

*Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка АМН України»
State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and
Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine»*

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ENDOKRYNOLOGIA

2010

Том 15, № 1
Volume 15, No. 1

Науково-практичний журнал
Medical and experimental journal

Заснований у 1996 р.
Founded in 1996

Київ
Kyiv

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М. Д. (головний редактор), БЕЗВЕРХА Т. П. (відповідальний секретар), БОДНАР П. М., БОЛЬШОВА О. В., ЄФІМОВ А. С. (заступник головного редактора з клінічної ендокринології), КАРАЧЕНЦЕВ Ю. І., КВАЧЕНЮК А. М., КОВАЛЕНКО А. Є., КОВЗУН О. І., КОРПАЧОВ В. В., КРАВЧЕНКО В. І., МАНЬКОВСЬКИЙ Б. М., МАРКОВ В. В., МИКОША О. С. (заступник головного редактора з експериментальної ендокринології), НАУМЕНКО В. Г., ОЛІЙНИК В. А., ОРЛЕНКО В. Л., ПОЛТОРАК В. В., ПУШКАРЬОВ В. М., РЕЗНІКОВ О. Г., ТАРАСЕНКО Л. В. (редактор), 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 АМН 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 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 АМН України» 09.03.2010 (протокол № 3)

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 09.03.2010. Підп. до друку 26.04.2010. 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

- Спільний науковий Українсько-Американський Тироїдний Проект. 4
III. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скринінгового обстеження учасників Проекту
М. Д. Тронько, І. П. Пастер, В. А. Олійник, В. М. Шпак, В. П. Терещенко, Г. А. Замотаєва, А. А. Дерев'янка, Л. В. Чайковська, Г. М. Терехова, М. Hatch, I. J. Masnyk, L. V. Zablotska
- Порівняльний аналіз експресії симпортера натрію/йоду (NIS), 20
рецепторних тирозинкіназ (EGFR, MET) та онкогенів RET/PTC у фолікулярних аденомах щитовидної залози
Л. Г. Воскобойник
- Частота мутації BRAF^{V600E} у хворих на вузлову патологію 30
щитоподібної залози
В. В. Хазієв, С. А. Штандель
- В-, Н- та L-катепсиноподібна активність у плазмі крові хворих 35
з еутироїдним вузловим зобом і хворобою Грейвса
О. В. Калініченко, Т. М. Мишуніна
- Взаємозв'язок між вмістом йоду в грудному молоці і йодною 44
профілактикою у жінок південно-східного регіону України
Н. В. Тананакіна, В. І. Кравченко, В. Н. Корзун, М. П. Веропотвелян, В. І. Турчин, В. Г. Спорш
- Вивчення йодного забезпечення дитячого і жіночого населення 52
Закарпатської області
В. Г. Пирогова, О. М. Крафчик, О. А. Труш, В. І. Кравченко
- Деякі чинники ризику смертності хворих на цукровий 62
діабет першого типу в Україні, оцінені за даними загальнонаціонального реєстру
М. Д. Халангот, М. Д. Тронько, В. І. Кравченко, В. А. Ковтун, Н. В. Охріменко, С. В. Болгарська
- Особливості маніфестації цукрового діабету 1 типу у дітей і підлітків 71
О. А. Будрейко
- Статеві особливості порушення обміну сечової кислоти у хворих 80
на цукровий діабет 2 типу літнього віку в залежності від рівнів інсуліну і тестостерону
Н. М. Гуріна, О. В. Корпачева-Зінич, А. А. Шупрович, В. М. Скибун
- Діабетична автономна нейропатія і анемія 93
С. М. Ткач
- Зміни вмісту мікроелементів цинку, хрому і марганцю у дітей, 97
хворих на цукровий діабет 1 типу
С. Т. Зубкова, В. А. Музь
- Цукровий діабет і вагітність: між бажаним і дійсним 102
В. І. Медведь, О. В. Ісламова, Л. М. Бикова, О. О. Данилків, В. О. Данилко, О. М. Шкабаровська

Аналіз національних реєстрів хворих на акромегалію закордонних країн і власні спостереження	107
<i>М. Р. Микитюк, О. О. Хижняк</i>	
Вплив таксолу на розвиток апоптозних процесів в тканинах гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини	115
<i>Н. І. Левчук, В. М. Пушкарьов, О. І. Ковзун, Т. С. Шестакова</i>	
 <u>Огляди</u>	
Низькодиференційовані карциноми щитоподібної залози: молекулярно-генетичні механізми злоякісної трансформації (огляд літератури)	122
<i>М. Д. Тронько, В. М. Пушкарьов, І. Д. Попадюк, О. І. Ковзун</i>	
Про деякі перспективи розвитку нанотехнологій в ендокринології	133
<i>Я. Г. Бальон</i>	
 <u>Коротке повідомлення</u>	
Гормональна активність мікроінкапсулььованої тканини кори надниркової залози людини за умов <i>in vitro</i>	136
<i>І. П. Пастер</i>	
 <u>Клінічні лекції</u>	
Уроджена дисфункція кори надниркових залоз	140
<i>В. М. Пилипенко</i>	
Ендокринні пухлини органів травлення	160
<i>П. М. Боднар, П. М. Фомін, Є. М. Шепетько</i>	
 <u>Етичний кодекс вченого України</u>	 170

**СПІЛЬНИЙ НАУКОВИЙ УКРАЇНСЬКО-АМЕРИКАНСЬКИЙ ТИРОЇДНИЙ ПРОЕКТ.
ІІІ. КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ ПЕРШОГО СКРИНІНГОВОГО ОБСТЕЖЕННЯ УЧАСНИКІВ ПРОЕКТУ**

М. Д. Тронько¹, І. П. Пастер^{1}, В. А. Олійник¹, В. М. Шпак¹,
В. П. Терещенко¹, Г. А. Замотаєва¹, А. А. Дерев'янка¹,
Л. В. Чайковська¹, Г. М. Терехова¹, М. Hatch²,
I. J. Masnyk², L. B. Zablotska³*

¹Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», м. Київ, 04114, Україна

²National Cancer Institute, Rockville, MD 20852, USA

³Columbia University, New York, NY 10032, USA

За період з квітня 1998 року до грудня 2000 року в рамках виконання спільного Українсько-Американського Тироїдного Проекту «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (у подальшому – Проект) пройшли перше медичне обстеження 13243 учасників Проекту. Було виявлено 3612 випадків основних нозологічних одиниць тироїдної патології, серед яких злоякісні новоутворення щитовидної залози становили 1,60 %, фолікулярна аденома – 0,75 %, дифузний нетоксичний зоб – 81,01 %, дифузний токсичний зоб – 0,22 %, нетоксичний вузловий зоб – 6,87 %, аутоімунний тироїдит – 7,28 %, післяопераційний гіпотироз – 1,88 % і набутий гіпотироз – 0,39 %. Проаналізована поширеність і встановлено відносний ризик виникнення основних нозологічних одиниць тироїдної патології серед учасників Проекту в залежності від місця постійного проживання, віку на момент обстеження і статі.

Ключові слова: Чорнобильська катастрофа, Українсько-Американський Тироїдний Проект, перше скринінгове обстеження, клініко-епідеміологічні результати, тироїдна патологія.

26 квітня 1986 року в результаті аварії на четвертому реакторі Чорнобильської атомної електростанції (ЧАЕС) стався викид величезної кількості радіоактивних речовин в навколишнє середовище, які у вигляді радіоактивних опадів випали на великих територіях України, Білорусії і Російської Федерації. Особливу небезпеку для організму людини становить радіоактивний йод, який надходить аліментарним або інгаляційним шляхом та інтенсивно накопичується у щитовидній залозі (ЩЗ), що може викликати порушення в її роботі. На жаль, найчутливішою до негативного впливу радіоїоду є ЩЗ дітей і підлітків [1], що спричинило істотне збільшення кількості виявлених випадків захворювання на злоякісні новоутворення ЩЗ серед цього контингенту [2]. Ситуацію значно ускладнив дефіцит йоду на переважній більшості найбільш радіаційно забруднених територій [3], що зумовило ще інтенсивніше накопичення радіоїоду в ЩЗ. Оцінка біологічного ризику від

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

радіоізоотопів йоду є вкрай важливою для системи охорони здоров'я через подальше медичне використання йоду-131, а також через вельми значну частку радіоізоотопів йоду в структурі радіонуклідних викидів під час ядерних аварій або ядерних вибухів [4].

Для детального вивчення медичних наслідків впливу іонізуючого опромінення ЩЗ під час аварії на ЧАЕС проводяться спеціальні когортні дослідження на радіоактивно забруднених територіях України, Білорусії і Російської Федерації [5,6], серед яких наймасштабнішими є взаємопов'язані між собою Українсько-Американський і Білорусько-Американський Тироїдні Проекти [7].

Детальна інформація про спільний Українсько-Американський «Науковий проект вивчення раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (порядок формування когорти потенційних учасників Проекту, визначення їх теперішнього місця постійного проживання або тимчасового перебування, запрошення на перше скринінгове обстеження, причини неможливості або відмови частини з них від обстеження, характеристика учасників Проекту, які взяли участь в першому скринінгу, залежно від дози опромінення ЩЗ, віку на момент аварії на ЧАЕС і статі, а також повнота планового і об'єм додаткового або поглибленого обстеження учасників Проекту, динаміка підготовки остаточних ендокринологічних висновків та ряд інших питань) була представлена в попередніх публікаціях [8,9].

Мета роботи – оцінка структури тироїдної патології серед учасників Проекту, які взяли участь у першому скринінгу, в залежності від місця постійного проживання, віку на момент обстеження і статі.

Методи дослідження

Згідно з Протоколом Проекту протягом 1998-2000 років всі учасники Проекту проходили обстеження стаціонарною бригадою на базі Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка АМН України» і виїзними бригадами співробітників Інституту за місцем проживання (в лікарнях, поліклініках, амбулаторіях або на фельдшерсько-акушерських пунктах). До початку обстеження кожному учасникові детально пояснювали мету і завдання Проекту, після чого отримували письмову згоду від повнолітніх учасників або від батьків учасників Проекту, які на момент першого обстеження не досягли 16-річного віку, на участь в ньому.

Безпосередньо сама процедура обстеження учасників Проекту складалася з реєстрації, забору крові для наступного визначення рівнів тироїдних гормонів, тиротропіну, тироглобуліну, антитіл до антигенів ЩЗ та іонізованого кальцію, збору сечі для наступного визначення рівня йоду в сечі, пальпації і ультразвукового обстеження ЩЗ спеціалістом УЗД, а також пальпації ЩЗ і клінічного обстеження лікарем-ендокринологом. Всі учасники Проекту, яким на момент аварії було 10 або більше років, або батьки тих учасників Проекту, які на момент аварії були молодші 10 років, проходили дозиметричне опитування для встановлення місця перебування і пересування, способу життя, характеру харчування і можливої йодної профілактики учасника Проекту в післяаварійний період з метою реконструкції дози опромінення його ЩЗ.

При формуванні діагнозів в остаточних ендокринологічних висновках лікарі-ендокринологи використовували Міжнародну класифікацію захворювань 9-го перегляду: злоякісні новоутворення ЩЗ (код 193), фолікулярна аденома (код 226), дифузний нетоксичний зоб (код 240), дифузний токсичний зоб (код 242.0), нетоксичний вузловий зоб (код 241), автоімунний тироїдит (код 245.2), післяопераційний гіпотироз (код 244.0) і набутий гіпотироз (код 244.9). Діагноз автоімунного тироїдиту ставили згідно з сукупністю критеріїв [10].

Виконання спільного Українсько-Американського Тироїдного Проекту отримало схвалення Ethical Committee of National Cancer Institute (США) і Комісії з питань етики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені

В. П. Комісаренка АМН України». Також всі потенційні учасники Проекту (або батьки учасників Проекту, які на момент першого обстеження не досягли 16-річного віку) дали письмову інформовану згоду на участь в медичному обстеженні за Проектом.

Статистичну обробку даних при аналізі відносного ризику виникнення тироїдної патології серед учасників Проекту проводили з використанням критерію χ^2 Пірсона і 95 % довірчих інтервалів [11, 12].

Результати дослідження і їх обговорення

За період з квітня 1998 року до грудня 2000 року включно пройшли медичне обстеження 13243 потенційних учасників Проекту (табл. 1). Більше половини всіх обстежених (51,2 %) мешкали в Чернігівській області, 26,9 % – в Житомирській, 15,0 % – в Київській та 6,6 % – в місті Києві.

За результатами ультразвукового дослідження ЩЗ, аналізу крові (рівні тиротропного гормону, вільного тироксину, антитіл до антигенів ЩЗ, тироглобуліну та іонізованого кальцію) і власного огляду лікарі-ендокринологи оформили 13216 попередніх або остаточних (в залежності від повноти проходження рекомендованих процедур) ендокринологічних висновків майже для всіх учасників Проекту, які пройшли перше скринінгове обстеження (табл. 1).

З 27 учасників Проекту, які не отримали остаточні ендокринологічні висновки (0,20 % від загальної кількості обстежених), 11 осіб не пройшли обстеження ендокринолога і ультразвукову діагностику ЩЗ (їх діагноз може бути сформульовано тільки після наступного обстеження в рамках 2 циклу), 8 осіб за результатами обстежень мають попередній ендокринологічний діагноз «вузловий зоб» і направлені на тонкогілкову аспіраційну біопсію ЩЗ, 4 особи з попереднім діагнозом «вузловий зоб» і результатами цитологічного дослідження направлені в клініку Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка АМН України» для хірургічного лікування, 3 особи мали операцію на ЩЗ до Проекту з приводу раку щитовидної залози, але не надали морфологічний матеріал для підтвердження діагнозу патоморфологом Проекту, 1 особа з попереднім діагнозом «вузловий зоб» була прооперована поза Проектом (без надання морфологічного матеріалу і остаточного діагнозу).

За результатами першого скринінгу в учасників Проекту було виявлено 3612 випадків основних нозологічних одиниць тироїдної патології, серед яких злоякісні новоутворення ЩЗ становили 1,60 % від кількості учасників Проекту з тироїдною патологією, фолікулярна аденома – 0,75 %, дифузний нетоксичний зоб – 81,01 %, дифузний токсичний зоб – 0,22 %, нетоксичний вузловий зоб – 6,87 %, автоімунний тироїдит – 7,28 %, післяопераційний гіпотироз – 1,88 % і набутий гіпотироз – 0,39 % (табл. 1).

Відносна кількість випадків тироїдної патології серед учасників Проекту в різних регіонах була майже однаковою і становила: в Житомирській області – 30,78 % від кількості повністю обстежених учасників в цьому регіоні, в Київській області – 24,13 %, в Чернігівській області – 26,88 % і в Києві – 23,94 % (в цілому по Проекту – 27,33 %) (табл. 1). Серед окремих нозологічних одиниць тироїдної патології найпоширенішими серед учасників Проекту були дифузний нетоксичний зоб, автоімунний тироїдит і нетоксичний вузловий зоб.

Поширеність основних нозологічних одиниць тироїдної патології серед учасників Проекту становила: в Житомирській області – 307,82 випадків на 1000 суб'єктів, в Київській області – 241,31, в Чернігівській області – 268,82 і у місті Києві – 239,40 (табл. 2). Найвища поширеність тироїдної патології серед учасників Проекту зафіксована в Овруцькому районі Житомирської

Таблиця 1. Розподіл тироїдної патології за місцем проживання учасників Проекту

№№	Адміністративно-територіальні одиниці	Кількість обстежених суб'єктів	Кількість випадків тироїдної патології за нозологічними одиницями							
			злоякісні новоутворення	фолікулярна аденома	дифузний нетоксичний зоб	дифузний токсичний зоб	нетоксичний вузловий зоб	автоімунний тироїдит	післяопераційний гіпотироз	набутий гіпотироз
1	Житомирська область	3554	18	5	913	–	66	70	18	4
1.1	<i>Народицький район</i>	861	9	1	114	–	15	15	8	–
1.2	<i>Овруцький район</i>	2244	4	3	692	–	40	42	6	2
1.3	<i>Інші райони</i>	449	5	1	107	–	11	13	4	2
2	Київська область	1985	13	2	362	2	35	44	18	3
2.1	<i>Іванківський район</i>	794	2	1	186	–	13	13	3	1
2.2	<i>Інші райони</i>	1191	11	1	176	2	22	31	15	2
3	Чернігівська область	6774	24	16	1485	5	131	126	28	6
3.1	<i>Козелецький район</i>	1833	2	4	388	2	26	42	4	2
3.2	<i>Ріпкинський район</i>	1499	3	–	293	1	29	36	3	–
3.3	<i>Чернігівський район</i>	1914	15	7	551	1	46	28	17	1
3.4	<i>м.Чернігів</i>	1489	3	5	241	1	29	19	3	3
3.5	<i>Інші райони</i>	39	1	–	12	–	1	1	1	–
4	м. Київ	873	3	4	160	1	15	22	4	–
5	Інші області	25	–	–	6	–	–	1	–	1
6	Інші країни	5	–	–	–	–	1	–	–	–
7	Всього	13216	58	27	2926	8	248	263	68	14

Примітка. Тут і в табл. 2-6 відповідні дані включають 11 випадків злоякісних новоутворень і 2 випадки фолікулярних аденом щитовидної залози, які були прооперовані до першого скринінгового обстеження.

Таблиця 2. Поширеність тироїдної патології за місцем проживання учасників Проекту

№№	Адміністративно-територіальні одиниці	Поширеність тироїдної патології	Поширеність тироїдної патології за нозологічними одиницями							
			злоякісні новоутворення	фолікулярна аденома	дифузний нетоксичний зоб	дифузний токсичний зоб	нетоксичний вузловий зоб	автоімунний тироїдит	післяопераційний гіпотироз	набутий гіпотироз
1	Житомирська область	307,82	5,06	1,41	256,89	–	18,57	19,70	5,06	1,13
1.1	Народицький район	188,15	10,45	1,16	132,40	–	17,42	17,42	9,29	–
1.2	Овруцький район	351,60	1,78	1,34	308,38	–	17,83	18,72	2,67	0,89
1.3	Інші райони	318,49	11,14	2,23	238,31	–	24,50	28,95	8,91	4,45
2	Київська область	241,31	6,55	1,01	182,37	1,01	17,63	22,17	9,07	1,51
2.1	Іванківський район	275,82	2,52	1,26	234,26	–	16,37	16,37	3,78	1,26
2.2	Інші райони	218,30	9,24	0,84	147,77	1,68	18,47	26,03	12,59	1,68
3	Чернігівська область	268,82	3,54	2,36	219,22	0,74	19,34	18,60	4,13	0,89
3.1	Козелецький район	256,41	1,09	2,18	211,67	1,09	14,18	22,91	2,18	1,09
3.2	Ріпкинський район	243,50	2,00	–	195,46	0,67	19,35	24,02	2,00	–
3.3	Чернігівський район	347,96	7,84	3,66	287,88	0,52	24,03	14,63	8,88	0,52
3.4	м.Чернігів	204,16	2,01	3,36	161,85	0,67	19,48	12,76	2,01	2,01
3.5	Інші райони [#]	–	–	–	–	–	–	–	–	–
4	м. Київ	239,40	3,44	4,58	183,28	1,15	17,18	25,20	4,58	–
5	Інші області [#]	–	–	–	–	–	–	–	–	–
6	Інші країни [#]	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7	Всього	273,31	4,39	2,04	221,40	0,61	18,77	19,90	5,15	1,06

Примітки. Всі показники розраховані на 1000 суб'єктів, яким оформили остаточні ендокринологічні висновки. [#] – Поширеність не аналізувалася для адміністративно-територіальних одиниць, де мешкає менше ніж 100 учасників Проекту.

області (351,60 випадків на 1000 суб'єктів) і в Чернігівському районі Чернігівської області (347,96), а також в неконтрольованих районах Житомирської області (318,49). Поширеність тироїдної патології не аналізувалася для адміністративно-територіальних одиниць, де мешкає менше ніж 100 суб'єктів.

При аналізі відносного ризику виникнення основних нозологічних одиниць тироїдної патології залежно від місця постійного проживання учасників Проекту за контроль прийняли дані Козелецького району Чернігівської області, в якому була найнижча поширеність злоякісних новоутворень ЩЗ (табл. 3). Відносний ризик виникнення тироїдної патології не аналізувався для адміністративно-територіальних одиниць, де мешкає менше ніж 100 учасників Проекту.

Відносний ризик виникнення злоякісних новоутворень ЩЗ серед учасників Проекту був найвищим в Народицькому районі Житомирської області (табл. 3). Показники відносного ризику в неконтрольованих районах Житомирської і Київської областей, розраховані для учасників Проекту, які після аварії на ЧАЕС мігрували з радіаційно забруднених територій, і вони не можуть бути екстрапольовані на всіх мешканців цих адміністративно-територіальних одиниць. Так, 5 випадків злоякісних новоутворень ЩЗ в неконтрольованих районах Житомирської області припадає на учасників Проекту, які на момент аварії на ЧАЕС проживали в Народицькому районі Житомирської області, 11 випадків злоякісних новоутворень ЩЗ в неконтрольованих районах Київської області – на учасників Проекту, які на момент аварії на ЧАЕС проживали в Поліському (6 випадків) і Чорнобильському (1) районах Київської області, Чернігівському районі Чернігівської області (1) і в м. Прип'яті (3).

За результатами першого скринінгу 8,48 % основних нозологічних одиниць тироїдної патології було виявлено в учасників Проекту віком від 10 до 14 років, 27,82 % – віком від 15 до 19 років, 31,09 % – віком від 20 до 24 років і 32,61 % – віком понад 24 роки (табл. 4). 43,65 % основних нозологічних одиниць тироїдної патології було виявлено в учасників Проекту чоловічої статі, 56,37 % – жіночої статі.

Поширеність основних нозологічних одиниць тироїдної патології (в першу чергу, фолікулярної аденоми, дифузного нетоксичного і нетоксичного вузлого зоба) серед учасників Проекту прямо залежала від їх віку на момент першого скринінгового обстеження (табл. 5). Так, перевищення показників поширеності цих трьох нозологічних одиниць в учасників Проекту, яким на момент обстеження було більше ніж 24 роки, порівняно з показниками в учасників Проекту, яким було 10-14 років, становили відповідно 3,4, 1,4 і 3,8 рази.

Розповсюдженість тироїдної патології була значно вищою серед учасників Проекту жіночої статі порівняно з учасниками Проекту чоловічої статі: для злоякісних новоутворень ЩЗ в 1,8 рази, для фолікулярної аденоми – в 2,3 рази, для дифузного токсичного зоба – в 6,9 рази, для нетоксичного вузлого зоба – в 2,7 рази, для автоімунного тироїдиту – в 3,1 рази, для післяопераційного гіпотирозу – в 2,3 рази і для набутого гіпотирозу – в 3,8 рази (табл. 5). Поширеність дифузного зоба серед жінок перевищувала аналогічний показник для чоловіків всього на 6,14 %.

При аналізі вікової залежності відносного ризику виникнення основних нозологічних одиниць тироїдної патології серед учасників Проекту за контроль прийняли дані для вікової групи від 10 до 14 років в якій була найнижча поширеність майже для всіх захворювань ЩЗ (табл. 6). При аналізі залежності відносного ризику від статі учасників Проекту за контроль прийняли дані для чоловіків, оскільки серед них тироїдна патологія зустрічається значно рідше.

Таблиця 3. Відносний ризик виникнення тироїдної патології залежно від місця проживання учасників Проекту

№№	Адміністративно-територіальні одиниці	Кількість суб'єктів	Відносний ризик виникнення тироїдної патології за нозологічними одиницями							
			злоякісні новоутворення	фолікулярна аденома	дифузний нетоксичний зоб	дифузний токсичний зоб	нетоксичний вузловий зоб	автоімунний тироїдит	післяопераційний гіпотироз	набутий гіпотироз
1	Житомирська область	3562	4,631**** 1,197-17,947	0,643 0,187-2,210	1,211* 1,091-1,345	-	1,306 0,836-2,043	0,858 0,589-1,250	2,316 0,823-6,524	1,029 0,221-4,802
1.1	Народицький район	864	9,547* 2,333-39,157	0,530 0,080-3,523	0,623* 0,514-0,754	-	1,224 0,657-2,275	0,758 0,425-1,346	4,243** 1,363-13,222	-
1.2	Овруцький район	2248	1,631 0,350-7,608	0,612 0,153-2,438	1,454* 1,306-1,620	-	1,254 0,772-2,039	0,815 0,536-1,241	1,223 0,371-4,030	0,815 0,144-4,617
1.3	Інші райони [#]	450	10,183* 2,287-45,427	1,018 0,153-6,757	1,123 0,929-1,350	-	1,723 0,868-3,410	1,261 0,687-2,302	4,073**** 1,119-14,821	4,073 0,720-23,052
2	Київська область	1989	5,990** 1,515-23,737	0,461 0,099-2,149	0,860**** 0,756-0,978	0,922 0,163-5,219	1,241 0,754-2,043	0,965 0,637-1,462	4,147** 1,475-11,682	1,382 0,277-6,911
2.1	Іванківський район	795	2,306 0,407-13,053	0,576 0,087-3,828	1,105 0,947-1,287	-	1,153 0,602-2,205	0,714 0,388-1,308	1,729 0,434-6,890	1,153 0,151-8,791
2.2	Інші райони [#]	1194	8,443* 2,105-33,938	0,384 0,058-2,550	0,696* 0,592-0,818	1,535 0,271-8,692	1,299 0,745-2,265	1,133 0,719-1,785	5,762* 2,015-16,507	1,535 0,271-8,692
3	Чернігівська область	6785	4,072**** 1,064-15,609	1,110 0,378-3,263	1,047 0,945-1,160	0,555 0,111-2,776	1,495 0,980-2,283	0,740 0,514-1,066	2,210 0,803-6,092	0,740 0,159-3,451
3.1	Козелецький район	1833	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
3.2	Ріпкинський район	1503	1,829 0,366-9,145	-	0,921 0,804-1,054	0,610 0,080-4,651	1,360 0,809-2,287	1,045 0,675-1,617	0,915 0,229-3,646	-
3.3	Чернігівський район	1918	7,168** 1,832-28,101	1,672 0,524-5,341	1,357* 1,213-1,520	0,478 0,063-3,645	1,691**** 1,055-2,713	0,637 0,398-1,019	4,062* 1,437-11,500	0,478 0,063-3,645
3.4	м. Чернігів	1492	1,843 0,369-9,213	1,536 0,447-5,274	0,763* 0,660-0,882	0,614 0,081-4,685	1,370 0,815-2,304	0,556**** 0,326-0,945	0,921 0,231-3,673	1,843 0,369-9,213
3.5	Інші райони [#]	39	-	-	-	-	-	-	-	-
4	м. Київ [#]	877	3,135 0,627-15,670	2,090 0,574-7,612	0,862 0,730-1,016	1,045 0,137-7,970	1,206 0,648-2,241	1,095 0,661-1,811	2,090 0,574-7,612	-
5	Інші області [#]	25	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Інші країни [#]	5	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітки. З показників Чернігівської області вилучені відповідні показники Козелецького району. [#] – Показник для адміністративно-територіальних одиниць стосується виключно учасників Проекту. ^{**} – Відносний ризик не аналізувався для адміністративно-територіальних одиниць, де мешкає менше ніж 100 учасників Проекту. * – $P < 0,001$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,02$ і **** – $P < 0,05$ відносно відповідних показників Козелецького району Чернігівської області. Довірчий інтервал – 95 %.

Таблиця 4. Розподіл тироїдної патології за віком і статтю учасників Проекту

№№	Нозологічні одиниці тироїдної патології	Кількість випадків тироїдної патології	Кількість випадків тироїдної патології					
			за віком, років				за статтю	
			10-14	15-19	20-24	≥25	чоловіки	жінки
1	Злоякісні новоутворення	58	4	20	15	19	20	38
2	Фолікулярна аденома	27	1	8	9	9	8	19
3	Дифузний нетоксичний зоб	2926	256	838	913	919	1396	1530
7	Дифузний токсичний зоб	8	1	-	4	3	1	7
4	Нетоксичний вузловий зоб	248	10	50	88	100	66	182
5	Автоімунний тироїдит	263	27	64	72	100	63	200
6	Післяопераційний гіпотироз	68	4	23	19	22	20	48
7	Набутий гіпотироз	14	3	2	3	6	2	12
8	Всього одиниць	3612	306	1005	1123	1178	1576	2036
9	Кількість суб'єктів	13216	1443	3965	4035	3773	6502	6714

Таблиця 5. Поширеність тироїдної патології за віком і статтю учасників Проекту

№№	Нозологічні одиниці тироїдної патології	Кількість випадків тироїдної патології	Поширеність тироїдної патології	Кількість випадків тироїдної патології					
				за віком, років				за статтю	
				10-14	15-19	20-24	≥25	чоловіки	жінки
1	Злоякісні новоутворення	58	4,39	2,77	5,04	3,72	5,04	3,08	5,66
2	Фолікулярна аденома	27	2,04	0,69	2,02	2,23	2,39	1,23	2,83
3	Дифузний нетоксичний зоб	2926	221,40	177,41	211,35	226,27	243,57	214,70	227,88
7	Дифузний токсичний зоб	8	0,61	0,69	-	0,99	0,80	0,15	1,04
4	Нетоксичний вузловий зоб	248	18,77	6,93	12,61	21,81	26,50	10,15	27,11
5	Автоімунний тироїдит	263	19,90	18,71	16,14	17,84	26,50	9,69	29,79
6	Післяопераційний гіпотироз	68	5,15	2,77	5,80	4,71	5,83	3,08	7,15
7	Набутий гіпотироз	14	1,06	2,08	0,50	0,74	1,59	0,31	1,79
8	Всього одиниць	3612	273,31	212,06	253,47	278,31	312,22	242,39	303,25

Примітка. Всі показники розраховані на 1000 суб'єктів, яким оформили остаточні ендокринологічні висновки.

Таблиця 6. Відносний ризик виникнення тироїдної патології залежно від віку і статі учасників Проекту

№№	Нозологічні одиниці тироїдної патології	Кількість випадків тироїдної патології	Відносний ризик виникнення тироїдної патології					
			за віком, років				за статтю	
			10-14	15-19	20-24	≥25	чоловіки	жінки
1	Злоякісні новоутворення	58	1,000	1,820 0,653-5,082	1,341 0,469-3,843	1,817 0,649-5,094	1,000	1,840*** 1,079-3,139
2	Фолікулярна аденома	27	1,000	2,911 0,473-17,931	3,219 0,528-19,646	3,442 0,565-21,010	1,000	2,300*** 1,030-5,138
3	Дифузний нетоксичний зоб	2926	1,000	1,191** 1,051-1,353	1,275* 1,127-1,446	1,373* 1,214-1,556	1,000	1,061 0,996-1,132
7	Дифузний токсичний зоб	8	1,000	–	1,430 0,215-9,514	1,147 0,165-8,006	1,000	6,779*** 1,089-42,229
4	Нетоксичний вузловий зоб	248	1,000	1,820 0,938-3,538	3,147* 1,662-5,977	3,825* 2,027-7,235	1,000	2,671* 2,022-3,530
6	Автоімунний тироїдит	263	1,000	0,863 0,555-1,343	0,954 0,618-1,474	1,416 0,934-2,153	1,000	3,074* 2,324-4,070
5	Післяопераційний гіпотироз	68	1,000	2,093 0,759-5,784	1,699 0,607-4,764	2,103 0,760-5,832	1,000	2,324* 1,389-3,890
5	Набутий гіпотироз	14	1,000	0,243 0,049-1,213	0,358 0,083-1,548	0,765 0,210-2,788	1,000	5,811** 1,457-23,183
8	Всього одиниць	3612	1,000	1,195** 1,069-1,339	1,312* 1,176-1,468	1,472* 1,320-1,645	1,000	1,251* 1,183-1,323
9	Кількість суб'єктів	13216	1443	3965	4035	3773	6502	6714

Примітка. * – $P < 0,001$, ** – $P < 0,01$ і *** – $P < 0,05$ відносно відповідних показників за віком (10-14 років) або статтю (чоловіки).
Довірчий інтервал – 95 %.

Відносний ризик тироїдної патології вірогідно зростав для загальної кількості всіх патологій серед учасників Проекту старших вікових груп за рахунок дифузного нетоксичного і нетоксичного вузлового зоба (табл. 6). Також показовим був відносно високий ризик виникнення майже всіх нозологічних одиниць тироїдної патології у жінок. Виняток становить тільки майже однаковий відносний ризик для дифузного нетоксичного зоба у жінок і чоловіків.

За офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України [13, 14] поширеність окремих видів тироїдної патології в Україні у 1999 і 2000 роках становила: для дифузного нетоксичного зоба I ступеня – 19,16 і 24,03 випадків на 1000 населення, для дифузного нетоксичного зоба II і III ступеня – 2,85 і 3,56, для вузлового зоба – 2,12 і 1,98, для аутоімунного тироїдиту – 1,84 і 1,80, для гіпотирозу – 1,29 і 1,15, для дифузного токсичного зоба – 0,94 і 0,79 (табл. 7). Перші офіційні дані про поширеність раку ЩЗ серед мешканців України з'явилися тільки в 2000 році і цей показник становив 0,35 випадків на 1000 населення.

Серед населення всіх трьох радіаційно забруднених областей (Житомирська, Київська і Чернігівська), де мешкали учасники Проекту, найпоширенішими були дифузний нетоксичний і нетоксичний вузловий зоби (табл. 7). Найвищі показники поширеності тироїдної патології (за винятком раку ЩЗ і дифузного токсичного зоба) серед населення трьох радіаційно забруднених областей і міста Києва були зафіксовані в Київській області. Для порівняння, показники поширеності раку ЩЗ, дифузного нетоксичного і нетоксичного вузлового зоба серед населення Київської області були в 2-3 рази вищі за відповідні показники для всього населення України. В той же час слід відмітити, що найвища поширеність раку ЩЗ спостерігалась серед населення міста Києва і становила в 2000 році 1,94 випадки на 1000 населення, тобто перевищувала відповідний показник по Україні в 5,5 рази. Для Київської області таке перевищення становило 3,9 рази, для Чернігівської – 3,4 рази і для Житомирської – 2,8 рази.

Аналіз поширеності тироїдної патології серед учасників Проекту і серед всіх мешканців Житомирської, Київської і Чернігівської областей, міста Києва і України в цілому за 1999-2000 роки показав, що показники переважної більшості нозологічних одиниць (за винятком дифузного токсичного зоба) були вищими в декілька разів серед обстежуваного в рамках Проекту контингенту.

Вищі показники поширеності майже всіх основних нозологічних одиниць тироїдної патології серед учасників Проекту порівняно з офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України про поширеність тироїдної патології в Україні у 1999 і 2000 роках, пов'язані з особливостями виконання Проекту, характерними для будь-яких когортних досліджень, а саме: активним медичним моніторингом всіх учасників Проекту незалежно від наявних скарг відповідного характеру, високою кваліфікацією медичного персоналу, кращим медичним і технічним забезпеченням, більшим переліком діагностичних процедур. Різниця в показниках поширеності тироїдної патології може бути пов'язана також з різними критеріями діагностики певних нозологічних одиниць тироїдної патології серед учасників Проекту і населення України.

При оцінці тироїдної патології в учасників Проекту необхідно також враховувати наявний в районах їх постійного проживання дефіцит йоду [3], оскільки за умов йододефіциту і опромінення радіоактивним йодом ризик розвитку раку ЩЗ значно зростає [15]. Так, визначення показників йодурії у 11926 учасників Проекту під час першого скринінгового обстеження показало, що медіана концентрації йоду в сечі становила 41,7 мкг/л (95 % довірчі інтервали – 40,4-42,5 мкг/л), тобто за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я спостерігався помірний йододефіцит [3].

Таблиця 7. Поширеність тироїдної патології в деяких адміністративно-територіальних одиницях України за 1999-2000 роки [11,12, в модифікації]

№№	Тироїдна патологія	Розподіл тироїдної патології за адміністративно-територіальними одиницями				
		Житомирська область	Київська область	Чернігівська область	м. Київ	Всього в Україні
1	Рак щитовидної залози	$\frac{-/-}{0,98/0,02}$	$\frac{-/-}{1,36/0,02}$	$\frac{-/-}{1,19/0,01}$	$\frac{-/-}{1,94/0,01}$	$\frac{-/-}{0,35/0,01}$
2	Дифузний зоб I ступеня	$\frac{13,30/88,28}{27,86/90,30}$	$\frac{42,46/236,45}{69,98/204,82}$	$\frac{25,92/229,50}{58,00/222,19}$	$\frac{3,16/15,91}{4,62/13,56}$	$\frac{19,17/77,01}{24,03/63,39}$
3	Дифузний зоб II і III ступеня	$\frac{4,36/5,51}{5,95/9,63}$	$\frac{5,28/9,50}{10,48/24,72}$	$\frac{3,16/8,94}{6,30/10,91}$	$\frac{1,59/1,20}{1,69/1,67}$	$\frac{2,85/3,98}{3,56/4,60}$
4	Вузловий зоб	$\frac{3/42/0,48}{3,48/0,48}$	$\frac{5,26/0,90}{4,95/0,81}$	$\frac{4,27/0,87}{4,11/0,80}$	$\frac{3,12/0,15}{3,43/0,19}$	$\frac{2,12/0,21}{1,98/0,22}$
5	Гіпотироз	$\frac{1,48/0,14}{1,28/0,10}$	$\frac{1,96/0,23}{2,35/0,20}$	$\frac{0,96/0,22}{0,90/0,21}$	$\frac{2,20/0,21}{1,71/0,22}$	$\frac{1,29/0,13}{1,15/0,14}$
6	Тироїдит	$\frac{1,11/0,33}{1,10/0,38}$	$\frac{2,15/0,92}{2,20/1,07}$	$\frac{1,56/1,30}{1,77/1,33}$	$\frac{2,10/0,75}{2,32/0,90}$	$\frac{1,84/0,54}{1,80/0,58}$
7	Дифузний токсичний зоб	$\frac{0,94/0,09}{0,70/0,04}$	$\frac{0,79/0,02}{0,66/0,01}$	$\frac{0,96/0,06}{0,82/0,05}$	$\frac{0,44/0,02}{0,40/0,04}$	$\frac{0,94/0,05}{0,79/0,05}$

Примітка. В чисельнику – кількість всіх хворих на 1000 населення за 1999 рік / кількість дітей віком до 14 років включно на 1000 дитячого населення за 1999 рік, в знаменнику – кількість всіх хворих на 1000 населення за 2000 рік / кількість дітей віком до 14 років включно на 1000 дитячого населення за 2000 рік.

Значне збільшення захворюваності на рак ЩЗ у людей, які були дітьми і підлітками під час аварії на ЧАЕС і проживали в найбільш радіаційно забруднених регіонах України, Білорусії і Російської Федерації, є беззаперечним фактом і пов'язане саме з дією високих рівнів радіоактивного йоду [16-21]. Спостереження у Великій Британії показали певне збільшення ризику розвитку раку ЩЗ у пацієнтів з гіпертириозом після терапії йодом-131 [22].

Раніше, в ряді досліджень був показаний зв'язок між зовнішнім рентгівським або гамма-опроміненням і підвищеною захворюваністю на тироїдний рак, автоімунний тироїдит, дифузний токсичний зоб, гіпотироз і гіперпаратироз [1, 23-28]. Припускають, що компонента зовнішнього опромінення, незалежно від внутрішнього, може сприяти розвитку раку ЩЗ серед потерпілих внаслідок катастрофи на ЧАЕС [27].

Обстеження 1825 дітей і підлітків (1984-1987 року народження) через 11 і 14 років після аварії на ЧАЕС, які зазнали комбінованого впливу іонізуючого опромінення і ендемічного дефіциту йоду, показало, що частота розвитку тироїдної патології (зокрема, дифузного нетоксичного і нетоксичного вузлового зоба, кіст, автоімунного тироїдиту) становить 64,4 % і залежить від дозового навантаження на ЩЗ і забезпеченості організму йодом [29].

Раніше повідомлялось, що обстеження протягом 1991-1996 років з використанням стандартизованого скринінгового протоколу 160 тисяч дітей, які на момент аварії на Чорнобильській АЕС проживали в 5 областях навколо реактора і яким на момент аварії було менше 10 років, дозволило виявити 56 випадків гіпотирозу серед хлопців і 92 випадки – серед дівчат [30].

Проведене в 5 областях України, Білорусії і Російської Федерації з суттєвим радіоактивним забрудненням внаслідок аварії на ЧАЕС ультразвукове обстеження ЩЗ 55054 осіб показало вірогідне зростання частоти тироїдних відхилень (зокрема вузлів, кіст, порушень ехогенності) порівняно з відносно малозабрудненим районом [31].

Також, через 6-8 років після аварії на ЧАЕС серед 287 обстежених дітей і підлітків Білорусії, які мешкали на території з середнім рівнем забруднення радіоактивним цезієм близько 5,4 Кі/км², спостерігали помітне зростання рівня тироїдних антитіл (до тироглобуліну і тиропероксидази) порівняно з контрольною групою 208 дітей і підлітків, які мешкали на території з рівнем забруднення радіоактивним цезієм менше 0,1 Кі/км² (19,5 % проти 3,8 %, $P=0,0001$) [32].

Багатофакторний аналіз випадків раку ЩЗ, які були внесені в реєстри пухлин Хіросіми і Нагасакі протягом 1970-1986 років, показав, що підвищений рівень ризику виникнення раку ЩЗ, був вірогідно пов'язаний з зобом в анамнезі і спадковістю щодо раку ЩЗ [33].

В той же час, певний ріст частоти доброякісних і злоякісних новоутворень ЩЗ в осіб, котрі в дитячому віці були опромінені в результаті ядерних випробувань на полігоні Невада, не був статистично вірогідним для тироїдних карцином [34]. Також в двох широкомасштабних дослідженнях дорослих пацієнтів з підвищеною функцією ЩЗ, які отримували терапевтичні дози йоду-131, не відмічено значного підвищення захворюваності на тироїдний рак [35, 36].

Таким чином, на сьогоднішній день докази наявності зв'язку між опроміненням радіоактивними ізотопами йоду і ризиком розвитку злоякісних пухлин ЩЗ в дитячому віці обмежені, а вплив інших чинників (зокрема, підвищення якості обстеження з метою виявлення тироїдного раку у населення) на збільшення цього показника недостатньо враховані. Ще менше доказів наявності радіаційно індукованої непухлинної патології ЩЗ. Тому дослідження в цьому напрямку мають вельми важливе науково-практичне значення і повинні бути продовжені.

Акумуляована в рамках Проекту персональна епідеміологічна і клінічна інформація та уточнені індивідуальні оцінки доз опромінення ЩЗ учасників Проекту будуть слугувати основою для моделювання залежностей «доза-ефект» і впливу модифікуючих чинників на ризик виникнення тироїдної патології [10, 37, 38]. Також буде проведено багатофакторний регресивний аналіз із врахуванням індивідуальних доз опромінення ЩЗ, віку, статі та інших даних учасників Проекту.

Висновки

1. Виконання спільного Українсько-Американського «Наукового проекту вивчення раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» дозволило охопити комплексним обстеженням ЩЗ 13243 особи, яким на момент аварії на Чорнобильській АЕС було до 18 років і які постійно проживали або тимчасово перебували в найбільш радіаційно забруднених районах Житомирської, Київської та Чернігівської областей.

2. За результатами першого скринінгу в учасників Проекту було виявлено 3612 випадків тироїдної патології, в тому числі 47 випадків злоякісних новоутворень ЩЗ.

3. Найчастішою тироїдною патологією серед учасників Проекту були дифузний нетоксичний зоб, автоімунний тироїдит і нетоксичний вузловий зоб.

4. Поширеність тироїдної патології серед учасників Проекту становила 273,31 випадків на 1000 суб'єктів, а найвищі показники були зафіксовані в Овруцькому районі Житомирської області і у Чернігівському районі Чернігівської області.

5. Встановлена пряма залежність поширеності тироїдної патології від віку учасників Проекту.

6. Поширеність всіх видів тироїдної патології (за винятком дифузного нетоксичного зоба) була вищою серед учасників Проекту жіночої статі.

7. Встановлено відносний ризик виникнення основних нозологічних одиниць тироїдної патології залежно від місця постійного проживання, віку на момент обстеження і статі учасників Проекту.

8. Отримані дані свідчать про необхідність регулярного комплексного обстеження стану ЩЗ всіх мешканців найбільш радіаційно забруднених внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС районів.

Подяка

Дослідження за спільним науковим Українсько-Американським Тироїдним Проектом виконано завдяки фінансовій підтримці U.S. National Cancer Institute і U.S. Department of Energy.

Автори висловлюють щирю подяку співробітникам Центру обробки даних, функції якого виконує Louise Hamilton Kyiv Data Management Center of the University of Illinois at Chicago (керівник – Звінчук О. А.), за висококваліфіковану обробку скринінгових форм.

Література

1. Shore R. E. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer // *Radiat. Res.* 1992, **131**, N 1, 98-111.
2. Jacob P., Bogdanova T. I., Buglova E. et al. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident // *Radiat. Res.* 2006, **165**, N 1, 1-8.

3. Tronko M., Kravchenko V., Fink D. et al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl Accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases // *Thyroid*. 2005, 15, N 11, 1291-1297.
4. Likhtarov I., Kovgan L., Vavilov S. et al. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 2: risk analysis // *Radiat. Res.* 2006, 166, N 2, 375-386.
5. Иванов В. К., Цыб А. Ф., Питкевич В. А. и др. Формирование когорты для длительного медицинского наблюдения и оценки радиационных рисков заболеваний щитовидной железы в рамках совместного проекта между Мемориальным фондом здоровья Сасакавы и МРНЦ РАМН // *Радиация и риск*. 1996, № 8, 93-109.
6. Коренев С. В., Цыб А. Ф., Паршков Е. М., Петрова Г. В. Клинико-эпидемиологические аспекты рака щитовидной железы у взрослых на загрязнённых радионуклидами территориях // *Мед. радиол. радиац. безопасность*. 2004, 49, № 6, 49-57.
7. Stezhko V. A., Buglova E. E., Danilova L. I. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods // *Radiat. Res.* 2004, 161, N 4, 481-492.
8. Тронько М. Д., Терещенко В. П., Пастер І. П. та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. I. Епідеміологічна характеристика процедури формування когорти та запрошення учасників проекту на перше скринінгове обстеження // *Міждун. журн. радиац. медицини*. 2005, 7, № 1-4, 116-135.
9. Тронько М. Д., Терещенко В. П., Пастер І. П. та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. II. Епідеміологічна характеристика процедури першого скринінгового обстеження учасників Проекту // *Ендокринологія*. 2009, 14, № 2, 166-187.
10. Tronko M. D., Brenner A. V., Olijnyk V. A. et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, N 11, 4344-4351.
11. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics* (6th ed). Boston: Duxbury press, 2005. 896 p.
12. Press W. H., Teukolsky S. A., Vetterling W. T., Flannery B. P. *Numerical recipes: The art of scientific computing* (3rd ed). New York: Cambridge University Press, 2007. 1235 p.
13. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 1999 рік // Академія медичних наук України; Міністерство охорони здоров'я України; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. Київ, 1999. 22 с.
14. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2000 рік // Академія медичних наук України; Міністерство охорони здоров'я України; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. Київ, 2000. 32 с.
15. Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005, 97, N 10, 724-732.
16. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). М.: Медицина, 1996. 208 с.
17. Тронько Н. Д., Богданова Т. И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. 200 с.
18. Goldman M. The Russian radiation legacy: its integrated impact and lessons // *Environ. Health Perspect.* 1997, 105, suppl. 6, 1385-1391.
19. Heidenreich W. F., Keningsberg J., Jacob P. et al. Time trends of thyroid cancer incidence in Belarus after the Chernobyl accident // *Radiat. Res.* 1999, 151, N 5, 617-625.

20. Jacob P., Keningsberg Y., Zvonova I. et al. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia // *Br. J. Cancer*. 1999, 80, N 9, 1461-1469.
21. Prysazhnyuk A. Ye., Gristchenko V. G., Zakordonets V. A. et al. Main cancer incidence regularities in cohort being exposed to radiation in childhood // *Int. J. Radiat. Med.* 2004, 6, N 1-4, 16-23.
22. Franklyn J. A., Maisonneuve P., Sheppard M. et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study // *Lancet*. 1999, 353, N 9170, 2111-2115.
23. Ashizawa K., Krupnik T., Nagataki S., Yamashita S. Transient thyrotoxicosis around Chernobyl // *Thyroid*. 1998, 8, N 6, 535-536.
24. Nagataki S., Shibata Y., Inoue S. et al. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki // *JAMA*. 1994, 272, N 5, 364-370.
25. Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident // *Acta Paediatr. (Suppl)*. 1999, 88, N 433, 23-27.
26. Ron E., Lubin J. H., Shore R. E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies // *Radiat. Res.* 1995, 141, N 3, 259-277.
27. Тепла О. В., Коваленко О. М. Аналіз впливу дозової компоненти зовнішнього опромінення на потерпілих унаслідок катастрофи на ЧАЕС, які захворіли на рак щитоподібної залози // *Український радіологічний журнал*. 2006, 14, № 2, 185-189.
28. Holm L. E. Thyroid cancer after exposure to radioactive ¹³¹I // *Acta Oncol.* 2006, 45, N 8, 1037-1040.
29. Сиваченко Т. П., Бебешко В. Г., Слагін В. В. та інші. Радіаційний ефект Чорнобиля: тиреоїдна патологія у дітей при комбінованій дії радіації та ендемічного дефіциту йоду // *Український медичний часопис*. 2003, № 1 (33), 60-64.
30. Goldsmith J. R., Grossman C. M., Morton W. E. et al. Juvenile hypothyroidism among two populations exposed to radioiodine // *Environ. Health Perspect.* 1999, 107, N 4, 303-308.
31. Ito M., Yamashita S., Ashizawa K. et al. Childhood thyroid diseases around Chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration cytology // *Thyroid*. 1995, 5, N 5, 365-368.
32. Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout // *Lancet*. 1998, 352, N 9130, 763-766.
33. Nagano J., Mabuchi K., Yoshimoto Y. et al. A case-control study in Hiroshima and Nagasaki examining non-radiation risk factors for thyroid cancer // *J. Epidemiol.* 2007, 17, N 3, 76-85.
34. Kerber R. A., Till J. E., Simon S. L. et al. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing // *JAMA*. 1993, 270, N 17, 2076-2082.
35. Hall P., Berg G., Bjelkengren G. et al. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism // *Int. J. Cancer*. 1992, 50, N 6, 886-890.
36. Ron E., Doody M. M., Becker D. V. et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism // *JAMA*. 1998, 280, N 4, 347-355.
37. Tronko M. D., Howe G. R., Bogdanova T. I. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006, 98, N 13, 897-903.
38. Zablotska L. B., Bogdanova T. I., Ron E. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000) // *Am. J. Epidemiol.* 2008, 167, N 3, 305-312.

Совместный научный Украинско-Американский Тиреоидный Проект.
III. Клинико-эпидемиологическая характеристика результатов первого
скринингового обследования участников Проекта

Н. Д. Тронько¹, И. П. Пастер¹, В. А. Олейник¹, В. М. Шпак¹, В. П. Терещенко¹,
Г. А. Замотаева¹, А. А. Деревянко¹, Л. В. Чайковская¹, Г. Н. Терехова¹,
М. Hatch², I. J. Masnyk², L. B. Zablotska³

¹ *ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ
им. В. П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев, 04114, Украина*

² *National Cancer Institute, Rockville, MD 20852, USA*

³ *Columbia University, New York, NY 10032, USA*

За период с апреля 1998 года по декабрь 2000 года в рамках выполнения совместного Украинско-Американского «Научного проекта изучения рака и других заболеваний щитовидной железы в Украине в результате аварии на Чернобыльской АЭС» прошли первое медицинское обследование 13243 участника Проекта. Было выявлено 3612 случаев основных нозологических единиц тиреоидной патологии, среди которых злокачественные новообразования щитовидной железы составляли 1,60 %, фолликулярная аденома – 0,75 %, диффузный нетоксический зоб – 81,01 %, диффузный токсический зоб – 0,22 %, нетоксический узловой зоб – 6,87 %, аутоиммунный тиреоидит – 7,28 %, послеоперационный гипотиреоз – 1,88 % и приобретенный гипотиреоз – 0,39 %. Проанализирована распространённость и определён относительный риск возникновения основных нозологических единиц тиреоидной патологии среди участников Проекта в зависимости от места постоянного проживания, возраста на момент обследования и пола.

Ключевые слова: Чернобыльская катастрофа, Украинско-Американский Тиреоидный Проект, первое скрининговое обследование, клинико-эпидемиологические результаты, тиреоидная патология.

Joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. III. Clinical and epidemiological characteristics of the results of first screening examination of study subjects

M. D. Tronko¹, I. P. Pasteur¹, V. A. Oliynyk¹, V. M. Shpak¹, V. P. Tereshchenko¹,
G. A. Zamotayeva¹, A. A. Derevyanko¹, L. V. Chaikovska¹, G. M. Terekhova¹,
M. Hatch², I. J. Masnyk², L. B. Zablotska³

¹ *State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine*

² *National Cancer Institute, Rockville, MD 20852, USA*

³ *Columbia University, New York, NY 10032, USA*

For the period April 1998 – December 2000, in the framework of implementation of the joint Ukrainian-American «Scientific protocol for the study of thyroid cancer and other thyroid diseases in Ukraine following the Chornobyl accident» 13243 participants of the Project underwent first screening examination. Among Project's participants 3612 cases of main nosological units of thyroid pathology were diagnosed; out of this number malignant thyroid neoplasms constituted 1,60 %, follicular adenoma 0,75 %, diffuse nontoxic goiter 81,01 %, diffuse nontoxic goiter 0,22 %, nontoxic nodular goiter 6,87 %, autoimmunity thyroiditis 7,28 %, post-surgical hypothyroidism 1,88 % and unspecific hypothyroidism 0,39 %. It has been analyzed the prevalence and established relative risks of development of main thyroid diseases among Project's participants depending on their place of residence, age at the time of screening and gender.

Keywords: Chornobyl catastrophe, Ukrainian-American Thyroid Project, first screening examination, clinical and epidemiological results, thyroid pathology.

(Надійшла 01.03.2010)

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕКСПРЕСІЇ СИМПОРТЕРА НАТРІЮ/ЙОДУ (NIS), РЕЦЕПТОРНИХ ТИРОЗИНКІНАЗ (EGFR, MET) ТА ОНКОГЕНІВ RET/PTC У ФОЛІКУЛЯРНИХ АДЕНОМАХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Л. Г. Воскобойник*

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

Проведено порівняльний аналіз експресії симпортера натрію/йоду (NIS), рецепторних тирозинкіназ *MET*, *EGFR* та онкогенів *RET/PTC* у 24 фолікулярних аденомах (ФА) щитовидної залози (ЩЗ). Експресію білка NIS досліджено за допомогою імуногістохімічної реакції з відповідними антитілами. Наявність онкогенів *RET/PTC* і кількісний рівень експресії мРНК рецепторних тирозинкіназ *EGFR* і *MET* визначено за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (real-time RT-PCR). В усіх випадках досліджено як пухлинну, так і позапухлинну умовно незмінену тканину (НТ) ЩЗ. Встановлено, що ФА ЩЗ характеризуються певною гетерогенністю щодо експресії і локалізації NIS. Майже у половині (54,2 %) досліджених ФА ЩЗ спостерігалось посилення експресії зазначеного білка порівняно зі зразками НТ. Серед них в 9 (37,5 %) пухлинах локалізація NIS була мембранною, а в 4 (16,7 %) – цитоплазматичною. В решті ФА (45,8 %) імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS була негативною. Індукцію онкогенів *RET/PTC* виявлено в 6 пухлинах (25,0 %). Відсоток ФА з *RET/PTC* був майже однаковим в пухлинах з чітким посиленням експресії NIS (за умов його мембранної локалізації) і в NIS-негативних ФА (33,3 % та 27,3 %, відповідно). В пухлинах, що характеризувалися цитоплазматичною локалізацією білка NIS, експресію онкогенів *RET/PTC* виявлено не було. Не встановлено взаємозв'язку між експресією NIS і мРНК генів *EGFR* і *MET* у ФА ЩЗ. Кількісний рівень експресії як *EGFR*, так і *MET* був майже рівним в усіх 3 групах ФА (мембранна реакція з антитілами до NIS, цитоплазматична реакція, негативна реакція).

Ключові слова: щитовидна залоза, фолікулярна аденома, симпортер натрію/йоду, рецепторна тирозинкіназа, онкоген *RET/PTC*.

Симпортер натрію/йоду (NIS) є інтегрованим до плазматичної мембрани тироцитів білком, що забезпечує процеси надходження до зазначених клітин йоду і виведення з них іонів натрію [1]. Відомо, що на функціональну активність NIS можуть впливати різні чинники [2]. Серед них найретельніше досліджено ефект тиротропного гормону (ТТГ) [3, 4]. Доведено, що ТТГ посилює процеси транскрипції і біосинтезу NIS, а також впливає на його стабільність і локалізацію, і як наслідок, на біологічну активність [2, 5]. Встановлено й взаємозв'язок між рівнями експресії рецептора ТТГ і NIS [6]. Крім того, існує думка про можливу кореляцію між транскрипційною активністю NIS і рецептора епітеліального фактора росту (*EGFR*), який характеризується тирозинкіназною активністю [1]. Між тим, конкретні дані про

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

взаємозв'язок чи його відсутність між експресією NIS і різних рецепторних тирозинкіназ у сучасній літературі відсутні.

Відомо, що розвиток деяких форм тироїдної патології асоційовано зі структурно-функціональними порушеннями NIS [7]. У цьому зв'язку в останні роки увагу багатьох дослідників було зосереджено на з'ясуванні можливої ролі NIS у патогенезі пухлин щитовидної залози (ЩЗ), як злоякісних, так і доброякісних. Відомо, що карциномам ЩЗ властиве гальмування процесів поглинання йоду порівняно з нормальною тироїдною тканиною [8]. На думку авторів, це обумовлено виключно зниженням рівня експресії NIS.

Відносно доброякісних новоутворень ЩЗ доведено, що гіперфункціональні токсичні фолікулярні аденоми характеризуються надекспресією NIS, який при цьому є інтегрованим до плазматичної мембрани [9-11]. В той же час, дані літератури щодо нетоксичних ФА є суперечливими. Так, частина пухлин характеризується посиленням експресії NIS-білка, однак його локалізація може бути як мембранною, так і цитоплазматичною [12, 13]. В інших ФА спостерігається зниження вмісту NIS, навіть його відсутність. Таким чином, за даними літератури, нетоксичні ФА є досить гетерогенною групою щодо експресії NIS-білка, однак причину такої різниці на сьогодні не з'ясовано.

Встановлено, що в клітинах папілярних карцином ЩЗ точкові мутації гена *BRAF* (*BRAF*^{V600E}) і онкоген *RET/PTC1* призводять до редукції рівня експресії мРНК гена NIS [14, 15]. Дані щодо кореляції між рівнем експресії NIS і наявністю інших онкогенів *RET/PTC* в сучасній літературі відсутні. Слід зазначити, що в доброякісних пухлинах ЩЗ, зокрема ФА, також може відбуватися індукція онкогенів *RET/PTC* [16, 17]. Чи впливають зазначені генетичні зміни на функціональну активність NIS? Це питання поки ще залишається відкритим.

У зв'язку із зазначеним вище, мета цієї роботи полягала у проведенні порівняльного аналізу між експресією NIS, мРНК рецепторних тирозинкіназ (*EGFR*, *MET*) і онкогенів *RET/PTC* у післячорнобильських ФА ЩЗ.

Матеріали і методи

Зразки тканин. Досліджено 24 ФА ЩЗ, що були видалені оперативним шляхом в осіб, які були дітьми чи підлітками на час аварії на ЧАЕС. Середній вік пацієнтів на момент операції становив 23±5 років, середній латентний період (тобто час, що минув між Чорнобильською катастрофою і оперативним втручанням) – 14±1 років. Діагноз «фолікулярна аденома» встановлювався згідно з класифікацією ВООЗ [18] в лабораторії морфології ендокринної системи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України» і був додатково верифікований міжнародною групою експертів-патологів [19]. Експресію білка NIS досліджено за допомогою імуногістохімічної реакції з відповідними антитілами. Наявність онкогенів *RET/PTC* і кількісний рівень експресії рецепторних тирозинкіназ *EGFR* і *MET* визначено за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (real-time RT-PCR). В усіх випадках досліджено як пухлинну, так і позапухлинну умовно незмінену тканину (НТ) ЩЗ.

Імуногістохімічний метод. Ділянки пухлинної і НТ фіксували в 10 % нейтральному формаліні, зневоднювали в етанолах і заливали в парафін. Для патоморфологічного аналізу препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином та вивчали у мікроскопах Leica, Zeiss (Німеччина). Імуногістохімічну реакцію з антитілами до NIS (BRAHMS, Італія) – первинні антитіла – проводили за непрямим імунопероксидазним методом у розведенні 1:4000 [20, 21]. В якості вторинних антитіл використано анти-кролячий імуноглобулін (ДАКО, Німеччина) за розведенням 1:100. Реакцію вважали позитивною за умов забарвлення більш ніж 30 % клітин. При аналізі результатів оцінювали локалізацію NIS – цитоплазматична чи мембранна.

Метод кількісної полімеразної реакції у реальному часі (*real-time PCR*). Екстракцію РНК проведено із заморожених зразків з реагентом TRIzol («Sigma», США) згідно з рекомендаціями виробника. Адекватність матеріалу оцінено на заморожених зрізах, що були виготовлені перед екстракцією. Реакцію зворотної транскрипції для отримання кДНК і оцінку її якості виконано за методами, що описані раніше [17].

Рівень експресії генів *MET* і *EGFR* визначали за допомогою кількісної ПЛР. Реакцію виконували на приладі «ABI PRISM 7700 Sequence Detection System» («Perkin-Elmer», Швеція). Метод виконання досліджень наведено у попередніх публікаціях [22]. Кількісний рівень експресії зазначених генів (нормалізація даних за геном *GAPDH*) визначали в умовних одиницях (у.о.) як $2^{-\Delta Ct}$ ($\Delta Ct = Ct_{ДТ} - Ct_{GAPDH}$, ДТ – досліджуваний транскрипт).

Метод виявлення онкогенів *RET/PTC* за допомогою кількісної ПЛР із зазначенням умов проведення реакції, послідовності праймерів і зондів, а також методика оцінки результатів описані раніше [23].

Статистичний аналіз отриманих даних проведений за допомогою комп'ютерної програми EXEL за χ^2 -критерієм, парним t-критерієм і критерієм Стьюдента.

Результати і їх обговорення

За результатами проведених досліджень чітка мембранна реакція (табл. 1) спостерігалася в 9 із 24 ФА (37,5 %). При цьому в 5 випадках (20,8 %) були забарвлені майже всі пухлинні клітини (мал. 1), а в 4 (16,7 %) – реакція була локальною, але розповсюдженою (мал. 2). Ще в 4 ФА (16,7 %) відмічено посилення експресії NIS, але ж за умов його цитоплазматичної локалізації (мал. 3). Решта пухлин – 11 із 24 (45,8 %) – була негативною до NIS.

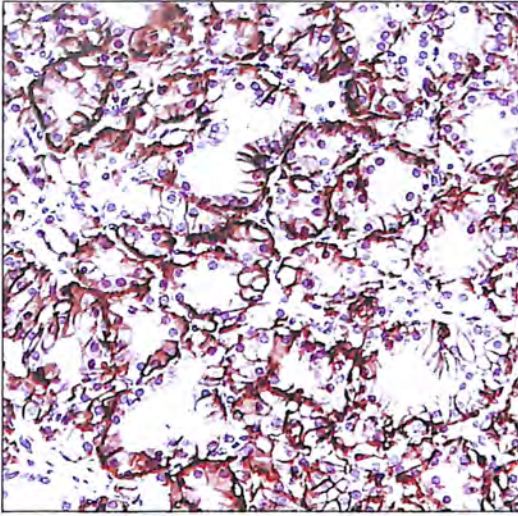
В усіх зразках НТ ми спостерігали наявність NIS-позитивних клітин, причому забарвлення було виключно мембранним. Проте слід зауважити, що реакція була гетерогенною – лише окремі тироцити чи їх невеличкі скупчення були NIS позитивними (мал. 4). Навіть в межах одного фолікула виявлялися як NIS-позитивні, так і NIS-негативні клітини.

Таблиця 1. Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS та аналіз наявності онкогенів *RET/PTC* у фолікулярних аденомах щитовидної залози

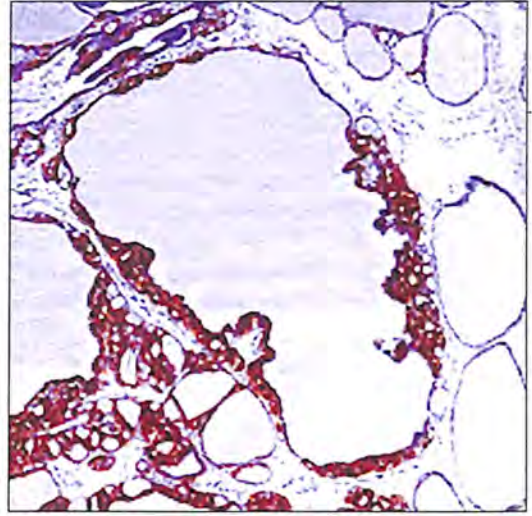
Об'єкт дослідження	Мембранна реакція		Цитоплазматична реакція		Негативна реакція	
	Кількість випадків	%	Кількість випадків	%	Кількість випадків	%
Всі ФА	9	37,5	4	16,7	11	45,8
ФА з наявністю <i>RET/PTC</i>	3/9	33,3	0/4	0	3/11	27,3

Примітка: Різниця не є статистично вірогідною за χ^2 -критерієм.

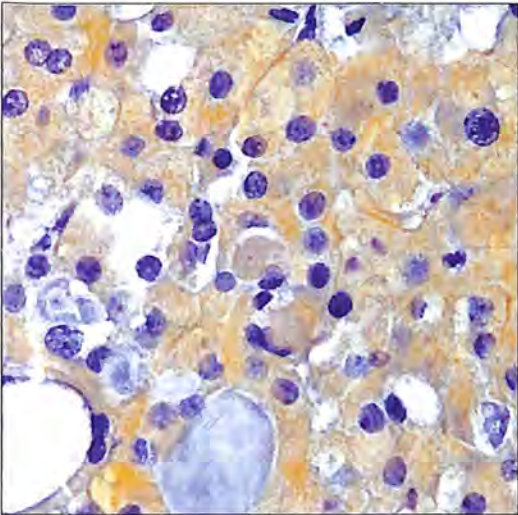
Таким чином, більш ніж половина (13 із 24 або 54,2 %) досліджених ФА ЩЗ характеризувалася чітким посиленням експресії NIS порівняно зі зразками НТ. Інші автори також відмічали в доброякісних пухлинах ЩЗ надекспресію як NIS мРНК, так і NIS-білка, порівняно з відповідно незмінною тканиною [9, 21]. Між тим, надекспресія мРНК чи білка NIS не завжди корелює з посиленням його активності. За даними літератури, транслокація NIS-білка від мембрани тироцитів до цитоплазми свідчить про втрату симпортером його функціональної активності, тобто здатності транспортувати йод [21, 24, 25]. В групі досліджених нами ФА 4 пухлини характеризувалися вираженою цитоплазматичною реакцією, що свідчило про посилення біосинтезу NIS, але ж не його активності. Аналогічні дані отримані й іншими дослідниками [1, 9, 26].



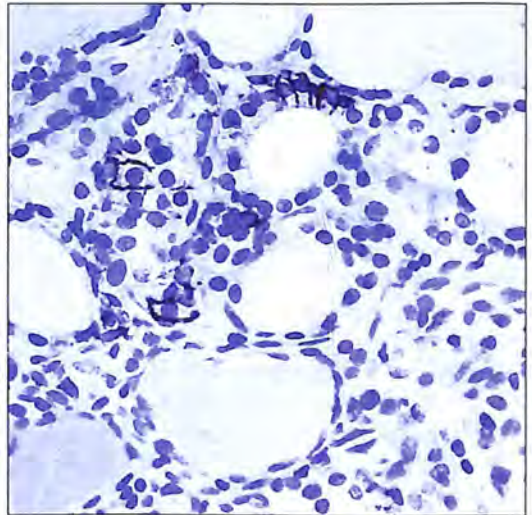
Мал. 1. Імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS у фолікулярній аденомі щитовидної залози мікрофолікулярної будови. Мембранна локалізація NIS. Забарвлені майже всі пухлинні клітини.



Мал. 2. Імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS у фолікулярній аденомі щитовидної залози нормофолікулярної будови. Мембранна локалізація NIS. Реакція локальна, але розповсюджена.



Мал. 3. Імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS у фолікулярній аденомі щитовидної залози солідної будови. Цитоплазматична локалізація NIS. Забарвлені майже всі пухлинні клітини.



Мал. 4. Імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS у позапухлинній відносно незмінній тканині щитовидної залози. Позитивна мембранна реакція спостерігається лише в окремих тироцитах.

