

*Академія медичних наук України
Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка
Academy of Medical Sciences of Ukraine
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism*

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ENDOKRYNOLOGIA

2006

Том 11, №1
Volume 11, No.1

Журнал заснований у 1996 р.

Founded in 1996

Київ
Kyiv

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М.Д. (головний редактор), БЕЗВЕРХА Т.П. (відповідальний секретар), ГОРБАНЬ Є.М., ЕПШТЕЙН О.В., ЄФІМОВ А.С. (заступник головного редактора з клінічної ендокринології), КАРАЧЕНЦЕВ Ю.І., КОРПАЧОВ В.В., КРАВЧЕНКО В.І., МАРКОВ В.В., МИКОША О.С. (заступник головного редактора з експериментальної ендокринології), ОЛІЙНИК В.А., ПОЛТОРАК В.В., РЕЗНІКОВ О.Г., РИБАКОВ С.Й., ТОМАШЕВСЬКИЙ Я.І.

Редакційна рада:

БЕЛІНСЬКИЙ В.П. (Запоріжжя), БОДНАР П.М. (Київ), БОЦЮРКО В.І. (Івано-Франківськ), ВЕНДЗИЛОВИЧ Ю.М. (Львів), ВОЙНІЛОВИЧ В.О. (Чернігів), ГОЛОВАЧ А.П. (Полтава), КОМІСАРЕНКО І.В. (Київ), ПАВЛОВСЬКИЙ М.П. (Львів), ПАВЛЮК П.М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К.Ф. (Сімферополь), ТУРЧИН І.С. (Київ)

Адреса редакції:

04114 Київ, вул. Вишгородська, 69,
Інститут ендокринології та обміну речовин
ім.В.П.Комісаренка,
тел.: (044) 430-36-94, 431-02-64
факс: (044) 430-36-94

Address of the Editorial Board:

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Vyshgorodska Str., 69,
Kyiv 04114, Ukraine
Tel.: +380 44 430 36 94, +380 4
Fax: +380 44 430 36 94

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 № 5223 від 20.06.2001

Здано до набору 10.04.2006. Підп. до друку 29.05.2006. Формат 70 x 108/16.
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 12,4. Наклад 280 прим.

Оригінал-макет: Андрій Бойко; Фірма «Ессе», 03142 Київ, пр-т Акад. Вернадського, 34/1

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

Підсумки, досягнення, перспективи (до 40-річчя Інституту ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України) <i>М.Д. Тронько</i>	4
Современное представление о скрининге диабетической ретинопатии (оценка состояния и собственный взгляд на проблему) <i>Ю.В. Цисельский</i>	12
Функціональний стан слухового аналізатора у хворих на цукровий діабет <i>Н.М. Жердьова, Б.М. Маньковський</i>	24
Вміст гомоцистеїну у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу і його взаємозв'язок із клініко-метаболическими показниками <i>Н.О.Кравчун</i>	29
Фактори ризику розвитку доклінічних порушень вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легенів <i>О.Г. Андреева</i>	36
Фрагментація ДНК у щитоподібній залозі щурів у динаміці формування йододефіцитного зоба <i>Т.М. Мишуніна, О.В. Калініченко, Л.І. Пількевич, М.Д. Тронько</i>	42
Зміни активності ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи щурів-самців при дії естрадіолу <i>Л.М. Калинська, О.С. Микоша</i>	48

Огляди

Роль судинного чинника у порушенні статевої функції у чоловіків, хворих на цукровий діабет (огляд літератури) <i>Є.В.Луцицький, Т.П.Безверха</i>	55
Роль лептинорезистентності у розвитку метаболічного синдрому (огляд літератури) <i>В.І.Боцюрко, І.О.Костицька, І.Г.Бабенко, Н.В.Скрипник</i>	64
Хронічний лімфоцитарний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото): сучасний стан проблеми (огляд літератури і власні результати) <i>В.А. Олійник</i>	71

Матеріали науково-практичної конференції «20 років після Чорнобильської катастрофи»

Скринінгове обстеження – вірогідний метод оцінки впливу Чорнобильської катастрофи на стан щитовидної залози у дітей та підлітків України <i>М.Д.Тронько</i>	80
Морфологічна характеристика карцином щитовидної залози дітей і підлітків України, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи <i>Т.І.Богданова, Л.Ю.Зурнаджи</i>	93

Рак щитовидной железы: диагностика и послеоперационное лечение <i>Е.В.Эпштейн, С.И.Матяцук, Ю.М.Божок, Т.К.Совенко, А.В.Зелинская, Ю.Н.Найда, Е.А.Шелковой, С.В.Гулеватый, Т.М.Кучменко, А.Я.Устименко, Г.Н.Кулиниченко</i>	109
Хирургическое лечение рака щитовидной железы: 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС <i>И.В.Комиссаренко, С.И.Рыбаков, А.Е.Коваленко</i>	119
Диференційований підхід до лікування раку щитоподібної залози з інвазією в трахею <i>М.В. Гульчій, О.Б. Олійник, І.Б. Сай, А.В. Сташук, Є.С. Куцаєва</i>	122
Динаміка йодного статусу в північних областях України, що були забруднені внаслідок Чорнобильської аварії <i>В. І. Кравченко, Н.І. Миронюк, В.І. Турчин, І.А. Лузанчук, Л.А. Ткачук</i>	124
Поширеність патології щитоподібної залози в йододефіцитних районах Західної України <i>В.І.Паньків</i>	134
Профілактика та лікування тиреоїдної патології в дитячому віці <i>О.В.Большова</i>	138

**ПІДСУМКИ, ДОСЯГНЕННЯ, ПЕРСПЕКТИВИ
(ДО 40-РІЧЧЯ ІНСТИТУТУ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ
ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ.В.П.КОМІСАРЕНКА
АМН УКРАЇНИ)**

М.Д.Тронько

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна*

У 2005 році виповнилося 40 років з часу заснування Інституту ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України (з 1965 року – Київський науково-дослідний інститут ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР, з 1992 року – Український НДІ ендокринології та обміну речовин МОЗ України, з 1993 року – Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України).

Інститут організовано завдяки наполегливості, невичерпній енергії і блискучому організаторському таланту видатного вченого – патолофізіолога-ендокринолога, академіка НАН УРСР Василя Павловича Комісаренка. У створенні цього Інституту В.П.Комісаренко реалізував свою давню мрію – об'єднати в одному науковому закладі експериментально-теоретичні і клінічні дослідження в їх нерозривному взаємозв'язку з метою ефективного впровадження у практичну медицину найважливіших наукових результатів, бо завжди вважав, що наука повинна служити людям. Це переконання він підтверджував усе життя і за результатами наукових досліджень створював лікарські препарати.

У новоствореному Інституті почали активно розвиватися ті напрями наукових досліджень, якими В.П.Комісаренко займався і раніше: вивчення механізму дії гормонів, ролі гормонів у функціонуванні головного мозку; вивчення взаємозв'язків між залозами внутрішньої секреції і між ендокринною та імунною системами.

Центром уваги науковців Інституту стали життєво важливі залози внутрішньої секреції – наднирники та їх гормони – кортикостероїди. В багатьох лабораторіях Інституту вивчали питання регуляції функції кори надниркових залоз і фізіологічні ефекти кортикостероїдів, а в клінічних підрозділах вивчали функціональний стан надниркових залоз і можливу роль їх гормонів у розвитку основних ендокринних захворювань – цукрового діабету, дифузного токсичного зоба, ожиріння, нанізму – і появи ускладнень цих хвороб. Особливо ретельно вивчали зв'язок рівня кортикостероїдів в організмі зі станом серцево-судинної системи у таких хворих.

Багато зусиль було потрачено на пошуки речовин, здатних цілеспрямовано гальмувати гормоноутворення в ендокринних залозах. Найактивніший інгібітор біосинтезу кортикостероїдів о,п'-дихлордифенілдіхлоретан був відібраний із синтезованих біля 450 аналогів ДДД. В різних лабораторіях інституту всебічно і глибоко досліджували механізм його адренкортиколітичної дії. Ці роботи проводилися під безпосереднім керівництвом В.П.Комісаренка і завер-

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

пилися створенням препарату «Хлодитан», який було рекомендовано для лікування раку кори надниркових залоз і хвороби Іценка-Кушинга. Робота співробітників Інституту по створенню цього препарату відзначена у 1976 році Державною премією УРСР.

До провідних фундаментальних проблем, які вивчалися в Інституті протягом багатьох років, належить дослідження функціонального стану центрального органу регуляції діяльності периферичних залоз внутрішньої секреції – гіпоталамо-гіпофізарної системи та її зв'язків з іншими структурами мозку. Роботи біохіміків-нейроендокринологів дозволили одержати нові дані про роль низки нейромедіаторів адренергічної і пептидної природи, амінонейромедіаторів в центральних механізмах регуляції кортикотропної функції гіпофіза в нормі та за умов патології надниркових, щитоподібної і підшлункової залоз, у разі стресу на тлі патології, а також впливу фармакологічних препаратів. Встановлено, що у процес регуляції кортикотропної функції за гіперкортицизму залучаються різні нейромедіатори – ГАМК, ангіотензин II, брадикінін, енкефаліни, аденозин, гістамін, серотонін, норадреналін та дофамін, а також різні пули цих медіаторів у структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи. Ґрунтуючись на цих даних, створена концепція про центральне місце нейромедіаторних розладів у патогенезі хвороби Іценка-Кушинга.

Досліджено нейроендокринні механізми статевої диференціації мозку у самців і самок щурів. На підставі експериментальних досліджень запропоновано нову концепцію гормонально-медіаторного контролю розвитку нейроендокринної системи мозку та патогенезу його порушень. Доведено головну роль послідовного метаболізму андрогенів і естрогенів у дискретних ділянках мозку в патогенезі ановуляторної неплідності, зумовленої раннім пошкоджуючим впливом андрогенів на незрілу нейроендокринну систему жіночого організму, а також у фемінізації мозку самців за умов андрогенної недостатності. Виявлено взаємодію катехолестрогенів з катехоламінами в ЦНС і показано, що в залежності від напрямку змін рівня норадреналіну в гіпоталамусі відбувається фемінізація або маскулінізація мозку. Цей процес гормонального програмування відбувається за типом гормон-нейромедіаторного імпринтингу і детермінує наступне порушення статевої поведінки і секреції гонадотропних гормонів, котрі виявляються лише в період статевої зрілості. Обґрунтовано новий напрямок в медицині – привентивна нейроендокринологія.

Показана важлива роль рецепторів андрогенів у патогенезі гірсутизму, гіпогонадізму та регуляції секреції статевих гормонів. Створений в Інституті нестероїдний антиандроген «Ніфтолід» був відібраний із синтезованих понад 200 речовин. Ніфтолід впроваджений у медичну практику для діагностики функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи і лікування гірсутизму та раку передміхурової залози.

Вивчення механізму дії гормонів було провідним і в інших напрямках роботи. Дослідженнями, виконаними на субклітинно-молекулярному рівні, показано, що інсулін стимулює перетворення глюкози у рибозний компонент нуклеотидів, інтенсифікує біосинтез ядерних, мітохондріальних, рибосомальних і транспортних РНК, активує синтез цитоплазматичних білків на стадії рекогніції. Доведено, що інсулін відіграє важливу роль у регуляції функціонального стану мітохондріального геному.

У нас вперше у колишньому СРСР розроблені методи культивування клітин залоз внутрішньої секреції. Цей методичний підхід дав можливість проводити дослідження біохімічних процесів у клітинах і оцінювати їх фізіологічні параметри, а також створив передумови для розробки методів трансплантації таких клітин в організм реципієнтів. Відпрацьовані методики виділення та культивування клітин майже всіх ендокринних залоз, вивчені біологічні властивості цих клітин. Доведено, що вони здатні продукувати специфічні гормони і

адекватно реагують на тропні гормони гіпофіза. Розпочато лікування хворих з недостатністю ендокринних залоз трансплантацією культур цих залоз (острівців підшлункової залози, кори надниркових залоз, щитоподібної та паращитоподібної залоз, сім'яників).

Експериментальними дослідженнями комплексно вивчаються механізми дії гормонів на коронарні і периферичні судини, кровопостачання, метаболізм і функцію міокарда за умов норми і патології. Вияснений вплив гормонів на регуляцію тонусу судин і функцію серця, опрацьована концепція взаємодії гормонів і нейромедіаторів в регуляції кровообігу.

Активно розвиваються в Інституті дослідження гормональних механізмів регуляції імуногенезу. Встановлені особливості розвитку імунodefіциту при інсулінозалежному цукровому діабеті та порушеннях функції щитоподібної залози (ЩЗ). Розроблена концепція комплексного використання офіційних препаратів тимуса.

У клініці Інституту наполегливо вивчали патогенез діабетичних уражень судин. З'ясована роль обмінних, гормональних, імунологічних і гемореологічних порушень у розвитку цих тяжких ускладнень. Розроблена і пройшла випробування часом оригінальна класифікація ангіопатій з виділенням локалізації і стадії розвитку процесу. Вивчені інсуліно-рецепторні взаємовідношення при різних типах цукрового діабету. Доведена роль системи нікотинамідних коферментів в регуляції сорбітолового шляху обміну глюкози. Впроваджений у клінічну практику створений спільно з хіміками новий вітчизняний ангіопротектор «Ізодибут», що є високоефективним засобом лікування діабетичних ангіопатій, нейропатій, катаракти. Апробовані і рекомендовані для клінічного застосування сірковмісні сполуки при лікуванні діабетичних нейропатій, трансплантація культури острівців підшлункової залози для терапії лабільних форм цукрового діабету. Спільно з фахівцями з НАН УРСР створено і налагоджено серійний випуск експрес-аналізатора «Глюкофот» з індикаторними смужками «Глюкозан».

Описана клінічна картина, вивчені основи патогенезу та запропоновані методи діагностики і диференціальної діагностики, методи лікування таких ускладнень тиреотоксикозу, як посттиреотоксична гіпертонія, тиреотоксична та посттиреотоксична енцефалооптальмопатія.

Розроблена концепція патогенезу хвороби Іценка-Кушинга, запропоновані комплексні схеми діагностики і лікування гіперпластичних і пухлинних форм гіперкортицизму з використанням інгібіторів стероїдогенезу (Хлодитан), методів ендovasкулярної хірургії і мікрохірургії надниркових залоз.

Вивчено патогенез шести форм карликовості, вперше створені і впроваджені у практику методи їх машинної і табличної діагностики. Запропоновані диференційовані схеми лікування патології росту і розвитку у дітей, опрацьовані питання медико-генетичного консультування в ендокринології.

Після аварії на Чорнобильській АЕС одним з провідних напрямів наукових досліджень Інституту стало вивчення впливу радіоактивного випромінювання на залози внутрішньої секреції, насамперед, на щитоподібну залозу.

Були розроблені сучасні методи ультразвукової діагностики захворювань ЩЗ і пункційної біопсії її новоутворень з наступним цитологічним, цитохімічним та імуноцитохімічним аналізом. Ґрунтуючись на ультразвукових характеристиках різних типів новоутворень ЩЗ, вперше виділено 10 ультразвукових симптомокомплексів вузлів, що пов'язані з певними типами доброякісних та злоякісних пухлин, визначено точний склад їх візуальних елементів. Встановлено, що два ультразвукових комплекси відповідали тільки доброякісним новоутворенням, три – спостерігалися як при доброякісній, так і при злоякісній вузловій патології, а п'ять – притаманні були тільки злоякісним пухлинам. Для диференціальної діагностики новоутворень ЩЗ вперше запропоновані нові

маркери: 17-цитокератин, мікроядра, десмосомальні протеїни, аномальний морфогенез.

Упродовж всіх післячорнобильських років здійснювалися детальні морфологічні та імуногістохімічні дослідження злоякісних і доброякісних пухлин ЩЗ у дітей і підлітків України, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи. Вперше були отримані дані щодо динаміки раку ЩЗ в означених вікових групах, як в Україні в цілому, так і в найбільш забруднених радіацією районах; визначені морфологічні критерії (гістологічні, імуногістологічні, електронномікроскопічні) характеру біологічної поведінки злоякісних пухлин у вказаних групах хворих; створено банк клініко-морфологічних даних.

З 1990 року в Україні спостерігається зростання частоти раку ЩЗ у дітей та підлітків і клініка Інституту стає центром хірургічного лікування цієї категорії хворих з усіх областей України. Розширюються показання для оперативного лікування і об'єму операції при пухлинах ЩЗ, особливо у дітей та осіб, що зазнали радіоактивного опромінення. Запропонована хірургічна тактика лікування таких хворих дозволяє підвищити абластичність і радикальність оперативного втручання, знизити ризик розвитку рецидивів в 2,4 рази у порівнянні з органозберігаючими операціями.

У 1996 році в Інституті організовано відділення радіойодтерапії для післяопераційного лікування хворих на рак ЩЗ дітей і підлітків, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. У відділенні на обліку перебуває 1500 таких хворих. Завдяки низькій діагностичних та лікувальних нововведень 90 % хворихвилікувані. У них ліквідовані залишкова частка ЩЗ, регіонарні та віддалені метастази; вони вчать, працюють, біля 200 молодих жінок народили здорових дітей.

Одночасно у процесі комплексного лікування проводиться детальний порівняльний аналіз особливостей імунологічного статусу у дітей та дорослих, хворих на доброякісні і злоякісні новоутворення ЩЗ. Визначені основні фактори формування імунологічних порушень. Показано пригнічення функціональної активності гуморальних та клітинних чинників протипухлинного імунітету, а також ендокринної функції тимуса у хворих з пухлинами ЩЗ. Визначені прояви імунодефіциту виявлялися при злоякісних пухлинах.

Створена модель післярадіаційного імунодефіциту, спричиненого інкорпорацією йоду-131, а також розроблені оригінальні методи його корекції.

Досліджуються механізми утворення пухлин ЩЗ, проводиться пошук ефективних позахірургічних методів їх лікування. Вивчається можливість використання таксанів (таксол, доцетаксель) у комбінації з опроміненням та інгібіторами регуляторних шляхів, що обумовлюють виживання пухлинних клітин.

З метою забезпечення хворих вітчизняними препаратами в Інституті розробили нові підходи до синтезу тиреоїдних гормонів (L-трийодтироніну, L-тироксину) і за розробленою у нас технологією на ВАТ «Фармак» налагодили випуск L-тироксину для лікування пацієнтів з недостатньою функцією ЩЗ.

В центрі уваги співробітників Інституту залишається і проблема цукрового діабету (ЦД). Як у нас в Україні, так і в усьому світі, захворюваність на ЦД швидко зростає. За останні 10 років поширеність ЦД в Україні зросла більше ніж у 1,5 рази, а летальність серед хворих збільшилася удвічі, з 0,8 % до 1,6 %. Особливо швидко зростає чисельність хворих на діабет 2 типу. Це пов'язане з тим, що у розвинених країнах відзначається постаріння населення. Населення України теж неухильно старішає у зв'язку із зниженням народжуваності, а у поєднанні з несприятливою екологічною і соціальною ситуацією значно збільшується ризик розвитку ЦД. Епідеміологічні дослідження в Україні виявили високу частоту поширення таких тяжких ускладнень ЦД як нефропатія, ретинопатія, катаракта, гангрена нижніх кінцівок. Вперше встановлено, що ризик ампутацій нижніх кінцівок у хворих на ЦД більше ніж у 50 разів перевищує

відповідний показник в загальній популяції. Всі ці дані послужили обґрунтуванням необхідності прийняття комплексної програми «Цукровий діабет», що була розроблена за участю співробітників Інституту і затверджена Указом Президента № 545 від 21 травня 1999 року. З виконанням цієї програми намітились позитивні зрушення у ставленні до цього важкого захворювання.

Одним із головних завдань сучасної діабетології є розробка методів, що дають можливість якомога раніше виявити доклінічну форму діабету, коли ще можливе уповільнення або призупинення патологічного процесу. В Інституті при обстеженні дітей групи ризику щодо інсулінзалежного ЦД (чиї родичі першої лінії хворі на ЦД 1 типу та позитивні стосовно діабетасоційованих антитіл) було встановлено значно знижений вміст у крові CD3+, CD4+ та CD56+ -клітин, так само, як і у дітей з вперше виявленим ЦД 1 типу. При електронно-мікроскопічних дослідженнях виявлені помітні зміни ультраструктури CD4+ та CD56+ -клітин, що свідчить про зміну їх функціонального стану. При визначенні рівня циркулюючих цитокінів і хемокінів був встановлений високий рівень ІЛ-1 β та ІЛ-16 і низький ІЛ-4, що підтверджує гіпотезу про роль цих цитокінів у руйнуванні (ІЛ-1) чи захисті (ІЛ-4) β -клітин. Наведені дані вказують на доцільність визначення імунологічного статусу дітей групи ризику як одного з додаткових критеріїв оцінки вірогідності захворювання на ЦД 1 типу.

Діти з генетичною схильністю до ЦД 1 типу та позитивні щодо діабетасоційованих антитіл були виділені у групи ризику, над ними було встановлено постійний лікарський нагляд і надані необхідні рекомендації. Створено спеціальний реєстр цих дітей і розроблена спеціальна медична картка, що містить усі дані клініко-імунологічного обстеження; це дає можливість вчасно звернутись до ендокринолога при появі клінічних ознак захворювання та призначити лікування й запобігти виникненню тяжких ускладнень, зокрема й коми. В той же час, отримані в результаті проведених досліджень дані можуть бути використані для розробки нових науково обґрунтованих методів профілактики та лікування ЦД 1 типу.

У дітей з вперше виявленим, ще не лікованим, ЦД 1 типу та в динаміці лікування протягом 3, 6, 12, 18, 24 міс після початку інсулінотерапії відмічається, порівняно зі здоровими, статистично вірогідне зниження показників Т-клітинного імунітету. У значній кількості хворих виявлені також низькі показники природного імунітету.

Продовжується вивчення патогенетичних особливостей формування хронічних ускладнень ЦД, таких як діабетична нефропатія, ретинопатія, остеоартропатія, автономна і периферична нейропатія, синдром діабетичної ступні. Вивчаються особливості формування серцево-судинної патології у хворих на ЦД 1 і 2 типів. За допомогою сучасних методів діагностики встановлено, що більш ніж у третини хворих на ЦД 1 типу зі збереженою функцією лівого шлуночка має місце субклінічна діастолічна дисфункція, яка є маркером розвитку діабетичної кардіальної нейропатії, що, в свою чергу, може бути основою формування серцевої недостатності. На основі даних коронарографії показано, що атеросклеротичні зміни вінцевих артерій у хворих на ЦД представлені ураженням багатьох судин з одночасним стенозуванням в декількох коронарних артеріях, множинність ураження тієї ж судини. За даними коронаровентрикулографії, для хворих на діабет характерний низький розвиток колатерального коронарного кровообігу або його відсутність.

Для діагностики початкових форм діабетичної ретинопатії в Інституті розроблено доступний спосіб одержання флуоресцеїну. Доведено, що діагностичний 10 % водний розчин динатрію флуоресцеїну економічно вигідніше готувати із флуоресцеїну, а не з динатрію флуоресцеїнату, як прийнято за кордоном. Розроблена нормативно-технічна документація, яка передана на ВАТ «Фармак» для випуску ампульного препарату.

Ґрунтуючись на вивченні патогенезу ураження нервової системи при ЦД, доведена клінічна ефективність дії препаратів унітіол і тіосульфат натрію у лікуванні кардіоваскулярної автономної нейропатії, шлунково-кишкової автономної нейропатії, цистопатії і сенсорної полінейропатії у хворих на ЦД.

Вперше в Україні створена база даних Державного реєстру хворих на ЦД, що включає 129 тис. пацієнтів, які отримують інсулін. Також створений Український реєстр дитячого ЦД. Створення реєстру дає можливість здійснювати динамічний контроль за кожним випадком захворювання і уже нині дозволяє вирішувати як важливі наукові завдання, так і практичні.

Вивчені фізико-хімічні властивості і біологічна роль специфічних білків плазми крові, які впливають на процесі взаємодії інсуліну і тестостерону з відповідними рецепторами. Розроблений і підготовлений для промислового випуску вітчизняний набір для імуноферментного визначення вмісту антитіл до інсуліну у сироватці крові людей.

В експериментах виявлені різноманітні порушення нейроендокринної регуляції систем репродукції і адаптації, з'ясовано їх патофізіологічні механізми, гормональні, нейропептидні і нейромедіаторні чинники, котрі опосередковують патогенний вплив пренатального стресу на розвиток нейроендокринної системи плода, в тому числі на статеву диференціацію мозку.

Вивчені порушення стрес-реактивності системи гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз, що виникають з віком. Експериментально доведена можливість запобігання у плодів віддалених патологічних змін нейроендокринної регуляції попереднім введенням вагітним тваринам тестостерону чи блокатора опіатних рецепторів. Це дозволило пояснити механізми формування гомосексуальної поведінки у чоловіків, матері яких зазнавали досить тривалих фізичних і психоемоційних стресових впливів. Розроблено принципово нові методи лікування ановуляторної неплідності, затримки статевого дозрівання, раку передміхурової залози. Запропоновано і експериментально обґрунтовано новий метод – низькодозову естроген-андрогенну терапію раку передміхурової залози.

На ВАТ «Фармак» випускається і успішно використовується для лікування простатичної аденокарциноми вітчизняний антиандрогенний препарат «Флу-тафарм» (Ніфтолід).

Продовжувалися дослідження нейрогуморальних механізмів патогенезу гіпер- і гіпокортицизму, ЦД та інших ендокринних захворювань. Показано, що порушення периферичних ланок ГАМК-ергічної і ангіотензинової систем – рівня ГАМК і активності ангіотензинперетворюючого ферменту в надниркових залозах і крові (базального рівня, реакції на різні навантажувальні тести та зміни після лікування блокаторами гіпоталамо-гіпофізарно-аденокортикальної системи) є одним з патогенетичних чинників розвитку артеріальної гіпертензії при хворобі і синдромі Іценка-Кушинга та нейроендокринно-обмінній і вегетосудинній формі гіпоталамічного синдрому. На основі одержаних даних обґрунтовано використання препаратів ГАМК, інгібіторів ангіотензинової системи, аналогів енкефаліну з метою корекції функції гіпоталамо-гіпофізарно-аденокортикальної системи за умов патології.

Детально вивчалися молекулярні механізми регуляції стероїдогенезу іонами калію, іншими агоністами та модуляторами функції надниркових залоз. Створено концепцію участі пролактину в регуляції функції кори надниркових залоз.

Виділено та вивчено рецепторні структури Т-лімфоцитів і лімфцитотропних чинників тимуса, їх імунологічну та біологічну дію. Розроблено і впроваджено в медичну практику лікарський препарат «Вілозен» для запобігання алергічним захворюванням.

Із прикладних досліджень найсуттєвіші досягнення пов'язані з відпрацюванням методики комплексного лікування хворих на ендокринний гіперкорти-

цизм з урахуванням особливостей стану гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи. Визначені віддалені результати лікування методами хлоридотерапії, ендоваскулярної деструкції надниркових залоз і адреналектомії.

Вивчені основні патогенетичні особливості ендокринних артеріальних гіпертензій та розроблений чіткий алгоритм обстеження і лікування таких хворих. Вивчені патогенетичні особливості, діагностичні критерії, розроблені схеми ефективного лікування остеопорозу при різних ендокринопатіях. Встановлено, що одним з ранніх ускладнень у хворих на дифузний токсичний зоб, аутоімунний тиреоїдит, рак ЩЗ є вторинний остеопенічний синдром. Розроблені нові методи діагностики і лікування аутоімунного тиреоїдиту (тиреографія, лікування гіпертрофічної форми за допомогою низькоенергетичного лазерного випромінювання).

Вперше в Україні створено Національний реєстр хворих, які страждають від затримки росту, спричиненої недостатньою секрецією соматотропіну. До реєстру внесені дані на 500 хворих. Аналіз показників цих хворих дозволить раціонально планувати і вдосконалювати надання їм медичної допомоги. Розроблені та впроваджені оптимальні схеми ранньої діагностики, лікування і реабілітації дітей з цією патологією. Найбільш виражені порушення росту та статевого розвитку виявлені у дітей, які страждають від гіпофізарного нанізму і синдрому Шерешевського-Тернара.

Інститут бере активну участь і у вирішенні такої важливої проблеми як йодний дефіцит. Співробітниками Інституту розроблена та затверджена Кабінетом Міністрів України Державна програма профілактики йододефіцитних захворювань. Забезпеченість населення йодом контролювалася сучасним методом – за екскрецією йоду з сечею. Встановлено, що у більшості обстежених територій, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС, має місце середнього ступеня йодний дефіцит, що дало підставу рекомендувати органам охорони здоров'я запровадити в цих регіонах проведення йодної профілактики.

Хоча проблема йодного дефіциту стосується людей будь-якого віку, в останні роки особливу увагу привертають дослідження впливу дефіциту йоду на репродуктивну функцію та стан потомства. Співробітники Інституту виявили роль недостатності йоду у формуванні різних порушень репродукції та ускладненого перебігу вігінності у жінок, які проживають у північному регіоні України, а також встановили зв'язок недостатності йоду з дефектами глибокого диференціювання ЦНС, що відбуваються у внутрішньоутробному житті дитини і у подальшому проявляються послабленням пізнавальних здібностей.

Особливе місце у функціонуванні Інституту посідає міжнародне співробітництво, що забезпечує його відомість і авторитет у світі. Значно інтенсивнішим воно стало після Чорнобильської катастрофи – вчених багатьох країн світу зацікавив вплив аварії на здоров'я людини, насамперед, на її ендокринну систему. З 1992 року співробітники Інституту беруть участь у виконанні багатьох міжнародних наукових проектів з вивчення впливу аварії на ЧАЕС на поширеність патології ЩЗ, виникнення радіоіндукованого тиреоїдного раку, а також молекулярних, клітинних і біологічних характеристик післячорнобильського раку. Ці дослідження проводяться під егідою ВООЗ, Комісії Європейського співробітництва, фонду «Сасакава» (Японія) та ін.

З 1996 року разом з Національним інститутом раку США Інститут виконує спільний тиреоїдний проект, розрахований на 20 років. Проектом передбачено багаторічні дослідження захворюваності на рак ЩЗ серед осіб 0-18 років на момент аварії з визначеними дозами опромінення ЩЗ, які проживали у 8 контрольованих районах Київської, Чернігівської, Житомирської областей. Створена в результаті скринінгового обстеження когорта, яка включає понад 13 тис. осіб, проходить повторне скринінгове обстеження 1 раз в 2 роки. Про-

ведені скринінги виявили біля 30 % членів когорти з різною патологією ЩЗ, в тому числі у 90 членів когорти діагностовано рак ЩЗ, а у 41 обстеженого – її доброякісну хірургічну патологію. Встановлена пряма залежність між дозою опромінення залози та появою її злоякісних та доброякісних новоутворень.

Інститут має клінічну базу на 169 ліжок, що дозволяє лікувати понад 3000 хворих на рік. Крім надання спеціалізованої медичної допомоги, в клінічних підрозділах проводиться апробація нових методів діагностики та лікування, фармакологічних препаратів, медичної техніки. В консультативній поліклініці щорічно отримують висококваліфіковану допомогу понад 55 тис. хворих.

Інститут є в Україні головною науково-дослідною установою в галузі ендокринології, базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій з фаху «Ендокринологія». На базі Інституту з 1992 року функціонує кафедра ендокринології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, а з 1996 року видається науково-практичний журнал «Ендокринологія/Endokrynologia».

У складі співробітників Інституту працюють: академік НАН і АМН України, РАМН А.С.Єфімов, члени-кореспонденти НАН і АМН України О.Г.Резніков і М.Д.Тронько, члени-кореспонденти АМН України І.В.Комісаренко і О.В.Епштейн, а також 12 професорів, 25 докторів наук, 63 кандидати наук; 6 співробітникам Інституту присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України», 5 – «Заслужений лікар України». З числа співробітників Інституту за роки його існування підготовлено десятки докторів і сотні кандидатів наук. Отже, Інститут має потужний науковий і фаховий потенціал.

У найближчі роки головна увага колективу буде націлена на вивчення взаємодії імунної та ендокринної систем, насамперед, при патології щитоподібної залози та цукровому діабеті.

Будуть продовжені, розширені і поглиблені фундаментальні дослідження механізмів дії гормонів.

Будуть продовжуватися молекулярно-генетичні дослідження механізмів канцерогенезу у щитоподібній залозі.

Інститут братиме активну участь у створенні і виробництві вітчизняних фармакологічних препаратів для лікування хворих з ендокринною патологією.

У клінічних підрозділах основні зусилля будуть спрямовані на пошук нових методів діагностики, лікування і профілактики ендокринних хвороб.

Ми з оптимізмом дивимося у майбутнє, але якщо думати про перспективи розвитку, то держава повинна кардинально на краще змінити своє ставлення до науки. Насамперед, йдеться про матеріально-технічне і фінансове забезпечення наукових установ та створення відповідних умов для творчої праці.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СКРИНИНГЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ (ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ И СОБСТВЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ)

Ю. В. Цисельский*

Областная клиническая больница, 65025 Одесса, Украина

В работе рассмотрены проблемы раннего выявления развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, пути их решения в мире и в Украине. Представлено обоснование необходимости разработки программ и организации центров «Скрининг диабетической ретинопатии» в регионах Украины с использованием современного оборудования. Подчеркнуто, что цветное фотографирование глазного дна в стандартных позициях является «золотым стандартом» в диагностике заболевания. Определены факторы риска развития и прогрессирования диабетической ретинопатии и макулярного отёка. Очерчены цель, основные этапы, способы и возможные трудности при организации и проведении скрининга диабетической ретинопатии. Указано на несомненную эффективность программы. Представлена авторская схема последовательности проведения основных процедур в центре скрининга диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, ретинопатия, скрининг.

По данным ВОЗ, инвалидность и смертность из-за осложнений сахарного диабета (СД) в среднем в 1,5-2 раза ниже в странах, где в достаточном количестве выделяются средства на диагностику и лечение осложнений СД, по сравнению со странами, в которых выделяются в основном средства на лечение, и в малом объеме финансируются мероприятия, направленные на раннее выявление развития и прогрессирования микрососудистых осложнений СД [1, 2].

По выборочным данным, в структуре обращаемости к офтальмологу районной поликлиники в России пациенты с диабетической ретинопатией (ДР) в среднем составляют 2 %, и в зависимости от необходимости осматривается всего 15-20 % больных СД [3]. Эндокринологическим научным центром РАМН предлагается дополнительно организовать проведение скрининга ДР с помощью осмотра глазного дна диабетологами и врачами общей практики [4].

Передовые позиции среди стран СНГ в отношении проведения скрининга ДР занимают научные сотрудники кафедры глазных болезней Белорусского государственного университета, обосновавшие необходимость фотографирования глазного дна во время раннего выявления признаков ДР [5].

В Украине, согласно данным выборочных исследований, распространенность ДР среди больных СД составляет от 50 % до 70 % [6-8], на диспансерном учете у офтальмологов районных поликлиник по поводу пролиферативной ДР (ПДР) находится в среднем 6-8 % зарегистрированных больных СД [9]. Согласно отраслевым стандартам и методическим рекомендациям, скрининг ДР проводится офтальмологами с помощью прямой офтальмоскопии глазного дна через расширенные зрачки, биомикроскопии конъюнктивы, хрусталика и глазного дна всем больным независимо от срока и типа СД 1-2 раза в год. Такое обследование доступно в условиях лечебных учреждений любого типа и не требует больших финансовых затрат [10].

* Адреса для листування (Correspondence): Обласна клінічна лікарня, вул. Акад. Заболотного, 26, 65025 Одеса, Україна

Первые признаки ДР, как правило, не сопровождаются снижением остроты зрения и не служат поводом для самостоятельного обращения больных СД за медицинской помощью к врачу-офтальмологу [11-13].

По мнению экспертов ВОЗ, при отсутствии адекватных мероприятий, слепота от глазных осложнений СД в ближайшие 20 лет будет наблюдаться преимущественно в городах Восточной Европы и развивающихся стран [3].

Решить проблему своевременного первичного выявления развития и прогрессирования ДР в условиях муниципальных поликлиник без проведения скрининга, т.е. активного регулярного выявления клинических признаков ДР с помощью современных методов обследования, проблематично, о чем свидетельствует многолетний опыт развитых стран мира [2, 14].

С помощью декларации, провозглашенной на Сент-Винсентской конференции в 1989 году, организации здравоохранения стран Европы выделили проблему СД в приоритетное направление развития медицины, что послужило толчком к разработке современных региональных программ, созданию центров и проведению скрининга ДР во многих странах мира.

Программа скрининга ДР поддерживается и рекомендуется к применению Европейской рабочей группой ретинопатии, Американским колледжем врачей, Американской ассоциацией диабета, Американской академией офтальмологии с 1991-1992 гг. [8, 15]. Она создает условия для выявления ранних признаков возникновения и прогрессирования ДР и назначения своевременного необходимого лечения. С ее помощью можно наглядно убедить больного в необходимости проведения лазерной коагуляции сетчатки в показанных случаях. Важность программы скрининга ДР неоспорима [15-18].

Цель скрининга ДР – снижение уровня глазных осложнений сахарного диабета, слепоты и инвалидности по зрению.

Скрининг ДР у 60 % больных СД предупреждает возникновение и прогрессирование ДР, приводит к улучшению качества оказания медицинской помощи, снижению на 40 % количества случаев слепоты, возникающей из-за глазных осложнений СД, а также создает условия для сохранения трудоспособности больных, страдающих диабетической глазной патологией [15].

Необходимо соблюдать условие единства программ скрининга ДР, контроля и лечения СД с программами скрининга других микрососудистых осложнений СД [19].

Скрининг глазных осложнений СД проводится по смешанной системе в виде всеобщей и изолированной модели, где под изолированной моделью подразумевается наблюдение больного только в центре скрининга (диабетологическом центре), а под всеобщей – наблюдение, кроме центра скрининга, и в других лечебных учреждениях [15, 20].

Скрининг ДР позволяет определить стадию заболевания, уточнить распространенность и критерии прогрессирования, выявить скрытые формы заболевания с помощью современных методов исследования и назначить эффективное лечение [15, 20, 21].

Развитие ПДР до полового созревания встречается крайне редко, поэтому проводить скрининг ДР детям, страдающим СД в возрасте до 10 лет, нецелесообразно. В пубертатном периоде в возрасте от 11 до 15 лет у больных СД 1 типа с продолжительностью заболевания 4 года и более, и плохим контролем уровня гликемии, наблюдается резкое увеличение распространенности ДР. Сразу после наступления половой зрелости, независимо от пола, прогрессирование ДР наблюдается в 6 %, а через 4 года – в 29,6 % случаев. Согласно рекомендаций Американской академии офтальмологии и Американской ассоциации диабета, скрининг ДР больным СД 1 типа должен проводиться с десятилетнего возраста при продолжительности СД 5 лет и более. Во время проведения лазерной коагуляции сетчатки, витреоретинальных вмешательств и других методов лечения

глазных осложнений СД больной постоянно наблюдается офтальмологом с индивидуальной периодичностью (1/2 - 3 мес) до стабилизации патологического процесса, с последующим проведением скрининга ДР 1 раз в год [2, 22, 23].

Скрининг ДР рекомендуется проводить больным СД:

- 1 типа с десятилетнего возраста при продолжительности СД 5 лет и более – 1 раз год;
- 2 типа сразу после постановки диагноза и в дальнейшем – 1 раз в год;
- после перевода на интенсивный метод лечения инсулином на протяжении полутора лет – 1 раз в 6 мес;
- беременным женщинам без клинических признаков ДР в начале и в последующие каждые 3 мес беременности;
- беременным женщинам ежемесячно при наличии ДР;
- каждые 3 мес во время беременности при СД беременных (гистационном СД).

После родов гистационный СД в 95 % случаев исчезает, но он является фактором риска возникновения СД 2 типа в будущем. Выявленная ПДР до беременности или в ее начале в показанных случаях требует незамедлительно выполнения лазерной коагуляции сетчатки. Беременность противопоказана женщинам, страдающим ПДР с фиброзными изменениями в сетчатке, стекловидном теле, тракционной отслойкой сетчатки и развитием неоваскулярного процесса в передних отделах глаза [15, 20, 22].

