрасонографії з доплерографією, тонкоіголкової аспіраційної біопсії, субопераційного морфологічного вивчення криостатних зрізів вузлових утворів тироїдної тканини) істотно зменшило кількість хворих на ОРЩЗ. Проте лікування пацієнтів із ОРЩЗ і надалі залишається актуальною проблемою.

Протягом 2005-2009 рр. у клініці хірургії № 1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького на лікуванні знаходилося 2120 осіб із доброякісною тироїдною патологією віком від 18 до 84 (в середньому  $56,4 \pm 12,7$ ) років. Крім загальноклінічного обстеження, у хворих визначали рівні тиротропного гормону, вільного тироксину, тироглобуліну, титри антитіл до тироїдної пероксидази у сироватці крові, здійснювали ультрасонографію щитоподібної залози. Морфологічне дослідження проводили у три етапи: цитологічний аналіз пунктату вузла (вузлів) перед операцією, гістологічне вивчення криостатних зрізів під час операції і остаточне гістологічне дослідження препарату, отриманого після операції.

Тиротоксикоз діагностовано у 344 (16,2 %) пацієнтів, однобічне вузлове ураження тироїдної паренхіми – у 430 (20,3 %) осіб, двобічне ураження – у 1690 (79,3 %) хворих. За даними передопераційного і субопераційного морфологічного досліджень в жодного пацієнта не виявлено ознак злоякісного процесу. Гемітироїдектомію (ГТЕ) виконано у 398 (18,8 %) осіб, субтотальну резекцію щитоподібної залози (СРЩЗ) – у 96 (4,5 %), тироїдектомію (ТЕ) – у 1626 (76,7 %) хворих.

ОРЩЗ діагностовано у 55 (2,6 %) пацієнтів, з них папілярний рак знайдено у 53 (2,5 %) осіб, фолікулярний – у двох (0,1 %) хворих. Діаметр пухлини становив від 1 до 15 мм (в середньому  $4,3 \pm 1,1$  мм) і тільки у двох пацієнтів перевищував 10 мм. Мультицентричний ріст ОРЩЗ констатовано у 8 (14,5 %) осіб, інвазію пухлини у судини і капсулу залози – у 3 (5,5 %) хворих. В усіх пацієнтів із ОРЩЗ встановлено поєднану тироїдну патологію: фолікулярну аденому виявлено у 29 (52,7 %) осіб, вузловий/багатовузловий колоїдний зоб – у 21 (38,2 %), базедов зоб – у 5 (9,1 %) хворих.

За наявності залишкової тканини після ГТЕ і СРЩЗ у пацієнтів із діаметром пухлини понад 10 мм, мультицентричним та інвазійним ростом карциноми здійснювали ТЕ завершення. Загалом ТЕ завершення проведено у 7 (12,7 %) із 55 осіб із ОРЩЗ.

Таким чином, ОРЩЗ діагностовано у 2,6 % хворих із доброякісними захворюваннями щитоподібної залози. У переважної більшості пацієнтів із ОРЩЗ підтверджено папілярні мікрокарциноми. ТЕ завершення виконано у 12,7 % осіб із ОРЩЗ. Показаннями до повного видалення тироїдної тканини у хворих на ОРЩЗ слід вважати діаметр пухлини понад 10 мм, наявність ознак мультицентричного та інвазійного росту.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 339-340*

## **РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ В ОСІБ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ**

*А. В. Паламарчук, М. В. Власенко*

*Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця*

Метою дослідження було вивчення захворюваності на рак щитоподібної залози (ЩЗ) у Вінницькій області.

Нами прослідковано динаміку раку ЩЗ за останні 25 років (1984-2009 рр.) у жителів Вінницької області. Матеріалом для дослідження були амбулаторні карти хворих і дані регіонального Реєстру.

Аналіз частоти раку ЩЗ за 25 річний період свідчить про постійний ріст цієї патології, особливо за останні 10 років.

Так, протягом 5 років до аварії на ЧАЕС фіксувалось від 20 до 25 випадків раку ЩЗ щорічно. За період з 1986 по 2004 рр. виявлено захворювання в 1265 осіб, з 1986 по 1990 – 288 випадків, 1991-1995 – 249 випадків, з 1996-2000 рр. – 380, 2001-2005 рр. – 433 випадків. В останні роки намітилась тенденція до зменшення: 2006-2009 рр. – 338 випадків. Тобто спостерігається постійне зростання захворюваності на рак ЩЗ, щорічна фіксація хворих зростає в 2-3 рази. Таким чином, пік захворюваності на рак ЩЗ у Вінницькій області припав на період 15 років після аварії на ЧАЕС.

Захворюваність в дочорнобильський період коливалась в межах 1,0-1,2 випадків на 100 тис. населення, в перші 10 років після аварії вона зростає до 2,2-2,8, а в 2005-2009 рр. – до 4,4-5,5 випадків на 100 тис. населення.

ОРЩЗ діагностовано у 55 (2,6 %) пацієнтів, з них папілярний рак знайдено у 53 (2,5 %) осіб, фолікулярний – у двох (0,1 %) хворих. Діаметр пухлини становив від 1 до 15 мм (в середньому  $4,3 \pm 1,1$  мм) і тільки у двох пацієнтів перевищував 10 мм. Мультицентричний ріст ОРЩЗ констатовано у 8 (14,5 %) осіб, інвазію пухлини у судини і капсулу залози – у 3 (5,5 %) хворих. В усіх пацієнтів із ОРЩЗ встановлено поєднану тироїдну патологію: фолікулярну аденому виявлено у 29 (52,7 %) осіб, вузловий/багатовузловий колоїдний зоб – у 21 (38,2 %), базедов зоб – у 5 (9,1 %) хворих.

За наявності залишкової тканини після ГТЕ і СРЩЗ у пацієнтів із діаметром пухлини понад 10 мм, мультицентричним та інвазійним ростом карциноми здійснювали ТЕ завершення. Загалом ТЕ завершення проведено у 7 (12,7 %) із 55 осіб із ОРЩЗ.

Таким чином, ОРЩЗ діагностовано у 2,6 % хворих із доброякісними захворюваннями щитоподібної залози. У переважної більшості пацієнтів із ОРЩЗ підтверджено папілярні мікрокарциноми. ТЕ завершення виконано у 12,7 % осіб із ОРЩЗ. Показаннями до повного видалення тироїдної тканини у хворих на ОРЩЗ слід вважати діаметр пухлини понад 10 мм, наявність ознак мультицентричного та інвазійного росту.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 339-340*

## **РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ В ОСІБ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ**

*А. В. Паламарчук, М. В. Власенко*

*Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця*

Метою дослідження було вивчення захворюваності на рак щитоподібної залози (ЩЗ) у Вінницькій області.

Нами прослідковано динаміку раку ЩЗ за останні 25 років (1984-2009 рр.) у жителів Вінницької області. Матеріалом для дослідження були амбулаторні карти хворих і дані регіонального Реєстру.

Аналіз частоти раку ЩЗ за 25 річний період свідчить про постійний ріст цієї патології, особливо за останні 10 років.

Так, протягом 5 років до аварії на ЧАЕС фіксувалось від 20 до 25 випадків раку ЩЗ щорічно. За період з 1986 по 2004 рр. виявлено захворювання в 1265 осіб, з 1986 по 1990 – 288 випадків, 1991-1995 – 249 випадків, з 1996-2000 рр. – 380, 2001-2005 рр. – 433 випадків. В останні роки намітилась тенденція до зменшення: 2006-2009 рр. – 338 випадків. Тобто спостерігається постійне зростання захворюваності на рак ЩЗ, щорічна фіксація хворих зростає в 2-3 рази. Таким чином, пік захворюваності на рак ЩЗ у Вінницькій області припав на період 15 років після аварії на ЧАЕС.

Захворюваність в дочорнобильський період коливалась в межах 1,0-1,2 випадків на 100 тис. населення, в перші 10 років після аварії вона зростає до 2,2-2,8, а в 2005-2009 рр. – до 4,4-5,5 випадків на 100 тис. населення.

Ці показники в області більш високі, чим в цілому по Україні, але значно менші порівняно з регіонами, які найбільш постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС (Київська, Житомирська, Чернігівська, м. Київ).

По області спостерігається значне превалювання рівня захворюваності жінок порівняно з показниками чоловічого населення. Співвідношення (ж : ч) було практично однаковим (7:1 – 6:1) протягом всього періоду дослідження. Середній вік хворих становив 40-45 років, пік захворюваності приходився на вік 41-50 років (56,7% всіх випадків).

Клініко-морфологічні аспекти раку ЩЖ вивчали за матеріалами даних 88 хворих з гістологічно підтвердженим раком ЩЗ, які знаходяться на диспансерному обліку у Вінницькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері.

Абсолютна більшість злоякісних пухлин була представлена диференційованими формами раку, які становили 98 % всіх випадків. Більшість хворих мали високодиференційовані форми раку ЩЖ: папілярний – 56 (63,6 %), фолікулярний – 16 (18,2 %), фолікулярно-папілярний – 14 (15,9 %) і медулярний – 2 (2,27 %) пацієнтів. На момент встановлення діагнозу РЩЗ 84 (95,5 %) хворих клінічно були в стані еутирозу, 4 (4,5 %) – в стані гіпертирозу. Вузлові утворення в ЩЗ пальпаторно визначались у 85 (96,6 %) хворих.

На момент встановлення діагнозу первинна пухлина у 46 хворих (53,2 %) займала тільки одну частку, переважно, праву. У більшій частині хворих (48,9 %) в ЩЖ був виявлений один вузол, два вузли були у 30,2 %, тоді як 3 та більше вузлів було лише у 20,9 % хворих. Розміри вузлів варіювали від 6 до 40 мм, причому солітарні вузли були переважно більше 20 мм. У більшості хворих (93,2 %) утворення були щільно-еластичної консистенції, у 6,8 % – м'якоеластичні.

При ультразвуковому дослідженні у більшості хворих (90 %) контури вузла були чіткі, без обідка (75 %), кальцифікати були виявлені у 15 % хворих, які спостерігались.