Варто зазначити, що наші дослідження проведені на післячорнобильських пухлинах ЩЗ, тобто мав місце факт опромінення тироїдних клітин радіоактивним йодом, що, на думку деяких авторів, могло призвести до стійкого незворотного ушкодження NIS [27, 28]. Однак наші результати збігаються з даними інших дослідників (що отримані на неопромінених внаслідок аварії на ЧАЕС пацієнтах) про гетерогенність доброякісних пухлин ЩЗ щодо експресії і локалізації NIS [29, 30].

В усіх досліджених зразках НТ (24 випадки) онкогени *RET/PTC* були відсутні. Наявність онкогенів *RET/PTC* виявлено в 6 ФА (табл. 1). Встановлено, що відсоток пухлин з *RET/PTC* був майже однаковим в ФА з чітким посиленням експресії NIS (за умов його мембранної локалізації) і в NIS-негативних ФА (33,3 % і 27,3 %, відповідно). В пухлинах з цитоплазматичною імуногістохімічною реакцією наявність онкогенів *RET/PTC* виявлено не було. Однак відсутність вірогідної різниці між показниками і невелика кількість спостережень не дозволяє поки що зробити остаточний висновок з цього питання.

Протягом тривалого часу вважали, що індукція онкогенів *RET/PTC* властива лише папілярним карциномам ЩЗ. Дійсно, значна більшість публікацій, що базуються на достатній кількості спостережень, підтверджує таку думку [31, 32]. Проте були повідомлення й про наявність зазначених генетичних перебудов в доброякісних тироїдних пухлинах [16, 17, 33]. Транслокації гена *RET* із утворенням *RET/PTC*-транскриптів знайдені і за умов тироїдиту Хашимото [34].

За даними літератури, онкоген *RET/PTC1*, як і мутації гена *BRAF^{V600E}*, пригнічує транскрипцію гена NIS в клітинах папілярної карциноми ЩЗ [14, 15]. Вважають, що зазначений ефект відбувається внаслідок активації кінази MEK сигнального MAPK-каскаду [35]. У зв'язку з зазначеним, ми вважали, що експресія онкогенів *RET/PTC* повинна була б спостерігатися виключно в NIS-негативних ФА. Однак за нашими даними, надекспресію NIS-білка (за умов його мембранної локалізації) відмічено в 3 ФА, що характеризувалися індукцією онкогенів *RET/PTC*. Більш того, відсоток пухлин з перебудовами *RET/PTC* був майже однаковим в NIS-негативних ФА і в ФА з вираженою мембранною реакцією до анти-NIS-антитіл. На нашу думку, можна надати декілька пояснень щодо відсутності взаємозв'язку між експресією NIS і онкогенів *RET/PTC* в ФА ЩЗ на відміну від папілярних карцином. По-перше, можливо, що вплив *RET/PTC* на транскрипцію NIS в ракових клітинах відбувається із залученням багатьох компонентів, в тому числі і сигнального MAPK-каскаду, що відсутні чи неактивні в клітинах доброякісних новоутворень ЩЗ. На підтримку цієї думки свідчать такі дані. Було продемонстровано, що в злоякісних пухлинах ЩЗ генетичні порушення (онкогени *RET/PTC*, *TRK* і мутації *BRAF^{V600E}*), які сприятимуть активації MAPK-каскаду, посилюють експресію генів, що кодують рецепторні тирозинкінази (РТК). В той же час, в доброякісних пухлинах ЩЗ також має місце експресія онкогенів, що однак не було асоційовано з експресією інших рецепторних тирозинкіназ [36].

По-друге, існують 16 різних типів онкогенів *RET/PTC* [37, 38]. За даними літератури, найчастіше зустрічаються форми *RET/PTC1* і *RET/PTC3*, які характеризуються найбільшою мітогенною дією [39-41]. Існує припущення, що інші типи онкогенів *RET/PTC* чинять менш виражений вплив на MAPK-каскад і деякі клітинні компоненти [42, 43] й тому, можливо, що вони не спроможні брати участь у регуляції експресії NIS. Слід зазначити, що в досліджених ФА ми спостерігали експресію онкогенів *RET/PTC*, відмінних від *RET/PTC1* і *RET/PTC3*. Крім того, кількісний рівень експресії тирозинкіназної послідовності в усіх 6 ФА з експресією *RET/PTC* був вищим за відповідні показники в папілярних карциномах з перебудовами *RET/PTC1* чи *RET/PTC3* [23].

Звертає увагу, що відсутність онкогенів *RET/PTC* у ФА з посиленням експресії NIS за умов його цитоплазматичної локалізації виявилось несподіваним. В наших дослідженнях всі 4 пухлини були оксифільноклітинними за походженням [13]. За даними літератури, саме такі тироїдні пухлини найчастіше асоційовані з індукцією онкогенів *RET/PTC* [44]. У наших дослід-

женнях лише у зазначеній групі ФА онкогени *RET/PTC* були відсутні. Однак обмежена кількість спостережень не дає підстав для остаточних висновків.

Встановлено, що кількісний рівень експресії *EGFR* і *MET* у зразках НТ був майже таким самим ($0,66 \pm 0,14$ та $0,67 \pm 0,21$, відповідно) і вірогідно вищим порівняно з пухлинною тканиною (табл. 2). Аналогічні дані отримані і при парному порівнянні експресії мРНК генів *EGFR* і *MET* в ФА і відповідної НТ за парним t-тестом [22]. Не встановлено взаємозв'язку між експресією NIS і мРНК гена *EGFR* у ФА ЩЗ – кількісний рівень експресії *EGFR* був майже тотожним в усіх 3 групах ФА (мембранна реакція, цитоплазматична реакція, негативна реакція). Між тим, за даними літератури, гальмування експресії NIS чи пригнічення його функціональної активності асоційовано з активацією *EGFR* [1]. Можливо, що зазначений ефект зумовлений не безпосередньою взаємодією NIS і *EGFR*, а активацією MAPK-шляху внаслідок індукції онкогенів *RET/PTC*, та властивий лише клітинам папілярної карциноми ЩЗ [45].

Таблиця 2. Порівняльний аналіз результатів імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS та кількісного рівня експресії рецепторних тирозинкіназ *EGFR* і *MET* в фолікулярних аденомах щитовидної залози

Виявлення результату	EGFR		MET	
	Пухлинна тканина	НТ	Пухлинна тканина	НТ
Мембранна реакція, n = 9	0,24±0,19	0,74±0,40	0,13±0,19	0,87±0,43
Цитоплазматична реакція, n = 4	0,33±0,25	0,75±0,18	0,38±0,18	0,65±0,28
Негативна реакція, n = 11	0,17±0,16	0,50±0,25	0,31±0,14	0,44±0,17
Середній показник	0,24±0,18*	0,66±0,21	0,27±0,13*	0,67±0,21

Примітка: * – $P < 0,05$ порівняно з відповідною НТ за t-критерієм Стьюдента.

Відносно експресії *MET* в ФА ЩЗ доведено, що, аналогічно *EGFR*, не було виявлено вірогідної різниці між рівнями експресії мРНК гена *MET* в доброякісних пухлинах ЩЗ в залежності від показників імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS (табл. 2). Однак привертає увагу той факт, що в ФА з вираженою мембранною реакцією кількісні показники експресії мРНК гена *MET* були дещо нижчими порівняно з іншими пухлинами, але ж не вірогідно. Слід зауважити, що в папілярних карциномах ЩЗ, які на відміну від ФА, найчастіше характеризуються зниженням активності і кількості NIS-білка, спостерігається значне посилення експресії *MET*, як мРНК, так і білка [46]. Скоріше за все, таку активацію обумовлено не впливом NIS, а наявністю специфічних мутацій чи транслокацій (мутації $BRAF^{V600E}$, онкогени *RET/PTC* і *TRK*), оскільки вони, за даними літератури, виявляються в переважній більшості папілярних карцином [17, 47, 48].

Таким чином, проведений порівняльний аналіз встановив, що у фолікулярних аденомах ЩЗ відсутній взаємозв'язок між експресією білка NIS, мРНК генів, що кодують рецепторні тирозинкінази *MET*, *EGFR*, і наявністю онкогенів *RET/PTC*.

Висновки

1. Фолікулярні аденоми щитовидної залози характеризуються певною гетерогенністю щодо експресії і локалізації білка NIS у тироїдних клітинах.

2. Наявність онкогенів *RET/PTC* не впливає на експресію NIS у фолікулярних аденомах щитовидної залози.

3. Не встановлено взаємозв'язку між експресією NIS і мРНК генів *EGFR* і MET у фолікулярних аденомах щитовидної залози.

Подяка

Автор висловлює подяку співробітникам відділів ендокринології і молекулярної біології університету м. Пізи (Італія) – за можливість проведення молекулярно-біологічних досліджень (керівники: проф. А. Пінкейра і проф. Р. Елізеї) та міжнародну організацію боротьби з раком (UICC) – за надання наукового гранту для виконання молекулярно-біологічного фрагменту роботи.

Література

1. Dohan O., De la Vieja A., Paroder V. et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance // *Endocr. Rev.* 2003, **24**, N 1, 48-77.
2. Воскобойник Л. Г. Симпортер натрію/йоду (NIS): структура, функція, механізми регуляції, роль в патогенезі тироїдної патології (огляд літератури і власні дані) // *Ендокринологія.* 2008, **13**, № 2, 262-279.
3. Kogai T., Curcio F., Hyman S. et al. Induction of follicle formation in long-term cultured normal human thyroid cells treated with thyrotropin stimulates iodide uptake but not sodium/iodide symporter messenger RNA and protein expression // *J. Endocrinol.* 2000, **167**, 125-135.
4. Opitz R., Trubiroha A., Lorenz C. et al. Expression of sodium-iodide symporter mRNA in the thyroid gland: developmental expression, effects of antithyroidal compounds, and regulation by TSH // *J. Endocrinol.* 2006, **190**, N 1, 157-170.
5. Ridel C., Levy O., Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin // *J. Biol. Chem.* 2001, **276**, 21458-21463.
6. Suzuki K., Kohn L. D. Differential regulation of apical and basal iodide transporters in the thyroid by thyroglobuline // *J. Endocrinol.* 2006, **189**, N 2, 247-255.
7. Riesco-Eizaguirre G., Santisteban P. A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications // *Eur. J. Endocrinol.* 2006, **155**, N 4, 495-512.
8. Schmutzler C., Lacroix L., Russo D. et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007, **3**, 263-269.
9. Tonacchera M., Viacava P., Fanelli G. et al. The sodium-iodide symporter protein is always present at a low expression and confined to the cell membrane in non-functioning nonadenomatous nodules of toxic nodular goitre // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2004, **61**, N 1, 40-45.
10. Syrenicz A., Wolny M., Kram A. et al. Analysis of the sodium iodide symporter expression in histological slides from a nodular goiter // *Arch. Med. Res.* 2007, **38**, N 2, 219-226.
11. Scipioni A., Ferretti E., Soda G. et al. hNIS protein in thyroid: the iodine supply influences its expression and localization // *Thyroid.* 2007, **17**, N 7, 613-618.
12. Tonacchera M., Viacava P., Agretti P. et al. Benign nonfunctioning thyroid adenomas are characterized by defective targeting to cell membrane or a reduced expression of the sodium iodide symporter protein // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, **87**, 352-357.
13. Воскобойник Л. Г., Богданова Т. І., Ромей К. та ін. Експресія симпортера натрію/йоду (NIS) в післячорнобильських фолікулярних аденомах щитовидної залози // *Доповіді НАН України.* 2008, № 10, 166-169.
14. Durante C., Puxeddu E., Ferretti E. et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine Metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, **92**, N 7, 2840-2843.
15. Di Cristofaro J., Silvy M., Lanteaume A. et al. Expression of tpo mRNA in thyroid tumors: quantitative PCR analysis and correlation with alterations of ret, Braf, ras and pax8 genes // *Endocrinol. Relat. Cancer.* 2006, **13**, 485-495.

16. Elisei R., Romei C., Vorontsova T. et al. *RET/PTC* rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, **86**, N 7, 3211-3216.
17. Воскобойник Л. Г. Онкогенна активація генів *RET*, *BRAF* та *NTRK1* в доброякісних та злоякісних післячорнобильських пухлинах щитовидної залози // *Ендокринологія.* 2007, **12**, №1, 33-47.
18. 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.
19. Thomas G. A., Williams E. D., Becker D. V. et al. Thyroid tumor banks // *Science.* 2000, **289**, N 29, 2945-2948.
20. Scipioni A., Ferretti E., Soda G. et al. hNIS protein in thyroid: the iodine supply influences its expression and localization // *Thyroid.* 2007, **17**, N 7, 613-618.
21. Faggiano A., Caillou B., Lacroix L. et al. Functional characterization of human thyroid tissue with immunohistochemistry // *Thyroid.* 2007, **17**, N 3, 203-211.
22. Воскобойник Л. Г. Експресія *MET* та *EGFR* в післячорнобильських пухлинах щитовидної залози // *Ендокринологія.* 2007, **12**, № 2, 227-239.
23. Воскобойник Л. Г. Виявлення гена *RET* та онкогенів *RET/PTC* в пухлинах щитовидної залози за методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції // *Ендокринологія.* 2008, **13**, № 1, 45-57.
24. Neumann S., Schuchardt K., Reske A. et al. Lack of correlation for sodium iodide symporter mRNA and protein expression and analysis of sodium iodide symporter promoter methylation in benign cold thyroid nodules // *Thyroid.* 2004, **14**, N 2, 99-111.
25. Vadysirisack D. D., Shen D. H., Jhiang S. M. Correlation of Na⁺/I⁻ symporter expression and activity: implications of Na⁺/I⁻ symporter as an imaging reporter gene // *J. Nucl. Med.* 2006, **47**, N 1, 182-190.
26. Rhoden K. J., Cianchetta S., Stivani V. et al. Cell-based imaging of sodium iodide symporter activity with the yellow fluorescent protein variant YFP-H148Q/I152L // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2007, **292**, N 2, C814-C823.
27. Ferreira A. C., Lima L. P., Araújo R. L. et al. Rapid regulation of thyroid sodium-iodide symporter activity by thyrotrophin and iodine // *J. Endocrinol.* 2005, **184**, N 1, 69-76.
28. Nordén M. M., Larsson F., Tedelind S. et al. Down-regulation of the sodium/iodide symporter explains ¹³¹I-induced thyroid stunning // *Cancer Res.* 2007, **67**, N 15, 7512-7517.
29. Liang J. A., Chen C. P., Huang S. J. et al. A novel loss-of-function deletion in sodium/iodide symporter gene in follicular thyroid adenoma // *Cancer Lett.* 2005, **230**, N 1, 65-71.
30. Syrenicz A., Wolny M., Kram A. et al. Analysis of the sodium iodide symporter expression in histological slides from a nodular goiter // *Arch. Med. Res.* 2007, **38**, N 2, 219-226.
31. Giordano T. J., Kuick R., Thomas D. G. et al. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct *BRAF*, *RAS*, and *RET/PTC* mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis // *Oncogene.* 2005, **24**, N 44, 6646-6656.
32. Nikiforova M. N., Nikiforov Y. E. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer // *Thyroid.* 2009, **19**, N 12, 1351-1361.
33. Ishizaka Y., Kobayas H. S., Ushijima T. et al. Detection of ret *TCP/PTC* transcripts in thyroid adenomas and adenomatous goiter by an RT-PCR method // *Oncogene.* 1991, **6**, 1667-1672.
34. Rhoden K. J., Unger K., Salvatore G. et al. *RET/PTC* rearrangement in non-neoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low level recombination events with a subset of papillary carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, **91**, N 6, 2414-2423.
35. Vadysirisack D. D., Venkateswaran A., Zhang Z., Jhiang S. M. MEK signaling modulates sodium iodide symporter at multiple levels and in a paradoxical manner // *Endocrinol. Relat. Cancer.* 2007, **14**, № 2, 421-432.

36. Воскобойник Л. Г., Богданова Т. І., Тронько М. Д. Вплив онкогенів на експресію рецепторних тирозинкіназ в пухлинах щитовидної залози // Доповіді НАН України. 2009, № 6, 179-185.
37. Rhoden K. J., Johnson C., Brandao G. et al. Real-time quantitative RT-PCR identifies distinct c-RET, *RET/PTC1* and *RET/PTC3* expression patterns in papillary thyroid carcinoma // *Lab. Invest.* 2004, 84, 1557-1570.
38. Santoro M., Melillo R. M., Fusco A. *RET/PTC* activation in papillary thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* 2006, 155, 645-653.
39. Melillo R. M., Castellone M. D., Guarino V. et al. The *RET/PTC*-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells // *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 1068-1081.
40. Nakashima M., Takamura N., Namba H. et al. RET oncogene amplification in thyroid cancer: correlations with radiation-associated and high-grade malignancy // *Hum. Pathol.* 2007, 38, 621-628.
41. Cahill S., Smyth P., Finn S. P. et al. Effect of *RET/PTC1* rearrangement on transcription and post-transcriptional regulation in a papillary thyroid carcinoma model // *Mol. Cancer.* 2006, 5, 70-81.
42. Gandhi M., Medvedovic M., Stringer J. R., Nikiforov Y. E. Interphase chromosome folding determines spatial proximity of genes participating in carcinogenic *RET/PTC* rearrangements // *Oncogene.* 2006, 25, 2360-2366.
43. Castellone M. D., Falco V., Rao D. M. et al. The beta-catenine integrates multiple signals downstream from RET/papillary thyroid carcinoma leading to cell proliferation // *Cancer Res.* 2009, 69, N 5, 1867-1876.
44. Chiappetta G., Toti P., Cetta F. et al. The *RET/PTC* oncogene is frequently activated in oncocytic thyroid tumors (Hürthle cell adenomas and carcinomas), but not in oncocytic hyperplastic lesions // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 364-369.
45. Croyle M., Akeno N., Knauf J. A. et al. *RET/PTC*-induced cell growth is mediated in part by epidermal growth factor receptor (*EGFR*) activation: evidence for molecular and functional interactions between *RET* and *EGFR* // *Cancer Res.* 2008, 68, N 11, 4183-4191.
46. Mineo R., Costantino A., Frasca F. et al. Activation of the hepatocyte growth factor (HGF)-MET system in papillary thyroid cancer: biological effects of HGF in thyroid cancer cells depend on MET expression levels // *Endocrinology.* 2004, 145, N 9, 4355-4365.
47. Misholt T. J., Brehm C., Hanack J. et al. Identification of different expressed genes in papillary thyroid carcinomas with and without rearrangements of the tyrosine kinase receptors RET and/or NTRK1 // *J. Surg. Res.* 2006, 131, 15-25.
48. Riesco-Eizaguirre G., Gutiérrez-Martínez P., García-Cabezas M. A. et al. The oncogene BRAF^{V600E} is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane // *Endocrinol. Relat. Cancer.* 2006, 13, N 1, 257-269.

Сравнительний аналіз експресії симпортера натрія/йода (NIS), рецепторних тирозинкіназ (*EGFR*, *MET*) і онкогенів *RET/PTC* в фолликулярних аденомах щитовидної залози

Л. Г. Воскобойник

ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В. П. Комиссаренко АМН України», г. Київ, 04114, Україна

Проведен порівняльний аналіз експресії симпортера натрія/йода (NIS), рецепторних тирозинкіназ *MET*, *EGFR* і онкогенів *RET/PTC* в 24 фолликулярних аденомах (ФА) щитовидної залози (ЩЗ). Експресію білка NIS вивчали з допомогою імуногістохімічної реакції з відповідними антитілами. Наявність онкогенів *RET/PTC* і кількісний рівень експресії мРНК рецепторних тирозинкіназ *EGFR* і *MET* визначали з допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції

в реальном времени (real-time RT-PCR). Во всех случаях исследовано как опухолевую, так и внеопухолевую условно неизмененную ткань (НТ) ЩЖ. Показано, что ФА ЩЖ характеризуются определенной гетерогенностью в отношении экспрессии и локализации NIS. Почти в половине (54,2 %) исследованных ФА ЩЖ отмечалось усиление экспрессии указанного белка по сравнению с образцами НТ ЩЖ. При этом в 9 (37,5 %) опухолях локализация NIS была мембранной, а в 4 (16,7 %) – цитоплазматической. В остальных ФА (45,8 %) иммуногистохимическая реакция с антителами к NIS была негативной. Индукция онкогенов *RET/PTC* обнаружена в 6 опухолях (25,0 %). Доля ФА с *RET/PTC* была практически одинаковой в опухолях с выраженным усилением экспрессии NIS (при его мембранной локализации) и в NIS-негативных ФА (33,3 % и 27,3 %, соответственно). В опухолях с цитоплазматической локализацией NIS-белка экспрессия онкогенов *RET/PTC* обнаружена не была. Не установлено взаимосвязи между экспрессией NIS и мРНК генов *EGFR* и *MET* в ФА ЩЖ. Количественный уровень экспрессии как *EGFR*, так и *MET*, был практически равным во всех 3 группах ФА (мембранная реакция с антителами к NIS, цитоплазматическая реакция, негативная реакция).

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулярная аденома, симпортер натрия/йода, рецепторная тирозинкиназа, онкоген *RET/PTC*.

Comparative analysis of the expression of sodium iodide symporter (nis), tyrosine kinase receptors (*EGFR*, *MET*) and *RET/PTC* oncogenes in follicular thyroid adenomas

L. G. Voskoboynuk

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

A comparative analysis of the expression of sodium iodide symporter (NIS), mRNA tyrosine kinase receptors *MET*, *EGFR*, and oncogenes *RET/PTC* in 24 follicular thyroid adenomas (FA) was carried out. The expression of NIS protein was studied using immunohistochemical method with respective antibodies. The presence of *RET/PTC* oncogenes and the quantitative expression levels of both *EGFR* and *MET* were detected by quantitative polymerase chain reaction (real-time RT-PCR). In all cases, both tumor and normal thyroid tissues (NT) were studied. It was shown that follicular thyroid adenomas were characterized by heterogeneity with respect to expression and localization of NIS. More than in half of studied FA (54,2 %) a prominent increasing of NIS expression was observed compared to NT specimens. Among positive cases, 9 (37,5 %) tumours showed a diffuse or spotted NIS positivity of membrane, while 4 (16,7 %) showed a cytoplasmic staining. In remaining FA (45,8 %) immunohistochemical reaction with anti-NIS antibodies was negative. The induction of *RET/PTC* oncogenes was revealed in 6 tumours (25,0 %). The percentage of FA with *RET/PTC* rearrangements was equal both in tumours with increased expression of NIS (membrane localization) and NIS-negative FA (33,3 % and 27,3 %, respectively). In tumours with cytoplasmic NIS the expression of oncogene *RET/PTC* was not established. No correlation was revealed between expression of NIS and mRNA *EGFR*, and *MET* in follicular thyroid adenomas. The quantitative expression levels of both *EGFR* and *MET* were approximately equal in all 3 groups of FA (membrane positivity with anti-NIS antibodies, cytoplasmic staining, negative reaction).

Key words: thyroid, follicular adenoma, sodium iodide symporter, tyrosine kinase receptor, oncogene *RET/PTC*.

(Надійшла 4.01.2010)

ЧАСТОТА МУТАЦІЇ $BRAF^{V600E}$ У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВУ ПАТОЛОГІЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

В. В. Хазієв, С. А. Штандель*

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків, 61002, Україна

Отримано дані щодо частоти мутації $BRAF^{V600E}$ у хворих на вузлову еутироїдну патологію. Було досліджено 49 зразків тканини новоутворень щитоподібної залози (вузловий колоїдний зоб – 15, папілярний рак – 14, фолікулярний рак – 3, фолікулярна аденома – 17) на наявність мутації $BRAF^{V600E}$, що була ідентифікована тільки у 21,4 % зразків папілярного раку.

Результати вказують на строгу специфічність мутації $BRAF^{V600E}$ для папілярного раку і практично однакову її частоту у мешканців східних і північно-центральних регіонів України. Визначення мутантного $BRAF^{V600E}$ в матеріалі, що був отриманий при тонкоголкової аспіраційній біопсії чи після операції, може виявитися корисним допоміжним методом диференціальної діагностики вузлових новоутворень щитоподібної залози.

Ключові слова: щитоподібна залоза, вузловий зоб, рак щитоподібної залози, мутація $BRAF^{V600E}$.

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) відрізняється різноманітністю клінічних особливостей і численними морфологічними варіантами [1, 2].

Результати генетичних досліджень показали, що в розвитку злоякісної патології щитоподібної залози (ЩЗ) беруть участь різні онкогени. Проте найчастіше зустрічаються структурні перебудови RET/PTC і TRK , а також точкові мутації генів сімейства RAS і $BRAF$ [3, 4].

Загальна частота подібних змін є такою, що практично у 100 % випадків папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) можна очікувати наявності того або іншого онкогену (інші активовані онкогени виявляються у поодиноких спостереженнях). Встановлено, що у дорослих пацієнтів в 29-69 % випадків ПРЩЗ виявляється активуюча точкова мутація T1799A (1799 – порядковий номер нуклеотиду; літери вказують на заміну нуклеотиду тимідину на аденін) в 15 екзоні гена $BRAF$ ($BRAF^{T1799A}$). В результаті у 600-му амінокислотному залишку відповідного поліпептиду мутація призводить до заміни валіну на глютамінову кислоту ($BRAF^{V600E}$) [5-7]. Відомо, що $BRAF^{V600E}$ визначався виключно в тканині папілярної та анапластичної карцином і був відсутнім у фолікулярному, медулярному раку і доброякісних новоутвореннях ЩЗ [5, 6].

Дані про зв'язок $BRAF$ -мутації з клінічною картиною злоякісних пухлин ЩЗ носить суперечливий характер. Результати декількох досліджень показали існування взаємозв'язку мутації $BRAF^{V600E}$ з екстратироїдним розповсюдженням пухлини, стадією захворювання і метастазуванням в регіонарні лімфовузли і віддалені органи [7].

Ці дані, проте, не були підтверджені іншими науковими групами. Але було вірогідно встановлено, що частота мутації залежить від гістологічного варіанту ПРЩЗ і віку пацієнта. Крім того, виявилось, що наявність мутації

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

BRAF^{V600E} пов'язана з вірогідністю рецидиву РЩЗ навіть у пацієнтів з початковою стадією захворювання [8-12].

Не дивлячись на велику кількість наукових публікацій, що пов'язані з епідеміологією, чинниками ризику, клінічним перебігом і результатами лікування цього захворювання, багато питань, насамперед етіології, об'єктивної діагностики і патогенезу РЩЗ, до сьогодні неясні. Для їх вирішення необхідні цілеспрямовані дослідження, особливо в царині вивчення механізмів злоякісної трансформації тироцитів. Знання молекулярних основ розвитку новоутворень ЩЗ розширить наше уявлення про канцерогенез і дозволить оптимізувати тактику і стратегію лікування.

В східних регіонах України дослідження асоціації мутації гена *BRAF*^{V600E} і вузлових новоутворень ЩЗ, у тому числі і РЩЖ, не проводилися, хоча було б цікаво визначити її наявність, специфічність і частоту у новоутвореннях ЩЗ саме в регіонах України, які не зазнали впливу аварії на Чорнобильській АЕС. Відомі роботи з визначення мутації гена *BRAF*^{V600E} у післячорнобильських пухлинах [13]. Згідно з цими дослідженнями, частота мутації гена *BRAF*^{V600E} притаманна 24,0 % зразків ПРЩЗ. Порівняння частоти мутації гена *BRAF*^{V600E} в популяціях України, що піддавалися дії аварії на Чорнобильській АЕС і не мали впливу іонізуючого випромінювання могло би визначити не лише можливий рівень цієї мутації в різних популяціях країни, але і рівень можливого впливу наслідків аварії на Чорнобильській АЕС на частоту виникнення мутації гена *BRAF*^{V600E}.

Метою роботи було визначення частоти соматичної мутації *BRAF*^{V600E} в зразках тканини ЩЗ з різними варіантами доброякісних і злоякісних новоутворень в харківській популяції.

Матеріали і методи

Для патоморфологічного визначення особливостей вузлової патології ЩЗ і підготовки матеріалу для подальшого молекулярно-генетичного дослідження використано операційний матеріал 49 хворих (мешканці Харківської області), що були прооперовані у хірургічному відділенні клініки ДУ ШЕП (багатовузловий колоїдний зоб – 15 хворих, папілярний РЩЗ – 14 хворих, фолікулярний РЩЗ – 3 хворих, аденоми ЩЗ – 17 хворих). При морфологічному аналізі тироїдної патології одержаний матеріал було класифіковано відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації (ВООЗ, 2004). Хворі на РЩЗ відбиралися за критеріями: жінки віком 20-40 років, відсутність іншої злоякісної патології і підвищеного рівня антитіл до тиропероксидази, еутироїдний стан, стадія онкопроцесу T₁₋₂N₀M₀.

Для аналізу мутації *BRAF*^{V600E} використовували 100 ng загальної геномної ДНК, виділеної з тканини ЩЗ за допомогою набору «ДНК-СОРБ-В» (Москва, Російська Федерація). Для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) 15 екзону гена *BRAF* застосовували наступні праймери: прямий – TCATAATGCTTGCTCTGATAGGA і зворотний – GGCCAAAAATTTAATCAGTGGA. Ампліфікація 15 екзону *BRAF*-гена проводилася у 25- μ L суміші, що містила 10 mM Tris-HCL, 50 mM KCL, 1,5 mM MgCL₂ (pH 8,3), 0,2 mM dNTP, 8 pmol праймерів і 1 U Taq DNA полімерази (фірма «Сібэнзим», Російська Федерація). Ампліфікація проводилася в наступних умовах: первинна денатурація 5 хв при 94 °C, наступні етапи – 94 °C 30 с, 60 °C 30 с, 72 °C 60 с (40 циклів) і 1 цикл 72 °C 5 хв. ПЛР-продукт, що було отримано, містив 224 пари основ (п.о.). Ідентифікація поліморфізму *BRAF*^{V600E} проводилася за допомогою рестриктного аналізу. Використовувалася TspRI-рестриктаза («New England Biolabs», Велика Британія). П'ять μ L ПЛР-транскрипта інкубували з 10 U/ μ L TspRI-рестриктази при 65 °C 16 год. В результаті рестрикції мутантний алель складався з фрагментів довжиною 212 п.о., а нормальний – з фрагментів 125 п.о., 87 п.о. і 12 п.о. [14].

Результати і їх обговорення

Серед всіх 49 досліджених зразків новоутворень ЩЗ соматична мутація *BRAF*^{V600E} була ідентифікована тільки в 21,4 % зразків ПРЦЖ (таблиця). Зразки вузлового колоїдного зоба, фолікулярних аденом ЩЗ, фолікулярного РЩЖ були негативними на мутацію, що визначалася.

Таблиця. Наявність мутації *BRAF*^{V600E} у хворих з доброякісними і злоякісними новоутвореннями ЩЗ

Патоморфологічний варіант вузлової патології ЩЗ	Загальна кількість хворих	Наявність мутації <i>BRAF</i> ^{V600E}	
		абс. ч.	%
Вуловий колоїдний зоб	15	0	0,00
Папілярний рак ЩЗ	14	3	21,43
Фолікулярний рак ЩЗ	3	0	0,00
Фолікулярна аденома ЩЗ	17	0	0,00

Отримані дані дозволяють розглядати мутацію гена *BRAF* як ранню молекулярну подію канцерогенезу ПРЦЗ і відповідають вже опублікованим раніше результатам щодо вивчення мутації *BRAF*^{V600E} при різних злоякісних новоутвореннях ЩЗ, що становить 24,6-69,0 % усіх випадків ПРЦЗ [13, 15, 16]. Отримані дані частоти мутації гена *BRAF*^{V600E} серед хворих на ПРЦЗ у мешканців Харківської популяції (21,4 %) практично не відрізняються ($\chi^2=0,045$, $P=0,831$) від отриманої частоти цієї мутації в післячорнобильських пухлинах (24,0 %) [13]. Це свідчить про майже однакову частоту виникнення мутації гена *BRAF*^{V600E} в популяціях східної і північно-центральної України та очевидно несуттєвий вплив наслідків аварії на Чорнобильський АЕС на частоту цієї мутації.

Дані літератури свідчать, що частота *BRAF*^{V600E} збільшується з віком хворих. Так, у підгрупі 41-50 років вищезгадана мутація виявлена в більшості спостережень (76,5 %) [10].

В той же час отримані результати підтверджують висновки про те, що ця молекулярна подія не є переважаючою для ПРЦЗ у групі хворих віком від 20 до 40 років [8, 9]. Взаємозв'язок трансверсії з віком хворих дозволяє вважати її найбільш характерним генетичним порушенням в папілярній тироїдній карциномі у дорослих. При цьому слід відмітити, що у всіх міжнародних класифікаціях старший вік пацієнта на момент встановлення діагнозу зафіксований як чинник, що погіршує прогноз РЩЗ.

Висновок

Отримані дані дозволяють розглядати мутацію *BRAF*^{V600E} як ознаку, що властива виключно папілярному РЩЗ. Частота цієї мутації у мешканців східних регіонів України не відрізняється від такої у популяціях північно-центральної України, що найбільше постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. Представлені результати дослідження мають безпосереднє практичне значення. Зважаючи на наявність *BRAF*^{V600E} у ПРЦЗ і її строгу специфічність стосовно до даного типу тироїдної патології, визначення мутованого *BRAF*^{V600E} в матеріалі, що отриманий при тонкоголковій аспіраційній біопсії чи внаслідок оперативного втручання, може виявитися корисним допоміжним методом диференціальної діагностики вулових новоутворень ЩЗ.

Література

1. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2006. 368 с.

2. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors, 6th ed. H. Sobin, Ch. Witteking (eds.). New York: Wiley-Liss, 2002. 208 p.
3. Davies H., Bignell G., Cox C. et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer // *Nature*. 2002, 417, N 6892, 949-954.
4. Cohen Y., Xing M., Mambo E. et al. Alternative mutations of *BRAF*, *RET* and *NTRK1* are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer // *Oncogene*. 2004, 23, 7436-7440.
5. Kopczyńska E., Junik R., Tyrakowski T. *BRAF* gene mutation in thyroid cancer // *Pol. Merkur Lekarski*. 2006, 20, N 116, 210-213.
6. Namba H., Nakashima M., Hayashi T. et al. Clinical implication of hot spot *BRAF* mutation, V599E, in papillary thyroid cancers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 4393-4397.
7. Xing M., Westra W. H., Tufano R. P. et al. *BRAF* mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, N 12, 6373-6379.
8. Puxeddu E., Moretti S., Elisei R., Santeusano F. *BRAF* (V599E) mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 2414-2420.
9. Powell N., Jeremiah S., Morishita M. et al. Frequency of *BRAF* T1796A mutation in papillary thyroid carcinoma relates to age of patient at diagnosis and not to radiation exposure // *J. Pathol.* 2005, 205, N 5, 558-564.
10. Trovisco V., Soares P., Preto A. et al. Type and prevalence of *BRAF* mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness // *Virchows Arch.* 2005, 446, N 6, 589-595.
11. Trovisco V., Soares P., Soares R. et al. A new *BRAF* gene mutation detected in a case of a solid variant of papillary thyroid carcinoma // *Hum. Pathol.* 2005, 36, N 6, 694-697.
12. Sedliarou I., Saenko V., Lantsov D. et al. The *BRAF*T1799A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma // *Int. J. Oncol.* 2004, 25, N 6, 1729-1735.
13. Воскобойник Л. Г. Онкогенна активація генів *RET*, *BRAF* та *NTRK1* в доброякісних і злоякісних післячорнобильських пухлинах щитовидної залози // *Ендокринологія*. 2007, 12, № 1, 33-47.
14. Salvatore G., Giannini R., Faviana P. et al. Analysis of *BRAF* point mutation and *RET/PTC* rearrangement refines the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 89, 5175-5180.
15. Fagin J. A. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics – role of *RET/PTC* and *BRAF* in tumor initiation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 4264-4266.
16. Kimura E. T., Nikiforova M. N., Zhu Z. et al. High prevalence of *BRAF* mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the *RET/PTC-RASBRAF* signaling pathway in papillary thyroid carcinoma // *Cancer. Res.* 2003, 63, 1454-1457.

Частота мутації *BRAF*^{V600E} у больних с узлової патологією щитовидної залози

В. В. Хазиев, С. А. Штандель

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

Получены данные относительно частоты мутації *BRAF*^{V600E} у больних с узлової тиреоидної патологією. 49 образцов ткани новообразований щитовидной железы (узловой коллоидный зоб – 15, папиллярный рак – 14, фолликулярные аденомы – 17) было исследовано на наличие мутації *BRAF*^{V600E}, которая была идентифицирована только в 21,4 % образцов папиллярного рака.

Результаты указывают на строгую специфичность мутации $BRAF^{V600E}$ для папиллярного рака и примерно одинаковую ее частоту для жителей восточных и северо-центральных регионов Украины. Определение мутированного $BRAF^{V600E}$ в материале, полученном при тонкоигольной аспирационной биопсии, или в результате операции, может оказаться полезным вспомогательным методом дифференциальной диагностики узловых новообразований щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, узловой зоб, рак щитовидной железы, мутация $BRAF^{V600E}$.

Frequency of $BRAF^{V600E}$ mutation at the patients with nodular thyroid pathology

V. V. Khaziev, S. A. Shtandel

State Institution «Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kharkiv, 61002, Ukraine

Data in relation to frequency of $BRAF^{V600E}$ mutation among patients with nodular euthyroid pathology are presented. 49 samples of thyroid (nodular colloid goitre: 15, papillary cancer: 14, follicular adenomas: 17) were investigated for the presence of $BRAF^{V600E}$ mutation, which was identified in 21, 4 % of samples of papillary cancer only.

Results pointed to a strict specificity of $BRAF^{V600E}$ mutation for papillary cancer and its identical frequency for inhabitants of east and central Ukraine regions. Determination of $BRAF^{T1799A}$ mutation in material both at fine-needle aspiration biopsy and at final histological study may represent a useful auxiliary method of differential diagnosis for nodular thyroid neoplasms.

Keywords: thyroid, nodular goitre, thyroid cancer, $BRAF^{V600E}$ mutation.

(Надійшла 22.02.2010)

В-, Н- ТА L-КАТЕПСИНОПОДІБНА АКТИВНІСТЬ У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ З ЕУТИРОЇДНИМ ВУЗЛОВИМ ЗОБОМ І ХВОРОБОЮ ГРЕЙВСА

О. В. Калініченко, Т. М. Мишуніна*

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

Результати визначення катепсиноподібної активності у плазмі крові хворих з еутироїдним вузловим зобом, хворобою Грейвса та змішаним токсичним зобом свідчать про переважне її збільшення, при цьому за умов вузлового еутироїдного зоба чи хвороби Грейвса середньої тяжкості у крові пацієнтів переважало збільшення В-катепсиноподібної активності, тоді як у разі тяжкої форми хвороби Грейвса чи багатовузлового зоба – L-катепсиноподібної. В осіб з хворобою Грейвса спостерігали позитивну залежність між рівнем В-катепсиноподібної активності у плазмі крові і величиною збільшення об'єму залози, а у пацієнтів зі змішаним токсичним зобом – суттєву відмінність характеру змін В- і L-катепсиноподібної активності в залежності від фолікулярної будови тканини щитоподібної залози. Неоднакове за рівнем підвищення секреції катепсинів В, Н і L у кров, певно, відображає різний ступінь їх активації у тироцитах за умов тих патологічних порушень у залозі, які призводять до виникнення зоба.

Ключові слова: катепсини В, Н, L, плазма крові, еутироїдний вузловий зоб, хвороба Грейвса, змішаний токсичний зоб.

Ферменти, що входять до родини лізосомальних катепсинів, різняться за будовою активних центрів і за своїми каталітичними характеристиками. Вони мають рН-оптимум у кислій зоні, проте спроможні функціонувати і при нейтральних значеннях рН поза лізосомами, хоча і зі зменшеною ефективністю [1]. Серед цих лізосомальних ферментів значну увагу приділяють цистеїновим катепсинам, деякі з яких, крім функціонування у загальному кругообороті клітинних білків, мають і специфічніші функції – беруть участь у презентації антигенів, прогресії клітинного циклу і диференціюванні клітин, у регуляції епідермального гомеостазу, здійснюють частковий протеоліз деяких ферментів, регулюючи, таким чином, їх активність, задіяні у біосинтезі і секреції ряду гормонів тощо [2-4]. Накопичується все більше даних, які свідчать, що цистеїнові катепсини виконують важливі функції і за межами лізосом, наприклад, вони спроможні (у разі секреції у позаклітинний простір) руйнувати позаклітинний матрикс чи (у разі вивільнення у цитозоль) ініціювати апоптоз [5, 6].

Цистеїнові катепсини локалізуються і в лізосомах лейкоцитів, проте поза ними при рН вищому за 7 швидко інактивуються. Зазначені протеази при надходженні у кров з тканин з'єднуються з білками-інгібіторами, зокрема з α_2 -макроглобуліном. Останній, маючи широку специфічність, після взаємодії з активним центром ферментів залишає його вільним [3]. У результаті катепсини у з'єднаному з α_2 -макроглобуліном стані реагують з низькомоле-

*Адреса для листування (Correspondence): e-mail: mishunina@list.ru

кулярними субстратами, що дозволяє визначати їх активність у плазмі крові за масивного виходу ферментів з тканин при виражених гострих запальних, некротичних чи деструктивних процесах [7].

Встановлено, що активація лізосомального шляху регуляції метаболізму в клітинах є суттєвим для окремих ланок патогенезу багатьох захворювань: ішемії, нейродегенеративних процесів, токсичних уражень печінки, силікозу, подагри, атеросклерозу, артеріальної гіпертонії, діабету, злоякісної трансформації тощо [3, 4]. Ряд авторів на основі дослідження активності цистеїнових катепсинів у плазмі крові хворих вважає, що визначення її може слугувати додатковим критерієм при диференціальній діагностиці захворювання, визначенні тяжкості та напрямку протікання патологічного процесу, ефективності і прогнозу наслідків терапії тощо [7-12].

Щодо змін активності цистеїнових катепсинів у крові хворих з патологією щитоподібної залози, то такі роботи поодинокі і проведені лише двома групами дослідників. Одна з них вивчала загальну активність цистеїнових катепсинів у сироватці крові [13], інша – активність окремих катепсинів (В, Н та L) у плазмі крові хворих з деякими тироїдними захворюваннями [12, 14]. В той же час, інтерес до дослідження активності цистеїнових катепсинів В, Н і L при патології щитоподібної залози зумовлений, крім вищенаведеного, також тим, що вони беруть безпосередню участь у процесингу тироглобуліну [15], рівень якого, як відомо, може змінюватися при захворюваннях щитоподібної залози. Так, встановлено, що для еутироїдного багатовузлового зоба характерним є накопичення у залозі надлишку тироглобуліну; механізм, що призводить до такого накопичення, невідомий [16]. З іншого боку, припускають, що значне (у 7,4 рази !?) зростання концентрації тиротропного гормону у крові хворих з карциномами щитоподібної залози є наслідком підвищеної активності катепсину L [12], який бере участь у деградації тироглобуліну на усіх її етапах: солюбілізації білка (разом з катепсином В), вивільнення T_3 (разом з катепсином К) і T_4 (разом з катепсином В), етапі повної деградації (разом з іншими катепсинами, зокрема катепсином Н) [15]. Крім того, дослідженнями останніх років доведено, що існуючий синергізм між варіантами амінокислот у молекулі тироглобуліну і специфічними послідовностями HLA-DR3 (який є ключовим у патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози) відображає біохімічну взаємодію між HLA-DR3 і пептидами тироглобуліну. У зв'язку з цим постулюють важливу участь катепсинів В, D, і L у процесингу антигену і розвитку аутоімунних змін у щитоподібній залозі [17].

Метою роботи було визначення активності катепсинів В, Н і L у плазмі крові хворих з еутироїдним вузловим зобом, хворобою Грейвса і змішаним токсичним зобом. Так як властивості цистеїнових катепсинів, що знаходяться у крові, неможливо порівняти з властивостями очищених катепсинів з тканин, ми будемо говорити про «Н-, В- і L-катепсиноподібну активність».

Матеріали і методи

На проведення досліджень був отриманий дозвіл від Комітету з біоетики Інституту. Хворі, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні Інституту, були поінформовані щодо мети дослідження і дали згоду на використання їх крові для дослідницьких цілей.

Ферментативна активність визначена у 58 зразках плазми крові, які були отримані від хворих з еутироїдним вузловим зобом, хворобою Грейвса і змішаним токсичним зобом. Вік пацієнтів зазначених груп становив $48,6 \pm 2,8$, $39,1 \pm 2,9$ і $52,5 \pm 4,8$ років, відповідно; серед них – 46 жінок і 12 чоловіків. Групою порівняння були 12 зразків крові практично здорових добровольців ($44,8 \pm 3,0$ років, 9 жінок і 3 чоловіків). Кров відбирали з ліктьової вени пацієнтів до оперативного втручання, натще, у пробірки, що містили 100 мкл насиченого розчину ЕДТА; плазму крові отримували

загальноприйнятим способом. До визначення ферментативної активності плазму зберігали у низькотемпературній шафі при температурі мінус 20 °С.

В-, Н- і L-катепсиноподібну активність визначали відповідно до принципів, що викладені у роботі А. Barret і Н. Kirschke [18], використовуючи субстрати N₂-бензол-D, L-аргінін-4-нітроанлід, L-лейцин-4-нітроанлід і азоказеїн (6 % розчин якого попередньо був денатурований 6 М сечовиною), відповідно. В- і Н-катепсиноподібну активність виражали у мкмоль паранітроанліну, який відщепився від субстрату, а L-катепсиноподібну – в умовних одиницях абсорбції низькомолекулярних пептидів (які не осаджуються ТХО), що утворилися за 1 год інкубації, на 1 мл плазми крові.

При аналізі отриманих даних враховували деякі характеристики клінічних діагнозів, а також висновки патолога щодо результатів дослідження післяопераційного матеріалу (тканина видаленої щитоподібної залози). Одержані дані опрацьовані статистично з використанням критерію t Стьюдента і непараметричного критерію U Вількоксона-Мана-Уїтні і подані в таблицях у вигляді M±m. Критичний рівень значимості приймали за 0,05.

Результати та їх обговорення

Н-катепсиноподібна активність у плазмі крові хворих усіх досліджених груп була вищою, ніж у плазмі крові здорових осіб (табл. 1, 2). Ступінь її підвищення суттєво не залежав від діагнозу, клінічних особливостей захворювання чи патогістологічних характеристик видаленої тканини щитоподібної залози. Відмічено лише, що зростання ферментативної активності у крові хворих з еутироїдним вузловим зобом було найменшим у разі гетерофолікулярної будови зобнозміненої тканини залози (табл. 1), а у пацієнтів із хворобою Грейвса підвищення ферментативної активності в крові осіб з перевищенням об'єму залози понад вікову норму у діапазоні 200-300 % було удвічі суттєвішим, ніж у пацієнтів, у яких цей показник був вищим за 300 % (табл. 2).

Таблиця 1. В-, Н- і L-катепсиноподібна активність у плазмі крові хворих з еутироїдним вузловим зобом

Характеристика груп	Катепсиноподібна активність					
	В-		Н-		L-	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Практично здорові особи	11	18,4±2,8	10	29,0±5,4	12	0,71±0,12
Хворі з еутироїдним вузловим зобом, у т.ч.:	25	36,2±4,2*	26	72,2±7,2*	21	1,28±0,11*
вузловим	6	45,4±8,1*	7	66,3±14,8*	5	0,97±0,26
багатовузловим	19	33,3±4,9*	19	77,4±8,4*	16	1,38±0,12*
при перевищенні об'єму залози понад вікову норму: до 100 %	8	46,8±6,8*	9	75,3±15,4*	6	1,50±0,17*
101-200 %	7	32,6±9,4	8	72,3±12,2*	6	1,03±0,29
201-300 %	4	23,7±6,1	4	90,5±18,8*	4	1,37±0,16*
більш ніж 300 %	6	32,3±8,2	6	56,0±12,9*	5	1,24±0,24
при мікрофолікулярній будові тканини залози	9	34,9±7,4*	9	88,7±9,4*	7	1,35±0,16*
при макрофолікулярній будові тканини залози	9	33,0±6,2*	10	71,8±14,0*	7	1,14±0,18
при гетерофолікулярній будові тканини залози	7	42,1±9,3*	7	51,7±10,1a	7	1,34±0,26*

Примітки. В табл. 1 та 2: * – різниця у порівнянні з ферментативною активністю у плазмі крові здорових добровольців вірогідна (P<0,05); а – різниця у порівнянні з ферментативною активністю у плазмі крові хворих з попередньої групи вірогідна (P<0,05).

Таблиця 2. В-, Н- і L-катепсиноподібна активність у плазмі крові хворих з хворобою Грейвса та змішаним токсичним зобом

Характеристика груп	Катепсиноподібна активність					
	В-		Н-		L-	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
Практично здорові особи	11	18,4±2,8	10	29,0±5,4	12	0,71±0,12
Хворі з хворобою Грейвса, у т.ч.:	18	27,4±3,7	21	76,9±8,4*	20	1,18±0,14*
середньої тяжкості	7	38,6±6,5*	8	62,0±10,5*	7	1,05±0,25
тяжкої форми	11	20,3±3,2a	13	86,1±11,6*	13	1,25±0,17*
при перевищенні об'єму залози понад вікову норму: до 100 %	5	20,9±6,0	6	72,5±16,2*	6	1,18±0,18*
101-200 %	4	25,5±6,9	5	61,6±7,0*	5	1,03±0,29
201-300 %	7	31,1±7,9	7	100,0±17,7*	6	1,68±0,23*
більш ніж 300 %	2	34,4±0,0*	3	57,3±4,6*a	3	0,42±0,14a
при мікрофолікулярній будові тканини залози	5	29,2±11,3	5	86,8±12,6*	5	1,13±0,30
при макрофолікулярній будові тканини залози	7	30,3±4,7*	8	67,9±12,0*	7	0,98±0,27
при гетерофолікулярній будові тканини залози	6	22,5±4,5	8	79,8±17,7*	8	1,39±0,19*
Хворі зі змішаним токсичним зобом, у т.ч.:	11	31,8±4,8*	11	64,4±6,9*	10	0,78±0,20
середньої тяжкості	5	33,1±2,6*	5	71,2±6,6*	5	0,93±0,36
тяжкої форми	6	30,9±8,1	6	58,7±9,5*	5	0,66±0,10
при мікрофолікулярній будові тканини залози	4	22,3±5,1	4	45,0±7,9	3	0,67±0,31
при макрофолікулярній будові тканини залози	3	32,2±2,2*	3	64,0±10,0*	3	1,66±0,16*
при гетерофолікулярній будові тканини залози	4	41,0±9,4*	4	80,0±8,9*	4	0,45±0,18a

В-катепсиноподібна активність у крові пацієнтів з еутироїдним вузловим зобом також була вищою, ніж у плазмі крові здорових осіб (табл. 1). При цьому відмічено дещо значніше підвищення ферментативної активності у плазмі крові хворих із вузловим зобом у порівнянні зі зростанням В-катепсиноподібної активності у крові хворих із багатовузловим зобом (на 146 % і 81 %, відповідно). До певної міри це співпадало з тим, що найвищу величину В-катепсиноподібної активності зареєстровано у крові пацієнтів, у яких спостерігали (при ультразвуковому дослідженні) найменше перевищення об'єму цитоподібної залози щодо вікової норми. В той же час, закономірно зв'язку між об'ємом залози і В-катепсиноподібною активністю у плазмі крові цих хворих не виявлено.

L-катепсиноподібна активність, навпаки, виявилася підвищеною лише у плазмі крові пацієнтів із багатовузловим еутироїдним зобом (табл. 1), залежності величини ферментативної активності від об'єму залози також не встановлено. В- і L-катепсиноподібна активність у плазмі крові хворих з еутироїдним вузловим зобом не залежала від фолікулярної будови зобозміненої тканини, наявності склеротичних змін чи колоїдних кіст у залозі, але L-катепсиноподібна активність залишалася незмінною у плазмі крові 4 хворих, у

щитоподібній залозі яких були виявлені некротичні зміни ($0,91 \pm 0,29$ мкмоль паранітроаніліну/год/мл).

У плазмі крові пацієнтів з хворобою Грейвса В-катепсиноподібна активність була збільшеною лише у пацієнтів із перебігом хвороби середньої тяжкості (табл. 2). В той же час, спостерігали певну пряму залежність ферментативної активності у плазмі крові від збільшення об'єму залози: у пацієнтів, у яких об'єм залози був збільшеним на 100-200 % понад вікову норму, вона підвищувалась незначно, тоді як у хворих із суттєвим перевищенням об'єму залози спостерігали підвищену ферментативну активність. Позитивна кореляція між цими показниками виявилася статистично значущою, проте слабкою ($\rho = 0,38$, $P < 0,05$).

У разі значного збільшення об'єму залози хворих із хворобою Грейвса L-катепсиноподібна активність у плазмі крові пацієнтів виявилася зниженою, а закономірніше її підвищення зафіксовано при тяжкій формі хвороби (табл. 2). Величина В- та L-катепсиноподібної активності у плазмі крові хворих із хворобою Грейвса не залежала від таких характеристик тканини дифузного токсичного зоба як фолікулярна структура, вираженість гіперпластичного процесу, наявність хронічного тироїдиту, оксифільноклітинних чи склеротичних змін.

Зазначимо, що на зміни В-, Н- і L-катепсиноподібної активності у крові хворих з еутироїдним вузловим зобом та Н- і L-катепсиноподібної активності у плазмі крові пацієнтів із хворобою Грейвса не впливала наявність у них супутніх соматичних захворювань (переважно хвороби серця), тоді як В-катепсиноподібна активність у плазмі крові останніх у разі наявності супутніх недуг була на рівні здорових, а у пацієнтів без супутніх захворювань – підвищеною у 1,6 разів ($18,4 \pm 4,3$ мкмоль паранітроаніліну/год/мл і $30,0 \pm 4,5$ мкмоль паранітроаніліну/год/мл, $P < 0,05$). Це відповідає тому, що В-катепсиноподібна активність у крові хворих з тяжкою формою хвороби Грейвса не відрізнялася від рівня у здорових (див. табл. 2), а саме у таких хворих, як відомо, частіше спостерігаються порушення серцево-судинної системи, які пов'язані з тиротоксикозом.

У хворих зі змішаним токсичним зобом збільшення В-катепсиноподібної активності у плазмі крові не залежало від тяжкості перебігу хвороби (табл. 2) і величини об'єму залози (не показано). В той же час, для змін В-катепсиноподібної активності у крові таких пацієнтів мали значення особливості фолікулярної будови тканини залози: при мікрофолікулярній будові вона не відрізнялася від рівня, який був встановлений для здорових осіб, тоді як при макро- чи гетерофолікулярній будові тканини залози ферментативна активність була суттєво підвищеною (на 75 і 123 %, відповідно). Встановлена також різниця у характері змін L-катепсиноподібної активності в залежності від фолікулярної будови тканини: при макрофолікулярній ферментативна активність була збільшеною у 2,2 рази, при мікрофолікулярній – відповідала рівню у здорових осіб, при гетерофолікулярній – була дещо нижчою, ніж в останніх (табл. 2).

Таким чином, проведені дослідження свідчать про переважне збільшення катепсиноподібної активності у плазмі крові хворих із еутироїдним вузловим зобом, дифузним токсичним зобом і змішаним токсичним зобом. В той же час виявлені певні відмінності змін В-, Н- і L-катепсиноподібної активності в залежності від діагнозу, тяжкості перебігу хвороби і гістологічних особливостей будови зобозміненої тканини залози. Аналізуючи їх, слід насамперед зазначити однакове за ступенем підвищення Н-катепсиноподібної активності у плазмі крові хворих із зазначеними захворюваннями, яке суттєво не залежало від характеру і тяжкості патологічного процесу, розміру щитоподібної залози і фолікулярної будови її тканини, а також патогістоло-

гічних змін у залозі. У літературі існує думка про те, що зміни Н-катепсиноподібної активності у крові є маркером (за патології, що супроводжується тканинним ростом) особливого стану організму, який пов'язаний з реорганізацією метаболічних циклів [19]. Отже, підвищення секреції катепсину Н у кров пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози можна вважати неспецифічним.

Відомо, що для багатовузлового еутироїдного зоба характерно накопичення у щитоподібній залозі надлишку тироглобуліну з відносно низьким вмістом йоду і тироїдних гормонів, що пов'язано, як вважають, з порушенням процесів йодування і конденсації тироглобуліну з наступним зниженням утворення гормонів [16]. Зважаючи на це, можна допустити, що збільшення В-катепсиноподібної активності у крові хворих на вузловий зоб до певної міри відображає компенсаторний механізм активації вивільнення з такого тироглобуліну тироїдних гормонів для досягнення еутироїдного стану. У пацієнтів з багатовузловим зобом підвищення В-катепсиноподібної активності було меншим, але сполучалося зі зростанням L-катепсиноподібної активності.

У пацієнтів з хворобою Грейвса, щитоподібна залоза яких знаходиться у стані гіперстимуляції, рівень тироглобуліну залишається на рівні, що відповідає здоровій залозі [16]. Проте характер змін В- та L-катепсиноподібної активності у крові хворих з різним за тяжкістю характером перебігу хвороби Грейвса до певної міри був подібним до описаного вище для вузлового і багатовузлового еутироїдного зоба, а саме: підвищення В-катепсиноподібної активності у крові пацієнтів з хворобою Грейвса середньої тяжкості проявлялося при незмінній величині L-катепсиноподібної, тоді як у хворих на тяжку форму хвороби на тлі незміненої В-катепсиноподібної активності мало місце суттєвіше збільшення L-катепсиноподібної (див. табл. 2). Отже, за умов вузлового зоба чи хвороби Грейвса середньої тяжкості у крові пацієнтів переважало збільшення В-катепсиноподібної активності, тоді як у разі тяжкої форми хвороби Грейвса чи багатовузлового зоба – L-катепсиноподібної. Саме L-катепсин є однією з найактивніших цистеїнових протеїназ, його активність становить значну частину лізосомної цистеїнової протеолітичної активності в клітинах [20], а у щитоподібній залозі саме цей фермент бере участь в усіх етапах деградації тироглобуліну – від сольобілізації до повного розпаду [15]. Таким чином, підвищене вивільнення тироїдних гормонів з молекули тироглобуліну у хворих з еутироїдним вузловим чи дифузним токсичним зобом обумовлене активацією цистеїнових катепсинів, які мають найвищу, у порівнянні з іншими лізосомальними гідролазами, чутливість до чинників, що модулюють стан щитоподібної залози [21].

Слід також відзначити, що у пацієнтів з хворобою Грейвса спостерігали певну залежність між рівнем В-катепсиноподібної активності у плазмі крові і величиною збільшення об'єму залози. Для Н- і L-катепсиноподібної активності такої залежності не виявлено, як не виявлено її і у хворих з еутироїдним вузловим зобом і змішаним токсичним зобом.

Відомо, що для багатовузлового зоба характерна функціональна автономія синтезу і секреції тироїдних гормонів, яка має тенденцію до зростання по мірі збільшення тривалості захворювання. Цьому відповідає прогресивне гальмування секреції ТТГ аденогіпофізом, що дозволяє зберегти еутироз. Порушення цього балансу може призвести до виникнення тиротоксикозу [16]. Токсичний вузловий зоб розвивається у людей віком 50-60 років і більше (середній вік хворих, кров яких досліджена у цій роботі, – 52,5 років) з існуючим тривалий час багатовузловим еутироїдним зобом. Підвищена секреція тироїдних гормонів відбувається як за рахунок позавузлової гіперплазованої

тканини щитоподібної залози, так і за рахунок гіперфункції вузлів [16, 22]. Цікаво, що лише у пацієнтів за цієї патології, серед тих, кров яких була досліджена в роботі, спостерігали суттєву відмінність характеру змін катепсиноподібної активності в залежності від фолікулярної будови тканини: В- і L-катепсиноподібна активність залишалася без змін при мікрофолікулярній (у таких пацієнтів Н-катепсиноподібна активність була на рівні здорових осіб, див. табл. 2), збільшувалася удвічі при макрофолікулярній (Н-катепсиноподібна активність при цьому зростала також у 2 рази) і мала різний напрям змін при гетерофолікулярній будові (Н-катепсиноподібна активність у крові таких хворих була майже утричі вищою).

Відомо, що більша частина вузлів і тканина між ними має значну кількість фолікулів і кластерів клітин з різною функціональною активністю [16, 23]. Враховуючи той факт, що одним із основних чинників, які регулюють функцію фолікула, є акумуляція у фолікулярній порожнині тироглобуліну, передбачають, що, за певних умов, його вміст в різних фолікулах може навіть перекривати ефект ТТГ і бути причиною їх несинхронної активності. До того ж, при послабленні супресуючої дії тироглобуліну чи за рахунок аномалій його молекули, чи за рахунок порушення механізмів його регуляторної дії на транскрипцію спостерігається стабільна активація генної експресії, наслідком якої є постійний ріст клітин чи акумуляція колоїду зі збільшенням розмірів фолікулів. Такий механізм постулюють як один, серед інших, для патогенезу зоба [23]. Можливо, що зниження супресуючої дії тироглобуліну може відбуватися і завдяки надактивації катепсинів, які, розщеплюючи цей білок на маленькі фрагменти, створюють негативні умови для дії тироїдної пероксидази, яка розпізнає лише нативну молекулу тироглобуліну.

Складний механізм процесингу тироглобуліну передбачає синергізм дії лізосомальних протеаз, у т.ч. і цистеїнових катепсинів, що забезпечує фізіологічний механізм гормональної секреції, включаючи його регуляцію ТТГ [24]. Отримані при виконанні досліджень дані свідчать про неоднакове за рівнем підвищення секреції катепсинів В, Н і L у кров, що, певно, відображає різний ступінь їх активації у тироцитах за умов тих патологічних порушень у залозі, які призводять до виникнення зоба (вузлового еутироїдного, дифузного токсичного чи змішаного токсичного), і що має значення у зміні механізмів, які забезпечують функціонування зобозміненої залози. Подальші дослідження активності зазначених ферментів у лізосомах тироцитів дозволять підтвердити чи спростувати ці попередні висновки. Однак на цей час можна вважати, що визначення В-, Н- і L-катепсиноподібної активності у плазмі крові хворих із зобом не дозволяє віднести ці показники до цінних для отримання вірогідної додаткової інформації щодо діагнозу, характеру протікання і прогнозу доброякісних захворювань щитоподібної залози.

Література

1. Fehrenbacher N., Jaattela M. Lysosomes as targets for cancer therapy // *Cancer Res.* 2005, 65, N 8, 2993-2995.
2. Reinheckel T., Deussing J., Roth W., Peters C. Towards specific functions of lysosomal cysteine peptidases: phenotypes of mice deficient for cathepsin B or cathepsin L // *Biol. Chem.* 2001, 382, N 5, 735-741.
3. Веремеенко К. Н., Голобородько О. Л., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии / К.: Здоров'я, 1988. 200 с.
4. Gocheva V. Cysteine cathepsins and the cutting edge of cancer invasion // *Cell Cycle.* 2007, 6, N 1, 60-64.
5. Koblinski J., Ahram M., Sloane B. Unraveling the role of proteases in cancer // *Clin. Chim. Acta.* 2000, 291, N 2, 113-135.

6. Jaattela M. Multiple cell death pathways as regulators of tumour initiation and progression // *Oncogene*. 2004, 23, N 16, 2746-2756.
7. Assfalg-Machleidt I., Johum M., Klaubert W. et al. Enzymatically active cathepsin B dissociating from its inhibitor complexes is elevated in blood plasma of patients with septic shock and some malignant tumors // *Biol. Chem. Hoppe Seyler*. 1988, 369, Suppl., 263-269.
8. Strojan P., Budihna M., Smid L. et al. Cathepsin B and L and stefin A and B levels as serum tumor markers in squamous cell carcinoma of the head and neck // *Neoplasma*. 2001, 48, N 1, 66-71.
9. Kos J., Stabuc B., Schweiger A. et al. Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients // *Clin. Cancer Res*. 1997, 3, N 10, 1815-1822.
10. Nishida Y., Kohno K., Kawamata T. et al. Increased cathepsin L levels in serum in some patients with ovarian cancer: comparison with CA125 and CA72-4 // *Gynecol. Oncol*. 1995, 56, N 3, 357-361.
11. Staack A., Koenig F., Daniltchenko D. et al. Cathepsins B, H, and L activities in urine of patients with transitional cell carcinoma of the bladder // *Urology*. 2002, 59, N 2, 308-312.
12. Чорна В. І., Лянна О. Л., Хворостенко М. І., Бразалук О. В. Роль протеолізу в гормонопозі щитоподібної залози за канцерогенезу // *Вісник Львів. ун-ту*. 2008, вип. 47, 58-62.
13. Кирпиченок Л. Н., Гидранович Л. Г., Шиленок В. Н. Активность протеолитических процессов при заболеваниях щитовидной железы // *Вопросы мед. химии*. 2000, № 5, 518-519.
14. Лянна О. Л., Хворостенко М. І., Чорна В. І. Цистеїновий катепсин В у діагностиці онкологічних захворювань щитоподібної залози // *Укр. радіол. журн*. 2008, № 3, 314-316.
15. Friedrichs B., Tepel C., Reinheckel T. et al. Thyroid functions of mouse cathepsins B, K, and L // *J. Clin. Invest*. 2003, 111, N 11, 1733-1745.
16. Laurberg P. Multinodular goitre // *Thyroid International*. 2000, N 3, www.thyroidlink.com.
17. Jacobson E., Yang H., Menconi F. et al. Employing a recombinant HLA-DR3 expression system to dissect MHC II-thyroglobulin peptide dynamism: A genetic, biochemical, and reverse immunological perspective // *J. Biol. Chem*. 2009, 284, N 49, 34231-34243.
18. Barret A., Kirschke H. Cathepsins B, H, and L // in: *Methods in enzymology*. L. Loran (ed.). New-York, London: Academic Press, 1981, 80, part C, 535-561.
19. Жлоба А. А., Дунаевский В. А. Активность секретируемых форм цистеиновых катепсинов в крови в качестве маркера процессов тканевого роста // *Вопр. онкол*. 1996, № 1, 70-76.
20. Mohamed M., Sloane B. Cysteine cathepsins: multifunctional enzymes in cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2006, 6, N 10, 764-775.
21. Dunn A. Stimulation of thyroidal thiol endopeptidases by thyrotropin // *Endocrinology*. 1984, 114, N 2, p. 375.
22. Паньків В. І. Синдром тиротоксикозу (етіологія, патогенез, діагностика, терапія) // *Междун. ендокринолог. журн*. 2006, № 4, 2-8.
23. Suzuki K., Mori A., Lavaroni S. et al. Thyroglobulin: A master regulator of follicular function via transcriptional suppression of thyroid specific genes // *Acta Histochem. Cytochem*. 1999, 32, N 2, 111-119.
24. Dunn A., Crutchfield H., Dunn J. Thyroglobulin processing by thyroidal proteases. Major sites of cleavage by cathepsins B, D, and L // *J. Biol. Chem*. 1991, 266, N 30, 20198-20204.

В-, Н- и L-катепсиноподобная активность в плазме крови больных с эутиреоидным узловым зобом и болезнью Грейвса

Е. В. Калиниченко, Т. М. Мишунина

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

Результаты определения катепсиноподобной активности в плазме крови больных с эутиреоидным узловым зобом, болезнью Грейвса и смешанным токсическим зобом свидетельствуют о преимущественном её увеличении, при этом при узловом эутиреоидном зобе или болезни Грейвса средней тяжести в крови пациентов превалировало повышение В-катепсиноподобной активности, тогда как в случае тяжелой формы болезни Грейвса или многоузлового зоба – L-катепсиноподобной. У больных с болезнью Грейвса наблюдали положительную зависимость между уровнем В-катепсиноподобной активности в плазме крови и величиной увеличения объема железы, а у пациентов со смешанным токсическим зобом – существенное отличие характера изменений В- и L-катепсиноподобной активности в зависимости от фолликулярного строения ткани щитовидной железы. Неодинаковое по уровню повышение секреции катепсинов В, Н и L в кровь, возможно, отображает разную степень их активации в тироцитах в условиях тех патологических нарушений в железе, которые приводят к возникновению зоба.

Ключевые слова: катепсины В, Н, L, плазма крови, эутиреоидный узловый зоб, болезнь Грейвса, смешанный токсический зоб.

B-, H- and L-cathepsin-like activity in blood plasma of patients with euthyroid nodular goiter and Graves' disease

O. V. Kalinichenko, T. M. Myshunina

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

The results of determining cathepsin-like activity in blood plasma of patients with euthyroid nodular goiter, Graves' disease, and mixed toxic goiter are indicative of its preferential increase; in spite of this increased B-cathepsin-like activity was prevailing in blood of patients with euthyroid nodular goiter or moderate Graves' disease, while in case of serious Graves' disease or multinodular goiter increased L-cathepsin-like activity. A positive relationship between the level of blood plasma B-cathepsin-like activity and increased size of gland volume was revealed in patients with Graves' disease, and essential differences in typical changes in B- and L-cathepsin-like activity depending on the follicular structure of thyroid tissue was reported in patients with mixed toxic goiter. It is possible that a different degree of increased secretion of cathepsins B, H, and L in blood reflects a different level of their activation in thyrocytes under those pathological disorders in the gland that result in goiter development.