Самым важным методом, а по мнению некоторых авторов, так называемым «золотым стандартом» в диагностике ДР, является цветное фотографирование глазного дна с помощью фундус-камеры в семи стандартных позициях после определения остроты зрения, измерения внутриглазного давления и расширения зрачка с последующей компьютерной архивацией документов с целью создания возможности сравнения фотографий и наблюдения за развитием патологического процесса в динамике. Стандартными позициями при фотографировании глазного дна принято считать четыре квадранта по периферии глазного дна, макулярную область, область диска зрительного нерва и промежуточный участок между макулярной областью и диском зрительного нерва. Первоначально возможен вариант цветного фотографирования глазного дна в трех последних упомянутых позициях с целью выявления ДР и экономии времени исследования. Фотографирование глазного дна на 15-25 % более эффективно в выявлении признаков ДР по сравнению с обычной офтальмоскопией, в то же время в стандартных позициях позволяет охватить фотографией 83 % сетчатки и дает возможность более детально изучить изменения, представленные на фотографии. Пропускная способность метода составляет 20-30 пациентов в час. Обследование проводится специалистом с техническим образованием, обученным фотографированию глазного дна с помощью фундус-камеры, распознаванию по фотографиям основных признаков ДР и работе на компьютере [1, 5, 15].

Выявленные признаки развития и прогрессирования ДР во время фотографирования глазного дна, а также сопутствующая глазная патология не позволяющая провести исследование, требуют дополнительно осмотра пациентов офтальмологом. В таких случаях изучаются фотографии, выясняются жалобы и анамнез заболевания, при расширенном зрачке проводится биомикроскопия хрусталика и глазного дна, прямая офтальмоскопия или офтальмостереоскопия и др. [15].

С целью проведения дифференциальной диагностики кистозного макулярного отека и ишемической макулопатии, оценки эффективности лечения макулярного отека, обнаружения ранней окклюзии капилляров сетчатки в парамакулярной зоне, микроаневризм у больных СД проводится флуоресцентная ангиография (ФАГ). Она позволяет выделить участки с нарушенной перфузией и возможным начальным появлением неоваскуляризации у пациентов с

серозной непролиферативной ДР (НДР), предварительно определить необходимый объем лазерной коагуляции сетчатки. Результаты ФАГ подвергаются компьютерной обработке и заносятся в файл больного [15-17, 21, 26, 27].

ФАГ сетчатки с использованием фундус-камеры и черно-белого фотографирования глазного дна осуществляется строго по показаниям. Смертность от проводимого исследования встречается в 1 случае на 222 000 исследований, а медицинские осложнения, возникающие в результате непереносимости препарата – в 1 случае на 2 000 исследований [15, 24].

Если на фотографиях глазного дна или клинически определяются три и более микроаневризмы, микрокровоизлияния в сетчатку, диагноз ДР считается установленным [28, 29].

Скрининг ДР предусматривает так же выявление офтальмологом факторов риска возникновения и прогрессирования ДР: генетическая предрасположенность, гипергликемия, гипогликемии, недостаточный клинический и лабораторный контроль СД, повышенное систолическое и диастолическое давление, низкий уровень инсулина, употребление алкоголя, гиперхолестеринемия, протеинурия, избыточная масса тела, инфекционные заболевания, интоксикация, экстракция катаракты, беременность и роды, нефропатия, общий атеросклероз, обменный полиартрит, продолжительность СД, тип СД, начало СД в пожилом возрасте, особенно если больной принимает инсулин, начальный период применения инсулина, высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), креатина, лейкоцитов и моноцитов, половых гормонов, пубертатный период, диабетическое поражение сосудов нижних конечностей, социально-экономические факторы, применение антигипертензивных средств, перенесенный эндофтальмит [21, 30-35].

Во время скрининга ДР офтальмологом учитываются факторы риска начального развития и прогрессирования диабетического макулярного отека: высокие уровни систолического, диастолического и перфузионного давления, HbA1c, начальный период применения инсулина, протеинурия, панретинальная лазерная коагуляция, степень выраженности ДР, сердечно-сосудистые заболевания, светлые глаза [1, 14, 36, 37].

Центром ВОЗ предлагается для использования медицинскими учреждениями классификация ДР, разработанная Е. Kohner и М. Porta в 1992 году. Согласно этой классификации различают следующие стадии ДР: преретинопатия, непролиферативная диабетическая ретинопатия (НДР), препролиферативная диабетическая ретинопатия (ППДР), пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) [28].

Преретинопатия. Характерные клинические признаки ДР у больных СД с помощью офтальмоскопии и фотографирования глазного дна не выявляются. ФАГ дает возможность обнаружить начальные нарушения гематоретинального барьера. Декомпенсация СД, нерегулярный контроль уровня сахара крови и пренебрежение мерами его коррекции ухудшают эндокринологические, биохимические нарушения и способствуют развитию клинических признаков ДР через 18-20 месяцев с момента появления метаболических нарушений.

Непролиферативная диабетическая ретинопатия (НДР). Офтальмоскопия позволяет на глазном дне выявить микроаневризмы, кровоизлияния в сетчатку, «твердые» экссудаты и макулярный отек (МО). Микроаневризмы располагаются в глубоком капиллярном слое сетчатки и в зависимости от толщины их стенки могут быть красными или с желтоватым оттенком. Они определяются на ранней венозной стадии ФАГ и являются наиболее вероятными участками пропотевания флуоресцеина. Разрывы микроаневризм капилляров приводят к точечным, округлой формы или в виде «языков пламени» преимущественно ограниченным кровоизлияниям в сетчатку. Более вероятное образование «твердых» экссудатов в парамакулярной зоне обусловлено внеклеточным накопле-

нием липопротеидов. Диабетический МО появляется в результате нарушения гематоретинального барьера в капиллярах парамакулярной области. Он приводит к отеку, утолщению сетчатки, в большинстве случаев к резкому снижению остроты зрения и встречается в 25-40 % больных ДР. Дальнейшая декомпенсация СД сопровождается прогрессированием капиллярных преград и на протяжении 1-2 лет развивается ПДР.

Препролиферативная диабетическая ретинопатия (ППДР) – промежуточная стадия между НДР и ПДР. Клинически на глазном дне определяются ватообразные экссудаты в виде беловатых очагов с нечеткими краями, расположенные на поверхности сетчатки. Развиваются интравитреальные микрососудистые аномалии, утолщаются стенки артерий, наблюдаются локальные неравномерные расширения, четкообразность вен сетчатки, свидетельствующие о циркуляторном застое в венозном отделе кровообращения и гипоксии сетчатки. Скопление большого количества ватообразных очагов, выраженный венозный застой и гипоксия сетчатки указывают на риск развития ПДР на протяжении 1 года у 50 % больных ППДР. Переход НДР и ППДР в стадию ПДР является решающим моментом в течении заболевания.

Пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) – это ответ окружающих тканей на гипоксию в определенных участках сетчатки. Вначале на глазном дне наблюдается рост новообразованных сосудов в области диска зрительного нерва или по ходу сосудистых аркад сетчатки. Часто новообразованные сосуды в виде тонких веточек появляются по ходу вен в парамакулярной области или других парацентральных участках глазного дна. Неоваскуляризация может сочетаться с экссудативными изменениями в макулярной и парамакулярной области, образованием «твердых» экссудатов, отеком сетчатки, ростом фиброзной ткани. В центральной зоне глазного дна возможно развитие субретинальной хориоидальной неоваскуляризации с образованием субретинальной неоваскулярной мембраны и субретинального фиброза (СРФ). Наличие «твердых» экссудатов в сетчатке в большинстве случаев является косвенным признаком развития СРФ.

На определенных участках ветвей центральной вены сетчатки развиваются преграды, напоминающие локальный тромбоз. В обход преград формируются обходные венозные шунты в виде петель. Возможно сочетание прогрессирования пролиферативного процесса на глазном дне с повторными преретинальными кровоизлияниями. Появление дефектов в наиболее тонких темпоральных и в центральных отделах внутренней пограничной мембраны способствует началу неоваскуляризации стекловидного тела. В местах быстрого врастания новообразованных сосудов образуются плотные спайки между сетчаткой и стекловидным телом. Разрывы новообразованных сосудов приводят к кровоизлиянию в стекловидное тело. Гемофтальм рассасывается на протяжении нескольких недель или месяцев. На месте сгустка крови в большинстве случаев образуется пролиферативная ткань с еще более выраженным прорастанием новообразованных сосудов в стекловидное тело. Возможны рецидивы гемофтальма. Формируются витреоретинальные фиброзные тяжи. Образование микроаневризм в капиллярах сетчатки замедляется. После появления фиброзной пролиферации дальнейшее течение заболевания определяется в основном местными, интраокулярными факторами. Возможность стабилизации или обратного развития ПДР с помощью любых методов компенсации СД становится проблематичной.

В результате продукции в стекловидном теле коллагена у больных ПДР наблюдается сморщивание стекловидного тела и уплотнение внутренней пограничной мембраны. Сокращение стекловидного тела отдаляет и временно защищает его от развития неоваскуляризации. Постепенное сокращение фиброзной ткани и структурные изменения заднегиалоидной мембраны (ЗГМ) при-

водят к тракции между сетчаткой и стекловидным телом, с последующим формированием локальных отслоек сетчатки. Форма и распространенность тракционной отслойки целиком зависит от конфигурации ЗГМ и площади сращения фиброваскулярной ткани с внутренней поверхностью сетчатки. Тракционная отслойка сетчатки имеет тенденцию к быстрому прогрессированию. Дальнейшая тотальная тракция между сетчаткой и стекловидным телом способствует возникновению регматогенной отслойки сетчатки. Процесс неоваскуляризации распространяется на передние отделы глаза в виде рубеоза радужной оболочки. Развивается неоваскулярная глаукома. В задних отделах глаза неоваскуляризация замедляется. Клиническим прогрессированием ДР считается переход ее в следующую стадию [12, 38, 39, 41-47].

Скрининг ДР позволяет вовремя выявить диабетический МО, возникающий в результате нарушения гематоретинального барьера капилляров в парамакулярной зоне и образования повышенной водопроницаемости их стенок. Клиническая классификация диабетического МО, предложенная Н.В. Пасечниковой и В.А. Науменко, основанная на результатах оптической когерентной томографии, выделяет субклинический, фокальный, диффузный, осложненный макулярный отек [48].

Первичная и вторичная профилактика ДР, лечебные мероприятия при обнаружении диабетической глазной патологии у больного СД проводятся в соответствии с современными рекомендациями. Необходимо учитывать мнение экспертов ВОЗ, что в настоящее время не существует вмешательств, которые имели бы достоверно благоприятный результат лечения больных ДР, сравнимый с лазерным воздействием [21, 38, 43, 48-51]. Патофизиологическое обоснование основных методов лечения ДР и ее следствий представлено нами в отдельной статье [52].

После проведенного сеанса скрининга ДР больного подробно информируют о результатах его обследования, необходимом лечении и сроке повторного посещения. Ему на руки выдается заключение с указанием времени очередного посещения. Лечебным учреждениям и другим организациям представляются сведения о результатах скрининга ДР по запросу. Всем пациентам предварительно за две недели напоминают о необходимости очередного посещения центра скрининга ДР по телефону или с помощью почтового уведомления, если связь по телефону невозможна. Постоянно проводится разъяснение пациентам и их родственникам о возможных неудобствах, возникающих после расширения зрачка обоих глаз и желательном посещении ими центра вместе с сопровождающим. Предусматриваются льготы на проезд в общественном транспорте пациентам и их сопровождающим при посещении ими центра, а при возможности выделяется транспорт для бесплатного проезда [20, 43].

Разработка, внедрение в медицинскую практику программы «Диабет» и создание диабетологического центра в 1994 году в г. Санкт-Петербурге позволили провести исследования и дать объективную оценку в их потребности, в расчете один центр на 10 000 больных СД [38, 48, 50].

В Украине выполняется активная работа по изучению необходимости и организации диабетологических центров, разрабатываются и внедряются передовые методы лечения ДР с помощью лазерного оборудования, витреоретинальной хирургии и медикаментозных средств [15, 17, 20, 51].

Для успешного проведения скрининга ДР необходимо разработать, утвердить и финансировать на государственном и региональном уровнях программу «Скрининг диабетической ретинопатии», предусмотреть создание структурных подразделений, обеспечение их помещениями, оборудованием и кадровым составом с учетом условий функционирования и структуры офтальмологической службы региона. Возможно проведение скрининга ДР в отдаленных населенных пунктах сельской местности с помощью передвижных фундус-камер, под-

ключение центров скрининга ДР к компьютерной Интернет-сети, позволяющее реализовать принципы телемедицины и оперативно обмениваться информацией. Выполнение программы должно сопровождаться проведением научных исследований по разработке и внедрению в офтальмологическую практику новых научно обоснованных патогенетических методов предупреждения развития и прогрессирования ДР. Необходима реклама скрининга ДР среди населения [34, 53].

Центр скрининга ДР может быть в составе многопрофильного лечебно-профилактического учреждения, эндокринологического диспансера или функционировать самостоятельно, и предусматривает организацию работы кабинетов: фотографирования глазного дна и ФАГ, офтальмологического, эндокринологического, лазерной офтальмомикрохирургии и регистратуры. Кадровый состав центра включает: врача-офтальмолога (руководителя центра), владеющего методами лечения с помощью лазерного воздействия в офтальмологии; эндокринолога; специалиста со средним медицинским образованием, дополнительно обученным фотографированию глазного дна с помощью фундус-камеры, распознаванию по фотографиям основных признаков ДР и работе на компьютере; медицинскую сестру, дополнительно обученную методике ФАГ, работе на компьютере; младшую медицинскую сестру и регистратора. Центр необходимо оснастить рабочим местом офтальмолога, фундус-камерой с компьютерным обеспечением, лазером для коагуляции сетчатки и др. Дополнительно в каждом регионе необходимо организовать проведение витреоретинальной хирургии.

Среди 10 000 больных СД, подлежащих наблюдению в центре скрининга ДР [38, 46, 50], в среднем более 5 000 (50 %) пациентов страдает ДР [6-8]; 70 (0,6-0,7 %) больных СД являются инвалидами по зрению в работоспособном возрасте, в том числе 55 инвалидов I и лишь 15 инвалидов II группы [6]. Наличие у около 800 (6-8 %) больных СД ПДР, особенно с фиброзными изменениями в сетчатке и стекловидном теле, в совокупности с другими микрососудистыми осложнениями СД, служит одним из критериев во время определения II группы инвалидности по общему заболеванию [41].

Расчет экономической эффективности организации центра и проведения скрининга ДР

Расчет проведен по формуле $P = A * B * 12$, где $P_{(0,1,2,3)}$ – экономия средств вообще и по группам инвалидов в частности, в гривнах за один год, А – снижение количества инвалидов определенной группы в результате проведения скрининга ДР, В – средняя величина ежемесячной пенсии по определенной группе инвалидности в гривнах, 12 – количество месяцев в году.

По данным пенсионного фонда (на 01.03.2005 г.) пенсия инвалидов I группы в среднем составляет 322 и II группы – 296 гривен в месяц. Сохранение зрения в результате проведения скрининга ДР в 40 % случаев больным СД [14] даст возможность снизить количество инвалидов I группы по зрению на 22 пациента. Экономия средств по выплате пенсий на протяжении года в результате уменьшения количества инвалидов I группы будет составлять: $P_1 = 22 * 322 * 12 = 85\ 008$ гривен.

Снижение количества инвалидов по зрению II группы на 6 (40 %) пациентов приведет к экономии средств по выплате пенсий: $P_2 = 6 * 296 * 12 = 21\ 312$ гривен в год.

Уменьшение количества больных ПДР в результате проведения скрининга ДР [15] и соответственного снижения количества инвалидов II группы по общему заболеванию на 280 (35 %) пациентов [54] приведет к экономии средств по выплате пенсий в этой группе: $P_3 = 280 * 296 * 12 = 994\ 560$ гривен в год.

В результате организации центра и проведения скрининга ДР возможно сокращение затрат по выдаче пенсий инвалидам по зрению и общему заболеванию в общей сумме: $P_0 = P_1 + P_2 + P_3 = 1\ 100\ 880$ гривен в год.

Изначально на организацию центра скрининга ДР, приобретение оборудования, реконструкцию и ремонт выделенных помещений, обучение сотрудников необходимо израсходовать 1 250 000 гривен. Текущие расходы на выплаты заработной платы сотрудникам центра, рекламу, техническое обслуживание медицинского и компьютерного оборудования и др. требуют проводить дополнительные ежегодные затраты в сумме 75 000 гривен.

В идеале экономические затраты на программу скрининга ДР должны быть восполнены на протяжении 1 года и 3 месяцев. Практически, учитывая все трудности в организации и некоторое увеличение количества инвалидов по зрению и общему заболеванию из-за СД в первые годы проведения скрининга ДР за счет их более активного выявления, программа себя экономически пол-



Рисунок. Схема последовательности проведения основных процедур в центре скрининга диабетической ретинопатии.

Примечание:

— — — — процедуры проводятся специалистом со средним медицинским образованием, дополнительно обученным фотографированию глазного дна с помощью фундус-камеры, распознаванию по фотографиям основных признаков ДР и работе на компьютере;

————— — процедуры проводятся по показаниям врачом-офтальмологом при помощи медицинской сестры, дополнительно обученной методике ФАГ и работе на компьютере.

ностью оправдывает на протяжении нескольких лет, что подтверждается также зарубежными авторами [2, 5].

Проведение скрининга ДР приведет дополнительно к снижению затрат на временную потерю трудоспособности, социальные программы, лечение СД и его осложнений, а сохранение трудоспособности больных СД принесет значительную пользу для государства. Нами представлена схема последовательности проведения основных процедур в центре скрининга ДР.

В развитых странах мира в первые годы проведения скрининга ДР 50 % больных СД из числа пациентов, получавших бесплатную медицинскую помощь, не подвергались скринингу ДР, 30-40 % больных СД в сельской местности не осматривались офтальмологом. Главной причиной сложившейся ситуации являлся недостаток знаний и отрицательное эмоциональное отношение к проведению программы скрининга ДР, лазерной коагуляции сетчатки у самих пациентов и медработников, а также ограниченное финансирование программы. Отрицательное эмоциональное отношение больных к методам обследования и лечения ДР дополнительно было обусловлено возможными осложнениями во время проведения лазерной коагуляции сетчатки [2, 15].

В то же время, несмотря на трудности, программа скрининга ДР остается важной стратегией, которая позволяет предотвратить главную причину слепоты среди работоспособного населения и должна находиться на приоритетном уровне в государстве. Затраты по выполнению программ по СД принесут большую экономию на сбережениях человеческих и материальных ресурсов.

В Украине в период подготовки реформ в системе здравоохранения возникает вопрос обеспечения и реализации прав человека на здоровье, требующий внедрения и достижения медицинских стандартов мирового уровня [10]. В связи с этим мы попытались осветить современное представление о скрининге ДР, что на наш взгляд может оказать помощь здравоохранению в разработке государственной и региональных программ, организации центров и проведении скрининга ДР в каждом регионе страны в будущем.

Литература

1. Kristinsson J. K., Hauksdottir H., Stefansson E. et al. Active prevention in diabetic eye disease // Acta Ophthalmol. Scand. 1997, 75, N 3, 249-254.
2. Kristinsson J. K. Diabetic retinopathy screening and prevention of blindness. A doctoral thesis // Acta Ophthalmol. Scandinav. 1997, 75, N 223, 7-64.
3. Бранчевский С.Л. Количественная оценка потребности в офтальмологической помощи для профилактики слепоты у больных сахарным диабетом // Офтальмохирургия. 2002, № 2, 56-61.
4. Яковлева Л.В., Морозова Т.В., Роик О.В. и др. Скрининг диабетической ретинопатии // Сахарный диабет. 2000, № 4, <http://www.diabet.ru/Sdiabet>.
5. Ассад Мухаммед. Скрининг и лечение больных с диабетической ретинопатией // Белорус. офтальмол. журн. http://www.eyenews.ru/stati_bozh_11.htm
6. Можеренков В.П., Калинин А.П. Диабетические поражения органа зрения // Офтальмол. журн. 1991, № 1, 54-58.
7. Пасечникова Н.В., Науменко В.О. Обґрунтування доцільності та необхідності створення міських діабетологічних офтальмологічних центрів // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. 2004, 22, 78-81.
8. Ряднова В. В. Состояние свободнорадикального окисления липидов у больных простой диабетической ангиоретинопатией в разные сезоны года // Офтальмол. журн. 1998, № 3, 220-224.
9. Аніна Є.І., Мартопляс К.В. Діабетична ретинопатія у населення різних областей України // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. 2004, 22, 3-5.
10. Єфімов А.С., Тронько М.Д., Кравченко В.І., Паньків В.І. Шляхи реалізації Сент-Вінсентської декларації в Україні у вивченні епідеміології цукрового діабету та його ускладнень: Метод. рекомендації, 1994. 14 с.

11. Веселовская З., Мигань Т., Скибун В. Изменение органа зрения при сахарном диабете // *Диабетик*. 1999, № 3, 30-31.
12. Миленьякая Т., Бессмертная Е.. Диабетическая ретинопатия // *Врач*. 2000, № 1, 8-11.
13. Сдобникова С.В. Роль удаления заднегиалоидной мембраны в трансквитреальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии // Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1997. 23 с.
14. Wolfe J.A., Horton M.B., McAteer M.B. et al. Race, macular degeneration, and diabetic maculopathy // *Arch. Ophthalmol*. 1993, 111, N 12, 1603-1604.
15. Mahnaz Shahidi, Yuichiro Ogura, Norman P. Blair et al. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema // *Arch. Ophthalmol*. 1991, 109, N 8, 1115-1119.
16. Ассад Мухаммед. Скрининговый контроль и мониторинг электронным методом глазного дна у больных сахарным диабетом // VII съезд офтальмологов России: Тез. докл. М., 2000, 1, с. 412.
17. Бирич Т.А., Ассад Муххамед. Скрининговый контроль с помощью электронной системы восприятия при диабетической ретинопатии // *Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору: Тез. доп. К., 2000, 19-20.*
18. Zagorski Zbigniew F. and Merin Lawrence M. Digital detection of diabetic retinopathy // *Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору: Тез. доп. К., 2005, с. 12.*
19. Rosberger Daniel F., Schachat Andrew P., Bressler Susan B. et al. Availability of color fundus photographs from previous visit affects practice patterns for patients with diabetes mellitus // *Arch. Ophthalmol*. 1998, 116, N 12, 1607-1610.
20. Henricsson Marianne, Sellman Anders, Tyrberg Maria et al. Progression to proliferative retinopathy and macular oedema requiring treatment. Assessment of the alternative classification of the Wisconsin Study // *Acta Ophthalmol. Scandin*. 1999, 77, N 2, 218-223.
21. Kohner Eva M., Aldington Stephen J., Stratton Irene M. et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30 // *Arch. Ophthalmol*. 1998, 116, N 3, 297-303.
22. Дедов И.И., Анциферов М.Б. Основные задачи здравоохранения по выполнению Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом (Сообщение 1) // *Пробл. эндокринол*. 1992, 38, № 1, 4-12.
23. Jose R. Faria de Abreu, Rufino Silva, Jose G. Cunha-Vaz. The blood-retinal barrier in diabetes during puberty // *Arch. Ophthalmol*. 1994, 112, N 10, 1334-1338.
24. Kodama Tatsuo, Hayasaka Seiji, Setogawa Tomoichi. Evaluation of fluorescein angiography in the management of diabetic retinopathy // *Ann. Ophthalmol*. 1994, 26, N 5, 207-210.
25. Arend O., Wolf S., Remky A. et al. Perifoveal microcirculation with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Focus on Diabetic Retinopathy*. 1995, 2, N 5, 33-34.
26. Klein Ronald, Palta Mari, Allen Catherine et al. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes // *Arch. Ophthalmol*. 1997, 115, N 3, 351-356.
27. Carlison Steven, Coles William, Costigan Donal et al. Sorbinil retinopathy trial research group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy // *Arch. Ophthalmol*. 1990, 108, N 9, 1234-1244.
28. Schachat Andrew P., Hyman Leslie, Leske Cristina. Comparison of diabetic retinopathy detection by clinical examinations and photograph gradings // *Arch. Ophthalmol*. 1993, 111, N 8, 1064-1070.
29. The Diabetes Control and Complications Triad Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial // *Arch. Ophthalmol*. 1998, 116, N 6, 874-886.
30. Краснов М.М., Бочаров В.Е., Иванов М.Н. и др. Клинико-прогностические критерии отбора больных сахарным диабетом для интраокулярной коррекции афакии // *Вестник офтальмологии*. 1998, № 5, 13-15.
31. Трофимов С.В., Хавинсон В.Х., Хокканен В.М. Современные тенденции в лечении диабетической ретинопатии // *Офтальмол. журн*. 1999, № 5, 339-346.
32. Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б.. Диабетическая нефропатия и прогрессирование ретинопатии // *Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору: Тез. доп. К., 2000, с. 17.*

33. Larsson Lill-Inger, Alm Albert, Bergenheim Tommy et al. Retinopathy in diabetic patients aged 15-50 years in the county of Umea, Sweden // *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999, 77, N 4, 430-436.
34. Lai Timothy Y.Y., Kwok Alvin K. H., Lam Dennis S. C. et al. Progression of diabetic retinopathy after endophthalmitis // *Ophthalmology*. 2000, 107, N 4, p. 19.
35. Tsaloumas M., Whittaker K. Diabetic retinopathy // *Eyeneews*. 1999, 5, N 5, 16-21.
36. Jacqueline M. Lopes de Faria, Alex E. Jalkh, Clement L. Trempe et al. Diabetic macular edema: Risk factors and concomitants // *Acta Ophthalmol. Scand.* 1999, 77, N 2, 170-175.
37. Teck Yeo Kim, Hendrikse Fred. The diabetic vitreous // *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 1995, 7, N 2, 5-9.
38. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии // *Клин. офтальмол.* 2000, 1, № 1, 15-18.
39. Веселовська З.Ф., Салюта М.Е. Современные аспекты офтальмоэндокринологии // *Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору: Тез. доп. К., 2000, 130-132.*
40. Евграфов В.Ю., Мамаева Г.Г., Людина Л.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика диабетической ретинопатии и ее взаимосвязь с диабетической нефропатией // *Вестник офтальмологии*. 1996, № 1, 40-43.
41. Нестеров А.П. Диабетические поражения органов зрения // *Пробл. эндокринолог.* 1997, 43, № 3, 16-19.
42. Cunha-Vaz J.G. Natural history of diabetic retinopathy // *Focus on Diabetic Retinopathy*. 1995, 2, N 6, 48-55.
43. Lorenzi M., Mizutani M. New insights into the pathogenesis of diabetic retinopathy // *Focus on Diabetic Retinopathy*. 1997, 4, N 3, 14-16.
44. Tarun Sharma, Sunil Parikh, Lingam Gopal et al. Vitrectomy for diabetic retinal detachment // *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 1994, 6, N 2, 2-7.
45. Wiedemann P. Wie entsteht die diabetische Retinopathie? // *Der Ophthalmologe*. 1993, N 5, 426-433.
46. Zoukorian C.E., Wautier J.L. Cellular abnormalities in diabetes mellitus as factors in vascular complications // *Focus on Diabetic Retinopathy*. 1995, 2, N 5, 37-38.
47. Пасечникова Н.В., Науменко В.А. Оптическая когерентная томография в ранней диагностике макулярного отека при диабетической ретинопатии на доклиническом этапе // *II Міжнародна наукова конференція офтальмологів Причорномор'я: Тез. доп. Одеса, 2004, 130-131.*
48. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Естественное прогрессирование диабетической ретинопатии // *VII съезд офтальмологов России: Тез. докл. М., 2000, 412-413.*
49. Пасечникова Н.В. Лазерная коагуляция сетчатки в лечении диабетической ретинопатии при 1 и 2 типах сахарного диабета // *Эндокринология*. 2003, 8, № 1, 132-135.
50. Пасечникова Н.В., Зборовська О.В., Король А.Р. Транспупілярна термотерапія класичних субретинальних неоваскулярних мембран // *Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина*. 2004, 22, 73-75.
51. Цисельский Ю.В., Левицкий А.П. Алиментарные факторы в патогенезе, профилактике и лечении диабетической ретинопатии // *II Міжнародна наукова конференція офтальмологів Причорномор'я: Тез. доп. Одеса, 2004, 133-134.*
52. Цисельский Ю.В. Патологическое обоснование основных методов лечения диабетической ретинопатии и ее следствий // *Эндокринология*. 2005, 10, № 2, 224-237.
53. Younis N., Broadbent D.M., James M. et al. Current status of screening for diabetic retinopathy in the UK // *Diabetic Medicine*. 2002, 19, 7, 44-49.

Сучасне уявлення про скринінг діабетичної ретинопатії (оцінка стану та особистий погляд на проблему)

Ю. В. Цісельський

Обласна клінічна лікарня, 65025 Одеса, Україна

У роботі розглянуті проблеми раннього виявлення розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії, шляхи їхнього вирішення у світі та в Україні. Наведене обґрунтування необхідності розробки програм та організації центрів «Скринінг діабетичної ретинопатії» в регіонах України з використанням сучасного устаткування. Підкреслено, що кольорове фотографування очного дна в стандартних позиціях є «золотим стандартом» у діагностиці захворювання. Визначені чинники ризику розвитку й прогресування діабетичної ретинопатії і макулярного набряку. Підкреслені мета, основні етапи, способи і можливі труднощі при організації та проведенні скринінгу діабетичної ретинопатії. Вказано на безсумнівну ефективність програми. Представлена авторська схема послідовного проведення основних процедур у центрі скринінгу діабетичної ретинопатії.

Ключові слова: цукровий діабет, ретинопатія, скринінг.

The modern concepts of screening for diabetic retinopathy (evaluation of the current status and personal views)

Y. V. Tsiselskiy

Regional clinical hospital, 65025 Odesa, Ukraine

Problems of early diagnosis of the development and progression of diabetic retinopathy, methods of their solution in the world and in Ukraine are discussed. The necessity of developing the program and organization of well-equipped «Screening for diabetic retinopathy» centers in the Ukrainian regions is substantiated. It is emphasized that color photography of the fundus in standard positions is a «gold standard» in the diagnosis of the disease. Risk factors for the development and progression of diabetic retinopathy and macular edema are described. The aim, main stages, methods and possible difficulties while screening for diabetic retinopathy are identified. The indisputable efficacy of the program is shown. The author's scheme of consistent basic procedures at the center of screening for diabetic retinopathy is presented.

Key words: diabetes mellitus, retinopathy, screening.

(Надійшла 15.04.2005; надійшла в остаточній формі 19.09.2005).

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЛУХОВОГО АНАЛІЗАТОРА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Н.М. Жердьова*, Б.М. Маньковський

Український науково-практичний Центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, 02091 Київ, Україна

Обстежено 105 хворих на цукровий діабет, яких було поділено на 3 вікові групи. При аудіометричному дослідженні виявлено зниження слуху на всіх частотах, а особливо на високих частотах, у 66,1 % хворих. Зареєстровано збільшення часу проведення імпульсу по провідних шляхах слухового аналізатора, про що свідчить зростання міжпикового інтервалу 1-5 практично в усіх обстежених хворих у порівнянні з групою контролю. Відмічається взаємозв'язок порушень слуху та рівня компенсації цукрового діабету.

Ключові слова: цукровий діабет, слуховий аналізатор, суб'єктивна аудіометрія, коротколатентні слухові викликані потенціали, швидкість проведення імпульсу.

Цукровий діабет є медико-соціальною проблемою, бо призводить до ранньої інвалідизації хворих внаслідок ураження багатьох внутрішніх органів [1]. В науковій літературі є опис клінічних випадків ураження слуху у хворих на цукровий діабет. Вперше зв'язок між нейросенсорною глухуватістю та цукровим діабетом спробував встановити у 1857 році А.Жордав, коли описав випадок значного зниження слуху у хворого, який переніс діабетичну кому [цит. по 2]. Перше детальне обстеження слухової функції при цукровому діабеті провів Т.Едгар [цит. по 2]. За допомогою камертональних методів дослідження шепітною та розмовною мовою він виявив порушення слуху на всіх частотах у 48 % хворих на діабет і відмітив взаємозв'язок цих порушень з тяжкістю та тривалістю захворювання, незважаючи на недосконалість методів діагностики слухового апарата на той час.

Деякі дослідники відмічали скарги на погіршення слуху і шум у вухах у 22,4 % хворих на цукровий діабет, з них при аудіометричному обстеженні нейросенсорна глухуватість діагностована у 13,3 %. В інших роботах при подібних дослідженнях отримані аналогічні результати [3, 4]. Вивчення зв'язку між цукровим діабетом 1 типу та порушенням слухової функції виявило глухуватість в 64 % випадків [5]. Однак ці дані носять фрагментарний характер, у цих дослідженнях не були застосовані сучасні діагностичні методи, що обумовило необхідність проведення нашого дослідження.

Метою цього дослідження було визначити характер та частоту порушень функціонального стану слухового аналізатора у хворих на цукровий діабет.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводилось у відділі лікування та профілактики цукрового діабету Українського науково-практичного Центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Було обстежено 105 хворих на цукровий діабет. З них 43 хворих мали 1 тип цукрового діабету та 62 пацієнти – 2 тип; 68 пацієнтів знаходились на інсулінотерапії, 37 хворих отримували пероральні цукрознижувальні препарати. На гіпертонічну хворобу страждали 60 чоловік. Хворих було поділено на 3 групи залежно від віку. До першої групи були віднесені пацієнти молодого віку (17-39 років) – 30 осіб, до другої – пацієнти зрілого віку (40-59 років) – 44 особи, до третьої – пацієнти літнього віку (60-79 років) – 31 особа. Хворі були без обтяженого

*Адреса для листування (Correspondence): Український науково-практичний Центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Харківське шосе 121, м. Київ-91, 02091, Україна

отоларингологічного анамнезу та не працювали за умов шуму і вібрації. В контрольну групу було включено 32 людини, що не мали цукрового діабету; вони також були поділені на відповідні за віком 3 групи.

Дослідження слухової функції проводилось вранці із застосуванням таких методів:

1. Традиційної суб'єктивної аудіометрії, в тому числі камертональних досліджень слуху, порогової, надпорогової тональної та мовної аудіометрії.

2. Об'єктивних методів діагностики слуху: динамічної імпедансометрії та коротколатентних слухових викликаних потенціалів.

Визначення гостроти слуху, ступеня і характеру його порушень здійснювали в звукопоглинаючій камері із застосуванням клінічного аудіометра МА-31 (Німеччина) за традиційною методикою [6].

Методика динамічної імпедансометрії передбачала реєстрацію рухливості барабанної перетинки при зміні тиску повітря в герметизованому зовнішньому слуховому каналі (тимпанометрія – ТМ), скороченні внутрішньовушних м'язів (акустичний рефлекс – АР) під дією звукового сигналу. Всім хворим була проведена імпедансометрія (тимпанометрія та реєстрація акустичного рефлексу), за допомогою якої була виключена наявність запальних процесів у середньому вусі.

Реєстрація коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП) проводилась за допомогою аналізуючої системи МК-12 фірми «Amplaid» (Італія) в екранованій звукоізолюваній камері. Викликана електрична активність реєструвалася у відповідь на іпсилатеральну (сторона подачі звукового стимулу та реєстрації співпадає) та контралатеральну (подача звукового стимулу подається з протилежного вуха, реєстрація здійснюється з досліджуваного вуха) монауральну (на одне вухо) стимуляцію. В якості звукової стимуляції подавалися тональні сигнали тривалістю 100 мс. Частота надходження імпульсів становила 21 с. Кількість виборок – 2000, тобто зроблено усереднення реєстрацій слухових викликаних потенціалів у відповідь на 2000 звукових стимуляцій. Використовувався час аналізу 12 мс при смузі пропускання фільтрів 0,5-2 кГц. Для досягнення повної можливості диференціації всіх піків КСВП використовували рівні стимуляції, які на 40 дБ перевищували порогові. Оцінка КСВП здійснювалася за показниками латентних періодів (ЛП) піків 1, 3, 5 та міжпікових інтервалів (МПІ) 1-3, 3-5, 1-5 [7].

Статистичний аналіз даних виконували із застосуванням статистичного пакету програм Microsoft Excel. Статистичні дані наведені як значення середньої арифметичної \pm її середня похибка ($M \pm m$). Розходження показників між групами пацієнтів, що порівнювались, оцінювали за допомогою критерія t Стьюдента. Розходження між групами вважалися вірогідними при значенні показника $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Середній вік хворих на цукровий діабет в групі віком 17-39 років становив $26,1 \pm 1,3$ роки, у групі віком 40-59 років – $50,2 \pm 0,8$ роки, у групі пацієнтів віком 60-79 років – $65,7 \pm 0,7$ років. Індекс маси тіла в цих групах відповідно дорівнював $23,6 \pm 0,6$ кг/м², $29,5 \pm 0,7$ кг/м² і $29,8 \pm 0,7$ кг/м², тривалість захворювання – $9,6 \pm 1,3$ роки, $9,2 \pm 1,2$ роки, $12,6 \pm 1,7$ роки. Середній рівень глікозильованого гемоглобіну становив у групі хворих молодого віку $8,9 \pm 0,3$ %, у групі осіб зрілого віку – $8,8 \pm 0,3$ %, у групі літніх пацієнтів – $9,0 \pm 0,3$ %. Середній вік в групі здорових осіб віком 17-39 років становив $29,4 \pm 1,6$ роки, у групі віком 40-59 років – $48,8 \pm 1,7$ роки, у групі віком 60-79 років – $67,2 \pm 1,5$ роки, а індекс маси тіла відповідно дорівнював $23,3 \pm 1,1$ кг/м², $27,7 \pm 0,9$ кг/м² та $29,2 \pm 1,2$ кг/м². Тобто за віком та індексом маси тіла в групах спостереження та контролю показники були однорідними.

При опитуванні хворих на цукровий діабет про зниження слуху у групі осіб молодого віку скаржились 3,3 % хворих, у групі пацієнтів зрілого віку – 40,9 %, у групі людей літнього віку – 64,5 % осіб. Закладання у вухах відмічали 36,6 % пацієнтів першої групи, 56,8 % осіб другої групи та 70,9 % обстежених з третьої групи. На шум у вухах нарікали з групи осіб молодого віку 46,6 %, з групи осіб зрілого віку – 75,0 % та з групи людей літнього віку – 80,6 %. У групі здорових осіб скарг не було. Таким чином, чим старший вік пацієнтів, тим більша частота та вираженість скарг, характерних для порушень слуху.

При аудіометричному дослідженні у всіх вікових групах хворих на цукровий діабет відмічалася вірогідне зниження слуху у порівнянні з групами контролю на всіх частотах (125-8000 Гц), і переважно на високих частотах (6000-

8000 Гц). У групах 40-59 років та 60-79 років зареєстровано погіршення сприйняття шепітної та розмовної мови, що наведено у табл. 1.

Погіршення слуху при аудіометричному дослідженні в першій віковій групі відмічалось у 70 % хворих, у другій віковій групі – у 63,6 %, у третій віковій групі – у 67,7 %. Отже, із 105 пацієнтів, хворих на діабет, у 66,1 % випадків виявлено ураження слухового апарата.

Був проведений аналіз стану слуху в залежності від рівня глікозильованого гемоглобіну. При рівні глікозильованого гемоглобіну, який перевищував 9,0 %, відмічалось вірогідне погіршення слуху на високих частотах у порівнянні з групою, де рівень глікозильованого гемоглобіну був менший 7,5 %. Наприклад, в осіб літнього віку при рівні глікозильованого гемоглобіну меншому від 7,5 % порогове сприйняття звуків високих частот (4000-8000 Гц) у середньому становило $36,62 \pm 3,30$ дБ, тоді як при рівні глікозильованого гемоглобіну, що перевищував 9,0 %, слух був майже вдвічі гіршим і дорівнював у середньому $61,31 \pm 5,58$ дБ (табл. 2). Таким чином, при декомпенсації цукрового діабету стан слуху погіршується на високих частотах.

При аналізі коротколатентних слухових викликаних потенціалів у хворих на діабет всіх трьох вікових груп, у порівнянні з контрольними групами відповідного віку, відмічалось вірогідне збільшення латентного періоду 5 піку (ЛП5). Також зареєстровано збільшення часу проведення імпульсу провідними шляхами слухового аналізатора, про що свідчить зростання міжпікового інтервалу 1-5 (МПП 1-5) практично в усіх спостереженнях (табл. 3). Саме показник МПП 1-5 вважається найбільш інформативним в діагностиці порушень слуху в центральних відділах слухового аналізатора [7].