При цитологічному дослідженні матеріалів, одержаних із вузлів при доопераційній тонкоіголкової аспіраційній біопсії, яка була виконана у 62 пацієнтів (70,5 %) атипові клітини були виявлені лише у 36 пацієнтів (58,1 %).

Таким чином, проведені дослідження структури захворюваності на рак ЩЗ серед жителів Вінницької області виявили значний ріст хворих серед дорослого населення з превалюванням високодиференційованих форм раку.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 340-341*

## **РЕПРЕЗЕНТАТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОДНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ**

*В. Г. Пирогова*

*Ужгородська обласна клінічна лікарня, м. Ужгород*

Територія Закарпатської області – це найбільш західна територія України, що знаходиться в зоні йодного дефіциту. Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 1418 від 26.09.2002 р.

Ці показники в області більш високі, чим в цілому по Україні, але значно менші порівняно з регіонами, які найбільш постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС (Київська, Житомирська, Чернігівська, м. Київ).

По області спостерігається значне превалювання рівня захворюваності жінок порівняно з показниками чоловічого населення. Співвідношення (ж : ч) було практично однаковим (7:1 – 6:1) протягом всього періоду дослідження. Середній вік хворих становив 40-45 років, пік захворюваності приходився на вік 41-50 років (56,7% всіх випадків).

Клініко-морфологічні аспекти раку ЩЖ вивчали за матеріалами даних 88 хворих з гістологічно підтвердженим раком ЩЗ, які знаходяться на диспансерному обліку у Вінницькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері.

Абсолютна більшість злоякісних пухлин була представлена диференційованими формами раку, які становили 98 % всіх випадків. Більшість хворих мали високодиференційовані форми раку ЩЖ: папілярний – 56 (63,6 %), фолікулярний – 16 (18,2 %), фолікулярно-папілярний – 14 (15,9 %) і медулярний – 2 (2,27 %) пацієнтів. На момент встановлення діагнозу РЩЗ 84 (95,5 %) хворих клінічно були в стані еутирозу, 4 (4,5 %) – в стані гіпертирозу. Вузлові утворення в ЩЗ пальпаторно визначались у 85 (96,6 %) хворих.

На момент встановлення діагнозу первинна пухлина у 46 хворих (53,2 %) займала тільки одну частку, переважно, праву. У більшій частини хворих (48,9 %) в ЩЖ був виявлений один вузол, два вузли були у 30,2 %, тоді як 3 та більше вузлів було лише у 20,9 % хворих. Розміри вузлів варіювали від 6 до 40 мм, причому солітарні вузли були переважно більше 20 мм. У більшості хворих (93,2 %) утворення були щільно-еластичної консистенції, у 6,8 % – м'якоеластичні.

При ультразвуковому дослідженні у більшості хворих (90 %) контури вузла були чіткі, без обідка (75 %), кальцифікати були виявлені у 15 % хворих, які спостерігались.

При цитологічному дослідженні матеріалів, одержаних із вузлів при доопераційній тонкоіголкової аспіраційній біопсії, яка була виконана у 62 пацієнтів (70,5 %) атипові клітини були виявлені лише у 36 пацієнтів (58,1 %).

Таким чином, проведені дослідження структури захворюваності на рак ЩЗ серед жителів Вінницької області виявили значний ріст хворих серед дорослого населення з превалюванням високодиференційованих форм раку.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 340-341*

## **РЕПРЕЗЕНТАТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЙОДНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ**

*В. Г. Пирогова*

*Ужгородська обласна клінічна лікарня, м. Ужгород*

Територія Закарпатської області – це найбільш західна територія України, що знаходиться в зоні йодного дефіциту. Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 1418 від 26.09.2002 р.

«Про затвердження Державної Програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002-2005 роки» протягом 2005 року відібрано репрезентативні групи дітей та жінок і проведено дослідження йодного статусу в чотирьох рівномірно розміщених по території кластерах, що відносилися до рівнинної, передгірської та гірської територій. До відібраних кластерів увійшли міста: Ужгород, Іршава, Міжгір'я, Рахів. В цих же кластерах проведено дослідження у 2010 році. В кожному кластері обстежено по 30 жінок репродуктивного віку (17-49 років) та 60 дітей (30 хлопчиків і 30 дівчаток) 6-12 років, також відібраних методом рівномірного розподілу. Серед дітей різних кластерів ситуація з йодної забезпеченості у 2005 році була неоднорідна. Частина дітей знаходилася в зоні 60-80 мкг/л, друга – 180-200 мкг/л і третя – 300-320 мкг/л. По двох кластерах – міста Ужгород, Міжгір'я – середній показник медіани йодурії знаходився в межах 223,9-267,7 мкг/л, по м. Рахів – 280,5-295,8 мкг/л, тоді як по м. Іршава – 51,2-68,4 мкг/л. Дані екскреції йоду з сечею у жінок також вказували на неоднорідність ситуації з йодного забезпечення. Ультразвукове дослідження щитовидної залози та опитування населення вказувало на неоднорідність ситуації щодо йодної профілактики в області.

Повторне дослідження йодної забезпеченості дітей у вищевказаних кластерах показало відсутність сталого відношення до проблеми йодного дефіциту в усіх обстежених населених пунктах. Медіана йодурії в Ужгороді, Іршаві, Міжгір'ї, Рахові становила відповідно 78,3 мкг/л, 69,5 мкг/л, 39,5 мкг/л і 19,9 мкг/л. Ці дані відповідали слабкому йододефіциту в низинній і передгірській місцевості і йододефіциту середнього, і навіть важкого, ступеня в гірській місцевості.

Таким чином, значна частина як дорослого, так і дитячого населення Закарпатської області перебуває у стані йодної недостатності різного ступеня тяжкості. Неоднорідність ситуації з показниками медіани йодурії та значна поширеність зоба вказують на необхідність запровадження масової йодної профілактики з використанням йодованої солі по всій області та подальшого моніторингу йодної забезпеченості населення.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 341-342*

## **АНАЛІЗ СПІВВІДНОШЕННЯ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ І ВУЗЛОВИХ ФОРМ ЗОБА СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2007-2009 РР.**

*П. Г. Прудіус, І. В. Кучевська, Г. Г. Слободянюк*

*Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер,  
м. Вінниця*

Мета нашого дослідження полягала в аналізі співвідношення первинної захворюваності на рак щитовидної залози і первинної захворюваності на вузлові форми зоба серед населення Вінницької області за період 2007-2009 рр. Аналіз захворюваності проводився по статистичним звітам за період з 2007 до 2009 р.

«Про затвердження Державної Програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002-2005 роки» протягом 2005 року відібрано репрезентативні групи дітей та жінок і проведено дослідження йодного статусу в чотирьох рівномірно розміщених по території кластерах, що відносилися до рівнинної, передгірської та гірської території. До відібраних кластерів увійшли міста: Ужгород, Іршава, Міжгір'я, Рахів. В цих же кластерах проведено дослідження у 2010 році. В кожному кластері обстежено по 30 жінок репродуктивного віку (17-49 років) та 60 дітей (30 хлопчиків і 30 дівчаток) 6-12 років, також відібраних методом рівномірного розподілу. Серед дітей різних кластерів ситуація з йодної забезпеченості у 2005 році була неоднорідна. Частина дітей знаходилася в зоні 60-80 мкг/л, друга – 180-200 мкг/л і третя – 300-320 мкг/л. По двох кластерах – міста Ужгород, Міжгір'я – середній показник медіани йодурії знаходився в межах 223,9-267,7 мкг/л, по м. Рахів – 280,5-295,8 мкг/л, тоді як по м. Іршава – 51,2-68,4 мкг/л. Дані екскреції йоду з сечею у жінок також вказували на неоднорідність ситуації з йодного забезпечення. Ультразвукове дослідження щитовидної залози та опитування населення вказувало на неоднорідність ситуації щодо йодної профілактики в області.

Повторне дослідження йодної забезпеченості дітей у вищевказаних кластерах показало відсутність сталого відношення до проблеми йодного дефіциту в усіх обстежених населених пунктах. Медіана йодурії в Ужгороді, Іршаві, Міжгір'ї, Рахові становила відповідно 78,3 мкг/л, 69,5 мкг/л, 39,5 мкг/л і 19,9 мкг/л. Ці дані відповідали слабкому йододефіциту в низинній і передгірській місцевості і йододефіциту середнього, і навіть важкого, ступеня в гірській місцевості.

Таким чином, значна частина як дорослого, так і дитячого населення Закарпатської області перебуває у стані йодної недостатності різного ступеня тяжкості. Неоднорідність ситуації з показниками медіани йодурії та значна поширеність зоба вказують на необхідність запровадження масової йодної профілактики з використанням йодованої солі по всій області та подальшого моніторингу йодної забезпеченості населення.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 341-342*

## **АНАЛІЗ СПІВВІДНОШЕННЯ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ І ВУЗЛОВИХ ФОРМ ЗОБА СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2007-2009 РР.**

*П. Г. Прудіус, І. В. Кучевська, Г. Г. Слободянюк*

*Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер,  
м. Вінниця*

Мета нашого дослідження полягала в аналізі співвідношення первинної захворюваності на рак щитовидної залози і первинної захворюваності на вузлові форми зоба серед населення Вінницької області за період 2007-2009 рр. Аналіз захворюваності проводився по статистичним звітам за період з 2007 до 2009 р.

Аналіз статистичної звітності показав, що первинна захворюваність на вузловий зоб в цілому по Вінницькій області зростає: в 2007 р. вона становила 97 на 100 тис. населення, в 2008 р. – 96 на 100 тис. населення, а в 2009 р. – 118,9 на 100 тис. населення.

Показник первинної захворюваності на рак щитовидної залози по Вінницькій області залишався стабільним за досліджуваний період: в 2007 р. він становив 5,5 на 100 тис. населення, в 2008 р. – 7,3 на 100 тис. населення, в 2009 р. – 5,6 на 100 тис. населення. Причому найбільша кількість хворих була відмічена в м. Вінниці, Вінницькому та Гайсинському районах.