Key words: cathepsins B, H, L, blood plasma, euthyroid nodular goiter, Graves' disease, mixed toxic goiter.

(Надійшла 8.02.2010)

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВМІСТОМ ЙОДУ В ГРУДНОМУ МОЛОЦІ І ЙОДНОЮ ПРОФІЛАКТИКОЮ У ЖІНОК ПІВДЕННО-СХІДНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Н. В. Тананакіна¹, В. І. Кравченко*, В. Н. Корзун²,
М. П. Веропотвелян³, В. І. Турчин, В. Г. Споріш⁴

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

¹Центральна районна лікарня, м. Дніпропетровськ, 49100;

²Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзеева, м. Київ, 03003;

³Комунальний заклад «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики», м. Кривий Ріг, 50 000;

⁴Обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова, м. Дніпропетровськ, 49101; Україна

Вивчено вміст йоду у молоці матерів-годувальниць, що проживають в Дніпропетровській області, залежно від характеру йодної профілактики.

Обстежено 53 пари мати-дитина на 3-5-ту добу постнатального періоду. Визначали концентрацію йоду в грудному молоці, в сечі, рівень тиротропного гормону (ТТГ) у крові новонароджених. Медіана концентрації йоду в грудному молоці становила 40,1 мкг/л, у 62,2 % жінок концентрація йоду в молоці була нижча 50 мкг/л. Медіана йодурії дорівнювала 61,4 мкг/л, у 66 % осіб концентрація йоду була нижчою 100 мкг/л. Середнє значення ТТГ у крові новонароджених становило $2,6 \pm 0,22$ мМО/л. Ці показники порівнювали у двох групах: жінки першої групи (n=32) не отримували йодну профілактику, а другої (n=19) – вживали препарати йодиду калію – 150-200 мкг/добу. Вміст йоду в грудному молоці і сечі жінок, що отримували йодну профілактику, був оптимальним: медіана вмісту йоду в молоці – 76,8 мкг/л, у сечі – 114,8 мкг/л. У групі жінок, які не отримували препарати йоду, спостерігався помірний йододефіцит: медіана концентрації йоду в молоці – 30,4 мкг/л, у сечі – 50,2 мкг/л. Концентрація йоду в грудному молоці з високою вірогідністю корелює з рівнем йодурії і залежить від характеру йодної профілактики. Рівень ТТГ вірогідно вищий у тих новонароджених, чії матері не отримували йодної профілактики.

Ключові слова: новонароджені, матері-годувальниці, грудне молоко, йодурія, йодна профілактика.

Йододефіцит є однією з найважливіших медико-соціальних проблем охорони здоров'я, навіть при легкому ступені він служить пусковим механізмом для багатьох захворювань і патологічних станів. Найтяжчі наслідки йодний дефіцит справляє на мозок дитини при його формуванні, унаслідок чого в середньому на 10-15 % знижуються інтелектуальні здібності дітей, що серйозно загрожує економічному потенціалу і майбутньому розвитку всієї країни. Багатьма дослідженнями доведено, що надзвичайно важливим є повноцінне забезпечення дитини йодом не тільки внутрішньоутробно, але і

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

після народження, перш за все, для нормального становлення пізнавальної сфери, оскільки мозок і когнітивні функції найінтенсивніше розвиваються до 2 років життя [1]. Отже, адекватність йодного забезпечення як вагітної, так і жінки, що годує, стає основним чинником для нормального розвитку дитини.

Враховуючи те, що в ранньому віці єдиним продуктом харчування дітей є грудне молоко, вкрай необхідно, щоб в ньому містилися в достатній кількості всі поживні речовини, зокрема, мікроелементи. За даними літератури, вміст йоду в грудному молоці відрізняється значною варіабельністю і залежить від забезпечення йодом вагітної жінки і матері-годувальниці [2-6]. Тому рекомендації, що стосуються споживання йоду вагітними і матерями-годувальницями в різних країнах неоднакові, також неоднакові нормативи споживання йоду для немовлят. В результаті останніх досліджень європейські нормативи споживання йоду для немовлят збільшені удвічі: для позитивного йодного балансу у доношених дітей необхідне надходження йоду з розрахунку 15 мкг/кг маси на добу, а для недоношених – 30 мкг/кг, тобто, в середньому 90 мкг йоду на добу. Такі ж нормативи запропоновані ВООЗ і ЮНІСЕФ, однак Інститут медицини і Академія наук США пропонують децю вищий норматив для дітей грудного віку – 110 мкг на добу [7-9]. В Україні дослідження вмісту йоду в грудному молоці не проводилося. Разом з тим, потреба новонароджених в йоді у всьому світі залишається предметом дискусії [6, 9].

Мета нашого дослідження – визначення концентрації йоду в молозиві і сечі матерів-годувальниць та оцінка йодної забезпеченості їх і їхніх дітей у ранньому неонатальному періоді.

Матеріали і методи

Ми обстежили 53 жінки у Дніпропетровській області, що народили на терміні гестації 39-40 тижнів; середній вік обстежених становив $25,6 \pm 0,78$ років. До часу надходження в пологовий будинок у 32 жінок йодна профілактика була відсутня, 20 осіб приймали препарати йоду у вигляді монопрепаратів йодиду калію у добовій дозі 200 мкг, або у вигляді вітамінно-мінеральних комплексів (ВМК) зі вмістом йоду 150 мкг в одній пігулці протягом всієї вагітності чи з другої її половини; одна жінка отримувала замісну терапію лівотироксином у дозі 150 мкг на добу, але препаратів йоду не вживала. У всіх обстежених функціональний стан щитоподібної залози (ЩЗ) розцінювали як еутироїдний.

Вміст йоду оцінювали в молозиві і сечі кожної жінки, зібраними на 3-, 5-ту добу після пологів. Визначення йоду в грудному молоці здійснювали за допомогою методу інверсійної постійнострумової вольтамперометрії за 3-електродною схемою на вольтамперометричному аналізаторі «Екотест-ВА» [10]. Вміст йоду у сечі визначали за методикою J. T. Dunn et al. [11] відповідно до реакції Sandell-Kolthoff [12], з розрахунком медіани. Результати оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ і ICCIDD [13]. Дослідження рівня ТТГ у новонароджених проводили за допомогою твердофазного двоетапного імуоферментного тесту, за методом «сухої плями крові», відповідно до рекомендацій ВООЗ [13]. Статистичну обробку результатів виконували за стандартними методами варіаційної статистики і кореляційного аналізу з використанням пакету комп'ютерних програм SPSS 16.0 Windows. Кількісні ознаки, що мають приблизний нормальний розподіл, описували як $M \pm m$. Кількісні ознаки, що не мають нормального розподілу, описували медіаною (Me) і міжквартильним розмахом Me ($X_e 1/4$; $X_e 3/4$). Якісні ознаки наведені у вигляді відсотків, абсолютного і сигмального значення. Вид нормальності розподілу оцінювали з використанням тесту Колмогорова-Смирнова. Вірогідність різниці враховували при рівні $P < 0,05$ [25].

Результати дослідження і їх обговорення

Середній рівень йоду в молозиві у обстежених становив $47,4 \pm 4,25$ мкг/л, медіана його концентрації дорівнювала 40,1 мкг/л, 25-й і 75-й процентиля – відповідно 24,2 і 67,7 мкг/л, що є набагато нижчим порівняно з даними, отриманими у дослідженнях в країнах з нормальним йодним забезпеченням (наприклад, 898 мкг/л – у Кореї або 155-145 мкг/л – у США) [6, 8, 14]. Встановлено, що у 15,4 % матерів вміст йоду в молоці був нижчий за 20 мкг/л, у 21,0 % – коливався в межах 20-30 мкг/л, у 13,5 % – в межах 30-40 мкг/л, ще у 13,5 % жінок рівень йоду в грудному молоці становив 40-50 мкг/л, у 30,8 % – 50-100 мкг/л і лише у 5,8 % жінок цей показник перевищував 100 мкг/л.

Із загального числа обстежених ми виділили групу жінок з «критично» низькими значеннями йоду в молозиві, при цьому за граничний «відсікаючий» рівень дефіциту йоду взято значення 25-го перцентилля – 24,2 мкг/л. Концентрація йоду в молозиві у $27,5 \pm 12,3$ % обстежених матерів-годувальниць була нижча 25-го перцентилля ($n=14$) і в середньому дорівнювала $16,82 \pm 1,72$ мкг/л (медіана – 17,3 мкг/л). У $72,5 \pm 12,2$ % ($n=37$) жінок вміст йоду перевищив відсікаюче значення і в середньому становив $58,7 \pm 4,6$ мкг/л (медіана – 49,2 мкг/л).

Таким чином, кожна третя жінка, що годує груддю, має екстремально низький вміст йоду в грудному молоці у ранній післяпологовий період.

За даними літератури, рівень йоду в грудному молоці або дитячих молочних сумішах нижче 20 мкг/л може призвести до розвитку гіпотирозу, особливо це стосується недоношеної дитини.

Відомо, що концентрація всіх мікроелементів у молозиві вища і закономірно знижується при переході в зріле молоко [5, 15]. На нашу думку, отримані дані дозволяють припустити, що в подальшому, за відсутності адекватної йодної профілактики, нестача цього мікроелемента в грудному молоці наростатиме. Оскільки частина обстежених жінок отримувала йодну профілактику (ЙП), ми сформуваємо дві групи: до першої увійшли 19 жінок, які приймали препарати йоду, до другої – 32 особи, які не отримували профілактичних добавок йоду (табл. 1).

Таблиця 1. Показники концентрації йоду в молозиві матерів-годувальниць південно-східного регіону України

Група обстежених	Кількість обстежених	Концентрація йоду у молозиві, мкг/л				
		M \pm m, 95 % ДІ	Медіана	Значення перцентилів		
				25-й	50-й	75-й
Перша (ЙП)	19	78,4 \pm 7,8* (74,6;82,2)	76,8*	50,9	76,8	93,8
Друга (без ЙП)	32	34,5 \pm 3,6 (33,2;35,8)	30,4	21,3	30,4	42,7
Всього	51	47,4 \pm 4,3* (46,2;48,6)	40,1*	24,2	40,1	67,7

Примітка: * $P < 0,005$ у порівнянні з групою без ЙП.

При аналізі даних виділених груп встановлено, що у матерів, які отримували йодну профілактику препаратами йоду в дозі 150-200 мкг на добу, у порівнянні з жінками, які не одержували профілактичної добавки йоду, медіанне значення концентрації йоду в молоці було суттєво нижчим (відповідно 76,8 мкг/л і 30,4 мкг/л, $P < 0,01$). Крім того, «критично» низькі значення

вмісту йоду (нижче за 25 перцентилів обстежуваної популяції) визначались утричі частіше у жінок другої групи – у 34,4 % (11 осіб), ніж у жінок першої групи – 11 % (2 особи). Враховуючи відсутність даних про кількісний вміст йоду в грудному молоці матерів-годувальниць в Україні, порівняння отриманих нами результатів проводили із зарубіжними даними (табл. 2) та у відповідності до показників ВООЗ і МАГАТЕ [2]. У табл. 2 наведені відомості про вміст йоду в грудному молоці жінок у різних країнах в різні роки [2-4, 6, 8, 14, 16-22, 24].

У літературі немає узагальнених даних про концентрацію йоду в молозиві, проте відповідно до досліджень ВООЗ і МАГАТЕ в 1990 р. концентрація йоду в грудному молоці в середньому дорівнювала 40 мкг/л [2]. Однак в світлі новітніх уявлень про нормативи споживання йоду для вагітних, матерів-годувальниць і маленьких дітей, а також на підставі зарубіжних досліджень, ми приймали вміст йоду в грудному молоці нижче 50 мкг/л за недостатній. Відсоток таких проб у обстежених нами жінок становив $62,7 \pm 13,3$ % (32 особи). У першій групі (ІП) таких осіб було 5, що становило $26,3 \pm 19,8$ %, у другій групі (без ІП) – 27 осіб, що відповідало $84,4 \pm 12,6$ %. Суттєві розбіжності між вмістом йоду в грудному молоці у зв'язку з наявністю або відсутністю ІП відображені в роботах багатьох зарубіжних дослідників [3, 4, 6, 16, 18, 21, 22, 24].

Серед жінок, які отримували препарати йоду, 11 осіб приймали йодид калію в дозі 200 мкг/добу у вигляді медичних препаратів – «Йодид калію Фармак», Йодомарин, Йодбаланс, решта – одержувала добавку йоду у вигляді вітамінно-мінеральних комплексів, із вмістом йоду 150 мкг в одній пігулці/добу (табл. 3). Хоча показники йодурії і концентрації йоду в молоці при вживанні йодиду калію в дозі 150 мкг були значно

Таблиця 2. Вміст йоду в грудному молоці (за даними літератури)

Держави світу	Медіана концентрації йоду у молоці, мкг/л
Країни без ЙД	
Корея	892
Японія	661
США	146; 168; 124; 155
Країни з легким і помірним ЙД	
Китай	135,9-157,5
Туреччина	73
Бельгія	95; 78
Німеччина	93; 76; 43
Франція	82; 77; 70
Іспанія	108; 144-93,2
Англія	70
Угорщина	64
Іран	93,5
Італія	43; 145
Гватемала	60
Філіппіни	50
Тайланд	50
Росія	47; 23,1
Країни з важким ЙД	
Морокко	27
Ефіопія	5 - 16
Конго	15; 13

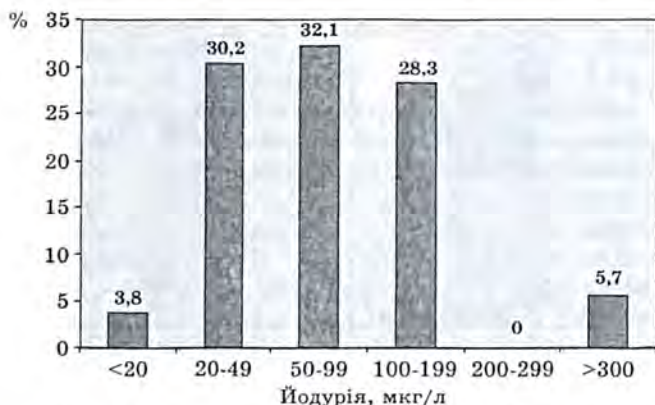
Таблиця 3. Вміст йоду в молозиві і у сечі жінок, що отримували різні дози йоду

Показник	Жінки, що отримували йодид калію в дозі 200 мкг/добу у вигляді монопрепарату (n = 11)	Жінки, що отримували йодид калію в дозі 150 мкг/добу у вигляді ВМК (n = 6)
Йод молока, медіана, мкг/л	84,6	63,8
Йод сечі, медіана, мкг/л	138,9	106,6

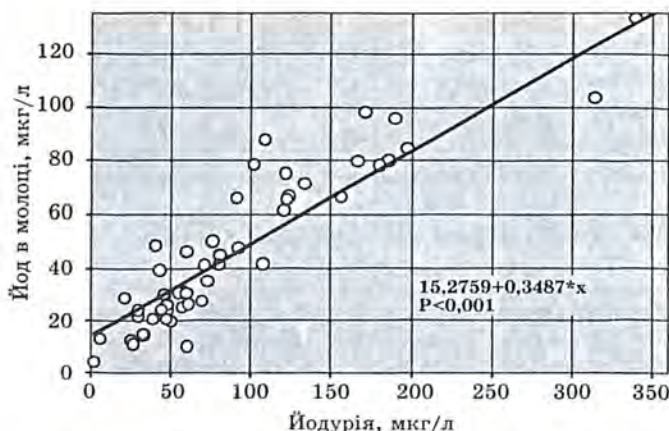
нижчими, ніж у групі жінок, що отримували 200 мкг, ці відмінності у двох групах жінок не були вірогідними.

Медіана концентрації йоду у сечі обстежених жінок (n=53) становила 61,4 мкг/л, 25-й і 75-й процентилі – 44,5 і 121,4 мкг/л, що відповідало легкому та навіть помірному йодному дефіциту. Частотний розподіл показників концентрації йоду в сечі показав, що 66±13,3 % матерів-годувальниць потерпали від нестачі йоду різного ступеня важкості (медіана йодурії менша 100 мкг/л), у кожній третій обстеженій жінки показник йодурії був у діапазоні помірного йодного дефіциту (мал. 1). За даними Y. Fuse et al. [23], у Монголії, де серед матерів-годувальниць визначалось оптимальне йодне забезпечення (медіана йодурії – 107 мкг/л), у 46 % осіб концентрація йоду у сечі була нижчою за 100 мкг/л. В Ірані, в областях з адекватним надходженням йоду в організм жінок, що годують дітей, у кожній шостій-сьомій жінки медіана йодурії була теж нижчою від рекомендованого значення [16, 24].

Ми отримали пряму лінійну регресійну залежність вмісту йоду в грудному молоці від йодурії матері, тобто від її йодного забезпечення (мал. 2). При високому рівні вірогідності побудованої моделі ($P < 0,001$) $R^2 = 82,9 \%$, 95 % довірчий інтервал для кутового коефіцієнта знаходиться в межах від 0,3 до 0,39. Доказано вірогідний сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок між вмістом йоду в грудному молоці і йодурією ($r = 0,9$; $P < 0,001$; $R^2 = 0,83$).



Мал. 1 Частотний розподіл концентрацій йоду в сечі матерів-годувальниць, %.



Мал. 2. Залежність між концентрацією йоду в молоці і йодною забезпеченістю жінок за показниками йодурії.

Середнє значення ТТГ у немовлят, народжених обстеженими жінками, становило $2,62 \pm 0,22$ мМО/л (95 % ДІ – 1,1, 2,2), причому відсоток проб з показниками вищими за епідеміологічний рівень дорівнював 7,7 %, що свідчило у цілому про легкий ступінь нестачі йоду. Рівень ТТГ у дітей, народжених від матерів, що не отримували препарати йоду під час вагітності становив $3,1 \pm 0,3$ мМО/л та істотно відрізнявся від такого серед дітей, чії матері отримували йодну профілактику (табл. 4). Крім того, відсоток новонароджених з рівнем ТТГ більшим 5 мМО/л у цій групі був утричі вищим ($P = 0,036$), ніж у групі новонароджених від матерів, що отримували препарати йоду під час вагітності (15,3 % проти 5,3 %).

Таким чином, наше дослідження засвідчило, що за умов некоригованого легкого і помірного йодного дефіциту серед вагітних

Таблиця 4. Характеристика йодної забезпеченості матерів-годувальниць та їх новонароджених в йододефіцитному регіоні

Показник	Жінки, що отримували групову ЙП (n=19)	Жінки, що не отримували групової ЙП (n=32)
Йод молока, медіана, мкг/л	76,8*	30,4
Йод сечі, медіана, мкг/л	114,8*	50,2
ТТГ крові немовлят, мМО/л (M±m)	1,8±0,3*	3,1±0,3

Примітка: * – P < 0,01 при порівнянні з показниками у групі жінок, що не отримували ЙП.

жінок катастрофічно знижується йодна забезпеченість дітей першого року життя, що створює серйозну загрозу для здоров'я дитини. Отримані дані дозволили вперше визначити за вмістом йоду в молозиві забезпеченість цим мікроелементом жінок, що годують, і новонароджених, які проживають за умов легкого йодного дефіциту, та підтвердити необхідність термінового проведення профілактичних заходів у цих групах.

Висновки

1. У 62,7±13 % матерів-годувальниць південно-східного регіону України виявлений низький вміст йоду в молозиві в ранній післяпологовий період, у кожної третьої жінки рівень йоду в молозиві відповідав важкому йодному дефіциту.

2. Концентрація йоду в грудному молоці вірогідно корелює з йодною забезпеченістю матері і залежить від рівня пренатальної йодної профілактики.

3. Нормалізація вмісту йоду в грудному молоці за допомогою препаратів йоду має високу медико-соціальну значущість для збереження здоров'я дітей.

Література

1. Hetzel B. S., Mano M. T. A review of experimental studies of iodine deficiency during fetal development // J. Nutrition. 1989, 119, N 2, 145-151.
2. Микроэлементы в грудном молоке. ВОЗ/МАГАТЭ, Женева-Вена, 1991. 135 с.
3. Таранушенко Т. Е., Щеплягина Л. А., Трифонова И. Ю. Йодное обеспечение новорожденных в условиях природной зобной эндемии // Пробл. эндокринологии. 2002, № 6, 10-13.
4. Щеплягина Л. А., Гайфулина Г. Н. Йодный дефицит у недоношенных новорожденных и возможности коррекции // Лечащий врач. 2004, № 1, 10-12.
5. Biology of human milk / L. A. Hanson (ed.). Nestle Nutrition Workshop Series, 15. New York: Raven Press, 1988. 23 p.
6. Semba R. D., Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health // Nutr. Rev. 2001, 59, N 8, 269-278.
7. Anderson M., de Benoist B., Delange F et al. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and children less than 2-years old: conclusion and recommendations of the Technical Consultations // Publ. Health Nutr. 2007, 10, 1606-1611.
8. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition // Publ. Health Nutr. 2007, 10, 1571-1580; discussion 1581-1583.
9. IDD Newsletter. 2002, 18, N 3, 38-42.
10. Выдра Ф. И. Инверсионная вольтамперометрия. М.: Мир, 1980. 265 с.
11. Dunn J. T., Grutchfield H. E., Gutekunst R., Dunn A. D. Methods for measuring iodine in urine // International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Netherlands, 1993, 18-27.

12. Sandell E. B., Kolthoff I. M. Microdetermination of iodine by a catalytic method // *Microchemica Acta*. 1937, 1, 9-25.
13. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення. Пер. з англ. Під ред. В. І. Кравченко. К.: «К.І.С.», 2008. 104 с.
14. Dorea J. G. Iodine nutrition and breast feeding // *J. Trace Elements in Medicine and Biology*. 2002, 16, 207-220.
15. Вельтищев Ю. Е., Харьковская Р. М. Биологически активные факторы грудного молока // *Вопр. охраны материнства*. 1991, 36, № 6, 48-51.
16. Bazrafshan H. R., Mohammadian S., Ordoorkhani A. et al. An assessment of urinary and breast milk iodine concentrations in lactating mothers from Gorgan, Iran, 2003 // *Thyroid*. 2005, 15, 1165-1168.
17. Kurtoglu S., Akcakus M., Kocaoglu C. et al. Iodine status remains critical in mother and infant in Central Anatolia (Kayseri) of Turkey // *Eur. J. Nutr.* 2004, 43, 297-303.
18. Ordoorkhani A., Pearce E. N., Hedayati M. et al. Assessment of thyroid function and urinary and breast milk iodine concentrations in healthy newborns and their mothers in Tehran // *Clin. Endocrin.* 2007, 67, 175-179.
19. Roth C., Meller J., Bobrzik S. et al. The iodine supply of newborns. Comparison of iodine absorption and iodine excretion of mother and child // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2001, 126, 321-325.
20. Seibold-Weiger K., Wollmann H., Rendl J. et al. Iodine concentration in the breast milk of mothers of premature infants // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 1999, 203, 81-85.
21. Pongpaew P., Supawan V., Tungtrongchitr R. et al. Urinary iodine excretion as a predictor of the iodine content of breast milk // *J. Med. Assoc. Thai.* 1999, 82, N 3, 284-289.
22. Yan Y. Q., Chen Z. P., Yang X. M. et al. Attention to the hiding iodine deficiency in pregnant and lactating women after universal salt iodization: A multi-community study in China // *J. Endocrin. Invest.*, 2005, 28, N 6, 547-553.
23. Fuse Y., Igari T., Yamada C. et al. Epidemiological survey of thyroid volume and iodine intake in schoolchildren, postpartum women and neonates living in Ulaan Baatar // *Clin. Endocrin. (Oxf)*. 2003, 59, 298-306.
24. Azizi F. Iodine nutrition in pregnancy and lactation in Iran // *Public Health Nutr.* 2007, 10, 1596-1599.
25. Петри М. А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. Под ред. В. П. Леонова. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 167 с.

Взаимосвязь между содержанием йода в грудном молоке и йодной профилактикой у женщин юго-восточного региона Украины

Н. В. Тананакина¹, В. И. Кравченко, В. Н. Корзун², М. П. Веропотвелян³,
В. И. Турчин, В. Г. Спорыш⁴

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

¹Центральная районная больница, г. Днепропетровск, 49100;

²Институт гигиены и медицинской экологии им. О. М. Марзеева, г. Киев, 03003;

³Коммунальное заведение «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог, 50 000;

⁴Областная клиническая больница им. И. И. Мечникова, г. Днепропетровск, 49101; Украина

Изучено содержание йода в молоке кормящих женщин, проживающих в Днепропетровской области, в зависимости от характера йодной профилактики.

Обследованы 53 пары мать-ребёнок на 3-5-е сутки постнатального периода. Определяли концентрацию йода в грудном молоке, в моче, уровень тиреотропного гормона

(ТТГ) в крови новорожденных. Медиана концентрации йода в грудном молоке составила 40,1 мкг/л, у 62,2 % женщин концентрация йода в молоке была ниже 50 мкг/л. Медиана йодурии составила 61,4 мкг/л, у 66 % обследованных концентрация йода была ниже 100 мкг/л. Среднее значение ТТГ крови новорожденных составляло $2,6 \pm 0,22$ мМЕ/л. Эти показатели сравнивались в двух группах: не получавших йодную профилактику (n=32) и принимавших препараты KI 150-200 мкг/сутки (n=19). Содержание йода в грудном молоке и моче женщин, получавших йодную профилактику, было оптимальным: медиана содержания йода в молоке – 76,8 мкг/л, в моче – 114,8 мкг/л. В группе женщин, не получавших препараты йода, отмечался умеренный йододефицит: медиана концентрации йода в молоке – 30,4 мкг/л, в моче – 50,2 мкг/л. Концентрация йода в грудном молоке высокодостоверно коррелирует с уровнем йодурии и зависит от характера йодной профилактики, уровень ТТГ достоверно выше у тех новорожденных, чьи матери не получали йодной профилактики.

Ключевые слова: новорожденные, кормящие женщины, грудное молоко, йодурия, йодная профилактика.

Correlation between iodine content in breast milk and iodine prophylaxis in women of south-east region of Ukraine

N. V. Tananakina¹, V. I. Kravchenko, V. N. Korzun², M. P. Veropotvelyan³,
V. I. Turchyn, V. G. Sporysh⁴

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

¹*Central District Hospital, 49100, Dnipropetrovsk;*

²*O. M. Marzeyev Institute of Hygiene and Medical Ecology, 03003, Kyiv;*

³*Communal Institution «Interregional Centre for Medical Genetics and Prenatal Diagnosis», 50000, Kryvyi Rig;*

⁴*I. I. Mechnikov Regional Clinical Hospital, 49101, Dnipropetrovsk; Ukraine*

Iodine content in milk has been investigated in nursing women residents of Dnipropetrovsk region, depending on the character of iodine prophylaxis. 53 pairs «Mother-child at days 3 to 5 of postnatal period» have been followed up; iodine content in breast milk, urine, blood level of thyroid stimulating hormone (TSH) were tested in newborns. The median of iodine concentration in breast milk was 40.1 mcg/L; in 62.2 % of women iodine concentration was less than 50 mcg/L. The median of ioduria was 61.4 mcg/L, in 66% of subjects under study iodine concentration was less than 100 mcg/L. Average value of blood TSH in newborns was 2.6 ± 0.22 mlU/L. These indices were compared in two groups: those who did not receive iodine prophylaxis (n=32) and those who received KI preparations at a dose 150-200 mcg/24 h (n=19). Iodine content in breast milk and urine of women who received iodine prophylaxis was optimum: the median of iodine content in milk was 76.8 mcg/L, in urine 114.8 mcg/L. In the group of women who did not receive iodine preparations a moderate iodine deficiency was noted: the median of iodine concentration in milk was 30.4 mcg/L, in urine 50.2 mcg/L. Iodine concentration in breast milk showed a highly significant correlation with ioduria level and depended upon the character of iodine prophylaxis; TSH level was significantly higher in those newborns whose mothers did not receive iodine prophylaxis.

Key words: newborns, nursing mothers, breast milk, ioduria, iodine prophylaxis.

(Надійшла 15.02.2010)

ВИВЧЕННЯ ЙОДНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДИТЯЧОГО І ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ

В. Г. Пирогова, О. М. Крафчик¹, О. А. Труш², В. І. Кравченко*

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

¹Ужгородська обласна клінічна лікарня, м. Ужгород, 88000;

²Дитячий фонд ООН ЮНІСЕФ, м. Київ, 01001; Україна

Наведено дані регіонального дослідження рівня йодної забезпеченості дитячого і жіночого населення Закарпатської області. Обстежено 240 дітей 6-12 років і 120 жінок 17-49 років в чотирьох, рівномірно розташованих на території, населених пунктах області. Проводилося визначення йодурії, ультразвукове дослідження об'єму щитоподібної залози і стану йодної профілактики за даними анкетування. Отримані результати свідчать про неоднорідний рівень споживання йоду дітьми і жінками в різних населених пунктах області. Інтервал розподілу результатів йодурії був у межах 3,87-645,5 мкг/л, 50,7 % жінок і 22,5 % дітей потерпали від нестачі йоду різного ступеня тяжкості. В цілому по області медіана йодурії у жінок становила 87,3 мкг/л. В окремих населених пунктах Закарпатської області у дітей і жінок встановлена наявність нормального забезпечення і слабого ступеня дефіциту йоду з його варіацією до середнього ступеня тяжкості і навіть важкого, що узгоджувалося з використанням засобів масової і групової профілактики.

Ключові слова: щитоподібна залоза, йодурія, діти і жінки, йодний дефіцит, йодна профілактика.

Причиною значного поширення йододефіцитних захворювань у світі є недостатнє надходження йоду в організм людини з їжею і водою, необхідне для нормального функціонування щитоподібної залози. Недостача йоду в організмі призводить до зниження синтезу тиреоїдних гормонів і розвитку захворювань, зумовлених дефіцитом цього мікроелемента [1-5].

Проведені за останні роки епідеміологічні дослідження йодного статусу в різних областях України показали наявність проблеми дефіциту споживання йоду у мешканців всіх регіонів країни, ріст споживання населенням продуктів і препаратів, що містять йод, вищий рівень обізнаності з наслідками йододефіциту (ЙД) і свідоме сприйняття проблеми щодо його негативного впливу на здоров'я (порівняно з 2000 роком) [6]. Все це значною мірою сприяє ліквідації йодної недостатності в країні.

Актуальність проблеми ЙД в Україні була доведена загальнонаціональними кластерними дослідженнями споживання мікроелементів населенням України у 2002-2003 роках, виконаними групою співробітників Інституту ендокринології та обміну речовин і Інституту медицини праці АМН України за підтримки дитячого фонду ООН ЮНІСЕФ [7]. Проте до кластерної вибірки не увійшла Закарпатська область, тому ситуація щодо адекватності йодного забезпечення населення цієї області залишається не вивченою. Дослідження в інших областях західної частини України, здійснені в останні роки, вказують на важливість проблеми для всього регіону [8].

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

Метою цієї роботи було вивчення стану йодного забезпечення, частоти випадків найпоширенішої патології щитоподібної залози (ЩЗ) – дифузного зоба і обсягу профілактичних заходів у жителів області за допомогою обстеження репрезентативних груп населення.

Матеріали і методи

Відповідно до спільного наказу МОЗ і АМН України «Про затвердження плану-графіка обстежень репрезентативних груп населення в рамках систем біологічного моніторингу на 2004-2005 роки» № 219/32 від 27.04.2004 р. і Постанови Кабінету Міністрів України № 1418 від 26.09.2002 р. «Про затвердження Державної Програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002-2005 роки» для оцінки стану йодної забезпеченості населення Закарпатської області відібрано репрезентативні групи дітей і жінок.

На території Закарпатської області, яка належить до Західного регіону України, методом рівномірного розподілу обрали чотири населені пункти (надалі – кластери). З них – міста Іршава, Міжгір'я, Рахів і обласний центр – Ужгород. В кожному кластері обстежено по 30 жінок репродуктивного віку (17-49 років) і 60 дітей (30 хлопчиків і 30 дівчаток) 6-12 років, також відібраних методом рівномірного розподілу. Загалом у дослідженні взяли участь 360 осіб.

Рівень йодної забезпеченості встановлювали за допомогою визначення частоти випадків зоба і вмісту йоду у сечі за методом Sandell-Kolthoff [9] у модифікації Dunn et al. [10]. Пальпаторне і ультразвукове дослідження щитоподібної залози усім обстеженим здійснювалося фахівцем районної поліклініки. Результати еховолуометрії порівнювали з нормативами ВООЗ [11]). Також за критеріями ВООЗ оцінювали результати дослідження йодурії: медіанне значення екскреції йоду з сечею (ЕЙС) в межах 0-20 мкг/л свідчило про тяжкий ЙД, від 20 до 49,9 мкг/л – середній ступінь тяжкості і рівень йодурії від 50 до 99,9 мкг/л – про легкий йододефіцит. Показник медіани ЕЙС понад 100 мкг/л вказував на достатнє споживання мікроелемента [12].

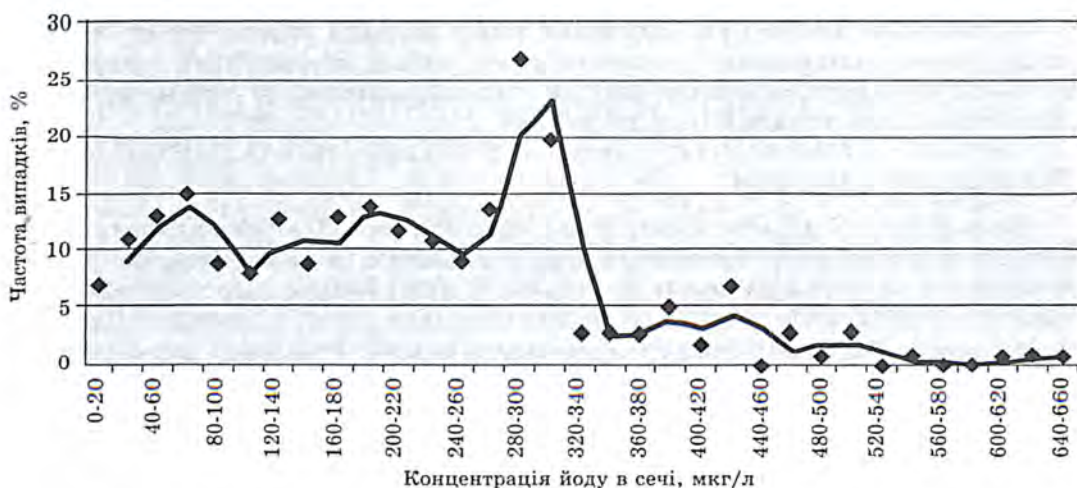
Результати і їх обговорення

Для аналізу отриманих результатів йодного забезпечення жінок і дітей в залежності від умов навколишнього середовища територію Закарпатської області умовно розподілили на три біогеохімічні зони: гірську, куди увійшли міста Міжгір'я, Рахів; передгірську – місто Іршава; низинну – місто Ужгород.

Дослідження ЕЙС, як основного критерію йодного забезпечення, показало, що загалом по області медіана йодурії для дітей дорівнювала 212,28 мкг/л. Це нібито свідчило про відсутність йододефіциту серед обстеженої категорії населення. Але серед дітей різних кластерів ситуація з йодної забезпеченості була неоднозначна. Аналіз всієї сукупності даних показав їх неоднорідність (мал. 1).

Один з піків йодурії знаходився в зоні 60-80 мкг/л, другий – 180-200 мкг/л і третій 300-320 мкг/л. Зрозуміло, що піки показників йодурії обумовлені певними особливостями надходження йоду в організм і потребують більш детального аналізу.

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 і по м. Іршава – 51,2-68,4 мкг/л. По трьох перших кластерах медіана йодурії у дітей перевищувала 200 мкг/л, тобто мала граничне найвище нормальне значення. Відсікаючий найнижчий рівень результатів для цих населених пунктів – 20-й перцентиль дорівнював 145,1 мкг/л, а найвищий – 80-й перцентиль, 436,4 мкг/л. В індивідуальному плані 90 % і більше



Мал. 1. Тенденція йодурії у дітей Закарпатської області

результатів перевищували 100 мкг/л, що також підтверджувало задовільне йодне забезпечення у дітей цих населених пунктів. Разом з тим, по м. Іршава показник медіани йодурії у дітей становив 58,7 мкг/л (він наближався до середнього ступеня йодної недостатності), що відповідно свідчило про середній ступінь тяжкості йододефіциту. На недостатнє йодне забезпечення вказували і 20-й та 80-й процентилі результатів (табл. 1).

Такі ж невтішні результати йодного забезпечення спостерігалися при градації індивідуальних даних відносно ступеня йодного забезпечення: у 10 % дітей цього населеного пункту відмічався гострий ступінь йододефіциту, у

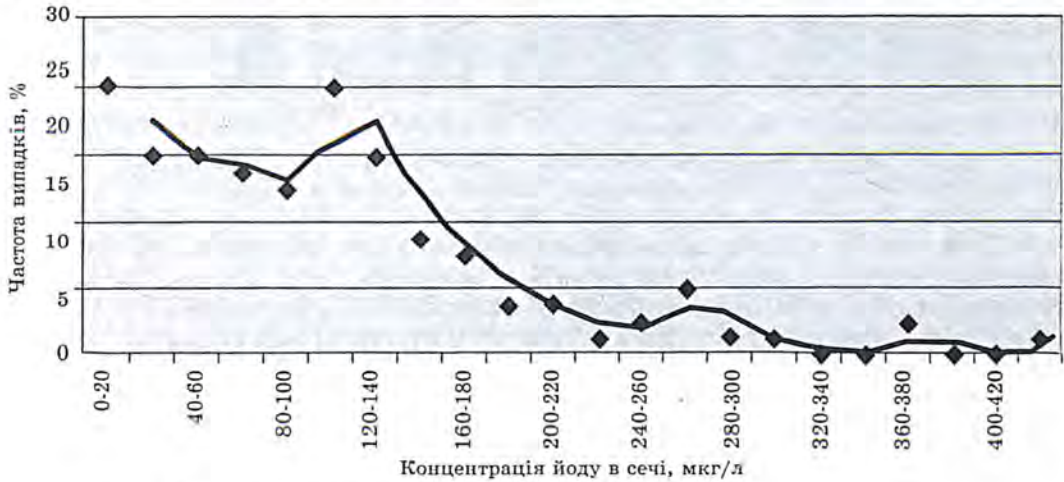
Таблиця 1. Результати екскреції йоду з сечею у дитячого населення Закарпатської області

Населений пункт	Група обстежених	Розподіл результатів ЕЙС, %					Медіана, мкг/л	Процентиль, мкг/л	
		0-20	20-49,9	50-99,9	100-200	>200		20-й	80-й
м. Ужгород	Дівчата	0	0	0	23,3	76,7	267,7	189,6	436,4
	Хлопчики	0	0	10	33,3	56,7	233,3	145,1	373,1
	Діти разом	0	0	5	28,3	66,7	257,1	168,9	432,0
м. Рахів	Дівчата	0	0	10	23,3	66,7	280,5	156,5	301,3
	Хлопчики	0	0	6,7	6,7	86,6	295,8	251,2	301,3
	Діти разом	0	0	8,4	15	76,6	288,3	167,2	301,3
м. Міжгір'я	Дівчата	0	0	3,3	36,7	60	223,9	153,6	396,6
	Хлопчики	0	0	3,3	30	66,7	231,9	182,9	282,4
	Діти разом	0	0	3,3	33,4	63,3	226,3	164,6	350,4
м. Іршава	Дівчатка	10	16,7	50*	13,3	20*	68,4*	32,5	105,1
	Хлопчики	10	40	20*	23,3	16,7*	51,2*	29,7	118,7
	Діти разом	10	28,4	35*	18,3	18,3*	58,7*	31,0	116,3

Примітка: * – $P < 0,05$ у порівнянні з відповідними показниками по м. Ужгороду.

28,4 % – середній, у 35 % – легкий і тільки у третини дітей – нормальне йодне забезпечення. В цілому дані характеризували трипіковий характер розподілу результатів екскреції йоду з сечею у дітей Закарпатської області.

Вивчення проблеми йододефіциту стосувалося всього населення області і слід відзначити, що йодна забезпеченість у жінок відрізнялася від цього показника у дітей. В середньому по області у жінок медіана йодурії становила 98,2 мкг/л, розподіл індивідуальних результатів мав дві зони, що свідчило про неоднорідність ситуації з йодним забезпеченням (мал. 2).

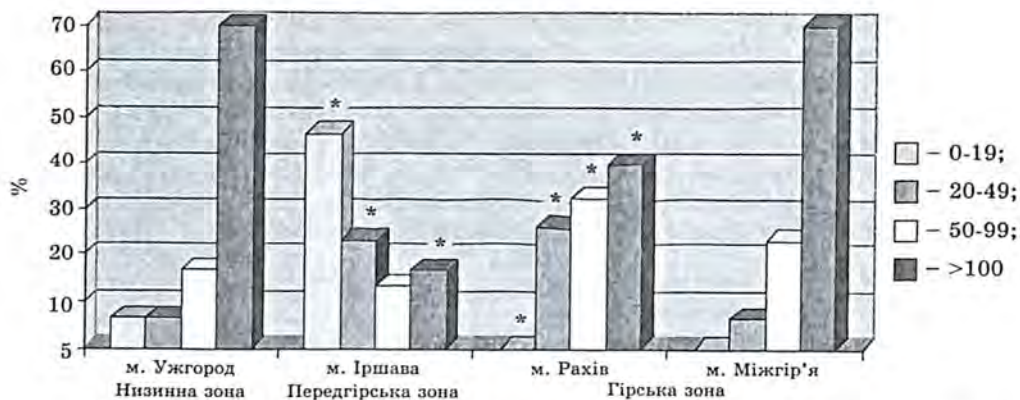


Мал. 2. Тенденція йодурії у жінок Закарпатської області.

Один з цих піків припадав на значення між 20 і 40 мкг/л, другий – між 140-160 мкг/л. Інші помічені коливання показників йодурії не мали суттєвого значення і не потребували пояснень.

Детальний аналіз довів, що в низинній зоні (м. Ужгород) показник йодурії у жінок, також як і у дітей, свідчив про нормальну йодну забезпеченість – біля 70 % жінок мали йодурію вищу за 100 мкг/л; на це ж вказувала і медіана йодурії, що дорівнювала 126,8 мкг/л, хоча 30 % жінок мали йодурію меншу за 100 мкг/л (у дітей – 5 %). У гірській зоні, у м. Міжгір'я, значення медіани йодурії у жінок – 116,4 мкг/л, також як і у дітей, вказувало на достатнє споживання йоду, хоча, як і по місту Ужгород, 30 % результатів свідчили про йодну недостатність. У дітей цей показник становив тільки 3,3 %. Зовсім інша ситуація зафіксована в іншому гірському районі – м. Рахів. Показник медіани йодурії у жінок становив 82,8 мкг/л, що свідчило про легкий йодний дефіцит. На це ж вказували і результати розподілу даних екскреції йоду з сечею наведені на мал. 3. Тільки 40 % результатів екскреції йоду, що перевищували 100 мкг/л, відображали достатнє надходження йоду у жінок. В цей же час у дітей достатньому йодному забезпеченню відповідало більше 90 % результатів. Зовсім несприятлива картина йодної забезпеченості зафіксована у жінок з передгір'я (м. Іршава). Медіана йодурії дорівнювала 25,08 мкг/л (показник наближався до гострого ступеня йодної недостатності), у 46,7 % жінок відмічався тяжкий ступінь йододефіциту, у 23,3 % – середній, у 13,3 % – легкий, і тільки 16,7 % мали достатнє йодне забезпечення.

Незадовільне йодне забезпечення було у всього населення цього міста, про що свідчили і результати визначення йодурії у дітей. Діти передгір'я (м. Іршава) мали найнижчий рівень медіани йодурії: хлопчики – 51,2 мкг/л (показник наближений до середнього ступеня важкості ЙД), дівчатка – 68,4 мкг/л (легкий ступінь ЙД).



Мал. 3. Рівень йодурії (мкг/л) у жінок в залежності від місця проживання.
Примітка: * – $P < 0,05$ у порівнянні з показниками по м. Ужгороду.

Це можна пояснити особливостями харчування місцевих жителів, які вживають у їжу продукти місцевого виробництва, що містять, за нестачі йоду в ґрунті і воді, менше цього мікроелемента, а з іншого боку – повною відсутністю профілактики. Легку йодну недостатність мали близько третини школярів у дослідних кластерах.

Низький вміст йоду в організмі дитини опосередковано, через послаблення тироїдної функції, призводить до зниження фізичної і психічної працездатності, швидкої втомлюваності, високої захворюваності та поганої здатності до навчання [13]. У жінок перше місце за важливістю посідають репродуктивні розлади: тривале безпліддя, невиношування вагітності, у результаті – медикаментозне її збереження, слабкість пологової діяльності і ускладнення в пологах, короткий період лактації – все це впливає на якість здоров'я народженої дитини, обмежує становлення соматичного розвитку і подальшу інтелектуальну реалізацію [14].

Незважаючи на те, що діти низинної і гірської біогеохімічних зон мали високу медіану йодурії (більше 200 мкг/л), на цих територіях відмічена велика частота проявів йододефіцитних захворювань. Хороші показники йодурії у дітей гірської зони (м. Рахів, м. Міжгір'я) були пов'язані з періодом виконання Постанови Кабінету Міністрів України № 1418 від 26 вересня 2002 року «Про затвердження Державної Програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002-2005 роки». Наявність йодованої солі в цих населених пунктах, а також вживання дітьми препаратів йоду (антиструмін), напередодні взяття проб сечі для аналізу, пояснює отримані результати.

Аналізуючи мал. 3, ми бачимо, що у жінок низинної зони (м. Ужгород) відмічалася незначна кількість випадків важкого, середнього і легкого ступеня йодної недостатності. А у жінок гірської біогеохімічної зони (м. Рахів, м. Міжгір'я) переважно спостерігалися середній і легкий ступінь важкості йододефіциту. Така невідповідність пояснюється тим, що екскреція йоду з сечею – показник, який швидко реагує на зміни йодного балансу, впродовж декількох діб він може значно коливатися. Ситуація, коли медіана йодурії в межах Закарпатської області коливалася в діапазоні від 3,87 мкг/л до 645,54 мкг/л, потребує проведення постійного моніторингу йодного забезпечення і диференційованого підходу до профілактичних заходів в окремих групах населення. За даними багатьох публікацій, такі високі рівні надходження йоду (>300 мкг/л) в організм є чинником ризиків виникнення йодіндукованого тиротоксикозу, автоімунного тироїдиту та інших патологій [15].

В останні роки до йодного забезпечення жителів Західного регіону країни привернута велика увага, вживаються широкі заходи індивідуальної і

групової профілактики, йодуються продукти харчування, підвищився про-світницький рівень населення. Все це дало свої результати, проте частота випадків патології ЩЗ, особливо у дітей, вимагає організації постійнодіючих профілактичних заходів і проведення моніторингу їх ефективності. Кореляція між йодурією і розмірами щитоподібної залози яскраво простежується на прикладі жінок м. Рахова і м. Іршави: чим нижчий вміст йоду у сечі, тим більша частота випадків зоба.

В осередках помірної і тяжкої ендемії доцільною є і групова йодна профілактика. Досягти необхідної концентрації йоду в організмі, яка для дітей препубертатного віку становить 120 мкг/л, можна за допомогою одного лише систематичного вживання збагачених йодом продуктів харчування, зокрема, йодованої солі. За даними анкетного опитування дітей в кластерах Закарпатської області виявилось, що тільки 3,8 % осіб інформовані про необхідність постійного застосування в домашніх господарствах йодованої солі, близько 24 % сімей використовують її періодично. Тому що дефіцит йоду в біосфері зберігається, сенс йодної профілактики в ендемічних регіонах полягає в систематичному вживанні достатньої кількості мікроелемента в будь-якій формі, а харчові добавки чи йодовмісні фармакологічні препарати виступають через непостійність їх застосування як додаткове джерело йоду. В нашому дослідженні 12,4 % дітей, здебільшого у м. Ужгород і м. Міжгір'я, час від часу вживали полівітамінні препарати, до складу яких входив йод. Найбільша кількість дітей з достатнім споживанням йоду виявилася у м. Міжгір'я і у м. Ужгород (див. табл. 1), дещо менше їх було в м. Рахів і значно менше – в м. Іршава.

Зовсім інша ситуація з йодним забезпеченням жіночого населення Закарпатської області. Достатнє споживання мікроелемента спостерігалось у 60 % обстежених мешканок м. Міжгір'я, у яких ЕЙС була в межах 100-200 мкг/л і у 10 % – з ЕЙС > 200 мкг/л. Однак непокоїть низький рівень використання збагачених йодом продуктів серед жінок м. Іршава. Так, 46,7 % з них мали йододефіцит гострого ступеня, 23,3 % – середнього і 13,3 % – легкого.

Загалом, в результаті обстеження репрезентативних груп виявлено, що 2,5 % дітей і 13,3 % жінок області мали гострий йододефіцит, 7,1 % школярів і 15,8 % дорослих перебували у стані йодної недостатності помірнього ступеня, ще у 12,9 % дітей і 21,6 % жінок була виявлена легка нестача йоду.

Близько третини обстежених мешканців області достатньо забезпечені цим мікроелементом: у 36,9 % жінок вміст йоду у сечі перевищував 100-200 мкг/л, у 12,4 % – > 200 мкг/л; у 23,8 % дітей величина медіани йодурії перебувала у межах від 100 до 200 мкг/л, а у 53,7 % була більшою 200 мкг/л.

Як наслідок йодної недостатності у населення Закарпатської області виявлена висока частота збільшення понад норму розмірів щитоподібної залози, що трактується як дифузний зоб. Загалом, у більшій половини школярів м. Іршави, у половини дітей м. Рахова і п'ятої частини дітей м. Ужгорода спостерігалася дифузна гіперплазія тканини залози, що може виступати свідченням «йодного голоду» і поганої екологічної ситуації на вказаній території. Серед дітей м. Міжгір'я частота випадків вказаної патології була меншою – 16,7 %.

У табл. 2 наведені результати ультразвукового вимірювання середнього об'єму щитоподібної залози і частоти випадків її збільшення у жінок і дітей досліджених кластерів.

Як видно з табл. 2, найгірша ситуація склалася у м. Іршава і м. Рахів. Так, середній об'єм ЩЗ у жінок цих міст був вірогідно більшим, ніж у жінок м. Ужгорода і м. Міжгір'я. Також частішими були випадки збільшення залози понад межі норми серед жінок вказаних кластерів. У цих же кластерах виявлений відносно більший середній об'єм залози у школярів. Порівнюючи

Таблиця 2. Частота випадків дифузного зоба у дітей і жінок
Закарпатської області

Населений пункт (місто)	Жінки		Хлопчики		Дівчатка	
	Об'єм ЩЗ, см ³	% збільш.	Об'єм ЩЗ, см ³	% збільш.	Об'єм ЩЗ, см ³	% збільш.
Ужгород	8,4±0,5	6,7	3,9±0,2	33,3	3,7 ±0,2	10
Рахів	11,0±1,1*	26,7*	4,9±0,4*	36,7	7,4±0,9*	60*
Міжгір'я	6,96±0,6	6,7	3,5 ±0,2	13,3	3,8±0,2	20
Іршава	11,7±0,9*	36,7*	4,8±0,5	56,7 *	5,3±0,5 *	56,7*

Примітка: * – $P < 0,05$ у порівнянні з відповідним показником по м. Ужгороду.

частоту випадків дифузного зоба у дітей (табл. 2), ми бачимо неоднорідну ситуацію у м. Ужгород – частота захворювання на дифузний зоб у хлопчиків (33,3 %) переважає над частотою випадків дифузного зоба у дівчат (10 %), а з табл. 1 видно, що медіана йодурії у дівчат становить більше 100 мкг/л, а у хлопчиків відмічається легкий ступінь йододефіциту (10 %). Отже, спостерігається відповідність між частотою випадків дифузного зоба і медіаною йодурії у хлопчиків і дівчат м. Ужгорода.

З даних табл. 2 випливає, що у дівчаток міст Рахів і Іршава об'єм щитоподібної залози більший, ніж у хлопчиків, що, можливо, пояснюється впливом жіночих статевих гормонів на збільшення щитоподібної залози у дівчаток.

За класифікацією оцінки тяжкості йодної ендемії, рекомендованої ВООЗ (1994 р.) [12], частота випадків тиромегалії серед референтної когорти, виявленої за допомогою УЗД, від 5 до 19,9 % вказує на легкий дефіцит йоду, 20-29,9 % випадків збільшення ЩЗ свідчить про помірний його ступінь, а частота гіперплазії залози у більш ніж 30 % населення характеризує тяжку йодну недостатність. При аналізі проведеного дослідження, використовуючи цей критерій, слід констатувати тяжкий йодний дефіцит серед дітей м. Рахова (48,35 %) і всього населення м. Іршави (частота зоба у жінок – 36,7 %, у дітей – 56,7 %). Помірний ступінь йодного дефіциту виявлено у жінок (26,7 %) м. Рахова і у дітей (21,6 %) м. Ужгорода. Решта жителів області перебувала у стані легкої нестачі йоду (частота випадків тиромегалії від 6,7 до 16,7 %). Відомо, що розміри щитоподібної залози ретроспективно виступають показником тривалої адаптації організму до надходження йоду з навколишнього середовища. Для нормалізації об'ємів тироїдної паренхіми потрібно від 6 міс до 2 років, за умов постійного адекватного надходження йоду. Незважаючи на деякий дисонанс в інтерпретації отриманих результатів, виявлена кореляція між вмістом йоду у сечі і частотою тиромегалії вказує на те, що Закарпатська область належить до зони, ендемічної з недостатності йоду.

Аналіз результатів опитування обстежених дітей і жінок підтвердив неоднорідність ситуації щодо йодної профілактики в різних районах області, а також серед дитячої і жіночої популяції. В м. Ужгороді і у м. Міжгір'ї все населення споживало йодовану сіль. З них в м. Ужгороді це робили постійно 50 %, а в Міжгір'ї – до 40 % обстежених. Значної різниці між споживанням йодованої солі у дітей і жінок не виявлено. Однак препарати індивідуальної та групової профілактики (полівітаміни, антиструмін, йодомарин) в основному вживали тільки діти. Причому, в 50 % випадків ці препарати приймали на тлі споживання йодованої солі, ще 25 % дітей вживали одночасно 2 фармакологічні препарати із вмістом йоду. Саме це зумовило високий рівень йодурії у дітей згаданих населених пунктів, що вірогідно пояснює наявність піку на мал. 1.

Відзначаючи, на перший погляд, задовільні показники йодурії у дітей, не можемо не констатувати, що йодна профілактика не може бути тимчасовою, а саме призначення різних фармакологічних препаратів, в тому числі і полівітамінів, має тимчасовий характер. Для нормального постійного йодного забезпечення населення йодом необхідно, щоб споживання йодованої солі було не менше 80 %. Насправді ж у згаданих населених пунктах йодовану сіль споживало тільки 40-50 % населення. За цієї обставини можна очікувати, що після припинення групової йодної профілактики в цих населених пунктах може спостерігатися йодний дефіцит. В м. Рахові і м. Іршаві населення на період дослідження майже не використовувало йодовану сіль. В той же час 90 % обстежених дітей м. Рахова вживали препарати зі вмістом йоду (полівітаміни та антиструмін), причому, 30 % дітей вживали обидва препарати одночасно. Тільки 20 % обстежених жінок у цьому населеному пункті використовували препарати для йодної профілактики. Рівень профілактики у дітей добре узгоджувався із задовільними показниками йодурії, а нечасте використання для профілактики препаратів, що містять йод, зумовило недостатнє йодне забезпечення у жінок. У м. Іршава серед обстежених тільки біля 10 % дитячого або жіночого населення споживало або йод, або морепродукти, і цей низький рівень йодної профілактики фактично не міг вплинути на незадовільне йодне забезпечення населення, як наслідок – у дітей спостерігався йододефіцит, що наближався до середнього ступеня тяжкості, а у жінок медіана йодурії становила 25,8 мкг/л, що майже наближається до гострого ступеня йодної недостатності.

Таким чином, в цілому по області, за результатами йодурії, йодний дефіцит можна вважати легким. Разом з тим, частота патології щитоподібної залози свідчить про глибший ступінь його прояву, а дані анкетування – про невирішеність проблеми запобігання йододефіцитним захворюванням, що диктує необхідність профілактичних заходів.

Висновки

1. Значна частина як дорослого, так і дитячого населення Закарпатської області перебуває у стані йодної недостатності різного ступеня тяжкості.

2. Суттєва частота випадків зоба, яка коливається від 10 % у дівчаток м. Ужгорода до 60 % у школярів м. Рахова, ретроспективно вказує на значну тривалість йодного дефіциту на території області і недостатність профілактичних заходів щодо запобігання йодозалежним захворюванням серед населення.

3. Неоднорідність ситуації з показниками медіани йодурії і значна поширеність зоба вказують на необхідність запровадження масової йодної профілактики з використанням йодованої солі по всій області і подальшого моніторингу йодної забезпеченості населення.

Література

1. Hetzel B. S., Pandav C. S. S.O.S. for a billion // In: The conquest of iodine deficiency disorders. Delhi /Oxford University Press, 1994. 285 p.
2. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency // Thyroid. 1994, 4, 107-128.
3. Герасимов Г. А. Всеобщее йодирование пищевой соли для профилактики йододефицитных заболеваний: преимущества значительно превышают риск // Пробл. эндокринолог. 2001, № 3, 22-26.
4. Новиков Ю. В., Саченков М. Ф. Гигиеническая оценка содержания йода в окружающей среде и влияние на здоровье детей // Гигиена и санитария. 2001, № 1, 60-63.

5. Тронько М. Д., Кравченко В. І., Паньків В. І., Турчин В. І. Йоддефіцитні захворювання (діагностика, профілактика та лікування): Метод. рекомендації. Київ, 2003. 28 с.
6. Кравченко В. І. Основні етапи дослідження йодної недостатності та динаміка її ліквідації в Україні // *Международ. эндокринолог. журнал.* 2006, 1, № 3, 40-46.
7. Звіт «Про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів». К.: Прем'єр Медіа, 2004. 64 с.
8. Миронюк Н. І., Іванова І. І., Труш О. А., Кравченко В. І. Епідеміологічна характеристика йодного дефіциту у дітей Львівської області // *Журн. АМН України.* 2007, 13, № 2, 306-318.
9. Sandell E. B., Kolthoff I. M. Microdetermination of iodine by a catalytic method // *Microchemica Acta.* 1937, 1, 9-25.
10. Dunn J. T., Grutchfield H. E., Cutekunst R., Dunn A. D. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Netherlands, 1993, 18-27.
11. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Benoist B. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodinesufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 231-237.
12. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. Geneva, WHO, 1994 (WHO/NUT/94.6).
13. Boyages S. C. The damaged brain of iodine deficiency evidence for a continuum of effect on the population at risk // In: J. B. Stanbury (ed.). *The damaged brain of iodine deficiency.* N. Y.: Cognizant Commun. Co. Elmsford, 1994, 251-258.
14. Bleichrodt N., Escobar del Rei., Morreale de Escobar G. et al. Iodine deficiency, implications for mental and psychomotor development in children // In: G. R. Delong, J. Robbins, P. G. Condliffe (eds). *Iodine and the brain.* Plenum, New York, 1989, 269-287.
15. WHO, UNISEF, ICCIDD. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. Geneva, 2007. 61 p.

**Изучение йодной обеспеченности детского и женского населения
Закарпатской области**

В. Г. Пирогова, О. М. Крафчик¹, О. А. Труш², В. И. Кравченко

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

¹*Ужгородская областная клиническая больница, г. Ужгород, 88000;*

²*Детский фонд ООН ЮНИСЕФ, г. Киев, 01001; Украина*

Представлены данные регионального исследования уровня йодной обеспеченности детей и женщин Закарпатской области. Обследовано 240 детей 6-12 лет и 120 женщин (17-49 лет) в четырех равномерно расположенных на территории населенных пунктах области. Проводилось измерение йодурии, ультразвуковое исследование объема щитовидной железы и состояния йодной профилактики по результатам анкетирования. Полученные данные свидетельствуют о неоднородности потребления йода детьми и женщинами. Интервал распределения результатов йодурии находился в пределах 3,87-645,5 мкг/л, 50,7 % женщин и 22,5 % детей страдали от недостатка йода разной степени тяжести. В целом, медиана йодурии у женщин составляла 87,3 мкг/л. В отдельных населенных пунктах Закарпатской области у детей и женщин установлено наличие нормальной обеспеченности и слабой степени дефицита йода с его вариацией до средней степени тяжести и даже тяжелой, что коррелировало с использованием средств массовой и групповой профилактики.

Ключевые слова: щитовидная железа, йодурия, дети и женщины, йодный дефицит, йодная профилактика.

Study of iodine intake in children's and women's populations of transcarpathian region of Ukraine

V. G. Pirogova, O. M. Krafchyk¹, O. A Trush², V. I. Kravchenko

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

¹*Uzhgorod Regional Clinical Hospital, Uzhgorod, 88 000;*

²*United Nations Children's Fund UNICEF, Kyiv, 01001; Ukraine*

The authors present the results of a regional study of iodine intake among children and women of Transcarpathian region. 240 children aged 6 to 12 years and 120 women aged 17 to 49 years have been followed up in four settlements located in the region at an approximately equal distance from each other. The authors have assessed ioduria, thyroid USI volume, and conducted a population survey regarding iodine prophylaxis. The data obtained suggest a heterogeneous level of iodine consumption in children's and women's populations. Ioduria median in women was 87.3 mcg/L, ioduria indices being distributed within the range 3,87-645,5 mcg/L. Overall, 50.7% of women and 22.5% of children had iodine deficiency of different degree. The results of study have shown among children and women of Transcarpathian region of Ukraine a normal intake or a mild degree of iodine deficiency, with a tendency towards a moderate degree in some cases, and even a severe degree of iodine deficiency, which correlated with the use of mass and group prophylaxis.

Key words: thyroid gland, ioduria, children and women, iodine deficiency, iodine prophylaxis.

(Надійшла 1.02.2010)

ДЕЯКІ ЧИННИКИ РИЗИКУ СМЕРТНОСТІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ПЕРШОГО ТИПУ В УКРАЇНІ, ОЦІНЕНІ ЗА ДАНИМИ ЗАГАЛЬНОНАЦІОНАЛЬНОГО РЕЄСТРУ

М. Д. Халангот*, М. Д. Тронько, В. І. Кравченко, В. А. Ковтун, Н. В. Охріменко, С. В. Болгарська

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

Зібрана когорта з 29 708 дорослих хворих на цукровий діабет першого типу (ЦД-1) може розглядатись як повні популяційні дані щодо цієї патології в Україні. Оцінку ризику смертності проводили за допомогою моделей, які оцінюють дію кількох чинників у часі. Для оцінки впливу чинників віку, статі і тривалості хвороби розраховувалося співвідношення ризиків (HR) і відповідні 95 % довірчі інтервали (95 % CI). В структурі причин смерті хворих на ЦД-1 в Україні, на відміну від країн Європи і США, переважає ниркова недостатність. Серед чинників ризику смерті від ниркової недостатності значне місце займають підвищення HbA1c і артеріальна гіпертензія. Кількісно ці ризики вперше визначені в Україні: кожний 1% HbA1c або наявність артеріальної гіпертензії пов'язані зі стандартизованими за віком і статтю HR щодо смерті від ниркової недостатності – 1,18 (95 % CI 1,08-1,29) і 3,8 (95 % CI 3,12-4,62), відповідно. Факт відсутності контролю HbA1c для хворих на ЦД-1 в Україні прямо пов'язаний зі збільшенням ризику смерті. Дані реєстру хворих кількісно відображають дійсну потребу у спеціалізованих видах допомоги хворим на діабет.

Ключові слова: цукровий діабет першого типу, смертність, чинники ризику, реєстр хворих, Україна.

Відомо, що смертність серед хворих на цукровий діабет (ЦД) неможливо вивчати лише шляхом аналізу рутинної державної статистики, яка фіксує факт і причину смерті громадян, через те, що наявність ЦД не завжди позначається у свідоцтві про смерть. Таке становище може призводити до систематичної недооцінки рівня смертності хворих на діабет [1], тому смертність серед різних категорій хворих на ЦД вивчають за допомогою аналізу постійно діючих територіальних реєстрів хворих [2-4]. В Україні діє реєстр хворих на ЦД, який вже був використаний для епідеміологічних оцінок хворих на ЦД 1 типу (ЦД-1) [5-8]. Оцінка смертності за допомогою реєстру потенційно дає можливість врахувати всі випадки смерті в когорті пацієнтів, створеної за територіальним принципом. У 2001 р. опубліковано дослідження щодо можливих чинників високої смертності хворих на ЦД, мешканців Львівської області України, які отримували лікування інсуліном і яким на час смерті не виповнилося 50 років [9]. Автори бачили причину збільшення смертності серед цієї категорії хворих у недостатньому рівні забезпеченості препаратами інсуліну і значній поширеності зловживання алкоголем серед чоловіків. Протягом останніх років проблема забезпечення інсуліном в

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

Україні значною мірою вирішена [10], тому зараз нестача інсуліну навряд чи є вагомим чинником, що впливає на смертність. Залишається актуальним вивчення інших аспектів проблеми смертності хворих на ЦД-1, оскільки відомо, що середня тривалість життя цієї категорії хворих в Україні дуже низька і становить лише 40,2 років [5], а територіальна поширеність ЦД-1 в Україні, за даними аналізу реєстру [8], прямо пов'язана зі збільшенням ризику діабет-залежної смерті. Проживання хворих на ЦД-1 на територіях з максимальною поширеністю ЦД-1 (Запорізька, Хмельницька, Чернігівська області) пов'язано із зростанням ризику загальної смертності у порівнянні з відповідним ризиком у хворих, що є жителями територій з мінімальною поширеністю хвороби (АР Крим, Івано-Франківська, Миколаївська, Одеська, Чернівецька, Луганська області) [8].

Цілями даного дослідження були кількісна оцінка «класичних» чинників ризику і продовження визначення інших можливих причин високої смертності серед хворих на ЦД-1 в Україні.

Методи дослідження

Використовувалася база даних про хворих на цукровий діабет, що містить записи про 509933 пацієнти, з першим і останнім внесенням 03.01.1998 і 14.03.2008, відповідно. Було відібрано 29708 записів про хворих на ЦД-1 (маніфестація ЦД до 30 років), які мали необхідну для аналізу вітального статусу інформацію без неповних або невірно внесених даних і від'ємних значень періоду спостереження. Деталі створення і підтримки функціонування реєстру хворих на ЦД, отримання епідеміологічних даних щодо хворих на ЦД-1 були наведені раніше [5-8]. Загальну оцінку тривалості спостереження у вікових групах даної когорти здійснювали за допомогою обчислення людино-одиниць часу – персоно-років (перс.-р.) [11]. Проаналізовано вітальний статус за весь період спостереження.

Під час аналізу даних дотримувалися вимог доказової медицини і біостатистики, застосовуючи підходи сучасної епідеміології [11]. Оцінку ризику подій проводили графічним методом і за допомогою моделей, що характеризують дію кількох чинників у часі. Для оцінки впливу кожного із чинників розраховували співвідношення ризиків (Hazard ratio – HR) і відповідні 95 % довірчі інтервали (95 % Confidential intervals – 95 % CI) [12, 13]. У поперечних дослідженнях визначали відношення шансів (Odds ratio – OR) ризику подій за допомогою моделі логістичної регресії. Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх середнє значення і для оцінки варіабельності показника – вибіркове стандартне відхилення (s). Розподіл якісних показників оцінювали за розрахунком частоти прояву (%) і стандартної помилки (m, %), 95 % CI визначали за допомогою arcsin-перетворення [14]. В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $P < 0,05$. При виконанні статистичного аналізу використовували пакет програм MedStat [15] і статистичний пакет SPSS 11.0. Деякі кількісні розбіжності між даними табл. 1 і числом хворих, серед яких визначали ризики смертності, пояснюються незначними змінами складу когорти на різних етапах аналізу.

Результати і їх обговорення

Зібрана значна когорта (29708 хворих на ЦД-1) може розглядатись як майже повні популяційні дані щодо цієї категорії хворих в Україні. Слід звернути увагу на низьку (17,32 р.) середню тривалість ЦД-1 в даній когорті (табл. 1). За даними поперечних досліджень Шведського національного діабетичного реєстру (НДР) у 1997 р. тривалість ЦД-1 становила 23,1, а у 2004 – вже 26,1 років. Критеріями ЦД-1 у дослідженні НДР були лікування лише інсуліном і початок захворювання у віці до 30 років [16], що співпадає з використаними нами критеріями. За даними одного з регіональних реєстрів

діабету у США середня тривалість ЦД-1 у когорті хворих, що захворіли у віці до 19 років, перевищувала 25 років [17]. Аналіз за таблицями виживання хворих, проведений у згаданому дослідженні, вказує на те, що 92,1 % пацієнтів залишалися живими після 20 років захворювання на ЦД-1, а рівень виживання в когортах 1975-1979 рр. був значно вищий, ніж у тих, що захворіли на ЦД-1 у 1965-1969 рр.: серед осіб, що мають тривалість ЦД-1 10-20 років в когорті з початком ЦД-1 у 1965-1969 рр. померло 8,4 %, тоді як в когорті 1975-1979 рр. – лише 3,5 % [17]. Тобто, зміни у лікуванні ЦД-1 (інтенсивні гіпотензивна та інсулінотерапія) могли значно покращити виживання хворих, збільшити тривалість їх життя. Тривалість життя хворих на ЦД-1 в Україні, оцінена за віком на час смерті, у 2007 р. не перевищувала 40,2 р. [5]. У Великій Британії, за даними аналогічного когортного дослідження, вона дорівнює 55 р. [18], але на відміну від раніше згаданих досліджень, включно з нашим, британська когорта включала і дітей, що могло вплинути на оцінку середніх показників тривалості ЦД-1 і віку на час смерті.