Аналіз швидкості проведення імпульсу в залежності від рівня глікозильованого гемоглобіну показав, що у хворих, в яких рівень глікозильованого гемоглобіну перевищував 9,0 %, МПП 1-5 дорівнював $4,05 \pm 0,02$ мс в першій віковій групі, $4,11 \pm 0,03$ мс – у другій групі та $4,14 \pm 0,02$ мс – в третій групі. У пацієнтів, в яких глікозильований гемоглобін був нижчий 7,5 %, показник МПП 1-5 знаходився у межах $3,98 \pm 0,03$ мс в першій віковій групі, $3,97 \pm 0,02$ мс – у другій групі ($P < 0,05$) та $4,02 \pm 0,01$ мс – в третій групі ($P < 0,05$). Отже, при погіршенні компенсації цукрового діабету спостерігається сповільнення проведення імпульсу по провідних шляхах слухового аналізатора, яке стає вірогідним в осіб зрілого та літнього віку

Таблиця 1. Показники аудіометрії у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, та осіб контрольної групи ($M \pm m$)

Показники		Особі молодого віку (17-39 років)	Особі зрілого віку (40-59 років)	Особі літнього віку (60-79 років)
Порогове сприйняття звуків на частотах 125-8000 Гц, дБ	З	n=22 $6,62 \pm 0,28$	n=22 $11,31 \pm 0,89$	n=20 $22,56 \pm 1,71$
	Д	n=60 $9,67 \pm 0,45^*$	n=88 $18,51 \pm 1,09^*$	n=62 $32,47 \pm 2,04^*$
Порогове сприйняття звуків на високих частотах 4000-8000 Гц, дБ	З	$6,92 \pm 0,42$	$15,72 \pm 1,19$	$32,96 \pm 2,54$
	Д	$11,91 \pm 0,88^*$	$26,78 \pm 1,57^*$	$50,34 \pm 2,50^*$
Відстань сприйняття розмовної мови, м	З	5	5	5
	Д	5	$4,90 \pm 0,04$	$4,63 \pm 0,13$
Відстань сприйняття шепітної мови, м	З	5	5	5
	Д	5	$4,51 \pm 0,13$	$2,74 \pm 0,27$

Примітка: З – здорові особи, Д – хворі на цукровий діабет;

*– $P < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб у відповідних вікових групах.

Таблиця 2. Показники аудіометрії у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, в залежності від рівня глікозильованого Гемоглобіну ($M \pm m$)

Показники	Хворі на цукровий діабет 17-39 років			Хворі на цукровий діабет 40-59 років			Хворі на цукровий діабет 60-79 років		
	n=14	n=18	n=28	n=10	n=36	n=42	n=16	n=16	n=30
Рівень глікозильованого гемоглобіну, %	< 7,5	7,6-8,9	>9,0	< 7,5	7,6-8,9	>9,0	< 7,5	7,6-8,9	>9,0
Порогове сприйняття звуків на частотах 125-8000 Гц, дБ	8,60 $\pm 0,85$	9,92 $\pm 0,79$	10,15 $\pm 0,70$	13,58 $\pm 1,56$	15,24 $\pm 0,82$	22,70 $\pm 1,95^{*x}$	23,31 $\pm 2,06$	30,16 $\pm 3,41$	38,56 $\pm 3,30^{*}$
Порогове сприйняття звуків на високих частотах 4000-8000 Гц, дБ	8,51 $\pm 0,75$	12,88 $\pm 1,83^{*}$	13,30 $\pm 1,43^{*}$	16,41 $\pm 1,77$	22,36 $\pm 2,36^{*}$	33,88 $\pm 2,26^{*}$	36,81 $\pm 2,58$	48,93 $\pm 4,49^{*}$	58,29 $\pm 3,78^{*}$

Примітка: * – $P < 0,05$ у порівнянні з групами хворих, у яких рівень глікозильованого гемоглобіну $< 7,5$ %; x – $P < 0,05$ у порівнянні з групами хворих, у яких рівень глікозильованого гемоглобіну $< 7,6-8,9$ %.

Таблиця 3. Показники коротколатентних слухових викликаних потенціалів у хворих на діабет та осіб контрольної групи, мс ($M \pm m$)

Показники	Особі молодого віку (17-39 років)		Особі зрілого віку (40-59 років)		Особі літнього віку (60-79 років)	
	Здорові (n = 22)	Хворі (n = 60)	Здорові (n = 22)	Хворі (n = 88)	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 62)
ЛП1	1,70 \pm 0,02	1,61 \pm 0,01	1,68 \pm 0,02	1,69 \pm 0,01	1,67 \pm 0,02	1,67 \pm 0,01
ЛП3	3,67 \pm 0,04	3,80 \pm 0,02*	3,73 \pm 0,02	3,87 \pm 0,01*	3,78 \pm 0,02	3,77 \pm 0,02
ЛП5	5,58 \pm 0,02	5,71 \pm 0,04*	5,61 \pm 0,02	5,79 \pm 0,02*	5,62 \pm 0,03	5,86 \pm 0,03*
МП1 1-3	1,97 \pm 0,05	2,19 \pm 0,02*	2,05 \pm 0,03	2,18 \pm 0,01*	2,11 \pm 0,04	2,10 \pm 0,01
МП1 3-5	1,91 \pm 0,01	1,91 \pm 0,02	1,88 \pm 0,02	1,92 \pm 0,01	1,84 \pm 0,03	2,09 \pm 0,04*
МП1 1-5	3,88 \pm 0,03	4,10 \pm 0,02*	3,93 \pm 0,03	4,10 \pm 0,02*	3,95 \pm 0,02	4,19 \pm 0,08*

Примітка: * – $P < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб відповідного віку.

Висновки

1. Порухення слуху є частим ускладненням цукрового діабету, що проявляються відповідними скаргами хворих і підтверджуються зареєстрованим зниженням слуху, особливо на високих частотах, та погіршенням проведення імпульсу по провідних шляхах слухового аналізатора.

2. У пацієнтів старших вікових груп частіше відмічаються суб'єктивні скарги на порушення слуху, ніж у хворих молодшого віку.

3. За результатами слухових викликаних потенціалів зниження проведення імпульсу по провідних шляхах слухового аналізатора однаково виражене у всіх трьох вікових групах хворих на цукровий діабет.

4. При погіршенні рівня компенсації цукрового діабету виявлено погіршення слуху за результатами інструментальних методів діагностики.

Література

1. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Карабун П.М. Класифікація, діагностика, критерії компенсації цукрового діабету. Концепція регуляції прандіальної глюкози у хворих на ЦД 2 типу: Метод. рекомендації. К., 2002. 36 с.
2. Хасанов С.А., Бабаджанова С.Ю. Изменения в наружном и среднем ухе при сахарном диабете // Вестн. оториноларингологии. 1986, № 1, 74-77.
3. Назармухамедова Н.Ф. Патология ЛОР органов у больных сахарным диабетом // Медицинский журнал Узбекистана. 1988, № 12, 43-44.
4. Дегонский А.И., Халангот Н.Д., Волошина М.И., Лучина Н.В. К анализу влияния сахарного диабета на состояние ЛОР органов // Актуальные проблемы клинической медицины Донбасса: Матер. науч.-практ. конф. Донецк, 1993, с. 119.
5. Celik O., Yalcin S., Celebi H., Ozturk A. Hearing loss in insulin-dependent diabetes mellitus // J. Auris, Nasus, Larynx. 1996, N 23, 127-132.
6. Базаров В.Г., Лисовский В.А., Мороз Б.С., Токарев О.П. Основы аудиологии и слухопротезирования. М.: Медицина, 1984. 256 с.
7. Хечинашвилли С.Н., Кеванишвилли З.Ш. Слуховые вызванные потенциалы человека. Тбилиси: Сабчота Сакартвелло, 1985. 326 с.

Функциональное состояние слухового анализатора у больных сахарным диабетом

Н.Н. Жердева, В.Н. Маньковский

Украинский научно-практический Центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МОЗ Украины, 02091 Киев, Украина

Обследовано 105 больных сахарным диабетом, которые были поделены на 3 возрастные группы. При аудиометрическом исследовании выявлено снижение слуха на всех частотах, особенно на высоких частотах, в 66,1 % случаев. Зарегистрировано увеличение времени проведения импульса по проводящим путям слухового анализатора, о чем свидетельствует возрастание величины межпикового интервала 1-5 практически во всех наблюдениях. Определяется связь между нарушением слуха и уровнем компенсации сахарного диабета. **Ключевые слова:** сахарный диабет, слуховой анализатор, субъективная аудиометрия, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы, скорость проведения импульса.

Cochlear function in patients with diabetes mellitus

N.N. Zherdova, V.N. Mankovsky

Ukrainian Scientific-Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Health of Ukraine, 02091 Kyiv, Ukraine

105 patients with diabetes mellitus divided into three age groups were examined. Audiometric results revealed hearing loss at all frequencies, especially at high frequencies, in 66,1 % patients. Auditory brainstem responses data revealed increased conduction time proved by an increase of interpeak 1-5 interval. There was a correlation between hearing loss and compensatory level of diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, cochlear system, subjective audiometry, auditory brainstem responses, conduction time.

(Надійшла 5.12.2005; надійшла в остаточній формі 10.02.2006)

ВМІСТ ГОМОЦИСТЕЇНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ І ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

Н.О.Кравчун*

Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України, 61002 Харків, Україна

У 64 хворих на цукровий діабет 2 типу, а також у 10 здорових осіб аналогічного віку, досліджено рівень гомоцистеїну у сироватці крові. Відмічено зростання гомоцистеїнемії з підвищенням тривалості цукрового діабету та збільшенням індексу маси тіла. Визначена достеменно пряма залежність вмісту гомоцистеїну у сироватці крові від гіпертригліцеридемії і підвищення вмісту у крові ліпопротеїдів дуже низької щільності, фібрину, фібриногену. Встановлена суттєво більша гомоцистеїнемія за наявності повного метаболічного синдрому у порівнянні з хворими на цукровий діабет за його відсутності.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, гомоцистеїн, метаболічний синдром, гіпертригліцеридемія, ліпопротеїди дуже низької щільності, фібрин, фібриноген, швидкість клубочкової фільтрації, мікросудинні ускладнення, цукрознижувальні препарати.

Гомоцистеїн (ГЦ) – сірковмісна амінокислота, яка є продуктом метаболічного перетворення незамінної амінокислоти метіоніну. Кофакторами ферментів, які беруть участь у зазначених метаболічних перетвореннях, є вітаміни В₆, В₁₂ і фолієва кислота.

У плазмі крові здорової людини ГЦ є присутнім завжди, причому з віком його вміст збільшується. Нормальні діапазони вмісту ГЦ у сироватці крові натще широко варіюють (рівень від 5 до 15 мкмоль/л), збільшуючись із віком, і є трохи вищими у чоловіків. При адекватному споживанні вітамінів верхня межа нормальних значень – до 12 мкмоль/л [1, 2].

Зв'язок між збільшенням концентрації ГЦ у плазмі крові людини і можливістю розвитку патологічних станів вивчається особливо інтенсивно в останнє десятиліття [3].

Збільшення концентрації ГЦ у крові може бути обумовлено різними чинниками. Найважливішими з них є: недостаток вітамінів (фолієвої кислоти, вітамінів В₆, В₁₂), патологія щитоподібної залози, цукровий діабет, ниркова недостатність, проліферативні захворювання, генетично обумовлена недостатність ферментів, прийом низки медикаментів (метопрексат – антагоніста фолієвої кислоти, метилпреднізолону, естрогенвмісних контрацептивів, деяких протисудомних і гіполіпідемічних засобів, діуретиків при тривалому їх застосуванні, теофіліну); чинники, що пов'язані зі способом життя (паління, надмірне вживання алкоголю, кави); психоемоційні навантаження, малорухомих спосіб життя. Усі вони роблять хоч і опосередкований, але істотний вплив на концентрацію ГЦ у крові [1, 2, 4-6].

Ще в 1969 році К. S. McCully вперше опублікував дані про наявність у хворих із гомоцистеїнуриєю атеросклеротичних ушкоджень і розробив теорію про існування патогенетичного зв'язку між атеросклерозом і гіпергомоцистеї-

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

немією [7]. Проведені в наступні роки численні проспективні когортні дослідження підтвердили наявність залежності між концентраціями ГЦ у плазмі крові і ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Підвищення ГЦ на 5,0 мкмоль/л натще збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця у 1,6-1,8 рази [8-12].

Збільшення концентрації ГЦ у плазмі крові сприяє uszkodженню як стінок судин, так і системи згортання крові, створюючи умови для атеросклеротичних змін у судинах і підвищеного тромбоутворення. Передбачається, що ГЦ швидко окиснюється в плазмі крові, у результаті чого утворюється велика кількість радикалів, які містять активний кисень [13, 14]. При цьому ушкоджуються клітини ендотелію, що призводить до порушення їхніх численних функцій, а також окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). ГЦ стимулює проліферацію клітин гладеньких м'язів у стінках судин. Є дані про те, що вміст ГЦ у хворих на цукровий діабет (ЦД) вищий, ніж у здорових людей [3]. Припускають, що однією із причин гіпергомоцистеїнемії за наявності ЦД є гіперглікемія, яка сприяє втраті вітамінів групи В, що відіграють важливу роль в обміні ГЦ. Ураження судин за умов ЦД пов'язані з характерним для гіпергомоцистеїнемії ушкодженням стінок судин, що обумовлене оксидативним стресом (дисфункцією і посиленням проліферації ендотелію та проліферацією клітин гладеньких м'язів). У хворих на ЦД ГЦ може взаємодіяти з недоокисненими продуктами гліколізу, що також може призводити до ушкодження ендотеліальних клітин і прискорення розвитку серцево-судинних захворювань [13]. При поєднанні ЦД і підвищеного рівня ГЦ частіше виникають судинні ускладнення (ангіопатія нижніх кінцівок, нефропатія, ретинопатія та ін.).

G.T. Russo і співавт. при дослідженні концентрації ГЦ у 312 хворих на ЦД 2 типу виявили тенденцію до асоціації між концентрацією ГЦ і кліренсом креатиніну (КК), величиною систолічного артеріального тиску (САТ) та відсутність такої із індексом маси тіла (ІМТ), діастолічним артеріальним тиском (ДАТ), наявністю гіпертензії й особливостями перебігу ЦД (тривалістю, концентрацією глюкози натще, рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), його ускладненнями, видом терапії) [15]. Рівень ГЦ був вищим у хворих на ЦД 2 типу із судинними ускладненнями, інсультом, нефропатією. Автори встановили, що гіпергомоцистеїнемія є чинником ризику ураження судин серця і мозку у хворих із нефропатією. Аналогічні результати були отримані й іншими дослідниками [16]. Виявлено, що рівень ГЦ у хворих на ЦД корелював із рівнем креатиніну у сироватці крові, з тяжкістю діабету, ретинопатією.

Товщина стінок сонних артерій і число атеросклеротичних бляшок в аорті у хворих на ЦД була значно підвищена; кількість бляшок корелювала з рівнем ГЦ у плазмі. Автори припускають, що підвищення рівня ГЦ може частково пояснити прогресування атеросклерозу у хворих на ЦД 2 типу [17]. Відзначено збільшення концентрації ГЦ у плазмі крові хворих на ЦД 2 типу із безсимптомним інфарктом мозку [18]. При вивченні залежності між концентрацією ГЦ, КК і альбумінурією у хворих на ЦД 2 типу встановлено, що вміст ГЦ у хворих з нормоальбумінурією був нижчим, ніж у хворих із мікроальбумінурією. Рівень ГЦ у крові хворих із нормальним рівнем альбумінурії і з низьким КК був вищим, ніж у хворих із КК вищим 80 мл/хв. При нормальному КК ГЦ був однаковим у хворих з нормальним рівнем альбумінурії і мікроальбумінурією. При зниженому КК рівень ГЦ був вищим у хворих із мікроальбумінурією, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем альбумінурії. Отже, підвищення рівня ГЦ визначалося рівнем КК, але не рівнем екскреції альбуміну [19].

З огляду на суперечливі дані про роль ГЦ в організмі людини, у тому числі у хворих на ЦД, а також свідчення про те, що гіпергомоцистеїнемія є предиктором атеросклерозу і причиною смерті хворих на ЦД, метою нашої роботи

стало визначення рівня ГЦ у хворих на ЦД 2 типу в залежності від віку, тривалості захворювання, компенсації вуглеводного обміну, метаболічних порушень, виду терапії і наявності серцево-судинних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 64 хворих на ЦД 2 типу віком від 22 до 76 років (13 чоловіків, 51 жінка). Середній вік чоловіків – $56,38 \pm 3,55$ років, жінок – $55,08 \pm 1,15$. В контрольну групу увійшли 10 здорових осіб без ЦД аналогічного віку ($52,10 \pm 3,05$ років). Серед обстежених ЦД 2 типу середньої тяжкості був у 42 хворих, важка форма – у 16, легка форма – у 6. Середня тривалість захворювання становила $9,20 \pm 0,85$ років. У 66 % обстежених ІМТ був вищий 30 кг/м^2 (в середньому – $32,34 \pm 0,34 \text{ кг/м}^2$), у 18 % мала місце надлишкова маса тіла – $26,72 \pm 0,31 \text{ кг/м}^2$, і у 16 % – до 25 кг/м^2 (в середньому – $23,70 \pm 0,30 \text{ кг/м}^2$). Повний метаболічний синдром (МС) встановлено у 24 хворих, неповний МС – у 24; 16 хворих не мали МС.

Наявність МС діагностували при рівні САТ понад 140 мм рт. ст., ДАТ – понад 90 мм рт. ст., або при більш низькому рівні АТ на тлі прийому антигіпертензивної терапії; дисліпідемії – при рівні загального холестерину (ЗХС) $> 5,2 \text{ ммоль/л}$, тригліцеридів (ТГ) $> 1,7 \text{ ммоль/л}$; ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ і відношенні об'єму талії до об'єму стегон $> 0,90$ для чоловіків і $> 0,85$ для жінок.

Діабетична ретинопатія мала місце у 34 % хворих, нефропатія у поєднанні з ретинопатією – у 11 %, полінейропатія – у 74,2 %, ангіопатія судин нижніх кінцівок – у 84 %, ішемічна хвороба серця – у 66 %, серцева недостатність I-IIa ст. – у 42 %, гіпертонічна хвороба (ГХ) II ступеня – у 68 %, III ступеня – у 9,4 %, інфаркт міокарда – у 9,4 %, інсульт – у 1 хворої.

Тільки дієтотерапію одержували 6 хворих, похідні сульфонілсечовини – 29, препарати сульфонілсечовини у сполученні з бігуанідами – 7, монотерапію бігуанідами – 12, інсулінотерапію – 10 хворих.

У 48 % хворих вуглеводний обмін був у стані компенсації ($\text{HbA}_{1c} < 7,6 \%$), у 30 % – субкомпенсації ($\text{HbA}_{1c} - 7,7-9,0 \%$) і у 22 % – декомпенсації ($\text{HbA}_{1c} > 9,0 \%$).

ГЦ у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів Axis Homocysteine EI виробництва «Axis-Shield Diagnostics Ltd» (Велика Британія), імунореактивний інсулін (IPI) – за допомогою набору Insulin Elisa «Division of DRG International» (Німеччина).

Аналіз рівня ГЦ проводився в залежності від клініко-метаболічних показників (мета роботи): згідно з ними здійснювався розподіл обстежених хворих на окремі групи.

Статистичну обробку даних виконували методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, різниці вважали ймовірними при $P < 0,05$ [20].

Результати та їх обговорення

Середній рівень ГЦ у обстежених хворих на ЦД 2 типу становив $6,61 \pm 0,43$ мкмоль/л і не відрізнявся від рівня контрольної групи ($6,45 \pm 0,30$ мкмоль/л).

При аналізі вмісту ГЦ в залежності від віку закономірності не виявлено: вік до 50 років – $6,15 \pm 0,51$ мкмоль/л ($n = 17$), вік 51-60 років – $7,49 \pm 0,54$ мкмоль/л ($n = 20$), вік понад 60 років – $5,76 \pm 0,36$ мкмоль/л ($n = 27$). Максимальний рівень ГЦ у нашій групі хворих 51-60 років із вірогідним падінням у віці понад 60 років ($P < 0,01$) потребує подальшого вивчення.

В той же час, відмічається зростання вмісту ГЦ у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу із збільшенням тривалості захворювання: до 5 років – $6,07 \pm 0,58$ мкмоль/л ($n = 25$), 5,1-10 років – $7,01 \pm 0,37$ мкмоль/л ($n = 16$), понад 10 років – $7,54 \pm 0,40$ мкмоль/л ($n = 23$, у порівнянні з групою до 5 років $P < 0,05$).

Також прогресивно збільшується вміст ГЦ у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу із збільшенням маси тіла. У групі хворих з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і середнім значенням показника $23,75 \pm 0,32 \text{ кг/м}^2$ ($n = 16$) вміст ГЦ становив $6,09 \pm 0,23$ мкмоль/л; в групі з ІМТ $26-30 \text{ кг/м}^2$ і середнім значенням $28,00 \pm 0,33 \text{ кг/м}^2$ ($n = 16$) вміст ГЦ дорівнював $6,50 \pm 0,70$ мкмоль/л; у групі пацієнтів з ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ та середнім значенням $34,15 \pm 0,70 \text{ кг/м}^2$ ($n = 37$) вміст ГЦ зріс до $7,02 \pm 0,36$ мкмоль/л, що у порівнянні з групою хворих нормальної маси було вже вірогідно більшим ($P < 0,05$).

Різниця вмісту ГЦ у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу в залежності від рівня САТ та ДАТ не встановлено.

Не виявлено зв'язку вмісту ГЦ у сироватці крові з компенсацією вуглеводного обміну. Так, середні показники ГЦ становили у компенсованих хворих $6,51 \pm 0,19$ мкмоль/л ($\text{HbA}_{1c} < 7,6\%$, $n = 31$), у хворих в стані субкомпенсації – $5,8 \pm 0,42$ мкмоль/л ($\text{HbA}_{1c} 7,7-9,0\%$, $n = 19$) і у декомпенсованих хворих – $6,83 \pm 0,63$ мкмоль/л ($\text{HbA}_{1c} > 9,0\%$, $n = 14$).

Поряд з цим спостерігалася чітка закономірність при зіставленні вмісту ГЦ і показників ліпідного обміну (табл. 1): виявлено високоїмовірне його підвищення за умов гіпертригліцеридемії та зростання ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Таблиця 1. Рівень ГЦ в залежності від показників ліпідного обміну ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Група обстежених	Показник			
	ТГ, ммоль/л	Р	ГЦ, мкмоль/л	Р
I (< 1,7), n = 11	$1,37 \pm 0,09$		$5,49 \pm 0,34$	
II (1,8-3,0), n = 11	$2,60 \pm 0,07$	$P_{I-II} < 0,001$	$7,06 \pm 0,84$	$P_{I-II} < 0,02$
	ЛПВЩ, ммоль/л			
I (< 1,0), n = 10	$0,900 \pm 0,037$		$6,37 \pm 0,37$	
II (> 1,0), n = 15	$1,280 \pm 0,043$	$P_{I-II} < 0,001$	$7,05 \pm 0,70$	
	ЛПНЩ, ммоль/л			
I (< 3,5), n = 12	$2,8 \pm 0,1$		$6,6 \pm 0,64$	
II (> 3,5), n = 12	$5,01 \pm 0,17$	$P_{I-II} < 0,001$	$7,5 \pm 0,70$	
	ЛПДНЩ, ммоль/л			
I (< 0,78), n = 17	$0,65 \pm 0,21$		$6,14 \pm 0,18$	
II (> 0,78), n = 13	$1,31 \pm 0,169$	$P_{I-II} < 0,05$	$7,85 \pm 0,62$	$P_{I-II} < 0,02$

Примітка: в дужках наведені межі коливань ліпідів у групі хворих.

Встановлено суттєво більший рівень ГЦ за наявності підвищення вмісту у крові фібриногену і фібрину (табл. 2), що може сприяти розвитку тромбозів у хворих на ЦД 2 типу.

Таблиця 2. Показники ГЦ у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу в залежності від деяких показників системи згортання крові ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Показник		
Фібриноген, г/л	Фібрин, мг	ГЦ, мкмоль/л
= 3,0, n = 19 : $2,61 \pm 0,06$	= 13,0, n = 19 : $11,47 \pm 0,26$	$5,95 \pm 0,32$
> 3,0, n = 19 : $3,57 \pm 0,16$	> 13,0, n = 19 : $15,79 \pm 0,70$	$7,16 \pm 0,44$
$P < 0,01$	$P < 0,001$	$P < 0,05$

Примітка: тут і в табл. 3 і 4 Р дано при порівнянні двох груп хворих.

Порівняння вмісту ГЦ у хворих на ЦД 2 типу, однакового віку і тривалості захворювання, за наявності повного МС та його відсутності виявило вірогідне підвищення ГЦ у хворих на повний МС (табл. 3). Це дає підставу припустити, що у зростанні гомоцистеїнемії відіграє роль не тільки ЦД, дисліпідемія, порушення системи згортання крові та ожиріння, а й інші складові МС, а саме – підвищений артеріальний тиск, хоча при вивченні залежності ГЦ від САТ та ДАТ в цілому по групі обстежених хворих така закономірність не була виявлена.

Ми вивчали також залежність гомоцистеїнемії від наявності інсулінорезистентності – патогенетичної основи метаболічного синдрому. Як видно із табл. 4, у хворих з інсулінорезистентністю визначався вірогідно вищий вміст ГЦ у порівнянні з хворими без інсулінорезистентності, однак його рівень суттєво не відрізнявся від такого у здорових осіб.

Таблиця 3. Клінічна характеристика, метаболічні показники і вміст ГЦ у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу за наявності повного МС та без МС ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Показник	Хворі на МС (n = 24)	Хворі без МС (n = 16)	P
Вік, роки	56,12 ± 2,60	57,81 ± 3,37	
Тривалість хвороби, роки	10,00 ± 1,50	11,00 ± 2,12	
ІМТ, кг/м ²	33,44 ± 0,93	24,60 ± 0,42	< 0,001
HbA _{1c} , %	7,94 ± 0,32	7,98 ± 0,41	
АТ, мм рт. ст.			
систолічний	166,50 ± 2,20	126,00 ± 6,16	< 0,001
діастолічний	129,40 ± 2,55	71,60 ± 2,70	< 0,001
ЗХС, ммоль/л	7,16 ± 0,23	6,20 ± 0,34	< 0,02
Я-ліпопротеїди, од.	119,80 ± 3,48	88,06 ± 7,47	< 0,001
ТГ, ммоль/л	3,54 ± 0,23	2,14 ± 0,24	< 0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	0,99 ± 0,06	1,23 ± 0,05	< 0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	4,84 ± 0,40	3,23 ± 0,26	< 0,001
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,28 ± 0,08	0,88 ± 0,14	< 0,02
ГЦ, мкмоль/л	7,20 ± 0,55	5,02 ± 0,50	< 0,01

Таблиця 4. Вміст ГЦ у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності інсулінорезистентності ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Група обстежених	IR НОМА	ГЦ, мкмоль/л
Хворі на ЦД 2 типу з інсулінорезистентністю, n = 19	5,96 ± 0,50	7,2 ± 0,55
Хворі на ЦД 2 типу без інсулінорезистентності, n = 15	2,27 ± 0,18 P < 0,001	5,02 ± 0,55 P < 0,01
Контрольна група, n = 10	2,14 ± 0,19	6,45 ± 0,30

При аналізі вмісту ГЦ в залежності від швидкості клубочкової фільтрації встановлено, що вищий вміст ГЦ був в осіб з пониженим рівнем клубочкової фільтрації (66,54 ± 0,98 мл/хв) у порівнянні з особами з нормальною клубочковою фільтрацією (91,5 ± 1,62 мл/хв). Цей факт узгоджується з даними літератури.

Розгляд вмісту ГЦ у хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності мікросудинних ускладнень вірогідної різниці між групами не виявив. Дані літератури про значення ГЦ у розвитку мікросудинних ускладнень суперечливі [18], тому роль ГЦ, як причинного чинника у розвитку діабетичних мікросудинних ускладнень, потребує подальшого вивчення. Очевидно, що для такого аналізу потрібна значно більша група обстежуваних з вилученням тих чинників, що незаперечно впливають на рівень ГЦ в організмі.

Зіставлення вмісту ГЦ у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу з різними видами лікування показало, що мінімальним він був у пацієнтів, які лікувалися дієтою (4,52 ± 0,36 мкмоль/л), вірогідно нижчим, ніж у здорових осіб (6,45 ± 0,30, P < 0,001) і у хворих, які лікувалися пероральними цукрознижувальними засобами та інсуліном строком до 5 років. У пацієнтів, які лікувалися більше 5 років, рівень ГЦ ймовірно знижувався, але відмінностей між хворими з різними видами лікування і здоровими людьми не відмічалось.

Таким чином, дані наших досліджень не виявили спрямованості до гіпергомоцистеїнемії з віком і розвитком мікроангіопатій, але вони засвідчили закономірне підвищення вмісту ГЦ у сироватці крові хворих із збільшенням тривалості ЦД та ІМТ, при зростанні тригліцеридемії і рівня у крові ліпопротеїдів дуже низької щільності, а також зсув в бік збільшення вмісту ГЦ (у межах коливань норми) у хворих з повним метаболічним синдромом і наявністю

інсулінорезистентності. На підставі таких метаболічних змін можна припустити патогенетичний зв'язок між ГЦ і розвитком серцево-судинних уражень при ЦД 2 типу. Щоб підтвердити його, потрібні ретельніші спостереження за більшим контингентом хворих.

Висновки

1. Вміст гомоцистеїну у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу зростає із збільшенням тривалості захворювання і збільшенням індексу маси тіла.

2. Встановлена пряма залежність вмісту гомоцистеїну у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу від рівня у крові тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності, фібриногену та фібрину.

3. Суттєво більша гомоцистеїнемія спостерігається у хворих на ЦД 2 типу за наявності повного метаболічного синдрому у порівнянні з хворими на ЦД за його відсутності.

Література

1. Явелев И.С. Гомоцистеин и атеротромбоз // Русс. мед. журнал. 1999, 7, № 3, 33-41.
2. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // Артериальная гипертензия. 2004, 10, № 1, 3-8.
3. Шевченко О.П., Олефrienко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение // Лаборатория. 2002, № 1, 3-7.
4. Шевченко О.П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза // Клин. лабор. диагн. 2004, № 10, 25-31.
5. Malinov M.R., Duei P.B., Fess D.L. et al. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronare heart disease // New Engl. J. Med. 1998, 338, 1009-1015.
6. Дербенева С.А., Погожева А.В. Гомоцистеин как фактор коронарного риска // Вопросы питания. 2003, 72, № 5, 43-48.
7. McCully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia implications for the pathogenesis of arteriosclerosis // Amer. J. Phatology. 1969, 56, 111-128.
8. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. 2001, № 1, 6-11.
9. Hankey Y.J., Eikelboon J.W. Homocysteine and vascular disease // Lancet. 1999, 354, 1222-1223.
10. Коваль Е.А., Каплан П.А. Гипергомоцистеинемия и целесообразность ее коррекции у больных ишемической болезнью сердца // Междун. мед. журн. 2004, № 1, 15-17.
11. Белая О.Л., Федорова Н.В. Изучение содержания гомоцистеина, липидов и продуктов их перекисного окисления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца // Клин. мед. 2005, № 11, 30-32.
12. Каттаньи М. Гипергомоцистеинемия, сосудистые заболевания и тромбозы // Лаб. мед. 1999, № 2, 33-41.
13. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Гипергомоцистеинемия: фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета // Пробл. эндокринолог. 2004, 50, № 2, 24-28.
14. Добронравов В.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции // Нефрология. 2004, 8, прил. 2, 44-49.
15. Russo G.T., Di Benedetto, Giorda C. et al. Corellates of total homocysteine plasma concentration in type 2 diabetes // Eur. J. Clin. Invest. 2004, 34, № 3, 197-204.
16. Sandhu J.S., Singh I. Aggarwal S.P. et al. Plasma homocysteine and insulin in diabetic nephropathy: relationship to body mass index // Ren. Failure. 2004, 26, № 6, 689-693.
17. Haraki T., Takegoshi T., Kitoh C. et al. Hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus, and carotid atherosclerosis independently increase atherosclerotic vascular disease outcome in Japanese patients with end-stage renal disease // Clin. Nephrol. 2001, 56, N 2, 132-139.
18. Cojocar I.M., Uscatescu V., Musuroi C. et al. Study of total homocyst(e)ine levels in

type 2 diabetic patients with silent brain infarction // *Rom. J. Intern. Med.* 2003, 41, № 4, 417-431.

19. Davies L., Wilmshurst E. G., McElduff A. et al. The relationship among homocysteine, creatinine clearance, and albuminuria in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2001, 24, № 10, 1805-1809.
20. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.

Содержание гомоцистеина у больных сахарным диабетом 2 типа и его взаимосвязь с клинико-метаболическими показателями

Н.А.Кравчун

Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского АМН Украины, 61002 Харьков, Украина

У 64 больных сахарным диабетом 2 типа, а также у 10 здоровых лиц аналогичного возраста, исследован уровень гомоцистеина в сыворотке крови. Отмечено повышение гомоцистеинемии с увеличением продолжительности сахарного диабета и увеличением индекса массы тела. Обнаружена также достоверная прямая зависимость содержания гомоцистеина в сыворотке крови от гипертриглицеридемии, повышения содержания в крови липопротеидов очень низкой плотности, фибрина, фибриногена. Определена существенно большая гомоцистеинемия при наличии полного метаболического синдрома, чем таковая у больных сахарным диабетом 2 типа без него.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гомоцистеин, метаболический синдром, гипертриглицеридемия, липопротеиды очень низкой плотности, фибрин, фибриноген, скорость клубочковой фильтрации, микрососудистые осложнения, сахароснижающие препараты.

Maintenance of homocystein level in patients with type 2 diabetes mellitus and its interrelation with clinical-metabolic parameters

N.A.Kravchun

V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS, 61002 Kharkiv, Ukraine

Homocystein level in blood serum was measured in 64 patients with type 2 diabetes mellitus, and age-matched 10 healthy subjects. It was noted that the level of homocysteinemia increased with the duration of diabetes mellitus and increased body mass index. A significant dependence of homocystein level upon hypertriglyceridemia, increased level of very low density lipoprotein cholesterol, fibrin, fibrinogen was found. We revealed more increased homocystein level in blood serum of patients with full metabolic syndrome than in diabetic patient without it.

Key words: type 2 diabetes mellitus, homocystein, metabolic syndrome, hypertriglyceridemia, very low density lipoprotein cholesterol, fibrin, fibrinogen, glomerular filtration rate, microvascular complications, antidiabetic treatment.

(Надійшла 20.01.2006; надійшла в остаточній формі 20.04.2006)

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДОКЛІНІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ

О.Г. Андреева*

Дніпропетровська державна медична академія, 49044 Дніпропетровськ, Україна

За допомогою використання тесту толерантності до глюкози у 25,7 % хворих на активний туберкульоз легень були діагностовані різні категорії гіперглікемічних порушень (за винятком клінічно явного цукрового діабету). Найбільший негативний вплив на стан вуглеводного метаболізму було доведено у наступних чинників: дихальна недостатність, старечий вік, інтоксикаційний синдром. Тому саме пацієнтам, які мають ці чинники ризику, доцільно проводити глюкозотолерантний тест, що сприятиме підвищенню ефективності діагностики доклінічних порушень вуглеводного обміну.

Ключові слова: туберкульоз легень, вуглеводний обмін, тест толерантності до глюкози.

Доклінічні порушення глікемії (ДПГ) у хворих на туберкульоз легень становлять важливу клінічну проблему в зв'язку з тим, що, по-перше, існують дані про наявність їх негативного впливу на перебіг туберкульозу [1]; по-друге, при довготривалому неусуненні їх причин, як це має місце при тяжких, хронічних невиліковних формах туберкульозу та відсутності корекції, вони у частини хворих можуть трансформуватися у клінічно явний цукровий діабет [2]. Відомо, що цукровий діабет 2 типу являє собою захворювання, яке розвивається стадійно і маніфестній формі передують стадія «предіабету» у вигляді порушеної толерантності до глюкози або порушеної глікемії натще [3]. Так, серед населення європейських країн ДПГ мають від 3 до 7 % осіб [4]. У хворих на туберкульоз ДПГ, як і явний цукровий діабет, спостерігаються в декілька разів частіше, ніж серед населення в цілому. Причому у третини хворих на поєднану патологію діабет розвивається на тлі вже існуючого туберкульозу і у переважаючої більшості хворих це є цукровий діабет 2 типу [5]. Тому своєчасне виявлення і корекцію ДПГ можна розглядати як профілактичний засіб щодо розвитку явного діабету у хворих на туберкульоз.

Метою роботи було визначення і аналіз чинників ризику розвитку ДПГ у хворих на туберкульоз легень. Визначення факторів, які чинять на стан вуглеводного обміну найпотужніший негативний вплив, дозволить сформувати групу ризику серед хворих на туберкульоз, що значно спростить і здешевить діагностику ДПГ.

Матеріали і методи дослідження

565 хворим на різні клінічні форми туберкульозу з різними характеристиками туберкульозного процесу, різної статі і віку в перші 5 днів після поступлення на стаціонарне лікування проведено стандартний пероральний тест толерантності до глюкози (ТТГ) з 75 г глюкози і визначенням глюкози у плазмі венозної крові на 0, 30, 120 хв тесту глюкозооксидазним методом [6]. Результати тесту були інтерпретовані за критеріями, рекомендованими ВООЗ (1999) [7]. При цьому діагностувалися наступні (за дефініцією ВООЗ) категорії гіперглікемії: порушення толерантності до глюкози та порушена глікемія натще, об'єднані нами в подальшому аналізі під загальною назвою ДПГ.

*Адреса для листування (Correspondence): Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, вул. Дзержинського, 9, 49044 Дніпропетровськ, Україна

Інтотоксикаційний синдром, що супроводжує активний туберкульозний процес, також робить свій внесок в процеси підвищення інсулінорезистентності тканин через задіяння чинника оксидативного стресу, який реалізується при активації процесів вільнорадикального окиснення з ушкодженням клітинних

Таблиця прогнозування ризику розвитку доклінічних порушень глікемії у хворих на туберкульоз легень

Ознака і її складові (діапазон)	Кількість хворих без ДПГ, абс.	Кількість хворих з ДПГ, абс.	Абсолютний ризик	Відносний ризик	ДК діапазону	Загальна інформативність ознаки	Ранг
1	2	3	4	5	6	7	8
Вік, роки:						0,82	2
- 14 – 16	39	6	-5,15	0,45	-4		
- 17 – 19	48	8	-5,91	0,48	-3		
- 20 – 29	79	15	-8,46	0,55	-3		
- 30 – 39	119	30	-7,64	0,73	-1		
- 40 – 49	108	58	14,29	1,56	2		
- 50 – 59	18	19	8,82	3,06	5		
- 60 і більше	9	9	4,06	2,90	5		
Стать:						0,32	6
- чоловіча	337	118	29,24	1,56	2		
- жіноча	83	27	5,29	1,40	1		
Соціальна приналежність:						0,24	7
- робітник	49	15	-1,32	0,89	-1		
- пенсіонер	25	23	9,91	2,66	4		
- учень/студент	39	9	-2,84	0,69	-2		
- службовець	20	5	-1,31	0,72	-1		
- безробітний	288	93	-4,43	0,94	0		
Індекс маси тіла, кг/м ² :						0,00	15
- 18 – 24	293	105	2,65	1,04	0		
- 17 і нижче	127	40	-2,65	0,91	0		
Тип туберкульозного процесу:						0,09	12
- вперше діагностований	250	72	-9,87	0,83	-1		
- рецидив	67	25	1,29	1,08	0		
- хронічний	103	48	8,58	1,35	1		
Цукровий діабет у найближчих родичів:						0,01	14
- є	21	9	1,21	1,24	1		
- немає	399	136	-1,21	0,99	0		
Клінічна форма туберкульозу:						0,12	11
- первинний туберкульоз							
Комплекс	7	2	-0,29	0,83	-1		
- дисемінований	148	45	-4,20	0,88	-1		
- вогнищевий	22	3	-3,17	0,39	-4		
- інфільтративний	141	49	0,22	1,01	0		
- фіброзно-кавернозний	102	46	7,44	1,31	1		

1	2	3	4	5	6	7	8
Тривалість захворювання туберкульозом, роки:						0,18	10
- менше 2	317	97	-8,58	0,89	-1		
- 2 – 4	48	16	-0,39	0,97	0		
- 4 – 6	36	17	3,15	1,37	1		
- більше 6	18	15	6,06	2,41	4		
Легенева недостатність, ступінь:						0,93	1
- 0	138	17	-21,13	0,36	-4		
- I	173	48	-8,09	0,80	-1		
- II	93	67	24,06	2,09	3		
- III	16	13	5,16	2,35	4		
Поширеність легеневого процесу:						0,07	13
- до 2 сегментів	36	6	-4,43	0,48	-3		
- від 2 сегментів до частки	68	23	-0,33	0,98	0		
- більше частки	316	116	4,76	1,06	0		
Деструкція:						0,40	5
- є	198	97	19,75	1,42	2		
- немає	222	48	-19,75	0,63	-2		
Число порожнин розпаду:						0,22	8
- 1	65	32	6,59	1,34	2		
- 2	94	39	4,52	1,20	1		
- 3 і більше	39	26	8,65	1,93	3		
Розмір порожнин, см:						0,43	4
- до 2	61	18	-2,11	0,85	-1		
- 2 – 4	78	28	0,74	1,04	0		
- 4 – 6	44	39	16,42	2,57	4		
- більше 6	15	12	4,70	2,32	4		
Бактеріовиділення:						0,18	9
- МБТ +	259	107	12,13	1,20	1		
- МБТ -	161	38	-12,13	0,68	-2		
Запальні зміни крові:						0,51	3
- не виражені	83	16	-8,73	0,56	-3		
- незначні	286	87	-8,10	0,88	-1		
- виражені	51	42	16,82	2,39	4		

мембран, що є загальною неспецифічною ланкою патогенезу легневих захворювань, які супроводжуються запальним процесом. Властивості ж мембран, що визначаються вмістом поліненасичених жирних кислот, відіграють важливу роль в передачі інсулінового сигналу [13].