Таким чином, за період 2007-2009 рр. рівень захворюваності на вузлові форми зоба зростає, а рівень первинної захворюваності на рак щитовидної залози залишається стабільним. Чітко встановлено, що рівень захворюваності на вузловий зоб пов'язаний з покращенням виявлення цієї нозології (своєчасне виявлення, більш висока кваліфікація лікарів, покращення матеріально-технічного оснащення лікувальних закладів внаслідок збільшення кількості апаратів для ультразвукової діагностики).

Показник захворюваності на рак щитовидної залози після аварії на Чорнобильській АЕС останніми роками виріс та залишається стабільно високим.

Основних факторів, які становили ризик для виникнення раку щитовидної залози, останнім часом немає. Отже, причинами росту цього показника можуть бути загальноприйняті чинники, а саме наявність фонових процесів в щитовидній залозі (вузловий зоб, аденома, тироїдит), забруднення зовнішнього середовища, генетичні фактори, недостатнє споживання мікроелементів, йододефіцит легкого ступеня.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 342-343*

## **ВПЛИВ ПАКЛІТАКСЕЛЮ НА КЛІТИННИЙ ЦИКЛ КЛІТИН АНАПЛАСТИЧНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

*В. М. Пушкар'юв, О. І. Ковзун, В. В. Пушкар'юв, М. Д. Тронько*

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

Паклітаксел (таксол) – протипухлинний препарат, який успішно використовується для лікування деяких типів раку, в тому числі і пухлин ендокринного походження. Є спроби його застосування для лікування анапластичного раку щитоподібної залози (ЩЗ) – найбільш агресивного типу раку людини.

Мета роботи полягала у вивченні біохімічних механізмів, що зумовлюють дію паклітакселю на клітинний цикл культивованих клітин деяких видів раку ЩЗ.

Клітини культивували у середовищі RPMI-1640, що містило 5 % фетальної бичачої сироватки (FBS), 1 % пеніциліну/стрептоміцину, в атмосфері з 5 % CO<sub>2</sub> при 37 °С. Визначення життєздатності клітин анапластичного раку проводили, культивуючи клітини в 96-лункових планшетах

Аналіз статистичної звітності показав, що первинна захворюваність на вузловий зоб в цілому по Вінницькій області зростає: в 2007 р. вона становила 97 на 100 тис. населення, в 2008 р. – 96 на 100 тис. населення, а в 2009 р. – 118,9 на 100 тис. населення.

Показник первинної захворюваності на рак щитовидної залози по Вінницькій області залишався стабільним за досліджуваний період: в 2007 р. він становив 5,5 на 100 тис. населення, в 2008 р. – 7,3 на 100 тис. населення, в 2009 р. – 5,6 на 100 тис. населення. Причому найбільша кількість хворих була відмічена в м. Вінниці, Вінницькому та Гайсинському районах.

Таким чином, за період 2007-2009 рр. рівень захворюваності на вузлові форми зоба зростає, а рівень первинної захворюваності на рак щитовидної залози залишається стабільним. Чітко встановлено, що рівень захворюваності на вузловий зоб пов'язаний з покращенням виявлення цієї нозології (своєчасне виявлення, більш висока кваліфікація лікарів, покращення матеріально-технічного оснащення лікувальних закладів внаслідок збільшення кількості апаратів для ультразвукової діагностики).

Показник захворюваності на рак щитовидної залози після аварії на Чорнобильській АЕС останніми роками виріс та залишається стабільно високим.

Основних факторів, які становили ризик для виникнення раку щитовидної залози, останнім часом немає. Отже, причинами росту цього показника можуть бути загальноприйняті чинники, а саме наявність фонових процесів в щитовидній залозі (вузловий зоб, аденома, тироїдит), забруднення зовнішнього середовища, генетичні фактори, недостатнє споживання мікроелементів, йододефіцит легкого ступеня.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 342-343*

## **ВПЛИВ ПАКЛІТАКСЕЛЮ НА КЛІТИННИЙ ЦИКЛ КЛІТИН АНАПЛАСТИЧНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

*В. М. Пушкар'юв, О. І. Ковзун, В. В. Пушкар'юв, М. Д. Тронько*

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

Паклітаксел (таксол) – протипухлинний препарат, який успішно використовується для лікування деяких типів раку, в тому числі і пухлин ендокринного походження. Є спроби його застосування для лікування анапластичного раку щитоподібної залози (ЩЗ) – найбільш агресивного типу раку людини.

Мета роботи полягала у вивченні біохімічних механізмів, що зумовлюють дію паклітакселю на клітинний цикл культивованих клітин деяких видів раку ЩЗ.

Клітини культивували у середовищі RPMI-1640, що містило 5 % фетальної бичачої сироватки (FBS), 1 % пеніциліну/стрептоміцину, в атмосфері з 5 % CO<sub>2</sub> при 37 °С. Визначення життєздатності клітин анапластичного раку проводили, культивуючи клітини в 96-лункових планшетах

з пласким дном у тому ж середовищі. Експресію білків досліджували методом Вестерн блотингу. Стадії клітинного циклу та апоптозні зміни вивчали за допомогою методу проточної цитофлуориметрії.

Клітини анапластичного раку ЩЗ ARO та KTC-2 виявились чутливими до паклітакселю, починаючи з концентрації препарату 1-2 нМ. Паклітаксел в концентрації 100 нМ спричиняв загибель 100 % культивованих пухлинних клітин. Нормальні тироцити значно стійкіші до дії препарату. Паклітаксел індукує в пухлинних клітинах біохімічні процеси, характерні для апоптозу. Встановлено, що ефект паклітакселю щодо активності компонентів, які регулюють клітинний цикл, визначається його концентрацією. При концентраціях сполуки, що індукують апоптоз (5-50 нМ), переважають механізми, які сприяють G1/S та G2/M переходам. У присутності паклітакселю посилюється фосфорилування білка ретинобластоми, що свідчить про активацію комплексів факторів транскрипції E2F з ДНК-полімеразою в цих умовах. Також помітно зменшується кількість інгібітора циклу p27<sup>KIP1</sup>, активуються такі регулятори як Cdc25C і Cdc2. Деградація p27<sup>KIP1</sup>, що зв'язує комплекси циклін E/CDK2 і циклін A/CDK2, які відіграють важливу роль у пізній G1-фазі та S-фазі, створює передумови для проходження цих фаз клітинного циклу. При високих (100-1000 нМ) концентраціях вмикаються механізми, що блокують клітинний цикл. Припускається, що однією з головних подій, які призводять до зупинки циклу у фазі G2, може бути активація паклітакселом кінази першого чекпойнту клітинного циклу – CHK1. Встановлений зв'язок між активацією паклітакселом CDK і фосфорилуванням антиапоптозного білка Bcl-2. У присутності інгібітора CDK росковітину фосфорилування Bcl-2 не спостерігалось. Не виключено, що CDK безпосередньо фосфорилує Bcl-2.

Можна дійти висновку, що активація CDK у присутності паклітакселю та сигнальні механізми, які ініціюються цією активацією, і є ланкою, що пов'язує дію паклітакселю на клітинний цикл з апоптозом, який індукується сполукою.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 343-344*

## **РОЛЬ ГІПОТИРОЗУ У ФОРМУВАННІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

*Н. Б. Скрипник, О. М. Дідушко,  
Н. П. Даніловська, Л. В. Попович*

*Івано-Франківський національний медичний університет,  
м. Івано-Франківськ*

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей взаємозв'язків між інсулінорезистентністю (ІР) та функцією щитовидної залози (ЩЗ) у хворих на метаболічний синдром (МС) з цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2) в різних клімато-географічних регіонах Українських Карпат.

Обстежено 213 хворих з МС, серед яких 93 чоловіки і 120 жінок віком від 42 до 65 років і тривалістю хвороби від 0,5 місяця до 13 років. Ступінь ІР встановлювали за величиною обводу талії, індексами ІР: індексом НОМА-ІР

з пласким дном у тому ж середовищі. Експресію білків досліджували методом Вестерн блотингу. Стадії клітинного циклу та апоптозні зміни вивчали за допомогою методу проточної цитофлуориметрії.

Клітини анапластичного раку ЩЗ ARO та KTC-2 виявились чутливими до паклітакселю, починаючи з концентрації препарату 1-2 нМ. Паклітаксел в концентрації 100 нМ спричиняв загибель 100 % культивованих пухлинних клітин. Нормальні тироцити значно стійкіші до дії препарату. Паклітаксел індукує в пухлинних клітинах біохімічні процеси, характерні для апоптозу. Встановлено, що ефект паклітакселю щодо активності компонентів, які регулюють клітинний цикл, визначається його концентрацією. При концентраціях сполуки, що індукують апоптоз (5-50 нМ), переважають механізми, які сприяють G1/S та G2/M переходам. У присутності паклітакселю посилюється фосфорилування білка ретинобластоми, що свідчить про активацію комплексів факторів транскрипції E2F з ДНК-полімеразою в цих умовах. Також помітно зменшується кількість інгібітора циклу p27<sup>KIP1</sup>, активуються такі регулятори як Cdc25C і Cdc2. Деградація p27<sup>KIP1</sup>, що зв'язує комплекси циклін E/CDK2 і циклін A/CDK2, які відіграють важливу роль у пізній G1-фазі та S-фазі, створює передумови для проходження цих фаз клітинного циклу. При високих (100-1000 нМ) концентраціях вмикаються механізми, що блокують клітинний цикл. Припускається, що однією з головних подій, які призводять до зупинки циклу у фазі G2, може бути активація паклітакселом кінази першого чекпойнту клітинного циклу – CHK1. Встановлений зв'язок між активацією паклітакселом CDK і фосфорилуванням антиапоптозного білка Bcl-2. У присутності інгібітора CDK росковітину фосфорилування Bcl-2 не спостерігалось. Не виключено, що CDK безпосередньо фосфорилує Bcl-2.