Таблиця 1. Характеристика когорти дорослих хворих на ЦД-1 в Україні

Показник	Чоловіки	Жінки	Всі хворі
Кількість хворих, n	15738	13970	29 708
Середній вік, роки (σ)	34,35(12,55)	34,61(13,30)	34,47(12,91)
Індекс маси тіла, кг/м ² (σ)	23,01(3,84) n=14173	23,34 (4,37) n=12572	23,16 (4,10) n=26745
Систолічний АТ, мм рт. ст. (σ)	126,29 (18,75) n=14298	125,48(20,81) n=12653	125,91(19,75) n=26951
Діастолічний АТ, мм рт. ст. (σ)	78,57(10,53) n=14299	77,66 (11,38) n=12655	78,15(10,94) n=26954
Глюкоза крові натще, ммоль/л (σ)	9,23 (2,82) n=13747	9,30 (2,87) n=12173	9,26 (2,85) n=25920
HbA1c, % (σ)	8,68 (2,53) n=1784	8,83 (2,61) n=1788	8,75 (2,57) n=2572
Середня тривалість ЦД, роки (σ)	16,73 (10,81)	17,98 (11,21)	17,32 (11,02)
Лікування нефропатії, n (%)	4627(29,4)	4921(35,23)	9548 (32,14)
Кількість випадків кінцевої стадії ниркової недостатності, n (%)	385 (2,45)	440 (3,15)	825 (2,78)
Кількість випадків виразок кінцівок, n (%)	674 (4,28)	570 (4,08)	1244(4,19)
Ампутації кінцівок, n (%)*	30 (3,1)	19 (2,27)	49 (2,71)
Медіана періоду спостереження, роки	4,7	4,73	4,71
Випадки смерті від усіх причин, n (%)	1149(100)	809(100)	1958(100)
від серцево-судинних захворювань, n (%)	266 (23,15)	182 (22,5)	448 (22,88)
злюкисних новоутворень, n (%)	16 (1,39)	7 (0,87)	23 (1,17)
ниркової недостатності, n (%)	295 (25,67)	262 (32,39)	557 (28,45)
діабетичної коми, n (%)	25 (2,18)	36 (4,45)	61 (3,12)
Інші причини, n (%)	344 (29,94)	174 (21,51)	518 (26,46)
Не вказані причини, n (%)	203 (17,68)	148 (18,29)	351 (17,93)

Примітка: * – наявність чи відсутність ампутацій в реєстрі визначено лише щодо 1758 хворих на ЦД-1.

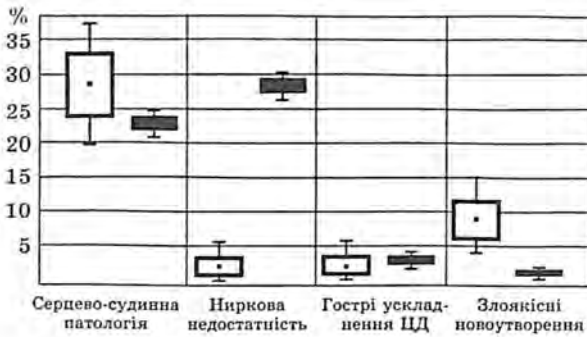
Систолічний тиск та індекс маси тіла хворих на ЦД-1 в Україні (табл. 1) не набагато, але статистично значимо ($P < 0,001$) менші, ніж у Швеції, де за даними НДР [16] їх середні рівні в когорті з 13623 хворих на ЦД-1 дорівнювали $128,7 \pm 0,14$ мм рт. ст. і $25,25 \pm 0,03$ кг/м², відповідно. Скоріше за все, ці розбіжності з характеристиками українських хворих можна пояснити більшим середнім віком хворих на ЦД-1 у Швеції – 41,6 р., ніж в Україні – 34,47 р. Ще однією причиною вищого ІМТ у хворих в Швеції може бути інтенсивніша інсулінотерапія, що відобразилось також у зменшенні середнього рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у порівнянні з хворими на ЦД-1 в Україні. HbA1c в Україні (табл. 1) в середньому значно ($P < 0,001$) вищий, ніж в Швеції, де він у аналогічних пацієнтів дорівнює $7,96 \pm 0,01$ % [16]. Також звертає на себе увагу високий середній рівень глюкози натще серед хворих на ЦД-1 в Україні. Проведена нами оцінка «класичних» чинників ризику свідчить про те, що зростання HbA1c на кожний 1% збільшує ризик смерті від усіх причин в когорті з 2572 хворих на ЦД-1 в Україні у 1,04 рази, а наявність систолічної артеріальної гіпертензії збільшує цей ризик серед 26951 хворих на ЦД-1 у 2,35 рази. Для смертності від хронічної ниркової недостатності (ХНН) ці ризики ще більші (табл. 2).

Таблиця 2. Ризики смерті (HR) від усіх причин і від ХНН серед хворих на ЦД-1 в залежності від підвищення глікованого гемоглобіну (продовжена змінна) і категорії підвищеного систолічного артеріального тиску

Змінні, за якими визначено ризик	HR загальної смертності	95 % CI		P	HR смертності від ХНН	95 % CI		P
1% HbA1c*	1,105	1,039	1,174	<0,001	1,173	1,075	1,279	<0,001
**	1,111	1,045	1,182	<0,001	1,179	1,079	1,288	<0,001
Систолічний АТ ≥ 135 мм Hg*	2,67	2,43	2,933	<0,001	3,19	2,69	3,8	<0,001
**	2,354	2,12	2,615	<0,001	3,8	3,123	4,625	<0,001

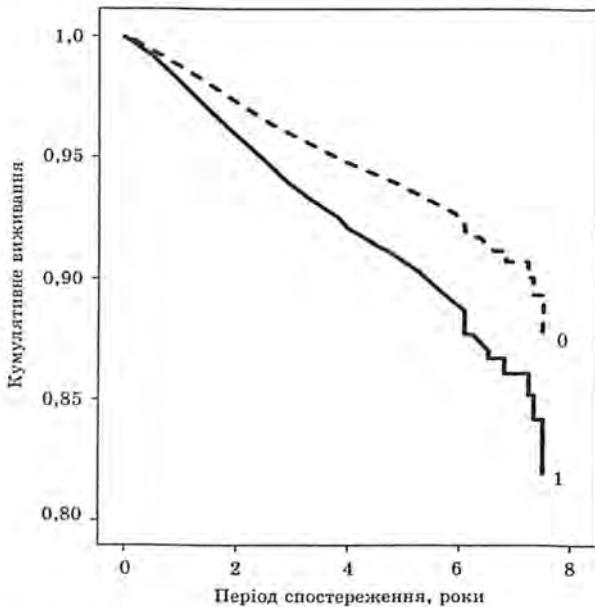
Примітки: * – ризик визначали без стандартизації; ** – ризик стандартизовано за віком, статтю і тривалістю хвороби.

Досліджена структура причин смерті в когорті хворих на ЦД-1 вказує на те, що головною причиною є ниркова недостатність (28,4 %), тоді як згідно з даними британського дослідження реєстру хворих на ЦД, що містить матеріали первинного рівня допомоги, найчастішою причиною смерті хворих на ЦД-1 були серцево-судинні захворювання [19]. Аналогічні результати отримані у європейському дослідженні EURODIAB [20]. Порівняння структури головних причин смерті за даними EURODIAB і реєстру «Система нагляду діабету в Україні» (СИНАДІАБ) наведені на мал. 1. Добре помітно, що серед хворих на ЦД-1 в Україні у кілька разів вище смертність від ниркової недостатності, яка є головною, а у Європі переважає смертність від серцево-судинної патології. Раніше у роботах епідеміологів сповіщалося, що головною причиною смерті хворих на ЦД-1 є ниркова недостатність [21], але ці дані стосувалися періоду 60-70-х років. Тепер аналітики вважають, що зміна структури смертності цих хворих на користь серцево-судинних захворювань відбулася саме завдяки інтенсифікації гіпотензивної терапії і лікування інсуліном [22], тому структуру смертності хворих на ЦД-1, яка встановлена нами під час аналізу СИНАДІАБ, можна оцінити як таку, що відповідає попередньому періоду лікувальної практики.



Мал. 1. Інтервальна оцінка структури (%) головних причин смерті серед хворих на ЦД-1, які захворіли у віці до 30 років, за даними EURODIAB (білі фігури) і СИНАДІАБ (чорні фігури).

Примітка: подані середні арифметичні часток (%) \pm їх стандартні похибки (відповідно центри і висота фігур), 95 % CI (лінії, що виступають вище і нижче фігур). Дані EURODIAB наведені за [20].



Мал. 2. Загальна смертність (за функцією виживання) серед хворих на ЦД-1 в Україні.

Примітка: 0 – виживання хворих з неущкодженними кінцівками; 1 – виживання хворих з виразками або гангrenoю кінцівок.

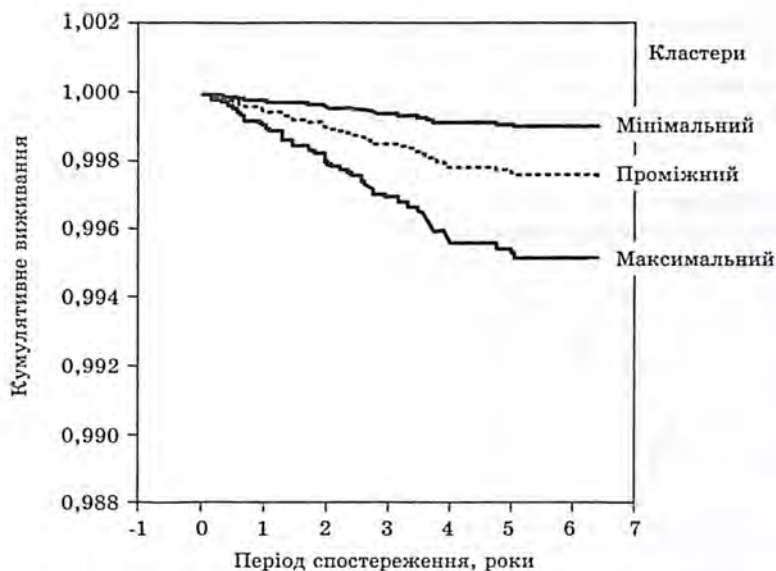
но, що поширеність ЦД-1 прямо пов'язана із збільшенням смертності від гострих ускладнень ЦД-1 (табл. 3, мал. 3). Стандартизоване за статтю, віком і тривалістю діабету відношення ризиків у «максимальному» територіальному кластері поширеності ЦД-1 відносно «мінімального», визначене за моделлю регресії Сох, перевищує 5: HR= 5,25 (95 % CI 1,76-15,63), P<0,001.

За даними аналізу реєстру ЦД-1 в Україні (за винятком Харківської області, що не була задіяна у процесі поділу на кластери), хронічна ниркова недостатність наявна у 4,96 % серед 27701 хворих, що не вибули з нагляду, а 602 хворих (2,17 %) на ЦД-1 потребують нирковозамісної терапії, яку реально отримує лише 25 хворих (0,09 %). Поширеність ретинопатії, що потребує лазерного лікування, становить 7,55 %, а незагоєних виразок – 1,05 %. Ці дані можуть бути використані для розрахунку потреби у спеціалізованих видах допомоги (гемо- і перитонеальний діаліз, лазерна фотокоагуляція, кабінети «діабетичної стопи»).

У хворих на ЦД-1, що мають ушкодження нижніх кінцівок у вигляді виразок, загальна смертність значно вища (мал. 2). Наявність виразок або гангрен підвищує стандартизований за віком і статтю ризик смерті від усіх причин у 1,5 рази: HR= 1,53 (95 % CI 1,30-1,80), P<0,001 (модель регресії Сох).

Слід звернути увагу на значну поширеність ампутацій кінцівок (2,71 %) серед хворих на ЦД-1 в Україні (табл.1), яка майже удвічі перевищує дані одного з британських реєстрів хворих на діабет ([http://tayside-dn.dundee.ac.uk/Documents/Uploaded/Annual % 20 Report % 202007-08.pdf](http://tayside-dn.dundee.ac.uk/Documents/Uploaded/Annual%20Report%202007-08.pdf)). У Великій Британії нещодавно зафіксоване зниження ампутацій серед хворих на ЦД-1 [23].

Протягом 115377,48 перс.-р. спостереження серед 27510 хворих на ЦД-1 в реєстрі зафіксовано 57 випадків смерті від гострих ускладнень. Встановле-



Мал. 3. Смертність від гострих ускладнень ЦД серед хворих на ЦД-1 в різних кластерах поширеності хвороби.

Примітка. Мінімальний кластер: АР Крим, Івано-Франківська, Миколаївська, Одеська, Чернівецька, Луганська області; проміжний кластер: Вінницька, Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Житомирська, Закарпатська, Кіровоградська, Львівська, Рівненська, Київська, Сумська, Тернопільська, Полтавська, Херсонська, Черкаська області; максимальний кластер: Запорізька, Хмельницька, Чернігівська області.

Таблиця 3. Порівняння смертності від гострих ускладнень ЦД серед хворих на ЦД-1 за кластерами поширеності хвороби

Кластер поширеності	Кількість хворих	Кількість персон-років	Середня тривалість спостереження, роки	σ	Випадків смерті від гострих ускладнень ЦД	На 1000 персон-років
Мінімальний	5 769	20 079,52	3,48	1,74	4	0,2
Проміжний	17 898	77 323,3	4,3	1,69	36	0,47
Максимальний	3 919	17 974,66	4,59	1,79	17	0,95

Раніше ми показали, що на територіях України з вищою поширеністю ЦД-1, більше і ризик загальної і діабет-залежної смертності, і вище рівень HbA1c [8]. У даному дослідженні (табл. 2) показаний прямий позитивний зв'язок між підвищенням HbA1c і ризиком смертності. Але, враховуючи відносно невелику частку хворих з даними про вимірювання HbA1c у реєстрі, не можна виключити вплив на ці дані самого факту вимірювання. Наприклад, більш «тяжким» хворим з потенційно більшим рівнем HbA1c з більшою вірогідністю вимірювали цей показник, що могло вплинути на результати дослідження зв'язку між територією проживання і ризиком смерті. Для того, щоб дослідити можливий вплив чинника вимірювання HbA1c, ми дослідили ризик загальної смертності в категоріях хворих на ЦД-1, створених залежно від наявності або відсутності в реєстрі даних про HbA1c за допомогою моделі регресії Cox, і порівняли частоту вимірювання за допомогою моделі логістичної регресії.

Серед 26155 хворих без даних про вимірювання HbA1c померло 1808 пацієнтів (6,91 %), а серед 3573 хворих з даними про вимірювання – 150 (4,2 %), тобто, останні мають вірогідно нижчі шанси померти відносно хворих, яким ці вимірювання не проводились: HR = 0,64 (95 % CI 0,53-0,76), P<0,001.

Таблиця 4. Порівняння частоти вимірювання HbA1c в різних територіальних кластерах поширеності ЦД-1

Кластер поширеності ЦД-1	Кількість хворих	З дослідженням HbA1c	%	OR	95 % CI		P
Мінімальний	5860	370	6,314	1			<0,001
Проміжний	18095	2065	11,41	1,91	1,7	2,14	<0,001
Максимальний	3941	866	21,97	4,17	3,67	4,75	<0,001

Частота вимірювань глікованого гемоглобіну вірогідно вища у проміжному і максимальному кластерах поширеності ЦД-1 (табл. 4). Таким чином, збільшення смертності на територіях з більшою поширеністю ЦД-1, що зафіксоване нами в цьому дослідженні і раніше [8], існує не завдяки, а всупереч більш частому дослідженню HbA1c. Тобто, більша поширеність ЦД-1 є чинником ризику тяжчого перебігу хвороби, що позначається і на збільшенні смертності.

Висновки

1. Тривалість життя хворих на ЦД-1 в Україні значно нижча, ніж у країнах Європи і США.
2. В структурі причин смерті хворих на ЦД-1, на відміну від країн Європи і США, переважає ниркова недостатність.
3. Серед чинників ризику смерті від ниркової недостатності наявні підвищення HbA1c і артеріальна гіпертензія. Кількісно ці ризики вперше визначені в Україні за допомогою реєстру хворих.
4. Факт відсутності контролю HbA1c для хворих на ЦД-1 в Україні прямо пов'язаний із збільшенням ризику смерті.
5. Дані реєстру хворих кількісно відображають дійсну потребу у спеціалізованих видах допомоги хворим на діабет.

Література

1. Fuller J. H., Elford J., Goldblatt P., Adelstein A. M. Diabetes mortality: new light on an underestimated public health problem // *Diabetologia*. 1983, 24, N 5, 336-341.
2. Schofield C. J., Libby G., Brennan G. M. et al. (DARTS/MEMO Collaboration). Mortality and hospitalization in patients after amputation: A comparison between patients with and without diabetes // *Diabetes Care*. 2006, 29, 2252-2256.
3. Doney A. S. F., Lee S., Leese G. P. et al. Increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes is associated with the glutathione S transferase theta-null genotype: A Go-DARTS Study // *Circulation*. 2005, 111, 2927-2934.
4. Evans J. M. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ*. 2005, 330, 1304-1305.
5. Халангот М. Д. Вікові та статеві особливості смертності хворих на цукровий діабет I типу // *Пробл. старения и долголетия*. 2008, 17, № 1, 75-82.
6. Халангот М. Д., Кравченко В. І., Троцько М. Д., Кульчинська Я. Б. Позитивна кореляція середньої добової дози інсуліну у дорослих хворих на цукровий діабет

- типу 1 з тривалістю та поширеністю цього захворювання // Лікарська справа. 2007, № 4, 56-62.
7. Khalangot M., Kravchenko V., Tronko M., Gur'ianov V. Correlation between the prevalence of type 1 diabetes with the daily insulin dose and the autoimmune process against glutamic acid decarboxylase in adults // *Eur. J. Intern. Med.* 2009, 20, N 6, 611-615.
 8. Халангот М. Д., Кравченко В. І., Охріменко Н. В. та ін. Вивчення ризику розвитку хронічних ускладнень цукрового діабету типу 1, факторів їх ризику та смертності у хворих, що проживають на територіях з різною поширеністю цього захворювання // *Ендокринологія.* 2009, 14, № 1, 77-85.
 9. Telishevka M., Chenett L., McKee M. Towards an understanding of the high death rate among young people with diabetes in Ukraine // *Diabet. Med.* 2001, 18, 3-9.
 10. Тронько М. Д. Стан та перспективи розвитку фундаментальної і клінічної ендокринології в Україні // *Ендокринологія.* 2007, 12, додаток, 3-4.
 11. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрём Т. Основы эпидемиологии. Женева: ВОЗ, 1994. 259 с.
 12. Cox D. R. Regression models and life tables (with discussion) // *J. Royal Statistical Soc.* 1972, 34, 187-220.
 13. Katz D. , Baptists J., Azen S. F. , Pike M. C. Obtaining confidence intervals for the risk ratio in cohort studies // *Biometrics.* 1978, 34, 469-474.
 14. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. 256 с.
 15. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT // *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2004, 8, № 1, 155-167.
 16. Eeg-Olofsson K., Cederholm J., Nilsson P. M. et. al. Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. Glycemic and risk factor control in type 1 diabetes: results from 13,612 patients in a national diabetes register // *Diabetes Care.* 2007, 30, N 3, 496-502.
 17. Nishimura R., LaPorte R. E., Dorman J. S. et al. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999 // *Diabetes Care.* 2001, 24, N 5, 823-827.
 18. Soedamah-Muthu S. S., Fuller J. H., Mulnier H. E. et. al. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999 // *Diabetologia.* 2006, 49, N 4, 660-666.
 19. Laing S. P., Swerdlow A. J., Slater S. D. et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus // *Diabet Med.* 1999, 16, N 6, 466-471.
 20. Soedamah-Muthu S. S., Chaturvedi N., Witte D. R. et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS) // *Diabetes Care.* 2008, 31, N 7, 1360-1366.
 21. Dorman J. S., Laporte R. E., Kuller L. H. et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results // *Diabetes.* 1984, 33, N 3, 271-276.
 22. Maahs D. M., Rewers M. Editorial: Mortality and renal disease in type 1 diabetes mellitus – progress made, more to be done // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, N 10, 3757-3759.
 23. Vamos E. P., Bottle A., Majeed A., Millett C. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in England, 1996-2005 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010, 87, N 2, 275-282.

Некоторые факторы риска смертности больных сахарным диабетом первого типа в Украине, оцененные по данным общенационального регистра

Н. Д. Халангот, Н. Д. Тронько, В. И. Кравченко, В. А. Ковтун,
Н. В. Охрименко, С. В. Болгарская

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

Собранная когорта из 29708 взрослых больных сахарным диабетом первого типа (СД-1) может рассматриваться как полные популяционные данные об этой патологии в Украине. Оценку риска смертности проводили при помощи моделей, которые оценивают действие нескольких факторов во времени. Для оценки факторов возраста, пола и продолжительности заболевания рассчитывали соотношение рисков (HR) и соответствующие 95 % доверительные интервалы (95 % CI). В структуре причин смерти больных сахарным диабетом в Украине, в отличие от других стран Европы и США, преобладает почечная недостаточность. Среди факторов риска смерти от почечной недостаточности значительное место занимают повышение HbA1c и артериальная гипертензия. Количественно эти риски в Украине определены впервые: каждый 1 % HbA1c или наличие артериальной гипертензии связаны со стандартизованными по возрасту и полу HR смерти от почечной недостаточности – 1,18 (95 % CI 1,08-1,29) и 3,8 (95 % CI 3,12-4,62), соответственно. Факт отсутствия определения HbA1c для больных СД-1 в Украине прямо связан с увеличением риска смерти. Данные регистра больных количественно отображают действительную потребность в специализированных видах помощи больным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет первого типа; смертность; факторы риска; регистр пациентов; Украина.

Some mortality risk factors for type 1 diabetes mellitus patients in Ukraine evaluated according to data from the National Register

M. D. Khalangot, M. D. Tronko, V. I. Kravchenko, V. A. Kovtun, S. V. Bolgarska
State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

A cohort consisting of 29 708 adult type 1 diabetes (T1D) patients can be viewed as full population data on this disease in Ukraine. Mortality risk evaluation was performed using models that assess the influence of several factors over time. In order to evaluate age, and gender factors, disease duration, we have calculated hazard ratios (HR) and corresponding 95 % confidence intervals (95 % CI). Renal failure prevails among causes of death for diabetes mellitus patients in Ukraine, unlike other countries of Europe and USA. Increase of HbA1c levels and arterial hypertension are the most significant mortality risk factors in patients with renal failure. These risks have never before been determined quantitatively in Ukraine: every 1 % increase of HbA1c, or the fact of arterial hypertension, are associated with HR of death from renal failure, standardized according to age and gender 1,18 (95 % CI 1,08-1,29) and 3,8 (95 % CI 3,12-4,62), respectively. Absence of HbA1c determination for T1D patients in Ukraine is directly connected to an increase in mortality risk. Patient Register data reflect quantitatively the actual need in specialized types of care to diabetic patients.

Key words: type 1 diabetes mellitus; mortality; risk factors; patient Register; Ukraine.

(Надійшла 9.03.2010)

ОСОБЛИВОСТІ МАНІФЕСТАЦІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ

О. А. Будрейко*

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків, 61153, Україна

Обстеження 120 дітей і підлітків віком 3-18 років в період маніфестації цукрового діабету 1 типу показало, що в більшості випадків захворювання починається з появи типових клінічних симптомів (спрага, поліурія, загальна слабкість, порушення апетиту та ін.), хоча схуднення при першому діагностуванні хвороби мало місце лише у третини обстежених. При цьому, у 20 % хворих цукровий діабет 1 типу був діагностований на тлі незначної декомпенсації вуглеводного обміну, в тому числі у 9 % пацієнтів – із надлишковою масою тіла. Середні величини глікозильованого гемоглобіну, як інтегрального показника компенсації вуглеводного обміну, на початку хвороби були підвищені в усіх вікових групах, однак лабільність метаболічних порушень була більш значущою серед хворих раннього віку, що проявлялось значними добовими коливаннями глікемії. Виявлені також вищі показники глікемії і глікозильованого гемоглобіну в період маніфестації діабету у дівчат порівняно з хлопцями.

Ключові слова: цукровий діабет, маніфестація, діти і підлітки, пубертація, ступінь статевої зрілості, компенсація, маса тіла.

Існуючі уявлення про патогенез цукрового діабету (ЦД) 1 типу пов'язують розвиток характерних клінічних проявів захворювання із наявністю абсолютного інсулінодефіциту, маніфестація якого у переважній більшості хворих дитячого і підліткового віку відбувається гостро, протягом короткого часу, із швидким розвитком тяжких метаболічних порушень. Незважаючи на досягнення сучасної діабетології, ретельне вивчення чинників ризику розвитку ЦД 1 типу і визначення маркерів його ранньої діагностики, виявлення хвороби відбувається зазвичай на стадії розгорнутих клінічних проявів, а саме: спраги, збільшення сечовиділення, втрати маси тіла, порушення апетиту (зниження або підвищення), сухості шкіри і слизових оболонок, нудоти, блювоти, болю у животі, втомлюваності, слабкості у м'язах та ін.

Проте в окремих наукових дослідженнях здійснено спроби виявити зміни клінічних особливостей маніфестації ЦД 1 типу у дітей протягом останніх десятиліть з огляду на суттєве поліпшення технологій діагностики, лікування захворювання і профілактики його ускладнень. Так, при порівняльному аналізі характеру маніфестації ЦД 1 типу в двох групах дітей (що захворіли в 1998-1999 рр. і 1986-1987 рр.) виявлено деякі епідеміологічні відмінності, а саме: зменшення частоти родинного виникнення хвороби за рахунок спорадичних випадків з 70 % до 37, 2%, збільшення частоти випадків захворювання дітей до 7 років з 31 % до 39,5 %, гендерні відмінності піків захворюваності – тенденція до зростання захворюваності у хлопців в 7-11 років, а у дівчат – в 3-7 і 11-15 років [1]. При цьому не знайдено помітних відхилень у клінічних проявах початку хвороби в досліджуваних групах, тобто діагностика ЦД 1 типу у дітей в 1998-1999 рр., як і на десятиліття

*Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», пр. 50-річчя ВЛКСМ, 52А, м. Харків, 61153, Україна

раніше, відбувалась в період декомпенсації, часто вже у стані кетоацидозу різного ступеня – у 75 %, а правильний діагноз при первинному зверненні до лікаря встановлювався лише у 21 % хворих [2].

Про збереження тенденції до швидкого розвитку декомпенсації і кетоацидозу при маніфестації ЦД у дітей вказують і інші дослідники. У Швеції, незважаючи на зростання захворюваності на ЦД 1 типу у дітей протягом 25 років (1976-2000), не відмічено суттєвої динаміки клінічних проявів хвороби на момент виявлення, а в групі пацієнтів із початком ЦД в 1996-2000 рр. хоча і відзначено дещо більший стимульований рівень С-пептиду при вихідному дослідженні, але в подальшому відмінностей у величинах цього показника не встановлено [3].

Як було зазначено вище, захворюваність на ЦД 1 типу у дітей і підлітків має певні вікові «піки», залишаючись найвищою в пре- і ранньому пубертатному віці (7-14 років) і маючи чітку тенденцію до зростання в ранньому віці (до 7 років). Природно, що інтерес дослідників викликає виділення характерних рис маніфестації захворювання в певні вікові періоди. Так, підтверджуючи значну перевагу випадків виникнення ЦД 1 типу в пубертатному віці (10-14 років), автори відзначають і вищу первинну потребу в інсуліні у хворих 10-18 років порівняно дітьми раннього віку і молодими дорослими [4].

Оцінка лабораторних показників компенсації вуглеводного обміну при маніфестації ЦД 1 типу показала, що хоча клінічні прояви метаболічних порушень у молодшому віці тяжчі, але рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у цих хворих (1-7 років) дещо нижчий – 12-13 %, порівняно з показником HbA_{1c} у пацієнтів старшого віку (7-15 років) – 14,1-14,8 %, що може бути пов'язане із тривалішим латентним періодом розвитку хвороби у підлітків [1]. Залежність ступеня метаболічної декомпенсації від віку в період маніфестації ЦД 1 типу відзначають і інші дослідники, хоча вказують на наявність таких відмінностей лише у дівчат із вищими показниками HbA_{1c} у віці 6-12 років. При цьому стан компенсації був пов'язаний із віком захворювання лише через 6 міс після початку хвороби із нижчим показником HbA_{1c} у підлітків порівняно із дітьми раннього віку, а в подальшому (через 12, 24 і 36 міс після маніфестації хвороби) такої залежності не виявлено [5]. Про тяжчий початок ЦД 1 типу у маленьких дітей стверджують і результати інших досліджень [6, 7], відзначаючи дещо більший рівень HbA_{1c} (на 0,64 %) при маніфестації хвороби у дівчат цієї вікової групи [6].

Окремої уваги заслуговують дослідження, в яких аналізується характер фізичного розвитку дітей на початковому етапі хвороби. Загальновідомо, що одним із характерних симптомів ЦД 1 типу є схуднення, але в останні роки з'являються окремі повідомлення про поступове збільшення частоти випадків маніфестації захворювання на тлі нормальної або навіть надлишкової маси тіла. Так, фінські дослідники після вивчення дітей 1986-1989 років народження, що захворіли на ЦД 1 типу у віці до 15 років, зазначають, що ці пацієнти в ініціальному періоді хвороби в цілому мають вірогідно більший зріст і масу тіла порівняно із здоровими однолітками, що узгоджується із згаданою вище гіпотезою прискорення («accelerator hypothesis») [8]. Це підтверджується і в інших роботах, зокрема англійські дослідники відзначають, що протягом останніх 20 років (1980-2002 рр.) значно змінились характеристики фізичного розвитку дітей в період маніфестації ЦД 1 типу – хворі діти значно перевищують за ростом, вагою, ІМТ і обводом талії своїх здорових однолітків, і це зворотно корелює із віком початку захворювання [9].

В США (Пітсбург) при вивченні ЦД 1 типу у дітей протягом двох періодів (1979-1989 рр. і 1990-1998 рр.) показано збільшення випадків маніфестації хвороби з надлишковою масою тіла з 12,6 % до 36,8 % в цілому, в тому числі від 2,9 % до 16,6 % серед білого населення, а також від 7,3 % до 22,2 %

серед хворих молодших 11 років, і від 20 % до 50 % – серед хворих старших 11 років, тобто у 90-ті роки порівняно з 80-ми роками втричі збільшилась частота випадків маніфестації ЦД 1 типу на тлі надлишкової ваги [10].

Однак не всі дослідники підтримують гіпотезу прискорення розвитку ЦД 1 типу на тлі прискореного фізичного розвитку у дітей. Так, дослідження росту і маси тіла дітей і підлітків Австралії на момент маніфестації хвороби не виявило випередження їх фізичного розвитку порівняно із популяційними нормами, в тому числі у дітей молодшого віку [11].

Таким чином, незважаючи на стійкість існуючих уявлень про характер маніфестації ЦД 1 типу, продовжуються дослідження особливостей початку хвороби в дитячому віці з огляду на важливість цього періоду для подальшого перебігу діабету (своєчасність діагностики і відсутність тяжких метаболічних порушень, наявність супутньої патології, вірогідність ремісії захворювання та ін.).

Мета дослідження – уточнення характеру маніфестації цукрового діабету 1 типу у дітей і підлітків в сучасних умовах.

Матеріали і методи

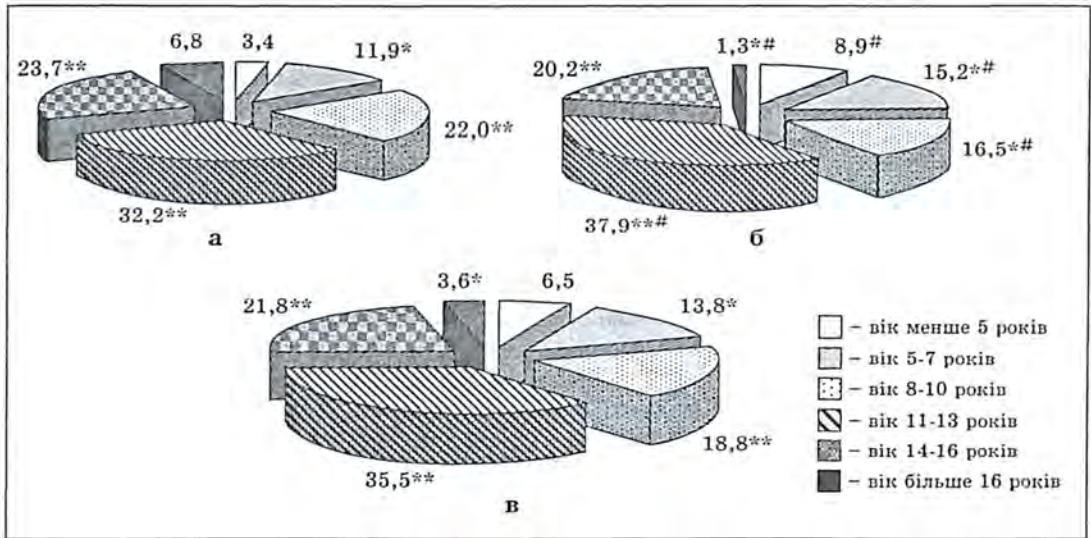
В процесі виконання дослідження обстежено 120 дітей і підлітків віком від 3 до 18 років в період маніфестації ЦД 1 типу (до 2 міс від моменту діагностування хвороби). Досліджувані проходили загальноприйняте загальноклінічне обстеження з оцінкою показників фізичного і статевого розвитку. За ступенем статевої зрілості хворі згідно з класифікацією Tanner [12, 13] були віднесені до однієї з 5 груп (I група, n=17; II група, n=28; III група, n=14; IV група, n=22; V група, n=25). Крім цього, обчислювався індекс маси тіла (ІМТ) за формулою [маса тіла (кг)/зріст² (м²)] з оцінкою даних за процентильними таблицями Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (2006). Дефіцит маси тіла діагностувався, якщо показник ІМТ був нижчий 5 процентилу, а надлишкова маса тіла – у хворих з показником ІМТ вище 85 процентилу [14].

Стан вуглеводного обміну оцінювався з урахуванням рівня глікемії (глюкозооксидазним методом) і глюкозурії, а також глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), за величиною якого хворі були розподілені на три групи відповідно до останніх рекомендацій ISPAD (2007) [15]: HbA_{1c} < 7,5 % – задовільна або оптимальна компенсація (n = 31); із величиною HbA_{1c} від 7,5 до 9,0 % – незадовільна або субоптимальна компенсація (n = 35); HbA_{1c} > 9,0 % – погана компенсація із високим ризиком формування ускладнень (n = 40).

Створення бази даних і статистична обробка результатів проводилась з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel і SPSS Statistics 17.0. За умови нормального розподілення даних вони наведені у вигляді середніх арифметичних значень (M) із середньоквадратичним відхиленням (σ), за відсутності нормального розподілу даних у ряді наведено показники медіани і квартилів (Me; Lq-Uq). Вірогідність відмінностей оцінювалася за параметричними (ANOVA для порівняння середніх значень) і непараметричними методами (критерій Крускала-Уолліса для порівняння середніх значень і медіанний тест). Для встановлення зв'язків між двома ознаками застосовувався кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта Спірмана r. Критичний рівень значущості з перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

Результати дослідження і їх обговорення

Обстеження 120 дітей і підлітків в період маніфестації ЦД встановило, що найчастіше захворювання виявлялось у віці 11-13 років – в 35,5±3,7 % випадків (див. мал. 1в), що узгоджується з результатами численних епідеміологічних і наукових досліджень, а також даними багаторічних спостережень колективу відділення ендокринології ДУ «ІОЗДП АМНУ».



Мал. 1. Питома вага окремих вікових груп серед дітей і підлітків з вперше виявленим цукровим діабетом; а – хлопці, б – дівчата, в – всі діти.

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,02$, вірогідність відмінностей відносно групи хворих віком менше 5 років; # – $P < 0,05$, вірогідність відмінностей показників дівчат відносно показників хлопців відповідного віку.

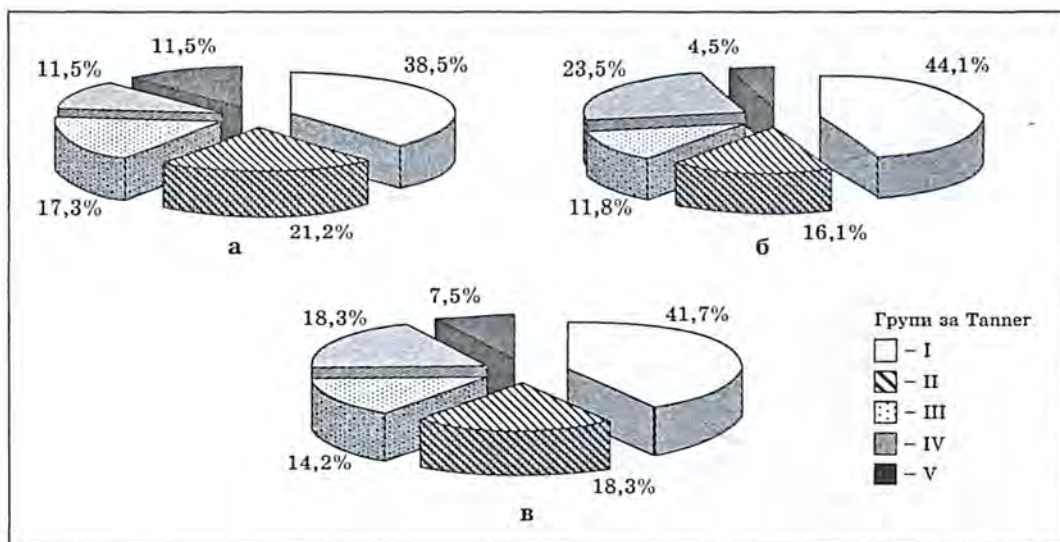
Слід відзначити, що серед обстежених хворих в ранньому віці (менше 5 років) маніфестація ЦД відбувається нечасто – лише у $6,5 \pm 2,1$ %, а із збільшенням віку від 5 до 13 років прояви хвороби зростали і питома вага відповідних груп у віковій структурі початку захворювання збільшується від $13,8 \pm 3,1$ % до $35,5 \pm 3,7$ %. Нечисленною виявилась і група пацієнтів із початком хвороби у віці понад 16 років ($3,6 \pm 1,6$ %).

Виявлено певні статеві відмінності у віковій структурі початку ЦД в дітей і підлітків (див. мал. 1а, б). Так, серед дівчат маніфестація хвороби у ранньому віці відбувалась децю з більшою частотою: $8,9 \pm 1,8$ % у віці до 5 років і $15,2 \pm 3,1$ % – у віці від 5 до 7 років порівняно з хлопцями відповідних вікових груп – $3,4 \pm 1,3$ % і $11,9 \pm 2,4$ %, $P < 0,05$. У старшому віці (понад 16 років), навпаки, прояви хвороби у дівчат зустрічались рідше – $1,3 \pm 1,0$ % порівняно з хлопцями – $6,8 \pm 2,1$ %, $P < 0,05$.

Аналіз структури випадків маніфестації ЦД 1 типу в залежності від ступеня статевої зрілості дітей і підлітків показав збільшення питомої ваги випадків початку хвороби в препубертатному періоді ($41,7 \pm 4,5$ %) (див. мал. 2в), з деякою перевагою серед хворих осіб жіночої статі (див. мал. 2 а, б). При цьому виявлено також певні статеві відхилення в структурі маніфестації ЦД 1 типу серед хворих пубертатного віку. Так, серед дівчат із вперше виявленим ЦД 1 типу переважали пацієнтки, віднесені до IV групи за Tanner ($23,5 \pm 5,1$ %), а серед хлопців – пацієнти II групи за Tanner ($21,2 \pm 5,7$ %).

Відомо, що маніфестація ЦД в дитячому і підлітковому віці відбувається зазвичай бурхливо, з досить швидким наростанням метаболічних порушень, розвитком кетоацидозу, що часто призводить до кетоацидотичної коми.

Серед дітей і підлітків, що потрапили до клініки ДУ «ІОЗДП АМНУ» через маніфестацію ЦД, не було осіб в стані важкого кетоацидозу (діабетична кома або прекома). Це пов'язане, по-перше, з поліпшенням своєчасної діагностики ЦД 1 типу в сучасних умовах, по-друге, з тим, що діти з початком хвороби в стані кетоацидотичної коми, переводились у відділення ендокринології ДУ «ІОЗДП АМНУ» із реанімаційних відділень інших клінік після



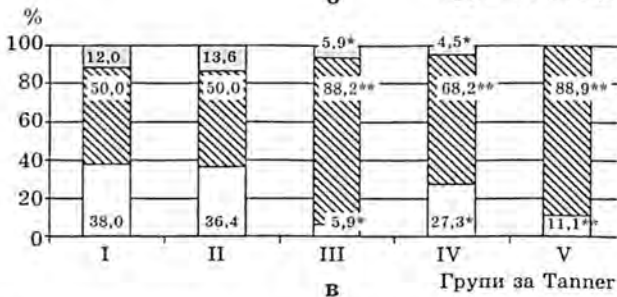
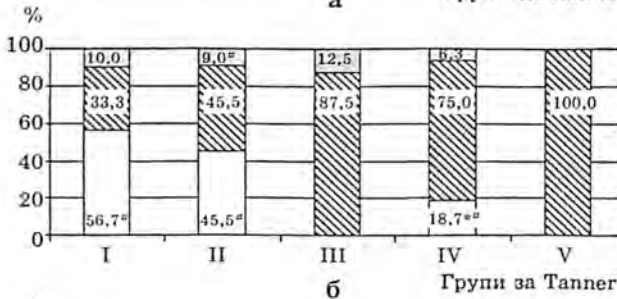
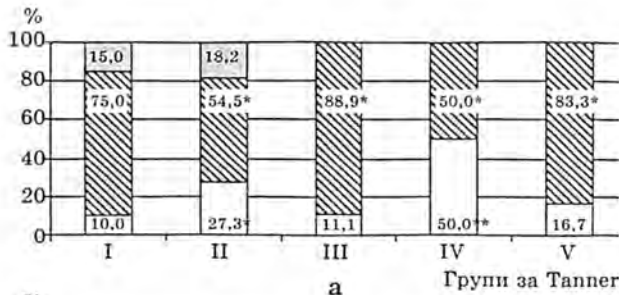
Мал. 2. Питова вага різних ступенів статевої зрілості серед дітей і підлітків із вперше виявленим цукровим діабетом: а – хлопці, б – дівчата, в – всі діти.

ліквідації у них невідкладного стану, хоча у всіх досліджуваних мали місце класичні ознаки декомпенсації ЦД – гіперглікемія, лабільність показників глікемії з коливаннями протягом доби від 3,1 до 32,2 ммоль/л, глюкозурія різного ступеня, кетонурія.

Специфічні скарги (спрага, поліурія, порушення апетиту, стомлюваність) виявлялись у переважній більшості хворих – у 103 (85,8±3,2 %). Слід відзначити, що такий характерний симптом декомпенсації ЦД як схуднення виявлено лише у 35 осіб (29,2±4,1 %), що може свідчити про своєчасну діагностику захворювання і нстривалість метаболічних порушень на час діагностики ЦД у обстежуваних. Тобто, у переважній більшості дітей і підлітків маніфестація ЦД 1 типу відбувалась на тлі нормальної маси тіла (у 74 осіб або 61,7±4,4 %), а у певної частини (у 11 хворих, 9,1±2,6 %) – навіть на тлі надлишкової маси тіла. При цьому встановлено, що дефіцит маси тіла частіше виявлявся серед хворих молодшого віку – у дітей з I і II групи за Таннер (38,0±6,9 % і 36,4±10,5 %, відповідно) на відміну від показників частоти дефіциту ваги в IV і V групах за Таннер (27,3±9,3 % і 11,1±11,1 %, відповідно, $P < 0,05$) (див. мал. 3в). Виявлені також певні статеві відмінності (див. мал. 3а, б) у частоті дефіциту маси тіла, який був більш притаманний дівчатам раннього віку (у 56,7±9,0 % дівчат I групи і 45,5±15,7 % дівчат II групи) порівняно з цим показником у хлопців відповідних за ступенем статевої зрілості груп (10,0±6,9 % і 27,3±14,1 %, $P < 0,05$).

Надлишок маси тіла під час маніфестації ЦД 1 типу частіше виявлявся також у дітей молодшого віку (в I і II групі за Таннер), але з деякою перевагою його частоти серед хлопців, особливо в II групі за Таннер (18,2±12,2 % серед хлопців і 9,0±9,0 % серед дівчат, $P < 0,05$). В старших вікових групах (IV і V групи за Таннер) маніфестація ЦД 1 типу у переважній більшості хворих відбувалась на тлі надлишкової і нормальної маси тіла, хоча у дівчат ці показники були дещо вищими (81,3±9,7 % і 100,0 %) порівняно з показниками хлопців (50,0±20,4 % і 83,3±15,2 %, відповідно).

Навпаки, серед хлопців IV і V групи за Таннер частіше виявлявся дефіцит ваги (50,0±22,4 % і 16,7±16,7 %, відповідно) порівняно з показниками дівчат (18,7±10,1 % в IV групі і відсутність цієї ознаки в V групі).



□ – дефіцит маси тіла; ▨ – нормальна маса тіла; ■ – надлишок маси тіла

Мал. 3. Структура змін маси тіла в залежності від ступеня статевої зрілості (I-V стадії за Tanner) дітей і підлітків з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу: а – хлопці, б – дівчата, в – всі діти.

Примітки: * – $P < 0,1$, ** – $P < 0,05$, вірогідність відмінностей відносно I групи хворих;

– $P < 0,05$, вірогідність відмінностей показників дівчат відносно показників хлопців групи з відповідним ступенем статевої зрілості.

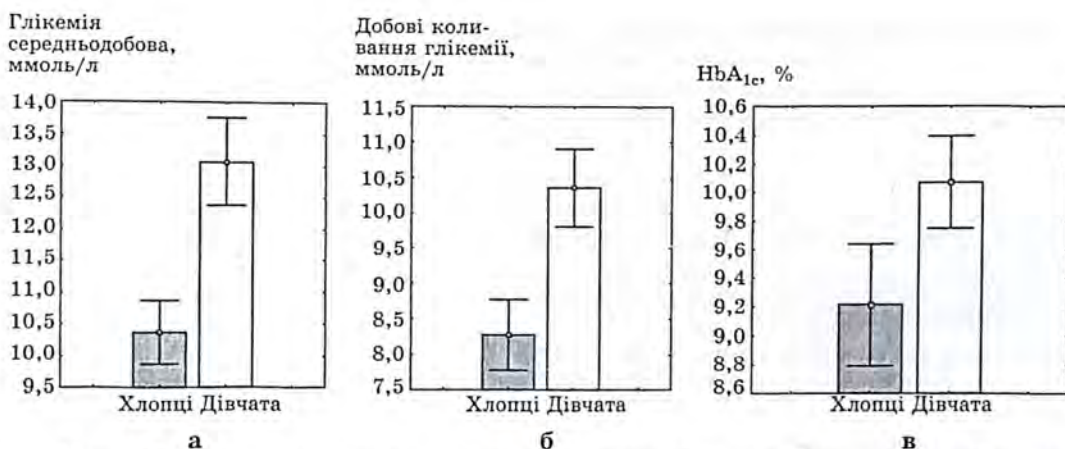
Статеві відмінності компенсації вуглеводного обміну в період клінічної маніфестації хвороби підтверджувались і середніми показниками глікемії та добових її коливань (див. мал. 4), які становили у хлопців $10,4 \pm 3,6$ ммоль/л і $8,3 \pm 3,6$ ммоль/л, відповідно, що вірогідно нижче, ніж у дівчат – $13,1 \pm 5,7$ ммоль/л, $P = 0,003$, і $10,3 \pm 4,5$ ммоль/л, $P = 0,007$, відповідно). Середній показник HbA_{1c} у дівчат ($10,1 \pm 2,3$ %) також виявився вищим, ніж у хлопців ($9,2 \pm 2,2$ %), але дещо з меншою вірогідністю ($P = 0,09$).

Оцінка показників компенсації вуглеводного обміну в період маніфестації ЦД 1 типу у обстежених різних вікових груп показала відсутність вірогідних відмінностей величини HbA_{1c} в залежності від ступеня статевої зрілості хворих (див. табл. 1). Поряд з цим, встановлено вірогідно вищі коливання глікемії протягом доби в I групі дітей, тобто серед хворих молодшого віку.

Оцінка стану компенсації вуглеводного обміну за інтегральним його показником – рівнем HbA_{1c} показала, що у $21,7 \pm 3,8$ % обстежуваних мале місце незначна декомпенсація захворювання із рівнем HbA_{1c} менше 7,5 % (середній показник – $6,7 \pm 0,2$ %, із помірно середньодобовою гіперглікемією ($9,7 \pm 0,7$ ммоль/л) і її добовими коливаннями ($9,1 \pm 1,1$ ммоль/л).

Помірна декомпенсація вуглеводного обміну із показниками HbA_{1c} від 7,5 до 9,5 % виявлялась у $37,5 \pm 4,4$ % хворих, а значна декомпенсація ЦД із показниками HbA_{1c} більше 9,5 % – у $40,8 \pm 4,8$ % дітей і підлітків із вперше виявленим ЦД 1 типу.

Виявлено, що маніфестація ЦД 1 типу у дівчат дещо частіше ($80,9 \pm 4,8$ %), ніж у хлопців ($75,0 \pm 6,0$ %, $P < 0,1$), хоча невірогідно, супроводжувалась декомпенсацією вуглеводного обміну з показниками HbA_{1c} більше 7,5 %. При цьому у половини осіб жіночої статі спостерігалось підвищення рівня HbA_{1c} понад 9,5 % (у $48,5 \pm 6,1$ %), що було вірогідно частіше порівняно з хлопцями (у $30,8 \pm 6,4$ %, $P < 0,05$), у яких, навпаки, переважно виявлялося помірне підвищення рівня HbA_{1c} від 7,5 % до 9,5 % (у $44,2 \pm 6,9$ % хлопців, у $32,4 \pm 5,7$ % дівчат, $P < 0,05$).



Мал. 4. Середні показники компенсації вуглеводного обміну в період маніфестації цукрового діабету у дітей і підлітків в залежності від статі: а – глікемія середньодобова, б – добові коливання глікемії, в – глікозильований гемоглобін.

Таблиця 1. Показники компенсації вуглеводного обміну в залежності від ступеня статевої зрілості дітей і підлітків із вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу ($M \pm \sigma$)

Групи хворих за Tanner	n	Глікемія, ммоль/л		HbA _{1c} , %	Доза інсуліну, ОД/кг/добу
		середньодобова	добові коливання		
I	50	12,1±6,1	10,5±4,2	9,6±2,6	0,60±0,30
II	22	11,3±4,6	8,1±3,5	9,7±1,9	0,58±0,31
III	17	10,7±2,5	8,4±4,2	9,1±2,0	0,52±0,17
IV	22	13,7±4,4	9,5±4,9	10,3±2,0	0,50±0,19
V	9	10,2±4,1	8,6±3,8	10,0±4,1	0,50±0,25
Вірогідність відмінностей		P>0,1	P _{I, II} = 0,02 P _{I, III} = 0,07 P _{I, V} = 0,09	P>0,1	P>0,1

Добова потреба в інсуліні також суттєво не відрізнялась в залежності від ступеня статевої зрілості. В групі дітей раннього віку (молодших 5 років) рівні середньодобової глікемії (Me, Lq-Uq – 9,4, 7,0-12,0 ммоль/л) і HbA_{1c} (Me, Lq-Uq – 8,9, 7,4-10,0 %) виявились нижчими, ніж відповідні показники групи хворих 6-9 років (глікемія – 11,4, 9,0-13,0 ммоль/л, HbA_{1c} – 9,8, 7,5-11,5 %) і групи хворих віком більше 9 років з I групи за Tanner (глікемія – 13,0, 8,4-15,0 ммоль/л), HbA_{1c} – 10,3, 8,8-11,8 %, P<0,05.

Кореляційний аналіз з використанням коефіцієнта Спірмена виявив негативний зв'язок середньодобової глікемії і її добових коливань із масою тіла ($r = -0,372$, $P = 0,008$ і $r = -0,304$, $P = 0,03$, відповідно).

Слід відзначити, що характер змін маси тіла в період маніфестації ЦД 1 типу у дітей і підлітків супроводжувався певними особливостями показників вуглеводного обміну. Так, в групі хворих із надлишковою масою тіла на початку хвороби мала місце менш виражена декомпенсація метаболізму із нижчими коливаннями глікемії і нижчими показниками HbA_{1c}, що, очевидно, потребувало використання менших доз екзогенного інсуліну (див. табл. 2).

Таблиця 2. Показники компенсації вуглеводного обміну в залежності від характеру патологічних змін маси тіла дітей і підлітків із вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу ($M \pm \sigma$)

Групи хворих	n	Глікемія, ммоль/л		HbA _{1c} , %	Доза інсуліну, ОД/кг/добу
		середньодобова	добові коливання		
Дефіцит маси тіла (1)	35	13,5±7,0	10,2±4,3	9,8±2,4	0,69±0,31
Нормальна маса тіла (2)	74	11,3±3,6	10,3±4,2	9,9±2,4	0,51±0,22
Надлишок маси тіла (3)	11	11,0±5,2	8,3±4,6	8,5±1,9	0,44±0,25
Вірогідність відмінностей		P _{1,2} = 0,03 P _{1,3} = 0,09		P _{1,3} = 0,09	P _{1,2} = 0,0007 P _{1,3} = 0,005

Висновки

1. Характерні клінічні ознаки ЦД 1 типу в період його маніфестації виявлялись у більшості хворих, однак у 20 % обстежених захворювання було діагностовано на тлі незначної декомпенсації вуглеводного обміну, а у 70 % – за відсутності схуднення.

2. В допубертатному віці маніфестація ЦД характеризувалась більшою лабільністю показників глікемії.

3. Наявність у хворої дитини на початку хвороби надлишкової маси тіла супроводжувалась помірними порушеннями вуглеводного обміну і потребувала менш інтенсивної замісної інсулінотерапії.

4. У дівчат маніфестація ЦД 1 типу відзначалась вищими показниками середньодобової глікемії і її добових коливань та, відповідно, децю більшими показниками HbA_{1c}.

Література

1. Манджиева Э. Т. Особенности манифестации сахарного диабета у детей на современном этапе: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2001. 26 с.
2. Мартынова М. И., Манджиева Э. Т., Пилютик В. Ф. и др. Особенности манифестации ИЗСД у детей на современном этапе // Вестник РГМУ. 2000, № 4 (14), 10-14.
3. Nordwall M., Ludvigsson J. Clinical manifestations and beta cell function in Swedish diabetic children have remained unchanged during the last 25 years // Diabetes Metab. Res. Rev. 2008, 24, N 6, 472-479.
4. Попік Н. І., Юсеф Жрадї Фадї, Власенко М. В. Аналіз хворих на вперше виявлений цукровий діабет 1 типу у Вінницькій області // Актуальні питання ендокринології дітей та підлітків: Тези наук.-практ. конф. Харків, 2004, 77-78.
5. Hochhauser C. J., Rapaport R., Shemesh E. et al. Age at diagnosis, gender, and metabolic control in children with type 1 diabetes // Pediatr. Diabetes. 2008, 28, N 9 (4 Pt 1), 303-307.
6. Quinn M., Fleischman A., Rosner B. et al. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years // J. Pediatr. 2006, 148, N 3, 366-371.
7. Komulainen J., Kulmala P., Savola K. et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group // Diabetes Care. 1999, 22, N 12, 1950-1955.
8. Hyppönen E., Virtanen S. M., Kenward M. G. et al. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children // Diabetes Care. 2000, 23, N 12, 1755-1760.
9. Betts P., Mulligan J., Ward P. et al. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependent diabetes in childhood: testing the 'accelerator hypothesis' (2) // Diabet. Med. 2005, 22, N 2, 144-151.

10. Libman I. M., Pietropaolo M., Arslanian S. A. et al. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes // *Diabetes Care*. 2003, 26, N 10, 2871-2875.
11. O'Connell M. A., Donath S., Cameron F. J. Major increase in type 1 diabetes: no support for the accelerator hypothesis // *Diabet. Med.* 2007, 24, N 8, 920-923.
12. Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in girls // *Arch. Dis. Child.* 1969, 44, 291-303.
13. Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // *Arch. Dis. Child.* 1970, 45, 13-23.
14. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». К., 2006, 5-8.
15. Bangstad H-J., Danne T., Deeb L. C. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Insulin treatment // *Pediatric Diabetes*. 2007, 8, 88-102.

Особенности манифестации сахарного диабета 1 типа у детей и подростков

Е. А. Будрейко

*ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины»,
г. Харьков, 61153, Украина*

Обследование 120 детей и подростков в возрасте 3-18 лет в период манифестации сахарного диабета 1 типа показало, что в большинстве случаев заболевание начинается с появления типичных клинических симптомов (жажда, полиурия, общая слабость, нарушения аппетита и пр.), хотя похудание при первичной диагностике болезни имело место лишь у трети обследованных. При этом, у 20 % больных сахарный диабет 1 типа был диагностирован на фоне незначительной декомпенсации углеводного обмена, в том числе у 9 % пациентов – с избыточной массой тела. Средние величины гликозилированного гемоглобина, как интегрального показателя компенсации углеводного обмена, в начале болезни были повышены во всех возрастных группах, однако лабильность метаболических нарушений была более выраженной среди больных раннего возраста, что проявлялось значительными суточными колебаниями гликемии. Выявлены также более высокие показатели гликемии и гликозилированного гемоглобина в период манифестации диабета у девочек по сравнению с мальчиками.

Ключевые слова: сахарный диабет, манифестация, дети и подростки, пубертат, степень половой зрелости, компенсация, масса тела.

Some peculiarities of type 1 diabetes mellitus manifestation in children and adolescents

O. A. Budreiko

State Institution «Institute of Children and Adolescents Health Care, Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kharkiv, 61153, Ukraine

Examination of 120 children and adolescents, aged 3-18, in the period of type 1 diabetes mellitus manifestation showed that in most cases the disease began with typical clinical symptoms (thirst, polyuria, asthenia, appetite disturbances, etc.) though body weight loss at primary diagnosis of the disease was revealed only in 1/3 of the examined children. At that, in 20 % of patients type 1 diabetes mellitus was diagnosed in the presence of a slight carbohydrate metabolism decompensation, including 9 % of patients with body weight excess. Average values of glycosilated hemoglobin as an integral index of carbohydrate metabolism compensation at the disease onset, were increased in all age groups; however, lability of metabolic disorders was more pronounced among patients of younger age, which manifested by significant daily glycemia and glycosilated hemoglobin indices during diabetes mellitus manifestation in girls as compared to boys.

Key words: diabetes mellitus, manifestation, children and adolescents, puberty, degree of sexual maturation, compensation, body weight.

(Надійшла 8.02.2010)

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЛІТНЬОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНІВ ІНСУЛІНУ І ТЕСТОСТЕРОНУ

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

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

Проведено дослідження показників обміну сечової кислоти (СК) у 95 чоловіків і 55 жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, у віці понад 45 років, коли відбувається поступове зниження забезпеченості організму статевими стероїдами. У 15 чоловіків і 14 жінок, які увійшли до I групи (контроль), зафіксовано «нормальний» обмін СК, тобто рівень урикемії і добової екскреції СК знаходились у межах фізіологічної норми. У решти хворих виявлено порушення пуринового обміну, яке проявлялось у збільшенні добової екскреції СК, що розглядається як ознака її гіперпродукції. При цьому у частини пацієнтів зберігався нормоурикемічний стан (НУ, II група, 47 чоловіків і 21 жінка) завдяки компенсаторній гіперурикозурії, а в інших мала місце гіперурикемія (ГУ, III група, 33 чоловіки і 20 жінок). НУ супроводжувалась значним збільшенням кліренсу СК і індексу елімінації уратів (ІЕУ), що лише у чоловіків поєднувалося з клубочковою гіперфільтрацією. Пацієнти з ГУ відрізнялись від осіб з НУ помітним зниженням кліренсу СК та її елімінації відносно креатиніну. Хоча кліренс СК у III групі близький до такого у контрольній групі, але це не забезпечує виведення з організму надлишку утвореної СК, призводячи до ГУ. Показано, що чинники порушення пуринового обміну відрізняються у чоловіків і жінок. По-перше, у жінок II і III груп, але не у чоловіків, виявлено зниження активності ферменту гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ), дефіцит якого спричиняє порушення реутилізації пуринів і викликає посилення утворення пуринів *de novo*. По-друге, у жінок з порушенням обміну СК, на відміну від чоловіків, не відзначено змін швидкості клубочкової фільтрації. По-третє, у всіх чоловіків виявлено підвищення інсулінемії та індексу інсулінорезистентності НОМА-ІР порівняно з контролем, тоді як у жінок названі показники підвищені тільки за наявності гіперурикемії, причому у III групі жінок одночасно спостерігається збільшення рівня загального тестостерону. Відомо, що підвищені концентрації обох цих гормонів можуть проявляти антиурикозуричну дію шляхом посилення клубочкової реабсорбції уратів, а також через накопичення абдомінального жиру збільшувати інсулінорезистентність і катаболічні процеси, у тому числі, розпад пуринів з утворенням СК, тим самим сприяючи розвитку гіперурикемії.

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

Вікові зміни включають поступове зниження рівня статевих гормонів: андрогенів у чоловіків і естрогенів у жінок, паралельно чому зростає кіль-

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

кість абдомінального (вісцерального) жиру. В інволюційному періоді у чоловіків і жінок зменшення забезпеченості відповідними статевими стероїдами призводить до схожих змін в організмі, механізми яких, проте, мають свої особливості. Зокрема, спостерігається порушення обміну ліпідів і вуглеводів, перерозподіл жиру за абдомінальним типом, що може бути чинником розвитку інсулінорезистентного синдрому (ІРС), збільшуючи ризик серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу (ЦД-2), подагри та інших захворювань, пов'язаних з метаболічними порушеннями [1-5].

Природним наслідком зниження відповіді тканин на інсуліновий сигнал за умов інсулінорезистентності (ІР), а також зменшення анаболічної дії статевих стероїдів є зменшення інтенсивності анаболізму і посилення катаболічних процесів, зокрема ліполізу, протеолізу, глікогенолізу, а також збільшення розпаду пуринів, кінцевим продуктом яких є сечова кислота (СК). Катаболічними компонентами субстратних циклів, які регулюють внутрішньоклітинний пул фосфонуклеотидів, є ксантиноксидаза, яка окиснює ксантин і гіпоксантин до сечової кислоти, а також ендо- і екто-5'-нуклеотидази. Діяльність цих ферментів супроводжується утворенням вільних радикалів, що є відомим чинником оксидативного стресу при цукровому діабеті.

Іншою важливою ланкою пуринового обміну є так званий «шлях збереження» або реутилізації пуринів (salvage pathway), в якому пуринові нуклеотиди синтезуються з інтермедіатів, що утворились у процесі деградації ДНК і РНК. Ключовий фермент цього шляху гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансфераза (ГГФРТ) каталізує перетворення гіпоксантину і гуаніну у відповідні мононуклеотиди, відновлюючи пул нуклеотидів і зберігаючи їх від окиснення ксантиноксидазою системою до кінцевого продукту – СК. Ген, який кодує ГГФРТ, локалізований в Х-хромосомі в зоні q26-q27, а його мутації викликають зниження експресії ферменту і збільшення продукції СК. Повна відсутність активності ГГФРТ зумовлює синдром Леша-Ніхена, що проявляється гіперурикемією, гіперурикозурією і неврологічними дисфункціями; частковий дефіцит ГГФРТ спричиняє гіперпродукцію СК і подагру. Між шляхами реутилізації пуринів і їх біосинтезу *de novo* існує взаємний антагонізм: при зниженні реутилізації пуринів посилюється процес їх новоутворення, тому що ключовий фермент останнього – фосфорибозилпірофосфатсинтетаза (ФРПФС) – розблоковується при зменшенні пулу нуклеотидфосфатів, забезпечуючи відновлення необхідних клітині енергетичних сполук і попередників для синтезу нуклеїнових кислот.

Гіперінсулінемія може вносити свою частку до розвитку гіперурикемії і гіпертензії, збільшуючи реабсорбцію СК і натрію в ниркових каналцях [6]. При дебюті цукрового діабету 2 типу поширеним явищем є ниркова гіперфільтрація, яка супроводжується гіперурикозурією. При цьому рівень СК в крові може знаходитися в межах норми або бути зниженим, аж до гіпоурикемії. Вважають, що посилена екскреція СК створює умови для уратного ушкодження нирок, яке спричиняє зниження ниркової фільтрації (нефропатію) і, в подальшому, призводить до розвитку гіперурикемії [7, 8].

Наявність ожиріння, особливо абдомінального типу, асоціюється з гіперінсулінемією і дисліпідемією, що значно підсилює ІР і продукцію СК. Відомо, що висока метаболічна активність вісцеральних адипоцитів сприяє посиленому розпаду тригліцеридів з утворенням вільних жирних кислот (ВЖК). Вважається, що підвищення концентрації ВЖК в порталному кровотоку викликає інсулінорезистентність гепатоцитів за рахунок взаємодії з ядерними рецепторами PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors). У відповідь на ІР розвивається компенсаторна гіперінсулінемія, яка певний час підтримує нормоглікемічний стан, але одночасно спричиняє цілу низку

метаболических зрушень в периферичних тканинах, у тому числі збільшення ниркової реабсорбції уратів [1-3, 6].

Останнім часом накопичені дані, які свідчать про патогенетичну роль гіперурикемії в розвитку ІР, посиленні оксидативного стресу, порушенні функції ендотелію судин, стимуляції симпато-адреналової системи. У багатьох дослідженнях показано, що навіть помірно підвищені рівні сечової кислоти зумовлюють збільшення ризику гіпертензії, ЦД-2, фатальних серцево-судинних подій. Крім того, внаслідок поганої розчинності СК випадає у вигляді кристалів у різних органах, порушуючи мікроциркуляцію і викликаючи реактивне запалення в суглобах і в нирках, одночасно будучи чинником ризику розвитку гіперурикемії, гломерулосклерозу, гіпертензії, ендотеліальної дисфункції і серцево-судинних захворювань в осіб з ІРС і ЦД [7, 9, 10-13].

Інволюційні зміни, пов'язані зі старінням, викликають специфічні зміни балансу статевих стероїдів у чоловіків і жінок. Настання менопаузи у жінок супроводжується не тільки зниженням рівня естрогенів, а й збільшенням продукції тестостерону і зростанням вмісту його вільної фракції внаслідок зниження вмісту тестостеронестрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ). Підвищенню андрогенізації останнім часом приділяється усе більше уваги як суттєвому чиннику розвитку ІР і ознак ІРС у жінок старшого віку [14-16]. В той же час, у чоловіків з віком спостерігається прогресивне зниження загального тестостерону і зростає кількість випадків гіпогонадизму (загальний тестостерон плазми крові < 11,3 нмоль/л) [17, 18]. Концентрація тестостерону поступово знижується, тоді як концентрація естрадіолу підвищується шляхом ароматизації тестостерону в естрадіол у жировій тканині. У зв'язку з цим було висловлене припущення, що домінуючого значення з роками набуває концентрація естрогенів у крові [19]. Ці зміни, поряд зі зниженням вмісту ТЕЗГ, асоціюються з розвитком ІР і підвищенням ризику атерогенезу, цукрового діабету, ожиріння з абдомінальним розподілом жиру, подагри та інших метаболических порушень у літніх чоловіків.

Повідомляється про статеві відмінності в дії андрогенів щодо периферичної інсуліночутливості: якщо у жінок андрогени знижують чутливість до інсуліну, то у чоловіків з ожирінням введення тестостерону, навпаки, зменшує ІР [20, 21]. Але разом з тим, показано, що низькі рівні тестостерону і ТЕЗГ є сукупними і незалежними провісниками розвитку ЦД-2 у чоловіків середнього віку [22].

По відношенню до екскреції СК андрогени і естрогени, за даними літератури, також проявляють протилежну дію. Якщо естрогени сприяють посиленню виведення СК з організму, то андрогени, навпаки, стимулюють експресію генів білків – мембранних транспортерів сечової кислоти, таких, як урат-транспортер 1 (URAT1, SLC22A12) та інших транспортерів органічних аніонів (OAT 1-4, SLC22A6-A9), що здійснюють реабсорбцію СК в ниркових каналцях. В експерименті на тваринах показано, що більша реабсорбція і вищі рівні СК у крові самців є наслідком стимуляції експресії SLC22A12 тестостероном [23]. Тому визначення статевих стероїдів має важливе значення для з'ясування причин порушення процесів екскреції СК у людей в інволюційному періоді.