Гіпоксія та інтоксикація мають особливо важливе значення щодо впливу на стан вуглеводного обміну саме у хворих на туберкульоз легень, при якому, на відміну від багатьох інших запальних легневих захворювань, ці чинники є присутніми довготривало або, при хронічних формах туберкульозу – постійно, протягом життя хворого.

Останнє припущення підтверджено достатньо високим показником відносного ризику та ДК у хворих з тривалістю захворювання туберкульозом 4 роки і більше. Найвність деструктивних змін в легенях, їх кількість і розміри, чинник бактеріовиділення теж виявилися достатньо інформативними прогностичними ознаками.

Інформативність такої ознаки, як наявність цукрового діабету у найближчих родичів, була однією з найнижчих, але все ж мала прогностичне значення (ДК=1, відносний ризик = 1,24). Це свідчить на користь існування спадкової схильності у частини хворих на туберкульоз, які мають ДПГ та цукровий діабет 2 типу. І хоч на сьогодні роль, внесок і співвідношення генетичних і зовнішніх чинників в розвитку цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії у хворих на туберкульоз легень є недостатньо з'ясованими, однак при проведенні імуногенетичних досліджень доведена спільність генетичних чинників в розвитку туберкульозу і цукрового діабету [14]. Тому цілком логічне припущення, що ДПГ і наступний цукровий діабет розвиваються у хворих на туберкульоз в разі, коли сумарна дія генетичних чинників і чинників, притаманних специфічному легеневому процесу, досягає або перевершує певне порогове значення, за чим настає дестабілізація вуглеводного обміну.

Оскільки зв'язок між ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну встановлено вже давно, було проаналізовано такий показник як індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$) та можливість його впливу на розвиток ДПГ. Індекс маси тіла вищий за $24 \text{ кг}/\text{м}^2$ не спостерігався в жодного обстеженого хворого на туберкульоз. Величина індексу, що відповідає значенням, прийнятим за нормальні [10], тобто в межах від $18 \text{ кг}/\text{м}^2$ до $24 \text{ кг}/\text{м}^2$, і величина нижче $17 \text{ кг}/\text{м}^2$ не мали впливу на частоту виникнення ДПГ, яка спостерігалася з однаковою частотою в осіб з нормальною, і зі зниженою масою тіла. Особливу увагу звертала на себе дуже велика розповсюдженість серед хворих на туберкульоз осіб зі зниженою масою тіла – 41,9 % від всієї кількості обстежених. На теперішній час недостатньо вивчена природа і патогенез ДПГ і цукрового діабету 2 типу в осіб без ожиріння, а тим більш, в осіб зі зниженою масою тіла. Вважають, що в її реалізації основну роль відіграє генетична схильність [15]. У всякому разі, на наш погляд, з'ясування гормональних і метаболічних механізмів патогенезу ДПГ і цукрового діабету 2 типу у хворих на туберкульоз зі зниженою масою тіла становитиме теоретичну і практичну цінність як в галузі фтизіатрії, так і в діабетології.

Підсумовуючи результати проведеного дослідження можна зробити висновок, що групу ризику розвитку ДПГ серед хворих на туберкульоз становлять особи, які мають наступні чинники ризику або їх поєднання: вік понад 40 років, наявність дихальної недостатності 2-3 ступеня, виражені запальні зміни крові, поширений туберкульозний процес з наявністю деструкції легеневої тканини і бактеріовиділенням, хронічний туберкульозний процес з тривалістю більше 4 років, цукровий діабет у найближчих родичів. Тому саме пацієнтам, які входять до групи ризику, з метою своєчасної діагностики ДПГ доцільно проводити глюкозотолерантний тест, який є досить простим у виконанні, не потребує спеціального навчання персоналу і може бути здійснений в умовах будь-якого протитуберкульозного стаціонару. Виділення групи ризику звужить коло хворих на туберкульоз, яким доцільно проводити ТТГ і дозволить значно здешевити вартість діагностики ДПГ.

Література

1. Бегларян Н.Р. Особенности течения туберкулеза при пограничных нарушениях углеводного обмена: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1992. 20 с.
2. Ковалева С.И. Распространенность сахарного диабета среди больных туберкулезом // Пробл. туберкулеза. 1982, № 8, 32-34.
3. Маньковский В.Н. Профилактика сахарного диабета – мечта или реальность? // Мистецтво лікування. 2005, № 4, 54-55.
4. Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология нарушенной толерантности к глюкозе // Пробл. эндокринологии. 1999, 45, № 2, 48-52.
5. Андреева О.Г. Поширеність цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії серед хворих на туберкульоз // Укр. мед. альманах. 2003, № 5, 7-8.

6. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб.: ЭЛБИ СПб, 2001. 239 с.
7. Report of a WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and it's complications. Geneva: Department of noncommunicable disease, 1999. 59 p.
8. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и в педиатрии. Л.: Медицина, 1990. 175 с.
9. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
10. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
11. Кендыш И.Н. Регуляция углеводного обмена. М.: Медицина, 1985. 272 с.
12. Коваленко А.Н. Дезинтеграция систем гормональной регуляции человека при старении и радиационном воздействии: Автореф. дис. докт. мед. наук. К., 1996. 45 с.
13. Kashiwagi A., Asapina T., Nishio J. et al. Glication, oxidative stress and scavenger actives: glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells // Diabet. Complic. 1999, 45, №3, 185-191.
14. Чуканова В.П., Сергеев А.С., Поспелов Л.Е., Собкин А.Л. Эпидемиологический и иммунологический анализ взаимосвязи туберкулеза и сахарного диабета // Пробл. туберкулеза. 2000, № 4, 11-14.
15. Bennett P.H., Bogardus C., Tuomilehto J., Zimmet P. Annual Textbook of Diabetes Mellitus. New York, 1995, 147-171.

Факторы риска развития доклинических нарушений углеводного обмена у больных туберкулезом легких

Е.Г. Андреева

Днепропетровская государственная медицинская академия, 49044 Днепропетровск, Украина

С помощью теста толерантности к глюкозе у 25,7 % больных активным туберкулезом легких были диагностированы различные категории гипергликемических нарушений (за исключением клинически явного сахарного диабета). Наибольшее негативное влияние на состояние углеводного метаболизма было доказано для следующих факторов: дыхательная недостаточность, старческий возраст, интоксикационный синдром. Поэтому именно пациентам с наличием вышеуказанных факторов риска целесообразно проводить глюкозотолерантный тест, что будет способствовать повышению эффективности диагностики доклинических нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: туберкулез, углеводный обмен, тест толерантности к глюкозе.

Risk factors of preclinical carbohydrate metabolism disorders in patients with pulmonary tuberculosis

E.G. Andreeva

Dnepropetrovsk State Medical Academy, 49044 Dnepropetrovsk, Ukraine

Different types of glycemic disorders (with the exception of clinically overt diabetes mellitus) were diagnosed in 25,7 % patients with active pulmonary tuberculosis using glucose tolerance test. The most pronounced negative effect on carbohydrate metabolism was observed for the following factors: respiratory failure, old age and intoxication syndrome. It is recommended that the patients with these risk factors undergo glucose tolerance test, this will contribute to higher effectiveness of the diagnosis of preclinical carbohydrate metabolism disorders.

Key words: tuberculosis, carbohydrate metabolism, glucose tolerance test.

(Надійшла 1.03.2006)

ФРАГМЕНТАЦІЯ ДНК У ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ ЙОДОДЕФІЦИТНОГО ЗОБА

Т.М. Мишуніна*, О.В. Калініченко, Л.І. Пількевич, М.Д. Тронько

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна

Метою роботи було дослідження інтенсивності фрагментації ДНК у щитоподібній залозі в динаміці формування йододефіцитного зоба, що утворюється внаслідок тривалого прийому перхлорату калію. За застосування методів електрофорезу в агарозному гелі і спектрофотометричного визначення концентрації високомолекулярної ДНК та її низькомолекулярних фрагментів показано, що 20-денний прийом щурами перхлорату калію призводив до зниження концентрації низькомолекулярних фрагментів ДНК у тканині щитоподібної залози. При тривалішому прийомі препарату (20-40 днів) це зниження поступово нівелювалося. Отже, у початковий період формування експериментального зоба має місце гальмування фрагментації ДНК, яке змінюється пізніше інтенсифікацією цього процесу. Останнє може бути компенсаторною реакцією на підвищення клітинної проліферації, яка спостерігається у щитоподібній залозі внаслідок дефіциту надходження до неї іонів йоду.

Ключові слова: фрагментація ДНК, йододефіцитний зоб.

В останнє десятиліття досягнуті значні успіхи у з'ясуванні значення загибелі клітин ендокринних органів у патогенезі аутоімунних та злоякісних пухлинних захворювань. Так, зокрема, показано, що загибель фолікулярних клітин щитоподібної залози за тиреоїдиту Хашимото є результатом апоптозу, порушення якого сприяє деструкції залози лише на останніх стадіях розвитку цього захворювання [1]. З іншого боку, зміни механізмів регуляції апоптозу, як інтегрального компонента багатоетапного процесу злоякісної трансформації клітин щитоподібної залози, мають значення вже на самих початкових етапах канцерогенезу [2].

Загибель тиреоцитів збільшується також за умов інволюції зоба, яка індукується йодом, тиреоїдними гормонами [3] або відбувається спонтанно після закінчення дії тиреостатиків [4]. У щитоподібній залозі за таких умов активуються як процеси некрозу, так і апоптозу [5, 6], патофізіологічні механізми яких принципово відмінні [7].

Існує думка, що зміни в інтенсивності загибелі клітин можуть бути важливими не тільки за інволюції, але і у процесі утворення зоба [5, 8]. Морфологічними дослідженнями показано, що кількість епітеліальних клітин, що гинуть за механізмом апоптозу, підвищувалася у тканині експериментального зоба майже у 7 разів, а за механізмом некрозу – у 3 рази, хоча загальна кількість останніх суттєво переважала [5].

Існує декілька програм, які ініціюють апоптоз: у відповідь на сигнал смерті, який передається мембранозв'язаними цитокінами, або тими, що секрегуються у відповідь на пошкодження ДНК, а також за відсутності чинників росту. Активація різних шляхів ініціації апоптозу через низку складних ланцюгів реакцій завершується загальним апоптозним каскадом, кінцевим результатом дії якого є деструкція клітини внаслідок колапсу її структури. Цей загальний етап складається із послідовної активації каспаз

Адреса для листування (Correspondence): e-mail: simona@svitonline.com

(специфічних цистеїнових протеаз), яка, у свою чергу, призводить до масового протеолізу цитоплазматичних, мікрофіламентних, субмембранних білків. Безпосереднє відношення до розвитку апоптозу мають і ядерні мішені каспаз. Деякі з них вже ідентифіковані [7, 9], проте питання про природу ферментів, які відповідають за деградацію хроматину за апоптозу, все ще далеке від свого вирішення.

Розщеплення ДНК відбувається у декілька етапів із утворенням все більш дрібних фрагментів. Ці етапи фрагментації ДНК пов'язані, зокрема, із протектичним розщепленням каспазами топоізомерази II, яка виконує як структурну, так і ферментативну функції та бере участь у формуванні суперспіралізованих петель, що містять по 50 тис. пар основ (п. о.), з утворенням ще більш складної структури із 300 тис. п. о. Саме ця стадія співпадає у часі із конденсацією хроматину та інвагінацією ядерної мембрани, що є одними з перших морфологічних проявів апоптозу. Далі настає міжнуклеосомна дезінтеграція ДНК із утворенням фрагментів, що кратні за величиною довжині нитки ДНК у межах однієї нуклеосоми (180-190 п. о.). Це відбувається після розщеплення каспазами гістону H1, який сприяє захисту ДНК від дії ендонуклеаз на міжнуклеосомному рівні [7, 9].

Фрагментацію ДНК за апоптозу біохімічно можна виявити при електрофоретичному аналізі ДНК – на електрофореграмі утворюється характерна „драбинка» із фрагментів ДНК, розмірами кратними біля 200 п. о. Визначення фрагментації ДНК при електрофоретичному розділенні її фрагментів може бути показником інтенсивності апоптозу, проте, неможливість отримання точних кількісних характеристик фрагментованої ДНК є, як вважають, недоліком цього методу [9]. З метою загальної оцінки інтенсивності фрагментації ДНК використовують кількісне спектрофотометричне визначення вмісту полідезоксирибонуклеотидів (низькомолекулярних фрагментів ДНК) [10].

Метою роботи було дослідження інтенсивності фрагментації ДНК у щитоподібній залозі щурів у динаміці формування йододефіцитного зуба.

Матеріал та методи

Досліди проведені на щурах-самцях лінії Вістар із початковою масою тіла $163 \pm 2,5$ г, які впродовж 2-х місяців отримували 1 % розчин перхлорату калію. За контролю правили інтактні щури. Щитоподібну залозу забирали у щурів під етерним наркозом через 20, 40 та 60 днів від початку досліджу.

Концентрацію низькомолекулярних фрагментів ДНК визначали у надосадовій рідині після лізису клітин за умов гомогенізації тканини у 10 мМ Na-ЕДТА-трис-НСІ буфері рН 7,8, який містить 0,5 % тритону X-100, та центрифугування гомогенатів [10]. Осад містить високомолекулярну ДНК у складі нативного хроматину. Кількісний вміст ДНК в обох фракціях визначали за реакцією із дифеніламіном [11].

Для електрофоретичного аналізу фрагментів ДНК різного розміру із тканини щитоподібної залози виділяли ДНК, беручи за основу метод, що був описаний для її виділення із тканини надниркових залоз [12]. Етап попередньої інкубації зрізів щитоподібної залози від декількох щурів проводили впродовж 4 год при температурі $+37$ °С в 1 мл Кребс-Рінгер-фосфатного буфера рН 6,0. Подальша схема методу виділення ДНК принципово не відрізнялася від описаної [12]. Концентрацію ДНК визначали спектрофотометрично при довжині хвиль 260 нм (коефіцієнт молярної екстинкції для чистої ДНК дорівнює 50), а чистоту – за співвідношенням оптичної густини при довжині хвиль 260 та 280 нм.

Умови проведення електрофорезу в агарозному гелі були підібрані для одержання якісного розділення низькомолекулярних міжнуклеосомних фрагментів ДНК, яка була виділена із тканини саме щитоподібної залози (мал. 1), тому вони були дещо відмінними від тих, що застосовувалися при аналізі ДНК, отриманої з надниркових залоз [12]. Для формування геля використовували агарозу («Sigma», США або «Lachema», Чехія) із низьким електроендоосмосом у концентрації 1,7 %, яку готували на 10 мМ трис-ЕДТА буфері (рН 7,0-7,2). Бромистий етидій («Sigma», США) додавали лише до концентрації 1 мкг/мл. Проби ДНК (10 мкл, 3,5-4,0 мкг ДНК) змішували із 5 мкл розчину бромфенолового синього (0,025 % розчин, приготований на 45 % розчині цук-



Мал. 1. Електрофореграми зразків ДНК щитоподібної залози.

рози). Маркер відповідав фрагментам ДНК розміром 100-1000 п. о. Тривалість електрофорезу – біля 1 год при напрузі 90 мВ. Фрагменти ДНК на гелі візуалізували у транслюмінаторі, фореграми фотографували цифровою фотокамерою, сканували та переводили сканограми у вигляд математичних кривих (програма «Photo Capt Mw»). Кількість низькомолекулярних (200, 400, 600 та 800 п.о.) фрагментів ДНК розраховували у відсотках, приймаючи за 100 % площу усіх піків, що відповідають ДНК різних розмірів. Одержані дані опрацьовані статистично із використанням критерію t Стьюдента. Вірогідною вважали різницю між показниками у групах при $P_i < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Внаслідок тривалого прийому щурами 1% розчину перхлорату калію у щитоподібній залозі формується йододєфіцитний зоб. Характеристики цієї експериментальної моделі детально описані нами раніше [13].

Концентрація низькомолекулярної ДНК у щитоподібній залозі щурів, які отримували 1% розчин перхлорату калію, була зниженою на всіх строках експерименту (табл.), причому найменші зміни мали місце на 60-й день прийому препарату. Концентрація високомолекулярної ДНК також зменшувалася, але вірогідні зміни були зафіксовані лише на 40-й та 60-й день експерименту.

Зважаючи на різке збільшення маси щитоподібної залози за умов дії тиреостатиків, у тому числі і при дії перхлорату калію [13], є логічним розрахунок вмісту ДНК на масу усєї залози [14]. Як видно з даних, що наведені на мал. 2, вміст низькомолекулярних фрагментів ДНК у щитоподібній залозі на 20-й день прийому 1% розчину перхлорату калію зменшувався, а високомолекулярної ДНК – збільшувався. На пізніших строках експерименту вміст низько- та високомолекулярної ДНК підвищувався, при цьому слід відмітити, що збільшення вмісту низькомолекулярних фрагментів ДНК мало прогресуючий характер, чого не спостерігали для змін вмісту у залозі високомолекулярної ДНК.

Частка низькомолекулярних фрагментів ДНК по відношенню до загального її вмісту у щитоподібній залозі зменшувалася на 20-й та 40-й дні прийому щурами перхлорату калію ($47,3 \pm 2,6$ % – $31,1 \pm 2,3$ %, $P < 0,05$ та $44,0 \pm 1,6$ % – $32,5 \pm 1,1$ %, $P < 0,05$ у контрольних та дослідних групах, відповідно), що свідчить про зниження інтенсивності фрагментації ДНК. Через 60 днів прийому препарату на тлі збільшеного вмісту як високомолекулярної ДНК у складі нативного хроматину, так і низькомолекулярних фрагментів ДНК, відсоток останніх відповідав рівню, який був притаманний щитоподібній залозі щурів відповідної контрольної групи ($43,0 \pm 2,5$ % – $47,1 \pm 1,6$ %). Наведені дані вказують на підвищення, із збільшенням терміну дії препарату, інтенсивності фрагментації ДНК. Про поступове вста-

Таблиця. Концентрація (мкг/мг тканини) низькомолекулярних фрагментів та високомолекулярної ДНК у тканині щитоподібної залози інтактних щурів та щурів, які тривалий час отримували перхлорат калію ($M \pm m$)

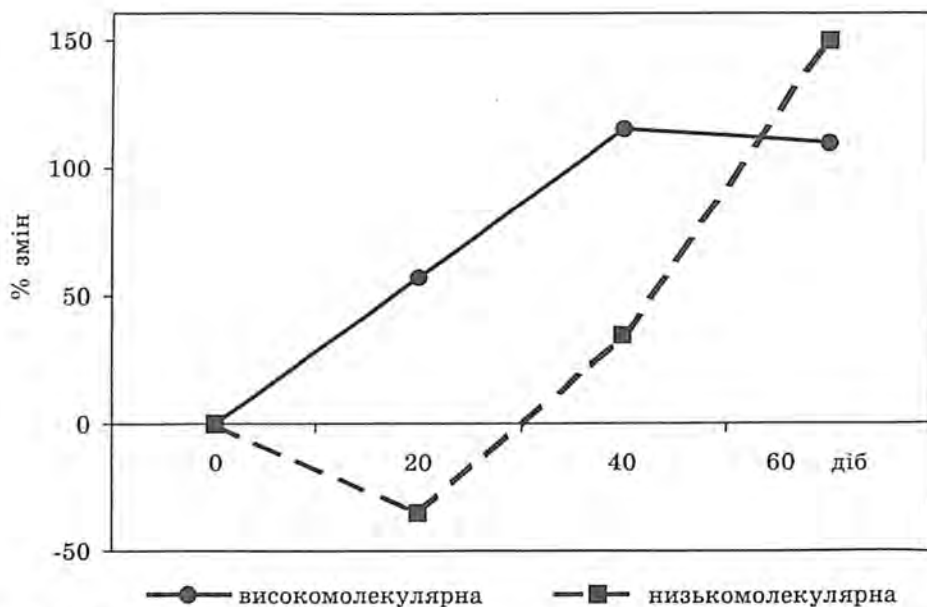
Тривалість досліджу	Контроль (n=4-6)	Дослід (n=8-9)	% змін
Низькомолекулярні фрагменти ДНК			
20 днів	3,15±0,48	1,30±0,07 *	-59
40 днів	2,50±0,12	1,17±0,09 *	-53
60 днів	3,90±0,29	3,00±0,12 *	-23
Високомолекулярна ДНК			
20 днів	3,54±0,58	3,03±0,41	-14
40 днів	3,21±0,24	2,42±0,11 *	-25
60 днів	5,27±0,59	3,43±0,30 *	-35
Високо-/низькомолекулярна ДНК			
20 днів	1,16±0,17	2,09±0,16 *	+80
40 днів	1,29±0,08	2,11±0,10 *	+ 64
60 днів	1,36±0,15	1,11±0,07	-18

Примітка: у дужках – кількість спостережень; * – різниця між відповідними контрольними та дослідними групами значуща ($P_1 < 0,05$).

новлення динамічної рівноваги між підвищеною інтенсивністю як проліферації, так і загибелі клітин патологічно зміненої щитоподібної залози свідчить також співвідношення між рівнем високо- та низькомолекулярної ДНК (табл.). Ця рівновага є, певно, однією з причин гальмування приросту маси щитоподібної залози щурів, яке спостерігається у пізні строки експерименту [13].

Для визначення природи фрагментації ДНК у щитоподібній залозі за формування йододєфіцитного зоба проведений електрофоретичний аналіз низькомолекулярних фрагментів ДНК, який показав, що їх розмір був кратним приблизно 200 п.о. (див. мал. 1). Отже, можна припустити, що фрагментація ДНК у щитоподібній залозі щурів за умов формування йододєфіцитного зоба відбувається за механізмами апоптозу. Відсотковий вміст фрагментів ДНК розміром 200-800 п.о. у тканині щитоподібної залози через 20 днів прийому щурами перхлорату калію був зменшеним, через 60 днів прийому препарату це зниження було менш значимим (61,3±1,0 % – 47,3±3,9 % – 56,7±1,4 %, відповідно, у контрольній та дослідних групах, $P < 0,05$). Такий характер змін фрагментів ДНК розміром 200-800 п.о., в цілому, співпадав із динамікою змін концентрації низькомолекулярних фрагментів ДНК, рівень яких визначали за реакцією із дифеніламіном (див. табл.). Таким чином, результати електрофоретичного аналізу ДНК підтверджують припущення щодо зниження фрагментації ДНК як термінальної стадії апоптозу у початковий період формування експериментального зоба та інтенсифікації в подальшому апоптозної загибелі клітин щитоподібної залози як компенсаторної реакції на підвищення проліферації останніх, що має місце внаслідок дефіциту надходження іонів йоду до залози. Слід зазначити, що і початкові етапи канцерогенезу (стадія промоції) новоутворення, загалом, також характеризуються відносно низькою інтенсивністю загибелі трансформованих клітин, яка підвищується разом із посиленням проліферативної активності на стадії прогресії [9].

Вивчаючи механізми апоптозної фрагментації ДНК, деякі дослідники вважають, що утворення великих фрагментів ДНК передуює її розщепленню на більш дрібні фрагменти, тоді як інші думають, що ці два типи деструкції ДНК не пов'язані між собою і відбуваються одночасно [7]. Певні обмеження електрофоретичного методу аналізу апоптозної фрагментації ДНК щодо одержання кількісних характеристик [9] не дозволяли раніше дослідити зміни вмісту низькомолекулярних фрагментів ДНК різних розмірів за апоптозу. Частково



Мал. 2. Динаміка змін вмісту високомолекулярної ДНК та низькомолекулярних її фрагментів у щитоподібній залозі щурів за тривалого введення перхлорату калію (зміни вмісту ДНК на усіх строках експерименту є статистично значущими, $P < 0,05$).

ці обмеження дозволяє зняти застосування комп'ютерних програм. У наших дослідженнях за умов формування йододефіцитного зоба зниження вмісту низькомолекулярних фрагментів ДНК відбувалося за рахунок зменшення частки фрагментів розміром 200 п.о. (12,6 % – 6,5 % – 9,0 %, відповідно, у контрольній групі та через 20 і 60 днів прийому перхлорату) та, меншою мірою, 800 п.о. (14,8 % – 12,2 % – 12,0 %). Подальші дослідження сприятимуть з'ясуванню можливого значення змін кількості низькомолекулярних фрагментів ДНК різних розмірів за патології щитоподібної залози.

Література

1. Bretz J.D., Baker J.R. Apoptosis and autoimmune thyroid: disease following a TRAIL to thyroid destruction ? // *Clin. Endocrinol.* 2001, 55, N 1, 1-11.
2. Kaiser H., Bodey B. The role of apoptosis in normal ontogenesis and solid human neoplasms // *In Vivo.* 2000, 14, N 6, 789-803.
3. Rognoni J., Penel C., Golstein J. et al. Cell kinetics of thyroid epithelial cells during hyperplastic goiter involution // *J. Endocrinol.* 1987, 114, N 3, 483-490.
4. Riesco J., Juanes J., Carretero J. et al. Cell proliferation and apoptosis of thyroid follicular cells are involved in the involution of experimental non-tumoral hyperplastic goiter // *Anat. Embryol.* 1998, 198, N 6, 439-450.
5. Mutaku J., Poma J., Many M. et al. Cell necrosis and apoptosis are differentially regulated during goitre development and iodine-induced involution // *J. Endocrinol.* 2002, 172, N 2, 375-386.
6. Mahmond J., Colin I., Many M.-C., Denef J-F. Direct toxic effect of iodide in excess on iodine-deficient thyroid glands: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation // *Exp. Mol. Pathol.* 1986, 44, N 1, 259-271.
7. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001. 192 с.
8. Tamura M., Kimura H., Koji T. et al. Role of apoptosis of thyrocytes in a rat model of goiter // *Endocrinology.* 1998, 139, N 12, 3646-3653.
9. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. К.: Морион, 1999. 142 с.

10. Коваль Т.В., Ковальова В.А., Дворщенко К.О. та ін. Порівняльне дослідження загибелі *in vitro* тимоцитів за дії іонізуючої радіації та перекису водню // Проблеми екологічної та медичної генетики і клітинної імунології. Київ-Луганськ-Харьків, 2001, № 7 (39), 119-125.
11. Бартон К. Определение концентрации ДНК с помощью дифениламина / Методы исследования нуклеиновых кислот. М.: Мир, 1970, 7-9.
12. Пушкарьов В.М. Вплив K^+ на апоптичні процеси в умовно нормальній та пухлинній тканині надниркових залоз людини // Ендокринологія. 2005, 10, № 1, 57-62.
13. Мишуніна Т.М., Богданова Т.І., Калініченко О.В., Пількевич Л.І. Характеристика експериментальних моделей зоба у щурів // Ендокринологія. 2005, 10, № 2, 194-200.
14. Lindsay R., Cohen P. Nucleic acid synthesis in normal and goitrous rat thyroid // Endocrinology. 1965, 76, N 6, 737-744.

Фрагментация ДНК в щитовидной железе крыс в динамике формирования йоддефицитного зоба

Т.М. Мишуніна, Е.В. Калиніченко, Л.І. Пількевич, Н.Д. Тронько
 Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко АМН України, 04114 Київ, Україна

Цель работы состояла в исследовании интенсивности фрагментации ДНК в щитовидной железе в динамике формирования йоддефицитного зоба, который образуется вследствие длительного приёма перхлората калия. С использованием методов электрофореза в агарозном геле и спектрофотометрического определения концентрации высокомолекулярной ДНК и её низкомолекулярных фрагментов, показано, что 20-дневный приём крысами перхлората калия приводил к снижению концентрации низкомолекулярных фрагментов ДНК в ткани щитовидной железы. При более длительном приёме препарата (20-40 дней) это снижение постепенно нивелировалось. Следовательно, в начальный период формирования экспериментального зоба имеет место торможение фрагментации ДНК, которое сменяется позднее интенсификацией этого процесса. Последнее может быть компенсаторной реакцией на повышение клеточной пролиферации, которая наблюдается в щитовидной железе вследствие дефицита поступления в неё ионов йода.
 Ключевые слова: фрагментация ДНК, йоддефицитный зоб.

DNA fragmentation in the thyroid gland of rats in the dynamics of iodine-deficient goiter formation

Т.М. Mishunina, O.V. Kalinichenko, L.I. Pilkevych, M.D. Tronko
 V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The aim of the work was to study DNA fragmentation intensity in the thyroid gland in the dynamics of formation of iodine-deficient goiter that develops following long-term administration of potassium perchlorate to rats. It has been shown, using methods of electrophoresis in agarose gel and spectrophotometric determination of high-molecular DNA and its low-molecular fragments, that 20-day administration of potassium perchlorate to rats resulted in a decrease in low-molecular DNA fragment concentration in the thyroid tissue. In case of a more prolonged administration of potassium perchlorate (20-40 days), this value returned to normal level. Thus, in the initial period of experimental goiter formation, inhibition of DNA fragmentation occurred, followed later by an intensification of this process. The latter may be a compensatory reaction to increasing cell proliferation that is noted in the thyroid due to insufficient iodine ion intake by the thyroid.
 Key words: DNA fragmentation, iodine-deficient goiter.

(Надійшла 24.03.2006)

ЗМІНИ АКТИВНОСТІ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В СТРУКТУРАХ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО- АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ-САМЦІВ ПРИ ДІЇ ЕСТРАДІОЛУ

Л.М. Калинська*, О.С. Микоша

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна

Мета роботи – в експериментах *in vivo* на щурах-самцях вивчити вплив естрадіолу на активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) – ферменту біосинтезу ангіотензину II в різних структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи (ГГАС). Активність АПФ визначали в мембранній фракції гіпоталамуса, гіпокампа та у гомогенатах аденогіпофіза і коркової речовини надниркових залоз за допомогою флуоресцентного методу, використовуючи як субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu («Sigma», США). За умов значних змін рівня естрадіолу (ін'єкції гормону в дозі 100 мкг протягом 3 діб) спостерігається підвищення активності АПФ в корковій речовині надниркових залоз щурів-самців. Стимулюючий ефект естрадіолу на активність АПФ виявлено в центральних ланках ГГАС щурів-самців – в аденогіпофізі після тридобового введення естрадіолу в дозі 100 мкг та в гіпокампі за умов дії гормону протягом 3 діб в дозах 50 і 100 мкг. У разі суттєвого підвищення вмісту білків в аденогіпофізі (100 мкг естрадіолу одноразово) і в гіпоталамусі (100 мкг протягом трьох діб) активність АПФ в цих структурах не змінюється, а в розрахунку на білок – знижується. Отже, естрогени модулюють активність ангіотензинової системи в різних ланках ГГАС щурів-самців, стимулюючи активність АПФ в корі надниркових залоз, аденогіпофізі і гіпокампі. Ці зміни можуть бути важливим чинником активації ГГАС, спричиненої естрадіолом.

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

Загальним принципом регуляції стероїдогенезу є взаємодія багатьох чинників різноманітної природи – гормонів, регуляторних пептидів, біогенних амінів, цитокінів тощо. Один з головних регуляторів стероїдогенезу – ангіотензин II бере участь у підтримці базальної активності ГГАС. Він стимулює секрецію АКТГ безпосередньо в аденогіпофізі та потенціює ефект кортикотропін-рилізінг фактора (КРФ) в гіпоталамусі [1, 2].

Основною функцією ангіотензинової системи надниркових залоз є регуляція синтезу альдостерону [3, 4].

Відомо, що естрогени підвищують базальну та стрес-індуковану секрецію кортикостероїдів і аденокортикотропного гормону у самців і самок гризунів. Одним з можливих механізмів посилення естрогенами секреції гормонів стресу є порушення механізму негативного зворотнього зв'язку [5]. Дані літератури вказують на те, що естрогени можуть модулювати активність ГГАС як через зв'язування з пептидергічними нейронами паравентрикулярного ядра гіпоталамуса і зміну чутливості аденогіпофіза до КРФ та інших нейропептидів гіпоталамуса, так і через зміни продукції кортикостероїдів наднирковими залозами [6-9]. Локалізація мРНК рецепторів естрогенів в нейронах гіпокампа свідчить про те, що ці гормони можуть модулювати активність ГГАС також на рівні гіпокампа за механізмами зворотнього зв'язку [10].

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, 04114 Київ, Україна; E-mail: endo@i.kiev.ua

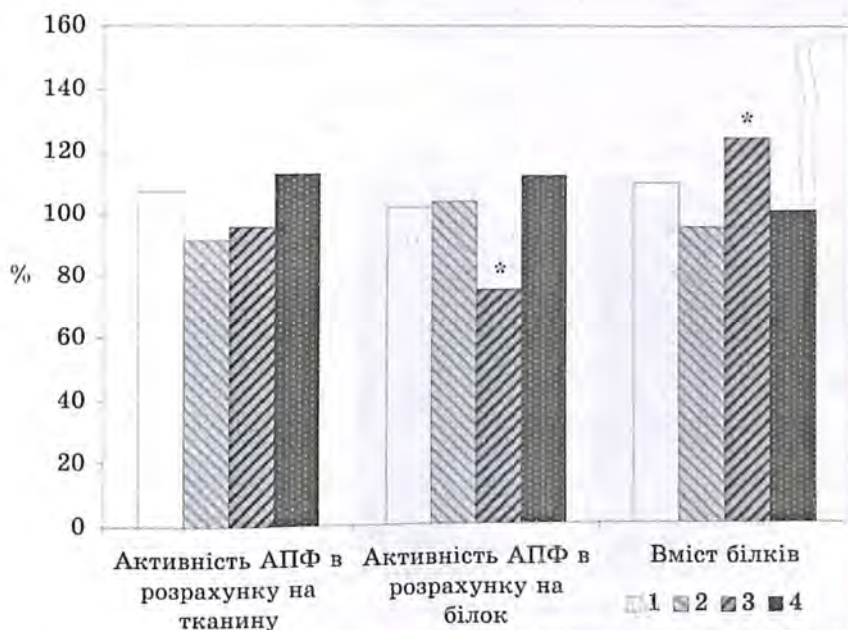
Питання взаємодії естрогенів з пептидами – регуляторами стероїдогенезу, зокрема ангіотензином II, а також питання статевих відмінностей дії естрогенів на регуляторні пептиди вивчені недостатньо. Оскільки естрогени можуть модулювати функцію ГГАС на різних рівнях регуляції, важливим було вивчити вплив естрогенів на активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) – ферменту протеолітичного процесингу ангіотензину II в надниркових залозах, гіпоталамусі, гіпокампі і аденогіпофізі щурів-самців.

Матеріали та методи

Досліди проводили на щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 130-170 г. Естрадіол бензоат («Koch-Light», Англія) розчинений у сливовій олії, вводили одноразово у дозі 100 мкг, а також щоденно протягом трьох діб у дозі 50 і 100 мкг на тварину. Контрольним тваринам вводили такий же самий об'єм олії. Тварин декапітували через 4 год після одноразової та через 24 год після останньої ін'єкції гормону при багаторазовому його введенні. Активність АПФ в мембранній фракції гіпоталамуса, гіпокампа та у гомогенатах аденогіпофіза і коркової речовини надниркових залоз визначали за допомогою флуоресцентного методу [11], використовуючи як субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu («Sigma», США). Активність ферменту виражали в нмоль His-Leu, який відщепився за 1 хв інкубації в розрахунку на 1 мг білка, а також в розрахунку на 100 мг тканини. Вміст білка визначали за Лоурі [12]. Статистичне опрацювання експериментальних даних проводили з використанням критерію t Стьюдента.

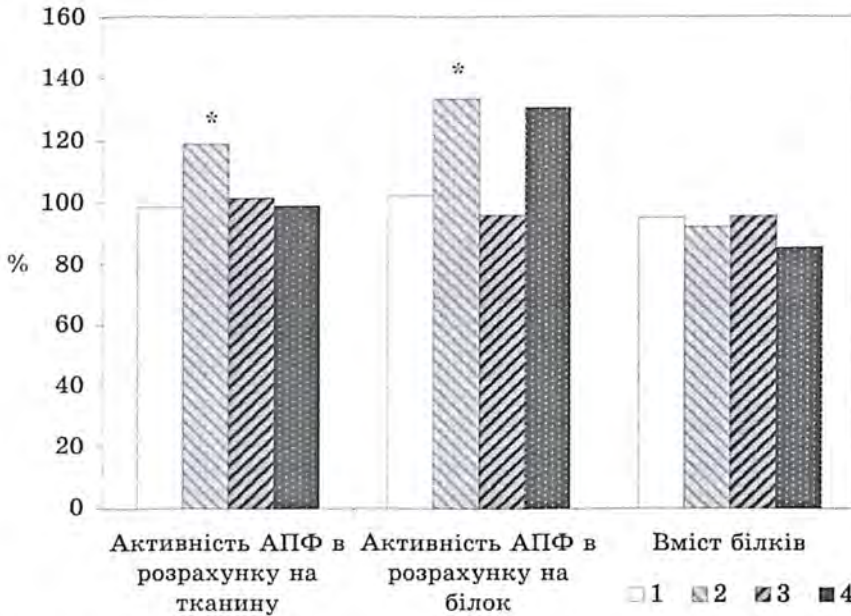
Результати та їх обговорення

Показано, що одноразове введення естрадіолу в дозі 100 мкг не спричиняє суттєвих змін активності АПФ в надниркових залозах, гіпоталамусі і гіпокампі. Тільки в аденогіпофізі на тлі значного підвищення рівня білків активність АПФ в розрахунку на одиницю білка знижується ($0,75 \pm 0,05$ нмоль гіс-лей/мг білка · хв в контролі та $0,56 \pm 0,04$ нмоль гіс-лей/мг білка · хв – після введення естрадіолу, $P < 0,01$, мал. 1).

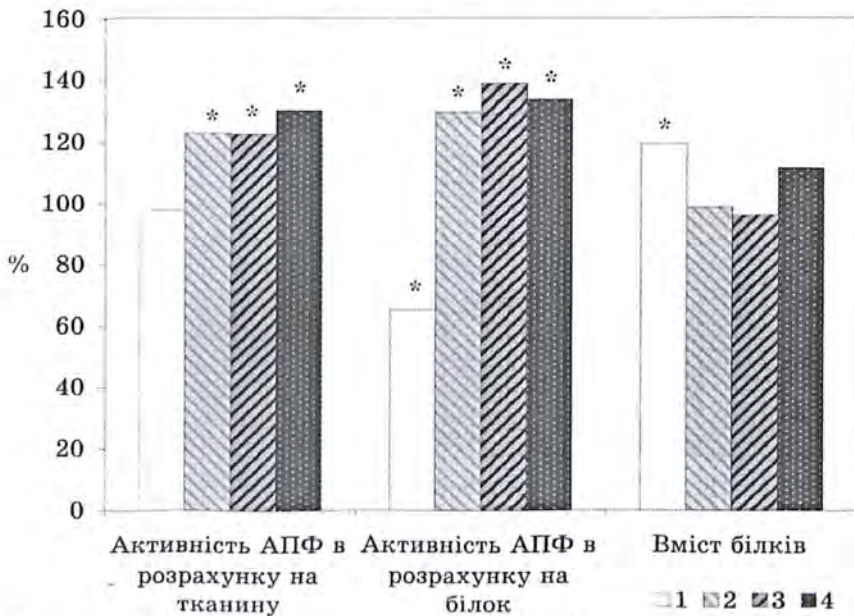


Мал. 1. Активність ангіотензинперетворюючого ферменту та вміст білків в структурах мозку і надниркових залозах щурів-самців після одноразового введення естрадіолу в дозі 100 мкг на тварину (в % відхилень від контролю). Тут і на мал. 2, 3: 1 – гіпоталамус, 2 – гіпокамп, 3 – аденогіпофіз, 4 – надниркові залози. * – $P < 0,05$ у порівнянні з групою контрольних тварин.