Можна дійти висновку, що активація CDK у присутності паклітакселю та сигнальні механізми, які ініціюються цією активацією, і є ланкою, що пов'язує дію паклітакселю на клітинний цикл з апоптозом, який індукується сполукою.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 343-344*

## **РОЛЬ ГІПОТИРОЗУ У ФОРМУВАННІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

*Н. Б. Скрипник, О. М. Дідушко,  
Н. П. Даніловська, Л. В. Попович*

*Івано-Франківський національний медичний університет,  
м. Івано-Франківськ*

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей взаємозв'язків між інсулінорезистентністю (ІР) та функцією щитовидної залози (ЩЗ) у хворих на метаболічний синдром (МС) з цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2) в різних клімато-географічних регіонах Українських Карпат.

Обстежено 213 хворих з МС, серед яких 93 чоловіки і 120 жінок віком від 42 до 65 років і тривалістю хвороби від 0,5 місяця до 13 років. Ступінь ІР встановлювали за величиною обводу талії, індексами ІР: індексом НОМА-ІР

та індексом Саго. Серед хворих на ЦД-2 з МС домінувала середня важкість захворювання (86 % пацієнтів). Проводилось дослідження глюкози крові натще та постпрандіальної глікемії, глікемічного профілю крові, глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). Визначали концентрацію ендogenous інсуліну (EI), ТТГ, загального Т<sub>4</sub> і Т<sub>3</sub>. УЗД ЩЗ оцінювали згідно з міжнародними нормативами. Визначення концентрації йоду в сечі проводилося методом «сліпого», закритого рандомізованого дослідження у разових порціях сечі у відділі епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України.

У хворих на МС з ЦД-2 частота ендемічного зоба досягала 21,5 %. Частота дифузного, вузлового зоба та гіпотирозу збільшувалася від рівнинної зони до високогір'я: дифузний нетоксичний зоб було діагностовано у 14,8 % обстежених пацієнтів, частота вузлового зоба становила 6,7 %, явний гіпотироз було діагностовано у 12,7 % хворих, частота субклінічного гіпотирозу становила 4,5 %. Загалом по регіону медіана йодурії становила 161,73±15,94 мкг/л, що свідчить про нормальне споживання йоду та оптимальне забезпечення йодом населення. В підгірному та високогірному районах даний показник знаходився у межах значень, що відповідають легкому ступеню тяжкості йодної недостатності. Медіана йодурії у хворих високогір'я становила 68,18±6,23 мкг/л, у хворих передгірного ярусу – 92,73±7,03 мкг/л. Зменшення йодурії, яке асоціюється з гіпотирозом, призводить до збільшення ІР. Підтверджено наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між показниками НОМА-ІР і йодурією ( $r=0,238$ ,  $P=0,0052$ ), що вказує на зв'язок ІР з дефіцитом йоду в біосфері. Доведено також взаємозв'язок між ТТГ, йодурією та індексом НОМА-ІР у пацієнтів з МС і ЦД-2 в різних клімато-географічних ярусах Українських Карпат, що є маркером кардіоваскулярного ризику при ЦД у поєднанні з гіпотирозом. Особливістю хворих на МС з ЦД-2 у поєднанні з явним або субклінічним гіпотирозом була виражена ІР. Прямий кореляційний зв'язок між показниками НОМА-ІР і рівнем ТТГ ( $r=0,5837$ ,  $P=0,0001$ ) доводить зв'язок ІР і чутливості периферійних тканин до інсуліну з функцією ЩЗ.

При оцінці загального серцево-судинного ризику нами використана модель, заснована на системі SCORE. Артеріальний тиск був достовірно вищим у хворих на МС з ЦД-2 в поєднанні з явним гіпотирозом: САТ – 180,8±4,18 мм рт. ст. (169,65±3,23 мм рт. ст. в цілому по групі) та ДАТ – 108,7±1,18 мм рт. ст. (104,05±1,71 мм рт. ст. в цілому по групі). Високий загальний серцево-судинний ризик (>5 %) був присутній у 47 % усіх обстежених хворих, в тому числі у 78 % чоловіків та 31 % жінок. Середні значення показника SCORE були в 3,2 рази вищі у чоловіків, ніж у жінок, і становили, відповідно, 13,83±1,16 у чоловіків та 4,28±0,34 у жінок. Найвищий загальний серцево-судинний ризик був виявлений у групі чоловіків, хворих на МС з ЦД-2 та явним гіпотирозом – 18,75±5,72. Крім того, нами встановлено, що серцево-судинний ризик >15% у групі хворих на МС з ЦД-2 у поєднанні з явним гіпотирозом виявлений у 75 % чоловіків цієї групи. Виявлено тісний патогенетичний зв'язок між рівнями гормонів гіпофізарно-тироїдної системи і основними складовими МС, що демонструє можливість розвитку в частини даних пацієнтів гіпотироз-асоційованого синдрому ІР.

Рекомендовано в умовах йодної недостатності доповнити алгоритм діагностики МС за критеріями IDF визначенням функції ЩЗ за рівнем ТТГ, Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> в сироватці крові, УЗД ЩЗ, що дає можливість підвищити ефективність ранньої діагностики і лікування гіпотирозу і попередити серцево-судинні ускладнення.

та індексом Саго. Серед хворих на ЦД-2 з МС домінувала середня важкість захворювання (86 % пацієнтів). Проводилось дослідження глюкози крові натще та постпрандіальної глікемії, глікемічного профілю крові, глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). Визначали концентрацію ендogenous інсуліну (EI), ТТГ, загального Т<sub>4</sub> і Т<sub>3</sub>. УЗД ЩЗ оцінювали згідно з міжнародними нормативами. Визначення концентрації йоду в сечі проводилося методом «сліпого», закритого рандомізованого дослідження у разових порціях сечі у відділі епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України.

У хворих на МС з ЦД-2 частота ендемічного зоба досягала 21,5 %. Частота дифузного, вузлового зоба та гіпотирозу збільшувалася від рівнинної зони до високогір'я: дифузний нетоксичний зоб було діагностовано у 14,8 % обстежених пацієнтів, частота вузлового зоба становила 6,7 %, явний гіпотироз було діагностовано у 12,7 % хворих, частота субклінічного гіпотирозу становила 4,5 %. Загалом по регіону медіана йодурії становила 161,73±15,94 мкг/л, що свідчить про нормальне споживання йоду та оптимальне забезпечення йодом населення. В підгірному та високогірному районах даний показник знаходився у межах значень, що відповідають легкому ступеню тяжкості йодної недостатності. Медіана йодурії у хворих високогір'я становила 68,18±6,23 мкг/л, у хворих передгірного ярусу – 92,73±7,03 мкг/л. Зменшення йодурії, яке асоціюється з гіпотирозом, призводить до збільшення ІР. Підтверджено наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між показниками НОМА-ІР і йодурією ( $r=0,238$ ,  $P=0,0052$ ), що вказує на зв'язок ІР з дефіцитом йоду в біосфері. Доведено також взаємозв'язок між ТТГ, йодурією та індексом НОМА-ІР у пацієнтів з МС і ЦД-2 в різних клімато-географічних ярусах Українських Карпат, що є маркером кардіоваскулярного ризику при ЦД у поєднанні з гіпотирозом. Особливістю хворих на МС з ЦД-2 у поєднанні з явним або субклінічним гіпотирозом була виражена ІР. Прямий кореляційний зв'язок між показниками НОМА-ІР і рівнем ТТГ ( $r=0,5837$ ,  $P=0,0001$ ) доводить зв'язок ІР і чутливості периферійних тканин до інсуліну з функцією ЩЗ.

При оцінці загального серцево-судинного ризику нами використана модель, заснована на системі SCORE. Артеріальний тиск був достовірно вищим у хворих на МС з ЦД-2 в поєднанні з явним гіпотирозом: САТ – 180,8±4,18 мм рт. ст. (169,65±3,23 мм рт. ст. в цілому по групі) та ДАТ – 108,7±1,18 мм рт. ст. (104,05±1,71 мм рт. ст. в цілому по групі). Високий загальний серцево-судинний ризик (>5 %) був присутній у 47 % усіх обстежених хворих, в тому числі у 78 % чоловіків та 31 % жінок. Середні значення показника SCORE були в 3,2 рази вищі у чоловіків, ніж у жінок, і становили, відповідно, 13,83±1,16 у чоловіків та 4,28±0,34 у жінок. Найвищий загальний серцево-судинний ризик був виявлений у групі чоловіків, хворих на МС з ЦД-2 та явним гіпотирозом – 18,75±5,72. Крім того, нами встановлено, що серцево-судинний ризик >15% у групі хворих на МС з ЦД-2 у поєднанні з явним гіпотирозом виявлений у 75 % чоловіків цієї групи. Виявлено тісний патогенетичний зв'язок між рівнями гормонів гіпофізарно-тироїдної системи і основними складовими МС, що демонструє можливість розвитку в частини даних пацієнтів гіпотироз-асоційованого синдрому ІР.

Рекомендовано в умовах йодної недостатності доповнити алгоритм діагностики МС за критеріями IDF визначенням функції ЩЗ за рівнем ТТГ, Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> в сироватці крові, УЗД ЩЗ, що дає можливість підвищити ефективність ранньої діагностики і лікування гіпотирозу і попередити серцево-судинні ускладнення.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДИФУЗНОГО НЕТОКСИЧНОГО ЗОБА ПО ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

С. О. Сокур, М. В. Власенко, А. В. Паламарчук, С. В. Літвінова

*Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця*

Найактуальнішою проблемою сучасної тироїдології є дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) – дифузне збільшення об'єму щитоподібної залози за збереження її функції. Серед багатьох причин, які спричиняють виникнення зоба (харчові струмогени, дефіцит білкового харчування, паління, медикаменти із струмогенним ефектом, генетичні фактори) найбільш суттєвою являється неадекватне споживання йоду (дефіцит або надлишок). Нестача йоду сприяє зобогенезу, але прискорення перетворення тироксину на трийодтиронін підтримує деякий час еутироїдний стан. При виснаженні компенсаторних можливостей організму виникає порушення функції щитоподібної залози.