Отже, дані літератури про взаємозв'язки між статевими стероїдами, ІР та іншими метаболическими порушеннями, зокрема при ЦД 2 типу, містять певні протиріччя, а механізми, що опосередковують ці зв'язки, поки що не розкриті. Залишається малодослідженим питання про роль інсуліну і статевих гормонів в регуляції обміну пуринів, а також про механізми, що пов'язують ІР з порушеннями ліпідного і пуринового обміну при МС. Враховуючи те, що для чоловіків характерні вищі, ніж у жінок, «нормальні» рівні

урикемії, а також більша частота гіперурикемії і подагри [24], викликає інтерес вивчення взаємозв'язків між показниками пуринового обміну (продукцією і екскрецією СК) і детермінантами метаболічного синдрому (індексом ІР, інсулінемією, ступенем ожиріння і абдомінального розподілу жиру) у чоловіків і жінок старшого віку з ЦД-2, що і є метою даної роботи.

Матеріали і методи

Обстежено 150 осіб (95 чоловіків віком від 45 до 67 років і 55 жінок віком від 46 до 79 років), що хворіють на цукровий діабет 2 типу від 1 міс до 20 років. У хворих визначали такі показники: індекс маси тіла (ІМТ), відношення об'ємів талії і стегон (ОТ/ОС), артеріальний тиск (систоличний – САТ, діастолічний – ДАТ), глікемію натще і через 2 год після їжі. Концентрації тестостерону, імунореактивного інсуліну (ІРІ) у сироватці крові натще визначали за допомогою наборів RIA «Immunotech». За даними інсулінемії і глікемії натще розраховували індекс інсуліно-резистентності НОМА-ІР і відсоток функціонуючих β -клітин підшлункової залози НОМА- β [19]. У сироватці крові концентрацію сечової кислоти (з використанням фосфорновольфрамового реактиву) і креатиніну (пикратним методом) оцінювали за допомогою наборів «Філісіт-Діагностика» (Дніпропетровськ, Україна). За результатами визначення концентрації СК і креатиніну (КР) у сироватці крові натще і в добовій сечі обчислювали величини добової екскреції і кліренсу СК і КР.

Індекс елімінації уратів (ІЕУ) розраховували як відношення кліренсів СК і креатиніну та виражали у %. Ця величина характеризує ступінь реабсорбції СК відносно креатиніну, який не підлягає реабсорбції у ниркових канальцях; в нормі вона становить 8,3 %, при подагрі – знижується до 6,4 % [9]. Про активність ферменту гіпоксантингуанінілфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ) судили за відношенням концентрацій СК і КР у сечі. В нормі це відношення становить від 0,21 до 0,59 г СК на 1 г креатиніну, що в перерахунку на молярні концентрації дорівнює 0,19-0,50 ммоль СК на 1 ммоль креатиніну; величини більше 0,51 можна розглядати як дефіцит активності ГГФРТ [9, 25].

Критерієм для оцінки рівнів урикемії і екскреції СК у хворих були прийняті норми для чоловіків і жінок: у чоловіків нормоурикемію (НУ) констатували при концентрації СК у сироватці крові (СКс) в межах від 260 до 450 мкмоль/л, гіперурикемію (ГУ) – при СКс \geq 450 мкмоль/л, гіпоурикемію (ГУ) – при СКс $<$ 260 мкмоль/л. У жінок межі норми для СКс знаходяться в межах 137-393 мкмоль/л. Нормальні величини добової екскреції СК становлять від 1,18 до 4,43 ммоль/добу, кліренсу СК – від 5 до 7 мл/хв, креатиніну у сироватці крові для чоловіків – 80-115 мкмоль/л, для жінок – 53-97 мкмоль/л, кліренсу креатиніну 70-200 мл/хв [8, 9, 25]. Наявність і тип ожиріння визначали згідно з критеріями ВООЗ для метаболічного синдрому (МС): при ІМТ \geq 30 кг/м² відзначали загальне ожиріння; при ІМТ $<$ 30 кг/м² – вважали, що хворі не мають ожиріння; відношення ОТ/ОС \geq 0,95 – критерій встановлення ожиріння абдомінального типу [26].

Результати і їх обговорення

Обстежених пацієнтів з ЦД-2 (окремо чоловіків і жінок) було розподілено на 3 групи в залежності від типу обміну СК: I група – нормоурикемія з екскрецією СК у межах норми, ці особи використані в якості групи порівняння з «нормальним» обміном СК (контроль); II група – нормо- і гіпоурикемія з підвищеною екскрецією СК; III група – гіперурикемія (табл. 1).

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. Це полегшує порівняння показників обміну СК,

Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в залежності від типу обміну сечової кислоти (M±m)

Показники	Чоловіки			Жінки		
	I – Контроль (n=15)		III – Гіперурикемія (n=33)	I – Контроль (n=14)		III – Гіперурикемія (n=20)
	II – Нормогіпоурикемія (n=47)	III – Гіперурикемія (n=33)	II – Нормоурикемія (n=21)	III – Гіперурикемія (n=20)		
Вік, років	56,12±2,36	54,02±1,32	54,72±1,36	60,28±2,36	57,67±1,31	58,55±1,57
Тривалість ЦД, років	4,25±1,23	6,22±0,79	4,55±0,73	7,83±2,01	7,62±0,96	5,35±1,01
ІМТ, кг/м ²	29,21±0,92	31,81±0,68	34,37±0,96 *#	29,03±1,28	31,18±,81	33,09±1,26*
ОГ/ОС	0,98±0,02	0,99±0,01	1,01±0,01	0,88±0,01	0,92±0,01	0,93±0,01*
САТ, мм рт. ст.	146,25±4,91	146,79±2,10	146,50±3,48	141,8±4,11	142,4±3,59	147,0±3,86
ДАТ, мм рт. ст.	87,81±4,90	86,77±1,31	88,94±1,55	87,50±2,81	86,19±1,72	87,7±2,45
Глюкоза крові натще, ммоль/л	8,44±0,76	8,78±0,35	8,17±0,42	8,96±0,44	9,05±0,41	9,26±0,60
Глюкоза крові посттрандіальна, ммоль/л	9,69±0,81	9,91±0,44	9,29±0,41	9,80±0,72	10,47±0,62	9,81±0,56

Примітка. * – P < 0,05 у порівнянні з I групою, # – у порівнянні з II групою.

забезпеченості інсуліном і статевими гормонами у даних групах пацієнтів з метою з'ясування причин порушення обміну СК у цих хворих.

Аналіз індивідуальних показників у обстежених пацієнтів з ЦД-2 дозволив виявити загальне ожиріння в 70 % чоловіків і 56 % жінок, при цьому абдомінальний тип розподілу жиру знайдено у 98 % чоловіків і 84 % жінок. У 67 % чоловіків і 86 % жінок зафіксовано індекс нома-ІР $\geq 2,6$, що вказує на порушення чутливості до інсуліну периферичних тканин, особливо печінки [29].

Гіперінсулінемію (концентрація ІРІ > 22 мкОд/мл) не виявлено в жодного з пацієнтів. Підвищений артеріальний тиск (> 140/90 мм рт. ст.) зафіксовано у 50 % хворих чоловіків і 64 % жінок.

Обстежені нами пацієнти належать до літньої вікової групи, коли у чоловіків і жінок відбувається зниження забезпеченості статевими гормонами, що, як відомо, асоціюється з підвищенням прояву ознак ІРС. Гіпоандрогенію у чоловіків (концентрація тестостерону у сироватці крові < 13 ммоль/л) виявлено у 57 % обстежених. У жінок, які знаходились у стані пост- або пременопаузи, гіперандрогенію (підвищення рівня загального тестостерону понад 2,25 ммоль/л) виявлено у 21 % обстежених.

Таким чином, обстежені хворі мають класичні ознаки ІРС: порушення вуглеводного обміну (ЦД-2), артеріальна гіпертензія, загальне і/або абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність. До цього комплексу симптомів останнім часом долучають також додаткові чинники, а саме гіперурикемію (ГУ), яку відзначено у 35 % чоловіків і у 36 % жінок. У решти пацієнтів встановлено нормоурикемію (у 65 % чоловіків

і у 64 % жінок). Гіпоурикемію, тобто рівень СК у крові нижчий за статеву норму, виявлено лише у чоловіків (12 осіб). Між хворими з нормо- і гіпоурикемією, за винятком рівнів урикемії і кліренсу СК, не виявлено вірогідних відмінностей решти досліджуваних показників (дані не представлені), що дало підстави об'єднати цих пацієнтів з нормоурикемічними особами в одну групу (II група).

Величина добової екскреції СК з сечею, яка відображає продукцію СК в організмі, перевищувала верхню межу норми (4,43 ммоль/добу) у 74 % чоловіків і 63 % жінок, що прийнято розглядати як ознаку гіперпродукції СК [9, 10]. Таким чином, у більшості обстежених пацієнтів з ЦД-2 має місце порушення пуринового обміну у вигляді надмірної продукції СК.

У чоловіків II групи (табл. 2) зафіксовано особливо виразне збільшення показників як добової екскреції СК, так і кліренсу СК, які вірогідно відрізнялись від відповідних показників у чоловіків I і III груп. Ці дані свідчать, що нормо- або гіпоурикемія на тлі підвищеної продукції СК у таких хворих підтримується за рахунок посиленого виведення СК, поєднаного з нирковою гіперфільтрацією (кліренс креатиніну досягає $198,65 \pm 11,27$ мл/хв). Це підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між показниками екскреції і кліренсу СК та кліренсом креатиніну ($r = 0,66; 0,37; P < 0,05$). Підвищене значення ІЕУ порівняно з контролем вказує на зменшення реабсорбції СК по відношенню до креатиніну. Той факт, що в даній групі чоловіків, як і в контрольній групі, існує значуща зворотна кореляція між СКс і кліренсом СК ($r = -0,32$ і $-0,67$, відповідно, $P < 0,05$), свідчить про збереження ниркового механізму регуляції швидкості екскреції СК концентрацією СК у крові.

Подібно до чоловіків, II група жінок відрізняється від контролю значним підвищенням добової екскреції СК і кліренсу СК. Але це підвищення у жінок не настільки значне, як у чоловіків, і не супроводжується зростанням кліренсу креатиніну, тобто збільшення екскреції СК у жінок викликано передусім зниженням її реабсорбції в ниркових канальцях. Значне збільшення у цих хворих ІЕУ порівняно з контролем може відображати компенсаторне збільшення виділення СК за рахунок зниження реабсорбції СК відносно креатиніну в ниркових канальцях, що перешкоджає накопиченню СК в крові і тканинах. Кліренс і екскреція СК (але не креатиніну) у цій групі хворих знаходяться у прямому кореляційному зв'язку з такими рисами ІРС, як індекс НОМА-ІР (відповідно $r = 0,47; 0,38; P < 0,05$), ІМТ ($r = 0,33$), а також з концентрацією тестостерону (відповідно $r = 0,39; 0,31; P < 0,05$), а останній, у свою чергу, проявляє пряму кореляцію з НОМА-ІР та ІРІ (відповідно $r = 0,43; 0,35; P < 0,05$). Ці дані дають підставу припустити, що за умов збереженої фільтраційної функції нирок, підвищена продукція СК (стимульована ІР і тестостероном) не призводить до ГУ, тому що надлишок СК виводиться з організму, підлягаючи регуляції рівнем урикемії за механізмом позитивного зворотного зв'язку.

Посилення продукції СК у II і III групах чоловіків може бути пов'язано зі стимуляцією інсуліном процесів синтезу de novo глюкози, тригліцеридів, пуринів, (що, як відомо, відбувається при ЦД 2 типу) або з наявністю загального і абдомінального ожиріння, що розвивається на тлі ІР. На це вказують вірогідні кореляційні зв'язки між показником добової екскреції СК і ІРІ /НОМА-ІР ($r = 0,25; 0,31; P < 0,05$); останні, в свою чергу, корелюють з величинами ІМТ і ОТ/ОС (r від $0,31$ до $0,38; P < 0,05$). Збільшення продукції СК у чоловіків супроводжується вірогідним підвищенням інсулінемії, показників НОМА-ІР і НОМА- β порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$). Інсулінорезистентними виявились 75 % чоловіків II групи. При цьому у пацієнтів II групи відносно високі концентрації інсуліну, очевидно, не приз-

Таблиця 2. Показники обміну СК, концентрації інсуліну і загального тестостерону у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу, в залежності від типу обміну сечової кислоти (M±m)

Показники	Чоловіки			Жінки		
	I – Контроль (n=15)	II – Нормо- і гіпоурикемія (n=47)	III – Гіпер- урикемія (n=33)	I – Контроль (n=14)	II – Нормо- урикемія (n=21)	III – Гіпер- урикемія (n=20)
Сечова кислота сироватки крові, мкмоль/л	327,47±13,07	337,33±12,84	529,84±11,22*#	298,14±16,37	303,10±13,09	488,50±14,16#
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	104,00±3,13	94,04±2,31*	113,28±3,54*#	85,78±6,09	89,24±4,83	92,85±4,92
Добова екскреція сечової кислоти, ммоль	3,62±0,18	8,96±0,52*	6,75±0,63*#	3,12±0,20	6,69±0,47*	6,20±0,62*
Кліренс сечової кислоти, мл/хв	7,87±0,58	26,61±1,42*	8,96±0,87#	7,26±0,54	15,47±0,93*	9,04±0,94#
Кліренс креатиніну, мл/хв	89,89±8,77	198,65±11,27*	136,93±13,80*#	109,39±11,34	111,46±8,09	115,91±10,75
Активність гіпоксантин-гуанінофосфорилтрансферази (ГГФРТ), од.	0,32±0,02	0,37±0,02*	0,33±0,02	0,28±0,02	0,49±0,03*	0,44±0,03*
Індекс елімінації уратів (ІЕУ), %	9,95±0,81	13,71±0,87*	8,24±0,62#	7,13±0,58	15,11±1,26*	8,30±0,79#
Інсулін, мкОд/мл	6,74±1,00	11,41±0,76*	13,01±1,00*	9,66±1,02	9,78±0,84	11,77±0,81*#
Індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР)	2,77±0,59	4,45±0,37*	4,72±0,45*	3,83±0,41	3,67±0,27	4,52±0,24#
Відсоток функціональних β-клітин (НОМА-β), %	32,75±3,84	43,24±3,62*	55,71±4,18*	35,13±4,12	43,55±3,15*	40,58±4,33
Тестостерон загальний, нмоль/л	11,50±0,87	13,09±1,28*	11,76±0,88	1,36±0,12	1,33±0,14	2,29±0,21*#

Примітка. * – P < 0,05 у порівнянні з I групою, # – у порівнянні з II групою.

водять до посилення реабсорбції СК в ниркових каналцях. На зменшення реабсорбції СК відносно креатиніну вказує високе значення ІЕУ порівняно з контролем. У цій групі чоловіків спостерігається також тенденція до підвищення показника ГГФРТ, що свідчить про зниження реутилізації уратів і може спричиняти посилення процесів утворення пуринів. Крім того, у хворих з НУ не виявлено кореляцій між інсулінемією і показниками ІЕУ, ГГФРТ ($r = 0,09; -0,21; P > 0,05$).

Серед жінок II групи стан ІР можна констатувати у 42 % випадків. Середній індекс НОМА-ІР, на відміну від чоловіків з НУ, не збільшений порівняно з контролем. Концентрація інсуліну і відсоток функціональних β -клітин у II групі жінок з ЦД 2 типу не відрізняються від контрольного значення. Рівень загального тестостерону також не відрізняється від контрольного, тому у цих пацієнток можна виключити гіпоурикемічну дію інсуліну або тестостерону. Проте, як і в чоловіків з НУ, у жінок спостерігається відчутне підвищення показника ГГФРТ, що свідчить про зниження реабсорбції пуринів (табл. 2). Можливо, активність ГГФРТ і процесу синтезу пуринів у жінок підлягає регуляції іншими чинниками, ніж інсулін і тестостерон, наприклад, має більше значення гіпоестрогенемія або збільшення частки вільного тестостерону внаслідок зниження тестостерон-естрадіол-зв'язувального глобуліну (ТЕЗГ).

При ГУ у чоловіків (III група) також відзначена гіперпродукція СК, проте кліренс СК суттєво знижений (табл. 2). Зберігається кореляція між показниками екскреції/кліренсу СК і ШКФ ($r = 0,63; 0,53, P < 0,05$), але немає значущої кореляції між рівнем урикемії і кліренсом СК, що спостерігалась у II групі хворих, тобто у групі чоловіків з ГУ можна відмітити порушення регуляторного механізму, який забезпечує зростання елімінації уратів за умов високих концентрацій СК у крові.

Пацієнти з ГУ відрізняються від чоловіків з нормо- і гіпоурикемією нижчим значенням загальної ниркової фільтрації, і одночасно підвищеним рівнем інсуліну і реабсорбції СК. Оскільки є невисока, але вірогідна зворотна кореляція між рівнем інсуліну і показниками ГГФРТ, ІЕУ ($r = -0,29; -0,31, P < 0,05$), можна припустити, що особливістю хворих на ЦД-2, в яких розвивається ГУ, є прояв антиурикозуричної дії інсуліну. Також існує можливість негативної регуляції інсуліном синтезу білків-ферментів ГГФРТ, або ж впливу на експресію ключових ферментів каскаду синтезу пуринів *de novo* (зокрема, ФРПФС).

Рівні загального тестостерону у всіх досліджених групах чоловіків не проявляли помітної різниці між собою. Можна відзначити більшу частку чоловіків з рівнем загального тестостерону нижче норми (10,4 нмоль/л) у групі хворих з ГУ, де таких випадків зафіксовано 47 %, тоді як у контрольній і нормоурикемічній групах ця частка становить відповідно 33 % і 31 %. Цілком можливо, що у III групі, де найбільше виражена ІР, має місце паралельне зниження ТЕЗГ і відповідне збільшення вмісту фракції вільного тестостерону, який є біологічно активним і може стимулювати утворення транспортерів СК, що забезпечує підвищену реабсорбцію СК в нирках, але це питання потребує подальших досліджень.

У хворих жінок III групи збільшення концентрації СК у сироватці крові понад рівнем норми зумовлено зниженням ниркового кліренсу СК порівняно з показниками у II групі (табл. 2), при цьому ШКФ практично не змінюється порівняно з контрольною і II групами. На відміну від жінок II групи, добова екскреція СК проявляє не пряму, а зворотну кореляцію з концентрацією СК у крові ($r = -0,34$). У цих жінок, як і в чоловіків з ГУ, очевидно, «не спрацьовує» механізм зворотного зв'язку, який забезпечує посилення екскреції СК при підвищенні її концентрації у крові; за умов

гіперпродукції СК це призводить до гіперурикемії. Екскреція і кліренс СК негативно корелюють з індексом ОТ/ОС (відповідно $r = -0,45$; $-0,53$; $P < 0,05$) і тривалістю ЦД (відповідно $r = -0,47$; $-0,45$; $P < 0,05$), тобто характеристики виділення СК погіршуються з розвитком захворювання на ЦД 2 типу і збільшенням абдомінального ожиріння.

У всіх жінок III групи відзначено інсулінорезистентний стан (НОМА-IP $> 2,6$). Виявлено тенденцію до зростання інсулінемії порівняно з показниками в I і II групах (табл. 2). Хоча нирки не належать до інсуліночутливих тканин, але IP і підвищення вмісту інсуліну у крові, за даними літератури, може викликати збільшення реабсорбції СК і натрію в ниркових канальцях [6], що вважається однією з причин ГУ і гіпертензії при ІРС. Дійсно, ми виявили позитивну кореляцію САТ з СК сироватки крові ($r = 0,30$) і негативну – з показниками її добової екскреції і кліренсу (відповідно $r = -0,45$; $-0,53$; $P < 0,05$). Отже, отримані дані показали, що одним з чинників розвитку ГУ як у жінок, так і в чоловіків, може бути гіпоурикозуричний ефект високих концентрацій інсуліну.

ГУ у жінок супроводжується суттєво вищим рівнем загального тестостерону у сироватці крові порівняно з хворими I і II групи. Підвищення рівня загального тестостерону також може бути чинником, що сприяє зниженню екскреції СК і розвитку ГУ. Перш за все, тестостерон сприяє зростанню кількості абдомінального жиру, відомого як чинник порушення інсуліночутливості периферичних тканин, що сприяє катаболічному розпаду пуринів. Відзначено значущу кореляцію рівня тестостерону з ОТ/ОС ($r = 0,40$, $P < 0,05$). Крім того, вплив тестостерону на ниркову екскрецію СК може відбуватися шляхом збільшення експресії генів мембранних транспортерів сечової кислоти, що здійснюють реабсорбцію СК в нирках [23]. Можна припустити, що зниження естрогенів, які сприяють екскреції СК, у даній групі жінок більш виразне, ніж у попередній групі, що також може вносити свою частку до зниження виділення СК і розвитку ГУ.

Отже, при ГУ у жінок з ЦД 2 типу спостерігалось збільшення IP та інсулінемії, а також підвищення андрогенізації (оцінюваної за рівнем загального тестостерону). Ці зміни можуть призводити, з одного боку, до зниження анаболічних процесів і посилення катаболізму пуринів з утворенням СК, з другого боку, – до порушення регуляції ниркової екскреції СК і збільшення реабсорбції СК в ниркових канальцях. Важливою причиною гіперпродукції СК може бути виявлене у жінок з ЦД 2 типу зниження активності ферменту реутилізації пуринів ГГФРТ, що, як відомо з літератури [30, 31], призводить до посилення процесів біосинтезу пуринів *de novo*. Можна припустити, що інсулін і тестостерон беруть участь у регуляції експресії генів ферментів, які каталізують дані реакції, що потребує спеціального вивчення.

Таким чином, у більшості обстежених пацієнтів з ЦД 2 типу літнього віку (у 81 % випадків) виявлено порушення обміну СК у вигляді гіперпродукції СК і/або гіперурикемії (ГУ). В залежності від рівня урикемії і показників ниркової екскреції СК, можна виділити 2 типи порушення обміну СК: 1) нормоурикемічний (НУ) гіперурикозуричний тип, 2) гіперурикемічний (ГУ) тип. При НУ (у 65 % обстежених) гіперпродукція СК компенсується підвищенням її ниркової екскреції, яка регулюється рівнем СК у крові за механізмом прямого зворотного зв'язку, сприяючи збереженню концентрації СК у крові в межах фізіологічної норми. Посилення виділення СК визначається зниженням її реабсорбції в ниркових канальцях, про що свідчить збільшення індексу елімінації уратів. При цьому у чоловіків даної групи показники екскреції СК зростають паралельно до збільшення ШКФ, в той

час як у жінок кліренс креатиніну не відрізняється від контролю. Також чоловіки цієї групи відрізняються від жінок вірогідним збільшенням концентрації інсуліну, але остання, очевидно, не доходить до рівнів, які можуть справляти антиурікозуричну дію, проте здатна стимулювати неопластичні процеси утворення пуринів. Утворення СК як кінцевого продукту катаболізму пуринів посилюється при зниженні активності процесу реутилізації пуринів, що здійснюється за участі ферменту ГГФРТ, зниження активності якого зафіксоване нами лише у жінок з ЦД 2 типу і порушенням обміну СК.

При ГУ порушення функції нирок, пов'язане з розвитком діабетичної нефропатії і уратним ушкодженням ниркових структур, призводить до зниження швидкості екскреції СК і підвищення рівня урикемії. Хоча кліренс СК як у жінок, так і у чоловіків з ГУ близький до показників у контрольній групі, але це не забезпечує виведення з організму надлишку СК. ГУ супроводжується помітним зростанням концентрації інсуліну і ступеня ІР, що може бути чинником посилення обміну пуринів (зменшення реутилізації і компенсаторного посилення синтезу пуринових основ). При ГУ у чоловіків не відзначено зниження активності ГГФРТ і реабсорбції СК відносно креатиніну порівняно з контрольною групою, а також не виявлено суттєвої зміни рівня загального тестостерону. У жінок з ГУ, на відміну від чоловіків, спостерігається значне збільшення рівня загального тестостерону порівняно з НУ і контрольною групою. Це передбачає можливість виразнішого зниження рівня естрогенів, що разом зі змінами рівня тестостерону і інсуліну сприяє збільшенню ниркової реабсорбції СК і розвитку ГУ. Отже, у жінок механізми розвитку ГУ пов'язані, з одного боку, з інсулінорезистентністю і відносно високими концентраціями інсуліну, а з другого, – зі зміною балансу статевих стероїдів з настанням менопаузального періоду.

Література

1. Гинзбург М. М. Синдром инсулинорезистентности // Пробл. эндокринологии. 1997, 43, №1, 40-43.
2. Демидова Т. Ю., Аметов А. С., Титова И. О. Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом // Тер. архив. 2006, 78, № 10, 36-40.
3. Byrne C., Wareham N., Day N. et al. Decreased non-etherified fatty acid suppression and features and of the insulin resistance syndrome occur in a sub-group of individuals with normal glucose tolerance // Diabetologia. 1995, 38, N 11, 1358-1366.
4. Geloneze S., Tambascia M., Parejra J. et al. Non-esterified fatty acid (NEFA) release in vivo by visceral adipose tissue in humans // Diabetologia. 2004, 47, N 51, A 54.
5. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Чагай Н. В. Андрогены и инсулинорезистентность (обзор литературы) // Пробл. репродукции. 2008, № 6, 1-9.
6. Reaven G. The kidney: An unwilling accomplice in syndrome X // Am. J. Kidney Dis. 1997, 30, N 6, 928-931.
7. Балкаров И. М. Подагрическая (уратная) почка. Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней. М.: Здоровье человека, 2004, 219-233.
8. Мухин Н. А., Балкаров И. М., Бритов А. Н. и др. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия – клиническое и популяционное значение // Тер. архив. 1997, 69, № 7, 5-10.
9. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. В. В. Меньшикова. М.: Медицина, 1982. 576 с.
10. Шамхалова М. Ш., Клефортова И. И., Трубицына И. П., Шестакова М. В. Поражение почек при СД 2-го типа (обзор) // Тер. архив. 2006, 78, № 10, 27-33.

11. Lehto S., Niskanen L., Ronnemaa T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with NIDDM // *Stroke*. 1998, **29**, N 1, 635-639.
12. Dodesini A., Lepore G., Tiengo A. et al. Insulin resistance as a progression promoter in diabetic nephropathy // *Diabetologia*. 2004, **47** (S. 1), A21 (Ref. 50).
13. Taniguchi Y., Hayashi T., Tsumura K. et al. Serum uric acid and risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey // *J. Hypertens*. 2001, **19**, N 7, 1209-1215.
14. Lee C. C., Kasa-Vubu J. Z., Supiano M. A. Androgenicity and obesity are independently associated with insulin sensitivity in postmenopausal women // *Metabolism*. 2004, **53**, N 4, 507-512.
15. Golden S. H., Ding J., Szklo M. et al. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women // *Am. J. Epidemiol.* 2004, **160**, N 6, 540-548.
16. Torr ns J. I., Sutton-Tyrrell K., Zhao X. et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation // *Menopause*. 2008, **27**, 1-12.
17. Harman S. M., Metter E. J., Tobin J. D. et al. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2001, **86**, 724-731.
18. Gooren L. Recent perspectives on the age-related decline of testosterone // *J. Men's Health*. 2008, **5**, N 1, 86-93.
19. Orwoll E., Lambert L. C., Marshall L. M. et al. Testosterone and estradiol among older men // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2006, **91**, N 4, 1336-1344.
20. Дедов И. И. Возрастной андрогенный дефицит. М.: Практическая медицина, 2006. 239 с.
21. 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.
22. Stellato R. K., Feldman H. A., Hamdy O. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes*. 2000, **23**, 490-494.
23. Sekine T., Miyazaki H., Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006, **290**, F251-F261.
24. Дудинская В., Хлыничак А., Скотницкая Е. и др. Метаболизм пуринов в эритроцитах человека // *Биохимия*. 2006, **71**, № 5, 581-591.
25. Мадянов И. В., Балаболкин М. И., Марков Д. С., Маркова Т. Н. Основные причины гиперурикемии при сахарном диабете // *Тер. архив*. 2000, № 2, 58-60.
26. WHO Technical Report Series 854 Geneva // WHO, 1995.
27. 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.
28. European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2003, **10**, S1-10.
29. Shakir Y. A., Samsioe G., Nerbrand C., Lidfeldt J. Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Result from a population-based study of Swedish women: Women's Health in the Lund Area study // *Menopause*. 2004, **11**, N 5, 549-555.
30. Fox J., Kelley W. Human phosphoribosylpyrophosphate synthetase // *J. Biol. Chem.* 1972, **247**, N 7, 2126-2131.
31. Gazzola C., Ferraro P., Moras M. et al. Cytosolic high Km 5'(3')-deoxyribonucleotidase in substrate cycles involved in nucleotide metabolism // *J. Biol. Chem.* 2001, **276**, N 9, 6185-6190.

Половые особенности нарушения обмена мочевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа пожилого возраста в зависимости от уровней инсулина и тестостерона

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

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

Проведено исследование показателей обмена мочевой кислоты (МК) у 95 мужчин и 55 женщин, больных сахарным диабетом 2 типа, в возрасте старше 45 лет, когда происходит постепенное снижение обеспеченности организма половыми стероидами. У 15 мужчин и 14 женщин, которые составили I группу (контроль), зафиксирован «нормальный» обмен МК, т.е. уровень урикемии и суточной экскреции МК находились в пределах физиологической нормы. У остальных больных выявлено нарушение пуринового обмена в виде повышения суточной экскреции МК, что рассматривается как признак ее гиперпродукции. При этом у части пациентов сохранялось нормоурикемическое состояние (НУ, II группа, 47 мужчин и 21 женщина) благодаря компенсаторной гиперурикозурии, а у других имела место гиперурикемия (ГУ, III группа, 33 мужчины и 20 женщин). НУ сопровождалась значительным повышением клиренса МК и индекса элиминации уратов (ИЭУ), что лишь у мужчин сочеталось с клубочковой гиперфилтрацией. Пациенты с ГУ отличались от лиц с НУ заметным снижением клиренса МК и ее элиминации относительно креатинина. Хотя клиренс МК в III группе близок к таковому в контрольной группе, но это не обеспечивает выведения из организма избытка МК, приводя к ГУ. Показано, что механизмы нарушения пуринового обмена различаются у мужчин и женщин. Во-первых, у женщин II и III групп, но не у мужчин, обнаружено снижение активности фермента гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ), дефицит которого вызывает нарушение реутилизации пуринов и усиленное образование пуринов *de novo*. Во-вторых, у женщин с нарушением обмена МК, в отличие от мужчин, не отмечено изменения скорости клубочковой филтрации. В-третьих, у всех мужчин выявлено повышение инсулинемии и индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР по сравнению с контролем, тогда как у женщин названные показатели повышены только при гиперурикемии, причем в III группе женщин одновременно наблюдается повышение уровня общего тестостерона. Известно, что высокие концентрации обоих этих гормонов могут проявлять антиурикозурическое действие посредством усиления клубочковой реабсорбции уратов, а также путем накопления абдоминального жира, способствуя усилению инсулинорезистентности и катаболических процессов, в том числе, распаду пуринов с образованием МК, тем самым содействуя развитию гиперурикемии.

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

Gender peculiarities of uric acid metabolism disorders in aged type 2 diabetic patients depending of insulin and testosterone levels

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

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

Investigation of uric acid (UA) metabolism indices in 95 men and 55 women with type 2 diabetes, aged over 45 years, was carried out. «Normal» state of UA metabolism (i.e. uricemia and UA daily excretion within physiologically normal rate) in 15 men and 14 women was revealed (group I, control). In the rest of patients disorders of purine metabolism manifested in high levels of daily UA excretion were found which is usually suggested to be a sign of UA hyperproduction. The normouricemic (NU) status was maintained in

certain patients due to compensatory hyperuricosuria (group II, M/F 47/21), whereas in other subjects hyperuricemia (HU) took place (group III, M/F 33/20). In NU patients significant increase of UA clearance and urate elimination index (UEI) was revealed, while in hyperuricemic subjects there were lower UA clearance and IEU. Even so UA clearance in III group was close to that in control, this does not ensure elimination of overproduced UA from organism and leading to HU. It was shown that the courses of purine metabolism disturbance differed in men and women. First, in women of II and III groups contrary to men a decrease of hypoxanthine-guanine-phosphoribosil transferase activity was revealed, which is suggested to decline purine reutilization and increase de novo purine synthesis. Secondly, women with disorder of UA metabolism differed from men in lack of kidney filtration rate changes. Third, while increase of insulinemia and insulin resistance index HOMA-IR in men of II and III groups compared to control was noted, these indices were higher only in HU women, parallel with an increase in testosterone serum level. It is known that high serum levels of these two hormones could have an antiuricosuric effect as a result of an increase of kidney urate reabsorption and through accumulation of abdominal fat which enhances increase in insulin resistance and purine catabolism leading to hyperuricemia.

Key words: uric acid metabolism, gender peculiarities, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance syndrome, insulin, testosterone.

(Надійшла 1.02.2010)

ДІАБЕТИЧНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ І АНЕМІЯ

С. М. Ткач*

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

З метою вивчення можливого зв'язку порушень автономної нервової системи з виникненням анемії при цукровому діабеті проведена оцінка функціонального стану автономної нервової системи у 41 жінки, хворої на цукровий діабет 1 типу, без ознак хронічної ниркової недостатності (у тому числі 21 пацієнтки з нормохромною анемією) і у 34 здорових осіб того ж віку і статі. Стан автономної нервової системи оцінювали в них за методом спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму. За даними цього методу у хворих з анемією, на відміну від пацієнтів без неї, зареєстровані нижчі загальна потужність і потужності дуже низькочастотних (VLF), низькочастотних (LF) і високочастотних (HF) коливань спектра. Крім того, у них були змінені показники спектра у нормалізованих одиницях: у порівнянні з хворими без анемії і здоровими особами була нижчою потужність низькочастотного компонента спектра (LFn), вищою – потужність високочастотного компонента спектра (HFn) і нижчим – симпто-вагальний індекс (LF/HF). Таким чином, анемія у хворих на цукровий діабет асоціюється з вираженим порушенням стану автономної нервової системи, який характеризується згасанням функціональної активності симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції і порушенням симпто-парасимпатичного балансу зі зниженням симпатичної і відносним підвищенням парасимпатичної активності.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична автономна нейропатія, анемія.

Анемія як стан, що характеризується зменшенням вмісту гемоглобіну в крові, при цукровому діабеті найчастіше виникає у хворих з хронічною нирковою недостатністю, яка розвивається на пізній стадії діабетичної нефропатії і погіршує подальший її перебіг [1]. Останнім часом в літературі з'явилися дані, що у хворих з вираженою автономною нейропатією без значної тяжкості нефропатії спостерігається не пов'язана з дефіцитом заліза нормоцитарна нормохромна анемія [2]. На зв'язок анемії з ортостатичною гіпотензією, однією з ознак автономної нейропатії, вказують дані позитивного впливу на неї терапії еритропоєтином [3].

З метою вивчення можливого зв'язку порушень автономної нервової системи з виникненням анемії при цукровому діабеті проведена оцінка функціонального стану автономної нервової системи у хворих на цукровий діабет 1 типу без ознак хронічної ниркової недостатності.

Обстежувані і методи

Обстежено 41 хворого на цукровий діабет 1 типу тяжкої форми (жінки, середній вік – $26,5 \pm 1,0$ років) і 34 здорових особи того ж віку (середній вік – $26,4 \pm 1,3$ років) і статі. Серед обстежених була 21 хвора на діабет з нормохромною анемією (згідно з

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

критеріями її діагностики з гемоглобіном крові меншим за 120 г/л [4]) і 20 пацієнтів без ознак анемії. Обидві групи були однакові за тривалістю діабету ($16,1 \pm 1,5$ і $14,2 \pm 0,7$ років) і віком ($26,2 \pm 1,4$ і $26,8 \pm 1,5$ років), відповідно ($P > 0,1$).

До групи хворих з анемією не включалися пацієнти з супутніми захворюваннями, що супроводжуються або характеризуються анемією. Всі пацієнти знаходилися у стані компенсації або субкомпенсації цукрового діабету на тлі інсулінотерапії без клінічних і лабораторних ознак хронічної ниркової недостатності з нормальними показниками креатиніну крові.

У всіх обстежених оцінювали стан автономної нервової системи за методом спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму, який визнається адекватним і найчутливішим неінвазивним методом об'єктивної оцінки автономної нервової системи, і ранньої діагностики діабетичної автономної нейропатії [5]. Для цього використовували комп'ютерну програму «Кардіоспектр» фірми «Сольвейг» зі спектральним аналізом кардіоритмограми для оцінки варіабельності серцевого ритму у частотній ділянці, що застосовується в клінічних обстеженнях стану автономної нервової системи [6]. Параметри вегетативного тону вивчали у лежачому положенні хворого, після 10-хвилинного періоду адаптації, за допомогою електрокардіографа «ЭК1Т-03М2».

Дані варіабельності ритму серця характеризували на підставі сучасних уявлень про природу їх формування: HF відображає парасимпатичну активність, LF – симпато-парасимпатичну модуляцію, VLF – ступінь активації церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції, LFn – відносну симпатичну активність, HFn – відносну парасимпатичну активність, LF/HF – симпато-парасимпатичний баланс [7-9].

Результати аналізу варіабельності серцевого ритму були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію t Стьюдента і визначенням показника вірогідності різниці (P).

Результати і їх обговорення

За даними спектрального аналізу серцевого ритму у пацієнтів без анемії загальна потужність і потужності дуже низькочастотних (VLF), низькочастотних (LF) і високочастотних коливань спектра (HF) були нижчі, ніж у здорових осіб (таблиця). Потужності низькочастотного (LFn) і високочастотного (HFn) компонентів спектра у нормалізованих одиницях суттєвих змін не зазнали. Залишився нормальним симпато-вагальний індекс (LF/HF) (таблиця).

У хворих з анемією, на відміну від пацієнтів без анемії, за результатами спектрального аналізу ритму серця відмічалися нижчі загальна потужність і потужності дуже низькочастотних, низькочастотних і високочастотних коливань спектра. Крім того, в них також були суттєво нижчими, ніж у хворих без анемії і здорових осіб, потужність низькочастотного компонента спектра у нормалізованих одиницях, вищим – показник високочастотного компонента спектра і нижчим – симпато-вагальний індекс (таблиця).

Отримані зміни показників спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих на цукровий діабет без анемії, згідно з сучасними поглядами на природу їх формування [7-9], свідчать про зниження функціональної активності симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, а також церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції. Ще глибші порушення функціонального стану автономної іннервації спостерігалися у хворих з анемією. Саме в них зареєстроване суттєве зниження загальної спектральної потужності і її спектральних компонентів, що вказує на поступове згасання функціональної активності симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, а також церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції. Крім того, в них відмічалася порушення симпато-парасимпатичного балансу зі зниженням симпатичної і відносним підвищенням парасимпатичної активності.

Таблиця. Результати спектрального аналізу варіабельності ритму серця у хворих на цукровий діабет 1 типу з анемією і без неї (M±m)

Показник	Здорові особи (n=31)	Хворі без анемії (n=20)	Хворі з анемією (n=21)
TP, мс ²	1835,3±205,7	373,4±87,0*	31,7±3,6***, ааа
VLF, мс ²	618,2±77,6	164,5±41,2*	15,8±2,4***, ааа
LF, мс ²	596,5±71,8	90,6±21,7*	5,9±0,9***, ааа
HF, мс ²	620,6±114,0	118,2±47,1*	10,1±1,1***, а
LFn, %	51,3±2,7	48,3±4,0	35,6±3,0***, а
HFn, %	48,7±2,8	51,6±4,1	64,7±3,2**, а
LF/HF	1,287±0,150	1,211±0,212	0,549±0,068***, аа

Примітка: * – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001 у порівнянні з показниками здорових осіб; а – P<0,05, аа – P<0,01, ааа – P<0,001 у порівнянні з показниками хворих без анемії.

Таким чином, анемія спостерігалася у хворих, в яких зареєстроване суттєвіше зниження тону симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи з вираженим симпато-парасимпатичним дисбалансом, при істотній відносній перевазі парасимпатичної активності над симпатичною.

Висновок

Анемія у хворих на цукровий діабет асоціюється з вираженим порушенням стану автономної нервової системи, який характеризується згасанням функціональної активності симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції і порушенням симпато-парасимпатичного балансу зі зниженням симпатичної і відносним підвищенням парасимпатичної активності.

Література

1. Bilous S. Anemia – a diabetologist's dilemma? // Acta Diabetologia. 2002, 39, Suppl. 1, S3-S8.
2. Saito T., Tojo K., Morimoto A., Tajima N. Normocytic normochromic anemia due to autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without severe nephropathy: a possible role of microangiopathy // Diabetes Res. Clin. Pract. 2005, 70, 239-247.
3. Thomas S., Rampersad M. Anemia in diabetes // Acta Diabetol. 2004, 41, Suppl. 1, S13-S17.
4. Чиркин А. А., Огороков А. Н., Гончарик И. И. Диагностический справочник терапевта: клинические симптомы, программы обследования больных, интерпретация данных. 2-е изд. Минск: Беларусь, 1993. 688 с.
5. Chessa M., Butera G., Lanza G.A. et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children // Herz. 2002, 27, 785-790.
6. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: Матер. I междунауч. конф. (Киев, 24-25 окт. 2002 г.). К.: ИПЦ «Алькон», 2002. 216 с.
7. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Писарук А. В. и др. Методы анализа и возрастные нормы вариабельности ритма сердца (Рекомендации рабочей группы Института геронтологии по изучению вариабельности сердечного ритма) // Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: Матер. I междунауч. конф. (Киев, 24-25 окт. 2002 г.). К.: ИПЦ «Алькон», 2002, 193-213.
8. Хаспекова Н. Б., Мусаева З. А., Тумалаева З. Н. и др. Вариабельность сердечного ритма в исследовании панических атак, нейрогенных обмороков и приступов мигрени // Архив клин. эксперим. медицины. 2000, № 1, 173-176.

9. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Europ. Heart J.* 1996, 17, 354-381.

Диабетическая автономная нейропатия и анемия

С. Н. Ткач

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

С целью определения возможной связи нарушений автономной нервной системы с возникновением анемии при сахарном диабете проведена оценка функционального состояния автономной нервной системы у 41 женщины, больной сахарным диабетом 1 типа без признаков хронической почечной недостаточности (в том числе у 21 пациентки с нормохромной анемией) и у 34 здоровых лиц того же возраста и пола. Состояние автономной нервной системы оценивали у них методом спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. По данным этого метода у больных с анемией, в отличие от пациентов без нее, зарегистрированы более низкие показатели общей мощности и мощности очень низкочастотных (VLF), низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) колебаний спектра. Кроме того, у них были изменены показатели спектра в нормализованных единицах: при сравнении с больными без анемии и здоровыми ниже была мощность низкочастотного компонента спектра (LFn), выше – показатель высокочастотного компонента спектра (HFn) и ниже – симпто-вагальный индекс (LF/HF). Таким образом, анемия у больных сахарным диабетом ассоциируется с выраженным нарушением состояния автономной нервной системы, церебральных структур надсегментарного уровня вегетативной регуляции и нарушением симпто-парасимпатического баланса со снижением симпатической и относительным повышением парасимпатической активности.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая автономная нейропатия, анемия.

Diabetic autonomic neuropathy and anemia

S. M. Tkach

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

In order to determine a possible link between disturbances of autonomic nervous system and appearance of anemia in diabetes mellitus, the functional state of autonomic nervous system has been assessed in 41 women with type 1 diabetes mellitus without signs of chronic renal insufficiency (including 21 patients with normochromic anemia), and 34 sex and age matched healthy subjects. The status of autonomic nervous system was assessed using the method of spectral analysis of heart rate variability. According to this method, patients with anemia – unlike patients without it – showed a decreased total power and powers of very low-frequency (VLF), low-frequency (LF), and high frequency (HF) spectral fluctuations. In addition, they had – compared to patients without anemia and healthy subjects – a decreased low-frequency spectral component (LFn) and an increased high-frequency spectral component (HFn) in normalized units, and a decreased sympto-vagal index (LF/HF). Thus, anemia in patients with diabetes mellitus was associated with a marked disturbance of the state of autonomic nervous system, of cerebral structures of suprasegmental level of vegetative regulation, and with an abnormal sympto-parasympathetic balance with a decreased sympathetic and relatively increased parasympathetic activity.

Key words: diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, anemia.

(Надійшла 1.02.2010)

ЗМІНИ ВМІСТУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ЦИНКУ, ХРОМУ І МАРГАНЦЮ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

С. Т. Зубкова*, В. А. Музь

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

В роботі наведені дані щодо вмісту мікроелементів цинку, хрому і марганцю у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 5 до 16 років (середній вік – $10,0 \pm 2,5$ років), при тривалості захворювання від 1 до 18 міс. Аналіз вмісту мікроелементів був виконаний на основі вивчення їхньої концентрації у волоссі за допомогою рентгено-флуоресцентного спектрометра «ElvaX-med», який дозволяє здійснити мультиелементарний аналіз волосся, що є діагностичним субстратом завдяки особливостям його будови і процесу формування під час росту, а також здатності відображати обмін мікроелементів у клітинах і органах. Нормальна концентрація цинку і марганцю у волоссі обстежених дітей спостерігалась у 30 % і 35 % із них, відповідно, хрому – у 65 %. У решти хворих вміст мікроелементів був зниженим або вони взагалі не визначалися, і тільки у поодиноких хворих – незначно підвищеним. Найвиразніші зміни у бік зниження спостерігали у вмісті марганцю: у 46 % хворих дітей він взагалі не визначався у волоссі.

Ключові слова: мікроелементи (цинк, хром, марганець), волосся, цукровий діабет 1 типу, діти.

Значення мікроелементів (МЕ) для життєдіяльності людини нині не викликає сумніву, хоча вчення про мікроелементи продовжує перебувати у стадії накопичення фактичного матеріалу. Не дивлячись на те, що МЕ становлять 0,01 % маси тіла людини [1-4], в незначних концентраціях вони знаходяться у структурі ряду важливих ферментів, гормонів, вітамінів та інших біологічних чинників. МЕ беруть участь у різних біологічних реакціях і здатні стимулювати або пригнічувати багато ферментативних процесів в організмі. Дефіцит навіть одного із МЕ або зміна їхнього співвідношення може призвести до порушення збалансованої роботи всього організму і до розвитку патологічних станів [5, 6].

Регуляторна значимість мікроелементів цілком зіставляювана з регуляторною роллю гормонів, а наслідки їхнього хронічного дефіциту пов'язані з ризиком серйозних гормональних порушень. Однак якщо у здорових людей організм синтезує гормони у необхідній кількості самостійно, то мікроелементи надходять тільки ззовні, з їжею або у складі лікарських засобів. Будь-який їхній дефіцит трактується як загальний преморбідний стан, що загрожує розвитком різних серйозних порушень [7-9]. Дефіцит мікроелементів може спостерігатися у здорових осіб (підлітковий і старечий вік, жінки у період вагітності і при вигодовуванні дитини груддю), а також при підвищеній потребі в них за наявності того чи іншого захворювання [7].

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

Основним есенціальним мікроелементом, що бере участь у регуляції вуглеводного обміну, є цинк. Цинк відіграє важливу роль у біосинтезі інсуліну. Встановлено, що тканина підшлункової залози хворих на цукровий діабет містить приблизно половину кількості цинку, який знаходиться у тканині залози здорових людей [1, 8, 9].

Для підтримання гомеостазу глюкози необхідний також мікроелемент хром, що бере участь у підтримці здатності організму утилізувати глюкозу. Він є кофактором при біосинтезі інсуліну [10-12].

В процесах обміну ліпідів і вуглеводів бере участь також марганець. Марганець активує мішені-ліганди, що залучені у синтез інсуліну і глюко-неогенез. Встановлена його участь у розвитку ЦД 2 типу і стеатозу печінки. Отже, спираючись на вищезгадане, для призначення коректної терапії, яка б доповнювала інсулінотерапію, раціональним є знання вмісту в організмі хворих вказаних мікроелементів [10].

Мета роботи – дослідити вміст мікроелементів цинку, хрому і марганцю у хворих на ЦД 1 типу в дитячому віці при короткотривалому терміні захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведене у 30 дітей, хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу, віком від 5 до 16 років (у середньому – $10,40 \pm 2,95$ років) в стані субкомпенсації вуглеводного обміну. Давність захворювання коливалась від 1 до 18 міс. Кількість дівчаток і хлопчиків була однаковою. Для аналізу результатів в залежності від віку хворі діти були розподілені на 2 групи. До першої групи увійшли діти віком 5-9 років, до другої – віком 10-16 років.

Вміст МЕ у волоссі досліджували за допомогою рентгено-флуоресцентного спектрометра «ElvaX-med» (Україна) в науково-технічному центрі «Вірія» за методикою визначення масової долі хімічних елементів у волоссі (методика № 12-4502), що атестована Українським Державним комітетом з стандартизації, метрології та сертифікації і затверджена Державною санітарно-епідеміологічною службою України. Рентгенівська флуоресцентна спектроскопія поряд з атомно-абсорбційною спектрометрією і нейтронно-активаційним аналізом відноситься до універсального, відносно простого методу з високою чутливістю, що дозволяє виконати мультиелементний аналіз волосся, який є аналітичним тестом для визначення кількісного вмісту хімічних елементів у волоссі.

Завдяки особливостям будови і процесу формування під час росту волосся є дуже інформативним діагностичним субстратом. Волосся є другою метаболічно активною тканиною організму, що уступає перше місце тільки кістковому мозку. Його просто і безболісно отримати і воно відображає метаболізм клітин, як і будь-яка інша тканина, вісцеральна чи ектодермальна. Наявні дані вказують на те, що вміст МЕ у волоссі відображає їхню концентрацію і метаболізм в організмі [13-16].

Результати і їх обговорення

В результаті проведеного дослідження вмісту мікроелементів цинку, хрому і марганцю у волоссі обстежених дітей встановлено нормальний їх вміст (у межах коливань референтних значень) тільки у частини хворих на ЦД 1 типу (Zn – в 36 %, Cr – в 63 %, Mn – в 30 %). В цілому у обстежених дітей виявлено зниження концентрації цинку і марганцю (табл. 1).

Однак розглядаючи індивідуальні величини показників, слід зазначити їх різноманітні зміни у дітей, хворих на ЦД 1 типу (табл. 2). Найчастішим варіантом змін було зниження чи відсутність мікроелемента у волоссі. Зміни концентрації Zn спостерігались у 64 %, Cr – у 37 %, Mn – у 70 %

Таблиця 1. Вміст мікроелементів у волоссі (мкг/г) хворих на цукровий діабет 1 типу в дитячому і підлітковому віці

Мікроелементи	Коливання МЕ у здорових (мінімум-максимум)	M±m і коливання МЕ у хворих на ЦД
Цинк	120-200	103,4±0,05 (22-150)
Хром	0,50-5,0	2,32±0,19 (0,0-5,73)
Марганець	0,50-2,0	0,35±0,06 (0,0-5,0)

Таблиця 2. Характер змін вмісту мікроелементів у волоссі дітей, хворих на ЦД 1 типу

Мікроелементи	У межах норми	Зниження	Відсутність	Збільшення
Цинк	11	18	–	1
Хром	19	6	4	1
Марганець	9	5	14	2

обстежених. Найвиразнішими були зміни з боку вмісту марганцю, який у 46 % хворих дітей взагалі не визначався у волоссі.

Аналіз вмісту МЕ у волоссі в залежності від віку хворих дітей показав більше зниження рівня цинку у дітей молодшої вікової групи, а хрому, навпаки, – у старшої вікової групи (табл. 3). Вміст марганцю мав тенденцію до вираженішого зниження у хворих на ЦД старшої вікової групи.

Таким чином, у більшості обстежених дітей, які хворіють на ЦД 1 типу, ми виявили дефіцит досліджуваних нами мікроелементів: цинку, хрому і марганцю. В той же час відомо, що дефіцит цинку може призводити до зниження імунної реактивності, захворювань шкіри, слизових оболонок, нігтів, до затримки регенерації тканин і загоєння ран. Хром є кофактором при утворенні інсуліну. Його тривалий дефіцит може сприяти розвитку цукрового діабету чи погіршенню утилізації глюкози, атеросклерозу, затримці росту, появі периферичної нейропатії, порушенню вищої нервової діяльності тощо. Марганець впливає на процеси росту, формування скелету і кісткової тканини, входить до складу супероксиддисмутаза, які відіграють важливу роль у захисті організму від вразливої дії перекисних радикалів, а також бере участь в обміні вуглеводів і ліпідів, забезпеченні нейрохімічних процесів у ЦНС.

Причиною дефіциту мікроелементів у дітей, хворих на ЦД, може бути, перш за все, незбалансований раціон, низький вміст МЕ в їжі. Отже, треба контролювати вміст вказаних мікроелементів і коректно підбирати продукти харчування, які є основними постачальниками цих мікроелементів, особливо в пре- і пубертатний періоди, коли потреба в них значно збільшується у зв'язку з інтенсифікацією росту і розвитком цукрового діабету.

Таблиця 3. Середні величини вмісту мікроелементів (мкг/г) у волоссі хворих на ЦД 1 типу дітей в залежності від віку

Групи хворих	Цинк	Хром	Марганець
1 група (5-9 років), n = 15	94±8, 14	2,50±0,24	0,39±0,07
2 група (10-16 років), n = 15	113±5,94	1,48±0,25	0,24±0,08
P	< 0,05	< 0, 01	< 0,1 > 0,05

Примітка: P – вірогідність різниці показників при порівнянні двох груп хворих.

Добова потреба цинку складає 10-15 мг, хрому – 50-200 мкг, марганцю – 10-15 мг. Потреби вказаних МЕ можуть бути забезпечені завдяки вживанню таких продуктів харчування:

- цинк міститься в яловичій печінці, телятині, вівсяній і гречаній крупах, у сої, креветках, грибах, житньому хлібі, волоських горіхах;
- хром – в яловичому м'ясі і печінці, сої, пивних дріжджах, у житньому хлібі, сухих грибах;
- марганець – у вівсяній і гречаній крупах, рисі, сої, шоколаді, грецьких горіхах, у житньому хлібі, яйцях, молочних продуктах, м'ясі і рибі.

Низькоенергетичне харчування з дефіцитом білків, раціон з надмірною кількістю заліза, міді, кальцію, фосфору і кадмію погіршують засвоєння цинку. Їжа з високим вмістом кислих продуктів і часте вживання в їжу прісного бездріжджового хліба сприяють негативному балансу хрому. Вживання у великій кількості рослинної їжі (овочі, фрукти), пшеничних висівок, чаю, лимонадів, консервованих продуктів знижує засвоєння марганцю.

Література

1. Ноздрихина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука, 1977. 184 с.
2. Коломийцева М. Г., Габович Р. Д. Микроэлементы в медицине. М.: Медицина, 1970. 288 с.
3. Tracer elements in human nutrition and health. Geneva: WHO, 1996. 343 p.
4. Prasad A. E. Essential and toxic element in human health and disease. New York: Alan R. Liss, 1988. 708 p.
5. Бабенко Г. А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // Микроэлементы в медицине. 2001, 2, № 1, 2-5.
6. Тронько М., Щербак О. Мікроелементи в ендокринології // Аспекти фармакології. 2002, № 10, 1-6.
7. Jackson M. J. Diagnosis and detection of deficiencies of micronutrients // Br. Med. Bull. 1999, 55, N 3, 634-642.
8. Щербак С. О., Щербак О. В. Цинкдефіцит та цукровий діабет: причини, діагностика, лікування // Актуальні проблеми ендокринології: Матер. доп. 46 наук.-практ. конф. (Харків, 19-21 червня 2002 р.). Харків, 2002, 65-67.
9. Исаев Ю. А. Лечение микроэлементами, металлами и минералами. К.: Здоров'я, 1992. 118 с.
10. Роль микронутриентов в профилактике и комплексном лечении сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2007. 68 с.
11. Смоляр В. И. Гипо- и гипермикроэлементозы. К.: Здоров'я, 1989. 152 с.
12. Щербак С. О., Бірюкова Л. М., Кирієнко Д. В. Про доцільність застосування сполук хрому при лікуванні цукрового діабету // Фармацевт. журн. 2002, № 4, 23-26.
13. Ревич Б. А. Химические элементы в волосах человека как индикатор воздействия загрязнения производственной и окружающей среды // Гигиена и санитария. 1990, № 3, 55-59.
14. Мжельская Т. И., Ларский Э. Г. Исследование содержания микроэлементов и ферментов в волосах как новый подход к изучению метаболизма на тканевом уровне (обзор) // Лабор. дело. 1983, № 1, 3-9.
15. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Заплатникова А. Л., Обиначная Е. Г. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей; современные подходы к коррекции: Руководство для врача-педиатра. М., 2004.
16. Versiek J., Garmelis R. Normal levels of trace elements in human blood plasma and serum // Anal. Chim. Acta. 1980, 116, 218-254.

Изменение содержания микроэлементов цинка, хрома и марганца у детей, больных сахарным диабетом 1 типа

С. Т. Зубкова, В. А. Музь

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

В работе представлены данные по изучению содержания микроэлементов цинка, хрома и марганца у детей, больных сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 5 до 16 лет (средний возраст – $10,40 \pm 2,95$ лет), с продолжительностью заболевания от 1 до 18 мес. Анализ содержания микроэлементов был проведен на основе изучения их концентрации в волосах с помощью рентгено-флуоресцентного спектрометра «ElvaX-med», который позволяет провести мультиэлементарный анализ волос, являющихся диагностическим субстратом благодаря особенностям их строения и процесса формирования при росте, а также возможности отражать обмен микроэлементов в клетках и органах. Нормальная концентрация цинка и марганца в волосах обследованных детей наблюдалась у 30 % и 35 % из них, соответственно, хрома – у 65 % детей. У остальных больных содержание микроэлементов снижалось или они вообще не определялись, и только у единичных больных их величины были незначительно увеличенными. Наиболее выраженные изменения наблюдались со стороны содержания марганца: у 48 % больных детей в волосах он не выявлялся.

Ключевые слова: микроэлементы (цинк, хром, марганец), волос, сахарный диабет 1 типа, дети.

Changes in the content of microelements – zinc, chrome, and manganese – in children with type 1 diabetes mellitus

S. T. Zubkova, V. A. Muz

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

The authors have studied the content of microelements (ME) zinc, chrome, and manganese in children with type 1 diabetes mellitus, aged 5 to 16 years (median of age: 10.4 ± 2.95 years), and with a disease duration of 1 to 18 months. An analysis of ME content was conducted based on ME concentrations in the hair using an X-ray-fluorescent spectrometer «ElvaX-med» that allows for a multielementary analysis of hair which represents a diagnostic substrate owing to its structure and formation peculiarities in the process of growth, and which also reflects ME metabolism in cells and organs. Normal zinc and manganese concentrations in the hair were reported in 30 and 35 % of children under study, respectively, and normal chrome concentrations were found in 65 %. In the rest of patients ME content was decreased or undeterminable, and only some patients showed an insignificant ME increase. The most pronounced changes concerned manganese content, which was not detected in the hair of 48 % of children with type 1 diabetes mellitus.

Key words: microelements (zinc, chrome, manganese), hair, type 1 diabetes mellitus, children.

(Надійшла 8.02.2010)

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ВАГІТНІСТЬ: МІЖ БАЖАНИМ І ДІЙСНИМ

*В. І. Медведь, О. В. Ісламова, Л. М. Бикова, О. О. Данилків,
В. О. Данилко, О. М. Шкабаровська*

*Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
АМН України», м. Київ, 04050, Україна*

Проаналізовано теперішній стан проблеми цукрового діабету і вагітності. Відмічена важлива роль створеного і діючого у нас в країні Державного реєстру з перинатального моніторингу цукрового діабету. Велика увага надається вивченню гестаційного діабету. Запропонована нова класифікація цієї нозології, що дозволить прогнозувати перинатальні наслідки вагітності і вірогідність захворювання жінок на цукровий діабет в майбутньому. Підкреслюється, що для досягнення глобальної мети акушерської діабетології, проголошеної Сент-Вінсентською декларацією, необхідні об'єднані зусилля всієї системи охорони здоров'я країни.

Ключові слова: цукровий діабет, вагітність, перинатальна смертність, перинатальна захворюваність, глікемічний контроль, спеціалізована допомога, класифікація гестаційного діабету.

Всесвітньої мети акушерської діабетології, проголошеної Сент-Вінсентською декларацією 1989 року, досі не досягнуто. Причому у жодній країні світу. Нагадаємо, що ця мета полягає в забезпеченні у хворих на цукровий діабет таких самих наслідків вагітності, як у загальній акушерській популяції [1].

Під «перинатальними наслідками», про які йдеться у цитованій вище меті, слід розуміти не тільки перинатальну смертність, а й стан здоров'я новонароджених, їхню потребу в інтенсивній спеціалізованій неонатальній допомозі, тобто перинатальну захворюваність. І поки що, незважаючи на значні зусилля акушерсько-ендокринологічної спільноти світу, ми далекі від досягнення комплексної мети, а надто у такому широкому її розумінні. Тут доречно процитувати відвертий вислів сучасного класика доказового акушерства Muggau W. Enkin: «Дослідження, які базуються на опитуваннях у популяції, дають підстави вважати, що наслідки вагітності за діабету в цілому гірші, ніж це можна було би констатувати згідно з даними, опублікованими в літературі» [2]. Проте і дані літератури свідчать про істотно вищу перинатальну захворюваність і навіть смертність у разі цукрового діабету матері [3-5].

Складність проблеми «Діабет і вагітність» є цілком об'єктивною. Різноманітний за характером негативний вплив цукрового діабету і його хронічних ускладнень на перебіг вагітності, стан плода і новонародженого неможливо повністю відвернути гарним метаболічним контролем захворювання. Певний внесок роблять супутні патології – артеріальна гіпертензія, інфекція сечових шляхів, гіпотироз, які у хворих на діабет трапляються значно частіше. Слід зважати й на те, що дотепер вагітних з діабетом, особливо 1 типу, розроджують у середньому раніше ніж в 40 тижнів. У поєднанні зі спо-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна

вільненням, внаслідок діабету матері, дозріванням сурфактантної системи легенів плода і обмеженням застосування в цих хворих глюкокортикоїдів, передчасне розродження не може не відбиватися на стані новонародженого. До того ж, у теперішній час вагітніють і народжують хворі з такими ускладненнями, які 20 років тому вважалися абсолютними протипоказаннями до вагітності.

Розповсюдженість цукрового діабету серед вагітних жінок в Україні істотно нижча, ніж у розвинених країнах світу. Якщо в останніх на 1000 родів припадає в середньому 3-5 жінок з догестаційним діабетом [5], то в нас упродовж останніх п'яти років, згідно з даними офіційної статистики МОЗ України, лише одна [6-8], причому до цієї цифри входить увесь діабет, включаючи гестаційний. Таку істотну різницю не на нашу користь ми пов'язуємо з негативним ставленням українських лікарів до вагітності у хворих на діабет і вкрай низьким (незважаючи на наявні в нас нормативні підстави) виявленням гестаційного діабету.

Проте є цілком позитивна тенденція до збільшення кількості родів у пацієнток, хворих на цукровий діабет, в динаміці. З таблиці видно, що від 2004 до 2008 року (коли ця стаття готувалася до друку, офіційних даних щодо 2009 року ще не було) кількість родів у хворих на діабет зросла на 58,7 %, що істотно перевищує відсоток загального збільшення кількості родів в країні (2004 р. – 412866, 2008 р. – 501678; +21,5 %).

У 2006 р. в Україні запроваджено перинатальний моніторинг цукрового діабету (наказ МОЗ України № 67 від 13.02.2006 р.). Спеціальна облікова форма №057/о «Реєстраційна карта вагітної, яка хворіє на цукровий діабет» має в обов'язковому порядку заповнюватися на кожен випадок вагітності, асоційованої з діабетом, і скеровуватися до центрального банку даних – Державного реєстру. Стверджуємо, що такого постійно діючого реєстру вагітностей за цукрового діабету сьогодні не має жодна інша країна.

На теперішньому етапі функціонування реєстру він виконує функцію інструменту вивчення фактичного стану надання спеціалізованої акушерсько-ендокринологічної допомоги хворим на діабет і неонатологічної допомоги їхнім дітям, з'ясування реальних перинатальних наслідків вагітності за цієї патології в масштабах країни. Згодом реєстр має перетворитися на інструмент активного впливу на перинатальну захворюваність і смертність у жінок з цукровим діабетом.

Поточний аналіз реєстру свідчить, що в Україні практично відсутня передконцепційна підготовка хворих, переривання вагітності часто-густо необґрунтовані, адекватний глікемічний контроль упродовж всієї вагітності підтримується менш ніж у чверті випадків, вкрай високим є відсоток передчасних родів і кесаревого розтину (за діабету 1 типу – відповідно 56,3 % і 78,0 %), високою залишається неонатальна захворюваність. Реєстр врешті-

Таблиця. Кількість родів у хворих на цукровий діабет в Україні за даними офіційної статистики МОЗ [6-8]

Рік	Кількість родів	
	абс. ч.	%
2004	414	0,10
2005	431	0,10
2006	493	0,11
2007	533	0,11
2008	657	0,13

решт дозволив дізнатися, якою є перинатальна смертність за цукрового діабету в Україні: у 2008 р. вона становила 47,3 ‰, що більш ніж учетверо перевищує загальнопопуляційну – 10,88 ‰. Разом з тим динаміка цього рейтингового показника за роки існування реєстру має тенденцію до зниження.

Надзвичайно гостро постає питання про скринінг гестаційного діабету. Ще 2002 р. наказом №503 МОЗ України в країні було запроваджено активне виявлення цієї патології серед вагітних групи ризику шляхом проведення стандартного 2-годинного перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) з навантаженням 75 г глюкози, рекомендованого ВООЗ. Згодом стратегію скринінгу було змінено: наказом № 582 від 15.12.2003 р. регламентовано проведення обстеження усіх вагітних і прийнято двокрокову схему (годинний ПГТТ з 50 г глюкози, 3-годинний ПГТТ зі 100 г глюкози) у відповідності до рекомендацій Американської Діабетичної Асоціації 1999 р. Варто відзначити, що ані перший, ані другий наказ фактично не виконувалися, і скринінг на таку перинатальну значущу патологію, як гестаційний діабет, в країні не здійснюється. Також зауважимо, що до недавнього часу, незважаючи на потужну глобалізацію світу третього тисячоліття, не існувало єдиної загальноприйнятої стратегії виявлення гестаційного діабету. Різні країни дотримувалися різних підходів.

26 жовтня 2009 р. на XX Всесвітньому конгресі з цукрового діабету Міжнародна Діабетична Федерація (IDF) оголосила про розробку і впровадження нових рекомендацій щодо діагностики і лікування діабету у вагітних. Ці рекомендації базуються на принципах доказової медицини, схвалені міжнародною групою експертів і, зокрема, містять єдиний стандарт діагностики гестаційного діабету. Цей стандарт передбачає обстеження усіх вагітних у терміні 26-28 тижнів за допомогою звичайного 2-годинного ПГТТ. Жінки групи високого ризику мають бути обстежені до настання або у ранні терміни вагітності і, у разі негативного результату, повторно у 26-28 тижнів (<http://www.idf.org/global-guideline-pregnancy-and-diabetes>). Стратегія IDF полягає у тому, аби збільшити кількість виявлених випадків гестаційного діабету у жінок і відтак запропонувати їм лікування і подальшу профілактику за єдиним стандартом. Очевидно, є сенс приєднатися Україні до цієї цілком виправданої стратегії.

В ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України» упродовж двох останніх десятиліть проводяться наукові дослідження з проблеми «Діабет і вагітність». Навіть основні надбання цих досліджень складно викласти у межах однієї статті. Не намагатимемося цього зробити, тим більше що більшість наших результатів стосовно перинатальних проблем діабету 1 типу було опубліковано у фахових виданнях і оприлюднено на багатьох наукових форумах. Останні два роки дослідження нашого колективу присвячені проблемі гестаційного діабету. Ми запропонували нову клінічну класифікацію цієї патології, що базується на двох критеріях: спосіб досягнення глікемічного контролю і час виникнення/виявлення порушень толерантності до глюкози.

За способом досягнення компенсації вуглеводного метаболізму всі випадки гестаційного діабету (ГД) поділяються на 3 категорії:

- гестаційний діабет, що компенсується дієтою (ГДД);
- гестаційний діабет, що компенсується метформіном або іншим/іншими пероральними цукорзнижувальними засобами, якщо такі в майбутньому будуть дозволені до застосування у вагітних (ГДМ);
- гестаційний діабет, що компенсується інсуліном (ГДІ).