Після щоденного, протягом трьох діб, введення естрадіолу спостерігається підвищення активності АПФ в корковій речовині надниркових залоз самців щурів. Суттєве підвищення ферментативної активності спостерігається за умов дії естрадіолу в дозі 100 мкг. Після введення естрадіолу в меншій дозі (50 мкг на тварину) відмічається тенденція до підвищення активності АПФ (мал.2, 3).



Мал. 2. Активність ангіотензинперетворюючого ферменту та вміст білків в структурах мозку і надниркових залозах щурів-самців після тридобового введення естрадіолу в дозі 50 мкг на тварину (в % відхилень від контролю).



Мал. 3. Активність ангіотензинперетворюючого ферменту та вміст білків в структурах мозку і надниркових залозах щурів-самців після тридобового введення естрадіолу в дозі 100 мкг (в % відхилень від контролю).

Дослідження центральних ланок ГГАС за умов тридобового введення естрадіолу продемонстрували підвищення активності АПФ в аденогіпофізі та гіпокампі. При цьому в аденогіпофізі суттєве підвищення активності ферменту відбувається за умов дії естрадіолу в дозі 100 мкг. В дослідях із застосуванням меншої дози естрадіолу (50 мкг) активність АПФ залишається на рівні контролю. Згідно з нашими даними, активність АПФ в гіпокампі підвищується за умов дії естрадіолу в обох дозах – 50 і 100 мкг (мал. 2, 3). В гіпоталамусі, на відміну від аденогіпофіза і гіпокампа, введення естрадіолу в цих дозах не призводить до підвищення активності ферменту. Активність АПФ в цій структурі мозку не змінюється; тільки при розрахунку активності на білок фіксується її зниження за умов введення естрадіолу в дозі 100 мкг (мал. 2, 3).

Слід зазначити, що після тридобового введення естрадіолу підвищення активності АПФ в надниркових залозах щурів відбувається на тлі незначного підвищення індексу маси залоз ($12,8 \pm 1,4$ мг/100 г в контролі та $16,3 \pm 1,3$ – після введення естрадіолу в дозі 100 мкг, $0,1 > P > 0,05$). Підвищення вмісту білків у надниркових залозах цих тварин виявилось не суттєвим. В аденогіпофізі і гіпокампі рівень білків після тридобового введення естрадіолу також не змінювався. На відміну від цього, в гіпоталамусі виявлено суттєве підвищення рівня білків при дії гормону в дозі 100 мкг (з $4,53 \pm 0,19$ мг/100 мг тканини в контролі до $5,40 \pm 0,08$ мг/100 мг тканини в досліді, $P < 0,01$). Таке підвищення рівня білків спричиняє зниження активності АПФ в цій структурі мозку при розрахунку на 1 мг білка, тоді як загальна активність ферменту (в розрахунку на 100 мг тканини) не змінюється (мал. 3).

Аналіз одержаних даних свідчить, що зміни активності АПФ мають тканинну специфічність і залежать від дози і тривалості дії естрадіолу. Більш виразні зміни виявлені після тридобового введення естрадіолу. За цих умов спостерігається підвищення активності АПФ, а отже і утворення ангіотензину II в надниркових залозах, в аденогіпофізі і гіпокампі щурів-самців. Стимулюючий вплив естрадіолу на активність АПФ в аденогіпофізі і надниркових залозах виявляється в дозі 100 мкг; активність АПФ в гіпокампі підвищується при дії гормону в дозах 50 і 100 мкг. У разі суттєвого підвищення вмісту білків в окремих структурах ГГАС естрогенізованих самців активність АПФ в них не змінюється, а в розрахунку на білок – знижується. Це спостерігається при застосуванні гормону в дозі 100 мкг в аденогіпофізі (одноразова ін'єкція) і в гіпоталамусі (ін'єкції протягом 3 діб).

Суттєве підвищення рівня білків в структурах ГГАС в певні строки естрогенізації щурів, очевидно, пов'язано з гіпертрофією цих структур. За даними морфофункціональних досліджень [8], окрім дозозалежної гіпертрофії надниркових залоз за умов естрогенізації, спостерігається збільшення маси гіпофіза. Цікаво, що зростання маси гіпофіза (більше ніж удвічі) відбувається після одноразової ін'єкції естрадіолу щурам обох статей. За умов наших експериментів підвищення рівня білків в аденогіпофізі самців встановлено саме після одноразової ін'єкції естрадіолу в дозі 100 мкг, що певною мірою узгоджується з даними літератури. Спричинене естрадіолом суттєве підвищення рівня сумарних білків в гіпоталамічних структурах, очевидно, пов'язане із стимулюючим впливом естрогену на синтез білків і пептидів, зокрема КРФ, вазопресину, пролактину, рецепторів глюкокортикоїдів тощо [6-8, 10].

На сьогодні відома важлива роль автокринних і паракринних механізмів регуляції секреції альдостерону і кортикостерону в надниркових залозах [13]. На думку дослідників [3, 4], які виявили корелятивний зв'язок між концентрацією ангіотензину II в надниркових залозах та вивільненням альдостерону, основною функцією локально продукованого в надниркових залозах ангіотензину II є регуляція біосинтезу альдостерону. Локальна продукція ангіотензину II за участю АПФ в клубочкових клітинах кори надниркових залоз може за-

безпечувати підтримку нормальної секреції альдостерону за умов, коли порушується периферична стимуляція ангіотензином. Отже, підвищення активності АПФ в корковій речовині надниркових залоз може бути важливим чинником підвищення секреції альдостерону у естрогенізованих щурів.

Місцем індукованих естрадіолом змін рівня кортикостероїдів можуть бути центральні ланки ГГАС – гіпоталамус, аденогіпофіз та гіпокамп, які містять рецептори естрогенів [14]. Проведені дослідження показали, що введення естрадіолу самцям щурів спричиняє підвищення активності АПФ в аденогіпофізі і гіпокампі. Враховуючи притаманну ангіотензину II кортикотропін-релізінг активність [1, 2], можна припустити, що до процесу стимуляції активності ГГАС при дії надлишку естрогенів залучається ангіотензинова система аденогіпофіза і гіпокампа. Щодо гіпоталамуса, то АПФ цієї структури, очевидно, не залучається до стимуляції активності ГГАС за умов нашої експериментальної моделі. На разі після тридобового введення естрадіолу в дозі 100 мкг на тлі суттєвого підвищення рівня білків в гіпоталамусі, активність АПФ (в розрахунку на 1 мг білка) навіть знижується.

З літератури добре відома гіперпролактинемічна дія естрадіолу [9, 15]. Секреція пролактину регулюється комплексом нейроендокринних механізмів, в які залучена ангіотензинова система гіпоталамуса і аденогіпофіза. Ангіотензин II – важлива складова паракринної системи, що здійснює зв'язок між гонадотропоцитами і лактотропоцитами аденогіпофіза. На рівні аденогіпофіза ангіотензин II стимулює секрецію пролактину [16]. Виявлене в наших дослідженнях підвищення активності АПФ в аденогіпофізі естрогенізованих щурів може бути важливою складовою процесу стимуляції ангіотензином II секреції пролактину на рівні аденогіпофіза. Разом з тим, у разі індукції естрогенами гіперпластичних процесів, зниження активності АПФ і утворення ангіотензину II на тлі суттєвого підвищення рівня білків в аденогіпофізі може лімітувати надлишкову секрецію пролактину гіпертрофованими клітинами аденогіпофіза. За даними G. Diaz-Torga [17], в індукованих хронічним введенням естрадіолу новоутвореннях гіпофіза ангіотензин II в дослідях *in vitro* втрачає здатність стимулювати вивільнення пролактину.

Дослідження механізмів взаємодії естрогенів і ангіотензинової системи, які були проведені переважно на самках, свідчать про можливість подвійного контролю активності цієї системи на рівні утворення ангіотензину II та на рівні експресії рецепторів ангіотензину II [18, 19]. Оцінюючи два ключових компоненти ангіотензинової системи – активність АПФ і рецепторне зв'язування ангіотензину II, дослідники дійшли висновку про зниження активності цієї системи в гіпоталамусі, гіпофізі і надниркових залозах після введення фармакологічних доз естрадіолу оваріоектомованим самкам щурів [18, 20]. На відміну від самок, згідно одержаних нами даних, естрогенізація щурів-самців призводить до підвищення активності АПФ в надниркових залозах, аденогіпофізі і гіпокампі, що, очевидно, є важливим механізмом контролю ангіотензинової системи в структурах ГГАС.

Таким чином, естрогени модулюють активність ангіотензинової системи на різних рівнях ГГАС, стимулюючи активність АПФ в надниркових залозах, аденогіпофізі і гіпокампі самців щурів. Активація АПФ в цих структурах ГГАС може бути одним з важливих чинників індукованого естрадіолом вивільнення АКТГ і кортикостероїдів.

Література

1. Aguilera G., Young W.S., Kiss A., Bathia A. Direct regulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons by angiotensin II // *Neuroendocrinology*. 1995, 61, N 3, 437-444.
2. Saavedra J. Brain and pituitary angiotensin // *Endocr. Rev.* 1992, 13, N 2, 329-380.
3. Braley L.V., Menachery A., Rystedt L., Williams G.H. Sodium-mediated modulation of

- aldosterone secretion impact of converting enzyme inhibition on rat glomerulosa cell response to angiotensin II // *Endocrinology*. 1989, 125, N 3, 1310-1314.
4. Gupta P., Francosaens R., Mulrow P. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin-, and potassium-stimulated aldosterone secretion // *Hypertension*. 1995, 25, N 3, 443-448.
 5. Handa R.J., Burgess L.H., Kerr J.E., O'Keefe J.A. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // *Horm. Behav.* 1994, 28, 464-476.
 6. Burgess L.H., Handa R.J. Estrogen-induced alterations in the regulation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor messenger RNA expression in the female rat anterior pituitary gland and brain // *Molec. Cell. Neurosci.* 1993, 4, 191-198.
 7. Haas D., George S. Gonadal regulation of corticotropin-releasing factor immunoreactivity in hypothalamus // *Brain Res. Bull.* 1988, 20, 361-367.
 8. Kitay J.I. Effects of estradiol on pituitary-adrenal function in male and female rats // *Endocrinology*. 1963, 72, N 6, 947-954.
 9. Микоша О.С., Ковзун О.І. Участь пролактину в реалізації дії естрадіолу на кору надниркових залоз щурів // *Ендокринологія*. 1996, 1, №1, 116-118.
 10. Weiland N. Estradiol selectively regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus // *Endocrinology*. 1992, 131, 662-668.
 11. Yang H., Neff N. Distribution and properties of angiotensin converting enzyme of rat brain // *J. Neurochem.* 1972, 19, N 10, 2443-2450.
 12. Lowry O., Rosebrough N., Lewis A. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* 1951, 193, N 1, 265-275.
 13. Gallo-Payet N. Nouveaux concepts sur la regulation de la secretion d'aldosterone; interactions endocrines, paracrines, autocrines et neurocrines // *Med. Sci.* 1993, 9, N 8-9, 943-951.
 14. Simerly R., Chang C., Muramatsu M., Swanson L. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study // *J. Comp. Neurol.* 1990, 294, 76-95.
 15. Саутін Ю.Ю. Дослідження ролі пролактину в регуляції функції кори надниркових залоз та біохімічні механізми його дії: Автореф. дис. докт. біол. наук. К., 1997. 35 с.
 16. Steele M. K., Myers L.S. In vivo studies on paracrine actions of pituitary, angiotensin II in stimulating prolactin release in rats // *J. Physiol.* 1990, 258, N 4, 619-624.
 17. Diaz-Torga G., Gonzalez Iglesias A., Achaval-Zaia R. et al. Angiotensin II-induced Ca²⁺ mobilization and prolactin release in normal and hyperplastic pituitary cells // *Amer. J. Physiol.* 1998, 274, N 3, 534-540.
 18. Seltzer A., Pinto J.E.B., Viglione P.N. et al. Estrogens regulate angiotensin-converting enzyme and angiotensin receptors in female rat anterior pituitary // *Neuroendocrinology*. 1992, 55, 460-467.
 19. Wu Z., Zheng W., Sandberg K. Estrogen regulates adrenal angiotensin type 1 receptors by modulating adrenal angiotensin levels // *Endocrinology*. 2003, 144, N 4, 1350-1356.
 20. Dean S.A., Tan J., O'brien E.R., Leenen F.H. 17{beta}-estradiol downregulates tissue angiotensin converting enzyme and angiotensin II type-1 receptor in female rats // *Amer. J. Physiol; Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005, 288, N 3, 759-766.

Изменение активности ангиотензинпревращающего фермента в структурах гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы крыс-самцов при действии эстрадиола
Л.Н.Калинская, А.С.Микоша
Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Цель работы – в экспериментах *in vivo* на крысах-самцах изучить влияние эстрадиола на активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – фермента биосинтеза ангиотензина II в различных структурах гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС). Активность АПФ определяли в мембранной фракции гипоталамуса, гиппокампа, а также в гомогенатах аденогипофиза и коркового вещества надпочечников с помощью флуоресцентного метода, используя в качестве субстрата Benzoyl-Gly-His-Leu («Sigma», США). В условиях значительных изменений уровня эстрадиола (инъекции гормона в дозе 100 мкг на протяжении 3 суток) наблюдается повышение активности АПФ в корковом веществе надпочечников крыс-самцов. Стимулирующий эффект эстрадиола на активность АПФ выявлено в центральных звеньях ГГАС крыс-самцов – в аденогипофизе после трехсуточного введения эстрадиола в дозе 100 мкг и в гиппокампе при условии действия гормона на протяжении 3 суток в дозах 50 и 100 мкг. В случае существенного повышения содержания белков в аденогипофизе (100 мкг эстрадиола однократно) и в гипоталамусе (100 мкг на протяжении трех суток) активность АПФ в этих структурах не изменяется, а в расчете на белок – снижается. Таким образом, эстрогены модулируют активность ангиотензиновой системы в различных звеньях ГГАС крыс-самцов, стимулируя активность АПФ в коре надпочечников, аденогипофизе и гиппокампе. Эти изменения могут быть важным фактором активации ГГАС, вызванной эстрадиолом.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система, эстрадиол.

Changes of angiotensin converting enzyme in structures of hypothalamo-pituitary-adrenocortical system of male rats under estradiol effect

L.M.Kalynska, O.S.Mykoshia

V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The aim of the work is to study estradiol effect on the activity of angiotensin converting enzyme (ACE) – enzyme of angiotensin-II biosynthesis – in different structures of hypothalamo-pituitary-adrenocortical system (HPAS) in experiments on male rats *in vivo*. ACE activity was determined in the membrane fraction of the hypothalamus, the hippocamp and also in homogenates of the adenohypophysis and cortical substance in the adrenals by fluorescent method using Benzoyl-Gly-His-Leu («Sigma», USA) as the substrate.

The increased ACE activity in the cortical substances of male rat adrenal glands was observed under significant changes in estradiol level (hormone injections of 100 mkg doses during 3 days). Stimulating estradiol effect on ACE activity was revealed in the central link of male rat HHAS (in the adenohypophysis – after 3 day administration of estradiol in the 100 mkg dose and in the hippocamp – under hormone effect during 3 days in the 50 and 100 mkg doses). While a significant increase of protein level in the adenohypophysis (a single 100 mkg hormone dose) and in the hypothalamus (100 mkg during 3 days) was noted, no changes in ACE activity were revealed in these structures but a decrease – concerning protein. Thus, estrogens modulate the activity of angiotensin system in different links of HHAS of male rats, stimulating ACE activity in the adrenal cortex, the adenohypophysis and the hippocamp. These changes may be an important component of HHAS activity provoked with estradiol.

Key words: angiotensin converting enzyme, hypothalamo-pituitary-adrenocortical system, estradiol.

(Надійшла 8.02.2006)

РОЛЬ СУДИННОГО ЧИННИКА У ПОРУШЕННІ СТАТЕВОЇ ФУНКЦІЇ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Є.В.Лучицький*, Т.П.Безверха

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

В огляді узагальнені дані літератури про частоту поєднання еректильної дисфункції у чоловіків з гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом, хворобами коронарних артерій. Показана провідна роль у розвитку і прогресуванні статевих розладів у хворих на діабет, уражень судинної системи. Наведені дослідження стану судинної системи організму і статевого члена у хворих на цукровий діабет з статевими порушеннями. Відмічені особливості судинних уражень у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів. Обговорюється роль можливих патогенетичних чинників розвитку порушень статевої функції у хворих на цукровий діабет, в тому числі, роль ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: цукровий діабет, еректильна дисфункція, судинні чинники.

Найпоширенішим розладом статевої сфери у чоловіків є еректильна дисфункція (ЕД) – неспроможність досягати і/або підтримувати рівень ерекції, достатній для здійснення повноцінного, задовільного для обох партнерів статевого акту. На ЕД в усьому світі страждають мільйони чоловіків. Пошуки фундаментальних чинників розвитку ЕД проводяться у клініках різних країн світу, але і дотепер у цій проблемі залишається багато неясного і невідомого.

Ерекція – явище нейроваскулярного походження, зумовлене комплексною взаємодією автономної та соматичної іннервації статевого члена, смугастих м'язів кавернозних тіл та дна таза, а також артеріального кровотоку, який постачається парними а.а. pudendalis. Еректильна тканина складається з неупорядкованої системи судинних просторів, розсипаних між артеріями та венами і включає два кавернозних та губчасте тіло. Механізм ерекції називають тріумфом біомеханіки – м'які тканини перетворюються в ригідне тіло, і такий стан зберігається впродовж тривалого часу, не викликаючи обтяжливих відчуттів, причому притікання крові урівноважується відповідним відтоком (кровотік через печеристі тіла зростає в 6-8 разів), залозисті утворення взаємодіють між собою, витримуючи строго відрегульований ритм та послідовність, а в середині створеної підвищеним тиском структури залишається прохід для сперми.

Відомо, що ерекція статевого члена (СЧ) є комплексною реакцією, яка розвивається в результаті складної взаємодії нервової, ендокринної і судинної систем.

Феномен ерекції складається з складної ланки нервово-судинних змін в кавернозній тканині, кінцевим етапом яких є релаксація гладком'язевих елементів трабекул та дилатація артеріальних судин. Кавернозні артерії мають магістральну будову до середньої треті кавернозних тіл, а далі – розсипний тип будови (спіралевидні артерії). Розширення пенільних артерій під час ерекції призво-

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

дить до зменшення їх резистентності та збільшення об'ємної швидкості кровотоку в 2-3 рази. Розслаблення гладком'язевих елементів кавернозної тканини сприяє заповненню лакун артеріальною кров'ю, стисканню субтунікальних і апікальних венул та блокуванню відтоку крові з СЧ – вено-оклюзивний механізм. Ерегований СЧ виключається з системного кровотоку, створюється необхідний градієнт тиску в кавернозних тілах для підтримання ригідності. Інтракавернозний тиск у СЧ під час ерекції в нормі в 2-3 рази перевищує систолічний.

Встановлено, що у чоловіків, хворих на ЦД, показники еректильної дисфункції були значно вираженішими, ніж в загальній популяції [1, 2]. Коefіцієнт задоволеності статевим життям, загальної задоволеності, психоемоційний стан у чоловіків з ЦД та ЕД погіршувалися більшою мірою, ніж в загальній популяції чоловіків з ЕД, що суттєво впливало на якість життя. Ризик розвитку ЕД у чоловіків з ЦД є в 3 рази вищим порівняно із загальною популяцією чоловіків, причому у хворих на ЦД 2 типу статеві розлади можуть розвиватися на 10-15 років раніше .

Для кількісного визначення діагностованих захворювань, які найчастіше сполучаються з ЕД, у США з національної бази даних відібрали понад 270 тис. ідентифікованих пацієнтів з ЕД, що жили з 1995 по 2002 р. У цій популяції 41,2 % хворих мали гіпертензію, 41,8 % – гіперліпідемію, 19,7 % – цукровий діабет і 11,9 % – депресію. Лише 32 % пацієнтів з ЕД не хворіли цими супутніми недугами [3]. Детальне обстеження 330 пацієнтів з ЕД засвідчило, що психогенна форма була у 27,5 % з них, а органічна – у 72,5 % [4]. Органічна ЕД у 81 % пацієнтів асоціювалася з ЦД та судинними захворюваннями.

На підставі аналізу анкет, отриманих від 4,5 тис. чоловіків 30-80 років (середній вік – 51,8 років), які проживають у Центральній Європі (Німеччина), показано, що поширеність ЕД становить у середньому 19,2 % із стрімким зростанням з віком (2,3 – 53,4 %). В цій когорті пацієнтів ЕД поєднувалася з гіпертензією у 32 %, з грижею міжхребцевих дисків – у 23,2 %, з розладами циркуляції у периферичних артеріях – у 21,5 %, з цукровим діабетом – у 20,2 %, з хворобами серця – у 14,7 % [5]. Отже, як в Америці, так і в Європі переважаючими супутниками ЕД були серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (ЦД). Таке поєднання хвороб, що супроводжують статеві розлади, свідчить про спільні або подібні патофізіологічні зміни в організмі, які сприяють розвитку у чоловіків порушень ерекції. ЦД і артеріальна гіпертензія (АГ) є незалежними чинниками ризику ЕД, макросудинних захворювань і мікроангіопатій [6]. ЦД призводить до порушення нейрогенної та ендотеліюпосередкованої релаксації гладеньких м'язів статевого члена. Неможливо відділити ЦД від гіпертензії та від інших судинних чинників ризику. Оптимальний (добрий) контроль глікемії та АГ у пацієнтів з ЦД є дуже важливим, оскільки ці чинники підвищують ризик як мікро-, так і макросудинних ускладнень.

Шкідлива дія різних чинників ЕД, таких як гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, хвороби серця, паління та вживання алкоголю, їх вплив на судинну систему статевого члена досліджувалися за допомогою кольорової ультрасонографії Допплера та інтракавернозного уведення папаверину чи простагландину E₁. Поширення судинних ушкоджень СЧ було вищим у пацієнтів з одним чинником ризику порівняно з тими, що їх не мали; пропорція судинних порушень вірогідно збільшувалася із збільшенням числа чинників ризику [7]. Із 180 пацієнтів з ЕД у 35,6 % судинна система була нормальна, у 20 % хворих встановлена артеріальна недостатність і у 23,3 % мали місце артеріовенозні або змішані порушення. Поєднання гіпертензії і гіперхолестеринемії було більш шкідливим для артеріальної системи СЧ, ніж одна гіпертензія; наявність цукрового діабету і гіпертензії – гіршим, ніж окремо цукрового діабету і гіпертензії [8]. У пацієнтів з судинними факторами ризику була вірогідно нижча пікова систолічна швидкість (ПСШ) кровотоку і вища

максимальна кінцева діастолічна швидкість (МКДШ) кровотоку у кавернозній артерії ($P < 0,01$). Чоловіки з ЦД мали нижчий індекс резистентності СЧ ($P < 0,01$). Паління і алкоголь теж впливали на гемодинаміку СЧ ($P < 0,05$). Ці дані підтверджують, що вказані чинники ризику підвищують вірогідність судиногенної імпотенції, і що діабет відіграє велику роль у судинних дисфункціях СЧ [9].

Численні дослідження розладів статевої функції у хворих на ЦД переконливо засвідчили, що ці порушення у чоловіків з діабетом розвиваються у більш ранньому віці і мають вірогідно більше поширення. Чоловіки з ЦД та ЕД мають важчу ЕД, ніж чоловіки з ЕД, зумовленою іншими причинами. Результатом є погіршення якості життя у пацієнтів та погіршення сексуального здоров'я [1]. Частота ЕД зростає із збільшенням віку і тривалості діабету, при незадовільному контролі глікемії (HbA1c) і наявності у хворих мікро- та макроангіопатій [10]. З аналізу літератури випливає, що на відміну від здорових чоловіків, в осіб з діабетом провідна роль віку у розвитку ЕД зберігається лише тоді, коли ЦД з самого початку виникнення був компенсований. Коли ж перебіг діабету супроводжується поганим глікемічним контролем, то чинник віку втрачає первинну роль у розвитку порушень статевої функції і стає вторинним, підпорядкованим клінічному стану пацієнта. Наші спостереження засвідчують, що чинник віку має різну значущість для хворих на ЦД 1 та 2 типу. Якщо у чоловіків з ЦД 1 типу максимальний рівень статевих розладів зсувається на значно молодший вік, то у чоловіків з ЦД 2 типу він спостерігається у такому ж віці, як у здорових, але має значно вищу частоту.

У пацієнтів з діабетом і статевими розладами, у яких не було судинних захворювань, комплексним обстеженням за допомогою кольорової доплерографії із інтракавернозним уведенням простагландину E_1 , кавернозометрії, кавернозосоннографії, оцінкою викликаних соматосенсорних потенціалів і латентного часу бульбокавернозного рефлексу виявлено судинну чи неврологічну патологію у 89,4 % з них і обидві патології – у 39,4 %. Судинна патологія відмічалась у 92,3 % пацієнтів з ЦД 1 типу (артеріальна – у 83,3 %, венозна – у 16,7 %) та у 58,3 % чоловіків з ЦД 2 типу (артеріальна – у 41,0 %, венозна – у 59,0 %) [11].

Хворі з ЕД мали статистично вірогідне погіршення парасимпатичних тестів і тумесценція СЧ у них була < 30 мм [12]. У хворих зі статевими розладами знижувався артеріальний кровотік у СЧ, поганою була відповідь на інтракорпоральну ін'єкцію, знижувалася пікова систолічна швидкість кровотоку і осьова ригідність СЧ [13, 14].

За нейрофізіологічними тестами, у хворих з діабетичною імпотенцією найчастіше була порушена спонтанна кавернозна активність, із втратою нормальних періодичних коливань. Спонтанна кавернозна активність була відсутня у 83 % хворих на ЦД з ЕД, а у 67 % з них був порушений венозний відтік від СЧ – одна з ознак артеріальної недостатності [15].

Нарівні з ультразвуковим дослідженням Доплера васкуляризації СЧ, вивчення іннервації крижової зони за відповіддю на її подразнення показало, що у половини хворих на ЦД з ЕД спостерігаються м'які зміни васкуляризації СЧ, у незначній кількості хворих – ізольовані зміни сегментарної іннервації СЧ, а близько чверті пацієнтів мають одночасно васкулогенні і нейрогенні порушення [16]. Результати підтвердили, що судинні перешкоди більше, ніж ушкодження нервів, відіграють первинну роль у патофізіології діабетичної ЕД. Тривалі спостереження за пацієнтами встановили, що всі чоловіки з порушеною відповіддю, викликаною подразненням крижової зони, мають периферичну нейропатію. Ці дані загострюють увагу на діагностичній важливості електрофізіологічного дослідження крижового сегменту іннервації і вказують на необхідність раннього скринінгу судинного і неврологічного стану навіть у асимптоматичних пацієнтів.

У хворих з ЦД та статевими розладами відмічаються мікроангіопатії судин статевого члена, зміни у внутрішній оболонці судин, фіброзні зміни в подушеч-

ках Ебнера, розміщених в глибоких артеріях члена. Макроангіопатія призводить до недостатності артеріального кровотоку [17]. Багатоваріантний аналіз засвідчив, що найважливішими чинниками розвитку ЕД є судинні і нейрогенні порушення, але у хворих на ЦД важливіша роль в патогенезі ЕД належить судинним ураженням, оскільки вони відмічалися у 30,0 % обстежених, а нейропатії – лише у 6,9 %; із судинних уражень переважали мікроангіопатії [18].

Мікро- і макроангіопатії є суттєвими чинниками ризику розвитку ЕД у чоловіків з ЦД 2 типу [19]. Наростання тяжкості мікроангіопатій призводить до підвищення частоти розвитку ЕД [7, 8].

Інтракавернозний фармакологічний тест був негативним у 58 % хворих з ЦД і ЕД та у 30 % недіабетичних пацієнтів з ЕД [20]. Ці результати передбачають, що ангіопатія судин статевого члена відіграє більш сутєву роль в розвитку ЕД у хворих на ЦД, ніж у хворих без ЦД. В той же час необхідно пам'ятати, що відсутність реакції при інтракавернозних тестах не обов'язково засвідчує наявність судинної ЕД, а може індукуватися такими чинниками, як стрес та емоційні переживання.

При обстеженні 24 хворих з ЦД і сексуальними розладами [18] виявлена відсутність ерекції після аудіовізуальної сексуальної стимуляції у 75 % з них, а тест з введенням папаверину внутрішньокавернозно показав, що у 80 % цих хворих відмічалися судинні порушення. Подібні результати були отримані також при вивченні ригідності статевого члена після папаверинового тесту з використанням апарату Rigi Scan – неповна реакція з пониженою ерекцією відмічалась у 28 % і відсутність ригідності – у 44 % обстежених хворих. В той же час не знайдено відмінностей при дослідженні бульбокавернозного рефлексу у пацієнтів обстежених груп. Автори вважають, що у більшості чоловіків, які страждають на ЦД та сексуальні розлади, мають місце судинні порушення, а не нейропатії.

Патологія артерій статевого члена була виявлена у 50 % чоловіків з ЦД і ЕД [21], причому у 25 % з них відмічалась артеріальна недостатність. В іншому дослідженні артеріальна патологія була діагностована у 60 % хворих на ЦД і статеві розлади [22], причому частіше судинні ураження спостерігалися у чоловіків з ЦД 1 типу.

Селективна ангіографія, проведена у пацієнтів з ЦД та статевими розладами, показала наявність зменшення кровопостачання тазових органів у $31,0 \pm 9,0$ % і атеросклероз аорти та неспецифічний аортоартеріт – у $58,0 \pm 10$ % обстежених [23]. Ураження тильної артерії статевого члена було діагностовано у $31,0 \pm 9$ %, глибокої артерії члена – у $7,0 \pm 9,0$ %, тильної та глибокої – у $19,0 \pm 8,0$ %, внутрішньої пудендалної – у $15,0 \pm 7,0$ % обстежених пацієнтів.

Хворі з середнім віком біля 60 років, у яких сексуальна дисфункція розвинулась через 10 років після початку діабету, у 87,2 % випадків мали помірну і тяжку недостатність артеріального кровотоку у печеристих тілах. Встановлена суттєва різниця у піковій систолічній швидкості кровотоку і діаметрі печеристих артерій у хворих на ЦД і здорових чоловіків [24]. Поширеність печеристої артеріальної недостатності зростала з віком, тривалістю діабету, наявністю гіпертензії, палінням і вживанням алкоголю.

З метою вивчення причинних чинників органічної ЕД у хворих на ЦД досліджували нічну тумесценцію СЧ у 62 чоловіків 32-78 років [25]. Серед 8 осіб, що не мали клінічних проявів ЕД, не було жодного випадку зниження нічної тумесценції СЧ. В той же час зниження цього показника зафіксоване у 28 (85 %) із 34 осіб, що показали повну неспроможність у досягненні/підтриманні ерекції. 42 (67,7 %) із 62 осіб мали судинні розлади кровотоку у СЧ. У частини осіб з нейропатією зберігалася здатність досягати і підтримувати ерекцію, а багато пацієнтів мали ушкодження і кровоносних судин, і нервів, що пов'язані з ерекцією. Багатоваріантний аналіз показав, що найважливішим чинником, який включає зниження нічної тумесценції СЧ, були судинні ушкодження (вклад 30 %), далі йшла нейропатія (6,9 %). Частка судинних порушень у зниженні нічної

тумесценції СЧ становила 18,8 % у хворих на ЦД у віці до 60 років і 45,1 % – для осіб 60 років і більше. З іншого боку, частка нейропатії у зниженні нічної тумесценції становила 7,7 % у хворих до 60 років і знижувалася до 4,7 % в осіб 60 років і більше. На підставі аналізу потенціальних механізмів розвитку ЕД при ЦД [26, 27] зроблено висновок, що мікроангіопатії кавернозних артерій, корпоральна вено-оклюзивна дисфункція та автономна нейропатія є первинними патогенетичними чинниками розвитку ЕД.

Щоб в'ясувати можливість передбачення етіології і тяжкості ЕД у хворих на ЦД 1 і 2 типу, 105 пацієнтів з імпотенцією (1 тип – 26 осіб з середнім віком 55 років, 2 тип – 79 осіб з середнім віком 60 років) були протестовані кольоровою дуплексною доплерографією із інтракавернозним уведенням простагландину Е₁ [28]. Оцінювали артеріальну недостатність, венозний відтік і змішану судинну патологію. Також аналізували вплив додаткових чинників ризику: гіпертензії, хвороби коронарних артерій і паління. Діагностичними критеріями кровоплину у СЧ були: артеріальна недостатність на піковій систолічній швидкості (ПСШ) кровотоку < 25 см/с, венозний відтік на ПСШ кровотоку \geq 35 см/с та індексі резистентності < 0,9; при змішаній судинній патології: ПСШ кровотоку \geq 25 см/с, венозний відтік на ПСШ кровотоку < 35 см/с та індексі резистентності > 0,9. Найбільшою спільною причиною ЕД була артеріальна недостатність: ПСШ кровотоку при ЦД 2 типу становила 23,5 см/с, при ЦД 1 типу – 21,6 см/с (різниця невірогідна). Параметри кровотоку у СЧ за чинників ризику гіпертензії чи паління і ЦД суттєво не відрізнялися. ПСШ кровотоку у чоловіків з діабетом і хворобою коронарних артерій була такою: у хворих на ЦД 2 типу – 22,9 см/с, у хворих на ЦД 1 типу – 14,8 см/с ($P=0,006$). Ґрунтуючись на критеріях Допплера, серед 105 хворих на ЦД знайдено, що найбільшу частку в етіології судинної ЕД має артеріальна недостатність – 64 %. Статистичний аналіз додаткових чинників ризику (гіпертензія, паління, хвороба коронарних артерій) дозволив припустити, що пацієнти з ЦД 1 типу і хворобою коронарних артерій мають тяжчу кавернозну артеріальну недостатність, ніж хворі на ЦД 2 типу і коронарну артеріальну недостатність. Ці дані підтримують теорію, що мікроангіопатія є переважаючим чинником діабетичної імпотенції у хворих з ЦД 1 типу, а відтік від СЧ у них є гіршим, ніж у хворих на ЦД 2 типу.

Параметри функціональної оцінки артеріальної системи СЧ у сексуально активних чоловіків ґрунтуються на мінімальному числі волонтерів і пацієнтів з неврогенною імпотенцією, у яких передбачається нормальна судинна система. Дослідження артеріальної системи СЧ при індукованій папаверином ерекції за допомогою кольорової доплерографії засвідчило, що у чоловіків без ЦД пікова систолічна швидкість кровотоку дорівнювала $36,75 \pm 9,99$ і $37,50 \pm 13,18$ см/с для правої і лівої печеристої артерії, відповідно; середній діаметр печеристих артерій коливався у межах 77,99 – 89,23 %. У сексуально активних чоловіків з ЦД пікова систолічна швидкість кровотоку становила $24,57 \pm 7,44$ і $25,42 \pm 9,45$ см/с для правої і лівої печеристої артерії відповідно, а середній діаметр їх був у межах 37,50 – 78,57 % [19]. Отже, хворі на ЦД мали вірогідно нижчу ПСШ кровотоку і менший діаметр печеристих артерій, ніж здорові чоловіки ($P < 0,01$), що було субклінічною ознакою еректильної дисфункції.

Патофізіологія ЕД все ще повністю не з'ясована, але дослідження *in vitro* демонструють, що гладенькі м'язи кавернозних тіл у чоловіків з ЦД показують зменшену автономно опосередковану або ендотелійзалежну релаксацію порівняно з чоловіками без діабету. Недостатній глікемічний контроль призводить до підвищення колагену в тканині оболонки яечок і кавернозного тіла та гальмує продукцію оксиду азоту [29]. Оксид азоту вважають найважливішим чинником, який регулює релаксацію гладеньких м'язів в кавернозних тілах і, таким чином, ерекцію. Зменшення дії оксиду азоту обумовлює порушення скорочення та розслаблення гладеньких м'язів кавернозного тіла [30,

31]. У чоловіків, хворих на ЦД, ендотеліюпосередкована та нейрогенна релаксація гладеньких м'язів кавернозних тіл порушується [32]. Подібна ситуація спостерігається в інших судинних тканинах, в яких ендотеліюпосередкована релаксація гладеньких м'язів гальмується високими концентраціями глюкози [33], і це дозволяє припустити, що гіперглікемія може бути зв'язуючою ланкою між ЕД та ендотеліальною дисфункцією у чоловіків з ЦД. Гіперглікемія порушує зв'язування оксиду азоту з клітинами-мішенями і підвищує утворення вільних радикалів, імітуючи ендотеліальну дисфункцію [34, 35]. Глікований гемоглобін прямо порушує ацетилхолінзалежну релаксацію кавернозних тіл у щурів. Зниження продукції оксиду азоту більш виражене у чоловіків старшого віку з тяжкими формами ЦД, особливо при його поєднанні з артеріальною гіпертензією і серцево-судинними захворюваннями [27].

Ендотеліальна дисфункція відіграє надзвичайно важливу роль в патогенезі ЕД, про що свідчить підвищення рівнів ендотеліну-1, активності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та пониження концентрації оксиду азоту (NO), циклічного гуанозин-монофосфату (цГМФ) і гормону росту в системному та кавернозному кровотоці у чоловіків з ЦД [36]. Більше того, порушення функції ендотелію судин при ЦД, артеріальній гіпертензії та захворюваннях серця може бути загальним патогенетичним чинником розвитку ЕД при цих захворюваннях внаслідок погіршення васкуляризації кавернозних тіл [37].

Також важливу роль у патогенезі ЕД може відігравати дисбаланс між вазоконстрикторами і вазодилататорами. Порівняння вмісту ендотеліну-1, гормону росту, активності АПФ і цГМФ у кавернозній крові нетумесцентного СЧ і ліктьовій крові пацієнтів та контрольних здорових чоловіків засвідчив, що у хворих на ЦД і осіб без діабету з ЕД системні рівні ендотеліну-1 і активності АПФ були вірогідно вищими, тоді як рівні NO і цГМФ були нижчими порівняно з контролем. Системний NO позитивно корелював з гормоном росту у хворих на ЦД ($r=0,583$, $P < 0,05$) і в осіб без діабету ($r=0,615$, $P < 0,05$), а також з цГМФ ($r=0,605$, $P < 0,05$), але негативно – з активністю АПФ ($r=-0,585$, $P < 0,05$) у хворих на ЦД [38]. Отже, рівні у плазмі ендотеліну-1 і активності АПФ були підвищені і поєднувалися із зниженими рівнями гормону росту, NO і цГМФ у системному і кавернозному кровотоку пацієнтів з ЕД. Цей розлад може вказувати на ендотеліальну дисфункцію, що відіграє важливу роль у патофізіології порушень статевої функції у чоловіків.

Безумовно, що у розвитку ЕД у хворих на ЦД беруть участь кілька взаємоз'язаних механізмів, вклад і значення кожного з них різні і залежать від віку пацієнта, типу захворювання, наявності ускладнень. Але той факт, що ЕД найчастіше зустрічається при серцево-судинних захворюваннях і цукровому діабеті, наводить на думку про існування спільних патогенетичних механізмів порушення васкуляризації СЧ при цих хворобах. Цими спільними механізмами можуть бути порушення функції ендотелію судин, що в тій чи іншій мірі притаманне всім зазначеним патологіям.

Ендотеліальні клітини, що вистилають внутрішню поверхню судин і камер серця, не тільки є бар'єром між кров'ю і гладенькими м'язами судин, але вони ще регулюють тонус судин, транспорт ліпідів, гемостаз, імунологічну реактивність, тобто виступають у якості модулятора функцій судин. За останні десятиліття встановлено, що ендотеліальні клітини вивільняють низку вазоактивних речовин, найвідомішими з яких є вазодилататори простагландин I_2 (простациклін) і ендотеліюзалежний фактор розслаблення (EDRF), ідентифікований як оксид азоту, та вазоконстрикторні фактори, до яких належить рідина ендотелінів; найважливішим серед них є ендотеліюзалежний фактор скорочення (EDCF) або ендотелінін-1 [39]. Незначні відмінності в хімічній будові ендотелінів обумовлюють різну спорідненість їх до різних рецепторів, що забезпечує різноманітність ефектів у тканинах і органах, тому зміни їх концентрації у плазмі крові можуть бути маркерами патологічних процесів в організмі.