В регіонах Вінницької області спостерігається чітка залежність захворюваності на ДНЗ від вмісту йоду в навколишньому середовищі.

На 2004 рік в області було зареєстровано хворих з ДНЗ I ст. – 57702 та із ДНЗ II-III ст. – 9780. Із них найбільшу кількість хворих відмічено в Гайсинському районі (ДНЗ I ст. – 5482), в м. Вінниці (ДНЗ II та III ст. – 10403) та в Томашпільському районі (ДНЗ II – III ст. – 661). Найменша кількість хворих була в м. Ладижин та в Чернівецькому районі.

Визначення концентрації йоду в сечі дітей і підлітків різних районів проживання у Вінницькій області показало широкі індивідуальні коливання від 35,53 до 157,60 мкг/л. У більшості обстежених екскреція йоду з сечею знижена. Загалом в обстеженій популяції медіана йодурії становить 71,41 мкг/л, що за критеріями ВООЗ свідчить про наявність йодного дефіциту легкого ступеня. У жінок Вінницької області цей показник становив 69,8 мкг/л, діти і підлітки мали медіану йодурії в діапазоні легкої йодної нестачі – 74,69 мкг/л.

У м. Гайсині 15 % дітей мали йодурію більше 200 мкг/л і у 3,33 % дітей йодурія була меншою 20 мкг/л. В цілому, 7,93 % обстежених мали йодурію <20 мкг/л і у 29,68 % населення йодурія була більше 100 мкг/л, що в цілому по області дає цифру легкого ступеня йододефіциту.

Результати дослідження показали, що лише 29,68 % жінок і дітей не мали йододефіциту, тобто третина мешканців області вживала йод у потрібній кількості. Подібним був розподіл результатів вмісту йоду в сечі у діапазонах легкого (41,11 %) та помірного (21,59 %) йодного дефіциту, 7,93 % обстежених перебували у діапазоні важкого йододефіциту. Таким чином, область характеризується як регіон легкого йододефіциту, оскільки 70,63 % населення, в тому числі дитячого, потерпає від нестачі йоду в організмі.

За останні 5 років (2004-2008 рр.) абсолютна кількість хворих з ДНЗ I та ДНЗ II-III ст. по Вінницькій області збільшилась з 67482 до 71770 хворих, переважно за рахунок ДНЗ I ст. (з 57702 до 62577 хворих), тоді як кількість хворих з ДНЗ II-III ст. зменшилась (з 9780 до 9193 хворих). Переважна кількість хворих була зареєстрована в м. Вінниці.

Враховуючи наявність йододефіциту і його прояви в вигляді ДНЗ, зокрема значне прогресування ДНЗ I ступеня, необхідно активізувати лікувально-профілактичні заходи як в м. Вінниці, так і по всій області в цілому.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДИФУЗНОГО НЕТОКСИЧНОГО ЗОБА ПО ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

С. О. Сокур, М. В. Власенко, А. В. Паламарчук, С. В. Літвінова

*Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця*

Найактуальнішою проблемою сучасної тироїдології є дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) – дифузне збільшення об'єму щитоподібної залози за збереження її функції. Серед багатьох причин, які спричиняють виникнення зоба (харчові струмогени, дефіцит білкового харчування, паління, медикаменти із струмогенним ефектом, генетичні фактори) найбільш суттєвою являється неадекватне споживання йоду (дефіцит або надлишок). Нестача йоду сприяє зобогенезу, але прискорення перетворення тироксину на трийодтиронін підтримує деякий час еутироїдний стан. При виснаженні компенсаторних можливостей організму виникає порушення функції щитоподібної залози.

В регіонах Вінницької області спостерігається чітка залежність захворюваності на ДНЗ від вмісту йоду в навколишньому середовищі.

На 2004 рік в області було зареєстровано хворих з ДНЗ I ст. – 57702 та із ДНЗ II-III ст. – 9780. Із них найбільшу кількість хворих відмічено в Гайсинському районі (ДНЗ I ст. – 5482), в м. Вінниці (ДНЗ II та III ст. – 10403) та в Томашпільському районі (ДНЗ II – III ст. – 661). Найменша кількість хворих була в м. Ладижин та в Чернівецькому районі.

Визначення концентрації йоду в сечі дітей і підлітків різних районів проживання у Вінницькій області показало широкі індивідуальні коливання від 35,53 до 157,60 мкг/л. У більшості обстежених екскреція йоду з сечею знижена. Загалом в обстеженій популяції медіана йодурії становить 71,41 мкг/л, що за критеріями ВООЗ свідчить про наявність йодного дефіциту легкого ступеня. У жінок Вінницької області цей показник становив 69,8 мкг/л, діти і підлітки мали медіану йодурії в діапазоні легкої йодної нестачі – 74,69 мкг/л.

У м. Гайсині 15 % дітей мали йодурію більше 200 мкг/л і у 3,33 % дітей йодурія була меншою 20 мкг/л. В цілому, 7,93 % обстежених мали йодурію <20 мкг/л і у 29,68 % населення йодурія була більше 100 мкг/л, що в цілому по області дає цифру легкого ступеня йододефіциту.

Результати дослідження показали, що лише 29,68 % жінок і дітей не мали йододефіциту, тобто третина мешканців області вживала йод у потрібній кількості. Подібним був розподіл результатів вмісту йоду в сечі у діапазонах легкого (41,11 %) та помірного (21,59 %) йодного дефіциту, 7,93 % обстежених перебували у діапазоні важкого йододефіциту. Таким чином, область характеризується як регіон легкого йододефіциту, оскільки 70,63 % населення, в тому числі дитячого, потерпає від нестачі йоду в організмі.

За останні 5 років (2004-2008 рр.) абсолютна кількість хворих з ДНЗ I та ДНЗ II-III ст. по Вінницькій області збільшилась з 67482 до 71770 хворих, переважно за рахунок ДНЗ I ст. (з 57702 до 62577 хворих), тоді як кількість хворих з ДНЗ II-III ст. зменшилась (з 9780 до 9193 хворих). Переважна кількість хворих була зареєстрована в м. Вінниці.

Враховуючи наявність йододефіциту і його прояви в вигляді ДНЗ, зокрема значне прогресування ДНЗ I ступеня, необхідно активізувати лікувально-профілактичні заходи як в м. Вінниці, так і по всій області в цілому.

## СТАТУС ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЙОДОМ ВАГІТНИХ ТА МАТЕРІВ-ГОДУВАЛЬНИЦЬ У ПІВДЕННО-СХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

*Н. В. Тананакіна, В. І. Кравченко*

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

Повноцінне забезпечення йодом вагітної та матері-годувальниці є надзвичайно важливим не тільки для жінки, але й для її дитини, оскільки протягом внутрішньоутробного періоду і після народження відбувається розвиток мозку і когнітивних функцій.

Ми провели аналіз рівня йодної забезпеченості вагітних жінок та матерів-годувальниць, що проживають у двох промислово-розвинених областях південно-східного регіону України: Дніпропетровській та Луганській. Обстежено 137 вагітних, середній вік яких становив  $26,6 \pm 0,4$  року, та 53 матері-годувальниці віком  $25,6 \pm 0,78$ . Визначали концентрацію йоду в сечі та в грудному молоці, з'ясовували питання про споживання йодованої солі, та про прийом препаратів індивідуальної йодної профілактики.

Результати дослідження показали: відсутність гестаційної йодної профілактики, що відобразилося на йодному забезпеченні вагітних (медіана йодурії відповідала помірному йодному дефіциту (66 %) і становила 77,5 мкг/л). Зі збільшенням терміну вагітності йододефіцит посилювався, що пов'язано із недостатнім покриттям зростаючої потреби організму в йоді, при цьому важкий йододефіцит визначався у 13,8 % жінок, помірний – у 59,7 %. В цілому йодна недостатність спостерігалася у 81,2 % вагітних жінок. Масова профілактика йодного дефіциту серед вагітних жінок південно-східного регіону була відсутня, 32,5 % вагітних жінок постійно споживали йодовану сіль і 9,6 % отримували індивідуальну йодну профілактику.

Більша частина (66 %) матерів-годувальниць знаходилася у стані йодного дефіциту різного ступеня. Тільки у 30,8 % з них концентрація йоду в молоці була достатньою (66 %) і коливалася в інтервалі від 50 до 100 мкг/л, і лише у 5,8 % цей показник перевищував 100 мкг/л. Встановлено, що у матерів, які отримували йодну профілактику, порівняно з жінками, які її не отримували, медіанне значення концентрації йоду в молоці було суттєво вищим (відповідно 76,8 мкг/л і 30,4 мкг/л,  $P < 0,01$ ).

Результати нашого дослідження свідчать, що для усунення йододефіциту у вагітних жінок і матерів-годувальниць необхідно запровадити масове використання йодованої солі і групову та індивідуальну йодну профілактику.

## ЛІКВІДАЦІЯ ЙОДОДЕФІЦИТУ В УКРАЇНІ – ПРОБЛЕМА СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОГО ЗНАЧЕННЯ

О. А. Труш

*Дитячий фонд ООН, ЮНІСЕФ, Україна*

Актуальність масової профілактики йодного дефіциту обумовлена потребою суспільства захистити найбільш вразливі групи населення (в першу чергу, вагітних жінок і дітей) незалежно від соціально-економічного статусу родини та місця проживання від значних втрат інтелектуального, освітнього та професійного потенціалу, спричинених йодним дефіцитом, не перевантажуючи, водночас, додатково бюджет держави. Протягом останніх п'яти років в країні немає визначеної державної політики щодо попередження та ліквідації наслідків йодного дефіциту. В усіх областях України сьогодні існує йодний дефіцит різного ступеня важкості, і діти народжуються незахищеними від незворотних втрат інтелекту.