За терміном виникнення/виявлення патології випадки гестаційного діабету розділяються на ранні і пізні:

- гестаційний діабет ранній – порушення вуглеводного метаболізму виникло або виявлено до повних 24 тижнів вагітності,
- гестаційний діабет пізній – порушення вуглеводного метаболізму розвинулося або виявлено (зазвичай при проведенні проби навантаження) після 24 тижнів вагітності.

Таким чином, відповідно до запропонованої нової класифікації описується шість клінічних варіантів гестаційного діабету:

- що компенсується дієтою ранній (ГДДр),
- що компенсується дієтою пізній (ГДДп),
- що компенсується метформіном ранній (ГДМр),
- що компенсується метформіном пізній (ГДМп),
- що компенсується інсуліном ранній (ГДІр),
- що компенсується інсуліном пізній (ГДІп).

Дана класифікація дозволяє прогнозувати, по-перше, перинатальний наслідок вагітності, по-друге, ймовірність захворювання жінки на діабет у майбутньому. Так, ранній ГДІ – це майже завжди діабет 1 типу, що вперше маніфестував у період вагітності. Пізній ГДІ і ранній ГДМ – це вірогідні предиктори діабету 2 типу. Усі ранні форми ГД більшою мірою несприятливі для плода, ніж пізні.

Наприкінці статті хотіли би нагадати читачеві, що Сент-Вінсентська декларація оголосила, зокрема, невід’ємне право на материнство кожної хворої на діабет. Забезпечити це право в реальності можна лише об’єднаними зусиллями не тільки акушерів-гінекологів і ендокринологів, а усієї системи охорони здоров’я країни.

Література

1. Лікування та вивчення діабету в Європі: програма дій за Сент-Вінсентською декларацією / Г. М. Дж. Кранс, М. Порт, Г. Кін (ред.). Перекл. з англ., 1994. 97 с.
2. A guide to effective care in pregnancy and childbirth. 4th ed. / M. W. Enkin (ed.). Oxford University Press, 2005.
3. NAGO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // N. Engl. J. Med. 2008, 358, N 19, 1991-2002.
4. NICE clinical guideline «Diabetes in pregnancy», 2008. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG063_Guidance.pdf
5. Textbook of Diabetes and Pregnancy / M. Hod (ed.). 2003. 628 p.
6. Стан здоров’я жіночого населення в Україні за 2004 рік / М. Є. Поліщук (ред.). К.: МОЗ України, 2005.
7. Стан здоров’я жіночого населення в Україні за 2005 рік / В. Л. Весельський (ред.). К.: МОЗ України, 2006.
8. Акушерсько-гінекологічна допомога в Україні за 2006-2008 роки / В. М. Князевич (ред.). К.: МОЗ України, 2009.

Сахарный диабет и беременность: между желанным и действительным

В. И. Медведь, Е. В. Исламова, Л. М. Быкова, О. Е. Данылкив,
В. А. Данылко, О. М. Шкабаровская

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины»,
г. Киев, 04050, Украина

Проанализировано состояние на сегодняшний день проблемы «Сахарный диабет и беременность». Отмечена важная роль созданного и действующего у нас в стране Государственного регистра по перинатальному мониторингу сахарного диабета. Большое внимание уделяется изучению гестационного диабета. Предложена новая

классификация гестационного диабета, которая позволит прогнозировать перинатальный исход беременности и вероятность заболевания женщин диабетом в будущем. Подчеркивается, что для достижения глобальной цели акушерской диабетологии, провозглашенной Сент-Винсентской декларацией, необходимы объединенные усилия всей системы здравоохранения страны.

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, перинатальная смертность, перинатальная заболеваемость, гликемический контроль, специализированная помощь, классификация гестационного диабета.

Diabetes mellitus and pregnancy: between expectations and reality

V. I. Medved, E. V. Islamova, L. M. Bykova, O. E. Danylkiv,
V. A. Danylko, O. M. Shkabarovska

*State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology,
Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04050, Ukraine*

The authors analyze the present status of the problem of diabetes mellitus and pregnancy. They note the great importance of the State Register of perinatal monitoring of diabetes mellitus, that has been established and functioning in Ukraine. A particular attention is paid to the study of gestational diabetes. A new classification of gestational diabetes is suggested, which will allow to predict the perinatal outcome of pregnancy and probability of diabetes development in women in the future. The authors stress that achieving the global objective of obstetrical diabetology proclaimed by the St-Vincent Declaration requires common efforts of the whole national health care system.

Key words: diabetes mellitus, pregnancy, perinatal mortality, perinatal morbidity, glycemic control, specialized medical care, classification of gestational diabetes.

(Надійшла 24.02.2010)

АНАЛІЗ НАЦІОНАЛЬНИХ РЕЕСТРІВ ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ ЗАКОРДОННИХ КРАЇН І ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

М. Р. Микитюк ^{1,2} *, О. О. Хижняк ^{1,2}

¹ Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків, 61070;

² Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, 61176; Україна

Проведено аналіз реєстрів хворих на акромегалію Німеччини, Іспанії, Бельгії і Люксембургу, Франції, Фінляндії і Нової Зеландії. Обстежено 39 пацієнтів з гормонально активними аденомами гіпофіза і клінічними ознаками акромегалії (27 пацієнтів з соматотропіною, 12 – з соматомаотропіною). В 67,4-97,0 % випадків у хворих на акромегалію на момент верифікації діагнозу виявляють макроаденому гіпофіза. У 68-86,8 % хворих на акромегалію в якості первинного лікування використовують хірургічний метод, як найдоцільніший економічно; найживанішим оперативним втручанням є трансфеноїдальна аденомектомія (85 %). Найчастішим ускладненням хірургічного лікування є недостатність тропних гормонів аденогіпофіза (25 %). У структурі ускладнень акромегалії самими вагомими є цукровий діабет (37-70 %), артропатії (20-47 %), артеріальна гіпертензія (39 %), зоб (23 %), поліпи кишечника (27 %), жовчокам'яна хвороба (23 %), кардіоваскулярні захворювання (14-18 %) і злоякісні новоутворення (6,8-10,5 %). Основними причинами смертей хворих на акромегалію є кардіоваскулярна (23-50 %) і цереброваскулярна (11-30 %) патологія, цукровий діабет (41 %) і злоякісні новоутворення (21-36 %). Реєстр хворих на акромегалію дозволяє отримувати динамічну інформацію про розповсюдженість, захворюваність, віковий і статевий склад хворих, ускладнення і ефективність застосованих методів лікування, прогнозувати рівень смертності і визначати потребу в лікарських засобах.

Ключові слова: акромегалія, соматотропінома, соматомаотропінома, ускладнення акромегалії, реєстр хворих на акромегалію.

Сучасний рівень знань про патогенез гормонально активних пухлин гіпофіза, наявність високоінформативних методів діагностики і ефективних засобів лікування створюють сприятливі умови для розробки уніфікованих технологій, які дозволяють надавати усім пацієнтам своєчасну діагностику і кваліфіковану медичну допомогу. Це певною мірою стосується хворих з соматотропіномами і соматомаотропіномами, які потребують постійного активного нагляду, що пов'язано з розвитком важких ускладнень, які викликають ранню інвалідизацію і спричиняють дострокову смертність. Не дивлячись на незначну поширеність у світі акромегалії (60-70 хворих на один мільйон населення) [1], на сьогодні в Україні відсутня систематизована електронна база даних (реєстр) хворих на цю патологію, яка містила би інформацію щодо розповсюдженості, захворюваності і якості медичної допомоги, що надається. В багатьох закордонних країнах вже створені Національні реєстри хворих на акромегалію [2-7]. В ДУ «Інститут проблем

* Адреса для листування (Correspondence): Клініка Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України, Помірки, 27, м. Харків, 61070, Україна

ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України» (ДУШЕП) розпочато створення електронної бази даних хворих на акромегалію, яка вже налічує 39 хворих, розроблено реєстраційну картку хворого, проводиться повноцінне обстеження пацієнтів з використанням сучасних лабораторних і інструментальних методик, аналізується адекватність застосованих раніше методів лікування. Початку створення реєстру передувала робота з детального аналізу доступної інформації щодо реєстрів провідних країн Заходу, адже набутий цими країнами багаторічний досвід може бути корисним для нас.

Матеріали і методи

Проведено аналіз реєстрів хворих на акромегалію Німеччини (n = 1485), Іспанії (n = 1219), Бельгії і Люксембургу (n = 418), Франції (n = 644), Фінляндії (n = 334) і Нової Зеландії (n = 208) [2-7].

В ДУШЕП протягом 2007-2009 років обстежено 39 пацієнтів з гормонально активними аденомами гіпофіза і клінічними ознаками акромегалії (27 пацієнтів з соматотропіною, 12 – з соматоматропіною). Акромегалію *de novo* було діагностовано у 4 пацієнтів. Діагноз акромегалії встановлювали згідно з критеріями Міжнародного консенсусу з урахуванням клінічної картини захворювання, рівня соматотропного гормону (СТГ) у сироватці крові натще ($> 2,5$ нг/мл) і на 120 хв перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) (> 1 нг/мл) [8]. Цукор крові визначали глюкозооксидазним методом в зразках капілярної крові за допомогою аналізатора глюкози «Biosen C».

Для дослідження гормонів використовували зразки венозної крові з ліктьової вени, які отримували натщесерце після 8-годинного утримання від їжі. Глікозилюваний гемоглобін (HbA_{1c}) визначали фотоколориметричним методом за допомогою наборів реагентів АТ «Реагент»; вміст СТГ, трийодтироніну вільного (vT_3) – імуноферментним методом наборами реагентів фірми «ELISA» (Німеччина), тиротропного гормону гіпофіза (ТТГ), тироксину вільного (vT_4) і антитіл до тироїдної пероксидази (АТ-ТПО) – наборами реагентів ЗАТ «Алкор Біо» (Росія) на автоматичному аналізаторі «Stat Fax 2100».

Усім хворим проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози (ЩЗ) на ультразвуковому медичному комплексі «Алока-SSD-1100» (Японія) з використанням лінійного датчика з частотою 7,5 МГц.

При статистичному аналізі даних перевіряли розподіл кількісних ознак на відповідність закону Гаусса, розраховуючи показники асиметрії та ексцесу. Вірогідність показників оцінювали за допомогою таблиць їх порогових значень [9]. Формування баз даних і побудову графіків виконано у програмі Excel. Однорідність груп визначали за середніми величинами і за дисперсіями. Для статистичної оцінки розходжень, що спостерігалися між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду, використовували критерій χ^2 [10]. Результати представлені у вигляді M_e – медіани ($M \pm SD$), де M – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення. Перевірку статистичних гіпотез здійснювали на рівні значущості 0,05.

Результати і їх обговорення

Поширеність акромегалії за даними проаналізованих реєстрів коливається від 36 до 58 на 1 мільйон населення, а захворюваність становить 1,9-4,0 на 1 мільйон. Оскільки в Україні реєстр хворих на акромегалію ще не створено, то не є можливим оцінити реальні масштаби розповсюдженості і захворюваності на цю ендокринопатію на теренах нашої країни. Що стосується розподілу хворих за статтю, то у більшості країн Євросоюзу на акромегалію переважно страждають жінки, співвідношення жінки/чоловіки коливається від 1,07 до 1,55. В обстеженій нами когорті хворих на

акромегалію ($n = 39$) це співвідношення дорівнювало двом (26 жінок і 13 чоловіків). Середній вік хворих на момент верифікації діагнозу за даними реєстрів становить $44,0 \pm 12,0$ років і порівнянний з отриманими нами власними даними – $50,8 \pm 11,3$ років.

У 94 % випадків етіологією акромегалії були аденоми гіпофіза, а саме: соматотропіноми і соматоматотропіноми – в 73 % і 21 %, відповідно. Останні 6 % припадали на рідкісні ендокринопатії, такі як пляріогормональні пухлини гіпофіза (1 %), ектопічна продукція рилізінг фактора гормону росту (0,66-0,96 %), синдром МакКьюна-Олбрайта (0,24 %), множинна ендокринна неоплазія 1 типу (0,08-0,96 %). У обстежених нами хворих соматотропіноми зустрічалися в 2 рази частіше, ніж соматоматотропіноми – 69,23 і 30,77 %, відповідно ($P < 0,05$). У одного хворого соматотропінома була одним із компонентів синдрому МакКьюна-Олбрайта-Брайтцева, що пов'язаний з порушенням активності G_{sa} -протеїну [11].

Дивує той факт, що незважаючи на високий рівень профілактичної медицини і наявність новітніх діагностичних технологій, в 67,4-97,0 % випадків у хворих з синдромом акромегалії на момент верифікації діагнозу виявляють макроаденому гіпофіза. Це пояснюється почасти значною тривалістю донозологічного періоду захворювання (Me – 5-7 років), коли зміни своєї зовнішності хворі пов'язують з віком. Загальна тривалість хвороби становить від 0 до 45 років.

Найчастіше в якості первинного методу лікування акромегалії у більшості країн використовують хірургічне лікування (ХЛ) – 68-86,8 %. Можливо це пояснюється особливостями страхової медицини, адже на думку багатьох фахівців цей метод є найвиправданішим економічно [12]. Крім того, його використання дозволяє в короткі строки зупинити прогресування захворювання [13]. Серед хірургічних доступів найживанішим є трансфеноїдальний (85 %), тобто трансфеноїдальна аденомектомія (ТТА). Кістково-пластична трепанація черепа (КПТ) виконується здебільшого хворим з рецидивом захворювання після ТТА (10,8 %). У обстежених нами пацієнтів ХЛ було застосовано в 51,28 % випадків (ТТА – $n = 12$, КПТ в лобовій ділянці – $n = 5$, кріодеструкція аденоми – $n = 3$).

З можливих ускладнень ХЛ в електронні бази даних закордонних країн заносять лише гіпопітуїтаризм (25-28 % хворих). Не уточнюється також недостатність яких гормонів аденогіпофа діагностовано у пацієнта. В обстеженій нами когорті хворих на акромегалію ускладнення ХЛ зустрічалися у половини. Що стосується недостатності тропних гормонів гіпофіза, то пангіпопітуїтаризм було діагностовано у 1 хворого, вторинний гіпотироз – у 25 % оперованих. Таку високу частоту ускладнень ХЛ ми пояснюємо тим, що у 95 % випадків йому підлягали хворі з макроаденомою і гігантською аденомою з екстраселлярним розповсюдженням із залученням важливих анатомічних структур, таких як перехрест зорового нерва, сифон внутрішньої сонної артерії або кавернозного синуса. Крім того, п'яти обстеженим за показаннями було виконано КПТ, за якої значно зростає ризик ускладнень, зокрема запального генезу.

Відсоток хворих, яким призначається медикаментозне лікування (МЛ), значно відрізняється в різних країнах (22,2-78,0 %). На нашу думку, це пов'язано з різним економічним розвитком цих країн і кількістю хворих, які його потребують. Частіше всього МЛ застосовують в Бельгії і Люксембургу (78 %). Серед відомих засобів патогенетичної супресивної терапії хворим на акромегалію найчастіше призначаються аналоги соматостатину (аСС) (42-68 %). Перевагу надають аСС тривалої дії – Сандостатину LAR і Соматуліну Аутожел, які призначаються однаково часто – у 45 % і 51 %, відповідно. Відсоток хворих, які отримують агоністи дофаміну (АД) (19-31 %),

значно зменшився після 1987 року, коли в клінічну практику було впроваджено аСС октреотид короткої дії. Серед АД в 77 % випадків призначається каберголін (достінекс). Враховуючи високу селективність каберголіну до D₂-рецепторів лактотрофів аденогіпофіза і, як наслідок, відсутність впливу на продукцію СТГ, можна припустити, що ця діюча речовина застосовується здебільшого у хворих на соматомамотропіноми. Комбінованої терапії аСС і АД потребують 39 % хворих на акромегалію. Лікування антагоністами рецепторів СТГ призначається дуже незначній кількості хворих (1,23 %), оскільки пегвісомант натрію розглядається як препарат третьої лінії за умов неефективності хірургічного лікування і резистентності до аСС. Цей препарат було впроваджено в клінічну практику в 2003 році. Звертає на себе увагу, що в таких економічно розвинутих країнах, як США і Канада, відсутні державні централізовані реєстри хворих на акромегалію. Існують тільки реєстри хворих ACROSTUDY, до яких включені дані пацієнтів, які лікуються пегвісомантом натрію (Сомавертом) і ці реєстри фінансуються фармацевтичною компанією «Пфайзер» [14, 15]. Повні дані цих реєстрів закриті для широкого загалу.

Аналіз попередньо застосованого МЛ показав, що зазвичай хворим на акромегалію призначається АД бромокriptин, як в якості первинної терапії, так і в післяопераційному періоді з метою попередження розвитку рецидиву захворювання. В клініці ДУПЕП, визначаючи подальшу тактику лікування хворого на акромегалію, ми керуємося останньою редакцією Міжнародного консенсусу [16]. Лікування аСС тривалої дії розглядається методом вибору у хворих на акромегалію de novo за відсутності компресійного синдрому або неефективності ХЛ. Серед аСС ми надаємо перевагу Соматуліну L.P. 30 мг («Beaufour Ipsen Pharma», Франція), оскільки у 82 % хворих отримали позитивну клініко-біохімічну відповідь [17].

До впровадження в клінічну практику сучасних лікарських засобів патогенетичної терапії променевої терапії (ПТ) у хворих на акромегалію застосовували досить часто. Так, за даними реєстру хворих на акромегалію Бельгії і Люксембургу, ад'ювантна ПТ призначалася 34 % хворих після ХЛ. Після 1990 року в 70 % випадків ПТ застосовується у вигляді стереотаксичної радіотерапії (СРТ) і радіохірургії (СРХ) («гамма-ніж»). СРХ – гідна альтернатива ТТА за відсутності компресії прилеглих до аденоми анатомічних структур, оскільки у 65,7 % хворих після СРХ відбувається зменшення об'єму пухлини на 50 % від вихідного [18]. Клініко-біохімічна ремісія захворювання після ПТ розвивається у 18 % хворих через 5 років, у 5,8 % – через 10 років, у 4,4 % – через 15 років і у 2,4 % – через 20 років.

ПТ в лікуванні хворих на акромегалію в Україні застосовується дуже рідко. Насамперед це пов'язано з розвитком нейрохірургії і впровадженням в клінічну практику високоспецифічних засобів медикаментозної терапії (аСС і антагоністів рецепторів СТГ). По-друге, в Україні обмежена кількість магнітно-резонансних томографів з напругою магнітного поля 1,5 Тесла, що є необхідною умовою для отримання тонких (до 1-1,5 мм) сканів високої якості для візуалізації патологічного джерела в радіохірургії. По-третє, в Україні до теперішнього часу відсутні сучасні стереотаксичні системи. ПТ у обстежених нами хворих призначалася після повторних неефективних хірургічних втручань у вигляді СРТ у двох випадках і гамма-терапії – в третьому.

В цілому, комплексного лікування (ХЛ + МЛ + ПТ) потребують від 10 до 56 % хворих. Найбільший відсоток застосування комплексного лікування в Бельгії і Люксембургу (56,5 %). Комбіноване лікування (ХЛ + МЛ; ХЛ + ПТ; МЛ + ПТ) призначається 30-35 % хворих на акромегалію. При

цьому біохімічної ремісії захворювання за рівнем СТГ (< 2 нг/мл) вдається досягти у 52-65 % хворих, нормалізації ІРФ-1 до вікових і статевих нормативів – у 56-67 % хворих. Обом критеріям адекватного контролю захворювання відповідають лише 40-49 % хворих.

Оцінка біохімічної ремісії захворювання обстежених нами пацієнтів за рівнями СТГ натще і через дві години після ПТТГ ($18,59 \pm 17,11$ і $17,66 \pm 13,30$ нг/мл, відповідно) показала, що вони не відповідають критеріям адекватного контролю, регламентованих Міжнародним консенсусом [8]. Лише у одної хворої після ТТА з приводу СТГ-продукуючої мікроаденоми рівень СТГ натще був $0,4$ нг/л. У цієї хворої були також відсутні клінічні ознаки активності, тому ми вважали, що у неї досягнуто ремісії захворювання.

Самими вагомими ускладненнями акромегалії, за даними проаналізованих реєстрів, є цукровий діабет (37-70 %), артропатії (20-47 %), артеріальна гіпертензія (39 %), зоб (23 %), поліпи кишечника (27 %), жовчокам'яна хвороба (23 %), кардіоваскулярні захворювання (14-18 %) і злоякісні новоутворення (6,8-10,5 %). У структурі останніх переважають рак молочної залози (1,8-7,3 %), простати (1,7 %), товстого кишечника (1,2-1,9 %) і гематологічні захворювання (1,4 %).

Злоякісні новоутворення зустрічалися у 10,3 % обстежених нами пацієнтів. В анамнезі цих пацієнтів були оперативні втручання з приводу меланоми шкіри спини (2,56 %), аденокарциноми товстого кишечника (5,12 %) і у одного хворого ми діагностували рак нирки з метастазами в наднирникові залози і парааортальні лімфатичні вузли (2,56 %). Папіломатоз шкіри вважається зовнішнім маркером поліпозу товстого кишечника [19]. Хоча в рамках нашого дослідження не передбачалося виконання ендоскопічної колоноскопії, у 50 % хворих при об'єктивному обстеженні ми виявили папіломатоз шкіри, що дозволило зробити припущення про наявність у них поліпозу товстого кишечника. Оскільки останній є передраковим захворюванням, цій групі хворих було рекомендовано проведення ендоскопічної колоноскопії.

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) у хворих на акромегалію характеризується інсулінорезистентністю, яка обумовлена контрінсулярними і ліполітичними ефектами СТГ [20]. Пероральну цукрознижувальну терапію призначають 47 % хворих на акромегалію з ЦД, комбіновану (цукрознижувальна терапія + інсулін) – 19 %. Незважаючи на залучення «агресивних» заходів, досягти компенсації вуглеводного обміну ($HbA_{1c} \leq 6,5$ %) вдається лише у 47 % хворих. Різного ступеня виразності порушення вуглеводного обміну ми діагностували у 17 з 39 обстежених (порушення толерантності до глюкози – у 1, ЦД 2 типу – у 16, в тому числі інсулінозалежний діабет – у 6).

Збільшення розмірів щитоподібної залози у 43,59 % обстежених хворих ми розцінювали як прояв вісцеромегалії внаслідок хронічної гіперсекреції СТГ/ІРФ-1. Клінічно у цих хворих при об'єктивному обстеженні і при УЗД визначався одно- або багатовузловий зоб, без порушення гормональної функції (ТТГ – $0,91 \pm 0,63$ мМО/мл, $вТ_4$ – $13,01 \pm 3,05$ пмоль/л, $вТ_3$ – $2,27 \pm 0,91$ пг/мл). Низький рівень АТ-ТПО ($52,38 \pm 25,93$ од/мл) виключав аутоімунний генез виявленої патології.

Ретроспективні когортні дослідження довели залежність рівня смертності хворих на акромегалію від стану біохімічного контролю захворювання. Доведено, що рівень СТГ < 1 нг/мл або зниження ІРФ-1 до вікового і статевих нормативу знижують ризик смертності хворих на акромегалію до рівня загальної популяції [7]. Рівень смертності хворих, яким не призначалася ПТ, за даними проаналізованих реєстрів такий же, як у загальної популяції –

1,39 (95 % CI 0,96-2,03). Натомість у хворих, яким призначалася ПТ, він є значно вищим, ніж в загальній популяції, і коливається від 2,29 (95 % CI 1,03-5,08) до 2,7 (95 % CI 1,6-4,55).

Основними причинами смертей хворих на акромегалію, за даними реєстрів, є кардіоваскулярна (23-50 %) і цереброваскулярна (11-30 %) патологія, ЦД (41 %) і злоякісні новоутворення (21-36 %). При аналізі Фінського національного реєстру встановлено, що в 23 % випадків причиною смерті хворих на акромегалію був гострий інфаркт міокарда [2]. Отримані авторами дані можна піддати деяким сумнівам, оскільки відомо, що фінська популяція відрізняється високою частотою гострих коронарних подій незалежно від акромегалії.

Таким чином, реєстр хворих на акромегалію дозволяє отримувати динамічну інформацію про розповсюдженість, захворюваність, віковий і статевий склад хворих, ускладнення і ефективність застосованих методів лікування, прогнозувати рівень смертності і визначати потребу в лікарських засобах.

Висновки

1. У 67,4-97,0 % хворих на акромегалію на момент верифікації діагнозу діагностують макроаденому гіпофіза.

2. В якості первинного методу лікування у 68-86,8 % хворих на акромегалію застосовують хірургічний, а найвживанішим оперативним втручанням є трансфеноїдальна аденомектомія (85 %). У 25 % хворих на акромегалію після хірургічного лікування розвивається гіпопітуїтарний синдром.

3. Найчастішими ускладненнями акромегалії є цукровий діабет (37-70 %), артропатії (20-47 %), артеріальна гіпертензія (39 %), зоб (23 %), поліпи кишечника (27 %), жовчокам'яна хвороба (23 %), кардіоваскулярні захворювання (14-18 %) і злоякісні новоутворення (6,8-10,5 %).

4. Основними причинами смертей хворих на акромегалію є кардіоваскулярна (23-50 %) і цереброваскулярна (11-30 %) патологія, цукровий діабет (41 %) і злоякісні новоутворення (21-36 %).

5. Створення власного національного реєстру хворих на акромегалію є необхідною умовою для з'ясування розповсюдженості, захворюваності, вікового і статевого складу хворих, наявності ускладнень захворювання і ефективності застосованих методів лікування.

Література

1. Rajasoorya C., Holdaway I. M., Wrightson R. et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly // *Clin. Endocrin.* 1994, 41, 95-102.
2. Kauppinen-Makelin R., Sane T., Reunanen A. Nationwide survey of mortality in acromegaly // *J.Clin. Endocrin. Metab.* 2005, 90, N 7, 4081-4086.
3. Bex 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 // *Europ. J. Endocrinol.* 2007, 157, 399-409.
4. Reincke M., Petersenn S., Buchfelder M. The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006, 114, N 9, 498-505.
5. 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) // *Europ. J. Endocrinol.* 2004, 151, N 4, 439-446.
6. Dupuy O., Petrossian T., Bordier L. et al. Hypertension and acromegaly in the elderly: French Registry Data // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2007, 100, N 8, 660-663.
7. Holdaway I. M., Rajasoorya R. C., Gamble G. D. Factors influencing mortality in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 667-674.

8. Giustina A., Barkan A., Casanueva F. F., Cavagnini F. Criteria for cure of acromegaly: A Consensus Statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85, N 2, 526-529.
9. Плохинский Н. А. Биометрия. М. : МГУ, 1970. 368 с.
10. Armitage P., Berry G. Statistical methods in medical research. Cambridge: University Press, 1994. 620 p.
11. Караченцев Ю. И., Микитюк М. Р. Симптомы и синдромы в эндокринологии: Справочное пособие. Харьков: «С.А.М.», 2006. 118 с.
12. Bush Z. M., Vance M. L. Management of acromegaly: is there a role for primary medical therapy? // Rev. Endocrinol. Metabol. Disord. 2008, 9, N 1, 83-94.
13. Gondim J., Ferraz T., Mota I. et al. Outcome of surgical intrasellar growth hormone tumor performed by a pituitary specialist surgeon in a developing country // Surg. Neurol. 2009, 72, N 1, 5-9.
14. Trainer P. J. ACROSTUDY: the first 5 years // Europ. J. Endocrinol. 2009, 161, S19-S24.
15. Brue T. ACROSTUDY: status update on 469 patients // Horm. Res. 2009, 71, Suppl. 1, 34-38.
16. Melmed S., Colao A., Barkan A. et al. Guidelines for acromegaly management: An update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 94, N 5, 1509-1517.
17. Хижняк О. О., Микитюк М. Р. Применение пролонгированного аналога соматостатина Соматулина L.P. в лечении активной акромегалии // Пробл. эндокрин. патології. 2009, № 2, 57-64.
18. Lim Y. L., Leem W., Kim T. S et al. Four years' experiences in the treatment of pituitary adenomas with gamma knife radiosurgery // Stereotact. Funct. Neurosurg. 1998, 70, Suppl. 1, 95-109.
19. Jenkins P. J., Fairclough P. D., Richards T. et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997, 47, 17-22.
20. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: Из-во «ИндексПринт», 1998, 22-32.

Анализ национальных реестров больных акромегалией зарубежных стран и собственные наблюдения

М. Р. Микитюк^{1,2}, О. О. Хижняк^{1,2}

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков, 61070;

² Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины, г. Харьков, 61176; Украина

Проведен анализ реестров пациентов с акромегалией Германии, Испании, Бельгии и Люксембурга, Франции, Финляндии и Новой Зеландии. Обследовано 39 пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза (27 пациентов с соматотропиномой, 12 – соматомаммотропиномой) и клиническими признаками акромегалии. У 67,4-97,0 % случаев на момент верификации диагноза диагностируют макроаденому гипофиза. В 68-86,8 % больных в качестве первичного лечения используют хирургический метод (транссфеноидальная аденомэктомия – 85 %), как наиболее экономически целесообразный. Наиболее частым осложнением хирургического лечения является недостаточность тропных гормонов аденогипофиза (25 %). В структуре осложнений акромегалии преобладают сахарный диабет (37-70 %), артропатии (20-47 %), артериальная гипертензия (39 %), зоб (23 %), полипы кишечника (27 %), желчекаменная болезнь (23 %), сердечнососудистые заболевания (14-18 %) и злокачественные новообразования (6,8-10,5 %). Основными причинами смертей больных акромегалией являются сердечнососудистая (23-50 %) и цереброваскулярная (11-30 %) патология, сахарный диабет (41 %) и злокачественные новообразования (21-36 %). Реестр больных акромегалией позволяет получать динамическую информацию о распро-

странности, заболеваемости, возрастном и половом составе больных, осложнениях, эффективности примененных методов лечения, прогнозировать уровень смертности и определять потребность в лекарственных средствах.

Ключевые слова: акромегалия, соматотропинома, соматомаммотропинома, осложнения акромегалии, реестр больных акромегалией.

Analysis of national registers of patients with acromegaly from foreign countries and own observations

M. Mykytyuk^{1,2}, O. Khyzhnyak^{1,2}

¹ *State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kharkiv, 61070; Ukraine;*

² *Kharkiv Postgraduate Medical Academy, Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkiv, 61176; Ukraine*

The authors have conducted an analysis of registers of patients with acromegaly from Germany, Spain, Belgium, and Luxemburg, France, Finland, and New Zealand. 39 patients with hormonally active pituitary adenomas (27 with somatotropinoma, 12 with somatomammotropinoma with clinical signs of acromegaly) have been examined. In 67.4-97.0 % of cases at the moment of diagnosis verification a pituitary macroadenoma was diagnosed. In 68-86.8 % of patients as primary treatment surgery is used (transsphenoidal adenectomy – 85 %) as the most cost-effective method. The most frequent complication of surgical treatment is insufficiency of adenohipophysis tropic hormones (25 %). The following complications of acromegaly are predominant: diabetes mellitus (37-70 %), arthropathy (20-47 %), arterial hypertension (39 %), goiter (23 %), polyps of intestine (27 %), cholelithiasis (23 %), cardiovascular diseases (14-18 %), and malignant neoplasms (6.8-10.5 %). The main reasons of death of patients with acromegaly is cardiovascular (23-50 %) and cerebrovascular (11-30 %) pathology, diabetes mellitus (41 %), and malignant neoplasms (21-36 %). A register of patients allows to obtain dynamic information about prevalence, incidence, age and gender composition of patients, complications, and effectiveness of the applied methods of treatment, to predict the mortality rate, and determine the need for medications.

Key words: acromegaly, somatotropinoma, somatomammotropinoma, complications of acromegaly, register of patients with acromegaly.

(Надійшла 22.02.2010)

ВПЛИВ ТАКСОЛУ НА РОЗВИТОК АПОПТОЗНИХ ПРОЦЕСІВ В ТКАНИНАХ ГОРМОНАЛЬНО НЕАКТИВНИХ ПУХЛИН КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ

Н. І. Левчук*, В. М. Пушкарьов, О. І. Ковзун, Т. С. Шестакова¹

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

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ, 03022; Україна

Досліджували вплив таксолу на апоптозні процеси в тканинах гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини. Показано, що таксол посилює активацію каспази-3, експресію проапоптозного білка Вах і розщеплення одного з субстратів каспази-3 полі(АДФ-рибозо)-полімерази (PARP) в пухлинних тканинах. Також вивчали вплив таксолу на вміст протеїнкіназ ERK1/2 і р38МАРК в цих типах тканин. Отримані дані свідчать про активацію в тканинах гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини мітохондріального механізму апоптозу із можливим залученням р38МАРК-сигнального шляху.

Ключові слова: гормонально неактивні пухлини кори надниркових залоз людини, апоптоз, таксол, Вах, каспаза-3, PARP, ERK1/2, р38МАРК.

Таксол – сполука рослинного походження, яку екстрагують з деяких видів тису. Вперше таксол був виділений у 1964 р. із кори тису тихоокеанського – *Taxus brevifolia*. У 1980-х роках було ідентифіковано попередник таксолу – 10-деацетилбакатин-III – з деревини і хвої тису ягідного або англійського – *Taxus baccata* [1]. Активною субстанцією одержаного екстракту є паклітаксель – дитерпеноїд зі складним трициклічним ядром. Відомо, що таксол має широкий спектр біологічної дії, що включає проапоптозні, антипроліферативні, антиангіогенні та антиметастатичні ефекти. Основною мішенню таксолу в клітині є мікротрубочки. Встановлено, що таксол гіперполімеризує мікротрубочки і зупиняє клітинний цикл у фазі G2/M [1]. Таксол індукує в клітинах багатьох типів пухлин характерні для апоптозу біохімічні і функціональні зміни – інверсію фосфатидилсерину, вивільнення цитохрому с з мітохондрій, зростання активності каспаз, розщеплення полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP) і фрагментацію ДНК [2].

Таксол успішно використовують при лікуванні деяких видів раку як окремо, так і у комбінації з іншими препаратами, зокрема цисплатином, доксорубцином, мануміцином, а також у сполученні з радіотерапією і радіоімунотерапією [3-5]. Вивчається можливість використання таксолу для лікування злоякісних пухлин ендокринного походження. Дослідження *in vivo* і *in vitro* показали досить високу ефективність цієї сполуки [6-7]. Проте ефект таксолу щодо пухлин надниркових залоз, як і механізми дії препарату, залишаються недостатньо вивченими.

*Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; E-mail: pushkarevym@yahoo.co.uk

В попередніх дослідженнях ми показали, що у тканинах гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини таксол посилює інтенсивність фрагментації ДНК [8]. Щоб з'ясувати можливі механізми, що опосередковують ефекти таксолу в цих типах тканин, досліджували ефект таксолу на самих ранніх щодо фрагментації ДНК етапах апоптозних змін.

Одним із підходів щодо аналізу апоптозних процесів є визначення експресії проапоптозного білка Вах, активації головної ефекторної каспази-3 і розщеплення її субстрату – PARP, що послідовно відображає розвиток ходу апоптозу в клітині. Відомо, що ці процеси опосередковуються в пухлинній клітині протеїнкіназами, які активуються мітогенами (МАРК) [9].

Метою роботи було дослідження впливу таксолу на активацію каспази-3, експресію Вах, розщеплення PARP і експресію протеїнкіназ, що активуються мітогенами (МАРК), в тканинах гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини.

Матеріали і методи

Дослідження проводились на постопераційних тканинах пухлин ($n = 3$) надниркових залоз, отриманих від хворих, прооперованих у хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка». На проведення досліджень був одержаний дозвіл від комісії Інституту з питань біоетики.

Умови інкубації. Після видалення надниркову залозу переносили на лід, очищали від сполучної, жирової тканини і мозкового шару, відділяли пухлинну тканину від позапухлинної. Наважку тканини (біля 100 мг) подрібнювали на зрізи завтовшки - 0,5 мм та інкубували в 1 мл живильного середовища 199 (Державний експериментальний завод медичних препаратів, Україна), що містило 2 мг/мл БСА і 10 мМ НЕРЕС (рН 7,4), протягом 3 год при 37 °С. У досліджувані проби вносили розчин таксолу («Wako», Японія) в диметилсульфоксиді (ДМСО) у кінцевій концентрації 10^{-7} – 10^{-5} М. Контрольна проба містила таку ж кількість ДМСО, концентрація якого не перевищувала 1 %. Після інкубації зрізи тканини гомогенізували в скляному гомогенізаторі і центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хв. Одержаний супернатант зберігали при -20 °С для подальшого аналізу.

Вестерн-блотинг. Вміст каспази-3, Вах, PARP, p38МАРК і ERK1/2 визначали за модифікованим методом Леммлі [10] в ступінчатих 7 %/22 % градієнтних поліакриламідних мінігелях товщиною 1 мм за наявності додецилсульфату натрію. На кожен трек гелю наносили однакову кількість білка (50 мкг). Вміст білка в пробах вичисляли за методом Bradford. Перед нанесенням на гель проби змішували у співвідношенні 1 : 1 з буфером для зразків (100 мМ трис-НСІ, 4 % додецилсульфат натрію, 0,2 % бромфенолового синього, 20 % гліцерину, 2 % 2-меркаптоетанолу, 10 % дитіотреїтолу) і кип'ятили на водяній бані протягом 5 хв. Маркерами слугували білки з молекулярною масою в межах 10-250 кДа («Fermentas», Литва). Після завершення електрофорезу гель промивали в буфері (25 мМ Tris, рН 8,0; 150 мМ гліцин, 20 % метанол) і переносили на нітроцелюлозну мембрану протягом 12 год шляхом електроперенесення напівсухим способом. Після цього нітроцелюлозну мембрану промивали в буфері PBS-Т (1,7 мМ KH_2PO_4 , 5,2 мМ Na_2HPO_4 , 150 мМ NaCl, 0,1 % Tween-20, рН 7,4) і блокували 5 % розчином знежиреного молока, щоб запобігти неспецифічному зв'язуванню антитіл. Потім нітроцелюлозну мембрану промивали 5 разів по 5 хв PBS-Т та інкубували протягом ночі при 4 °С з первинними поліклональними антитілами, специфічними до каспази-3, Вах, PARP, p38МАРК і ERK1/2 («Cell signaling technology», США).

Після відмивання від залишків первинних антитіл PBS-Т-буфером, мембрану інкубували з вторинними антитілами міченими пероксидазою хрому («Cell signaling technology», США) та інкубували протягом 1 год при кімнатній температурі. Нітроцелюлозну мембрану знову відмивали 5 разів буфером PBS-Т, інкубували з сумішшю

ESL (кумарова кислота – 0,06 мг/мл, люмінол – 0,44 мг/мл, перекис водню 0,03 %, 0,1 М Трис-НСІ, рН 8,7) протягом 2 хв і експонували на рентгенівській плівці. Плівку проявляли, використовуючи стандартні реактиви для рентгенівських плівок («AGFA», Бельгія). Після денситометричного визначення інтенсивності засвічення рентгенівської плівки результати обробляли у програмі «GelPro». Вміст Вах, активованої каспази-3, PARP, ERK1/2 і р38МАРК відображали у відсотках щодо контролю (без таксолу), який приймали за 100 %.

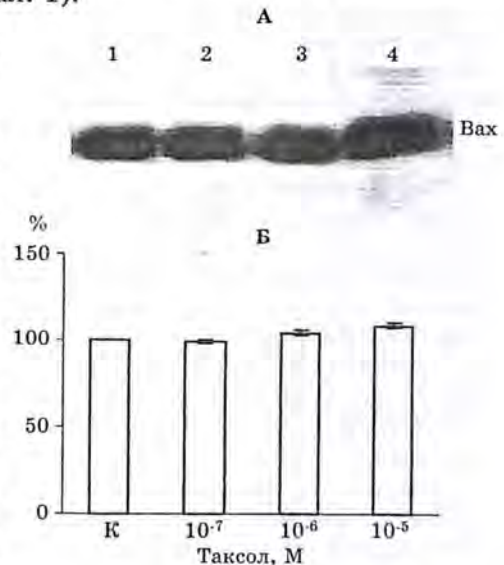
Статистичний аналіз одержаних даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати і їх обговорення

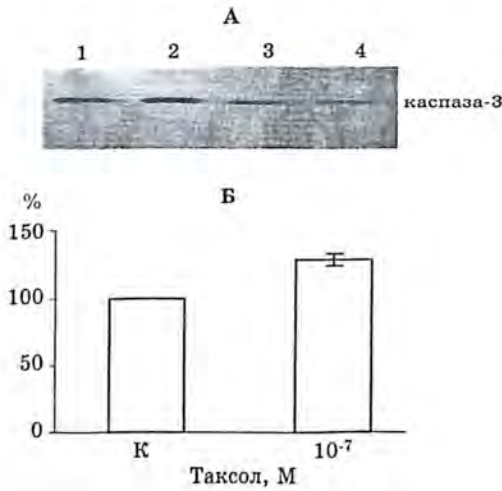
За даними літератури відомо, що індукція апоптозу різними чинниками в різних типах пухлинних клітин головним чином реалізується за двома шляхами: опосередкованого рецепторами і рецептор-незалежного. В першому випадку реалізація апоптозу здійснюється за рахунок активації так званих «рецепторів смерті», які знаходяться на поверхні клітини. У розвитку рецептор-незалежного апоптозу важлива роль належить мітохондріям [11]. Підвищення проникності мітохондріальної мембрани, викликане індукторами апоптозу, призводить до зниження рівня її електрохімічного потенціалу і виходу з мітохондрій цитохрому с. Вивільнення останнього відбувається за умов пригнічення експресії і/або фосфорильовання антиапоптозних білків родини Bcl-2 і збільшення кількості проапоптозних білків, таких як Вах. Цитохром с у комплексі з Аraf-1 через ініціаторну каспазу-9 активує ефекторну каспазу-3, що в свою чергу призводить до протеолітичного розщеплення PARP, фодріну, ламінів та інших субстратів [12]. Як показали наші дослідження, експресія Вах не змінюється при концентрації 10^{-7} М і підвищується при концентраціях 10^{-6} – 10^{-5} М (мал. 1).

Відомо, що центральна роль у здійсненні апоптозу належить цистеїновим протеазам – каспазам. Активація каспаз може відбуватися за різними шляхами, але ключовим ферментом, який розщеплює ряд важливих для розвитку апоптозу білкових субстратів, є каспаза-3 [13]. Як видно з наведених даних (мал. 2), інкубація тканини гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини з таксолем спричиняє вірогідне зростання кількості активованої каспази-3. Рівень каспази-3, за наявності таксолу у концентрації (10^{-7} М), збільшувався на 29 % у порівнянні з контрольною пробою.

У подальшому досліджували вплив таксолу на розщеплення PARP – одного з основних субстратів каспаз. Цей білок є винятково зручним для кількісної оцінки прогресу апоптозних процесів, тому що в одному досліді можна спостерігати за одночасним зниженням кількості інтактного білка (116-119 кДа) і збільшенням кількості його більшого фрагмента (86-89 кДа), який утворюється



Мал. 1. Вплив таксолу на експресію Вах в тканині гормонально неактивної пухлини кори надниркових залоз людини. А – результат Вестерн-блотингу (1 – контроль; 2 – 10^{-7} М, 3 – 10^{-6} М, 4 – 10^{-5} М таксолу); Б – кількісна оцінка експресії Вах у %. Тут і далі: результат типового досліді з 3.

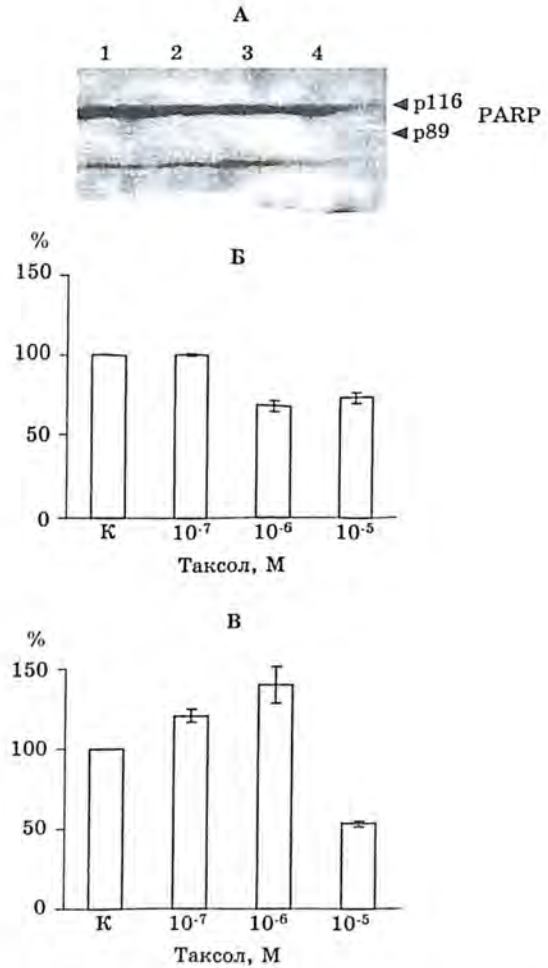


Мал. 2. Вплив таксолу на активацію каспази-3 в тканині гормонально неактивної пухлини кори надниркових залоз людини. А – результат Вестерн-блотингу (1 – контроль; 2 – 10⁻⁷ М, 3 – 10⁻⁶ М, 4 – 10⁻⁵ М таксолу); Б – кількісна оцінка вмісту активованої каспази-3 у %.

ся при розщепленні каспазою. Як видно з мал. 3, при концентрації таксолу 10⁻⁶ М кількість інтактного білка вірогідно зменшується, а його фрагмента – дзеркально збільшується, що свідчить про перехід до завершальних стадій апоптозу в досліджуваній тканині.

Таким чином, одержані дані дозволяють зробити висновок, що індукований таксолу апоптоз в тканинах гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини пов'язаний з активацією мітохондріальних механізмів апоптозу, хоча це і не виключає можливість участі рецепторних механізмів.

Відомо, що MAP-кінази відіграють важливу роль як в індукції проліферативних процесів, так і в опосередкуванні апоптозу [9]. Тому наступним завданням було з'ясування впливу таксолу на кількість ERK1/2 і p38MAPK в пухлинах надниркових залоз. Як видно з даних, поданих на мал. 4, передінкубація зрізів тканин з таксолу призводить до вірогідного збільшення рівня p38MAPK у порівнянні з контролем, починаючи з найнижчої з досліджуваних концентрацій сполуки. Найсуттєвіший ефект (до 44 %) спостерігали при концентрації таксолу 10⁻⁶ М. Важливо відмітити, що максимальне розщеплення PARP спостерігалось при цій же концентрації препарату (мал. 3), що побічно може свідчити про участь p38MAPK у опосередкуванні ефекту таксолу.



Мал. 3. Вплив таксолу на розщеплення PARP в тканині гормонально неактивної пухлини кори надниркових залоз людини. А – результат Вестерн-блотингу (1 – контроль; 2 – 10⁻⁷ М, 3 – 10⁻⁶ М, 4 – 10⁻⁵ М таксолу); Б – кількісна оцінка розщепленого фрагменту PARP з мол. м. 116 кДа у %; В – кількісна оцінка розщепленого фрагменту PARP з мол. м. 89 кДа у %.

Кількість ERK1/2 під впливом таксолу практично не змінювалася (мал. 4А).

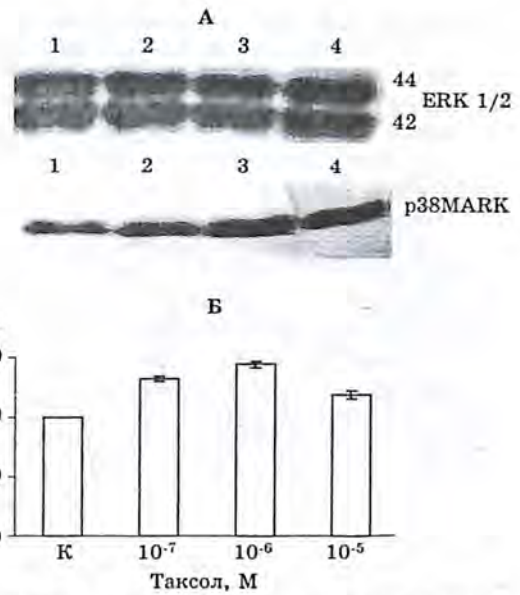
Вважається, що проапоптозний ефект таксолу в пухлинних клітинах реалізується за рахунок активації різних серин-треонінових протеїнкіназ – JNK, p38MAPK і ERK1/2. Проте роль ERK1/2 у таксол-залежній індукції апоптозу ще остаточно не встановлена. Дослідження із застосуванням специфічного інгібітора ERK – PD98059 на клітинах раку простати людини LNCaP показали посилення апоптозу індукованого таксолем [14]. В клітинах раку яєчників людини лінії SKOV3 таксол посилював активність ERK1/2 і p38MAPK [15]. Автори зробили висновок про те, що активація ERK1/2 в цих клітинах пов'язана з проліферацією і виживанням клітин, в той час як активація p38MAPK – з розвитком апоптозних процесів. Подібні ефекти були описані й на інших типах пухлинних клітин. Так, порівняльне дослідження ролі різних MAPK у розвитку цитотоксичного ефекту таксолу, етопозиду і цераміду на трьох лініях ракових клітин людини (MCF7, HeLa, A431) з використанням інгібіторів встановило, що ERK бере участь в процесах проліферації, в той час як p38MAPK і JNK визначають перехід клітини до апоптозу [16].

Одержані дані вказують, що таксол не впливає на кількість ERK1/2 в клітинах пухлин (мал. 4). Можливо ця кіназа не відіграє суттєвої ролі в опосередкуванні відповіді клітини на таксол, хоча для певності необхідні дослідження з визначення її активації. З іншого боку, експресія p38MAPK суттєво зростає. Базуючись на даних літератури і одержаних результатах, можна зробити припущення, що в тканинах гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини саме p38MAPK пов'язана з розвитком індукованих таксолем апоптозних процесів.

Таким чином, таксол здійснює виразний проапоптозний вплив на клітини гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини. Найсуттєвіший ефект таксолу спостерігається при концентрації 10^{-6} М.

Література

1. Rowinsky E. K., Donehower R. C. Paclitaxel (Taxol) // *N. Engl. J. Med.* 1995, 332, 1004-1014.
2. Rowinsky E. K. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents // *Ann. Rev. Med.* 1997, 48, 353-374.
3. Yeung S. C., Xu G., Pan J. et al. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells // *Cancer. Res.* 2000, 60, N 3, 650-656.
4. Stein R., Juweid M., Zhang C. H., Goldenberg D. M. Assessment of combined radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid cancer // *Clin. Cancer Res.* 1999, 5, N 10, Suppl., 3199s-3206s.



Мал. 4. Вплив таксолу на кількість p38MAPK і ERK1/2 в тканині гормонально неактивної пухлини кори надниркових залоз людини. А – результат Вестерн-блотингу (1 – контроль; 2 – 10^{-7} М, 3 – 10^{-6} М, 4 – 10^{-5} М таксолу); Б – кількісна оцінка експресії p38MAPK у %.

5. Nakahara C., Nakamura K., Yamanaka N. et al. Cyclosporin-A enhances docetaxel-induced apoptosis through inhibition of Nuclear Factor- κ B activation in human gastric carcinoma cells // *Cancer Res.* 2003, 9, 5409-5416.
6. Ain K. B., Egorin M. J., DeSimone P. A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group // *Thyroid.* 2000, 10, N 7, 587-594.
7. Pushkarev V. M., Starenki D. V., Saenko V. A. et al. Molecular mechanisms of the effects of low concentrations of taxol in anaplastic thyroid cancer cells // *Endocrinology.* 2004, 145, N 7, 3143-3152.
8. Левчук Н. І. Вплив таксолу на рівень фрагментації ДНК і стероїдогенну функцію в доброякісній гормонально неактивній пухлині та позапухлинній тканині кори надиркових залоз людини // *Ендокринологія.* 2008, 13, N 1, 98-103.
9. Тронько М. Д., Пушкарьов В. М. Механізм дії таксолу та перспективи його використання для лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози // *Ендокринологія.* 2003, 8, N 2, 228-243.
10. Laemmli U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // *Nature.* 1970, 227, 680-685.
11. Rasola A., Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore and its involvement in cell death and in disease pathogenesis // *Apoptosis.* 2007, 12, 815-833.
12. Pan J., Xu G., Yeung S.-C. G. Cytochrome C release is upstream to activation of caspase-9, caspase-8, and caspase-3 in the enhanced apoptosis of anaplastic thyroid cancer cells induced by manumycin and paclitaxel // *J. Clin. Endocrinol. Mol.* 2001, 86, N 10, 4731-4740.
13. Reed J. C. Mechanisms of apoptosis // *Am. J. Pathol.* 2000, 157, N 5, 1415-1430.
14. Zelivianski S., Spellman M., Kellerman M. et al. ERK inhibitor PD98059 enhances docetaxel-induced apoptosis of androgen-independent human prostate cancer cells // *Int. J. Cancer.* 2003, 107, 478-485.
15. Siedman R., Gitelman I., Sagi O. et al. The role of ERK1/2 and p38 MAP-kinase pathways in taxol-induced apoptosis in human ovarian carcinoma cells // *Exp. Cell Res.* 2001, 268, 84-92.
16. Boldt S., Weidle U. H., Kolch W. The role of MARK pathways in the action of chemotherapeutic drugs // *Carcinogenesis.* 2002, 23, N 11, 1831-1838.

Влияние таксола на развитие апоптических процессов в тканях гормонально неактивных опухолей коры надпочечников человека

Н. И. Левчук, В. М. Пушкарев, Е. И. Ковзун, Т. С. Шестакова¹

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

¹ *Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев, 03022; Украина*

Исследовали влияние таксола на апоптические процессы в тканях гормонально неактивных опухолей коры надпочечников человека. Показано, что таксол усиливает активацию каспазы-3, экспрессию проапоптозного белка Вах и расщепление одного из субстратов каспазы-3 – поли(АДФ-рибозо)-полимеразы (PARP) в опухолевых тканях. Также изучали влияние таксола на экспрессию ERK1/2 и p38MAPK в этих типах тканей. Полученные данные свидетельствуют об активации в тканях гормонально неактивных опухолей коры надпочечников человека митохондриального механизма апоптоза с возможным вовлечением p38MAPK-сигнального пути.

Ключевые слова: гормонально неактивные опухоли коры надпочечников человека, апоптоз, таксол, Вах, каспаза-3, PARP, ERK1/2, p38MAPK.

Effect of taxol on the development of apoptotic processes in the tissues of hormonally inactive tumors of human adrenal cortex

N. I. Levchuk, V. M. Pushkarev, O. I. Kovzun, T. S. Shestakova¹

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

¹ *R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, Natl. Acad. Sci. of Ukraine, Kyiv, 03022; Ukraine*

The effect of taxol on apoptotic processes in the tissues of hormonally inactive tumors of human adrenal cortex was studied. It was shown that in tumor tissues taxol increased activation of caspase-3, expression of proapoptotic Bax and cleavage of poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP), one of caspase-3 substrates. Taxol effect on ERK1/2 and p38MAPK expression in these types of tissues was studied as well. Data obtained evidenced the activation of apoptosis in the tissues of hormonally inactive tumors of human adrenal cortex by a mitochondrial mechanism with possible involvement of p38MAPK signaling pathway.

Key words: hormonally inactive tumors of human adrenal cortex, apoptosis, taxol, Bax, caspase-3, PARP, ERK1/2, p38MARK.

(Надійшла 1.02.2010)

НИЗЬКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЗЛОЯКІСНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

М. Д. Тронько, В. М. Пушкарьов*, І. Д. Попадюк, О. І. Ковзун

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

Проведено аналіз даних літератури щодо молекулярно-генетичних механізмів утворення низькодиференційованих карцином щитоподібної залози і, зокрема, однієї з найагресивніших форм раку людини – анапластичної карциноми щитоподібної залози. Показана роль мутацій гена TP53, генів, продукти яких формують МАРК- і РІЗК-сигнальні каскади та інших чинників у генезі АТС.

Обговорюються гіпотези щодо виникнення і розвитку анапластичного раку щитоподібної залози.

Ключові слова: щитоподібна залоза, анапластична карцинома, онкогени.

В Україні після аварії на ЧАЕС спостерігається вірогідне зростання частоти раку щитоподібної залози (ЩЗ), щорічно приріст складає 3-4 % [1]. Посилення інтересу дослідників до проблеми канцерогенезу ЩЗ в останні роки визначається як значним підвищенням ризику розвитку злоякісних пухлин в осіб, що зазнали дії іонізуючого випромінювання, так і тим, що пухлини ЩЗ є унікальною моделлю для вивчення генетичних і молекулярних механізмів індукції новоутворень. Така унікальність обумовлена однорідністю тироїдної тканини, утвореної переважно фолікулярними клітинами з низькою проліферативною і мітотичною активністю, а також можливістю відносно легкого культивування фолікулярних клітин у вигляді культур.

Проте методи лікування новоутворень ЩЗ, які неможливо видалити хірургічним шляхом і які не піддаються променевій терапії, недостатньо розроблені, що визначає необхідність пошуку ефективних терапевтичних підходів, що поєднують різні хімотерапевтичні впливи із зовнішнім опромінюванням. В першу чергу це стосується анапластичного (недиференційованого) раку ЩЗ.

Неопластична трансформація клітини супроводжується значними змінами, які призводять до формування злоякісного фенотипу, основними характеристиками якого є самодостатність щодо проліферативних сигналів, нечутливість до ріст-супресуючих чинників, відсутність реплікативного старіння (іморталізація), послаблення індукції апоптозу, блокування клітинного диференціювання, геномна нестабільність, здатність стимулювати неоангіогенез, зміни у морфології та рухливості клітин [2]. В основі таких змін – порушення роботи деяких сигнальних каскадів в нормальній клітині. Це відбувається внаслідок мутацій, делецій і перебудов у генах, що кодують

*Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; E-mail: pushkarevym@yahoo.co.uk

білкові чинники, які передають і посилюють мітогенні сигнали в клітині [3, 4], і які в результаті таких генетичних порушень набувають конститутивності, втрати здатності до їх регуляції відповідними супресорами. Другою причиною є мутації в генах, що кодують систему регуляторів клітинного циклу (супресори пухлин p53, pRb, в першу чергу), які контролюють поділ клітини. Іншою важливою причиною, що призводить до неконтрольованого росту, є втрата клітиною апоптозних і сенесцентних механізмів. І, нарешті, поєднання цих трьох причин, зазвичай, призводить до малігнізації тканини. Тому вивчення внутрішньоклітинних сигнальних механізмів є найважливішим завданням, як для розуміння закономірностей виникнення раку, так і для пошуку сполук, здатних впливати на шляхи передачі і посилення регуляторних сигналів, що ведуть до порушення процесів апоптозу і ділення клітини, і які могли б переривати ці шляхи в точно визначеному місці. Насамперед, це відноситься до інвазійних, метастазуючих пухлин ШЦЗ.

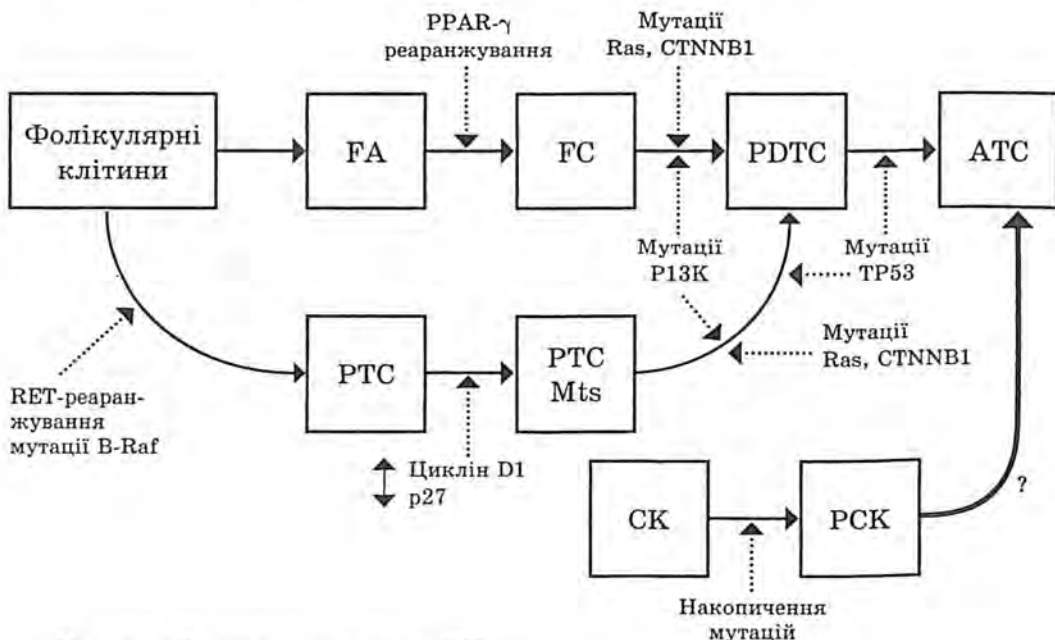
Фолікулярні клітини дають початок цілій низці пухлин ШЦЗ від фолікулярної аденоми до вкрай агресивної анапластичної карциноми. Найрозповсюдженішими злоякісними пухлинами ШЦЗ є папілярна (РТС) (40-90 %) і фолікулярна (FC) (5-10 %) карциноми. Більш рідкісним є анапластичний рак (АТС) (до 5 %) [5, 6]. Генетичні порушення, що є причиною злоякісного переродження тканини, досить добре описані для різних типів пухлин ШЦЗ. Провідну роль в онкогенезі карцином ШЦЗ відіграють порушення функції декількох генів: RET, B-Raf, ras [7, 8]. Меншою мірою до канцерогенезу в ШЦЗ причетні гени, що кодують Met, c-Myc, TRK і ряд інших білків [4]. Важливу роль у канцерогенезі можуть відігравати також мутації в генах PIK3CA, AXIN, PTEN та APC [9].

Групу низькодиференційованих пухлин ШЦЗ останнім часом прийнято розділяти на власне низькодиференційований рак (PDTC) і недиференційований або анапластичний рак (АТС) [10]. PDTC вважається проміжною ланкою між високодиференційованими новоутвореннями та АТС і характеризується інфільтративним ростом, значною кількістю некрозів, високим мітотичним індексом і судинними інвазіями. З PDTC найкраще охарактеризована острівцева (insular) карцинома ШЦЗ (ІТС), для якої характерне утворення невеликих фолікулярних ламін, що формує ситоподібну (решітчасту) структуру, невеликі розміри і мономорфність пухлинних клітин, наявність некрозів, фокально-перителіоматозний тип росту (пухлинні клітини навколо кров'яних судин з некротичними змінами клітин по мірі віддалення від судини) [10].

Недиференційована карцинома ШЦЗ має солідну будову і є високомалігнантною пухлиною, яка складається з недиференційованих клітин, що зберігають маркери епітеліальних клітин. Зазвичай ці пухлини складаються з помітно інвазивних, великих за розміром клітин, які представлені сумішшю веретеноподібних, атипичних, плейоморфних гігантських клітин і значної кількості макрофагів, інфільтрованих у пухлину [9]. Останні виявляються у 95 % АТС, 54 % PDTC і тільки у 27 % диференційованих пухлин, а їх кількість корелює з інвазивністю пухлини і зменшенням виживання пацієнтів [11]. АТС становить близько 1-5 % від всіх злоякісних новоутворень ШЦЗ, але забезпечує більше 50 % смертності від всіх видів раку ШЦЗ. Прогноз захворювання вкрай несприятливий з практично 100 % смертністю внаслідок неконтрольованого системного метастазування [12]. Медіана виживання дорівнює 4 міс і не покращується уже впродовж останніх 50 років [9].

АТС може виникати незалежно, або внаслідок дедиференціювання передіснуючих РТС і FC [9]. Причини, що зумовлюють розвиток цього типу раку як незалежно, так і в результаті трансформації інших злоякісних утворень ШЦЗ і, насамперед, папілярної карциноми, вивчені недостатньо. Мутації

Ras і B-Raf, що спостерігаються при раку ЩЗ, особливо в комплексі з мутаціями пухлинного супресора p53, можуть з великим ступенем вірогідності свідчити про можливість розвитку АТС [13]. Перші мутації належать до ранніх, остання, разом з мутаціями у генах катеніну і РІК3СА – до пізніх щодо утворення АТС (мал.). Навпаки, перебудови RET/PTC, які знаходять переважно в дитячих та індукованих радіацією РТС, так само як PAX8/PPAR γ , характерні для FC, в АТС і PDTC не спостерігаються [9].



Малюнок. Схема канцерогенезу у ЩЗ.

Вважається, що утворення анапластичної карциноми ЩЗ може відбуватися з передіснуючих більш диференційованих пухлин шляхом перебудов онкогенів і накопичення мутацій, або безпосередньо з стовбурових клітин, які через накопичення мутацій прогресують до ракових стовбурових клітин.

FA – фолікулярна аденома, FC – фолікулярна карцинома, PDTC – низькодиференційована карцинома, АТС – анапластична карцинома, PTC – папілярна карцинома, PTC-Mts – папілярна карцинома з підвищеним метастатичним потенціалом, СК – стовбурові клітини, PCK – ракові стовбурові клітини, CTNNB1 – ген β -катеніну, PPAR- γ – ген пероксисомного рецептора, що активується проліферацією, p27 – інгібітор циклін-залежних кіназ p27^{KIP1}.

p53

Ген TP53 (хромосома 17p53) кодує ядерний білок, який індукуює арешт клітинного циклу, сенесценцію або апоптоз в залежності від сили стресового впливу на клітину. Головними проявами його ефекту вважаються трансактивація гена, що кодує інгібітор циклін-залежних кіназ, p21^{WAF}, і арешт клітинного циклу на стадії G1/S [2]. Дефекти сигнальних шляхів, до яких залучений p53, призводять до канцерогенезу, прогресування пухлини, генетичної нестабільності і стійкості до протипухлинної терапії. У вискодиференційованих карциномах ЩЗ мутації в гені TP53 зустрічаються рідко або взагалі відсутні (0-9%), в тому числі і в карциномах, які індуковані радіаційним впливом [14]. Спостерігається певний «градієнт» кількості мутацій гена TP53 в залежності від ступеня диференційованості пухлини ЩЗ. Так, у низькодиференційованих пухлинах цей процент становить 17-38, а у АТС – до 88 [10, 12, 14]. Вважається, що такі мутації з'являються на пізніх стадіях.

ях канцерогенезу ШЗ і асоційовані з розвитком пухлини та агресивнішим її фенотипом [14]. З іншого боку, вони передбачають можливість застосування спеціальної р53-таргетної терапії. Крім мутацій, чинником ризику може бути поліморфізм гена TP53 (кодон 72, екзон 4). Гомозиготний пролін спостерігався в усіх випадках АТС, але був відсутній в доброякісних і диференційованих пухлинах [15].

МАРК

Мутації генів, що кодують білки MAP-кіназного сигнального каскаду, є однією з необхідних умов виникнення низькодиференційованого раку. Домінують мутації у гені Ras (40-60 %), тоді як мутації у гені B-Raf є менш частими (12-35 %) [5, 12, 16, 17]. Ras контролює два основні каскади, пов'язані з проліферативними процесами: Ras-Raf-MEK-ERK і PI3K/Akt1 [9]. Три протоонкогени H-Ras (хромосома 11p11), K-Ras (12p12), N-Ras (1p13) з мутацією по 61 кодону залучені у канцерогенез ШЗ. Мутації частіше трапляються в йододефіцитних областях і частіше пов'язані з порушенням фолікулярної архітектури (FC і фолікулярний варіант PTC). Цікаво, що активуючі мутації Ras є нечастими в індукованих радіацією постчорнобильських пухлинах [12, 18].

Хворі з мутаціями у гені B-Raf характеризуються вищою смертністю порівняно з тими, що мають мутації у гені Ras та інші генетичні дефекти. В той же час мутації у гені B-Raf значно частіше (до 55 %) зустрічаються у хворих PDTC і АТС [19]. Перебудови RET/PTC, NTRK та PAX8-PPAR γ зустрічаються нечасто у хворих PDTC чи АТС, а це свідчить, що диференційовані пухлини ШЗ з такими перебудовами рідко прогресують до PDTC і АТС.

Метилування супресора Ras – RASSF1A свідчить про зміни на епігенетичному рівні і є найранішим проявом патогенетичних процесів в ШЗ. Метилування NOR1A і посилена експресія B-Raf характеризує PTC і анапластичні тироїдні карциноми [20].

Wnt-сигнальний каскад

Мутації генів Axin 1, APC, β -катеніну і деяких інших також можуть стати причиною прогресії PTC і FC в анапластичний рак [21]. β -катенін відіграє в клітині подвійну роль. З одного боку, він бере участь у формуванні міжклітинних контактів, з іншої – залучений до регуляції клітинної проліферації та інвазійних процесів шляхом трансактивації таких генів, як c-Myc, циклін D1, фібронектин і генів металопротеїназ. Можливість участі Wnt-сигнальних механізмів в трансформації клітин в АТС зазначається і в іншій роботі [22]. Мутації в гені β -катеніну (CTNNB1, хромосома 3p22-21.3) практично відсутні при високодиференційованих раках ШЗ, але їх кількість зростає до 25 % у PDTC і до 66 % – у АТС [12].