Ушкодження і дисфункцію ендотелію ініціюють запальні цитокіни (інтерлейкіни 3, 6, фактор некрозу пухлин- α , фактор росту b-фібробластів), а також бактеріальні ендотоксини, паління, підвищений артеріальний тиск, гіперінсулінемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, активація перекисного окиснення ліпідів, катехоламіни, турбулентні потоки самої крові. Більшість з перелічених порушень значною мірою асоціюються з атеросклерозом, ішемічною хворобою серця і діабетичним станом та головними ускладненнями діабету – нефропатією, ретинопатією, нейропатією і еректильною дисфункцією [40, 41]. Цілеспрямоване вивчення зв'язку між ЕД і ендотеліальною функцією, активацією коагуляції, периферичною і автономною ангіопатією у хворих на діабет 2 типу показало, що ЕД у чоловіків з ЦД корелює з рівнем глікемічного контролю (HbA_{1c}), з ендотеліальною функцією і нейропатією [42]. В дослідженнях *in vivo* та *in vitro* було показано негативний вплив гіперглікемії та акумулювання метаболітів глюкози на нервових та ендотеліальних клітинах (32, 43-47).

Хоча досліджень зв'язку між розладами ерекції і вазоактивними факторами ендотелію небагато, не виникає сумніву, що зміни у виділенні і дії NO та ендотеліну-1 пов'язані з діабетичним станом. І це треба враховувати вже тепер при лікуванні хворих на ЦД з ЕД – в комплекс терапії слід включати засоби, що сприяють відновленню порушеної функції ендотелію. Подальші дослідження з використанням інгібіторів ендотелінів дозволять визначити їх точну роль в ускладненнях цукрового діабету.

Таким чином, аналіз даних літератури засвідчив надзвичайно важливу роль судинного чинника в патогенезі еректильної дисфункції у чоловіків, хворих на цукровий діабет. Ендотеліальна дисфункція спостерігається у значній частини пацієнтів з ЦД, більше того, вважають, що якраз вона є спільним патогенетичним механізмом розвитку ЕД у хворих з ЦД, артеріальною гіпертензією та хворобою коронарних артерій, які є найчастішими супутниками ЕД.

Література

1. Penson D., Latini D., Lubock D. et al. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients: Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (EyCEED) database // *Diabet. Care.* 2003, **26**, 1093-1099.
2. De Berardis G., Franciosi M., Belfiglio M. et al. The Quality of Care and outcomes in Type 2 Diabetes (Qu.ED) Study Group: Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetes patients // *Diabet. Care.* 2002, **25**, 284-291.
3. Seftel A.D., Sun P., Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction // *J. Urol.* 2004, **171**, N 6 (Pt. 1), 2341-2345.
4. Lue T.F. Erectile dysfunction // *New Engl. J. Med.* 2000, **342**, 1802-1813.
5. Braun M., Sommer F., Lehmacher W. et al. Erectile dysfunction. Are interdisciplinary diagnosis and therapy necessary? // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2004, **129**, N 4, 131-136.
6. Ng K.K., Lim H.C., Ng F.C. et al. The use of sildenafil in patients with erectile dysfunction in relation to diabetes mellitus – a study of 1,511 patients // *Singapore Med. J.* 2002, **43**, 387-390.
7. Shabsigh R., Fishman I.J., Schum C., Dunn J.K. Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence // *Urology.* 1991, **38**, N 3, 227-231.
8. Kadioglu A., Erdogru T., Tellaloglu S. Evaluation of penile arteries in papaverine-induced erection with color Doppler ultrasonography // *Arch. Esp. Urol.* 1995, **48**, N 6, 654-658.
9. Chung W.S., Shim B.S., Park Y.Y. Hemodynamic insult by vascular risk factors and pharmacologic erection in men with erectile dysfunction: Doppler sonography study // *World J. Urol.* 2000, **18**, N 6, 427-430.
10. Лучицький Є.В., Безверха Т.П., Кобяков С.К. Вплив клінічних параметрів цукрового діабету на розвиток еректильної дисфункції (огляд літератури та власні дані) // *Ендокринологія.* 2003, **8**, № 2, 256-265.

11. Sarica K., Arikian N., Serel A. et al. Multidisciplinary evaluation of diabetic impotence // *Eur. Urol.* 1994, 26, N 4, 314-318.
12. Bax G., Marin N., Piarulli F. et al. Regiscan evaluation of specific nervous impairment in patients with diabetes and erectile disorders // *Diabetes Care.* 1998, 21, N 7, 1159-1161.
13. Vidal Moreno J.F., Moreno Pardo B., Jimenez Cruz J.F. El Eco-Doppler en la disfuncion erectil de los diabeticos // *Actas Urol. Esp.* 1996, 20, N 3, 247-254.
14. El-Sakka A.I. Penile axial rigidity and Doppler ultrasonography parameters in patients with erectile dysfunction: association with type 2 diabetes // *Urology.* 2003, 62, N 3, 525-531.
15. Colakoglu Z., Kutluay E., Ertekin C. et al. Autonomic nerve involvement and venous leakage in diabetic men with impotence // *BJU Int.* 1999, 83, № 4, 453-456.
16. Benvenuti F., Boncinelli L., Vignoli G.C. Male sexual impotence in diabetes mellitus: vasculogenic versus neurogenic factors // *Neurourol. Urodyn.* 1993, 12, N 2, 145-151.
17. Сильницкий П.А., Ворохобина Н.В. Половая функция у мужчин при сахарном диабете (лекция) // *Пробл. эндокринолог.* 1988, № 5, 45-47.
18. Takanami M., Nagao K., Ishii N. et al. Is diabetic neuropathy responsible for diabetic impotence ? // *Urol. Int.* 1997, 58, 181-185.
19. Kadioglu A., Erdogru T., Karsidag K. et al. Evaluation of penile arterial system with color Doppler ultrasonography in nondiabetic and diabetic males // *Eur. Urol.* 1995, 27, N 4, 311-314.
20. Bemelmans B.L., Menleman E.J.H., Doesburg W.H. et al. Erectile dysfunction in diabetic men: the neurological factor revisited // *J. Urol.* 1994, 151, 884-889.
21. Buvat J., Lemaire A., Herbaut M.B. et al. Comparative investigations in 26 impotent and 26 nonimpotent diabetic patients // *J. Urol.* 1985, 133, 34-38.
22. Jevtich M.J., Edson M., Jarman W.D., Herrera H.H. Vascular factors in erectile failure among diabetics // *Urology.* 1982, 19, N2, 163-168.
23. Акопян А.Э. Нейрососудистые расстройства в генезе нарушений сексуального здоровья у мужчин, страдающих сахарным диабетом и их коррекция: Автореф. дис. канд. мед. наук. Харьков, 1990. 23 с.
24. Wang C.J., Shen S.Y., Wu C.C. et al. Penile blood flow study in diabetic impotence // *Urol. Int.* 1993, 50, N 4, 209-212.
25. Yamaguchi Y., Kumamoto Y. Etiological analysis of male diabetic erectile dysfunction with particular emphasis on findings of vascular and neurological examination // *Nippon Hinyokika Gakkai Zassahi.* 1994, 85, N 10, 1474-1483.
26. Hakim L.S., Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction // *Endocr. Metabol. Clin. North. Am.* 1996, 25, 379-400.
27. Bacon C., Hu F.B., Giovannucci E. et al. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men // *Diabet. Care.* 2002, 25, 1458-1463.
28. Seftel A.D., Vaziri N.D., Ni Z. et al. Advanced glycation end products in human penis: elevation in diabetic tissue, site of deposition and possible effect through iNOS or eNOS // *Urology.* 1997, 50, 1016-1026.
29. Burnet A.F. Nitric oxide in the penis: physiology and pathophysiology // *G. Urol.* 1997, 157, 320-324.
30. Hopfner R.L., Gopalakrishnan V. Endothelin; emerging role in diabetic vascular complications // *Diabetologia.* 1999, 42, 1383-1394.
31. Metro M.J., Broderick G.A. Diabetes and vascular impotence: does insulin dependence increase the relative severity? // *Int. J. Impot. Res.* 1999, 11, N 2, 87-89.
32. Saens de Tejada I., Goldstein I., Azadzi K. et al. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence // *New Engl. J. Med.* 1989, 320, 1025-1030.
33. Tesfamariam B., Cohen R.A. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose // *Am.J. Physiol.* 1992, 263, N 2, Pt.2, H.321-326.
34. Giugliano D., Marfella R., Coppola L. et al. Vascular effects of acute hypoglycemia in humans are reversed by L-arginine // *Circulation.* 2000, 23, 1783-1790.
35. Marfella R., Nappo F., De Angelis L. et al. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients // *Diabet. Care.* 2000, 23, 658-663.

36. Yamauchi T., Ohnaka K., Takayanagi R. et al. Enhanced secretion of endothelin-1 by elevated glucose levels from cultured bovine aortic endothelial cells // *FEBS Let.* 1990, 267, 16-18.
37. Nawroth P.R., Haring H.U. Trombomodulin and coronary heart disease // *Lancet.* 1999, 353, 1722-1723.
38. Hamed E.A., Meki A.R., Gaafar A.A., Hamed S.A. Role of some vasoactive mediators in patients with erectile dysfunction: their relationship with angiotensin-converting enzyme and growth hormone // *Int. J. Impot. Res.* 2003, 15, N 6, 418-425.
39. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // *Кардиология.* 2000, 40, № 6, 78-85.
40. Takanashi K., Ghatei M.A., Lam H.G. et al. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus // *Diabetologia.* 1990, 33, 306-310.
41. Аминева Н.В., Сальцева М.Т., Занозина О.В. и др. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией // *Пробл. эндокринолог.* 2002, 48, № 4, 27-30.
42. De Angelis L., Marfella M.A., Siniscalchi M. et al. Erectile and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: a possible link // *Diabetologia.* 2001, 44, N 9, 1155-1160.
43. Lehman T.P., Jacobs J.A. Etiology of diabetic impotence // *J. Urol.* 1983, 129, N 2, 291-294.
44. Johnson P.C., Doll S.C., Crome D.W. Pathogenesis of diabetic neuropathy // *Ann. Neurol.* 1986, 19, N 5, 450-457.
45. Dyck P.J., Kames J.L., O'Brien P. et al. The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia // *Ann. Neurol.* 1986, 19, N 5, 440-449.
46. Dyck P.J., Zimmerman B.R., Vilen T.H. et al. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy // *New Engl. J. Med.* 1988, 319, N 9, 542-548.
47. Oyama J., Kawasaki H., Hattori Y., Kanno M. Attenuation of endothelium-dependent relaxation in aorta from diabetic rats // *Eur. J. Pharmacol.* 1986, 132, N 1, 75-78.

Роль сосудистого фактора в нарушении половой функции у мужчин, больных сахарным диабетом (обзор литературы)

Е.В.Лучицкий, Т.П.Безверхая

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

В обзоре обобщены данные литературы о частоте сочетания эректильной дисфункции у мужчин с гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, болезнями коронарных артерий. Показана ведущая роль пораженной сосудистой системы в развитии и прогрессировании половых расстройств у больных диабетом. Приведены исследования состояния сосудистой системы организма и полового члена у больных сахарным диабетом с половыми нарушениями. Отмечены особенности сосудистых поражений у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов. Обсуждается роль возможных патогенетических факторов развития нарушений половой функции у больных сахарным диабетом, в том числе, роль эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: сахарный диабет, эректильная дисфункция, сосудистые факторы.

The role of vascular factor in sexual dysfunction in diabetic men (literature review)

Ye.V.Luchitsky, T.P.Bezverkhya

V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The review summarizes literature data on the incidence of combination of erectile dysfunction with hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, coronary artery diseases in men. The leading role of vascular disturbances in the development and progress of sexual disorders in diabetic patients has been shown. The data on the study of the vascular system and the penis in men with sexual disorders was given. The peculiarities of vascular disturbances in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus were noted. The role of possible pathogenetic factors of sexual dysfunction in diabetic patients including that of endothelial dysfunction are discussed.

Key words: diabetes mellitus, erectile dysfunction, vascular factors.

(Надійшла 8.02.2006)

РОЛЬ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В.І.Боцюрко, І.О.Костицька, І.Г.Бабенко, Н.В.Скрипник

Івано-Франківський державний медичний університет, 76018 Івано-Франківськ, Україна

В огляді літератури відображено сучасні уявлення про етіологію і патогенез метаболічного синдрому. Обґрунтована роль лептину в регуляції енергетичного обміну, виникненні ожиріння, гіперінсулінемії та інших нейроендокринних процесів при синдромі інсулінорезистентності.

Ключові слова: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, лептин, лептинорезистентність.

В центрі уваги сучасної медицини і охорони здоров'я знаходиться синдром інсулінорезистентності (синдром Х, синдром Ривена, метаболічний синдром, синдром достатку, смертельний квартет), що включає в себе такі ключові компоненти: абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до вуглеводів чи цукровий діабет 2 типу, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію та низку інших критеріїв, встановлених Національним інститутом здоров'я США (2001) і Українською асоціацією кардіологів (2004). За даними епідеміологічних досліджень, в індустріальних країнах серед населення віком понад 30 років до 10 % жінок та 15 % чоловіків мають метаболічний синдром без порушення вуглеводного обміну, а за даними British Regional Heart Study встановлено, що близько 50 % чоловіків з ожирінням хворіють на «повний метаболічний синдром» (абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, дисліпідемія). Поширеність метаболічного синдрому в загальній популяції в різних країнах коливається від 14 до 24 % [1, 2].

Останнім часом з'ясовано, що не останню роль в патогенезі синдрому інсулінорезистентності відіграє лептин. Зараз намагаються встановити патогенетичний взаємозв'язок між рівнем лептину та порушенням толерантності до вуглеводів, гіперкортизолемією, абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією і чи справді лептинорезистентність є складовою метаболічного синдрому.

Лептин – гормон, який індукується специфічним геном Ob адипоцитів (ген ожиріння, від грецького слова «лептон», що означає «тонкий»), за структурою є поліпептидом (167 амінокислот), належить до цитокинів. За сучасними уявленнями лептин подає сигнал у гіпоталамус через активацію специфічних лептинових рецепторів, які розташовані в різних ділянках мозку: гіпоталамусі, мозочку, корі, гіпокампі, таламусі, судинних сплетеннях ендотелію мозкових капілярів. Вперше лептиновий рецептор (Ob-R) був виділений з мишачого судинного сплетення та ідентифікований як представник цитокинових рецепторів [3-6].

Ген db (diabetes) кодує рецептори до лептину. Дані рецептори є п'яти ізоформ – Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Rf і мають трансмембранні домени, проте тільки Ob-Rb (довга ізоформа), яка активує фактор JAK (Janus Kinase)-STAT (signal transducers and activators of transcription), забезпечує передачу сигналу та змінює експресію багатьох гіпоталамічних нейропептидів. Більшість основних функцій лептин здійснює через цю ізоформу рецептора [7-10].

* Адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський державний медичний університет, вул. Галицька, 2, 76018 Івано-Франківськ, Україна

Короткі ізоформи лептинових рецепторів (ЛР), наявні в нирках, регулюють кліренс лептину [11, 12]. При стимуляції коротких ізоформ рецепторів до лептину в клітинах каналцевого епітелію нирки збільшується діурез і натрійурез, а рівень артеріального тиску та екскреція калію з сечею не змінюються. Лептин індукуює продукцію колагену I типу мезангіальними клітинами і фіброгенез у нирковій тканині, стимулюючи проліферацію ендотеліоцитів, що, в свою чергу, сприяє розвитку гіпертрофії клубочків нирки [13-15].

Рецептори до лептину наявні також у периферичних тканинах: легенях, нирках, печінці, підшлунковій та надниркових залозах, яєчниках, клітинах гемопоєзу, скелетних м'язів [16-18]. Така поширеність лептинових рецепторів в тканинах свідчить про регуляцію ним багатьох фізіологічних процесів в організмі людини, а не тільки відчуття насичення [3, 4, 16-19].

Лептин – багатофункціональний гормон жирової тканини, який бере участь у посиленні печінкового гліюконеогенезу і захопленні глюкози скелетними м'язами, підвищенні швидкості ліполізу і зменшенні вмісту тригліцеридів у білій жировій тканині, посиленні термогенезу. Він стимулює ЦНС, тобто регулює відчуття насичення; знижує вміст тригліцеридів у печінці, скелетних м'язів і підшлунковій залозі без підвищення рівня вільних жирних кислот у плазмі; має непрямий вплив на гемопоєз та клітини імунної системи; спричиняє модулюючий ефект на артеріальний тиск і розвиток атеросклерозу та ін. [20-22]. Отже, функціональне значення гормону жирової тканини у фізіологічних особливостях організму є набагато складнішим, ніж здається на перший погляд, а відкриття лептинових рецепторів практично у всіх органах і тканинах дає великі можливості науковцям для подальшого вивчення основних механізмів дії лептину.

На даний час не існує єдиної точки зору щодо проблеми взаємозв'язку лептину та характеру збільшення адипоцитів при ожирінні. Рівень секреції даного гормону не залежить від характеру поширення підшкірної жирової основи людини, а залежить від розмірів адипоцитів: чим більші адипоцити, тим більше вони синтезують лептину [23-25].

Отже, дефіцит лептину не є етіологічним чинником у розвитку ожиріння, а навпаки, у хворих з ожирінням визначається гіперлептинемія, що свідчить про розвиток резистентності до лептину [26, 27].

Таким чином, можна стверджувати, що лептинорезистентність – це первинне, селективне і специфічне порушення біологічної дії лептину, яка характеризується станом хронічної гіперлептинемії, сприяє прогресуванню етіопатогенетичних чинників і появі ряду патологічних станів, зокрема, метаболічного синдрому.

Гіпотези основних механізмів розвитку лептинорезистентності:

- дефекти лептинових рецепторів і/чи на пострецепторному рівні порушення передачі сигналів (мутації гена ЛР);
- порушення транспорту лептину в головний мозок через гематоенцефалічний бар'єр;
- дизрегуляція синтезу і/чи секреції лептину.

Існують чинники зовнішнього середовища, які впливають на рівень лептину більшою мірою, ніж генетичні чинники. Синтез лептину стимулюється інфекцією, ендотоксинами і цитокінами, що призводить до гіперлептинемії. Куріння супроводжується розвитком гіперадренергічного стану, а це сприяє пониженню рівня лептину [3, 4].

Відомо, що лептинові рецептори, забезпечують транспорт лептину з крові в інтерстиціальну тканину головного мозку й у спинномозкову рідину через гематоенцефалічний бар'єр. При досягненні певної концентрації лептину у сироватці (25-30 нг/мл) подальше її підвищення не супроводжується паралельним збільшенням концентрації лептину в тканині мозку і спинномоз-

ковій рідині. Цей феномен може відігравати певну роль у розвитку лептино-резистентності на рівні центральної нервової системи та гематоенцефалічного бар'єру [28-30].

На взаємозв'язок лептину з рецепторами можуть впливати глюкокортикоїди, статеві гормони (тестостерон) та тиреоїдні гормони, що сприяє розвитку резистентності до лептину на рівні центральної нервової системи; зокрема стероїди стимулюють синтез лептину в культурі адипоцитів [31, 32].

Погане проникнення лептину через гематоенцефалічний бар'єр виникає внаслідок дефектів в структурі транспортних білків. Можливою причиною є дефект гіпоталамічних рецепторів [31-33].

Відомий факт, що під час голодування і при фізичному навантаженні рівень лептину в крові знижується. Проте на концентрацію лептину не впливають короткотривалі фізичні навантаження до 1 години, а зниження концентрації гормону при більш тривалих навантаженнях (марафонський біг та інше) можна пов'язати тільки з голодуванням і втратою при цьому жирової тканини. Спостереження за хворими на цукровий діабет 2 типу протягом 12 тижнів показало, що виконання ними дозованих довготривалих навантажень сприяло зниженню рівня лептину у сироватці крові [18, 34, 35]. Отже, дана гіпотеза потребує подальшого дослідження.

У деяких випадках генні мутації відіграють важливу роль тільки при надмірному ожирінні, адже у таких осіб наявний поліморфізм одного з амінокислотних залишків гена лептину та аномалії ділянок, що межують з ними [19, 33, 36]. Тому важливо встановити, які порушення (на рецепторному чи пост-рецепторному рівнях) можуть сприяти резистентності до лептину.

Ряд вчених [36] описали мутацію вкорочення лептинового рецептора в осіб двох різних родів, а в гомозиготних носіїв така мутація дуже рано проявляється надмірним ожирінням, затримкою статевого розвитку, порушенням функції соматотропного гормону і гормонів щитоподібної залози. Деякі спостереження дозволяють запідозрити, що лептин активує супресор третьої сигнальної системи цитокінів, який може інгібувати сигнали лептину, сприяючи резистентності до нього та ожирінню [37].

Тривають пошуки науковцями мутацій в інших молекулах, на які впливає лептин, наприклад, у рецепторі меланоцитстимулюючого гормону (МС-4). Спеціалісти з великою цікавістю чекають результатів таких досліджень для визначення поширеності цих мутацій в загальній популяції, щоб краще зрозуміти патогенез ожиріння.

Виникає запитання: чи справді гіперлептинемія супроводжує розвиток метаболічного синдрому, а лептинорезистентність є складовою даного симптомокомплексу?

Важливим регулятором секреції лептину є гіперінсулінемія, яка розвивається при метаболічному синдромі. Адипоцити виробляють лептин у відповідь на підвищення рівня інсуліну після їжі у здорових людей та у хворих на метаболічний синдром. Лептин активує вихід калію з клітин, сприяє гіперполяризації мембран та пригнічує реакцію смакових рецепторів на солодкі подразники. При гіперполяризації β -клітин підшлункової залози пригнічується секреція інсуліну. Проте індукований інсуліном синтез лептину сповільнюється катехоламінами, які активують β_3 -адренорецептори. Таким чином, інсулін підвищує проникність мембран адипоцитів для глюкози, посилює ліпогенез [15, 26]. Спираючись на ці дослідження, можна зробити висновок, що механізм зворотнього зв'язку між рівнем секреції інсуліну β -клітинами та жировими і м'язовими клітинами, що споживають глюкозу, виникає тільки з участю лептину, адже рецептори до лептину наявні і в острівцях Лангерганса підшлункової залози, тому існує прямий зв'язок між концентрацією інсуліну та його дією на секрецію гормонів адипоцитами. В нормі внаслідок збільшення концентрації

інсуліну підвищується продукція лептину, який за механізмом зворотнього зв'язку гальмує подальшу продукцію і викид інсуліну [6, 18, 38].

Доведено, що рівень лептину досить низький у хворих на вперше виявлений цукровий діабет 1 типу, але збільшується після призначення інсулінотерапії, тоді як у хворих на цукровий діабет 2 типу з максимально вираженими ознаками інсулінорезистентності гіперлептинемія наявна натще [28, 39, 40-42].

Можна зробити висновок, що чим менша чутливість до інсуліну, тим вища лептинемія, а це є основним критерієм того, що гіперлептинемія є складовою частиною метаболічного синдрому.

Вісцеральне ожиріння відіграє важливу роль у розвитку інсулінорезистентності та пов'язаних з нею метаболічних порушень [12, 43]. На мембрані адипоцитів вісцерального жиру, на відміну від підшкірного, є висока щільність рецепторів до ліполітичних гормонів і низький вміст інсулінових рецепторів [18, 42].

Знижена антиліполітична дія інсуліну на адипоцити вісцеральної жирової тканини сприяє підвищеній продукції вільних жирних кислот, що надходять через систему порталної вени до печінки. Це спричиняє до зменшення зв'язування інсуліну гепатоцитами і розвитку інсулінорезистентності на рівні печінки, а також до системної гіперінсулінемії, що сприяє розвитку периферичної інсулінорезистентності [3, 28, 40-42].

При лептинорезистентності не посилюється компенсаторне окиснення вільних жирних кислот, а збільшується синтез тригліцеридів та активується неокиснюваний шлях метаболізму вільних жирних кислот. Накопичення неокиснених метаболітів вільних жирних кислот і керамідів може сприяти розвитку ліпотоксичних порушень, кінцевим результатом яких є розвиток складових метаболічного синдрому [4, 17, 28, 44]. Синтез жирних кислот в печінці незалежно регулюється інсуліном та глюкозою, а перетворення глюкози у вільні жирні кислоти відбувається за надлишку енергії, посилюється окиснювальний стрес, який призводить до пошкодження макромолекул клітин [45, 46].

Таким чином, у більшості випадків при ожирінні наявний високий рівень ендогенного лептину, а це характеризує розвиток резистентності до нього, коли зовсім відсутня абсолютна чи відносна резистентність до екзогенного лептину.

Науковці шукають відповідь на запитання: чи можна за допомогою високих доз введення екзогенного лептину побороти відносну резистентність до нього і нормалізувати масу тіла за аналогією зі схемою інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу?

В багатьох наукових працях останніх років підкреслюється, що при ожирінні розвиток і прогресування інсулінорезистентності та її різноманітні прояви можуть бути відображенням ліпотоксичних ефектів жирних кислот і дисбалансу адипоцитокінів. Це пояснює підвищену чутливість вісцеральних адипоцитів до ліполітичних ефектів катехоламінів, які забезпечують більш високу мобілізацію вільних жирних кислот з вісцеральних жирових депо у порталну систему [28, 38, 42, 45].

Вченими також вивчається вплив гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи на секрецію лептину. Встановлено негативний вплив кортизолу на рівень гормонів жирової тканини, зокрема лептину [44, 47, 48]. Кортизолзалежна ліпопротеїнова ліпаза, синтез якої стимулює кортизол, виробляється на капілярах адипоцитів верхньої частини тулуба, черевної стінки та вісцерального жиру (кортизолзалежна жирова тканина), а це сприяє прогресуванню абдомінального ожиріння [49]. За спостереженням [26], гормончутлива ліпаза є основним ферментом, що контролює швидкість ліполізу в жировій тканині. Її активація відбувається під впливом катехоламінів, безпосередньо цАМФ-залежного фосфорилування, а інсулін підвищує гідроліз цАМФ, інгібує ліполіз і підвищує ліпогенез [26, 30, 49].

Найявний тісний зв'язок між ожирінням, артеріальною гіпертензією і резистентністю до інсуліну [28, 42, 50]. Існує модулюючий ефект лептину на артеріальний тиск. У підлітків підвищення концентрації лептину пов'язано з порушенням функції судинної стінки, незалежно від метаболічних змін, пов'язаних з ожирінням. Встановлено, що при підвищенні концентрації лептину на кожні 10 % артеріальна еластичність зменшується на 1,3 % [39, 47, 48]. Ці результати можуть свідчити про те, що лептин є зв'язуючим ланцюгом між ожирінням та атеросклерозом. Проте у дорослих людей зв'язку між рівнем артеріального тиску і сироватковою концентрацією лептину не знайдено. Дані факти потребують подальшого вивчення.

Підсумовуючи викладене, можна зробити висновок, що лептинорезистентність є одним із провідних етіопатогенетичних чинників у розвитку метаболічного синдрому, а гіперлептинемія є складовою даного захворювання.

Перспективами майбутніх досліджень науковців є створення нових надійних методів боротьби з ожирінням, вивчення високоактивних анорексигенних препаратів, які діють на ті ж фізіологічні ланки, що й лептин, проте незалежно від нього. Все це сприяє поглибленню знань з проблем ожиріння, зокрема у поєднанні з різними патологічними станами при метаболічному синдромі. Тому для ранньої діагностики та вчасного комплексного лікування синдрому інсулінорезистентності необхідно мати уявлення про патогенетичні особливості лептинорезистентності та її зв'язку з рядом патологічних станів. Таке розуміння може бути корисним для визначення основних патогенетичних ланок ожиріння та порушення апетиту у хворих.

Література

1. Nielsen-Beck H. General characteristics of the insulin resistance syndrome; prevalence and heritability European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) // *Drugs*. 1999, 58, 5-7.
2. Vanhala M. G., Pitkajarvi T. K., Kumpusalo E. J., Takala J. K. Metabolic syndrome in middle-aged Finnish population // *J. Cardiovasc. Risk*. 1997, 4, 291-295.
3. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела. Кафедра эндокринологии и диabetологии РМАПО. М., 2002.
4. Боднар П.М., Кононенко Л.О., Михальчишин Г.П., Кононенко В.О. Метаболічний синдром // *Журн. АМН України*. 2000, 6, № 4, 677-685.
5. Friedman J.M. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight // *Nutr. Rev.* 1998, 56, N 2, Pt. 2, S38-46.
6. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R // *Cell*. 1995, 83, 1263-1271.
7. Caro J. F., Sinha M. K., Kolaczynski J. W. et al. Leptin: the tale of an obesity gene // *Diabetes*. 1996, 45, N 11, 1455-1462.
8. Murakami T., Yamashita T., Iida M. et al. A short form of leptin receptor performs signal transduction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 231, 26-29.
9. Tritos N., Mantzoros C.S. Leptin: Its role in obesity and beyond // *Diabetologia*. 1997, 40, 1371-1379.
10. Wolf G. Neuropeptides responding to leptin // *Nutr. Rev.* 1997, 55, 85-88.
11. Hileman S. M., Pierroz D. D., Masuzaki H. et al. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity // *Endocrinology*. 2002, 143, N 3, 775-783.
12. Unger R. H., Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders // *FASEB J.* 2001, 15, 312-321.
13. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H. et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension // *J. Clin. Invest.* 2000, 105, 1243-1252.
14. Gunter W., Sheldon C., Han D.C. et al. Leptin and renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39, 1-11.
15. Kolaczynski J.W., Ohannesian J., Considine R.V. et al. Response of leptin to short-

- term and prolonged overfeeding in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1996, 81, p. 4161.
16. Глоба Є.В. Сучасні уявлення про гормони жирової тканини та інші біоактивні речовини як чинник розвитку підвищеної маси тіла і цукрового діабету 2 типу // *Ендокринологія.* 2004, 9, № 1, 78-88.
 17. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. (ред.). Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: Медицинское информационное агенство, 2004. 456 с.
 18. Терещенко И.В. Лептин и его роль в организме // *Пробл. эндокринолог.* 2001, 47, № 4, 40-47.
 19. Lin H.Y., Xu Q., Yeh S. et al. Insulin and leptin resistance with hyperleptinemia in mice lacking androgen receptor // *Diabetes.* 2005, 54, N 6, 1717-1725.
 20. Mark Allyn L., Correia Marcelo L. G., Rahmouni Kamal, Haynes William G. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications // *J. Hypertension.* 2002, 20, N 7, 1245-1250.
 21. Strosberg A.D., Issad T. The involvement of leptin in humans revealed by mutations in leptin and leptin receptor genes [Current Awareness] // *Trends Pharmacol. Sci.* 1999, 20, N 6, 227-230.
 22. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J. Clin. Endocrinol Metabol.* 2001, 86, 1930-1935.
 23. Diamond F. B., Eichler D. C. Leptin and the adipocyte endocrine system // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2002, 39, N 4-5, 499-525.
 24. El-Haschimi K., Lehnert H. Leptin resistance or why leptin fails to work in obesity // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2003. 111, N 1, 2-7.
 25. Popovic V., Damianovic S., Dreguez C., Casanueva F. Leptin and pituitary // *Pituitary.* 2001, 4, N 1-2, 7-14.
 26. Балаболкин М. И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Ожирение или синдром избыточной массы тела // В кн.: Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицина, 2002, 558-595.
 27. Lee J. H., Reed D. R., Price R. A. Leptin resistance is associated with extreme obesity and aggregates in families // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001, 25, 1471-1473.
 28. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому: Навчальний посібник. К.-Чернівці, 2005. 185 с.
 29. El-Haschimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M. et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity // *J. Clin. Invest.* 2000, 105, N 12, 1827-1832.
 30. Schwartz M.W., Peskind E., Raskind M. et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans // *Nat. Med.* 1996, 2, 589-593.
 31. Auwerx J., Staels B. Leptin // *Lancet.* 1998, 351, N 9104, 737-742.
 32. Wauters M., Considine R. V., van Gaal L. F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator // *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 143, 293-311.
 33. Heike Münzberg, Martin G. Myers. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance // *Nature Neuroscience.* 2005, 8, 566-570.
 34. Coleman R., Herrmann T. Nutritional regulation of leptin in humans // *Diabetologia.* 1999, 42, 639-646.
 35. Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain [Editorial] // *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 324-325.
 36. Clement K., Garner C., Hager J. et al. Indication for linkage of the human OB gene region with extreme obesity // *Diabetes.* 1996, 45, 687-690.
 37. Bjorbaek C., Elmquist J.K., Frantz J.D. et al. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance // *Mol. Cell.* 1998, 1, 619-625.
 38. Unger R. H. Lipotoxic diseases // *Ann. Rev. Med.* 2002, 53, 319-336.
 39. Segal K.R., Landt M., Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men // *Diabetes.* 1996, 45, 987-991.
 40. Fischer S., Hanefeld M., Haffner S. et al. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass // *Acta Diabetol.* 2002, 39, 105-110.

41. Leyva F., Anker S., Egerer K. et al. Hyperleptinaemia in chronic heart failure: relationships with insulin // *Eur. Heart J.* 1998, 19, 1547-1551.
42. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром. Харьков.: Гриф, 2002. 250 с.
43. Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Considine R.V. et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro // *Diabetes.* 1996, 45, 699-701.
44. Montague C.T., Farooqui S., Whitehead J.P. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans // *Nature.* 1997, 387, 903-908.
45. Кравченко Н.О., Виноградова С.В. Значення генетичних чинників для розвитку і прогресування стеатозу печінки // *Сучасна гастроентерологія.* 2005, № 4 (24), 107-114.
46. Jeffrey D., Browning and Jay D. Horton. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // *Clin. Invest.* 2004, 114, N 2, 147-152.
47. Sivitz W.I., Walsh S.A., Morgan D.A. et al. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats // *Endocrinology.* 1997, 138, 3395-3401.
48. Spicer L.J., Francisco C.C. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function // *Endocrinology.* 1997, 138, 3374-3379.
49. Zakrzewska K.E., Cusin I., Sainsbury A. et al. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance // *Diabetes.* 1997, 46, 717-719.
50. Mantzoros C.S., Flier J.S. Insulin resistance: the clinical spectrum // *Adv. Endocrinol. Metabol.* 1995, 6, 193-232.

Роль лептинорезистентности при развитии метаболического синдрома (обзор литературы)

В.И.Боцюрко, И.А.Костицкая, И.Г.Бабенко, Н.В.Скрипник

Ивано-Франковский государственный медицинский университет, 76018 Ивано-Франковск, Украина

В обзоре литературы отражены современные представления об этиологии и патогенезе метаболического синдрома. Обоснована роль лептина в регуляции энергетического обмена, развитии ожирения, гиперинсулинемии и других нейроэндокринных процессов при синдроме инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, лептин, лептинорезистентность.

The role of leptin resistance in metabolic syndrome development

V.I.Boicurko, I.A.Kostitska, I.G.Babenco, N.V.Skrypnyk

Ivano-Frankivsk State Medical University, 76018 Ivano-Frankivsk, Ukraine

Current views on etiology and pathogenesis of metabolic syndrome are presented in the review. The role of leptin has been substantiated for regulation of energy metabolism, obesity development, hyperinsulinemia and other neuroendocrine processes in insulin resistance syndrome.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, oxidative stress, leptin, leptin resistance.

(Надійшла 1.03.2006)

ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЦИТАРНИЙ ТИРЕОЇДИТ (ТИРЕОЇДИТ ХАШИМОТО): СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ РЕЗУЛЬТАТИ)

В. А. Олійник

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна

В огляді літератури подані сучасні відомості про особливості патогенезу тиреоїдиту Хашимото (розглянута роль у виникненні і розвитку цього захворювання антитіл до антигенів щитовидної залози, активованих Т-лімфоцитів, представлені альтернативні схеми апоптозу тиреоцитів як основи патогенезу), обґрунтовані сучасні підходи до діагностики і лікування цього захворювання, надані власні результати лікування 40 хворих на тиреоїдит Хашимото із застосуванням інтрагландулярного введення препарату «дексаметазон».

Ключові слова: тиреоїдит Хашимото, патогенез, діагностика, лікування.

Протягом довгого часу вважалось [1, 2], що тиреоїдит Хашимото (ТХ) виникає внаслідок викликаного дією несприятливих зовнішніх чинників дефекту імунологічного нагляду – дефіциту Т-супресорів, завдяки чому виживають так звані форбідні (заборонені) клони Т-хелперів, які взаємодіють з В-лімфоцитами, перетворюючи їх на плазматичні клітини, здатні продукувати антитілами, перетворюючи їх на плазматичні клітини, здатні продукувати антитіла до антигенів щитовидної залози – пероксидази і тиреоглобуліну. Антитіла мають властивість фіксувати комплемент і викликати некроз тиреоцитів (комплементопосередкована цитотоксичність) з подальшим заміщенням частини фолікулярного епітелію фіброзною тканиною і розвитком гіпотиреозу. Можлива роль у патогенезі ТХ відводилась також так званій антитілозалежній клітинно-опосередкованій цитотоксичності – кооперації антитіл до антигенів щитовидної залози з Т-лімфоцитами-кілерами, які у присутності антитіл виділяють чинники, які руйнують тиреоцити. Крім того, ці антитіла здатні зменшувати гормоногенез: антитіла до пероксидази (АТПО) – як безпосередній інгібітор ключового ферменту гормоногенезу пероксидази, а антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ) – як опосередкований чинник. В експериментах доведена їх властивість ділити тиреоглобулін на дрібні фрагменти, що нівелює ефект пероксидази, яка взаємодіє тільки з нативними молекулами вказаного білка [3].

Таким чином, головна роль у можливому механізмі розвитку ТХ відводилась антитілам до антигенів щитовидної залози, але досить багато фактів свідчать проти цього твердження.

Так, відомо, що високий вміст АТПО та АТТГ виявляється у крові не тільки хворих на ТХ, але і при дифузному токсичному зобі (ДТЗ), дифузному нетоксичному зобі, у здорових.

Як показали В. И. Кандрор із співавт. [3], АТПО при ТХ спостерігаються у 90 % хворих (у 70 % їх титр більший ніж 1:1000), при ДТЗ – у 85 % (у 30 % – титр більший 1:1000 та у 4 % здорових, а АТТГ виявляються у 53 %, 38 % і 6 % обстежених з цих груп, відповідно. Рівень у крові АТПО, що перевищує 100 Од/мл, знаходили навіть у 3,4 % здорових дітей, причому у дівчаток вони

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

виявлялись у 2,7 разів частіше, ніж у хлопчиків [4]. Кінцевим результатом дії цих антитіл міг би бути тільки гіпотиреоз і деструкція тиреоїдного епітелію, тоді як при ДТЗ ми спостерігаємо протилежне – тиреотоксикоз і гіперплазію тиреоцитів.

Якщо б при ТХ ураження тиреоцитів відбувалось внаслідок дії комплементфіксуючих антитіл, воно характеризувалось би некрозом клітин з порушенням цілісності їх мембран, розривом, викидом тиреоїдних гормонів у кров, що проявлялось би болями, набряком на передній поверхні шиї, симптомами тиреотоксикозу (транзиторного), а це при ТХ спостерігається надзвичайно рідко [5]. Крім того, вміст АТПО і АТТГ у крові хворих на ТХ не корелює із функцією щитовидної залози. Оскільки виявилось, що властивість індукувати загибель тиреоцитів, ізольованих із навколоузлової тканини щитовидної залози, *in vitro* належить сироваткам хворих ДТЗ і ТХ у присутності комплемента, як за наявності, так і за відсутності у них комплементфіксуючих антитіл [6], було зроблено висновок, що навіть високий рівень антитіл до антигенів щитовидної залози не є вірогідною діагностичною ознакою ТХ, а може лише свідчити про той чи інший ступінь можливості його наявності або ризику виникнення в майбутньому [7].