ВООЗ та ЮНІСЕФ рекомендують стратегію використання йодованої солі в якості додаткового джерела йоду до основного раціону для забезпечення денної потреби населення в цьому мікронутрієнті. Це є найбільш доступний, дешевий, безпечний та ефективний підхід. Більше 120 країн світу використовують саме йодовану сіль для подолання йодного дефіциту.

Для оцінки ефективності програми універсального йодування солі в Україні були проведені розрахунки за допомогою комп'ютерної програми «ПРОФІЛІ». Програма, розроблена у 1994 році Академією розвитку освіти США (В. Bukhalter and J. Ross), дозволила провести розрахунки економічних втрат, економічного приросту та витрат на наступні 10 років. Дослідження, проведене у 2006 р., містило аналіз двох типів інформації: з одного боку, були обчислені втрати валового внутрішнього продукту (ВВП) протягом 10 років, якщо не буде вжито заходів для ефективної профілактики захворювань, спричинених йодною недостатністю, а з іншого боку, була обрахована вартість впровадження універсального йодування солі і потенційний позитивний ефект від впровадження програми. Співвідношення вартість/користь від впровадження універсального йодування солі в країні за 10 років становитиме 1:44,6 і «чистий прибуток країни» становитиме \$200289454,2.

Захистити країну від значних втрат інтелектуального, освітнього та професійного потенціалу всієї нації, що пов'язані з наявністю йодного дефіциту, неможливо проведенням тільки локальних заходів в окремих областях, впровадженням лише заходів, направлених на нормалізацію йодного забезпечення вагітних та школярів, або мобілізацією зусиль для вирішення проблеми на певний проміжок часу. Програми, що проводилися тільки в ендемічних районах, не вирішували реально існуючу проблему по всій території країни. Програми, які були скеровані на попередження йодного дефіциту виключно серед дітей шкільного віку шляхом роздачі антиструміну, теж не забезпечують стабільне надходження йоду, бо є економічно дорогими, залежать від регулярного додаткового фінансування, покладеного на місцеві бюджети, та не охоплюють усіх дітей. Тільки визнання та впровадження стратегії універсального йодування солі дасть змогу створити нормативну базу для забезпечення на загальнодержавному рівні заходів щодо попередження і ліквідації йодного дефіциту в Україні.

## ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНOSTI ТА ЗАХВОРЮВАНOSTI НА ТИРОЇДИТИ СЕРЕД ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ У 2004-2009 РР.

О. О. Фіщук, М. В. Власенко, А. В. Паламарчук

Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

В структурі патології щитоподібної залози у дітей Вінницької області за останні 5 років на тироїдити припадає 0,9 %. З них у переважній більшості (98,6 %) дітей та підлітків зустрічається автоімунний тироїдит, значно рідше (у 1,4%) – підгострий тироїдит. Діагноз автоімунного тироїдиту ґрунтувався на даних УЗД щитоподібної залози, рівні гормонів в крові (ТТГ, вільного Т<sub>4</sub>), титру антитіл до тиропероксидази. Якщо автоімунний тироїдит супроводжувався вузлоутворенням, проводилась прицільна пункційна біопсія щитоподібної залози.

На тироїдити частіше хворіють дівчатка (89,9 %), рідше – хлопчики (10,1 %). Найчастіше автоімунний тироїдит в стані еутирозу діагностували у дітей підліткового (13-16 років) віку. У 77 дітей (37,2 %) автоімунний тироїдит діагностовано з пониженою функцією щитоподібної залози – гіпотирозом, а у 23 дітей (11,1%) відмічався тиротоксикоз. Автоімунний тироїдит з вузлоутворенням зустрічався у 63 дітей, що становило 30,4 %, характер вузлів підтверджував автоімунний тироїдит.

Аналіз поширеності тироїдитів у дітей Вінницької області за останні 5 років показав тенденцію до зменшення розповсюдженості, незважаючи на покращення діагностики: у 2004 р. зареєстровано 307 дітей, у 2005 р. – 273 дитини; у 2006 р. – 225 дітей; у 2007 р. – 210 дітей; у 2008 р. – 207 дітей, у 2009 р. – 184 дитини.

Показник захворюваності дітей області на тироїдити був вищий, ніж по Україні: 2004 р. – 0,2 на 10 тис. дитячого населення (по Україні – 0,18); 2005 р. – 0,1 на 10 тис. дитячого населення (по Україні – 0,1), 2006 р. – 0,18 на 10 тис. дитячого населення (по Україні – 0,17); 2007 р. – 0,2 на 10 тис. дитячого населення; 2008 р. – 0,2 на 10 тис. дитячого населення (по Україні – 0,17). У 2009 р. цей показник знизився до 0,14 на 10 тис. дитячого населення (по Україні – 0,18), за рахунок зменшення загальної кількості дітей в області і покращення діагностики патології щитоподібної залози.

Діти з АІТ без порушення функції щитоподібної залози знаходились під спостереженням дитячого ендокринолога ВОКЕД, проводився своєчасний контроль УЗД щитоподібної залози та визначення ТТГ кожні 6 місяців. Діти з гіпотирозом отримують адекватну замісну терапію тироїдними препаратами під контролем рівня ТТГ в крові кожні 4 місяці. Усі діти з тиротоксикозом на фоні автоімунного тироїдиту пройшли лікування в стаціонарі ВОКЕД та продовжили підтримуючу терапію антитироїдними препаратами амбулаторно. Слід відмітити, що автоімунна офтальмопатія у дітей та підлітків з автоімунним тироїдитом зустрічалась рідко (4 випадки). Рецидиви тиротоксикозу на тлі АІТ у дітей спостерігались у трьох випадках.

Таким чином, оцінюючи загальну та первинну захворюваність на тироїдити серед дітей віком від 0 до 17 років у Вінницькій області, можна відмітити тенденцію до її зменшення, що вказує на своєчасну якісну діагностику тироїдиту.

## МІНІМАЛЬНО ІНВАЗИВНИЙ ПІДХІД У ХІРУРГІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

С. В. Чернишов

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

Важливим питанням хірургії щитовидної залози є мінімізація травматичного впливу оперативного прийому та покращення косметичного результату операції. Відомі способи доступу до тканини щитовидної залози базуються на розрізі, запропонованому на початку 20-го сторіччя Т. Кохером, або на використанні кошовної відеоендоскопічної техніки.

Розроблено новий мінімально інвазивний метод по видаленню тканини щитовидної залози без використання спеціальної відеоендоскопічної техніки. Доступ до щитовидної залози здійснюється з розрізу довжиною 2,5-3,0 см, який проходить по природній складці шиї в нижній третині грудинно-ключично-соскового м'яза через фасціальні футляри передтироїдних м'язів та середньояремного лімфатичного колектора. Частина щитовидної залози видаляється, починаючи з верхнього полюсу. Зворотний гортанний нерв та прищитовидні залози візуалізуються.

З 2007 по 2009 рік виконано 187 оперативних втручань з «мінімального» доступу: 8 – тироїдектомії, 3 – субтотальні резекції щитовидної залози та 164 – гемітироїдектомії. У 9 випадках односторонній «мінімальний» доступ доповнювався симетричним з другого боку. Патоморфологічні дослідження встановили в 10 випадках папілярну карциному щитовидної залози, в 2 – фолікулярну карциному, в 3 – дифузний токсичний зоб, в 172 – інші типи доброякісної тироїдної патології. Розмір частки, що видалялася, коливався від 3,4 до 39,2 см<sup>3</sup>. Середня тривалість найбільш розповсюдженого оперативного втручання – гемітироїдектомії – становила до 30 хвилин в порівнянні з 1,0-1,5 годинами за умов проведення операції зі «звичайного» доступу. До операції пацієнти проходили УЗД та ТАПБ. Під час операції за необхідності виконувалось експрес-гістологічне дослідження. Цілісність капсули вузлових новоутворень в більшості випадків порушена не була. В 2 випадках визначена транзиторна післяопераційна гіпокальціємія, ураження зворотного гортанного нерву не визначено в жодному випадку. Рецидивів за період спостереження від 1 до 3 років також не було виявлено.

Таким чином, метод дозволяє мінімізувати травматичність та тривалість оперативного втручання на щитовидній залозі без використання кошовного обладнання, зменшити час перебування пацієнта в клініці, а також отримувати біопсійний матеріал без ушкодження капсули новоутворень, що дозволяє проводити належним чином диференційну патоморфологічну діагностику.

## ДИНАМІКА ЗАХВОРЮВАНOSTI НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ НА ТИРОЇДНУ ПАТОЛОГІЮ У 2000-2009 РОКАХ

А. Д. Чернобров

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

В структурі загальної ендокринної захворюваності населення України тироїдна патологія займає важливе місце. Так, в 2000 р. на диспансерному обліку знаходилося 1664512 хворих з патологією щитовидної залози (ЩЗ), а на 1 січня 2010 р. – 1779095 осіб, що становило відповідно 50,5 % і 47,3 % від загальної ендокринної патології.

В 2000 р. структура тироїдної патології вигляда наступним чином: хворі із зобом I-III ст. – 81,9 %, (зоб I ст. – 87,1 %, II-III ст. – 12,9 %), з вузловим зобом – 5,9 %, з гіпотирозом – 3,4 %, з тироїдитом – 5,3 %, з дифузно-токсичним зобом – 2,3 %, з раком ЩЗ – 1,0 %, з іншою тироїдною патологією – 0,1%. В 2009 р. вона дещо змінилася за рахунок збільшення хворих з вузловими формами зоба – 12,7 %, гіпотирозами – 7,9 %, тироїдитом – 8,4 % та з раком ЩЗ – 1,7 %. Зоб I-III ст. було діагностовано у 66,2 %, дифузно-токсичний зоб – у 2,9 % хворих з тироїдною патологією.