PI3K

Важливу роль в контролі ростових і проліферативних процесів відіграє сигнальний каскад, ядром якого є протеїнкінази PI3K і Akt, що активуються через рецепторні тирозинкінази (RTK) [23, 24]. Каскад PTEN/PI3K/Akt бере участь у регуляції фундаментальних клітинних процесів, таких як метаболізм глюкози, виживання клітин, проходження клітинного циклу, адгезія і рухливість клітин [14].

Порушення нормального функціонування цього сигнального шляху часто призводять до виникнення і прогресії різних типів пухлин, у тому числі і пухлин ШЗ [25]. PI3K каталізує приєднання фосфату до інозитольного кільця в 3'-положенні, внаслідок чого можуть утворитися фосфатидилінозитол-3,4-дифосфат або -3,4,5-трифосфат (PI(3,4)P2 і PI(3,4,5)P3). У відповідь на дію ростових чинників, RTK активує PI3K, з утворенням на плазматичній

мембрані PI(3,4)P2 і PI(3,4,5)P3, що спонукає до транслокації на мембрану серин-треонінової протеїнкінази Akt, яка знаходиться нижче PI3K у сигнальному ланцюгу, і яка потім фосфорилується і активується фосфоінозитид-залежною протеїнкіназою (PDK). Одним з найчастіших наслідків порушення функціонування цього каскаду є посилення активності PIK3CA – каталітичної субодиниці (p110) PI3K, що відповідно спричиняє інтенсифікацію фосфорилування субстратів Akt [26]. Таке посилення можливе внаслідок соматичних мутацій в гені PIK3CA, що має місце в таких пухлинах людини, як гліобластома, рак шлунку, мозку, прямої кишки і молочної залози. Більшість мутацій зосереджена в спіральному і кіназному доменах білка [14, 23]. Іншою причиною є ампліфікація PIK3CA, характерна для раку яєчників, легень і деяких інших. Частота таких мутацій є досить низькою у диференційованих пухлинах ЦЗ (РТС – 2 %, ФТС – 15 %) і вищою у АТС (23 %). Мутації в гені PIK3CA можуть зустрічатися разом з мутуваними Ras або B-Raf. Збільшення копій гена PIK3CA відмічалась у РТС і АТС, хоча залишається неясним – має це патогенетичне значення, чи є наслідком розбалансованості хромосом [25, 27, 28].

Akt є ключовим ефектором PI3K-сигнального шляху – центральною протеїнкіназою, що фосфорилує багато клітинних субстратів, результатом чого є активація проліферативних, антиапоптозних процесів [23, 29]. Соматичні мутації у гені Akt1 (E17K) були виявлені у ряді злоякісних пухлин, в тому числі і PDTC [30]. Мутації призводять до зміни структури плектринового (PH) домену протеїнкінази, що визначає її конститутивну активацію. Мутації Akt1, які знаходять у PDTC, не співпадають з мутаціями гена PIK3CA, тобто репрезентують альтернативний механізм активації цього сигнального ланцюга у пухлинах на пізніх стадіях їх розвитку і часто асоційовані з мутаціями в B-Raf [14, 31]. Останніми роками активно ведеться пошук сполук, що здатні впливати на активність Akt, яка є потенційною мішенню для протипухлинної терапії ЦЗ [32].

Важливим чинником канцерогенезу ЦЗ (ФТС і АТС) є мутації, що інактивують ген пухлинного супресора PTEN, ліпідної фосфатази, яка контролює PI3K/Akt-сигнальний каскад [33]. Фосфатаза видаляє фосфат з інозитольного кільця PIP3, пригнічуючи PI3K-сигнальний каскад і попереджуючи активацію Akt. Хоча детальні механізми, які пов'язують порушення функції PTEN з малігнізацією ЦЗ поки що невідомі, є дані, що мутації в гені, який кодує цю фосфатазу, призводять до неконтрольованої активації Akt і кіназ, що знаходяться нижче у регуляторному ланцюгу – mTOR і p70S6K. А це, в свою чергу, веде до зниження активності проапоптозного фактора FOXO3a і каспази-3, зростання експресії цикліну D1 і NF-κB, що в цілому спричиняє пригнічення апоптозу і посилення проліферативних процесів [33]. Втрата активності PTEN пов'язана з деякими спорадичними карциномами ЦЗ. Зниження експресії фосфатази, можливо внаслідок гіперметилування промоторної ділянки гена, є звичайним явищем при АТС, але зустрічається досить рідко при РТС і ФТС [14, 34, 35]. Іншим шляхом часткової інактивації PTEN є її виведення з ядра, тобто цитоплазматична секвестрація [36].

Отже, порушення регуляції сигнального ланцюга PTEN/PI3K/Akt відіграє суттєву роль у канцерогенезі ЦЗ, в першу чергу, у виникненні АТС і ФТС, а також сприяє прогресії доброякісних аденом ЦЗ до ФТС і далі до АТС по мірі накопичення генетичних дефектів у цьому сигнальному каскаді. Еволюції РТС у АТС може сприяти збіг B-Raf мутації з накопиченням генетичних змін у PI3K-каскаді.

PI3K-каскад бере також участь у процесі ангиогенезу в пухлинах ЦЗ. Так, введення в клітини АТС з мутацією у гені, що кодує PTEN, гена дикого типу – wtPTEN і пригнічення PI3K-сигнального шляху інгібітором LY294002 при-

зводить до зниження експресії фактора гіпоксії HIF-1 α [37]. Фактор інтенсивно експресується у тироїдних карциномах і регулюється не тільки гіпоксією, але й через сигнальні шляхи, що залучені у трансдукцію сигналів ростових факторів, особливо РІЗК-каскад. Експресія фактора HIF-1 α в пухлинах ШЗ асоціюється з агресивним фенотипом та стійкістю до терапевтичних впливів і може бути перспективною мішенню для успішної терапії АТС.

Значення інших онкогенів і чинників у злоякісній трансформації клітин ШЗ

Аналіз експресії генів ДНК-матричними методами у недиференційованій карциномі ШЗ показав активацію генів, пов'язаних з MAPK-сигнальним каскадом, TGF- β -каскадом, клітинним циклом, полімеризацією актину, фокальною адгезією і рухливістю клітин [38]. Автори особливо відзначали активацію генів, що кодують матричні металопротеїнази і сімейство колагенів. Загальна кількість генів, що змінюють рівень експресії при АТС більш ніж в 1,5 рази, становить 184. Експресія 64 з них змінюється більш ніж в 2 рази – 43 надекспресуються і експресія 21 гена знижується [39]. Багато генів зі зміненою експресією прямо пов'язані з прогресією пухлинного росту. В першу чергу, це *c-Met*, *езрін*, *інтегрин*, *Mgp-1*, *кадгерин* і *S100A4 (Mts1)*. Експресія останнього білка, який входить до сімейства малих білків, що зв'язують кальцій і залучений до проліферативних процесів і прогресії пухлин, зростає у 8 разів. Надекспресія цього білка характерна для найагресивніших карцином ШЗ з метастазами у лімфовузлах, асоціюється з поганим прогнозом і повністю відсутня при доброякісних пухлинах ШЗ. Це робить *Mts1* перспективним маркером карцином ШЗ і потенційною мішенню для розробки специфічних терапевтичних засобів.

c-Met. Протоонкоген, що кодує рецепторну тирозинкіназу [40]. Рецептор є гетеродимером з мол. масою 190 кДа, що складається з α - і β -субодиниць, поєднаних дисульфідними зв'язками. Лігандом, що зв'язується з рецептором, є ростовий чинник гепатоцитів/скаттер фактор (HGF/SF) – гетеродимер, об'єднаний дисульфідними зв'язками, який стимулює проліферацію тироцитів. Він характеризується високою спорідненістю до рецептора і був ідентифікований незалежно, як ростовий чинник гепатоцитів, так і як чинник рухливості клітин (SF), що утворюється фібробластами [40].

Онкогенний потенціал *Met* реалізується через ампліфікацію або надекспресію гена, яка спостерігається приблизно у 70 % випадків РТС і АТС, а також у 25 % випадків ФТС, тоді як в нормальній тканині і в доброякісних пухлинах експресія *Met* є незначною [4]. Підвищена експресія *Met* асоціюється з агресивнішою поведінкою пухлини, але не є специфічною для клітин раку ШЗ, вона виявляється також в нейрогенних пухлинах і в гастроінтестинальних карциномах.

c-Myc. Фактор транскрипції *c-Myc* є активатором транскрипції декількох регуляторних генів, що беруть участь в забезпеченні росту і диференціації. Для активації *c-Myc* необхідне його попереднє зв'язування з білком *Max*. Збільшення експресії *c-Myc* спостерігається в основному в низькодиференційованих пухлинах ШЗ [4, 41]. Вивченню функції і особливостей експресії гена *c-Myc* останнім часом приділяється значна увага. Для цілого ряду злоякісних пухлин інактивація цього гена є необхідною і достатньою умовою для зупинки або гальмування росту пухлини [29].

TRK. Протоонкоген *TRK-T* кодує рецептор, що розташований на клітинній мембрані і здатний зв'язувати ростовий фактор нервів (NGF). В результаті хромосомної перебудови 3'-кінцевий домен гена *TRK* зв'язується з 5'-кінцевою ділянкою промотора, що призводить до збільшення активності тирозинкінази. У пухлинах ШЗ описано 3 типи хромосомних перебудов цього

гена: TRK-T1, TRK-T2, TRK-T3 [42]. Експресія онкогена TRK не спостерігається в аденомах і FTC, але зареєстрована в 10 % випадків РТС і в АТС [4].

HSP90. Необхідно відмітити також важливість взаємодії B-Raf і Akt з білками теплового шоку (в першу чергу, HSP90) – молекулярних шаперонів, які відповідають за адекватне згортання і стабілізацію білкової молекули. Порушення зв'язку протеїнкіназ з HSP90 призводить до їх убіквітинізації і наступної деградації у протеосомах. Так, пригнічення HSP90 спричиняє різке зниження кількості B-Raf з послабленням фосфорилування MEK1/2 і до деградації Akt, що веде до гальмування росту ракових клітин і їх загибелі [43].

NF-κB. Ядерний фактор NF-κB, який вважається ключовою ланкою механізму, що пов'язує запальні процеси з онкогенезом, відіграє важливу роль у трансформації ЩЗ завдяки його здатності контролювати проліферативні і антиапоптозні процеси в неопластичних клітинах. Підвищений рівень активності цього фактора спостерігається при РТС, МТС і FTC, тоді як для АТС характерна повністю нерегульована, конститутивна активність NF-κB [44, 45]. Інгібітори NF-κB, особливо у сполученні з радіо- та хіміотерапією, індукують антипроліферативний ефект і масивний апоптоз в пухлинних тканинах, що робить їх перспективними протипухлинними засобами.

МікроРНК. Ще однією характерною ознакою АТС є суттєве зниження експресії таких мікроРНК, як miR-30d, miR-125b, miR-26a і miR-30a-5p порівняно з нормальною тканиною [46], що, напевно, відіграє важливу роль у трансформації клітин ЩЗ.

Aurora. Певну роль у злоякісній трансформації ЩЗ можуть відігравати білки сімейства Aurora (A, B, C) і пов'язані з ними чинники, що залучені до регуляції хромосомної сегрегації і цитокінезу, і які надекспресуються в злоякісних пухлинах ЩЗ і клітинних лініях, які з них походять [47]. У високоагресивних АТС спостерігали зменшену експресію TACC3 – білка, залученого до регуляції центросомного циклу [48]. Зміни експресії гена Aurora-A, можливо, пов'язані з геномною нестабільністю пухлин ЩЗ. Надекспресія цієї кінази у різних клітинних лініях людини індукує ампліфікацію центросом і посилює онкогенну дію Ras, який в тироцитах людини бере участь у злоякісній трансформації і створенні умов для хромосомної нестабільності [49]. Більше того, було показано, що p53 є субстратом для Aurora-A, і його фосфорилування по залишку Ser215 веде до пригнічення трансактиваційної активності p53 щодо деяких генів. Таким чином, зміна взаємодії p53 і протеїнкінази Aurora-A може бути однією з причин прогресії пухлин ЩЗ через порушення точності сегрегації хромосом.

Стовбурові клітини. Важливим напрямком досліджень, що розвивається протягом останніх років, є вивчення ролі стовбурових клітин (СК) і ракових стовбурових клітин (РСК) у патогенезі пухлин різноманітного походження. Клітини з властивостями СК були ідентифіковані в багатьох типах злоякісних пухлин [50]. В АТС 0,25 % від загальної популяції клітин було ідентифіковано, як стовбурові. Серед клітин інших типів тироїдних карцином їх кількість була ще меншою – 0,1 % [51]. Експресія генів в цих клітинах була характерною для стовбурових клітин. Так, відмічено підвищений рівень експресії ABCG2, c-Myc, c-Jun, FZD5, HES1 і JAG1. В той же час, як стовбурові, так і нестовбурові клітини, підсажені трансгенним мишам, утворюють пухлини [51]. Недавно було показано, що РСК, які утворюють АТС, характеризуються CD133+-фенотипом [52]. Ефективнішими щодо утворення пухлин на трансгенних мишах виявилися клітини CD133^{+/high}, хоча CD133^{+/low} також можуть утворювати пухлини, але із значно меншою ефективністю. Вони також експресують підвищену кількість TSHR і характерного для СК

транскрипційного чинника Oct4. Імуногістохімічний аналіз зразків тканин хворих АТС показав, що експресія CD133 є високою в пухлині і відсутня у позапухлинній тканині ЩЗ [52]. Ще одним маркером СК є експресія алкогольдегідрогенази 1 [53].

Теорія ракових стовбурових клітин поєднує ідею, що СК є причиною раку, з гіпотезою, яка робить акцент на мутаціях генів, що належать до певних сигнальних шляхів. Сигнальні каскади, асоційовані з проліферацією і диференціацією СК є надзвичайно важливими для теорії, що пов'язує трансформацію клітин з РСК. Так, сигнальні каскади Wnt/ β -катенін і Hedgehog (Shh, в першу чергу) необхідні для підтримання здатності до самовідновлення СК і, в той же час, їх надекспресія є характерною ознакою багатьох типів раку [50].

Теорія РСК щодо пухлин ЩЗ стверджує, що РСК можуть походити як з нормальних СК, клітин-попередників, так і з більш зрілих клітин шляхом дедиференціації останніх, хоча перший варіант є ймовірнішим. Ініціація злоякісної трансформації передбачає, що клітина повинна подолати бар'єр соматичної клітини щодо проліферації, але час життя диференційованої клітини є занадто коротким, щоб накопичити мутації, необхідні для утворення пухлини. Головним доказом такої точки зору є негомогенність популяції ракових клітин і той факт, що тільки невелика частина клітин пухлини, а саме клітини з властивостями СК, є канцерогенними [50]. Недавно була презентована модель, яка пов'язує походження 4 типів карцином ЩЗ з рівнем диференціації [54]. АТС може утворюватись безпосередньо зі СК. Фолікулярна і папілярна карциноми можуть походити з так званих біпотенційних СК, а медулярна – з попередників С-клітин.

Автори ще однієї гіпотези вважають, що АТС може утворюватись із фетальних клітин ЩЗ, що залишились у сформованій залозі після завершення органогенезу [55, 56]. Проте ця гіпотеза ще має бути підтверджена фактичними даними.

Підсумок

Таким чином, злоякісна трансформація клітин ЩЗ, що призводить до виникнення АТС, головним чином пов'язана з порушенням нормального функціонування наступних сигнальних каскадів: RET-Ras-B-Raf-MEK; RET- β -катенін; TRK-PI3K-Akt та Mdm-p53-PTEN [57]. Для утворення АТС необхідне послідовне накопичення «ранніх» і «пізніх» мутацій у декількох сигнальних шляхах. Ймовірно, такі мутації відбуваються в стовбурових клітинах, які трансформуються в ракові стовбурові клітини, що стають фундаментом пухлини (мал.).

Література

1. Nix P., Nicolaidis A., Coatesworth A. P. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer // *Int. J. Clin. Pract.* 2005, **59**, N 11, 1340-1344.
2. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // *Биохимия.* 2000, **65**, 5-33.
3. Fagin J. A. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy // *J. Endocrinol.* 2004, **183**, 249-256.
4. Segev D. L., Umbricht C., Zeiger M. A. Molecular pathogenesis of thyroid cancer // *Surg. Oncol.* 2003, **12**, 69-90.
5. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer: Pathogenic role, molecular bases, and clinical implications // *Endocr. Rev.* 2007, **28**, N 7, 742-762.
6. Богданова Т. И., Козырицкий В. Г., Тронько Н. Д. Патология щитовидной железы у детей. Киев: Чернобыльинтеринформ, 2000. 158 с.

7. Ciampi R., Nikiforov Y. E. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis // *Endocrinology*. 2007, 148, N 3, 936-941.
8. Vasko V., Ferrand M., Di Cristofaro J. et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2003, 88, 2745-2752.
9. Smallridge R., Marlow L., Copland J. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies // *Endocr. Relat. Cancer*. 2009, 16, 17-44.
10. Patel K. N., Shaha A. R. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer // *Cancer Control*. 2006, 13, N 2, 119-128.
11. Ryder M., Ghossein R. A., Ricarte-Filho J. C. et al. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. 2008, 15, N 4, 1069-1074.
12. Kondo T., Ezzat S., Asa S. L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia // *Nat. Rev. Cancer*. 2006, 6, 292-306.
13. Quiros R. M., Ding H. G., Gattuso P. et al. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations // *Cancer*. 2005, 103, N 11, 2261-2268.
14. Fagin J. A., Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications // *Best Pract. Res. Clin. Endocrin. Metab.* 2008, 22, N 6, 955-969.
15. Boltze C., Roessner A., Landt O. et al. Homozygous proline at codon 72 of p53 as a potential risk factor favoring the development of undifferentiated thyroid carcinoma // *Int. J. Oncol.* 2002, 21, N 5, 1151-1154.
16. Preto A., Goncalves J., Rebocho A. P. et al. Proliferation and survival molecules implicated in the inhibition of BRAF pathway in thyroid cancer cells harboring different genetic mutations // *BMC Cancer*. 2009, 9, 387-397.
17. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. 2005, 12, 245-262.
18. Suchy B., Waldmann V., Klugbauer S., Rabes H. M. Absence of RAS and p53 mutations in thyroid carcinomas of children after Chernobyl in contrast to adult thyroid tumours // *Br. J. Cancer*. 1998, 77, 952-955.
19. Garcia-Rostan G., Zhao H., Camp R. L. et al. Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003, 21, 3226-3235.
20. Nakamura N., Carney J. A., Jin L. RASSF1A and NRE1A methylation and BRAFV600E mutations in thyroid tumors // *Lab. Invest*. 2005, 85, N 9, 1065-1075.
21. Puzianowska-Kuznicka M., Pietrzak M. Genetic factors predisposing to the development of papillary thyroid cancer // *Endokrynol. Pol.* 2005, 56, N 3, 339-345.
22. Helmbrecht K., Kispert A., Wasielewski R., Brabant G. Identification of a Wnt/ β -Catenin signaling pathway in human thyroid cells // *Endocrinology*. 2001, 142, N 12, 5261-5266.
23. Samuels Y., Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer // *Curr. Opin. Oncol.* 2006, 18, N 1, 77-82.
24. Wu G., Mambo E., Guo Z. et al. Uncommon mutation, but common amplifications, of the PIK3CA gene in thyroid tumors // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2005, 90, N 8, 4688-4693.
25. Hou P., Liu D., Shan Y. et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer // *Clin. Cancer Res*. 2007, 13, N 4, 1161-1170.
26. Garcia-Rostan G., Costa A. M., Pereira-Castro I. et al. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer // *Cancer Res*. 2005, 65, N 22, 10199-10207.
27. Liu Z., Hou P., Ji M. et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008, 93, N 8, 3106-3116.

28. Abubaker J., Jehan Z., Bavi P. et al. Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008, **93**, N 2, 611-618.
29. Vasko V., Saji M., Hardy E. et al. Akt activation and localisation correlate with tumour invasion and oncogene expression in thyroid cancer // *J. Med. Genet.* 2004, **41**, 16-170.
30. Carpten J. D., Faber A. L., Horn C. et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer // *Nature.* 2007, **448**, N 7152, 439-444.
31. Ricarte-Filho J. C., Ryder M., Chitale D. A. et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1 // *Cancer Res.* 2009, **69**, N 11, 4885-4893.
32. Kada F., Saji M., Ringel M. D. Akt: a potential target for thyroid cancer therapy // *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2004, **4**, 181-185.
33. Guigon C. J., Zhao L., Willingham M. C., Cheng S. Y. PTEN deficiency accelerates tumour progression in a mouse model of thyroid cancer // *Oncogene.* 2009, **28**, N 4, 509-517.
34. Frisk T., Foukakis T., Dwight T. et al. Silencing of the PTEN tumor-suppressor gene in anaplastic thyroid cancer // *Genes Chromosomes Cancer.* 2002, **35**, N 1, 74-80.
35. Paes J. E., Ringel M. D. Dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in thyroid neoplasia // *Endocrin. Metab. Clin. North America.* 2008, **37**, N 2, 375-387.
36. Gimm O., Perren A., Weng L. P. et al. Differential nuclear and cytoplasmic expression of PTEN in normal thyroid tissue, and benign and malignant epithelial thyroid tumors // *Amer. J. Pathol.* 2000, **156**, N 5, 1693-1700.
37. Burrows N., Resch J., Cowen R. et al. Expression of hypoxia inducible factor 1{alpha} in thyroid carcinomas // *Endocr. Relat. Cancer.* 2010, **17**, N 1, 61-72.
38. Montero-Conde C., Martin-Campos J. M., Lerma E. et al. Molecular profiling related to poor prognosis in thyroid carcinoma. Combining gene expression data and biological information // *Oncogene.* 2008, **27**, 1554-1561.
39. Zou M., Famulski K. S., Parhar R. S. et al. Microarray analysis of metastasis-associated gene expression profiling in a murine model of thyroid carcinoma pulmonary metastasis: identification of S100A4 (Mts1) gene overexpression as a poor prognostic marker for thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2004, **89**, N 12, 6146-6154.
40. Ma P. C., Maulik G., Christensen J., Salgia R. c-Met: Structure, functions and potential for therapeutic inhibition // *Cancer Metastasis Rev.* 2003, **22**, 309-325.
41. Kurihara T., Ikeda S., Ishizaki Y. et al. Immunohistochemical and sequencing analyses of the Wnt signaling components in Japanese anaplastic thyroid cancers // *Thyroid.* 2004, **14**, N 12, 1020-1029.
42. Brzeziacska E., Pastuszak-Lewandoska D., Lewicki A. Rearrangements of NTRK1 oncogene in papillary thyroid carcinoma // *Neuroendocrinol. Lett.* 2007, **28**, N 3, 221-229.
43. Braga-Basaria M., Hardy E., Gottfried R. et al. 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin activity against thyroid cancer cell lines correlates with heat shock protein 90 levels // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2004, **89**, N 6, 2982-2988.
44. Pacifico F., Leonardi A. Role of NF-kappaB in thyroid cancer // *Mol. Cell Endocrinol.* 2009, PMID: 19879919.
45. Pacifico F., Crescenzi E., Mellone S. et al. Nuclear factor-{kappa}B contributes to anaplastic thyroid carcinomas through up-regulation of miR-146a // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2010, PMID: 20061417.
46. Visone R., Pallante P., Vecchione A. et al. Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas // *Oncogene.* 2007, **26**, 7590-7595.
47. Ullisse S., Delcros J. G., Baldini E. et al. Expression of Aurora kinases in human thyroid carcinoma cell lines and tissues // *Intern. J. Cancer.* 2006, **119**, 275-282.

48. Ulisse S., Baldini E., Toller M. et al. Transforming acidic coiled-coil 3 and Aurora-A interact in human thyrocytes and their expression is deregulated in thyroid cancer tissues // *Endocr. Relat. Cancer*. 2007, 14, 827-837.
49. Tatsuka M., Sato S., Kitajima S. et al. Overexpression of Aurora-A potentiates HRAS-mediated oncogenic transformation and is implicated in oral carcinogenesis // *Oncogene*. 2005, 24, 1122-1127.
50. Thomas D., Friedman S., Lin R.-Y. Thyroid stem cells: lessons from normal development and thyroid cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. 2008, 15, 51-58.
51. Mitsutake N., Iwao A., Nagai K. et al. Characterization of side population in thyroid cancer cell lines: cancer stem-like cells are enriched partly but not exclusively // *Endocrinology*. 2007, 148, 1797-1803.
52. Friedman S., Lu M., Schultz A. et al. CD133+ anaplastic thyroid cancer cells initiate tumors in immunodeficient mice and are regulated by thyrotropin // *PLoS*. 2009, 4, N 4, e5395, 1-10.
53. Klonisch T., Hoang-Vu C., Hombach-Klonisch S. Thyroid stem cells and cancer // *Thyroid*. 2009, 19, N 12, 1303-1315.
54. Zhang P., Zuo H., Ozaki T. et al. Cancer stem cell hypothesis in thyroid cancer // *Pathol. Intern*. 2006, 56, 485-489.
55. Takano T., Amino N. Fetal cell carcinogenesis: a new hypothesis for better understanding of thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2005, 15, 432-438.
56. Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: Theory and practice // *Semin. Canc. Biol*. 2007, 17, 233-240.
57. Kouniavsky G., Zeiger M. A. Thyroid tumorigenesis and molecular markers in thyroid cancer // *Curr. Opin. Oncol*. 2010, 22, N 1, 23-29.

Низкодифференцированные карциномы щитовидной железы: молекулярно-генетические механизмы злокачественной трансформации (обзор литературы)

Н. Д. Тронько, В. М. Пушкарев, И. Д. Попадюк, Е. И. Ковзун

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

Проанализированы последние данные научной литературы относительно молекулярно-генетических механизмов образования низкодифференцированных карцином щитовидной железы и, в частности, одной из наиболее агрессивных форм рака человека – анапластической карциномы щитовидной железы. Отмечена роль мутаций гена TP53, генов, продукты которых формируют MAPK- и PI3K-сигнальные каскады и других факторов в генезе АТС. Обсуждаются гипотезы относительно возникновения и развития анапластического рака щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, анапластическая карцинома, онкогены.

Poorly differentiated thyroid carcinomas: molecular-genetic mechanisms of malignant transformation (review of literature)

M. D. Tronko, V. M. Pushkarev, I. D. Popadiuk, O. I. Kovzun

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

New literature data on molecular-genetic mechanisms of development of poorly differentiated thyroid carcinomas, and one of the most aggressive form of human cancer – anaplastic thyroid carcinoma were analyzed. The role of mutations of TP53 gene and genes which form MAPK- and PI3K signaling pathways, and of other factors in ATC genesis, was noted. Hypotheses on the development of anaplastic thyroid carcinoma are discussed.

Key words: thyroid, anaplastic carcinoma, oncogenes.

(Надійшла 1.02.2010)

ПРО ДЕЯКІ ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ НАНОТЕХНОЛОГІЙ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

Я. Г. Бальон*

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

Викладені теоретичні і практичні передумови доцільності використання нанотехнологій в ендокринології для діагностики, лікування і профілактики ендокринних захворювань: цукрового діабету, патологічних станів щитоподібної, підшлункової залози і надниркових залоз та ін.

Ключові слова: нанотехнологія, наноматеріали, ендокринологія, лікарські засоби.

Нанотехнологія – робота з матеріалами, розміри яких вимірюються в нанометрах (один нанометр – одна мільярдна частина метра, 10^{-9} м), тобто на рівні окремих молекул і атомів. Для кращого розуміння величини наночастинок наведемо середні розміри деяких представників із них: розмір атомів – 0,15 нм, діаметр двійної нитки ДНК – 2 нм, клітини – 1000-6000 нм і більше. На сьогодні існують різні типи наноматеріалів: наночастинки, нанотрубки, нановолокна, нанокристали, наноплівки, нанодисперсії тощо. Основною складовою цих наноматеріалів є вуглець різної структури, до якого можуть додаватися як неорганічні сполуки (метали, похідні вуглецю), так і органічні сполуки (білки, нуклеїнові і жирні кислоти).

Наноматеріали вже виробляються закордонними фірмами, яких налічується більше 16000, об'єм такого виробництва нараховує сотні мільярдів американських доларів, а ринок наноматеріалів щорічно зростає на 25-30 %. І в Росії розвитку нанотехнологій приділяється велика увага [1]. Все це свідчить про іноваційний потенціал цієї галузі науки.

Окрім техніки і біології, нанотехнології знаходять застосування і в медицині (наномедицина). Публікації з цього напрямку досліджень можна знайти в спеціалізованих виданнях – «Nanomedicine» і «Nanotechnology in biology and medicine». Наномедицина охоплює майже всі складові медичної науки – діагностику, клініку, експеримент, генетику, фармакологію, фармацевтику, токсикологію і етику [2-5].

Для діагностики захворювань рекомендується застосовувати так звані біологічні наносенсори-нановолокна, на поверхню яких наносять білки-антитіла, що можуть зв'язуватися з білками-антигенами або вірусами. Є надія, що подібні наносенсори зможуть знайти застосування і при різних розладах функцій ендокринних залоз. На основі наноматеріалів розроблено методи виявлення ракових клітин, що важливо для ранньої діагностики раку щитоподібної, підшлункової залози і кори наднирників [6].

Для лікування захворювань ендокринних залоз важливе значення має проблема доставки лікарських засобів до органа чи тканини, уражених патологічним процесом. На сьогодні уже створені нанопристрої (нанороботи), що можуть виконувати цю функцію. Є й суттєвіші проекти із створення «нанолікаря», в яких закладені функції діагноста і терапевта. Є припущення [7], що в майбутньому нанороботи зможуть виконувати роботи з відновлення всіх клітин людини і, в тому числі, β -клітин підшлункової залози. Нанома-

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

теріали вже сьогодні з успіхом використовуються для вирощування штучних органів і тканин, що мають близькі до натуральних біологічні властивості.

В багатьох наукових центрах світу ведуться роботи із створення штучної підшлункової залози (ШПЗ). Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України теж досліджував цю проблему. Був створений апарат ШПЗ, недоліком якого, як і тодішніх закордонних аналогів, була його громіздкість. Деякий прорив у вирішенні цього питання намітився із залученням наноматеріалів. Була вирошена β -клітина підшлункової залози на модифікованій кремнієвій платформі, яку помістили в кремнієвий контейнер з мембраною, покритою мікроскопічними порами в декілька нанометрів. Пори пропускають до біореактора глюкозу, інсулін, кисень і не пропускають імунокомпетентних клітин та імуноглобуліни, які могли б знищити культуру імплантата. Така ШПЗ виробляє денну дозу інсуліну, контролює рівень глюкози в крові і має розмір 4-5 см в діаметрі. Успішне лікування діабету такою ШПЗ було продемонстровано на щурах. Ведуться роботи з оптимізації розмірів ШПЗ і продовженню терміну її роботи до 2 років. Є надія, що в найближчий час такі імплантати з'являться у продажу. Ведуться також роботи зі створення штучної β -клітини підшлункової залози, яка б могла не тільки синтезувати інсулін, але й реагувати на рівень глюкози в крові. Є намагання створити наноробота, в якого у внутрішній сфері знаходиться інсулін, а на його поверхні – сенсор рівня глюкози. Коли рівень глюкози збільшується, сенсор подає сигнал для виділення інсуліну [7]. Поки що інформації щодо позитивного рішення даної проблеми немає.

Важливе значення при доставці лікарських засобів належить наноносіям, які завдяки своїм розмірам можуть використовувати як міжклітинний, так і внутрішньоклітинний транспорт, цілеспрямовано досягати об'єкту біологічної дії і можуть використовуватися у різних способах введення. Ендокринологів найбільше цікавлять наноматеріали, що мають порожнисті сферичні контейнери, які можна наповнювати певною лікарською субстанцією, яка б могла вивільнятися за рахунок транспорту через стінки. Мова йде, зокрема, про ліпосоми – ліпідні нанокапсули (20-250 нм), що складаються з ліпідної оболонки (до речі, вуглецевий ланцюг жирних кислот спрямований усередину). Слід нагадати, що ця проблема досліджувалася в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. Була показана незначна ефективність інсуліну в ліпосомах. Маємо надію, що вона покращиться із застосуванням ліпідних нанокапсул. Високий гіпоглікемічний ефект був досягнутий при використанні поліетиліціаноакрилового носія для інсуліну [7, 8]. Створені нові форми ліпосом, так звані невидимі ліпосоми, які не взаємодіють з імунною системою і мають тривалий період напіввиведення [9]. Хворі на цукровий діабет з нетерпінням чекають на пероральні форми інсуліну.

Важливе значення у доставці лікарських засобів надається так званим магнітним носіям на основі Fe_2O_3 , який виробляється в Україні [10]. Передбачається їх використання для транспорту хлоритану і флутаміду безпосередньо до кори надниркових залоз і передміхурової залози.

В роботі [1] вказується на застосування нанодисперсного діоксиду церію для лікування діабетичних виразок.

Незважаючи на великий потенціал наномедицини, зацікавленість цією проблемою багатьох дослідників, хотілось звернути увагу на токсикологічні, етичні і соціальні проблеми діяльності людини в цій сфері. Вони досліджені дуже мало [11].

Найбільш небезпечними можуть бути нанороботи, в яких поєднуються нові матеріали з невідомою або значною токсичністю і механічною дією. На сьогодні ніхто не може гарантувати виходу нанороботів з-під контролю. Тоді все довкілля може перетворитися, як сказав піонер нанотехнології Дреклер, на «велику сіру прірву» [12]. Будемо сподіватися, що цього не станеться і

завдяки застосуванню наноматеріалів в медицині людство позбудеться багатьох недуг і важких захворювань.

Література

1. Иванов В. К., Щербаков А. Б., Усатенко А. В. Структурно-чувствительные свойства и биомедицинское применение нанодисперсного диоксида церия // *Успехи химии*. 2009, 78, № 9, 924-941.
2. Головенко М. Я. Наномедицина: досягнення та перспективи розвитку новітніх технологій у діагностиці та лікуванні // *Журн. АМН України*. 2007, 13, № 4, 617-635.
3. Moghimi S., Hunter A., Muaiyaq J. Nanomedicine; current status and future prospect // *FASEB J.* 2005, 19, 311-330.
4. Медведева Н. В., Ипатова О. М., Иванов Ю. Д. и др. Нанобиотехнология и наномедицина // *Биомед. химия*. 2006, 52, № 6, 529-546.
5. McNeil S. E. Nanotechnology for the biologist // *J. Leukoc. Biol.* 2005, 78, 585-594.
6. Sinha R., Kim G. J., Nie S. et al. Nanotechnology in cancer therapeutics; bioconjugated nanoparticles for drug delivery // *Mol. Cancer Ther.* 2006, 5, N 8, 1909-1917.
7. Martinac K., Metelko Z. Nanotechnology and diabetes // *Diabetologia Croatica*. 2005, 34, N 4, 105-110.
8. Чекман І. С., Савченкова Л. В., Горчакова Н. О. та ін. Ліпосомальні форми лікарських засобів; від експерименту до клініки // *Журн. АМН України*. 2006, 12, № 4, 653-667.
9. Moghimi S., Szebeni J. Stealth liposomes and long circulation nanoparticles critical issues in pharmacokinetics, optimization and protein-binding properties // *Prog. Lipid. Res.* 2003, 42, 463-478.
10. Пат. № 14817 А. Україна А 61 N 2/00. Способ получения магнитной жидкости для транспорта и удержания лекарств в организме (Белоусов А. Н.). Заявл. 21.06.96. Оpubл. 18.02.97. Бюл. № 2.
11. Bruce D. Ethical and social issues in nanobiotechnologies // *EMBO Reports*. 2006, 7, N 8, 754-758.
12. Phoenix C., Drexler E. Safe exponential manufacturing // *Nanotechnology*. 2004, 15, N 8, 869-872.

О некоторых перспективах развития нанотехнологий в эндокринологии

Я. Г. Бальон

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

Изложены теоретические и практические предпосылки целесообразности использования нанотехнологий в эндокринологии для диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний: сахарного диабета, патологических состояний щитовидной, поджелудочной желез, надпочечников и др.

Ключевые слова: нанотехнология, наноматериалы, эндокринология, лекарственные средства.

On certain prospects of developing nanotechnologies in endocrinology

Ya. G. Balyon

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

The author present theoretical and practical preconditions of the rationale of using nanotechnologies in endocrinology for the diagnosis, treatment, and prevention of endocrine diseases: diabetes mellitus, pathological states of thyroid gland, pancreas, adrenals, etc.

Key words: nanotechnology, nanotechnology materials, endocrinology, pharmacological drugs.

(Надійшла 25.02.2010)

ГОРМОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ МІКРОІНКАПСУЛЬОВАНОЇ ТКАНИНИ КОРИ НАДНИРКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ ЗА УМОВ IN VITRO

Г. П. Пастер*

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

Привабливою альтернативою тривалій гормональній терапії стійких гіпофункціональних станів при ендокринопатіях є трансплантація відповідних тканин або клітин [1]. Попередити можливі негативні наслідки пересадки донорського матеріалу, а також виключити необхідність застосування імуносупресивної терапії можна за допомогою методу мікроінкапсуляції тканини або клітин в капсули з напівпроникними мембранами, які створюють імунологічний бар'єр між трансплантатом та організмом реципієнта при можливості необмеженої дифузії гормонів, поживних речовин, кисню, месенджерів і метаболітів [2,3].

На сьогоднішній день отримані позитивні результати експериментальних досліджень з використанням мікроінкапсульованих тироїдної тканини [4], клітин гіпофіза [5], клітин Сертолі [6], хромафінних клітин медулярного шару надниркових залоз [7] і ряду інших типів гормонпродукуючих клітин. Розпочаті клінічні випробування ефективності трансплантації мікроінкапсульованих паратироїдної тканини [8] і острівців підшлункової залози [9].

Активно досліджується можливість використання хромафінних клітин медулярного шару надниркової залози (ННЗ), які здатні синтезувати і секретувати нейроактивні речовини (зокрема, катехоламіни та опіюїдні пептиди), для терапії нестерпного болю при онкологічних захворюваннях [10].

Запропоновано використання мікроінкапсульованих клітин ННЗ для пригнічення неспецифічної реакції відторгнення, яка спостерігається навколо полімерного імплантату [11]. Експериментальні дослідження показали, що на відміну від імплантації порожніх мікрокапсул, при трансплантації мікрокапсул з клітинами ННЗ значно зменшується популяція Т-лімфоцитів, знижується відсоток субпопуляцій клітин CD4+ і CD8+, зникає маркер активації макрофагів, а оточуюча фіброзна тканина стає менш виразною і не настільки щільною [11].

Були розпочаті експериментальні дослідження функціональної активності мікроінкапсульованих клітин кори ННЗ поросят [12], однак вони не знайшли подальшого продовження через негативне ставлення до трансплантації донорського матеріалу ксеногенного походження.

На жаль, до теперішнього часу не розроблено метод мікроінкапсуляції тканини або клітин кори ННЗ людини, який можна було б застосовувати для імуноізоляції трансплантаційного матеріалу при терапії сталого гіпокортицизму.

Метою роботи було дослідити гормональну активність мікроінкапсульованої тканини кори ННЗ людини за умов *in vitro*.

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

Матеріали і методи

До початку дослідження було отримано позитивне рішення Комісії з етики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», а також інформована згода від кожного пацієнта.

Для проведення експериментальних досліджень в хірургічному відділі клініки Інституту отримували візуально незмінену тканину кори ННЗ людини після адrenaлектомії з приводу доброякісних новоутворень. Адренкортикальну тканину промивали декілька разів стерильним 0,9 % розчином хлориду натрію з антибіотиками (з розрахунку 100 од. бензилпеніциліну натрієвої солі і 100 мкг стрептоміцину сульфату на 1 мл розчину), очищали від жирової та сполучної тканин, після чого сікли на шматочки розміром до 1 мм³ і знову промивали декілька разів стерильним 0,9 % розчином хлориду натрію з антибіотиками.

Шматочки тканини кори ННЗ людини переносили в 1 % розчин альгінату («Fluka», Норвегія), який безпосередньо перед застосуванням стерилізували фільтрацією через фільтр з порами 0,45 мкм («Filtrop», Німеччина), що дозволяє також видалити з розчину альгінату деякі забруднюючі речовини, такі як білки і поліфеноли, та досягти високої прозорості кінцевого розчину [13], після чого здійснювали мікроінкапсуляцію тканини кори ННЗ за стандартним методом [14].

Для цього через перший канал генератора мікрокапсул пропускали 1,0 % розчин альгінату з рівномірно розподіленими шматочками адренкортикальної тканини; через другий канал – повітря зі швидкістю 8-10 л/хв. З вихідного отвору генератора мікрокапсули з тканиною потрапляли в гелеутворюючий розчин хлориду кальцію («Sigma», США) з концентрацією 100 ммоль/л для перехресного зв'язування карбоксильних груп мануранової та гулуранової кислот альгінату, в якому їх інкубували протягом 30 хв і промивали кілька разів 0,9 % розчином хлориду натрію.

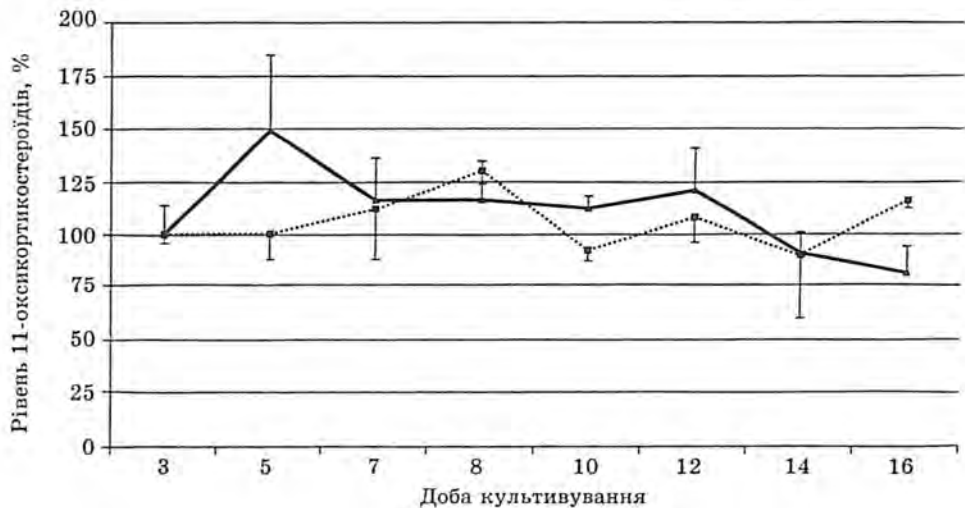
Мікроінкапсульовану тканину кори ННЗ людини культивували по 5 мікрокапсул у флакончиках з 1 мл середовища RPMI-1640 («Sigma», США), яке містило 10 % сироватки новонародженого теляти («INC Biomedicals GmbH», Німеччина) і антибіотики, при постійному обертанні з частотою 10-12 об/год і температурі 37 °С. Частина проб містила також синактен-депо («Novartis», Німеччина) в кінцевій концентрації 0,1 Од/мл. Середовище культивування змінювали через кожний день. На 3-, 5-, 7-, 8-, 10-, 12-, 14- і 16-добу культивування відбирали аліквоти середовища і заморожували при температурі -20 °С для наступного визначення в ньому вмісту 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС).

На всіх етапах мікроінкапсуляції і в динаміці культивування здійснювали макроскопічний контроль стану альгінатних мікрокапсул за допомогою мікроскопу «Біолам» («ЛОМО», Росія). Кількісне визначення 11-ОКС в аліквотах середовища культивування робили флюориметричним методом [15] на спектрофлюориметрі «Hitachi MPF-4» («Hitachi», Японія) з використанням як стандарту кристалічного кортизолу («Reanal», Угорщина).

Обробка отриманих даних здійснена стандартними методами варіаційної статистики.

Результати і їх обговорення

Гормональні дослідження встановили наявність функціональної активності як нативної, так і мікроінкапсульованої тканини кори ННЗ людини в динаміці культивування (мал. 1). Кількісне визначення 11-ОКС в культуральному середовищі показало, що його базальний рівень на 3-, 5-, 7-, 8-, 10-, 12-, 14- і 16-добу культивування мікроінкапсульованої тканини кори ННЗ людини становив відповідно 13,20±1,77 мкг/мл (n=5), 19,67±4,70 мкг/мл (n=3), 15,33±2,60 мкг/мл (n=3), 15,33±2,40 мкг/мл (n=3), 14,80±0,80 мкг/мл (n=5), 16,00±2,52 мкг/мл (n=3), 12,00±1,15 мкг/мл (n=3) і 10,67±1,67 мкг/мл (n=3).



Мал. 1. Рівень 11-оксикортикостероїдів в середовищі культивування нативної (пунктирна лінія) і мікроінкапсульованої (суцільна лінія) тканини кори надниркової залози людини.

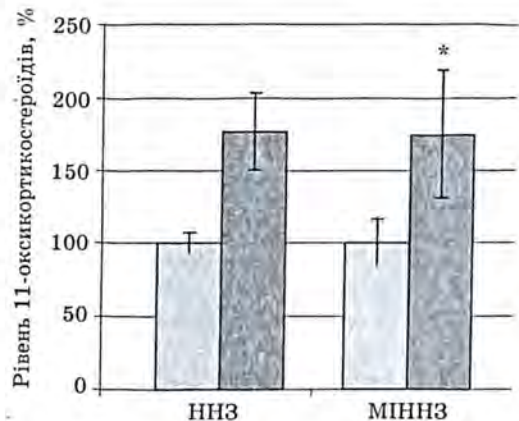
Для порівняння, в ці ж строки базальний рівень 11-ОКС в культуральному середовищі культивування нативної тканини кори ННЗ людини становив відповідно $12,50 \pm 0,50$ мкг/мл ($n=2$), $12,50 \pm 1,50$ мкг/мл ($n=2$), $14,00 \pm 3,00$ мкг/мл ($n=2$), $16,25 \pm 0,75$ мкг/мл ($n=4$), $11,50 \pm 0,64$ мкг/мл ($n=4$), $13,50 \pm 1,50$ мкг/мл ($n=2$), $13,50 \pm 4,50$ мкг/мл ($n=2$) і $14,50 \pm 0,50$ мкг/мл ($n=2$).

Культивування нативної і мікроінкапсульованої адренкортикальної тканини людини з синактен-депо (0,1 Од/мл) призводило до зростання рівня 11-ОКС в середовищі відповідно на 77,3 % і 75,0 % порівняно з базальними показниками, прийнятими за 100 % (мал. 2).

Експериментальні дослідження функціональної активності клітин кори ННЗ поросят, які були попередньо мікроінкапсульовані в тришарові альгінат-полілізин-альгінатні мембрани за допомогою електростатичного генератора мікрокапсул, показали адекватну секрецію кортизолу у відповідь на стимуляцію адренкортикотропним гормоном, яка була зіставлена з результатами специфічної стимуляції вільних адренкортикоцитів [12].

Висновок

Мікроінкапсульована тканина кори надниркової залози людини зберігає гормональну активність за умови *in vitro*, що свідчить про перспективність її застосування для компенсації гіпофункціонального стану адренкортикальної системи у тварин з експериментальним гіпокортицизмом.



Мал. 2. Вплив синактен-депо на рівень 11-оксикортикостероїдів в середовищі культивування нативної (ННЗ) і мікроінкапсульованої тканини кори надниркової залози (МІННЗ) людини. Контроль – світлі стовпчики, синактен-депо – темні стовпчики. * – $P < 0,05$ – у порівнянні з відповідним контролем.

Подяка

Автор висловлює щиру подяку Левчук Наталії Іванівні, науковому співробітникові лабораторії патофізіології радіаційних уражень відділу патофізіології ендокринної системи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», за допомогу у визначенні рівня 11-оксикортикостероїдів.

Література

1. Турчин І. С. Проблема трансплантації культур клітин і тканин залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатії // *Ендокринологія*. 1996, 1, N 2, 6-13.
2. Uludag H., De Vos P., Tresco P. A. Technology of mammalian cell encapsulation // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2000, 42, N 1-2, 29-64.
3. Zimmermann U., Cramer H., Jork A. et al. Microencapsulation-based cell therapy / In.: H.-J. Rehm and G. Reed (eds.). *Biotechnology*. Weinheim, Wiley-VCH, 2001, 547-571.
4. Chen G. X., Peng Y., Lou P. L., Liu J. P. Bioartificial thyroid. The in vitro culture of microencapsulated rabbit thyroid tissue // *ASAIO Trans.* 1991, 37, N 3, M439-M440.
5. Chen Z. P. and Bao Y. D. Study of microencapsulated pituitary transplantation. Preparation of the capsule and its property // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 1994, 107, N 3, 200-204.
6. Luca G., Calvitti M., Nastruzzi C. et al. Encapsulation, in vitro characterization, and in vivo biocompatibility of Sertoli cells in alginate-based microcapsules // *Tissue Eng.* 2007, 13, N 3, 641-648.
7. Kim Y. M., Kwak K. H., Lim J. O., Baek W. Y. Reduction of allodynia by intrathecal transplantation of microencapsulated porcine chromaffin cells // *Artif. Organs*. 2009, 33, N 3, 240-249.
8. Hasse C., Klöck G., Schlosser A. et al. Parathyroid allotransplantation without immunosuppression // *Lancet*. 1997, 350, N 9087, 1296-1297.
9. Elliott R. B., Escobar L., Tan P. L. et al. Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation // *Xenotransplantation*. 2007, 14, N 2, 157-161.
10. Moustafa T., Girod S., Tortosa F. et al. Viability and functionality of bovine chromaffin cells encapsulated into alginate-PLL microcapsules with a liquefied inner core // *Cell Transplant.* 2006, 15, N 2, 121-133.
11. Cadic C., Vitiello S., Gin H. et al. Embedded adrenal cells graft reduced local and early nonspecific inflammatory phenomena which follow agarose beads implantation // *Cell Transplant.* 1992, 1, N 5, 349-354.
12. Abobakr A. M. Free and microencapsulated adrenal cortical cells produce similar cortisol responses when stimulated by ACTH: an in vitro study // *Int. J. Artif. Organs*. 1994, 17, N 3, 171-174.
13. Smidsrød O. and Skjåk-Bræk G. Alginate as immobilization matrix for cells // *Trends Biotechnol.* 1990, 8, N 3, 71-78.
14. Figliuzzi M., Plati T., Cornolti R. et al. Biocompatibility and function of microencapsulated pancreatic islets // *Acta Biomaterialia*. 2006, 2, N 2, 221-227.
15. Балашов Ю. Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами // *Физиол. журн. СССР*. 1990, 76, N 2, 280-283.

(Надійшла 20.01.2010)

УРОДЖЕНА ДИСФУНКЦІЯ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

*В. М. Пилипенко**

*Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П. Л. Шупика, м. Київ, 04112, Україна*

Список скорочень

АКТГ – аденокортикотропний гормон гіпофіза
АРП – активність реніну плазми
АГ – артеріальна гіпертензія
АТ – артеріальний тиск
17 α -ОН-П – 17 α -гідроксипрогестерон
3 β -ГСД – 3 β -гідроксистероїддегідрогеназа
ГК – глюкокортикоїди
ДЕА – дегідроепіандростерон
ДЕАс – дегідроепіандростерон-сульфат
11-ДОК – 11-дезоксикортикостерон
ЗСО – зовнішні статеві органи
ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту 1
17-КС – 17-кетостероїди
КТ – комп'ютерна томографія
КМО-1 – кортикостеронметилоксидаза типу 1
КМО-2 – кортикостеронметилоксидаза типу 2
ЛГ – лютропін
МРТ – магніто-резонансна томографія
МК – мінералокортикоїди
НЗ – надниркові залози
11-ОКС – 11-оксикортикостероїди
17-ОКС – 17-оксикортикостероїди
СПКЯ – склерополікістоз яєчників
СТГ – соматотропін
Т – тестостерон
ТТГ – тиротропін
УДКНЗ – уроджена дисфункція кори надниркових залоз
УЗД – ультразвукове дослідження
ФСГ – фолітропін

Уроджена дисфункція кори надниркових залоз (адено-генітальний синдром, уроджена гіперплазія кори надниркових залоз) – це клінічний синдром порушення синтезу кортикостероїдів внаслідок уродженого дефекту ферментів і транспортних білків адреналового стероїдогенезу з чітким автосомно-рецесивним типом наслідування патології. Недостатня активність кожного із ферментів стероїдогенезу в корі надниркових залоз (НЗ) при-

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

зводить до унікального комплексу гормональних порушень, що обумовлює значну різноманітність клінічних проявів захворювання. За міжнародною класифікацією хвороб десятого перегляду (МКХ-10) уроджена дисфункція кори надниркових залоз (УДКНЗ) має код E. 25.

УДКНЗ є найчастішою патологією кори НЗ в дитячому віці. За даними неонатального скринінгу, УДКНЗ внаслідок дефекту 21-гідроксилази у світі становить 1 випадок на 14 554 живонароджених немовлят. Частота клінічно виражених форм серед осіб європейської раси становить 1 : 11 900 чоловік, а частота гетерозигот – 1 : 55. Пізні форми УДКНЗ (внаслідок дефекту 21-гідроксилази) зустрічаються частіше і в загальній популяції досягають приблизно 0,1-0,2 %. Частота виникнення інших форм УДКНЗ значно нижча (приблизно, в 10 разів) і зустрічається у 1 з 100 000 новонароджених.

Надниркові залози – це парна ендокринна залоза, яка складається із кори і мозкового шару і має багатогранну гормональну функцію. В корі НЗ розрізняють три зони: клубочкову (15 %), пучкову (75 %) і сітчасту (10 %), в яких синтезується свій тип стероїдів. Так, у клубочковій зоні синтезуються мінералокортикоїди (МК), в пучковій – глюкокортикоїди (ГК), а в сітчастій – статеві стероїди, переважно, андрогени.

УДКНЗ являє собою вроджену ферментопатію, тому патологічний процес починає формуватися ще внутрішньоутробно. Отже, розуміння патогенезу і клініки перебігу хвороби неможливе без необхідних знань про внутрішньоутробний розвиток і функціонування НЗ.

Ембріогенез і фетоплацентарна система, синтез гормонів кори НЗ

Закладка кори НЗ відбувається з 4-5 тижня внутрішньоутробного розвитку із мезодермальних клітин. На 8 тижні НЗ за розміром у 2 рази більші за нирки. З цього ж періоду починають формуватися 2 зони кори : 1) **дефінітивна** або справжня – *зовнішня* (20 %) і 2) **фетальна** або ембріональна – *внутрішня* (80 %). У новонародженого таке співвідношення змінюється у бік істинної (справжньої) зони, яка уже становить 80 %, а 20 % припадає на фетальну кору. Остання загалом зникає до 6 (рідко – до 12) місяців після народження, але кінцевого диференціювання на зони (клубочкову, пучкову і сітчасту) не відбувається. Остаточні зони кори НЗ формуються на 3 році життя дитини, а повний їх розподіл настає у 12-річному віці.

Також в НЗ плода немає ферменту 3 β -гідроксистероїддегідрогенази, необхідного для синтезу прогестерону. Тому синтез гормонів кори НЗ протягом внутрішньоутробного періоду відбувається з плацентарного прегненолону. З 9-11 тижня внутрішньоутробного розвитку синтез гормонів в крові НЗ плода регулюється плідним АКТГ і плацентарним та фетальним кортиколіберином. У фетальній корі НЗ виробляються переважно кортизол (гідрокортизон) і дегідроепіандростерон (ДЕА). Концентрація кортизолу у крові плода і амніотичній рідині значно зростає в останні тижні вагітності під дією АКТГ плода, що призводить до активації ферментних систем плаценти, які забезпечують секрецію некон'югованих естрогенів і, таким чином, стимулюють вивільнення простагландинів (PGF_{2 α}), а отже, і пологи. Кортизол впливає також на внутрішньоутробний синтез катехоламінів. З дегідроепіандростерону-сульфату (ДЕАс) в плаценті синтезуються естрон та естріол (тому при гіпоплазії НЗ плода концентрація естріолу в сечі вагітної значно знижена).

В залежності від терміну внутрішньоутробного розвитку плода, в якому починаються ферментні порушення адреналового стероїдогенезу і синтезується велика кількість андрогенів, виникають різні відхилення у розвитку зовнішніх статевих органів (ЗСО) у плодів з жіночим генотипом. Так, за

ферментних порушень до 8-12 тижня ЗСО формуються за чоловічим типом з повною інверсією статі; з 12 до 20 тижня – формується уrogenітальний синус, а після 20-24 тижня – кліторомегалія.

Враховуючи особливості ембріогенезу і функціонування НЗ протягом внутрішньоутробного розвитку і в постнатальному періоді, можна прийти до висновку, що найтяжчий перебіг захворювань і додаткові складності їх діагностики, диференціювання і лікування відмічаються у немовлят і дітей раннього віку, адже у них ще не повністю сформована і функціонує кора НЗ і, отже, вона не може адекватно реагувати на зміни гомеостазу організму чи негативний вплив навколишнього середовища.

Етіопатогенез

Етіологічним чинником усіх форм УДКНЗ є патологія генів, які кодують ферменти стероїдогенезу або транспортні білки гормонів кори НЗ. Це призводить до недостатнього синтезу кортизолу, що, у свою чергу, зумовлює підвищення секреції АКТГ (за принципом зворотного зв'язку) та, як наслідок, гіперплазію кори НЗ.

Згідно із систематизацією захворювань кори НЗ (первинна патологія) виділяють:

1. Порушення структури :

- Гіперплазія (дифузна та мікро- і макронодулярна)
- Гіпоплазія / аплазія
- Неоплазія
- Деструкція / атрофія

2. Порушення функції :

- Гіперкортицизм
- Гіпокортицизм
- Дисфункція (уроджені ферментні аномалії)

В наш час розрізняють 5 основних ферментних дефектів, що спричиняють УДКНЗ:

1. 21-гідроксилази (*P450c21*)
2. 11 β -гідроксилази (*P450c11*)
3. 17 α -гідроксилази (*P450c17*), що часто поєднується з недостатністю 17, 20-ліази
4. 3 β -гідроксистероїддегідрогенази (*3 β -HSD*)
5. StAR-протеїну (*P450scc*) / 20,22-десмолази

Іноді зустрічається дефект 18-гідроксилази (кортикостеронметилоксидази типу 1, КМО-1) і 18-оксидази (кортикостеронметилоксидази типу 2, КМО-2), що призводить до ізольованого гіпоальдостеронізму.

В залежності від ферментного дефекту і клінічних проявів, УДКНЗ класифікується на форми:

1. Проста вірильна форма

- Уроджена, класична – активність ферменту 21-гідроксилази менше 5 %
- Пізня, пубертатна (некласична, атенуйована) – активність ферменту 21-гідроксилази менше 20-30 %

2. Сильотратна (класична) форма – активність ферменту 21-гідроксилази менше 1 %

3. Гіпертензійна форма:

- Уроджена, класична
- Пізня (некласична, атенуйована)

Клінічні форми УДКНЗ і пов'язані з ними дефекти ферментів стероїдогенезу наведені у табл. 1.

Таблиця 1. Клінічні форми УДКНЗ, що розвиваються при дефектах ферментів синтезу стероїдів в НЗ

Дефект ферменту	Клінічна форма
21-гідроксилази	Проста вірильна (класична, <i>уроджена</i> і некласична, <i>пізня</i>) Сільютратна
11 β -гідроксилази	Гіпертензійна (класична, <i>уроджена</i> і некласична, <i>пізня</i>) (з вірилізацією осіб з жіночим генотипом)
17 α -гідроксилази/17,20-ліази	Гіпертензійна (класична, <i>уроджена</i> і некласична, <i>пізня</i>) (з ознаками несправжнього чоловічого гермафродитизму в осіб з чоловічим генотипом і без вірилізації – в осіб з жіночим генотипом; затримка росту і спонтанної пубертації)
3 β -гідроксистероїддегідрогенази	Сільютратна (з ознаками несправжнього чоловічого гермафродитизму в осіб з чоловічим генотипом і без вірилізації осіб з жіночим генотипом) Пізня (некласична)
StAR- протеїну/20,22-десмолази	Сільютратна (ліпоїдна гіперплазія кори НЗ) (дуже тяжка, з гіперпігментацією; усі хворі мають жіночий фенотип)
18-гідроксилази (КМО-1), 18-оксидази (КМО-2)	Сільютратна (легкий перебіг, без гіперплазії кори НЗ)

Для кожної форми УДКНЗ характерний свій спектр клінічних проявів, які зумовлені, по-перше, дефіцитом стероїдів (-), синтез яких неможливий за наявності даного ферментативного блоку, і по-друге, надлишком тих стероїдів (+), синтез яких не порушений (табл. 2).

Таблиця 2. Порушення синтезу кортикостероїдів при первинних захворюваннях кори НЗ

Захворювання	Глюкокортикоїди	Мінералокортикоїди	Андрогени
Гіперкортицизм	+++	+	+++
Гіпокортицизм	---	--	-**
УДКНЗ :			
Дефект 21-гідроксилази	---	--*	++++
Дефект 11 β -гідроксилази	--	++	++++
Дефект 17 α -гідроксилази/17,20-ліази	--	++	--
Дефект 3 β -гідроксистероїддегідрогенази	---	---	--
Дефект StAR-протеїну/20,22-десмолази	---	---	---
Дефект 18-гідроксилази, 18-оксидази (КМО-1 і КМО-2)		--	

Примітка: * – в залежності від % зниження ферментної активності; ** – у жінок (у чоловіків таких проявів немає, так як андрогени у них в основному синтезуються в статевих залозах).

Отже, для усіх форм УДКНЗ характерне :

- Значне зниження синтезу глюкокортикоїдів (кортизолу, кортикостерону)
- Підвищення секреції АКТГ
- Гіперплазія коркового шару НЗ (при класичних формах)
- Інтактність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи
- Часто – гіперпродукція андрогенів

Дефект 21-гідроксилази (P450c21)

Становить приблизно 90-95 % випадків УДКНЗ. Клінічно проявляється сільутратною, простою вірильною і пізньою (некласичною) формами. Очевидно, що це не дискретні форми захворювання, а варіанти фенотипів. Тяжкість стану хворого і вираженість проявів хвороби визначаються, в основному, ступенем ферментативної активності стероїдної 21-гідроксилази, що в свою чергу обумовлене конкретною мутацією в гені CYP21. Тому поділ захворювання на 3 клінічні форми досить умовний, але зручний для практичної діяльності лікаря, так як дозволяє обрати оптимальні схеми терапії і попередити ускладнення перебігу хвороби за даного ферментного дефекту.

Дефект 21-гідроксилази зумовлений численними мутаціями гена CYP21, який кодує цей фермент, і розміщений на короткому плечі 6 хромосоми. На сьогодні описані десятки мутацій CYP21, що призводять до дефекту P450c21, і знайдені кореляції між типом мутації і клінічними проявами перебігу хвороби. Так, делеції і великі генні конверсії завжди призводять до розвитку сільутратної форми, а точкова мутація I172N (заміна ізoleyцину на аспарагін у позиції 172) хоча і спричиняє втрату 95-99 % активності P450c21, але клінічно проявляється простою вірильною формою захворювання. Точкові мутації V281L, P30L призводять до втрати 50 % активності ферменту і можуть проявлятися помірною або легкою вірилізацією, тобто сприяють розвитку пізньої (некласичної) форми дефекту 21-гідроксилази.

Сільутратна форма захворювання асоційована з гаплотипами HLA-B*60, Bw*47, DR*7, C4A*91, C4B*Q0, вірильна форма – з гаплотипом HLA-Bw*51.

Біохімічні порушення

21-гідроксилаза – мікосомальний P450-залежний фермент, який бере участь у синтезі глюкокортикоїдів (кортизолу, кортикостерону) і мінералокортикоїдів (альдостерону, 11-дезоксикортикостерону) шляхом трансформації 17 α -гідроксипрогестерону (17 α -ОН-П) в 11-дезоксикортизол (попередник кортизолу), а також прогестерону – в 11-дезоксикортикостерон (ДОК). Останній є важливим проміжним продуктом у біосинтезі кортикостерону і альдостерону та проявляє виражений вплив на обмін електролітів. Дефіцит 21-гідроксилази призводить до недостатнього синтезу глюкокортикоїдів, насамперед, кортизолу, що викликає підвищення секреції АКТГ і, як наслідок, гіперплазію кори НЗ. При цьому з надлишком секретуються стероїди, що передують ферментативному блоку: 17 α -ОН-П і андрогени, синтез яких не залежить від 21-гідроксилази.

У 75 % дітей з дефіцитом 21-гідроксилази відмічаються різні прояви мінералокортикоїдної недостатності. Зниження концентрації альдостерону викликає зменшення реабсорбції натрію в нирках. Як наслідок, концентрація натрію у сироватці крові знижується і підвищується ниркова реабсорбція калію. Таким чином, виникає гіпонатріємія, гіперкаліємія, ацидоз і втрата рідини. У відповідь на зниження синтезу МК підвищується активність реніну плазми (АРП) і рівень ангіотензину-2.

Клінічні прояви і симптоми

За наявності простої вірильної (класичної) форми:

При жіночому генотипі (46, XX) – пренатальні і постнатальні ознаки вірилізації ЗСО (несправжній жіночий гермафродитизм) 1-5 ступеня за Прадером (табл. 3), які прогресують; невизначеність статі при народженні; прискорення темпів фізичного розвитку (за маскуліним типом) і біологічного віку.

Таблиця 3. Ступені вірилізації зовнішніх статевих органів у дівчат за Прадером

Ступені вірилізації	Зміни ЗСО
1	Невелика гіпертрофія клітора без його вірилізації, нормальний розвиток великих і малих статевих губ, вхід у піхву сформований.
2	Клітор значно збільшений у розмірах, з голівкою і кавернозними тілами, великі статеві губи збільшені, малі – недорозвинені, входи в уретру і піхву розташовані близько.
3	Великий клітор з голівкою і крайньою плоттю, великі статеві губи нагадують мошонку, є урвагінальний синус, що відкривається біля основи клітора за типом мошонкової гіпоспадії.
4	Пенісоподібний клітор, з пенільною уретрою на нижній поверхні або під голівкою; великі статеві губи зрощені по середній лінії.
5	Пенісоподібний клітор; отвір уретри відкривається на голівці – повна інверсія статі.

При чоловічому генотипі (46, XY) – передчасне статеве дозрівання за ізосексуальним типом: макрогонітосомія, пігментація ЗСО, сосків, агресивність, статеве розгальмування; з 2-3 років – прискорення темпів фізичного розвитку (збільшення росту більш ніж на 7 см за рік) і біологічного віку (зони росту закриваються до 9-10 років).

В осіб обох статей, перш за все, у дівчат, передчасно (з 2-3-річного віку) з'являється статеве оволодіння, асне vulgaris, гіпертрофія м'язів, зміна голосу.

Ступінь пре- і постнатальної андрогенізації у пацієнтів з дефіцитом 21-гідроксилази може мати значні індивідуальні коливання навіть у хворих сибсів в одній сім'ї з однаковим генетичним дефектом. Це може бути пов'язане з індивідуальними особливостями метаболізму попередників і похідних синтезу андрогенів, різницею в активності рецепторів андрогенів у конкретного пацієнта.

За наявності сільуратної (класичної) форми:

Симптоми хвороби проявляються з перших годин і днів після народження вираженим синдромом втрати солі: спочатку відмічаються і прогресують ознаки гіперкаліємії (тахікардія, іноді – брадикардія, порушення серцевого ритму), а через декілька днів розвиваються ознаки гіпонатріємії і гіпернатріурії, як наслідок дефіциту альдостерону: зригування, блювота, діарея, сильні болі у животі. В подальшому зневоднення прогресує до ознак важкого ексикозу і значної втрати маси тіла і наростають симптоми гострої недостатності кори НЗ: знижується артеріальний тиск, порушується мікроциркуляція («мармуровість» і ціаноз шкіри), виражена адинамія, серцево-судинний колапс, кардіогенний шок.

На тлі симптомів гострої недостатності ГК і МК звертає на себе увагу неправильна будова ЗСО у дівчаток – ознаки вірилізації (за Прадером 1-5 ступеня), а у хлопчиків відмічається макрогонітосомія, пігментація ЗСО. Часто у таких хворих спостерігається гіперпігментація шкіри.

За наявності пізньої (пубертатної, некласичної) форми:

Клінічні ознаки патології з'являються переважно у періоді пубертації, але можуть також проявитись моносимптомами у післянатальному чи допубертатному періодах.

При жіночому генотипі (46, XX) – ознаки гіперандрогенії (гірсутизм, алопеція, асне vulgaris, підвищена сальність шкіри), вторинний склерополікістоз яєчників, порушення оваріально-менструального циклу, хронічне неви-

ношування вагітності, безпліддя (репродуктивна функція може бути і не порушена).

При чоловічому генотипі (46, XY) – множинні акне, алопеція (або ріст волосся на голові М-зразка), зниження фертильності (аж до безпліддя).

Найчастішим проявом некласичної форми УДКНЗ у дітей обох статей є раннє лобкове і аксілярне оволосіння (адренархе), а також незначне прискорення росту і кісткового віку. Однак остаточний зріст цих дітей відповідає генетично очікуваному росту.

В залежності від строків маніфестації хвороби розрізняють два варіанти проявів пізньої форми УДКНЗ.