О. Е. Okosieme із співавт. [8] провели моніторинг активації комплемента протягом тижня після пологів у жінок, які під час вагітності мали підвищений рівень АТПО. Визначали циркулюючий мембраноатакуючий комплекс комплемента (МКК) у сироватці і активацію комплемента С3 АТПО *in vitro*. Оскільки МКК у сироватці не визначався, зроблено висновок, що, незважаючи на присутність у крові активних АТПО, ступінь активації комплемента при цьому недостатня для того, щоб викликати збільшення рівня МКК у периферичній крові.

В останнє десятиріччя зусиллями багатьох дослідників вдалося з'ясувати, що загибель тиреоцитів при ТХ є результатом апоптозу, який є механізмом, за допомогою якого клітини організму здатні саморуйнуватися у тих випадках, коли необхідність в них для організму зникає або вони стають загрозою для здоров'я (ураження вірусами або бактеріями, неопластична трансформація). Було, наприклад, вираховано в результаті експериментів з органною культурою щитовидної залози людини, що, незважаючи на низьку частоту апоптозу в нормальній щитовидній залозі, вона протягом життя оновлюється приблизно 5 разів [9].

У той же час у хворих на ТХ частота апоптозу різко підвищена. Так, при вивченні частоти апоптозу у хворих на ТХ та дифузний нетоксичний зоб було показано, що у перших відсоток тиреоцитів в апоптозі складав 34 %, тоді як у других – всього 0,9 % [10]. Апоптоз реалізується завдяки активації цистеїнових протеаз (каспази), які розщеплюють білки клітини і активують інші каспази, формуючи каспазний каскад, кінцевим ефектом дії якого є фрагментація ДНК, конденсація хроматину, «зморщування» клітини, експресія на мембрані фосфатидилсерину, який є сигналом для її фагоцитозу сусідніми клітинами. Мембрани клітин при цьому процесі не руйнуються і внутрішньоклітинні компоненти у позаклітинне середовище не попадають [9], що і пояснює відсутність при ТХ проявів запального процесу та транзиторного тиреотоксикозу.

«Запуск» каспазного каскаду при апоптозі відбувається завдяки взаємодії мембранних рецепторів родини фактора некрозу пухлин (ФНП) – рецептора-1 ФНП, Fas, DR3-6 – із мембранними або розчинними специфічними лігандами загибелі клітин (ФНП α , FasL, TRAIL) з утворенням білкового комплексу DISC (death inducing signal complex) і активацією так званої апікальної каспази як початку ферментного каскаду.

Цікава гіпотеза механізму апоптозу при ТХ була висунута С. Gioiardo із співавт. [11]. Вони стверджували, що FasL на тиреоцитах експресується кон-

ституативно як в нормі, так і при ТХ, тоді як Fas – тільки при ТХ. Взаємодія Fas і FasL на сусідніх тиреоцитах або навіть на одному призводить до їх загибелі і розвитку гіпотиреозу. Ці ж автори показали, що інтерлейкін 1- β (ІЛ-1 β), цитокін, який у великій кількості знаходиться у щитовидних залозах хворих на ТХ, здатний індукувати функціональну експресію Fas в культурі тиреоїдних клітин.

Ці висновки були підтверджені G. Stassi et al. [12], які також засвідчили, що, на відміну від нормальної щитовидної залози, на тиреоцитах при ТХ спостерігалась експресія молекул Fas в додаток до конституативної експресії FasL. Відносно ж інфільтруючих щитовидну залозу при ТХ лімфоцитів, то на них була виявлена висока експресія Fas і CD69 (маркер активації Т-лімфоцитів), тоді як експресія FasL була в 5 разів нижча, ніж на тиреоцитах, що свідчило проти прямої дії Т-лімфоцитів на апоптоз тиреоцитів. Автори вважають, що основний механізм деструкції тиреоцитів при ТХ – автокринно-паракринна взаємодія тиреоцитів через зв'язування молекул Fas-FasL.

С. И. Крайнова із співавт. [6] імуноферментним методом визначали рівні rFas і rFasL у сироватці хворих на ДТЗ, ТХ і здорових донорів, імуногістохімічним – експресію Fas на тиреоцитах оперованих хворих на ДТЗ і ТХ. Виявилось, що рівень rFasL у сироватці хворих на ДТЗ і ТХ не відрізняється від норми, тоді як експресія Fas при ТХ була значно вищою, ніж при ДТЗ. Ці результати також підтверджують можливість автокринно-паракринної взаємодії тиреоцитів при ТХ, наслідком якої є їх деструкція за механізмом апоптозу.

У 2001 році J. D. Bretz і J. R. Baker запропонували альтернативну модель апоптичної деструкції тиреоцитів, в основу якої покладена взаємодія ліганду клітинної загибелі TRAIL і рецепторів 4 і 5, експресія яких на тиреоцитах при ТХ значно підвищена. Якщо опосередкований Fas апоптоз тиреоцитів індукується в експерименті після обробки їх інтерфероном- γ (ІНФ γ) і ФНП α , то рекомбінантний TRAIL отримує властивість викликати деструкцію тиреоцитів, реагуючи з рецепторами 4 і 5 загибелі клітин, тільки після обробки тиреоїдних клітин циклогексамідом, що свідчить про відмінність інгібіторів сигнальних шляхів цих моделей. З іншого боку, найбільший рівень експресії TRAIL на тиреоцитах спостерігався після обробки останніх ІФН α або ІЛ-1 β [9]. Автори вважають, що TRAIL разом з FasL можуть брати участь у захисті тиреоцитів від атаки імунними клітинами з рецепторами до цих лігандів, але, за умов активації цитокінами таких рецепторів на тиреоцитах, буде діяти як чинник деструкції власного або сусідніх тиреоцитів. Крім того, автори допускають, що в деструкції тиреоцитів при ТХ більш вірогідна участь саме TRAIL, а не FasL, оскільки його дія більш специфічна до епітеліальних клітин щитовидної залози, тоді як взаємодія Fas-FasL викликає апоптоз оброблених комбінацією запальних цитокінів фібробластів і м'язових клітин судин, що не спостерігається при ТХ.

У 2002 році Fu Jian-Fang із співавторами, визначаючи імуногістохімічними методами експресію на тиреоцитах TRAIL і рецепторів клітинної загибелі DR-4 та DR-5, показали, що при ТХ їх вміст на тиреоцитах вдвічі вищий, ніж у хворих дифузним нетоксичним зобом. У той же час експресія їх на інфільтруючих щитовидну залозу при ТХ лімфоцитах виявилась вкрай низькою [13]. Отримані результати також свідчать на користь автокринно-паракринного механізму апоптозу при ТХ.

Відомо [14], що у експериментальних тварин можливо викликати тиреоїдит за допомогою Т-хелперів (CD-4⁺) із інфільтратів щитовидної залози хворих на ТХ.

Оскільки у хворих на ТХ значно підвищена продукція ФНП α та ІЛ-2, а продукція ІЛ-1 β перевищує норму у 20 разів [15], можна зробити висновок, що серед інфільтруючих щитовидну залозу Т-хелперів переважає субпопуляція Тх 1 [16]. Продукція прозапальних цитокінів Т-хелперами субпопуляції 1

взаємовпливова – підйом рівня ІЛ-2 індукує підвищення рівня в крові ФНП α і ІФН γ ; ФНП α , у свою чергу, індукує підвищення рівня ІФН γ [17].

Не виключено також, що у процесах апоптозу при ТХ може певну роль відігравати і ІФН α , який продукується моноцитами та В-лімфоцитами, адже доведена його властивість з допомогою FasL стимулювати апоптоз пухлинних клітин [18]. Привертають увагу експериментальні результати, які свідчать про певну роль у розвитку автоімунних захворювань, опосередкованих Тх 1 (а це, в першу чергу, ТХ), лептину, що підтверджується наявністю у жінок після пологів із вмістом у крові АТПО рівня лептину, набагато більшого ніж у жінок після пологів без АТПО у крові [19].

У розвитку тиреоїдних автоімунних захворювань, зокрема ТХ, виділяють три стадії:

1) аферентну, яка характеризується акумуляцією антигенпредставляючих клітин (АПК), транспортуванням і представленням лімфоцитами автоантигенів щитовидної залози. До складу АПК входять різні субпопуляції дендритних клітин і макрофагів;

2) центральну, під час якої незрілі лімфоцити активуються, збільшується, найчастіше неконтрольовано, продукція Т-хелперів і Т-супресорів, антитіл до антигенів щитовидної залози, лімфоїдна тканина розвивається у самій щитовидній залозі;

3) еферентну, під час якої автореактивні Т-лімфоцити, а при ТХ це переважно Тх 1, інфільтруючи тканину щитовидної залози, продукують ФНП α , ІФН γ , ІЛ-2 та інші цитокіни, які підсилюють експресію молекул апоптозу на тиреоцитах і сприяють їх деструкції [20].

Результати багатьох експериментальних та клінічних досліджень свідчать, що розвиток ТХ відбувається при поєднаній дії генетичних відхилень та несприятливих чинників зовнішнього середовища. Це було чітко визначено при обстеженні близнюків – рівень конкордантності відносно автоімунних ендокринопатій у монозиготних близнюків був значно вищим, ніж у дизиготних, але ніколи не досягав 100 %, тобто автоімунні ендокринопатії виникають як результат взаємодії генотипа із чинниками зовнішнього середовища [21].

Першою ознакою автоімунної реакції у щитовидній залозі є збільшення кількості в ній АПК – дендритних клітин і макрофагів, а сприяти акумуляції цих клітин і збільшенню антигенів можуть надлишки йоду, вірусна або бактеріальна інфекція. У регіонах із відносно високим споживанням йоду, наприклад, Японії, частота ТХ вища, ніж у регіонах з нормальним або низьким споживанням йоду [20]. У Греції через 7 років після усунення йодного дефіциту частота ТХ у школярів виросла втричі [22]. При споживанні експериментальними тваринами надлишку йодиду різко наростає активність апоптозу тиреоцитів, що виявляється за морфологічними змінами, наявності фосфатидилсерину на плазматичній мембрані і за фрагментацією ДНК [23]. Вважається, що при окисненні надлишку йодиду тиреоїдною пероксидазою з'являється велика кількість проміжних продуктів (йодноватиста кислота, активні форми кисню, які негативно впливають на мембрану тиреоцитів, окиснюючи її складові частини – білки та ліпіди, особливо на тлі дефіциту селену [20, 23]. Виникнення ТХ у експериментальних тварин після споживання надлишку йоду пов'язується також із високою імуногенністю збагаченого йодом тиреоглобуліну [24]. Вивчаючи механізми апоптозу в культурах тиреоцитів людини під впливом аміодарону і дизетиламідарону, T.Di Matola із спіавт. [25] показали, що обидва чинники спричиняють вихід із мітохондрій цитохрому С (що є одним з показників активізації апоптозу), але не підвищують рівень вільних радикалів, що спостерігалось би у випадку дії на процеси апоптозу великої кількості йоду, яку вміщують означені чинники.

Цікаве спостереження – у хворих цукровим діабетом 2 типу ТХ діагностується вдвічі частіше, якщо вони лікуються похідними сульфонілсечовини

[26], що також підтверджує роль зовнішнього середовища у розвитку цього захворювання.

Пептиди, які утворюються внаслідок дії несприятливих чинників зовнішнього середовища, зв'язуються з молекулами головного комплексу гістосумісності – HLA класу II (при ТХ це найчастіше HLA DR3), білки якого кодуються генами хромосоми 6p21, і транспортуються на поверхню клітини для представлення Т-лімфоцитам. Сигнал, який виникає при взаємодії між лігандом В7 (на АПК) та рецептором CD28 (на Т-лімфоцитах) призводить до активації Т-лімфоцитів, їх диференціювання та проліферації. Контроль цього процесу відбувається завдяки зв'язаній з цитотоксичними лімфоцитами молекулі CTLA-4, яка конкурентно взаємодіє з В7. Гени CTLA-4 і CD28 мають відношення до хромосоми 2q33. Крім того, в розвитку ТХ може брати участь ген рецептора вітаміну D хромосоми 12q12-14, оскільки відомо, що активна форма вітаміну D [1,25(OH)₂D₃ – кальцитріол] здатна подавляти проліферацію Т-лімфоцитів, нейтралізувати дію таких цитокінів, як ІЛ-2, ІФНγ [21].

Могутнім стимулом для розвитку апоптозу тиреоцитів вважається токсичний ефект радіації [9]. Описана підвищена продукція під впливом радіації такого важливого для процесу апоптозу цитокіну як ФНП [17]. Для України ці факти є особливо актуальними, оскільки внаслідок катастрофи на ЧАЕС у 1986 році велика кількість її громадян була під впливом одразу двох чинників, здатних стимулювати апоптоз тиреоцитів, – переважаюча частка складової радіаційного ураження належала радіоактивному йоду [27].

Таким чином, початок ТХ залежить від поєднаної дії несприятливих чинників зовнішнього середовища і відповідуючих за схильність до цієї патології антигенів гістосумісності. Розвиток цього захворювання також може залежати від регулюючих перебіг аутоімунних реакцій генетичних чинників і чинників зовнішнього середовища.

Розповсюдженість ТХ серед дорослих складає 3-4 % [2], серед дітей – приблизно 1 % (5), причому жінки хворіють на ТХ у 10-15 разів частіше чоловіків, а дівчатка – у 3 рази частіше, ніж хлопчики [28].

Спираючись на багаторічний досвід роботи ендокринологічної служби України, слід зазначити, що дійсна поширеність ТХ в Україні до цього часу невідома, коливання показників навіть у сусідніх областях не виправдано значні, різниця досягає декількох порядків [29]. Справа у тому, що наразі не викорінена практика діагностики ТХ за окремими ознаками – або наявності в крові хворих антитіл до антигенів щитовидної залози, або (що особливо часто зустрічається) за змінами ультразвукової картини при її обстеженні – гіпоехогенності і гетерогенності, що абсолютно не є підтвердженням діагнозу саме ТХ, тому що спостерігаються і при іншій патології щитовидної залози, наприклад, ДТЗ.

Діагноз ТХ може бути виставлений тільки за наявності комплексу клінічних і лабораторних ознак, які розподіляються на головні і другорядні.

Так, Російська асоціація ендокринологів рекомендує виставляти діагноз ТХ тільки при наявності таких ознак, як первинний гіпотиреоз (маніфестний або стійкий субклінічний), наявності антитіл до тканини щитовидної залози і ультразвукових змін, характерних для аутоімунної патології. За відсутності хоча б одної з цих ознак діагноз ТХ не є підтвердженим [30].

При виконанні довгострокового Україно-Американського проекту «Дослідження раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» нами використовуються узгоджені між Україною і США та уточнені протягом роботи такі критерії діагностики ТХ.

Головні:

1) АТПО \geq 250 Од/мл або АТТГ \geq 500 Од/мл,

2) ТТГ \geq 10,0 мОд/л,

3) зміни при ультрасонографії (гіпоехогенність і гетерогенність).

Додаткові:

- 1) 60 Од/мл < АТПО < 250 Од/мл або 60 Од/мл < АТТГ < 500 Од/мл,
- 2) 4 мОд/л < ТТГ < 10 мОд/л,
- 3) ущільнення щитовидної залози при пальпації.

Діагноз ТХ вважається встановленим за наявності не менше двох головних критеріїв і можливим – при наявності 1 головного і хоча б одного додаткового критеріїв або не менше, ніж двох додаткових критеріїв.

Виходячи із практичної відсутності ролі антитиреоїдних антитіл у виникненні ТХ, визначення їх рівня у динаміці захворювання з метою оцінки його розвитку і прогресування не має діагностичного і прогностичного значення ні у дорослих [30], ні у дітей та підлітків [31].

У перспективі, враховуючи особливості патогенезу ТХ, слід оцінити можливості підвищення ефективності діагностики цього захворювання завдяки виявленню у пунктатах щитовидної залози не тільки лімфоїдної інфільтрації і клітин Гюртле-Ашкіназі [32], а й визначати складову частину лімфоїдного інфільтрату, характерну саме для ТХ, – субпопуляцію 1 Т-хелперів, а також ступінь експресії на тиреоцитах Fas і TRAIL.

У світовій літературі досить жваво обговорюється питання відносно лікування ТХ. Російська Асоціація ендокринологів безапеляційно заявила про відсутність будь-яких методів впливу на аутоімунний процес у щитовидній залозі (препарати гормонів щитовидної залози, імунодепресанти, імуномодулятори, глюкокортикоїди, плазмаферез і т.ін.), що довели свою ефективність, і рекомендують призначати тиреоїдні гормони лише при маніфестному або стійкому субклінічному гіпотиреозі, а у дітей – ще й при значному збільшенні щитовидної залози з рівнем ТТГ > 2 мОд/л [30, 31].

Відомо, що ТТГ має властивість гальмувати апоптоз [33] у нормальних тиреоцитах, але при ТХ у щитовидній залозі накопичується велика кількість дендритних клітин, які експресують рецептори ТТГ і за умов стимуляції продукують прозапальні цитокіни, насамперед, ІЛ-1 β [20], тому блокада тиреоїдної функції гіпофіза при ТХ повинна мати позитивний ефект.

Існують повідомлення, що ряд препаратів, регулюючих апоптоз *in vitro*, проходять доклінічні і клінічні стадії випробування [9].

Грунтуючись на результатах експериментальних досліджень, які показали властивість кортикостероїдів подавляти синтез і секрецію ІЛ-1 [34, 35], ми застосували при лікуванні ТХ із симптомами здавлення органів шийї дексаметазон у вигляді інтрагландулярних ін'єкцій по 1 мл в кожную долю через день (10 ін'єкцій на курс). У групі із 20 хворих, які отримували тільки дексаметазон, об'єм щитовидної залози із 54,6 \pm 3,07 см³ зменшився до 21,2 \pm 2,3 см³, а у групі із 20 хворих, які отримували дексаметазон інтрагландулярно і 125 мкг/добу тироксину – з 58,4 \pm 4,12 см³ до 22,5 \pm 3,6 см³; у всіх означених хворих симптоми здавлення органів шийї були ліквідовані без хірургічного втручання.

Зовсім недавно були опубліковані результати дворічного нагляду за 394 хворими на ТХ, половина з яких протягом 20 тиж отримувала тироксин, а друга половина – тироксин і дексаметазон інтрагландулярно протягом 16 тиж. Окрім значного зменшення розмірів щитовидної залози, у хворих на ТХ, які отримували комбінацію тироксину і дексаметазону інтрагландулярно, через 2 роки відмічена у 5 разів менша частота гіпотиреозу, ніж у тих, що лікувались тільки тироксином [36].

Пошуки препаратів, що здатні інгібувати сигнальні шляхи апоптозу [24], дозволили звернути увагу на кальцитріол (1,25(ОН)₂D₃), активний метаболіт вітаміну D₃. Виявилось, що цей препарат здатний подавляти проліферацію активованих Т-лімфоцитів, гальмувати секрецію ІФН γ і ІЛ-2, який стимулює секрецію ФНПа [18].

До речі, при застосуванні ІФНа з метою лікування гепатиту С відмічено високий ризик виникнення ТХ, особливо у пацієнтів з наявністю у крові АТПО [37].

Цікаві результати отримані також при використуванні для лікування ТХ селенометіоніну у дозі 200 мкг/добу у комбінації з тироксином протягом 6 місяців (контрольна група хворих отримувала тироксин і плацебо). Виявилось, що рівень у крові АТПО у основної групи через 3 місяці знизився на 46 %, а через 6 місяців – на 55,5 %, тоді як в контролі – лише на 21 % і 27 %, відповідно [38].

Узагальнюючи вищесказане, можна зробити висновок, що ТХ є захворюванням, яке потребує подальшого поглибленого вивчення як експериментаторами, так і клініцистами, з метою уточнення багатьох неясних питань патогенезу, клініки, діагностики і лікування.

Література

1. Боднар П. М. Ендокринологія. К.: Здоров'я, 2002. 507 с.
2. Дедов И. И., Трошина Е. А., Антонова С. С. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Пробл. эндокринологии. 2002, 48, № 2, 6-13.
3. Кандрор В. И., Крюкова И. В., Крайнова С. И. и др. Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 1997, 43, № 3, 25-30.
4. Kabelitz M., Liesenkotter K.P., Stach B. et al. The prevalence of antithyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area // Eur. J. Endocrinol. 2003, 148, N 3, 301-307.
5. Bona G., Mazzola M., Buzi F. et al. Management of autoimmune thyroiditis in childhood // Minerva pediat. 2000, 52, N 1-2, 75-79.
6. Крайнова С. И., Крюкова И. В., Мкртумова Н. А. и др. Комплементнезависимая антитиреоидная цитотоксичность сывороток больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 2004, 50, № 5, 7-11.
7. Кандрор В. И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз // Пробл. эндокринологии. 2002, 48, № 1, 45-48.
8. Okosieme O. E., Parkes A. B., Mc Cullough B. et al. Complement activation in postpartum thyroiditis // Quart. J. Med. 2002, 95, N 3, 173-179.
9. Bretz J. D., Barker J. R. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? // Clin. Endocrinol. 2001, N 1, 1-11.
10. Ji Oiu-He, Song Min Xi, Zhang Ya-Ping et al. Disi junyi daxue xuebao // J. Forth Milit. Med. Univ. 2002, 23, N 15, 1432-1435.
11. Giordano C., Stassi G., De Maria R. et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // Science. 1997, 275, N 5302, 960-963.
12. Stassi G., Todaro M., Buccieri F. et al. Fas/Fas ligand-driven Tcell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto thyroiditis // J. Immunol. 1999, 162, N 1, 263-267.
13. Fu-Jian-Fang, Ji Oin-He, Huang Wei-Ouan et al. Disi junui daxue xuebao // J. Forth Milit. Med. Univ. 2002, 23, N 10, 920-923.
14. Христовоз К. Ролята на клетъчно-медиацията имунитет при аутоимунни заболявания на щитовидната жлеза // Ендокринология. 1999, 4, № 2, 21-29.
15. Глазанова Т. В., Бубнова Л. Н., Трунин Е. М. и др. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 2004, 50, № 3, 29-32.
16. Drugarin D., Negru S., Koreck A. TH1 cytokines in autoimmune thyroiditis // Rom. Arh. Microbiol. Immunol. 1998, 57, N 3-4, 309-319.
17. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. К.: Наукова думка, 1998. 317 с.
18. Selleri C., Sato T., Del Vecchio L. et al. Involvement of fas-mediated apoptosis in the inhibitory effects of interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia // Blood. 1996, 88, N 10, suppl. 1, 231a.
19. Mazziotti G., Parkes A. B., Lage M. et al. High leptin levels in women developing postpartum thyroiditis // Clin. Endocrinol. 2004, 60, N 2, 208-213.
20. Ruwhof C., Drexhage H. A. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models // Thyroid. 2001, 11, N 5, 427-436.

21. Tait K.F., Gough S.C.L. The genetics of autoimmune endocrine disease // *Clin. Endocrinol.* 2003, 59, N 1, 1-11.
22. Zois C., Stavrou I., Kalogera C. et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece // *Thyroid.* 2003, 13, N 5, 485-489.
23. Vitale M., Di Matola T., D'Ascoli F. et al. Iodine excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress // *Endocrinology.* 2000, 141, N 2, 598-605.
24. Burman K. D., Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects // *Rev. Endocr. Metabol. Disorders.* 2000, 1, N 1-2, 19-25.
25. Di Matola T., Ascoli F., Fenzi G. et al. Amiodarone induce cytochrome C release and apoptosis through an iodine - independent mechanism // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000, 85, 323-330.
26. Старкова Н. Т. Структурные изменения щитовидной железы. Причины возникновения, постановка диагноза, методы лечения // *Пробл. эндокринолог.* 2002, 48, № 1, 3-6.
27. Чернобилська катастрофа. К.: Наукова думка, 1996. 575 с.
28. Петунина Н. А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // *Пробл. эндокринолог.* 2002, 48, № 6, 16-21.
29. Олійник В. А. Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) // *Журн. практ. лікаря.* 2001, № 2, 5-7.
30. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // *Клин. тиреоидол.* 2003, 1, № 1, 24-25.
31. Касаткина Э. П., Мартынова М. И., Петеркова В. А. и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей // *Клин. тиреоидол.* 2003, 1, № 1, 26-27.
32. Бронштейн М. Э. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы // *Пробл. эндокринолог.* 1997, 43, № 3, 30-38.
33. Li Xin, Lu Shu, Migagi Eri et al. Thyrotropin prevents apoptosis by promoting cell adhesion and cell cycle progression in FRTL-5 cells // *Endocrinology.* 1999, 140, N 12, 5962-5970.
34. Dinarello C. A., Clark B. D., Puren A. V. et al. The interleukin-1 receptor // *Immunol. Today.* 1989, 10, N 2, 49-51.
35. Suda T., Tozawa F., Ushiyama T. et al. Interleukin-1 stimulates corticotropin-releasing factor gene expression in rat hypothalamus // *Endocrinology.* 1990, 126, N 2, 1223-1228.
36. Gu Ming-Jun, Wu Wen-Ya, Fang Jin et al. Di-er junui daxue xuebao // *Acad. J. Second Mil. Med. Univ.* 2004, 25, N 9, 977-980.
37. Prummel M. F., Laurberg P. Interferon- α and autoimmune thyroid disease // *Thyroid.* 2003, 13, N 6, 547-551.
38. Duntas L. H., Mantzon E., Koutras D. A. Effects of a six months treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis // *Eur. J. Endocr.* 2003, 148, N 4, 389-393.

Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хашимото): современное состояние проблемы (обзор литературы и собственные результаты)

В.А. Олейник

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

В обзоре литературы представлены современные данные об особенностях патогенеза тиреоидита Хашимото (рассмотрена роль в возникновении и развитии этого заболевания антител к антигенам щитовидной железы, активированных Т-лимфоцитов, представлены альтернативные схемы апоптоза тиреоцитов как основы патогенеза), обоснованы современные подходы к диагностике и лечению этого заболевания, представлены собственные результаты лечения 40 больных тиреоидитом Хашимото с использованием интрагландулярного введения препарата «дексаметазон».

Ключевые слова: тиреоидит Хашимото, патогенез, диагностика, лечение.

Chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): current status of the problem (review of literature and author's findings)

V.A. Oliynyk

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The author presents a review of modern data on the peculiarities of the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (the role of antibodies to thyroid antigens, activated T-lymphocytes in formation and development of Hashimoto's thyroiditis is analysed; alternative schemes of thyrocyte apoptosis are presented as a pathogenetic basis). Modern approaches to diagnosis and treatment of this disease are grounded; author's results of treatment of 40 patients with Hashimoto's thyroiditis using intraglandular administration of the drug «dexamethasone» are presented.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, pathogenesis, diagnosis, treatment.

(Надійшла 30.03.2006)

*Матеріали науково-практичної конференції
Інституту ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка АМН України
«20 РОКІВ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ»
(м. Київ, 16 березня 2006 року)*

Ендокринологія 2006, Т.11, № 1, с. 80-92

**СКРИНІНГОВЕ ОБСТЕЖЕННЯ – ВІРОГІДНИЙ МЕТОД
ОЦІНКИ ВПЛИВУ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ
НА СТАН ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ
ТА ПІДЛІТКІВ УКРАЇНИ**

М.Д.Тронько

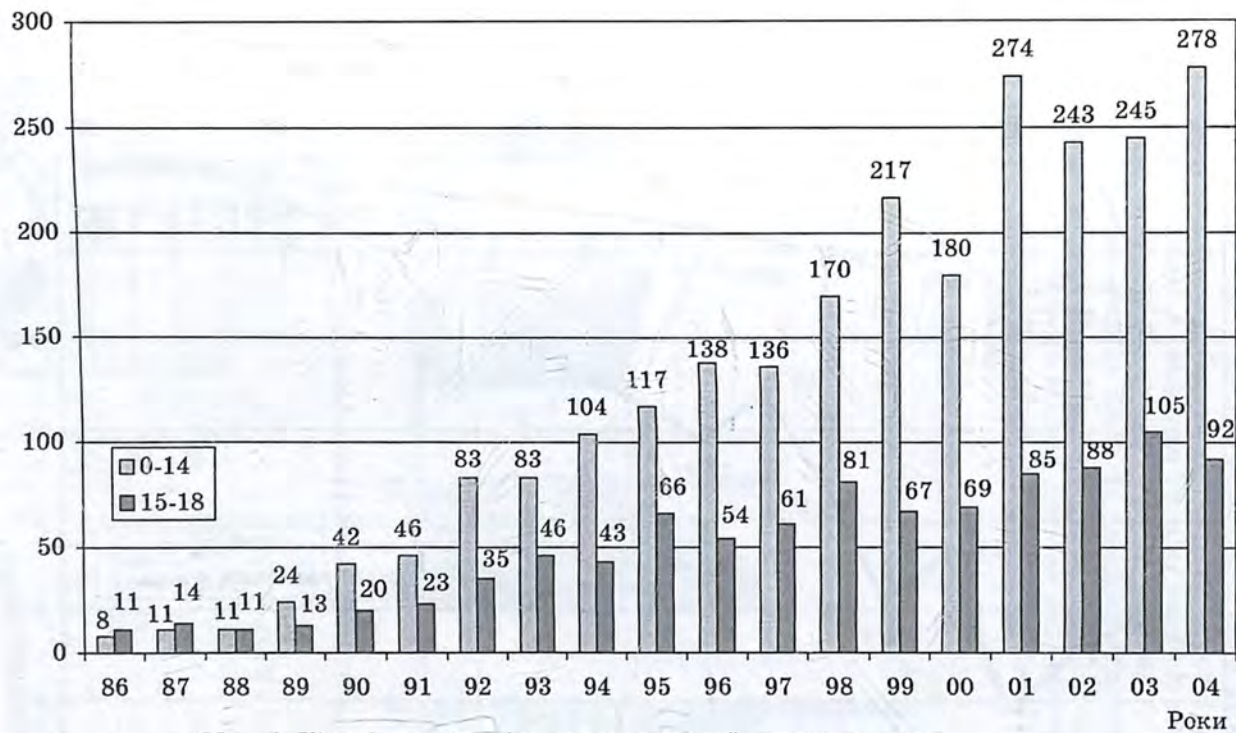
*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна*

В статті викладена методологія організації та виконання спільного Українсько-Американського тиреоїдного проекту, головна мета якого – проведення широкомасштабного довготривалого епідеміологічного та клініко-морфологічного дослідження з метою виявлення різних форм патології щитовидної залози в осіб віком від 0 до 18 років на момент Чорнобильської катастрофи, які мали визначену дозу опромінення залози радіоактивним йодом та проживали у 8-ми контрольованих районах Київської, Чернігівської, Житомирської областей. Протягом 1998-2000 років створена шляхом скринінгового медичного обстеження когорта, яка включала в себе 13243 таких обстежених. Через кожні 2 роки члени когорти проходили повторне обстеження. Отримані результати свідчать про наявність у 26-28 % членів когорти тиреоїдної патології, в тому числі за час проходження всіх 4-х циклів скринінгу діагностовано 88 випадків раку щитовидної залози. Встановлена залежність розповсюдженості цього захворювання від дози опромінення залози.

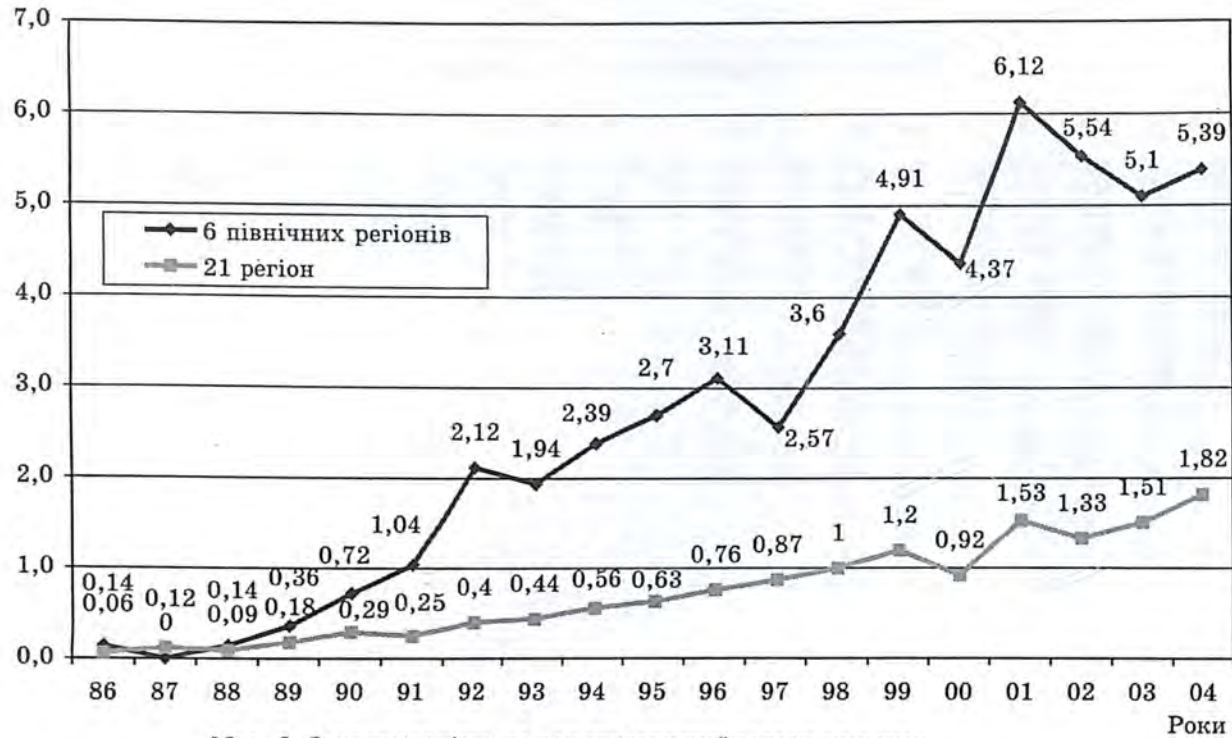
Ключові слова: Чорнобильська катастрофа, скринінг, рак щитовидної залози.

Накопичений майже за 20 років після Чорнобильської катастрофи досвід вивчення її впливу на здоров'я людини переконливо свідчить про те, що негативна дія цієї катастрофи реалізувалася найвідчутніше значним збільшенням захворюваності на рак щитовидної залози в осіб, які були в дитячому (0-14 років) або підлітковому (15-18 років) віці на момент аварії [1-5]. Доказом цього, перш за все, є існуюча динаміка даної патології. Починаючи з 1990 року, коли вперше було встановлене значне підвищення кількості прооперованих протягом року осіб цієї вікової групи – 62 хворих (42 дитини та 20 підлітків), число щорічно зареєстрованих випадків раку щитовидної залози (ЩЗ) у них постійно збільшувалось і за останні 4 роки (2001-2004) воно становило в середньому 350 випадків (257 – у дітей та 93 – у підлітків). За період 1986-2004 роки в Україні з приводу цього захворювання прооперовано 3394 таких хворих (мал. 1). Із них 2410 були в дитячому віці (0-14 років) та 984 – у підлітковому (15-18 років).

Підтверджує зв'язок зростання захворюваності на рак ЩЗ з Чорнобильською катастрофою також географічний розподіл випадків даної патології. Протягом 1990-2004 років понад 70 % від усіх випадків раку ЩЗ у дітей 0-14 років на час аварії зареєстровано в 6-ти північних регіонах України (Київська область та м. Київ, Житомирська, Чернігівська, Черкаська, Рівненська області). В той же час у 1986-1989 роках частка цих регіонів в даній віковій групі становила



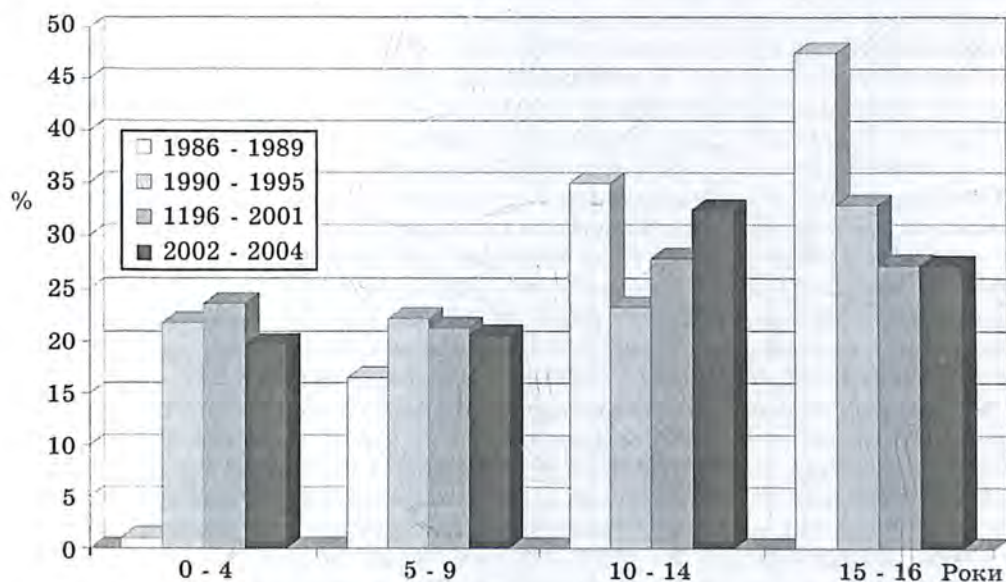
Мал. 1. Кількість випадків раку щитовидної залози по роках у дітей та підлітків України (0-18 років на час аварії на ЧАЕС).



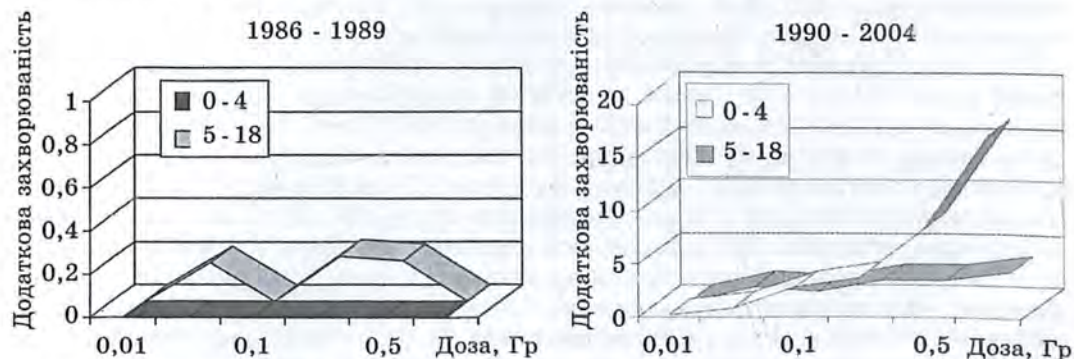
Мал. 2. Захворюваність на рак щитовидної залози по роках у дітей 0-14 років на час аварії на ЧАЕС по регіонах України (на 100 000 відповідної популяції).

лише 40 %. Зареєстроване вперше в 1990 році збільшення кількості хворих, прооперованих з приводу раку ЩЗ, протягом всіх наступних років продовжувало зростати. В 1986-1989 роках рівень цього захворювання серед дітей на час аварії у вказаних 6 регіонах складав 0,16 випадка на 100 тис. дитячого населення, в 1990 році цей показник дорівнював 0,72, тобто збільшився майже в 4,5 рази, а протягом останніх 4-х років (2001-2004 роки) він становив, в середньому, 5,54 випадки на 100 тис. цієї популяції населення, що в 34,6 рази перевищує рівень 1986-1989 років (мал. 2). Віковий розподіл прооперованих хворих від 0 до 18 років на момент аварії, в цілому по Україні показав, що більш ніж 70 % із них складають пацієнти віком від 0 до 14 років (мал. 3).

На користь зв'язку між аварією на ЧАЕС та зростанням захворюваності на рак ЩЗ говорить також наявність залежності рівня даної патології від дози опромінення залози: захворюваність на рак суттєво збільшується при зростанні дози опромінення, особливо у дітей 0-4 років на час аварії, при дозі опромінення вищій за 0,5 Гр (мал. 4).



Мал. 3. Розподіл випадків раку щитовидної залози в залежності від віку пацієнтів на час аварії.



Мал. 4. Дозова залежність додаткової захворюваності на рак щитовидної залози (на 100 тис. відповідної популяції) серед вікових груп 0-4 та 5-18 років на час аварії на ЧАЕС для шести північних регіонів України (Київська область та м. Київ, Житомирська, Чернігівська, Черкаська та Рівненська області).