Захворюваність на зоб I-III ст. в 2000 р. становила 606,5 нових випадків на 100 тис. населення, в 2009 р. вона зменшилась до 340,0, в тому числі, серед дітей – з 1541,8 в 2000 р. до 890,9 на 100 тис. дитячого населення в 2009 р. В 2000 р. спостерігалися випадки гіпердіагностики дифузно-токсичного зоба як серед дорослих, так і серед дитячого населення, про що свідчать показники захворюваності – 105,7 на 100 тис. серед дорослих та 160,3 на 100 тис. дитячого населення. В 2009 р. ці показники зменшились відповідно до 12,9 та 0,60 завдяки впровадженню в практику охорони здоров'я стандартів діагностики та лікування ендокринних захворювань.

Захворюваність дорослого населення на вузлові форми зоба щорічно зростала (з 37,5 в 2000 р. до 64,2 на 100 тис. населення в 2009 р.). Серед дітей вона щорічно зменшувалася: з 6,9 в 2000 р. до 4,1 на 100 тис. дитячого населення в 2009 р. Показники захворюваності населення на вузлові форми зоба у Вінницькій (118,9), Київській (85,6), Полтавській (89,8), Чернігівській (78,4) областях та м. Києві (153,4) значно перевищують середні по Україні (64,2).

Частота вузлових форм зоба залежить від віку, статі обстежених, обліку та якості оглядів населення. Значну роль в діагностиці вузлових форм зоба відіграє широке впровадження в практику УЗД.

Захворюваність населення на рак ЩЗ зросла з 3,9 в 2000 р. до 5,4 на 100 тис. населення в 2009 р. Проте цей показник в 2009 р., як і в попередні роки, залишається вищим в Київській (10,7) обл. та м. Києві (11,6). Захворюваність дитячого населення на рак ЩЗ, навпаки, знизилась з 0,16 в 2000 р. до 0,09 на 100 тис. дітей в 2009 р. внаслідок того, що діти, які зазнали радіонуклідного впливу, перейшли в більш старші вікові групи, а віковий діапазон 0-14 років заповнюється народженими після аварії,

серед яких захворюваність на РЩЗ наближається до спонтанного рівня, хоча повсюди спостерігається тенденція до зростання спонтанних випадків РЩЗ серед цієї категорії дітей порівняно з доаварійним періодом.

Особливу увагу привертають дані про зростання числа гіпотирозів серед населення: в 2002 р. було зареєстровано 90086 хворих з гіпотирозами, в тому числі, 29158 (32,3 %) післяопераційних, в 2009 р. – 141302 хворих, із них 62124 (44,0 %) післяопераційних. Ці показники із року в рік зростають і потребують детального вивчення: якщо кількість післяопераційних гіпотирозів з приводу хірургічних втручань при РЩЗ виправдані, то решта їх потребують детального аналізу відносно показань, об'єму оперативного втручання тощо.

Таким чином, наведені дані свідчать, що тироїдна патологія і надалі являється актуальною і потребує спільних зусиль закладів охорони здоров'я, науковців і державних структур у вирішенні проблем зниження захворюваності та розповсюдженості тироїдної патології.

## МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ НОРМАТИВНИХ СОНОГРАФІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ ТІЛА ДІВЧАТ ІЗ ЕНДОМЕЗОМОРФНИМ СОМАТОТИПОМ

Т. В. Чугу, М. В. Власенко

*Вінницький національний медичний університет  
ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця*

Більшість формул для прогностичного підрахунку об'єму, маси та лінійних розмірів внутрішніх паренхіматозних органів виходять з ростових, вагових або похідних від них показників. Але тіло людини, як поліморфну структуру, неможливо повністю охарактеризувати малою кількістю соматичних ознак, та й прогнозувати нормативні індивідуальні параметри внутрішніх органів у постнатальному періоді розвитку індивідуума лише по масі і довжині тіла можна тільки приблизно. Тому нами при побудові регресійних моделей індивідуальних сонографічних параметрів щитоподібної залози враховувались різні антропо-соматотипологічні показники дівчат із ендомезоморфним соматотипом.

Метою дослідження було розробити математичні регресійні моделі нормативних сонографічних параметрів щитоподібної залози у практично здорових дівчат ендомезоморфного соматотипу в залежності від особливостей будови тіла.

З банку даних матеріалів науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова було взято дані сонографічних параметрів щитоподібної залози та антропологічних вимірів 157 дівчат віком від 16 до 20 років. Розрахунки виконувалися в пакеті прикладних програм "STATISTICA 5.5". Для розробки нормативних індивідуальних сонографічних параметрів ЩЗ в залежності від особливостей будови тіла у дівчат із ендомезоморфним соматотипом застосовували метод покрокового регресійного аналізу.

В даній групі дівчат нами були побудовані моделі лише для товщини перешийка, акустичної щільності правої та лівої частки щитоподібної залози (RI від 52 до 58 %). До моделей увійшли такі антропометричні ознаки: обхватні розміри – обхвати шиї, кисті, передпліччя у верхній третині, гомілки у верхній та нижній третинах, плеча у напруженому стані (складають 37,4 % всіх незалежних змінних, що увійшли до моделей в даній групі), краніометричні показники – сагітальна дуга голови, ширина лиця й нижньої щелепи (18,8 %), діаметри тіла – ширина плечей й поперечний серединно-грудний розмір (12,5 %), ширина дистального епіфіза гомілки зліва (12,5 %) та товщина ШЖС виміряних на передпліччі, гомілці й задній поверхні плеча (18,8 %). Ширина, довжина і товщина правої і лівої частки щитоподібної залози, площа поздовжнього перерізу правої і лівої частки, загальна площа поздовжнього перерізу щитоподібної залози, об'єм правої та лівої часток та загальний об'єм залози залежать від сумарного комплексу антропометричних і соматотипологічних ознак менше, ніж на 50 % і тому не мають практичного значення для медицини.

У дівчат з ендомезоморфним соматотипом з 15 сонографічних параметрів ЩЗ побудовано лише 3 рівняння, де  $R^2$  = від 0,52 до 0,58. Незважаючи на малу кількість отриманих регресійних моделей, що мають практичне значення для медицини, дане дослідження дасть можливість більш точно розмежувати норму і ризик можливих захворювань щитоподібної залози та спонукати до більш глибоких досліджень.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 353-354*

## **МОРФОЛОГІЧНИЙ ФОН РОЗВИТКУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

*С. І. Шевченко, Т. П. Якімова, О. С. Циганенко, Р. С. Шевченко*

*ДУ «Інститут медичної радіології ім. В. П. Григор'єва  
НАМН України», м. Харків;  
Харківський національний медичний університет*

Метою дослідження стало вивчення спектру фону для розвитку раку щитоподібної залози (РЩЗ) та особливостей гістологічної структури тироїдних неоплазій, які виникають на тлі різноманітної патології.

Було проведено гістологічне дослідження тироїдної тканини 122 хворих, яким верифіковано РЩЗ. При цьому враховували структуру залози і наявність у ній змін: розмір фолікулів, характер колоїду, величину тироцитів, їх ядер і ядерець, наявність, кількість і розподіл В-клітин; характер вузлових утворень. Крім того, враховували інтенсивність, характер і ступінь поширеності лімфоїдної інфільтрації в залозі, розміри лімфоїдних фолікулів, наявність псевдовузлової структури залози у зв'язку з її фіброзуванням, а також ступінь дисплазії тироцитів.

У 72 (59 %) хворих виявлено папілярний РЩЗ, з них у 12 (16,7 %) пацієнтів зареєстрований фолікулярний варіант папілярного раку, у 3 (4,2 %) хворих – низько диференційований папілярний рак тироїдної тканини. Фолікулярний рак нами спостерігався у 45 (36,9 %) пацієнтів, у 2 (4,4 %) з яких карцинома була низького ступеня диференціювання. Медулярний рак зареєстровано у 5 (4,1 %) хворих. Найчастіше тироїдна карцинома розвивалася на тлі колоїдного зоба: у 59 (48,4 %) зі 122 обстежених пацієнтів. Значна кількість злоякісних пухлин виникала на тлі автоімунного тироїдиту (АІТ) – у 36 (29,5 %) хворих і у найменшій кількості – у 7 (5,7 %) на тлі фактично нормальної за структурою тироїдної тканини або при наявності невеликих осередків проліферації та дисплазії ЩЗ різного ступеня виразності. Фолікулярна аденома була фоном розвитку РЩЗ у 20 (16,4 %) випадках і займала третє місце за частотою після колоїдного зоба і АІТ. Таким чином, фоном для розвитку карцином в ЩЗ є вузлові утворення і гіперпластичні процеси в тироїдній тканині, а саме вузловий зоб, автоімунний тироїдит або хронічні неспецифічні тироїдити та аденоми ЩЗ. На цьому тлі виникають і дисплазії різного ступеня виразності, які характеризуються регенеративно-проліферативною гіперплазією, дрібновогнецевою або дифузною проліферацією тироїдного епітелію з ознаками порушення його дозрівання, появою ознак атипії і анаплазії клітин з подальшою малігнізацією. В цілому дисплазія у

У дівчат з ендомезоморфним соматотипом з 15 сонографічних параметрів ЩЗ побудовано лише 3 рівняння, де  $R^2$  = від 0,52 до 0,58. Незважаючи на малу кількість отриманих регресійних моделей, що мають практичне значення для медицини, дане дослідження дасть можливість більш точно розмежувати норму і ризик можливих захворювань щитоподібної залози та спонукати до більш глибоких досліджень.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 353-354*

## **МОРФОЛОГІЧНИЙ ФОН РОЗВИТКУ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

*С. І. Шевченко, Т. П. Якімова, О. С. Циганенко, Р. С. Шевченко*

*ДУ «Інститут медичної радіології ім. В. П. Григор'єва  
НАМН України», м. Харків;  
Харківський національний медичний університет*

Метою дослідження стало вивчення спектру фону для розвитку раку щитоподібної залози (РЩЗ) та особливостей гістологічної структури тироїдних неоплазій, які виникають на тлі різноманітної патології.