1. При народженні зовнішні статеві органи у дівчаток і хлопчиків сформовані правильно, а надалі відбувається прискорений фізичний і передчасний статевий розвиток (відповідно, гетеро- та ізосексуальний):

- У пацієнтів обох статей надмірно розвивається мускулатура, збільшується м'язова сила, прискорюється ріст, з'являється гірсутизм.
- У хлопчиків відбувається надмірний розвиток статевих органів, що не відповідає паспортному віку.
- У дівчат – гіпертрофія клітора, будова тіла за чоловічим типом, знижується тембр голосу, з'являються вугрі, прогресує гірсутизм. Молочні залози, матка і яєчники не розвиваються.

2. У разі маніфестації хвороби з періоду пубертатії:

У допубертатному періоді хворі розвиваються нормально, зовнішні статеві органи сформовані відповідно до статі та віку. У дівчат менструації можуть починатись своєчасно, розвиваються молочні залози. В пубертатному періоді проявляються ознаки гіперандрогенії:

У дівчат порушується менструальний цикл (гіпоменструальний синдром або виникає вторинна аменорея), може з'явитися помірна гіпертрофія клітора, помірне звуження піхви, гіпоплазія матки, молочних залоз, але розміри яєчників залишаються нормальними, з ознаками вторинного склерополікістозу яєчників (СПКЯ). З'являються, або прогресують, гірсутизм, численні вугрі, шкіра стає сальною, тембр голосу при цьому не змінюється. У молодих жінок відмічаються: вторинний СПКЯ; хронічне невинювання вагітності, передчасні пологи; гостра серцево-судинна недостатність і недостатність НЗ при пологах.

У хлопців – численні вугрі, шкіра стає сальною, тембр голосу не змінюється. Алопеція (або ріст волосся на голові М-зразка). Часто пізня форма УДКНЗ у хлопців може проявлятися лише вираженою вугревою висипкою. У молодих чоловіків – зниження потенції і фертильності (аж до безпліддя).

Дефект 11 β -гідроксилази (P450c11)

Зустрічається в 10 разів рідше, ніж дефект 21-гідроксилази. Характеризується порушенням останнього етапу біосинтезу кортизолу, що призводить до надлишку синтезу МК і андрогенів на тлі недостатності кортизолу.

Фермент 11 β -гідроксилаза (P450c11) регулює перетворення 11-дезоксикортизолу в кортизол і каталізує три кінцеві ланки біосинтезу альдостерону із 11-ДОК: 11 β - та 18-гідроксилювання і 18-дегідрогенізацію. Останні дві реакції відбуваються лише у клубочковій зоні кори НЗ.

Ферменти, які забезпечують процеси 11- і 18-гідроксилювання, кодується двома гомологічними генами: CYP11B1 та CYP11B2, котрі знаходяться на довгому плечі 8 хромосоми. CYP11B1 кодує фермент P45011 β , відповідальний за 11- і 18-гідроксилювання у всіх трьох зонах кори НЗ. Отже, дефіцит 11 β -гідроксилази є наслідком патології гена CYP11B1.

Дефект 11 β -гідроксилювання призводить до недостатнього синтезу кортизолу, що, в свою чергу, викликає гіперпродукцію АКТГ, гіперстимуляцію

НЗ, підвищення продукції попередників ферментативного блоку адреналових стероїдів (11-дезоксикортизолу, 11-ДОК) і андрогенів. 11-ДОК має помірні мінералокортикоїдні властивості, тому за його надлишку затримуються натрій і рідина в організмі, знижується АРП. Додатковим чинником гіпернатріємії може бути і 18-гідроксильований метаболіт 11-ДОК. Гіпернатріємія і гіперволемія призводять до артеріальної гіпертензії (АГ).

Клінічні прояви і симптоми

При жіночому генотипі (46, XX) – пренатальні і постнатальні ознаки вірилізації ЗСО (несправжній жіночий гермафродитизм) – гіпертрофія клітора і формування урогенітального синуса; часто – невизначеність статі при народженні. Прояви вірилізації з віком прогресують.

При чоловічому генотипі (46, XY) – передчасне статеве дозрівання за ізосексуальним типом: макрогенітосомія, пігментація ЗСО, сосків, агресивність, статеве розгальмування; з 2-3 років – прискорення темпів фізичного розвитку і біологічного віку.

У дітей обох статей до 1,5-2 років з'являється статеве оволосіння, вугрева висипка (acne vulgaris), зміна тембру голоса, гіпертрофія м'язів, прискорення темпів фізичного розвитку (за маскуліним типом) і біологічного віку.

Підвищення артеріального тиску (АТ) відмічається в ранньому віці, практично з першого року життя, але через труднощі вимірювання АТ у маленьких дітей АГ виявляється лише на 3-4 році життя, що може призводити до тяжких наслідків – геморагічних інсультів у дітей з їх інвалідизацією або навіть передчасною смертю.

За надлишку 11-дезоксикортикостерону розвивається гіпокаліємія з характерними ознаками (м'язова слабкість, парестезії, порушення серцевого ритму, поліурія, полідипсія і алкалоз), що свідчать про надмірний синтез МК, проте АРП підвищена.

В перші роки життя у цих хворих спостерігається прискорений лінійний ріст, однак зони росту закриваються до 9-10 років і остаточний зріст у них низький (в межах карликовості чи субнанізму).

Дефект 17 α -гідроксилази (P450c17)

Фермент P450c17 відповідає за 17-гідроксилювання прегненолону і прогестерону. Дефіцит його призводить до порушення синтезу кортизолу і андрогенів без порушення синтезу альдостерону, що спричиняє АГ, чоловічий псевдогермафродитизм і первинний гіпогонадізм.

Клінічні ознаки і симптоми

- АГ з 1-2 року життя.
- Симптоми гіпокаліємії: м'язова слабкість, парестезії, поліурія, полідипсія.
- Чоловічий псевдогермафродитизм: ЗСО можуть бути повністю фемінними або частково андрогенізованими, внутрішні чоловічі статеві органи не диференційовані, яєчка гіпоплазовані, 2-бічний крипторхізм; матка, фалопієві труби атрофовані.
- Затримка статевого розвитку у дівчат при нормально сформованих ЗСО і внутрішніх геніталіях.
- В пубертатному віці розвиваються клінічні і гормональні симптоми первинного гіпогонадізму (незалежно від генотипу).

Дефект 3 β -гідроксистероїддегідрогенази (3 β -HSD)

Дефіцит 3 β -гідроксистероїддегідрогенази (3 β -ГСД) характеризується порушенням біосинтезу прогестерону, 17 α -ОН-П і андростендіону, що призводить до мінерало- і глюкокортикоїдної недостатності і гермафродитної будови ЗСО як у хлопчиків, так і у дівчаток, і характеризується:

- Синдромом втрати солі.
- Частковою андрогенізацією ЗСО у дівчаток (з відповідним генотипом 46, XX) – гіпертрофією клітора без формування уrogenітального синуса.
- Неповною андрогенізацією у хлопців (з відповідним генотипом 46, XY) – недорозвинення кавернозних тіл статевого члена і гіпоспадією.

Ознаки аномалії розвитку ЗСО відмічаються у дітей з вираженою клінічною синдромом втрати солі з ексикозом, що швидко розвивається, колапсом і кардіогенним шоком.

Дефект StAR-протеїну (*P450scc*)/20,22-десмолази

Дефект StAR-протеїну (*P450scc*)/20, 22-десмолази, який називають «уродженою ліпоїдною гіперплазією НЗ», виявляється дуже рідко, так як є найтяжчою формою УДКНЗ. Вона характеризується порушенням біосинтезу усіх класів стероїдів як в НЗ, так і в гонадах, що призводить до вираженої мінерало- і глюкокортикоїдної недостатності у дітей обох статей, несправжнього чоловічого гермафродитизму і первинного гіпогонадизму з неймовірно високою летальністю.

При жіночому і чоловічому генотипі у цих хворих спостерігається тільки **жіночий фенотип**. У новонароджених хлопчиків ЗСО сформовані за жіночим типом (несправжній чоловічий гермафродитизм). У всіх хворих виражена гіперпігментація шкіри.

Діагностика

Діагностика і диференціація різних клінічних форм УДКНЗ базується на анамнестичних, клінічних, параклінічних даних, обов'язкових і додаткових гормональних обстеженнях.

Клінічні обов'язкові обстеження включають:

- оцінку фізичного розвитку (зріст, маса тіла), будови тіла;
- оцінку стадії статевого розвитку;
- огляд зовнішніх статевих органів з визначенням ступеня вірилізації;
- визначення артеріального тиску.

Параклінічні дослідження передбачають:

- рентгенографію кистей рук (визначення «кісткового» віку);
- генетичне дослідження для визначення хромосомної статі дитини (статевий хроматин, Y-хроматин, каріотипування);
- проведення УЗД органів малого таза (пошук матки і яєчників, оцінка їхнього стану в осіб з чоловічим фенотипом і каріотипом 46, XX);
- визначення концентрації електrolітів у сироватці крові (калію, натрію, хлору) і глюкози в капілярній крові.

Зважаючи на загальні особливості гормональних змін при УДКНЗ, обов'язкові гормональні дослідження передбачають визначення:

- вмісту кортизолу (в 6.00-8.00) у сироватці крові,
- АКТГ у сироватці крові,
- АРП,
- добової екскреції з сечею 17-КС, 17-ОКС, 11-ОКС чи вільного кортизолу.

Стосовно визначення вмісту стероїдних гормонів у крові і сечі слід пам'ятати, що у зв'язку з періодичною пульсовою їх секрецією, одноразове дослідження концентрації гормону у крові не завжди є інформативним, оскільки може відображати максимум пульсу секреції чи мінімум його у проміжку перед наступним залпом секреції гормону. Для нівелювання цієї особливості рекомендується визначати гормон у крові, отриманій із суміші трьох зраз-

ків, взятих у хворого вранці натще з проміжком 40-50 хвилин у період з 6.00 до 8.00 год. В той же час визначення гормону у сечі, зібраній за добу, більш адекватно відображає насиченість організму гормоном.

Для проведення диференційної діагностики і уточнення остаточного діагнозу проводять додаткові гормональні дослідження в залежності від клінічної форми ферментного дефекту адреналового стероїдогенезу. При підозрі на дефект 21-гідроксилази обов'язково досліджують у сироватці крові 17α -ОН-П*, ДЕАс*, загальний і вільний Т*, а при підозрі на пізню (некласичну) форму і при інших формах УДКНЗ з патологією статевого розвитку або за наявності синдрому гіперандрогенії – додатково визначають у сироватці крові ЛГ*, ФСГ*, естрогени*, прогестерон**, пролактин*, глобулін, який зв'язує статеві стероїди («сексстероїдзв'язуючий глобулін»), ТТГ, С-пептид (або ІРІ), СТГ, ІФР-І.

За наявності неправильно сформованих ЗСО при каріотипі 46, XX або первинної аменореї (при «негативному» прогестероновому тесті) хворим проводиться генітографія.

Додаткові обстеження при підозрі на гіпертензійну форму УДКНЗ включають дослідження у сироватці крові альдостерону (А) і АРП та їх співвідношення (А / АРП), і виконання відповідних функціональних тестів, а також МРТ головного мозку і консультації суміжних спеціалістів.

Діагностичні критерії різних нозологічних форм УДКНЗ

Дефіцит 21-гідроксилази (P450c21) характеризується типовою клінічною картиною (див. вище), а лабораторне та інструментальне обстеження виявляє:

1) *При вірильній формі класичній* концентрація електролітів і глюкози у крові в нормі, кортизолу – значно знижена, АКТГ, ДЕАс, Т, АРП – підвищена, а 17α -ОН-П – значно підвищена (більше ніж у 10 разів). Добова екскреція 17-КС значно підвищена, а 17-ОКС – знижена. Дексаметазоновий тест – «позитивний». Проведення УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

2) *При сільутратній формі (класичній)* діагностується гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпоглікемія, що посилюються. Концентрація у крові АКТГ, ДЕАс, Т – підвищена, а 17α -ОН-П і АРП – значно підвищені (більше ніж у 10 разів). Добова екскреція 17-КС значно підвищена, а 17-ОКС – знижена. Дексаметазоновий тест не проводиться, так як уточнення діагнозу не має утруднень, а стан таких хворих надто тяжкий і потребує невідкладної медичної допомоги. Проведення УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

3) *При пізній (некласичній) формі* майже всі лабораторні показники в нормі, лише помірно підвищені або знаходяться на верхній межі норми рівні 17α -ОН-П, ДЕАс і Т та підвищена добова екскреція 17-КС. При додатковому гормональному обстеженні виявляється зниження концентрації ЛГ і ФСГ у крові (при нормальному їх співвідношенні), підвищення рівня прогестерону в крові. Дексаметазоновий тест «позитивний», але проводиться лише при значному збільшенні добової екскреції 17-КС, рівнів ДЕАс і Т у крові.

Неонатальний скринінг проводиться у новонароджених, які мають бісексуальну будову ЗСО, і у хлопчиків з клінічними проявами синдрому втра-

Примітка: * – у дівчаток-підлітків і молодих жінок, у яких є менструальний цикл (МЦ), дослідження гормону роблять на 5-7 день МЦ, а якщо відмічається первинна аменорея – гормональні обстеження проводяться у будь-який день;

** – у дівчаток-підлітків і жінок, у яких є МЦ, дослідження гормону роблять на 22-24 день, а якщо є первинна аменорея, то гормональні обстеження виконуються у будь-який день МЦ.

ти солі, з гіперкаліємією і гіпонатріємією, а також з макрогенітосомією. Неонатальний скринінг передбачає визначення рівня 17α -ОН-П у крові.

Дефіцит 11β -гідроксилази (P450c11) характеризується типовою клінічною картиною (див. вище), а лабораторне та інструментальне обстеження виявляє:

1) *При класичній формі:* гіпокаліємія, гіпернатріємія; значне підвищення рівнів 11-дезоксикортизолу і 11-ДОК у сироватці крові і їх метаболітів у сечі. Вміст кортизолу у крові значно знижений, а АКТГ, ДЕАс, Т – підвищений, АРП – знижена. Концентрація 17α -ОН-П у крові нормальна. Добова екскреція 17-КС значно підвищена, а 17-ОКС – знижена. Дексаметазоновий тест – «позитивний». Проведення УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

2) *При пізній (некласичній) формі* майже всі лабораторні показники в нормі, лише помірно підвищені або знаходяться на верхній межі норми рівні 11-дезоксикортизолу, 11-ДОК, ДЕАс і Т у крові і їх метаболіти у сечі; підвищена добова екскреція 17-КС. При додатковому гормональному обстеженні виявляється зниження рівнів ЛГ і ФСГ у крові (при нормальному їх співвідношенні) і підвищення прогестерону у крові. Дексаметазоновий тест «позитивний», але проводиться лише при значному збільшенні добової екскреції 17-КС, вмісту ДЕАс і Т у крові.

Неонатальний скринінг здійснюється у новонароджених, які мають бісексуальну будову ЗСО і у хлопчиків з клінічними проявами синдрому втрати солі, з гіперкаліємією і гіпонатріємією, а також з макрогенітосомією. Неонатальний скринінг передбачає визначення рівнів 11-дезоксикортизолу і 11-ДОК, АРП і АКТГ у крові.

Дефіцит 17α -гідроксилази (P450c17) характеризується типовою клінічною картиною (див. вище), а лабораторне та інструментальне обстеження виявляє:

1) *При класичній формі:* гіпокаліємію, гіпернатріємію; значне підвищення концентрації альдостерону у плазмі крові. Рівень кортизолу у крові значно знижений, АРП – знижена (на відміну від інших нозологічних форм УДКНЗ); АКТГ – підвищений, а 17α -ОН-П – в нормі. Концентрація ДЕАс і Т у крові, добова екскреція 17-КС і 17-ОКС значно знижені. Дексаметазоновий тест і проба з призначенням ГК – «позитивні». Проведення УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

2) *При пізній (некласичній) формі* майже всі лабораторні показники в нормі, лише помірно підвищений або знаходиться на верхній межі норми рівень альдостерону, але відмічається помірна гіпокаліємія, гіпонатріємія; високий вміст ЛГ і ФСГ у крові (при нормальному їх співвідношенні), а також зниження концентрації статевих стероїдів у крові. Дексаметазоновий тест, проба з АКТГ і хоріогоніном – «позитивні».

Дефіцит 3β -гідроксистероїддегідрогенази (3β -HSD) характеризується типовою клінічною картиною (див. вище), а лабораторна та інструментальна діагностика виявляє:

1) *При класичній (сільтратній) формі* діагностується гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпоглікемія, які посилюються. Рівень АКТГ, ЛГ, ФСГ у крові і АРП, Δ^5 -стероїдів – значно підвищений (більше ніж у 10 разів), а кортизолу, альдостерону і Т – значно знижений. Добова екскреція 17-КС і 17-ОКС – значно знижена. Дексаметазоновий тест не проводиться. «Позитивні» проби з АКТГ і хоріогоніном, але ці проби виконуються лише після нормалізації стану хворих і ліквідації ознак синдрому втрати солі. Виконання УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу, але гіпоплазовані.

2) При пізній (некласичній) формі майже всі лабораторні показники в нормі, лише помірно підвищені або знаходяться на верхній межі норми АРП і концентрація ЛГ, ФСГ у крові. Також відмічається зниження рівня статевих стероїдів у крові. Проба з АКТГ і хоріогоніном – «позитивна».

Дефіцит StAR-протеїну (P450scc)/20,22-десмолази характеризується клінічними і лабораторними ознаками тяжкої недостатності глюко- і мінералокортикоїдів (з гіперпигментацією шкіри, слизових оболонок і вкрай тяжким синдромом втрати солі) та статевих стероїдів при значному підвищенні рівня АРП і АКТГ у крові.

Верифікація діагнозу і уточнення нозологічних форм УДКНЗ здійснюється за допомогою молекулярно-генетичного аналізу і методів ідентифікації гена:

- дефект 21-гідроксилази (P450c21) – CYP21,
- 11 β -гідроксилази (P450c11) – CYP11B1,
- 17 α -гідроксилази (P450c17) – CYP17,
- 3 β -гідроксистероїддегідрогенази (3 β -HSD) – 3 β -HSD2,
- дефект StAR-протеїну (P450scc)/20,22-десмолази – StAR-ген.

Диференційна діагностика УДКНЗ

Диференціація проводиться з патологіями, які мають симптоми, що схожі з симптомами різних форм УДКНЗ.

- Проста вірильна і пізня (некласична) форма –

1) різні гіперандрогенні стани (синдром гіперандрогенії): *не пухлинні форми* – первинний СПКЯ (синдром Штейна-Левенталя), гіперпролактинемія, хвороба Іценка-Кушинга, гіпоталамічний синдром пубертатного періоду; *пухлинні форми* – андрогенпродукуючі пухлини кори НЗ або яєчників; *транспортні форми*, які обумовлені зниженням продукції сексстероїдів зв'язуючого глобуліну печінкою, та *рецепторні форми*, що включають спадково-конституційну і зміну активності 5 α -редуктази екзогенними чинниками; 2) різні нозології гермафродитизму; 3) інші форми УДКНЗ, 4) гіпертрихоз.

- Сільутратна форма – пілороспазм, пілоростеноз, харчова токсикоінфекція, інвагінація кишківника, вроджені ферментопатії, різні нозології гермафродитизму.

- Гіпертензійна форма – хвороба Іценка-Кушинга, первинний гіперальдостеронізм, есенціальна АГ, гіпертензивна атипична форма гіпотирозу, синдром Барттера, вторинний гіперальдостеронізм, різні форми гермафродитизму.

Диференційно-діагностичні критерії різних форм УДКНЗ, а також з первинним СПКЯ та андростеромою, наведені у табл. 4-6 і схемі.

Таблиця 4. Діагностичні критерії різних форм дефекту 21-гідроксилази

Критерії діагностики	Сільватратна форма	Проста вірільна форма	Некласична вірільна форма
Ознаки вірилізації	Є	Є	Є
Виникнення симптомів хвороби	1-30 день життя	Вірилізація з народження	З пубертатного періоду
Фізичний розвиток	Затриманий	Прискорений	Прискорений
Кістковий вік	Відповідає віку або випереджає на 1-2 роки	Прискорений на 2 і більше роки	Прискорений на 1-2 роки
Загроза життю	Є	Немає	Немає
Метаболічний ацидоз	Як правило	Немає	Немає
Рівень АТ	Знижений	Норма	Норма
ЕКГ	Ознаки гіперкаліємії	Норма	Норма
УЗД надниркових залоз	2-бічна гіперплазія	2-бічна гіперплазія	Норма, іноді – незначна 2-бічна гіперплазія
Калій крові	Підвищений	Норма	Норма
Натрій крові	Знижений	Норма	Норма
Хлор крові	Знижений	Норма	Норма
Глюкоза крові	Часто знижена	Норма / знижена	Норма
Кортизол крові	Знижений	Знижений	Норма
АКТГ крові	Підвищений	Підвищений	Підвищений
17 α -ОН-П крові	Підвищений	Підвищений	Норма або помірно підвищений
АРП	Підвищена	Помірно підвищена	Норма
Тестостерон крові	Підвищений	Підвищений	Підвищений
ДЕАс крові	Підвищений	Підвищений	Підвищений
17-КС у добовій сечі	Значно підвищені	Значно підвищені	Помірно підвищені
17-ОКС, 11-ОКС у добовій сечі	Знижені	Знижені	Норма
Проба з дексаметазоном	Не інформативна	Позитивна	Позитивна

Таблиця 5. Диференційна діагностика гіперандрогенії при дефекті 21-гідроксилази і первинному СПКЯ (синдром Штейна-Левенталя)

Критерії діагностики	Проста вірільна форма	Некласична форма	Первинний СПКЯ
Ознаки гіперандрогенії у дівчат	Є	Є	Є
Виникнення симптомів хвороби	Вірилізація з народження	З пубертатного періоду	З пубертатного періоду
Фізичний розвиток	Прискорений	Прискорений	Нормальний
Кістковий вік	Випереджає на 2 і більше роки	Випереджає на 1-2 роки або співпадає з паспортним віком	Співпадає з паспортним віком
Калій крові	Норма	Норма	Норма
Натрій крові	Норма	Норма	Норма
Глюкоза крові	Норма або схильність до гіпоглікемії	Норма	Порушення толерантності до вуглеводів
Кортизол крові	Знижений	Норма	Норма
17 α -ОН-П крові	Значно підвищений	Помірно підвищений/верхня межа норми	Норма
Рівень АКТГ у крові	Підвищений	Норма (часто-верхня межа норми)	Норма
Тестостерон крові	Підвищений (загальний)	Підвищений (загальний)	Підвищений (вільний)
АРП	Норма	Норма	Норма
ЛГ, ФСГ крові	Низькі	Низькі	Підвищені: (ЛГ > ФСГ)
Прогестерон крові	Підвищений	Підвищений	Знижений
ДЕАс крові	Підвищений	Підвищений	Норма або помірно підвищений
Екскреція 17-КС з сечею	Значно підвищена	Підвищена або верхня межа норми	Помірно підвищена
Проба з дексаметазоном	Позитивна	Позитивна	Позитивна
УЗД надниркових залоз	2-бічна гіперплазія	Може бути помірна 2-бічна гіперплазія	Норма
Загроза життю	При стресових ситуаціях	Немає	Немає
Етіологічний чинник	Дефіцит 21-гідроксилази		Порушення гіпоталамо-гіпофізарної регуляції

Таблиця 6. Диференційна діагностика первинного гіперальдостеронізму, хвороби Іценка-Кушинга і гіпертензійної форми (дефіцит 11 β -гідроксилази, 17 α -гідроксилази) УДКНЗ

Критерії діагностики	Хвороба Іценка-Кушинга	Первинний гіперальдостеронізм	Дефект 11 β -гідроксилази	Дефект 17 α -гідроксилази
Виникнення симптомів хвороби	Переважає після пубертату	Переважає після пубертату	З народження або з пубертату	З народження або з пубертату
Ознаки гіперандрогенії	Помірні	Немає	Виражені	Немає, недотатня маскулінізація
Фізичний розвиток	Затриманий	Нормальний	Прискорений	Нормальний або затриманий
Статевий розвиток	Затриманий	Нормальний	Передчасний	Затриманий; ознаки первинного гіпогонадізму
Кістковий вік	Відстає	Співпадає з паспортним	Випереджає	Відстає
УЗД надниркових залоз	Двобічна гіперплазія	Пухлина або однібока гіперплазія (іноді – двобічна гіперплазія)	Двобічна гіперплазія	Двобічна гіперплазія
Калій крові	Знижений	Знижений	Знижений	Знижений
Натрій крові	Підвищений	Підвищений	Підвищений	Підвищений
Глюкоза крові	Діабетодна крива або порушення толерантності до вуглеводів	Норма	Часто: гіпоглікемія	Часто: гіпоглікемія
Кортизол крові	Підвищений	Норма	Знижений	Знижений
17 α -ОН-П крові	Значно підвищений	Норма	Знижений	Знижений
АКТГ крові	Підвищений	Норма (або нижня межа норми)	Підвищений	Підвищений
Тестостерон крові	Підвищений	Норма	Підвищений (загальний)	Знижений
ДЕАс крові	Підвищений	Норма	Підвищений	Знижений
АРП	Знижена	Знижена	Підвищена	Знижена
Альдостерон крові	Підвищений	Значно підвищений	Знижений	Підвищений
ЛГ, ФСГ крові	Низькі	Норма	Низькі	Підвищені
СТГ, ТТГ крові	Низькі	Норма	Норма	Норма
Екскреція 17-ОКС з сечею	Підвищена	Норма	Знижена	Знижена
Екскреція 11-ОКС з сечею	Помірно підвищена	Норма	Підвищена	Знижена
Добова екскреція 17-КС з сечею	Підвищена	Норма	Значно підвищена	Знижена (іноді – на нижній межі норми)
Дексаметазоновий тест	«малий» – негативний, «великий» – позитивний	Негативний (+ додаткові діагностичні тести)	«малий» – позитивний	«малий» – позитивний
Етіологічний чинник	Гіпоталамо-гіпофізарна пухлина (чи гіперплазія) або дисфункція	Пухлина (чи гіперплазія) клубочкового шару кори НЗ	Дефіцит 11 β -гідроксилази	Дефіцит 17 α -гідроксилази

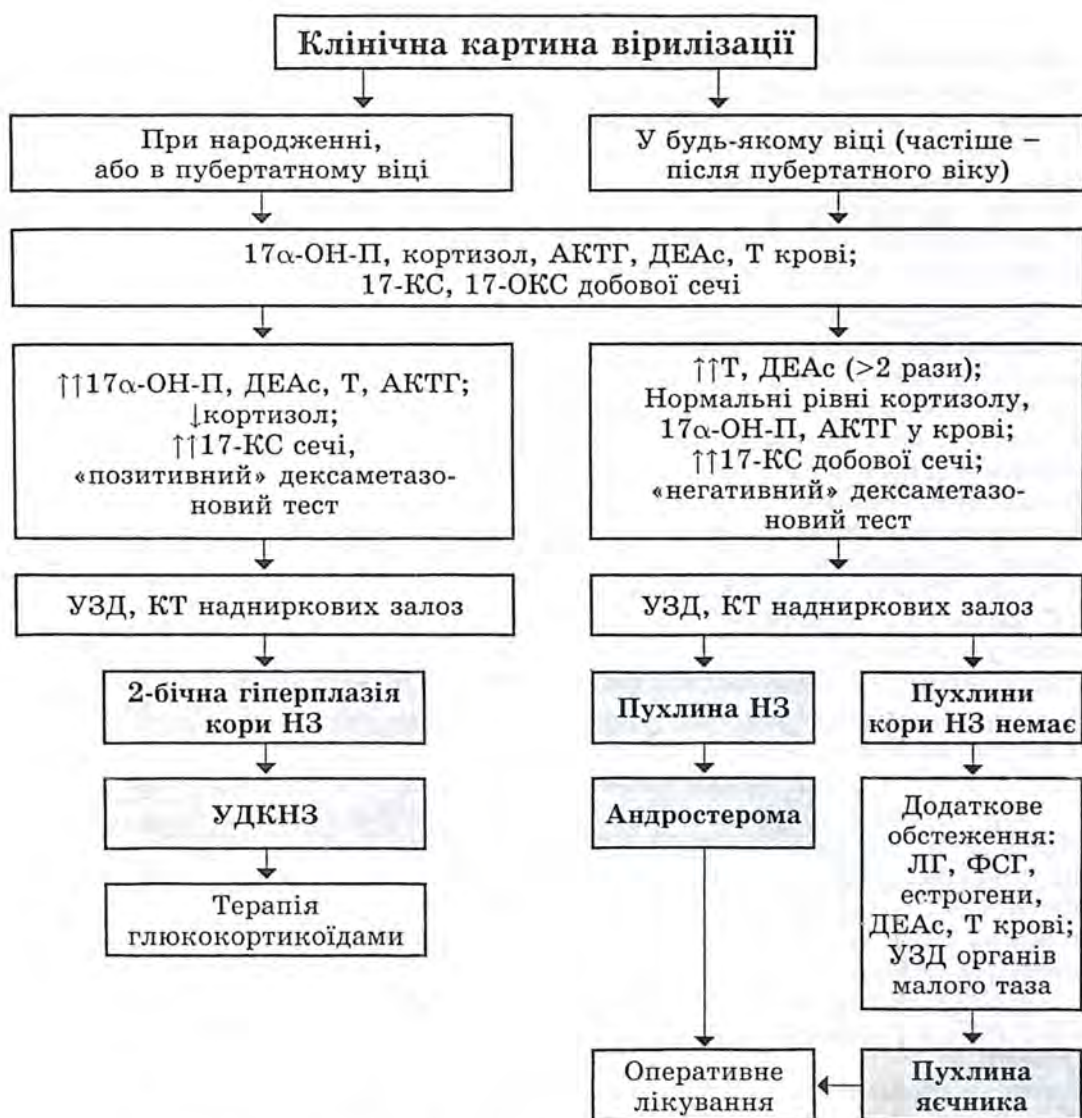


Схема. Алгоритм діагностики і диференційної діагностики УДКНЗ і андростероми.

Лікування

Метою лікування усіх нозологічних форм уроджених порушень адреналового стероїдогенезу є:

- ліквідація дефіциту стероїдів, секреція яких знижена у результаті ферментного дефекту;
- зниження рівня стероїдів, секреція яких підвищена у результаті ферментного дефекту;
- пригнічення надлишкової секреції АКТГ з використанням мінімально ефективних доз ГК;
- оптимізація фізичного розвитку і росту хворих;
- попередження розвитку і прогресування вірилізації геніталій;
- забезпечення нормального статевого дозрівання і фертильності;
- уникнення ускладнень при перебігу вагітності;
- попередження розвитку гострої недостатності НЗ (адреналової кризи).

Таблиця 7. Терапія різних форм УДКНЗ при дефекті 21-гідроксилази

Препарат, дози	Схема лікування	Контроль адекватності терапії
СІЛЬУТРАТНА ФОРМА		
Глюкокортикоїди: Гідрокортизон, 15-25 мг/м ² Кортизону ацетат, 25-35 мг/м ² Преднізолон, 4-7 мг/м ²	Ентерально: вранці (6.00-8.00 год) – 25-40 % добової дози, вдень (14.00-15.00) – 20-25 %, ввечері (21.00-23.00) – 40-50 %	Нормалізація клінічних проявів, 17 α -ОН-П, кортизолу і АКТГ крові (або добової екскреції 17-КС)
Мінералокортикоїди: 9-фторкортизон (флудрокортизон, «Кортинеф», «Флоринеф») <i>Дітям</i> до 1-року – 180-300 мкг/м ² 1-3 роки – 70-100 мкг/м ² 3-14 років – 50-60 мкг/м ² <i>Дорослим</i> – 25-40 мкг/м ² <i>Вагітним</i> – 300-400 мкг/добу (іноді – до 500 мкг/добу)	Ентерально: вранці, 1 раз на добу; при дозі більше 0,1 мг (100 мкг) – 2 рази на добу: вранці і ввечері (в 16.00-17.00)	Нормалізація клінічних проявів, концентрації електролітів у крові і АРП
ПРОСТА ВІРИЛЬНА (КЛАСИЧНА) ФОРМА		
Глюкокортикоїди: Гідрокортизон, 15-25 мг/м ² Кортизону ацетат, 25-35 мг/м ² Преднізолон, 4-7 мг/м ² (в стрес-ситуаціях і вагітним доза збільшується на 25-50 %, додається флудрокортизон у дозі 25-50 мкг/м ²)	Ентерально, двічі на добу: вранці – 25-40 % добової дози, ввечері (21.00-23.00) – 60-75 %; Або тричі на добу: вранці (6.00-8.00) – 25-40 %, вдень (14.00-15.00) – 20-25 %, ввечері (21.00-23.00) – 40-50 % (+ флудрокортизон вранці)	Нормалізація клінічних проявів, вмісту 17 α -ОН-П і АКТГ у крові (або добової екскреції 17-КС)
ПІЗНЯ (НЕКЛАСИЧНА) ФОРМА		
Глюкокортикоїди: Преднізолон, 0,5-1 мг/м ² Кортизону ацетат, 5-7 мг/м ² Дексаметазон, 0,1-0,15 мг/м ² (вагітним доза не змінюється) Нестероїдні антиандрогени: Флутамід, 125-250 мг/добу Спіронолактон, 150-200 мг/добу	На ніч (в 22.00-23.00) – 100 % дози, щоденно (іноді – через день)	Нормалізація клінічних проявів, рівнів 17 α -ОН-П, ДЕАс і Т у крові (або добової екскреції 17-КС)

Таблиця 8. Терапія гіпертензивної форми УДКНЗ (дефект 11 β -гідроксилази і 17 α -гідроксилази)

Препарат, дози	Схема лікування	Контроль адекватності терапії
Глюкокортикоїди:	Ентерально:	Нормалізація клінічних проявів (АТ!), електролітів, 17 α -ОН-П, АКТГ, кортизолу і АРП крові
<i>Дітям</i> Гідрокортизон, 10-15 мг/м ² Преднізолон, 4-5 мг/м ²	<i>Дітям</i> Вранці (6.00-8.00) – 30-50 % добової дози, ввечері (23.00) – 50-70 %	
<i>Дорослим</i> Дексаметазон, 0,25-0,35 мг/м ² Преднізолон, 2-4 мг/м ²	<i>Дорослим</i> Дексаметазон – ввечері (21.00-23.00), або пред- нізолон – вранці (6.00- 8.00) – 1/3 дози, ввечері (21.00- 23.00) – 2/3 дози	
<i>Вагітним</i> Преднізолон, 4-5 мг/м ² Дексаметазон*, 0,3-0,35 мг/м ²		

**Мінералокортикоїди –
протипоказані**

Примітка. * – Паралельно з патогенетичною терапією ГК застосовуються гіпотензивні препарати: селективні (еплеренон) і неселективні (спіронолактон) блокатори альдостеронових рецепторів, дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, адалат, амлодипін).

Базисно – внутрішньовенно крапельно гідрокортизон 4 мг/год;

Болюсно – внутрішньом'язово гідрокортизон 1-2 мг/кг 2-3 рази на добу (в 6.00, 14.00 і 22.00, або в 6.00 і 18.00).

Перед амбулаторною хірургічною маніпуляцією (видалення зуба тощо) за 15-30 хв необхідно внутрішньом'язово ввести 1-2 мг/кг гідрокортизону ацетату на тлі звичайної пероральної дози гормонів.

Лікування ліпоїдної гіперплазії НЗ і дефекту 3 β -гідроксистероїддегідрогенази передбачає призначення ГК і МК у замісних дозах, які при цьому не викликають пригнічення продукції АКТГ. Такі хворі з чоловічим каріотипом (46, XY) мають фемінну або майже фемінну будову ЗСО, тому їх необхідно виховувати в жіночій громадянській статі і в дитячому віці видалити яєчка. У пубертатному віці, за умови досягнення кісткового віку 12-13 років, цим хворим призначається замісна терапія жіночими статевими гормонами.

У випадках декомпенсації хвороби і розвитку гострої недостатності кори НЗ – термінова госпіталізація і проведення невідкладної допомоги за загальноприйнятим стандартом лікування адреналового кризу.

Покази до госпіталізації хворих на УДКНЗ:

- Декомпенсація хвороби
- Гостра недостатність НЗ (адреналовий криз)
- Інтеркурентні захворювання
- Проведення пластичного і будь-якого іншого хірургічного лікування

Профілактичні заходи:

- Запобігання супутнім захворюванням і стресовим ситуаціям
- Адекватна замісна гормонотерапія ГК і МК
- Пренатальна діагностика і лікування

Пренатальна діагностика УДКНЗ дозволяє уникнути або знизити до мінімуму ризик народження хворої дитини, а також розвиток тяжких ускладнень хвороби, і передбачає:

- Біопсію хоріону на 5-6 тижні гестації для визначення статі плода і типування генів гістосумісності HLA:
 - а) при мутації гена 21-гідроксилази за наявності простої класичної вірильної форми (A3B14, B35, DR1, DR7);
 - б) при мутації гена 21-гідроксилази за наявності сільутратної форми (A3B47, Bw47);
 - в) при мутації генів 21-гідроксилази та інших ферментів стероїдогенезу в корі НЗ (CYP21B, CYP11B1, CYP17, C4A, C4B).
- Визначення концентрації 17 α -ОН-П у крові вагітної і в амніотичній рідині.

Пренатальна терапія ускладнень УДКНЗ здійснюється дексаметазоном або преднізолоном, але обов'язково треба мати на увазі негативну і побічну дію ГК на плід (особливо необхідний раціональний підхід до призначення дексаметазону).

Література

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. М.: Медицина, 2002. 752 с.
2. Берман Р. Е. Педиатрия. М.: Медицина, 1989. 567 с.
3. Блунк В. Детская эндокринология. М.: Медицина, 1981. 304 с.
4. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебн. пособие. 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. Н. П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 528 с.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко (ред.). М.: Литтерра, 2006, 49-55.
6. Шехтман М. М., Варламова Т. М., Бурдули Г. М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных. М.: Триада-Х, 2001. 128 с.
7. Allen W. Root neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency congenitala hyperplasia – the role of CYP21 analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 84, 1503-1514.
8. Charmandari E. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 86, 603-614.
9. Merke D. P., Keil M., Jones J. V. et al. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85, 1114-1120.
10. Songya Pang. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency // Endocrinol. Metabol. Clin. 2001, 30, N 1, 245-258.

ЕНДОКРИННІ ПУХЛИНИ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

П. М. Боднар, П. М. Фомін, Є. М. Шепетько

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
м. Київ, 01601, Україна

Багатогранна роль гормонів органів і систем, що мають ендокринні функції, але ніколи не входили у класичне поняття «залози внутрішньої секреції», є сьогодні доведеним фактом. Відомо, що ще у XVIII ст. французький дослідник Теофіл де Борде висунув гіпотезу, що кожний орган виділяє «специфічні речовини», які підтримують здоров'я. Становлення ендокринології пов'язане з експериментальними дослідженнями та описанням окремих захворювань ендокринних залоз. Серед експериментальних робіт, які відкрили ендокринні (гормональні) функції, були праці А. Бертольда (1849), Ч. Броун-Секара (1889), А. В. Репрева (1891) та інших авторів. В цей же час описана клініка тиротоксикозу (Р. Грейвс, 1835; К. Базедов, 1840), хронічної недостатності надниркових залоз (Аддісон, 1849), мікседеми (В. Гулл, 1873).

В 1919 році за ініціативою академіка В. Я. Данилевського організовано Органотерапевтичний інститут у м. Харкові, який зробив суттєвий внесок у розробку органопрепаратів, лікарських засобів для лікування ендокринних захворювань та їх ускладнень.

В лабораторії ендокринних функцій Інституту фізіології АН УРСР під керівництвом академіка В. П. Комісаренка з надниркових залоз було виділено біологічно активний препарат кортікостерон, що мав тонізуючий вплив на серцево-судинну систему, був ефективним гіпертензивним засобом при лікуванні шоківих станів. В. П. Комісаренко виділив із тканин селезінки великої рогатої худоби безбілковий гормональний препарат спленін, який справляв сильну біологічну і детоксикаційну дію на організм людини (1945). Ці дослідження були детально описані В. П. Комісаренком у відповідних монографіях.

Метою даної лекції є інформація для ендокринологів-практиків про значне розширення поняття «залози внутрішньої секреції», зокрема, гормонально активні пухлини органів травлення. У підготовці лекції взяли участь співробітники кафедри ендокринології (проф. П. М. Боднар) і хірургії № 3 (член-кор. АМН України, проф. П. Д. Фомін, проф. Є. М. Шепетько) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

Сьогодні доведено, що ендокринна частина підшлункової залози функціонує в тісному фізіологічному зв'язку з поодинокими гормонпродуруючими ендокринними клітинами травного каналу. Цей функціональний зв'язок створює по суті єдину гастроентеропанкреатичну ендокринну систему. Ендокринна частина підшлункової залози та ендокриноцити кишечника є найбільшою «ендокринною залозою» людини. Враховуючи єдине ембріональне походження, біохімічні і гістохімічні властивості, їх часто об'єднують в АПУД-систему (amine precursor uptake and decarboxylation, APUD). Гастроентеропанкреатична ендокринна система виробляє понад 20 різних гормонів.

Гормони підшлункової залози і кишечника

Амілін	Панкреатичний поліпептид
Апелін	Пептид, що активує гіпофізарну
Вазоактивний інтестинальний пептид	аденілатциклазу
Галанін	Пептид YУ
Гастрально-поліпептидний інгібітор	Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну
Гастрин	Секретин
Гастрин-релізінг пептид	Соматостатин
Глюкагоноподібний пептид	Тахікініни
Грелін	Тиротропін-релізінг гормон
Мотилін	Холецистокінін
Нейропептид Y	Хромограніни
Нейротензин	Секретограніни
	Опіюїдні пептиди

Амілін (Amylin) продукується в острівцях підшлункової залози, ендокринних клітинах шлунку і проксимальній частині тонкого кишечника. Він гальмує спорожнення шлунку, секрецію глюкагону. Синтетичний аналог аміліну – прамлінтид використовується для лікування цукрового діабету.

Апелін (Apeлин) – пептид, виділений з екстракту шлунку. Його рецептори виявлені в легенях, серці, молочній залозі та ЦНС. Він виконує функцію розширення судин.

Вазоактивний інтестинальний пептид (Vasoactive intestinal peptide, VIP) синтезується в нервовій системі, проявляє широкий релаксуючий ефект на судини, гладенькі м'язи органів травлення, активує виділення (екзоцитоз) інсуліну і глюкагону, знижує легеневу гіпертензію.

Галанін (Galanin) – нейропептид отриманий з кишок свиней. Його виявляють в центральній і периферичній нервовій системі, гіпофізі, нервових стовбурах кишок, підшлунковій залозі, щитоподібній і надниркових залозах. Галанін регулює засвоєння їжі, активує пізнавальну здатність, модулює функцію нейроендокринної системи в гіпофізі, підшлунковій залозі і кишечнику. Також він гальмує функцію глюкагоноподібного пептиду-1, зовнішньосекреторну діяльність підшлункової залози. Гормон галанін продукується багатьма пухлинними клітинами органів травлення.

Гастрально-поліпептидний інгібітор (глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, ГІП) секретується ентероендокринними клітинами дванадцятипалої і порожньої кишок. ГІП інгібує секрецію і спорожнення шлунку, стимулює глюкозозалежну секрецію інсуліну.

Гастрин (Gastrin) продукується G-клітинами шлунку і дванадцятипалої кишки. Також його виявляють у центральній і периферичній нервовій системі, гіпофізі, надниркових і статевих залозах, органах дихання, пухлинах. Похідні гастрину відіграють важливу роль у рості і розвитку гастроінтестинального тракту. Гастрин активує проліферацію раку ободової кишки. Антисироватка до гастрину використовується для лікування раку кишок.

Гастрин-релізінг пептид (ГРП, gastrin-releasing peptide, GRP) і подібні пептиди були виділені зі шкіри жаби і є своєрідною родиною пептидів-бомбезинів. Їх виявляють у нервах, легенях, репродуктивних органах. Бомбезин і ГРП стимулюють скорочення гладеньких м'язів шлунку, кишок, жовчного міхура, а також активують ріст пухлин.

Глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1, Glucagon-like peptide-1, GLP-1), глюкагоноподібний пептид-2 (ГПП-2, Glucagon-like peptide-2, GLP-2) синтезуються в L-клітинах, спеціальних ділянках мозку, гіпоталамусі. ГПП-1 активує глюкозоопосередковану секрецію інсуліну, гальмує секрецію глюкагону, спорожнення шлунку, апоптоз β -клітин. ГПП-2 синтезується в ентоероендокринних клітинах; гальмує перистальтику шлунку і стимулюючу дію їжі на секрецію шлункової кислоти, має трофічний ефект на клітини кишечника.

Грелін (Ghrelin) – пептид виділений зі шлунку; стимулює функцію соматотропіну, регулює апетит, чутливість до інсуліну, глюкогенез в печінці, глюкозоіндуковану секрецію інсуліну, має вазодилатаційну дію, гальмує прозапальну відповідь ендотеліальних клітин.

Мотилін (Motilin) – пептид виділений з кишечника свині, синтезується в ентоероендокринних M-клітинах дванадцятипалої і порожньої кишок. Він активує скорочення шлунку, жовчного міхура, секрецію шлункових і панкреатичних ферментів, гальмує спорожнення шлунку.

Нейропептид Y (Neuropeptide Y, NPY) синтезується в центральній і периферичній нервовій системі. Фракція NPY, синтезована в острівцях підшлункової залози, гальмує глюкозозалежну секрецію інсуліну. Його продукція збільшується при ендокринних пухлинах підшлункової залози, карциноїді, феохромоцитомі. Він гальмує перистальтику шлунку і кишечника, проявляє судинозвужуючу дію.

Нейротензин (Neurotensin, NT) синтезується в гіпоталамусі биків, в центральній і периферичній нервовій системі, серці, надниркових залозах, підшлунковій залозі, органах дихання. Нейротензин гальмує секрецію кислоти шлунку та екзокринних ферментів підшлункової залози, стимулює перистальтику товстої кишки.

Панкреатичний поліпептид (Pancreatic polypeptide) підвищує секрецію і перистальтику шлунку, гальмує секрецію підшлункової залози, спорожнення шлунку і засвоєння їжі.

Пептид, що активує гіпофізарну аденілатциклазу (Pituitary adenilate cyclase-activating peptide, PACAP), виявляють по всьому шлунково-кишковому тракту (ШКТ). Пептид регулює центральну вентиляцію, проявляє вазодилатаційний ефект на судини легень.

Пептид YY (Peptide YY, PYY) продукується в α -клітинах підшлункової залози, ентоероендокринних клітинах травного каналу; гальмує секрецію, перистальтику і спорожнення шлунку, кишечника.

Пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) входить до великої групи нейропептидів. Він локалізується в ентоероендокринних клітинах прямої кишки, нейронах тонкої кишки; стимулює продукцію оксиду азоту, гальмує секрецію шлунку та екзокринної частини підшлункової залози, активує дію соматостатину.

Секретин (Secretin) синтезується в мозку і ШКТ; стимулює секрецію підшлункової залози, жовчного міхура, гальмує функціонування сфінктерів стравоходу, спорожнення шлунку, секрецію шлункової кислоти. Рекомендується для лікування аутизму.

Соматостатин (Somatostatin) виділений з гіпоталамусу, також він синтезується в кишечнику і підшлунковій залозі; гальмує секрецію соматотропіну і тиротропіну в гіпофізі, інсуліну, глюкагону, панкреатичного поліпептиду –

в підшлунковій залозі. Аналоги соматостатину використовуються для лікування акромегалії, нейроендокринних пухлин.

Тахікініни (Tachykinins) синтезуються в нервовій системі, кишечнику, органах дихання, шкірі, уrogenітальному тракті; регулюють тонус судин, скорочення гладеньких м'язів кишечника, перистальтику.

Тиротропін-релізінг гормон (Thyrotropin-releasing hormone, TRH) синтезується в гіпоталамусі, органах травлення (шлунку, кишечнику, підшлунковій залозі); стимулює гіперфункцію підшлункової залози, гальмує дію амілази, перистальтику шлунку, жовчного міхура, синтез холестерину в тонкій кишці.

Холецистокінін (Cholecystokinin, CCK) стимулює скорочення жовчного міхура, продукується L-клітинами дванадцятипалої і порожньої кишок. Секреція холецистокініну активується при ковтанні їжі. Гормон CCK сприяє всмоктуванню продуктів харчування і нівелює відчуття голоду.

Змішані ендокринні пептиди кишок (Miscellaneous gut endocrine peptides) – хромограніни і секретограніни є секреторними пептидами ендокринних клітин. Зокрема, хромогранін А секретується деякими нейроендокринними клітинами, гастриномами, феохромоцитомами.

Опіюїдні пептиди (нейромедіни) регулюють перистальтику кишок, гальмують секрецію шлунку. Гормони гуанілін і урогуанілін стимулюють секрецію води, бікарбонатів, хлоридів в кишечнику і нирках.

ВООЗ (2000) виділяє п'ять категорій інтестинальних нейроендокринних пухлин: високодиференційовані ендокринні пухлини, високодиференційовані карциноми, низькодиференційовані карциноми, змішані ендокринні та екзокринні пухлини, пухлиноподібні ураження.

Класифікація інтестинальних нейроендокринних пухлин

1. Високодиференційовані ендокринні пухлини

- Функціонуюча або нефункціонуюча
- Включають слизові оболонки
- Не судинноінвазивні
- Діаметр менше 1 або 2 см
- Низький індекс проліферації (2 %)
- Серотонін-продукуюча пухлина

2. Високодиференційована ендокринна карцинома

- Функціонуюча або нефункціонуюча
- Розмір більше 2 см
- Інвазивний ріст
- Метастази
- Індекс проліферації 2-15 %
- Серотонін-продукуюча карцинома (карциноїд)

3. Низькодиференційована карцинома

- Великі та інвазивні пухлини
- Індекс проліферації більше 15 %

4. Змішані ендокринні і екзокринні пухлини

5. Пухлиноподібні ураження

Нейроендокринні пухлини органів травлення (карциноїди) поділяються на дві групи: пухлини підшлункової залози (інсулінома, гастринома, глюкагонома, соматостатинома, віпома) і пухлини травного тракту. Клінічна характеристика їх надається у табл. 1.

Таблиця 1. Характеристика основних нейроендокринних пухлин підшлункової залози і травного каналу

Локалізація	Продукція гормонів	Пухлини, синдроми
Підшлункова залоза		
β-клітини	Інсулін	Інсулінома (70 % нейроендокринних пухлин підшлункової залози)
α-клітини	Глюкагон	Глюкагонома
δ-клітини	Соматостатин	Соматостатинома
G-клітини	Гастрин	Гастронома (20 % нейроендокринних пухлин підшлункової залози), синдром Золлінгера-Еллісона
VІІІ-клітини	Вазоактивний інтестинальний пептид	Віпома
Шлунок		
	Гастрин	Синдром Золлінгера-Еллісона
	Соматостатин	МЕН*-2
	Адренкортикотропний гормон (АКТГ)	Хвороба Іценка-Кушинга
Тонка кишка		
	Серотонін, тахікініни	Карциноїд (також шлунок і кишечник)
	Гастрин	Синдром Золлінгера-Еллісона, МЕН-2
	Соматостатин	МЕН-2
	АКТГ	Хвороба Іценка-Кушинга

Примітка: * МЕН – множинна ендокринна неоплазія.

Карциноїди

Зазвичай до карциноїдів зараховують всі ендокринні пухлини підшлункової залози і травного тракту. Вірніше, під поняттям карциноїд розуміють пухлину, що викликає карциноїдний синдром. Карциноїди класифікують за ембріогенезом відносно відділів кишкової трубки: верхньої, середньої і кінцевої частини – foregut, midgut, hindgut. До foregut нейроендокринних пухлин відносять пухлини стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, жовчного міхура і легень. До midgut – пухлини тонкого і товстого кишечника, апендикса, печінки, яєчників і яєчок. До hindgut належать пухлини прямої кишки. Кожна група має свої особливості. Для пухлин foregut характерним є незначне збільшення вмісту серотоніну, гістаміну. Ця група має значну схильність до метастазів. Пухлини midgut мало продукують гормони, але секреція серотоніну є значною, що забезпечує високу частоту карциноїдного синдрому. При локалізації пухлин у дистальному відділі кишечника (hindgut) карциноїдний синдром майже не зустрічається, але висока частота метастазування зберігається.

Карциноїдні пухлини переважно локалізуються в бронхах, легенях, трахеї (27,9 %), клубовій (14,9 %) і прямій кишці (13,6 %). Частіше метастазують карциноїдні пухлини підшлункової залози, тонкої кишки, червоподібного відростка, печінки, яєчника. Загальна характеристика карциноїдних пухлин наведена у табл. 2.

Клінічними проявами карциноїдного синдрому є приливи (90 %), діарея (70 %), болі в животі (40 %), телеангіектазії (25 %). Вазомоторні прояви карциноїдного синдрому, такі як яскраво-червоні приливи до обличчя, часто провокуються фізичним навантаженням, алкоголем.

Атиповий синдром зустрічається в 5 % випадків і характеризується приливами, головним болем, слезоточивістю, бронхоспазмом. Хворі скаржаться

Таблиця 2. Клініко-біохімічна характеристика карциноїдних пухлин

Уражені органи	Гормони, які продукує пухлина	Клінічні прояви
Тимус	Кортикотропін-релізінг гормон, АКТГ Соматотропін-релізінг гормон	Хвороба Іценка-Кушинга Акромегалія
Легені	Кортикотропін-релізінг гормон, АКТГ Соматотропін-релізінг гормон Серотонін	Хвороба Іценка-Кушинга Акромегалія Карциноїдний синдром
Шлунок	Гістамін, гастрин	Синдром Золлінгера-Еллісона
Дванадцятипала кишка	Гастрин Соматостатин	Синдром Золлінгера-Еллісона Соматостатинома
Підшлункова залоза	АКТГ Соматотропін-релізінг гормон Паратироїдний гормон	Хвороба Іценка-Кушинга Акромегалія Гіперкальціємія
Порожня кишка	Серотонін, кініни	Карциноїд
Червоподібний відросток	Серотонін	Гормонально неактивна пухлина
Товста кишка	Панкреатичний поліпептид, хоріонічний гонадотропін	Гормонально неактивна пухлина
Пряма кишка	Соматостатин	Гормонально неактивна пухлина

на відчуття жару, сльозоточивість, пітливість, свербіж. Шкіра при цьому набуває пурпурово-фіолетового кольору з чисельними телеангіектазіями.

Для карциноїдних пухлин характерні кардіологічні порушення, зумовлені фіброзом серця, дефектами тристулкового клапана, розвитком правощлуночкової недостатності.

Важким ускладненням карциноїду є карциноїдна криза. Вона зумовлена викидом у кров значної кількості біологічно активних речовин.

Діагноз карциноїдних пухлин базується на їх клінічних проявах і результатах складних біохімічних, інструментальних і гістологічних методів дослідження. У хворих з карциноїдом визначають вміст у крові серотоніну (5-окситриптофану) чи екскрецію з сечею одного з основних його метаболітів – 5-гідроксиіндолоцтової кислоти, виділення якої у таких пацієнтів збільшується до 100-3000 мкмоль/добу. Для візуалізації пухлини використовують ендоскопію, рентгенографію з барієм, УЗД, КТ, МРТ, ангіографію, позитрон-емісійну томографію. Практика підтверджує, що діагностика у таких хворих буває дуже складною і вони госпіталізуються з іншими діагнозами. Наводимо типові клінічні спостереження П. Д. Фоміна і Є. М. Шепетько.

1. Хворий Ж., 76 р., звернувся самостійно в приймальне відділення зі скаргами на ниючий біль у животі, нудоту, затримку випорожнень протягом останніх 4 днів. Упродовж декількох останніх років за медичною допомогою не звертався, не обстежувався. Відмічав схуднення на 10-12 кг. Обстеження у клініці при оглядовій рентгенографії у пацієнта виявило тонкокишкові рівні (чаші Клойбера), позитивний симптом плескоту. Клінічно і рентгенологічно встановлено діагноз: Гостра кишкова непрохідність. Показане екстрене оперативне лікування.

18.01.2003. Операція: верхньосередина лапаротомія. При ревізії виявлено пухлину тонкої кишки з повним перекриттям просвіту. Пухлина кам'я-

нистої щільності, розміром 6×5 см, горбиста, білястого кольору. Множинні збільшені лімфовузли в брижі. У правій і лівій частці печінки метастази (МТС) до 1,5 см, по очеревині – дрібні просоподібні метастази. Накладено обхідний ентеро-ентероанастомоз. В післяопераційному періоді проводилась інфузійна антимікробна, антикоагулянтна терапія. У задовільному стані виписаний з клінічним діагнозом: злоякісний карциноїд тонкої кишки, $T_4N_2M_1$, МТС в печінку, 4 стадія, 4 клінічна група.

Патогістологічні дослідження

№447-50: Злоякісний карциноїд тонкої кишки.

№451-53: В тканині лімфатичного вузла невеликий крайовий метастаз злоякісного карциноїда.

№457-57: В тканині печінки – метастаз карциноїда.

2. Хвора К., 18 р., доставлена в клініку 04.06.2004 з діагнозом: гострий апендицит. Скарги на ниючий біль в правій нижній ділянці живота. Захворіла минулого вечора, тоді з'явився біль в надпупкової ділянці живота. Раніше пацієнтка в медичних закладах не обстежувалась. Клінічно у хворої – гострий апендицит. Показане оперативне лікування. 04.06.2004. Операція: апендектомія. Розрізом Волковича-Д'яконова в рану виведено купол сліпої кишки з червоподібним відростком, останній до 8 см довжиною, потовщений, вкритий фібрином. Апендектомія.

Клінічний діагноз: гострий флегмонозний апендицит.

Післяопераційний період без ускладнень, на 8 добу виписана.

Патогістологічне дослідження

№6048-51: Карциноїд червоподібного відростка.

Лікування карциноїдних пухлин має враховувати факт гіперпродукції серотоніну. В нормі, близько 1 % триптофану переходить в серотонін, а у хворих з карциноїдними пухлинами – близько 60 %. В якості симптоматичної терапії хворим призначають сечогінні, інгібітори АПФ, антидіарейні засоби (діфеноксилат), преднізолон, інгібітори синтезу серотоніну (ципроген-тадін).

Методом вибору в терапії карциноїдних пухлин є аналоги соматостатину (октреотид, ланреотид), які блокують біосинтез серотоніну, знижують екскрецію 5-гідроксиіндолілоцтової кислоти. Інгібітором синтезу серотоніну є також інтерферони. У зв'язку зі злоякісним характером пухлин, схильністю до метастазування показане хірургічне втручання. Воно вимагає від хірурга великої відповідальності і кваліфікації. П'ятирічне післяопераційне виживання наближається до 65 %.

В якості паліативної терапії за наявності значних метастазів показане радіологічне лікування.

Гастронома

Гастронома (синдром Золлінгера-Еллісона) – гастринпродукуюча пухлина, яка проявляється вираженою гіперсекрецією соляної кислоти в шлунку, наявністю рецидивуючих пептичних виразок.

Гастрономи – переважно злоякісні метастазуючі пухлини – розташовані в підшлунковій залозі (80 %), дванадцятипалій кишці (15 %) та екстраінтестинально (5 %). В 75 % випадків гастронома проявляється як солітарна аденома і в 25 % асоціюється з синдромом МЕН-1. Основою патогенезу гастрономи є гіпергастринемія, що викликає трофічні порушення слизової оболонки шлунку, дванадцятипалої і тонкої кишки. У 93 % хворих виявляються пептичні виразки травного каналу, а в 36 % – вони є множинними.

Найважливішою ознакою гастриному є наявність пептичних виразок в травному каналі.

Клінічні прояви гастриному такі:

- Множинні пептичні виразки, рефрактерні до стандартної терапії
- Виразки схильні до ускладнень: пенетрацій, геморагій, пілоростенозу
- Малабсорбція і діарея
- Сімейний анамнез ендокринних захворювань, в т.ч. МЕН-1

Діагноз гастриному ставиться з урахуванням клініки, значного збільшення вмісту гастрину у крові – до 1000 пг/мл (норма – 30-90 пг/мл). При рН шлункового соку понад 2,5 діагноз гастриному виключається. Для підтвердження складності діагнозу гастриному наводимо виписку з історії хвороби (спостереження П. Д. Фоміна, Є. М. Шепетька).

Хвора М., 37 р., поступила в клініку 22.07.2002 з приводу виразки 12-палої кишки. Виразковий анамнез з 1995 р., багаторазово лікувалась в гастроентерологічному відділенні. З березня 2002 р. постійно відчуває біль у верхній частині живота, який з липня став інтенсивним і не проходив, незважаючи на застосування H₂-блокаторів. При фіброгастродуоденоскопії виявлена виразка (1,0 см), стенозуюча цибулину дванадцятипалої кишки (ДПК). Радіоімунологічний аналіз гастрину у сироватці крові встановив високий його рівень – 628 пг/мл (норма – 30-90 пг/мл). КТ не виявила з вірогідністю наявність аденоми в підшлунковій залозі. Однак враховуючи перебіг захворювання, високий рівень гастрину в крові, виникла підозра на синдром Золлінгера-Еліссона.

23.07.2002. Операція: гемігастректомія з приводу стенозуючої пенетруючої виразки ДПК з виразковим кратером 3-2,5 см, з інфільтратом 3-4 см та вилущування гастриному підшлункової залози на межі тіла і хвоста, розмірами 1,9-1,5 см, під капсулою в товщі паренхіми. Вилущена пухлина являє собою шароподібне утворення в тонкій капсулі, однорідне, жовтуватого кольору, з червонуватим відтінком. В післяопераційному періоді проводилась інфузійна, антимікробна, антикоагулянтна терапія. Післяопераційний період – без ускладнень.

Патогістологічні дослідження

№-8170-79: Хронічна кальозна пенетруюча в зв'язки виразка ДПК з ознаками кровотечі та ерозивно-геморагічного дуоденіту. В одній із ділянок виразки в підслизовому шарі ДПК виявлено мікроскопічні ділянки острівців тканини підшлункової залози, збудованих за типом аденоми (карциноїда) з інфільтрацією фіброзної тканини. За умови ізольованого росту аденоми підшлункової залози (див. гістол. дослідж. №8180-84) дану ділянку можна розцінити як пухлину, що розвивається із гамартоми підшлункової залози. В дванадцятипалій кишці МТС не виявлено.

№8180-84: Інкапсульована аденома острівцевої тканини підшлункової залози: паренхіматозна тканина (гастринома, враховуючи клінічні дані) поліморфної будови з ділянками інфільтрації капсули і судин, що може свідчити про її злоякісний потенціал (малігнізація).

№8185-94: Хронічна пілородуоденальна виразка, гострі ерозії з ознаками кровотечі (морфологічний еквівалент синдрому Золлінгера-Еліссона).

Після операції вміст гастрину у сироватці крові становив: 11.09.2002 – 152 пг/мл, 24.04.2003 – 151 пг/мл, 16.08.2006 – 228 пг/мл.

Обстеження у січні 2005 р.: фіброгастродуоденоскопія – ерозивний єюніт, рН-метрія: рН – 3,0-6,3. Показники гемограми і біохімічні аналізи – в

межах норми. Виявлено остеопороз кісток таза і правої плечової кістки, а при подальшому обстеженні виявлено аденому прищитоподібних залоз. Кальцій сироватки крові дорівнював 3,24 ммоль/л, гастрин сироватки – 178 пг/мл (норма – 13-115 пг/мл), паратгормон – 350,8 пг/мл (норма – 8,3-68 пг/мл). 14.02.2008 р. виконано субтотальну паратироїдектомію, після якої гастрин сироватки знизився до 37,5 пг/мл, паратгормон становив 258,1 пг/мл, а кальцій нормалізувався – 2,28 ммоль/л. Обстеження у листопаді 2008 р.: гастрин сироватки – 35,6 пг/мл, кальцій сироватки – 2,26 ммоль/л, паратгормон – 172,3 пг/мл. Почуває себе добре, скарг не має.

Особливості цього випадку синдрому Золлінгера-Еллісона полягають в тому, що поряд з наявністю ульцерогенної гастрини мала місце дифузна G-клітинна гіперплазія в стінці ДПК з розвитком аденоми прищитоподібних залоз, остеопорозу і гіперкальціємії (синдром Вермера) (МЕН-1). Оперативні втручання призвели до одужання хворої.

Лікування гастрини – хірургічне. Іноді, під час оперативного втручання і в післяопераційний період, призначають інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол, нексіум) для антисекреторного ефекту.

Віпома

Віпома (синдром Вернера-Моррісона, панкреатична холера) характеризується рефрактерною водяною діареєю, гіпокальціємією, ахлоргідрією. У 90 % хворих з віпомою виявляють панкреатичну ендокринну пухлину, яка продукує вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП) і простагландини. Іноді пухлина локалізується поза підшлунковою залозою – у симпатичних вузлах, мозковому шарі надниркових залоз. Вона може бути самостійною або входити до складу синдрому множинної ендокринної неоплазії (МЕН-1).

Клінічна картина віпоми характеризується переривчастою важкою водяною діареєю з втратою значної кількості калію, бікарбонатів, хлоридів. Внаслідок чого розвивається гіпокаліємія, метаболічний ацидоз, дегідратація, гіпотонія, гіпохлорідрія або ахлоргідрія, порушується толерантність до глюкози. У деяких хворих з'являються шкірні прояви у вигляді еритроматозу.

Діагноз віпоми виставляється завдяки переривчастому характеру симптомів, значному збільшенню рівня ВІП натще (понад 200 пг/мл), пептиду гістидинметіоніну (ПГМ), панкреатичного поліпептиду (ПП), нейротензину (НТ), простагландинів. Суттєве значення має візуалізація віпоми за допомогою ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії, радіологічного сканування.

Лікування передбачає регідратацію рідиною та електролітами, призначення аналогів соматостатину в передопераційний період для зниження рівня ВІП і гальмування секреції кишечника. Провідну роль відіграє оперативне втручання. У 60 % віпома є доброякісною пухлиною. При злоякісному характері пухлини виявляють метастази у печінку, регіонарні лімфовузли, шлунок і нирки. При неоперабельних випадках показане застосування стрептозотозину.

Глюкагонома

Глюкагонома – нейроендокринна пухлина підшлункової залози. У 80 % вона буває спорадичною, а в решті випадків поєднується з синдромом МЕН-1. У переважній більшості (близько 75 %) глюкагонома є злоякісною.

Клініка глюкагономи проявляється втратою маси тіла хворих, болем в черевній порожнині, мігруючою еритемою шкіри, цукровим діабетом, стома-

титом, глоситом, запаленням губ (хейліт), дистрофією нігтів, нейропсихічними симптомами (депресією, психозом), алопецією, анемією.

Діагноз глюкагономи підтверджується високим рівнем глюкагону (норма 0-50 нмоль/л), панкреатичного поліпептиду, порушеною толерантністю до глюкози. У понад 50 % випадків діагноз глюкагономи виставляється за наявності метастазів і розміру пухлини понад 3 см в діаметрі. Візуалізація пухлини досягається трансабдомінальним ультразвуковим дослідженням, комп'ютерною томографією. Лікування глюкагономи хірургічне, достатньо перспективним є застосування аналогів соматостатину тривалої дії. Паліативна хіміотерапія у 50 % випадків дає зворотний розвиток пухлини.

Соматостатинома

Соматостатинома є рідкісною нейроендокринною пухлиною з локалізацією у підшлунковій залозі або в дванадцятипалій кишці. Соматостатинома з локалізацією у підшлунковій залозі часто буває спорадичною або входить до МЕН-1, локалізується переважно в головці органа. Соматостатиноми з локалізацією в дванадцятипалій кишці часто поєднуються з нейрофіброматозом або феохромацитомою.

Клінічними проявами соматостатиноми є порушена толерантність до глюкози або цукровий діабет (95 %), жовчокам'яна хвороба (68 %), діарея і стеаторея, втрата маси тіла (25 %), анемія (15 %) і гіпохлорідрія. Для соматостатиноми кишкового походження властиві обструктивні явища і біль в черевній порожнині.

Діагноз соматостатиноми за наявності клінічних проявів підтверджується високим рівнем соматостатину (норма – 0-15 пмоль/л), інших нейропептидів, кортикотропіну і кальцитоніну. Для візуалізації пухлини використовується трансабдомінальна ультрасонографія з чутливістю методу до 30-61 %, ендоскопічна ультрасонографія (80 %), внутрішньоопераційна ультрасонографія (90 %), комп'ютерна томографія (42-78 %), магнітно-резонансна томографія (20-100 %), панкреатична артеріографії (29-90 %).

Лікування соматостатиноми хірургічне. При рецидивах захворювання або наявності метастазів показана хіміотерапія (стрептозотин, декарбазін).

Література

1. Ендокринологія: Підручник / За ред. проф. П. М. Боднара. Вінниця: Нова книга, 2010. 460 с.
2. Комісаренко В. П. Життєвий і творчий шлях / За ред. М. Д. Тронька. К.: Авіцена, 2007. 144 с.
3. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed./ H. M. Kronenberg et al. (eds.). Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2008. 1936 p.