Було проведено гістологічне дослідження тироїдної тканини 122 хворих, яким верифіковано РЩЗ. При цьому враховували структуру залози і наявність у ній змін: розмір фолікулів, характер колоїду, величину тироцитів, їх ядер і ядерець, наявність, кількість і розподіл В-клітин; характер вузлових утворень. Крім того, враховували інтенсивність, характер і ступінь поширеності лімфоїдної інфільтрації в залозі, розміри лімфоїдних фолікулів, наявність псевдовузлової структури залози у зв'язку з її фіброзуванням, а також ступінь дисплазії тироцитів.

У 72 (59 %) хворих виявлено папілярний РЩЗ, з них у 12 (16,7 %) пацієнтів зареєстрований фолікулярний варіант папілярного раку, у 3 (4,2 %) хворих – низько диференційований папілярний рак тироїдної тканини. Фолікулярний рак нами спостерігався у 45 (36,9 %) пацієнтів, у 2 (4,4 %) з яких карцинома була низького ступеня диференціювання. Медулярний рак зареєстровано у 5 (4,1 %) хворих. Найчастіше тироїдна карцинома розвивалася на тлі колоїдного зоба: у 59 (48,4 %) зі 122 обстежених пацієнтів. Значна кількість злоякісних пухлин виникала на тлі автоімунного тироїдиту (АІТ) – у 36 (29,5 %) хворих і у найменшій кількості – у 7 (5,7 %) на тлі фактично нормальної за структурою тироїдної тканини або при наявності невеликих осередків проліферації та дисплазії ЩЗ різного ступеня виразності. Фолікулярна аденома була фоном розвитку РЩЗ у 20 (16,4 %) випадках і займала третє місце за частотою після колоїдного зоба і АІТ. Таким чином, фоном для розвитку карцином в ЩЗ є вузлові утворення і гіперпластичні процеси в тироїдній тканині, а саме вузловий зоб, автоімунний тироїдит або хронічні неспецифічні тироїдити та аденоми ЩЗ. На цьому тлі виникають і дисплазії різного ступеня виразності, які характеризуються регенеративно-проліферативною гіперплазією, дрібновогнищевою або дифузною проліферацією тироїдного епітелію з ознаками порушення його дозрівання, появою ознак атипії і анаплазії клітин з подальшою малігнізацією. В цілому дисплазія у

вузлових утворах ЩЗ спостерігалася нами у 21 (17,2 %) із 122 хворих. Диференційованим формам раку не властива наявність некрозів. Спонтанні дистрофічні процеси було виявлено у 47 (38,5 %) хворих. Відсоток дистрофічних процесів у пухлинах був значним, проте їх виразність була мінімальною. Лише в одного хворого при медулярному РЩЗ з амілоїдозом строми дистрофічні зміни в окремих ділянках пухлини були суттєвими. Значні дистрофічні зміни були зареєстровані при папілярному раку з фолікулярним компонентом – фолікулярний варіант папілярного раку, який виник на тлі колоїдного зоба.

Використання сучасних методів діагностики, таких як УЗД ЩЗ з проведенням ТАПБ і подальшим цитологічним дослідженням пунктатів дає можливість отримати дані щодо проліферативних процесів, які відбуваються в тироїдній тканині і в більшості випадків до оперативного втручання діагностувати РЩЗ, визначити фон розвитку карциноми, ступінь дисплазії тироїдного епітелію.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 354-355*

## **ІНТРАТИРОЇДНИЙ ЙОД ПРИ ВУЗЛОВОМУ КОЛОЇДНОМУ ЗОБИ**

*В. О. Шідловський, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук*

*Тернопільський державний медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль*

Дані літератури про взаємозв'язок між інтратироїдною концентрацією йоду та морфологічними змінами в різних ділянках паранодулярної тканини щитоподібної залози (ЩЗ) суперечливі.

Метою роботи було вивчити зміни вмісту інтратироїдного йоду в тканині ЩЗ у хворих на вузловий колоїдний зоб (ВКЗ) в йододефіцитному регіоні в залежності від тривалості захворювання та важкості структурних змін в залозі.

Вміст інтратироїдного йоду вивчали у 125 хворих, оперованих з приводу ВКЗ. Серед обстежених було 116 жінок та 9 чоловіків віком від 23 до 68 років з наявністю вузла чи вузлів в одній частці залози. Тривалість захворювання від 5 до 38 років. В паранодулярній тканині (ПТ) та тканині контрлатеральної частки (ТКЧ) визначали рівень інтратироїдного загального (Із), неорганічного (Ін) і органіфікованого (Іо) йоду за оригінальною методикою і оцінювали в залежності від тривалості захворювання та стадій патоморфологічних змін тироїдної паренхіми.

Зі збільшенням тривалості захворювання на ВКЗ в ПТ зменшується вміст Із та Іо і зростає рівень Ін. Однак ці зміни відбуваються нелінійно. В стадії компенсації зміни рівня Із в ПТ незначні. В стадії субкомпенсації спостерігається різке зниження вмісту Із і Іо, а в стадії декомпенсації спостерігались стабільно низькі показники ( $P < 0,001$ ). Такі ж зміни показників йоду, але менш виражені, знайдені і в ТКЧ (рис. 1). Отже встановлена обернена залежність між рівнем Іо та Ін, а також пряма залежність між рівнем Із та Іо ( $r = 0,99$ ,  $P = 0,000$ ). в ( $r = -0,84$ ,  $P = 0,000$ ).

вузлових утворах ЩЗ спостерігалася нами у 21 (17,2 %) із 122 хворих. Диференційованим формам раку не властива наявність некрозів. Спонтанні дистрофічні процеси було виявлено у 47 (38,5 %) хворих. Відсоток дистрофічних процесів у пухлинах був значним, проте їх виразність була мінімальною. Лише в одного хворого при медулярному РЩЗ з амілоїдозом строми дистрофічні зміни в окремих ділянках пухлини були суттєвими. Значні дистрофічні зміни були зареєстровані при папілярному раку з фолікулярним компонентом – фолікулярний варіант папілярного раку, який виник на тлі колоїдного зоба.

Використання сучасних методів діагностики, таких як УЗД ЩЗ з проведенням ТАПБ і подальшим цитологічним дослідженням пунктатів дає можливість отримати дані щодо проліферативних процесів, які відбуваються в тироїдній тканині і в більшості випадків до оперативного втручання діагностувати РЩЗ, визначити фон розвитку карциноми, ступінь дисплазії тироїдного епітелію.

*Ендокринологія 2010, Т. 15, № 2, с. 354-355*

## **ІНТРАТИРОЇДНИЙ ЙОД ПРИ ВУЗЛОВОМУ КОЛОЇДНОМУ ЗОБИ**

*В. О. Шідловський, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук*

*Тернопільський державний медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль*

Дані літератури про взаємозв'язок між інтратироїдною концентрацією йоду та морфологічними змінами в різних ділянках паранодулярної тканини щитоподібної залози (ЩЗ) суперечливі.

Метою роботи було вивчити зміни вмісту інтратироїдного йоду в тканині ЩЗ у хворих на вузловий колоїдний зоб (ВКЗ) в йододефіцитному регіоні в залежності від тривалості захворювання та важкості структурних змін в залозі.

Вміст інтратироїдного йоду вивчали у 125 хворих, оперованих з приводу ВКЗ. Серед обстежених було 116 жінок та 9 чоловіків віком від 23 до 68 років з наявністю вузла чи вузлів в одній частці залози. Тривалість захворювання від 5 до 38 років. В паранодулярній тканині (ПТ) та тканині контрлатеральної частки (ТКЧ) визначали рівень інтратироїдного загального (Із), неорганічного (Ін) і органіфікованого (Іо) йоду за оригінальною методикою і оцінювали в залежності від тривалості захворювання та стадій патоморфологічних змін тироїдної паренхіми.

Зі збільшенням тривалості захворювання на ВКЗ в ПТ зменшується вміст Із та Іо і зростає рівень Ін. Однак ці зміни відбуваються нелінійно. В стадії компенсації зміни рівня Із в ПТ незначні. В стадії субкомпенсації спостерігається різке зниження вмісту Із і Іо, а в стадії декомпенсації спостерігались стабільно низькі показники ( $P < 0,001$ ). Такі ж зміни показників йоду, але менш виражені, знайдені і в ТКЧ (рис. 1). Отже встановлена обернена залежність між рівнем Іо та Ін, а також пряма залежність між рівнем Із та Іо ( $r = 0,99$ ,  $P = 0,000$ ). в ( $r = -0,84$ ,  $P = 0,000$ ).

Зі збільшенням тривалості захворювання зменшується вміст інтратироїдного Із. Особливо це помітно в ТКЧ. Водночас втрачається здатність до організації неорганічного йоду, у зв'язку з чим рівень його в тканині залози зростає. За даними літератури неорганічний йод є токсичним для організму і надлишок його у залозі викликає прогресування патоморфологічної йододефіцитної перебудови тканини ЩЗ і захворювання.

При множинному регресійному аналізі результатів патоморфологічних змін тканини ЩЗ та вмісту Ін та Іо встановлено, що ці два показники структури і функції залози є взаємозалежними: значення квадрата коефіцієнта множинної кореляції (коефіцієнт детермінації) більше 0,812, тобто навіть найслабша регресійна модель пояснює не менше 87 % розсіювання вмісту йоду щодо важкості патоморфологічних змін в тканині ЩЗ.

Одержані результати узгоджуються з даними літератури стосовно патогенезу і стадій розвитку йододефіцитного ВКЗ, оскільки солітарні вузли в ЩЗ нами були зареєстровані на початкових етапах захворювання. Зі збільшенням тривалості проживання в йододефіцитному регіоні спостерігається ріст кількості вузлів в одній частці та розвиток вузла чи вузлів у ТКЧ.

Показники вмісту інтратироїдного Із та його фракцій у ПТ та ТКЧ ЩЗ свідчать про те, що в процесі формування йододефіцитної тироїдної патології здатність гіперплазованого тироїдного епітелію організувати йод знижується. Це спричиняє підвищення концентрації інтратироїдного Ін і зміни чутливості клітин до впливу ТТГ. Підвищення концентрації Ін пригнічує захоплення і організацію йодидів тироцитами.