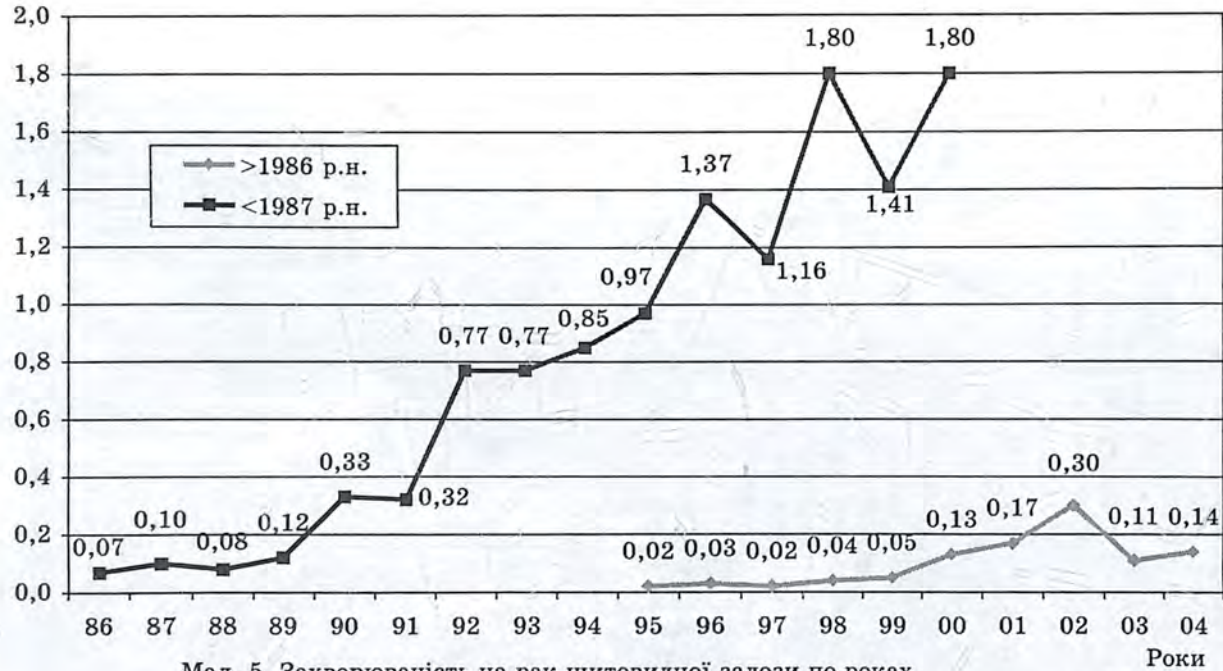
Безперечним доказом зв'язку зростання захворюваності на рак ЩЗ з Чорнобильською катастрофою серед дітей України є також рівень цієї хвороби у дітей, які народилися після аварії, в 1987 і наступних роках, коли дія «чорнобильського» радіоактивного йоду була відсутня. З 1995 по 2004 роки у них зареєстровано лише 110 випадків тиреоїдної карциноми (мал. 5). Захворюваність на 100 тис. серед дітей, народжених після аварії, значно поступається такій у дітей, народжених до аварії і прооперованих у віці до 15 років.

Наведені докази переконливо свідчать про те, що Чорнобильська катастрофа викликала значне зростання захворюваності на рак ЩЗ. Провідні міжнародні експерти в галузі радіаційної медицини одностайно визнали цей факт. Необхідно зазначити, що вказані показники даної захворюваності складаються з числа прооперованих хворих, які переважно самостійно звернулися за медичною допомогою з приводу цього чи іншого захворювання. Реальний рівень захворюваності на рак ЩЗ серед даної популяції населення України фактично значно вищий, так як більша частина осіб, які на момент Чорнобильської катастрофи були у віці від 0 до 18 років, не проходили активного скринінгового медичного обстеження на виявлення цієї патології.

Доказом такого припущення є результати спільного Українсько-Американського тиреоїдного проекту. У виконанні проекту беруть участь: від України – Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України та Науково-дослідний центр радіаційної медицини АМН України; від США – Національний інститут раку, Колумбійський та Іллінойський університети. Головна мета проекту – проведення широкомасштабного епідеміологічного та клініко-морфологічного дослідження з метою виявлення різних форм тиреоїдної патології у пацієнтів, які були опромінені радіоактивним йодом внаслідок аварії на ЧАЕС. Проектом передбачено багаторічні дослідження захворюваності на рак ЩЗ серед осіб 0-18 років на момент аварії з визначеними дозами опромінення щитовидної залози, які проживали у 8-ми контрольованих районах Житомирської, Київської, Чернігівської областей (мал. 6).

Епідеміологічна вибірка включала в себе 34 092 особи з такими дозовими навантаженнями: група А (від 0 до 0,3 Гр) – 15 541 особу (45,6 %); група В (від 0,3 до 1,0 Гр) – 8 476 осіб (24,9 %); група С (1,0 і більше Гр) – 10 075 осіб (29,8 %). Загальна кількість записів, відібраних з дозового файлу включала в себе 10 681 (31 %) особу, що проживали в Житомирській області, 8 060 (24 %) – в Київській області, 10 082 (45 %) – в Чернігівській області. Після проведення пошуку потенційних членів когорти були встановлені адреси в 19 125 осіб (56 %): Житомирська область – 4 676 (44 %), Київська – 4 367 (54 %), Чернігівська – 10 082 (66 %). В процесі пошуку потенційних членів когорти використовувались різні джерела інформації: ручний пошук медичними працівниками контрольованих районів, паспортні столи, картотеки військкоматів, відділи освіти та чорнобильські управління обласних держадміністрацій, різні комп'ютерні бази даних, податкові адміністрації. На час формування списків потенційних членів когорти (кінець 1997 – початок 1998 років) відбулась значна їх міграція. Процедура скринінгового обстеження членів когорти включала в себе реєстрацію, дозиметричне інтерв'ю, взяття крові для визначення тиреоїдних гормонів та сечі для визначення йоду, ультразвукове дослідження, огляд ендокринолога. При встановленні відхилень від норми пацієнтів направляли в Інститут ендокринології та обміну речовин. У випадку наявності вузликової патології член когорти направлявся на тонкоголкову аспіраційну біопсію, а при наявності показань – на хірургічне лікування. За відсутності відхилень від норми повторне обстеження члени когорти проходили через 2 роки.

Протягом квітня 1998 року – грудня 2000 року була створена когорта, яка включала в себе 13 243 члени. 9 442 (71,3 %) члени когорти були обстежені виїзними скринінговими бригадами, 3 801 (28,7 %) – стаціонарною скринін-



Мал. 5. Захворюваність на рак щитовидної залози по роках у дітей України 0-14 років на час операції (на 100 000 відповідної популяції).



Мал. 6. Забруднені радіацією території України, з населення яких сформована когорта для Українсько-Американського проекту.

говою бригадою. За дозовим навантаженням (мал. 7) члени когорти розподілились наступним чином: дозова група А (0-30 сГр) включала близько половини обстежених (46,2 %); дозова група В (31 сГр-1 Гр) – четверту частину з них (26,8 %) і дозова група С (більше 1 Гр) – також четверту частину (27 %).

Протягом 2001-2002 років проведений 2-й цикл скринінгового обстеження членів когорти. Його пройшли 12 419 осіб, що становить 93,8 % від створеної когорти. Протягом 2003-2004 років здійснено 3-й цикл скринінгу. Його пройшли 11 744 особи, що становить 88,7 % від створеної когорти. З травня 2005 року триває 4-й цикл скринінгу; станом на 26.02.06 р. його пройшли 4 245 членів когорти, що дорівнює 32 % від створеної когорти.

В результаті виконаного скринінгового медичного обстеження не виявлено будь-якої патології щитовидної залози: після 1-го скринінгу – у 9 548 осіб (72,3 %); після 2-го скринінгу – у 9 186 (74,2 %); після 3-го скринінгу – у 8 496 (73,5 %); під час 4-го скринінгу – у 1 811 (71,7 %). Встановлена тиреоїдна патологія представлена на табл. 1. За час проведення всіх цих циклів скринінгу у членів когорти діагностовано 88 випадків раку ЩЗ, у 47 членів когорти діагностована доброякісна хірургічна патологія (табл. 2). До проведення скринінгу у 11 членів когорти виявлений рак ЩЗ і у 9 осіб – доброякісна патологія. З 88 виявлених за скринінгом випадків раку ЩЗ 87 прооперовано в Інституті ендокринології та обміну речовин. Встановлено високу частоту поширення цього захворювання серед членів когорти – 1 випадок на 150 обстежених. В Народицькому районі Житомирської області (зона безумовного відселення) – 1 випадок на 75 обстежених, в Чернігівському районі Чернігівської області – 1 випадок на 85 обстежених.

За місцем проживання на час аварії хворі з карциномою ЩЗ, виявлені за 1-м, 2-м, 3-м і 4-м скринінгами, розподілялися таким чином: 46 (18+19+8+1) мешкали у Чернігівській області, 21 (16+4+0+0) – у Житомирській і 17 (11+5+2+0) – у Київській областях.

Розподіл випадків раку за дозою опромінення ЩЗ внаслідок Чорнобильської катастрофи показаний на мал. 8. Звертає увагу значна перевага хворих з високодозової групи, виявлених за 1-м скринінгом. Так, поширеність раку ЩЗ на 1000 обстежених у представників низькодозової групи А складала 1,3, у представників середньодозової групи В – 3,5 та в осіб групи С з високою дозою опромінення ЩЗ



Мал. 7. Розподіл когорти Українсько-Американського проекту (13243 особи) за дозовим навантаженням на щитовидну залозу.

Таблиця 1. Дані медичного обстеження за результатами 1-го, 2-го, 3-го та 4-го скринінгів

Стан ЩЗ	Скринінг							
	1-й		2-й		3-й		4-й	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Всього пройшли обстеження	13243		12419		11744		4245	
Заповнена форма остаточного висновку ендокринолога	13214	100	12384	100	11555	100	2525	100
1. Немає патології ЩЗ	9548	72,3	9186	74,2	8496	73,5	1811	71,7
2. Встановлено діагноз (код МКХ 9)	3666	27,7	3198	25,8	3059	26,5	714	28,3
2.1 Злоякісна пухлина ЩЗ (193)	45	0,3	28	0,2	12	0,1	3	0,1
2.2 Доброякісна пухлина ЩЗ (226)	23	0,2	1	0,0	4	0,0	0	0,0
2.3 Простий зоб (240)	2787	21,1	2369	19,1	2020	17,5	486	19,2
2.4 Нетоксичний вузловий зоб (241)	230	1,7	432	3,5	623	5,4	154	6,1
2.4.1 Одновузловий (241.0)	208	1,6	362	2,9	469	4,1	118	4,6
2.4.2 Багатовузловий (241.1)	26	0,2	74	0,6	155	1,3	38	1,5
2.5 Тиреотоксикоз (242)	8	0,1	14	0,1	22	0,2	0	0,0
2.6 Гіпотиреоз (244)	530	4,0	301	2,4	275	2,4	24	1,0
2.6.1 Підтверджений гіпотиреоз	33	0,2	74	0,6	98	0,8	8	0,3
2.6.2 Лабораторний гіпотиреоз	497	3,8	227	1,8	177	1,5	16	0,6
2.7 Інші захворювання ЩЗ (237.4, 245, 246)								
2.7.1 Автоімунний тиреоїдит (245.2)	35	0,3	49	0,4	102	0,9	46	1,8

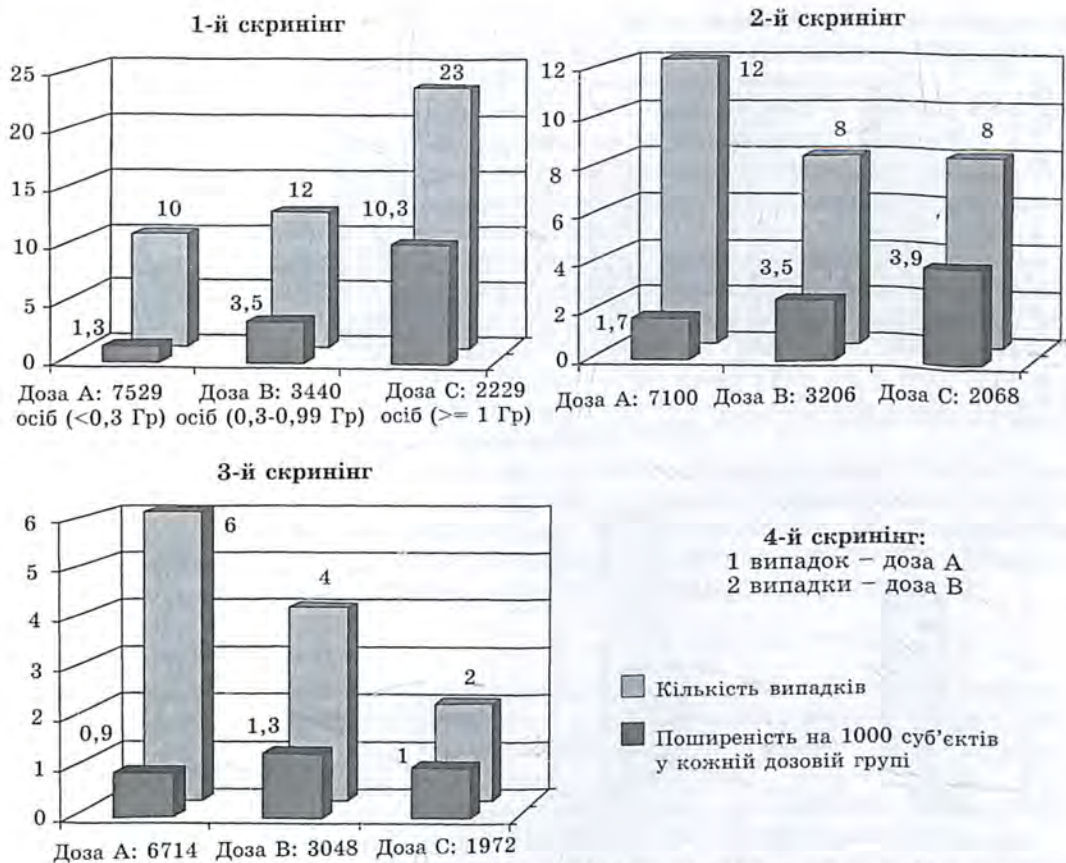
Таблиця 2. Аналіз випадків хірургічної тиреоїдної патології, яка була виявлена під час 1-го, 2-го, 3-го та 4-го обстежень 13243 членів когорти

Рак ЩЖ	
88 випадків* (45 – 1-й, 28 – 2-й, 12 – 3-й, 3 – 4-й скринінги):	
84 – ПТК (95,5%); 3 – ФК (3,4%); 1 – МТК(1,1%)	
Діти	1 (дозова група С)
Підлітки	13 (дозові групи А,В,С)
Молоді дорослі	74 (дозові групи А,В,С)
Доброякісна патологія ЩЖ	
48 випадків** (35 – 1-й, 6 – 2-й, 5 – 3-й, 2 – 4-й скринінги):	
28 – ФА; 7 – багатовузловий зоб; 10 – вузли; 2 – дифузний токсичний зоб; 1 – дифузний зоб	
Діти	1 (дозова група С)
Підлітки	5 (дозові групи А, В,С)
Молоді дорослі	42 (дозові групи А,В,С)

Примітка: ПТК – папілярна тиреоїдна карцинома, ФК – фолікулярна карцинома, ФА – фолікулярна аденома; МТК – медулярна тиреоїдна карцинома; Ж – жінки, Ч – чоловіки.

* – Додаткові 11 випадків були прооперовані перед скринінгом (8 дітей – 5 Ж, дозова група С; 3 Ч, дозова група А,С; 1 підліток – Ч, дозова група В; 2 дорослих – 2 Ж, дозова група С; 10 – ПТК, 1 – ПТК+МТК),

** – Додаткові 9 випадків були прооперовані до скринінга (4 – діти, Ж, дозова група А-С; 1 підліток – Ч, дозова група В; 2 – дорослі, Ж, дозова група В; 2 – ФА; 3 – вузол; 1 – багатовузловий зоб; 2 – хвороба Грейвса; 1 – дифузний зоб).

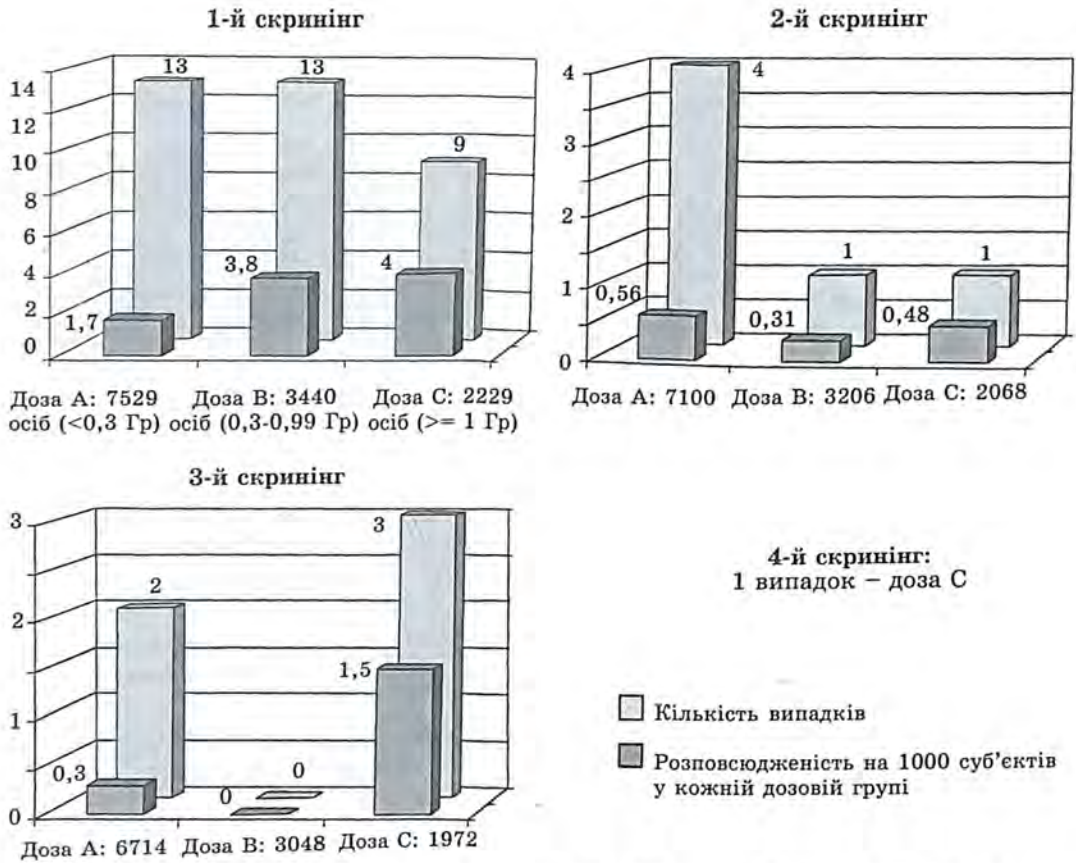


Мал. 8. Поширеність тиреоїдного раку на 1000 членів когорти у кожній з дозових груп (серед 13198 суб'єктів, що народились між 26.04.1968 та 26.04.1986 і мають дозову оцінку 2002 року).

– 10,3. Тобто, має місце зростання розповсюдженості випадків раку ЩЗ із збільшенням дози опромінення. Така ж закономірність, але менш виражена, простежується і за аналізом випадків 2-го скринінгу. В цілому за першим скринінгом цей показник склав 3,4 випадки на 1000 обстежених, а за другим – 2,3. За 3-м скринінгом розповсюдженість раку ЩЗ на 1000 обстежених не виявила залежності від дози опромінення залози. За 4-м скринінгом прооперовано 3 випадки: 1 випадок відноситься до групи А та 2 випадки – до групи В.

Серед 48 хворих з доброякісною хірургічною тиреоїдною патологією, які були виявлені за 1-м, 2-м та 3-м скринінгами, 27 (21+2+2+2) на час Чорнобильської катастрофи проживали у Чернігівській області, 13 (9+2+2+0) – у Житомирській і 8 (5+2+1+0) – у Київській області. Розподіл випадків доброякісної патології за дозою опромінення ЩЗ внаслідок Чорнобильської катастрофи також визначив деяку перевагу частоти таких захворювань у хворих з високодозовою групою С (4 випадки на 1000 обстежених за 1-м скринінгом), але менш значну, ніж у групі карцином (мал. 9). В цілому у когорті частота випадків доброякісної патології складає 3,3 на 1000 обстежених. Поширеність випадків доброякісної тиреоїдної патології, виявленої за 2-м та 3-м скринінгами, значно нижча і становить відповідно 0,3 і 0,4 на 1000 обстежених.

Наведені дані стосовно злоякісної та доброякісної хірургічної патології ЩЗ є попередніми, так як не всі члени когорти, яким в процесі проходження 3-4-го циклів скринінгу була призначена тонкогोलкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ), станом на 26.02.06 р. її пройшли. Після внесення коректив, у



Мал. 9. Поширеність доброякісної патології на 1000 членів когорти у кожній з дозових груп (серед 13198 осіб, що народились між 26.04.1968 та 26.04.1986 і мають дозову оцінку 2002 року).

відповідності з нововведеними показниками призначення ТАПБ, ситуація з її проходження виглядає наступним чином. Після проходження 3-го циклу скринінгу ТАПБ призначена 445 членам когорти, її пройшли 310 (69,7 %) членів; 39 (8,8 %) – не з'явилися на ТАПБ, у 96 (21,6 %) – пункція відмінена, 23 (5,2 %) – за результатами пункції направлені на госпіталізацію, у 14 (3,1 %) – пункція неінформативна, вимагає повтору.

Протягом виконання 4-го циклу скринінгового медичного обстеження постійно проводився контроль його якості.

Після проходження 4 циклу скринінгу ТАПБ призначена 148 членам когорти. Її пройшли 91 (61,5 %); 38 (61,5 %) – не з'явилися на ТАПБ, у 19 (12,8 %) – пункція відмінена, 8 (5,4 %) – за результатами пункції направлені на госпіталізацію, у 18 (12,2 %) – пункція неінформативна, вимагає повтору.

Із обстежених членів когорти підпроєкту «in utero» ТАПБ призначена 69 особам. Її пройшли 34 (49,3 %) особи; 14 (20,3 %) – не з'явилися на ТАПБ, у 21 (30,4 %) – пункція відмінена, 2 (2,9 %) – за результатами пункції направлені на госпіталізацію, у 4 (5,8 %) – пункція неінформативна, вимагає повтору.

З лютого місяця 2003 року розпочалося скринінгове обстеження членів когорти, опромінених внутрішньоутробно. Опромінена група включала:

- жінок, вагітних у термін між 2 квітня і 30 червня 1986 року, що мешкали у забруднених радіацією місцевостях між 26 квітня і 30 червня 1986 року і мали виміри дози опромінення ЩЗ та народили живу дитину;

- жінок, вагітних у термін між 2 квітня і 30 червня 1986 року, що мешкали у забруднених радіацією місцевостях між 26 квітня і 30 червня 1986 року і не мали вимірів дози опромінення ЩЗ та народили живу дитину.

Контрольна група включала жінок, які були вагітні в той же час, але проживали у не забруднених місцевостях та народили живу дитину.

Станом на 26 лютого 2006 року обстежено 2 261 член когорти «in utero», в тому числі: 712 опромінених зі встановленою дозою, 459 опромінених без встановленої дози і 1 090 осіб контрольної групи.

Необхідно відзначити, що когорта проекту включає в себе приблизно десятку частину вказаної вікової популяції цих регіонів, решта її продовжує проживати на забруднених радіацією територіях, не будучи охопленою профілактичними оглядами з метою виявлення захворювань ЩЗ. Отже, вірогідність їх своєчасної діагностики, в першу чергу раку ЩЗ, дуже мала. Між тим, завдяки нашим дослідженням у когорті «in utero» виявлено 2 випадки раку ЩЗ (1 – серед опроміненої та 1 – серед неопроміненої груп).

Наведені дані переконливо свідчать за необхідність проведення довгострокового скринінгового обстеження осіб, які на момент Чорнобильської катастрофи були в дитячому або підлітковому віці та проживали на забруднених радіоактивним йодом територіях. Тим більш, що за нашими даними, зниження захворюваності у опромінених дітей та підлітків ще не зафіксовано.

Висновки

1. Проведене в рамках Українсько-Американського тиреоїдного проекту широкомасштабне клініко-морфологічне скринінгове обстеження 13243 членів когорти на сьогодні є вірогідним джерелом оцінки впливу Чорнобильської катастрофи на стан щитовидної залози.

2. Встановлена значна розповсюдженість раку щитовидної залози серед членів когорти. 45 випадків серед 13243 обстежених було виявлено за 1-м скринінгом та додатково 28 – серед 12419 обстежених – за 2-м, що складає відповідно 3,4 і 2,3 випадки на 1000 обстежених. Виявлено також 12 випадків тиреоїдного раку серед 11744 обстежених за 3-м скринінгом (0,86 на 1000 обстежених) і 3 випадки – за 4-м скринінгом.

3. Встановлена залежність поширеності тиреоїдного раку від дози опромінення щитовидної залози.

Література

1. Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Большова Е.В. и др. Заболеваемость и клинимо-морфологическая характеристика рака щитовидной железы детей и подростков в Украине после Чернобыльской аварии: Доклад на экспертном совещании ВОЗ по раку щитовидной железы (Украина, Киев, 18-21 октября 1993), Женева, 1993. 17 с.
2. Tronko N., Bogdanova T., Oleinik V. et al. Priorities in scientific research of thyroid pathology in children of Ukraine affected by the Chernobyl accident // In: Sh. Nagasaki (ed.). Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future. Excerpta Medica, Intern. Congress Series 1074: Elsevier, North-Holland, 1994, 217-226.
3. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (Последствия Чернобыльской катастрофы). К.: Укрчернобыльинформ, 1997. 200 с.
4. Tronko N., Bogdanova T., Komissarenko I. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics // Cancer. 1999, 86, N 1, 149-156.
5. Tronko N., Bogdanova T. Thyroid cancer in children and adolescents. Health effects of Chernobyl accident / A. Vozianov, V. Bebesko, D. Basyka, A. Chumak (eds.). Kyiv: DIA Ltd, 2003, 60-68.

Скрининговое обследование – достоверный метод оценки влияния Чернобыльской катастрофы на состояние щитовидной железы у детей и подростков Украины

Н.Д.Тронько

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

В статье изложена методология организации и выполнения совместного Украинско-Американского тиреоидного проекта, главная цель которого – проведение широкомасштабного долговременного эпидемиологического и клинико-морфологического обследования с целью выявления различных форм патологии щитовидной железы у лиц в возрасте от 0 до 18 лет на момент Чернобыльской катастрофы, которые имели измеренную дозу облучения радиоактивным йодом и проживали в 8-ми контролируемых районах Киевской, Черниговской, Житомирской областей. На протяжении 1998-2000 годов создана путем скринингового медицинского обследования когорты, которая включала 13243 таких обследованных. Через каждые 2 года члены когорты проходили повторное обследование. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у 26-28 % членов когорты тиреоидной патологии, в том числе за время прохождения всех 4-х циклов скрининга диагностировано 88 случаев рака щитовидной железы. Выявлена зависимость распространенности этого заболевания от дозы облучения железы.

Ключевые слова: Чернобыльская катастрофа, скрининг, рак щитовидной железы.

Screening examination: a reliable method of assessing the impact of the Chornobyl accident on the thyroid status in children and adolescents of Ukraine

M.D. Tronko

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

This article describes the methodology of organization and implementation of a joint Ukrainian-American Thyroid Project, whose main purpose is a large-scale long-term epidemiological and clinico-morphological study aimed at detecting different forms of thyroid pathology in subjects aged 0 to 18 years at the time of the Chornobyl accident, who had a measured dose of thyroid exposure to radioactive iodine and were residents of 8 controlled districts of Kyiv, Chernihiv, and Zhytomyr regions. For the period 1998-2000, a study cohort has been established by medical screening examination, that comprised 13243 study subjects. Every two years cohort members had repeated examination. The results obtained point out the presence of thyroid pathology in 26-28 % of study subjects, including 88 cases of thyroid cancer diagnosed for the period of all four cycles of screening. A relationship has been established between the prevalence of thyroid cancer and thyroid exposure dose.

Key words: Chornobyl accident, screening, thyroid cancer.

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ УКРАЇНИ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Т.І.Богданова, Л.Ю.Зурнаджи

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

Проведено аналіз морфологічних характеристик карцином щитовидної залози, що були видалені у пацієнтів групи посиленого ризику щодо розвитку тиреоїдного раку після Чорнобильської катастрофи (діти і підлітки 0-18 років на час аварії). Розглянуто випадки у трьох вікових групах на час операції (діти до 15 років, підлітки 15-18 років і молоді дорослі 19-36 років) в три періоди спостереження: 1990-1995, 1996-2001 і 2002-2004 роки. Встановлено, що в усіх вікових групах і в усі періоди спостереження серед тиреоїдних карцином переважала папілярна карцинома (понад 90 % випадків). Відмічено також деяке зростання відсотка фолікулярних карцином із збільшенням часу, що минув після аварії. Папілярні карциноми щитовидної залози, що були видалені у дітей, підлітків та молодих дорослих, характеризувалися суттєвими змінами морфологічної будови з часом, що минув після аварії на ЧАЕС, тобто із збільшенням латентного періоду розвитку пухлини. Найбільш агресивні за біологічною поведінкою папілярні карциноми були зареєстровані у дітей, оперованих у 4-14 річному віці в 1990-1995 роках, тобто за умов короткого латентного періоду розвитку. Такі карциноми в основному мали солідну і солідно-фолікулярну будову та виявляли високі інвазивні властивості з ознаками розповсюдження по залозі та за її межі, інвазії клітин пухлини до лімфатичних і кровоносних судин, відрізнялися високою частотою розвитку регіональних метастазів. З часом, що минув після аварії, зростав вік опромінених у дитячому і підлітковому віці, а також суттєво змінювалися морфологічні характеристики папілярних карцином в бік поступового зниження відсотка карцином солідної будови, зниження інвазивних властивостей пухлин, збільшення відсотка інкапсульованих форм та «маленьких» карцином розміром до 1 см, що в цілому свідчить за поліпшення характеру біологічної поведінки пухлин та підтверджується суттєвим зниженням відсотка випадків з ознаками екстратиреоїдного розповсюдження і наявності регіональних метастазів. У пацієнтів 1986 року народження, незалежно від того, народились вони до аварії, чи перебували у пренатальному періоді розвитку, переважали папілярні карциноми з подібними ознаками інвазивного росту і метастатичного ураження регіональних лімфовузлів. У хворих, народжених після Чорнобильської катастрофи в 1987 і наступних роках, як і у дітей, народжених до аварії, також переважали папілярні карциноми, які характеризувались вираженими інвазивними властивостями за умов розміру пухлини, більшого ніж 1 см. «Маленькі» карциноми, розміром до 1 см, в означеній групі відрізнялись відсутністю регіональних метастазів. Крім того, у порівнянні з дітьми, народженими до аварії, мав місце значно вищий відсоток фолікулярної карциноми.

Ключові слова: рак щитовидної залози, папілярна карцинома, фолікулярна карцинома, медулярна карцинома, гістологічна будова, інвазивні властивості, латентний період, Чорнобильська катастрофа.

Після Чорнобильської катастрофи, починаючи з 1990 року, в Україні, Білорусі та деяких областях Росії спостерігається вірогідне зростання захворюваності на рак щитовидної залози у дітей та підлітків [1-7]. Головною причиною цього феномену вважають радіаційний чинник, оскільки переважну більшість після-чорнобильських злоякісних пухлин ЩЗ у дітей та підлітків зареєстровано в найбільш забруднених внаслідок аварії регіонах вказаних країн. Більшість з виявлених пухлин являють собою папілярні карциноми [2-4, 6, 8-11], які, як відомо з літератури, виникають внаслідок опромінення щитовидної залози [12-14].

Враховуючи, що діти, які зазнали впливу аварії, після 2000 року перейшли до більш дорослих вікових категорій, важливим було проведення порівняльного патоморфологічного аналізу структурних особливостей карцином у різних вікових групах (діти, підлітки, молоді дорослі на час операції) щодо з'ясування можливих змін у розмірі, гістологічній будові, інвазивних властивостях пухлин з часом, що минув після Чорнобильської катастрофи.

Так, було встановлено, що частіше за все папілярні карциноми у дітей і підлітків за віком на час операції мали солідно-фолікулярну будову і проявляли високі інвазивні властивості з ознаками розповсюдження по залозі та за її межі до прилеглих м'яких тканин, інвазії пухлинних клітин до лімфатичних і кровоносних судин. У дітей зазначені ознаки були набагато виразнішими, що свідчило за агресивнішу біологічну поведінку пухлин і підтверджувалося високою частотою регіональних і віддалених метастазів [2-4, 6, 9, 10, 15].

Зараз завдання полягало у тому, щоб визначитися, чи зберігаються означені властивості у молодих дорослих (на час операції), тобто чи змінюються структурні характеристики тиреоїдних карцином в залежності від латентного періоду розвитку пухлини (якщо брати за час відрахунку Чорнобильську катастрофу).

Потребують уваги також і випадки раку, зафіксовані у дітей, що народилися після Чорнобильської катастрофи. Такі випадки можуть розглядатися як «нерадіаційні» і відігравати велику роль у подальших порівняльних дослідженнях, як захворюваності на рак серед опромінених і неопромінених дітей, так і структурних характеристик карцином.

Матеріали і методи

Морфологічний аналіз було виконано на 1342 випадках тиреоїдних карцином, які були видалені у пацієнтів 4-36 років (їхній вік на час аварії не перевищував 18 років). Аналіз було виконано окремо для 3 вікових груп на час операції (діти 4-14 років, підлітки 15-18 років і молоді дорослі 19-36 років) і для всіх пацієнтів 1985-1968 років народження в цілому для 3 періодів: 1990-1995, 1996-2001 і 2002-2004 роки. Співвідношення жінки:чоловіки (ж:ч) становило у дітей 1,8:1 (176:96), у підлітків 1,9:1 (148:77) і у молодих дорослих 4,3:1 (687:158).

Окремо досліджено 57 випадків карцином в осіб, народжених у 1986 році. 27 серед них були дітьми, оперованими до 15 років (17 були народжені до 26.04.1986 і 10 – після цієї дати), і 30 – підлітками 15-18 років на час операції (18 були народжені до 26.04.1986 і 12 – після цієї дати). Загалом, 35 тиреоїдних карцином (ж – 21 і ч – 14, ж:ч = 1,5:1) були видалені у пацієнтів, народжених до 26.04.1986 і 22 (ж – 12 і ч – 10, ж:ч = 1,2:1) – у пацієнтів, народжених після цієї дати.

Крім того, проведено морфологічний аналіз 87 випадків тиреоїдної карциноми пацієнтів, народжених після Чорнобильської катастрофи у 1987 і подальших роках, серед яких 68 були дітьми 5-14 років (ж – 45 і ч – 23, ж:ч = 1,9:1) і 19 – підлітками 15-18 років на час операції (ж – 12 і ч – 7, ж:ч = 1,7:1).

Отриманий з операційної матеріал досліджували макроскопічно із визначенням розміру і локалізації пухлини, потім тканину пухлини, позапухлинної частини ЩЗ та метастазів (за їхньої наявності) фіксували в 10 % нейтральному формаліні, зневоднювали в етанолах і заливали в парафін. Препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином і вивчали у мікроскопах Leica, Zeiss (Німеччина). Патоморфологічний діагноз виставляли на основі Гістологічної класифікації ВООЗ [16]. Переважна кількість випадків була додатково верифікована міжнародними експертами під час виконання спільних наукових проектів. Діагноз тиреоїдної карциноми було підтверджено в усіх наданих експертам випадках.

Отриманий цифровий матеріал оброблено статистично за допомогою методів аналізу частки (проценту) варіант [17].

Результати та їх обговорення

1. Загальні патоморфологічні дані

1.1. Пацієнти, народжені у 1985-1968 роках. Проведений аналіз показав, що у всіх вікових групах і в усі періоди спостереження більше ніж 90 % випадків представляли папілярну карциному (табл. 1.1-1.4). Дещо нижчий

відсоток (88,2 %) зареєстровано лише в групі молодих дорослих у 2002-2004 роках. Фолікулярна карцинома мала місце в 3,3 % випадків у дітей, в 6,2 % – у підлітків і в 6,5 % випадків у молодих дорослих протягом всього періоду спостереження (табл. 1.1-1.3). При поєднанні всіх груп виявлялося збільшення відсотка фолікулярних карцином з часом від 3,0 % у 1990-1995 до 9,1 % в 2002-2004, $P < 0,05$ (табл. 1.4), що може означати як вікову залежність, так і свідчити за поступове зростання відсотка пухлин з більш довгим, у порівнянні з папілярними карциномами, латентним періодом розвитку. Невелика кількість випадків в цій групі поки ще не дає підстав для вагомих висновків. Медулярна карцинома спостерігалася в 3,7 % випадків у дітей і в 1,4 % – у молодих дорослих; залежності від віку або періоду спостереження не простежувалося. Оксифільноклітинна карцинома була виділена в 3 випадках тільки у молодих дорослих в останньому періоді спостереження. Анапластична карцинома була зафіксована лише у двох випадках у підлітків протягом періоду 1990-1995 років. Наведені дані чітко встановили, що у переважній кількості випадків тиреоїдні карциноми у пацієнтів, які були дітьми і підлітками на час аварії, є папілярними карциномами, гістологічні особливості яких буде розглянуто більш детально у наступному розділі.

Фолікулярні карциноми завжди являли собою солітарні інкапсульовані вузли переважно мікрофолікулярної будови з ділянками солідного росту. Ядра, на відміну від папілярних карцином, щільні, з відносно рівними контурами. Капсула вузлів, як правило, потовщена, з ознаками інвазивного росту в її товщу клітин пухлини. Підставою для встановлення діагнозу послужили знайдені ознаки інвазії клітин пухлини до кровоносних судин капсули.

Медулярні карциноми виглядали як неінкапсульовані пухлини з ознаками розповсюдження усередині залози і інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин. В 1 випадку пухлина була інкапсульована з ознаками інвазивного росту за межі капсули вузла. Спостерігалася переважно альвеолярно-солідна гістологічна будова. Клітини виглядали округлими чи веретеновидними з щільними ядрами. Для остаточного діагнозу необхідно проводити імуногістохімічні дослідження з антитілами до кальцитоніну, що обов'язково використовується в лабораторії морфології ендокринної системи інституту. В усіх випадках медулярної карциноми реакція з антитілами до кальцитоніну була позитивною.

До оксифільноклітинних карцином ми відносили неінкапсульовані чи частково інкапсульовані пухлини з виключно оксифільними клітинами. Вони мали переважно солідну будову, ознаки інтратиреоїдного розповсюдження і судинної інвазії. Відсутність чи нерегулярність капсули не дозволяла віднести такі пухлини до фолікулярних, а відсутність характерних змін з боку ядер клітин – до папілярних.

Анапластична карцинома була знайдена у 2 підлітків 18 років. Одна з пухлин характеризувалася поліморфноклітинною будовою, а друга – дрібноклітинною, на тлі інтенсивної інвазії клітин пухлини до багаточисленних кровоносних судин капсули залози та самої пухлини. Для диференціальної діагностики останньої пухлини ми використали імуногістохімічні методи з антитілами до тиреоглобуліну, кальцитоніну, цитокератинів та загального лімфоцитарного маркера CD45. Відсутність позитивної реакції з антитілами до тиреоглобуліну, кальцитоніну і CD45 на тлі позитивної реакції з антитілами до цитокератинів дозволили остаточно верифікувати анапластичну епітеліальну карциному.

Розмір пухлин і головні гістологічні характеристики, відображаючи їхню інвазивність (ознаки екстратиреоїдного розповсюдження і метастатичного ураження лімфовузлів ший) проаналізовано на 1003 випадках за наявності інформації при макроописі препарату про розмір новоутворення. Такий аналіз виконано окремо для трьох головних типів тиреоїдних карцином: папілярних (931 випадок), фолікулярних (57 випадків) і медулярних (15 випадків).

Серед папілярних карцином для всіх вікових груп і усіх періодів спостереження найчастіше виявлялися пухлини розміром від 1 до 3 см у діаметрі. В усіх вікових групах мали місце окремі випадки пухлин, що перевищували за розміром 5 см. Серед 931 випадку папілярної карциноми 8 випадків у дітей (3,4 %), 21 – у підлітків (14, 6 %) і 88 – у молодих дорослих (16,0 %) були пухлинами розміром до 1 см. Загалом в усіх вікових групах виявлено 117 таких пухлин, що складало 12,6 %.

Аналіз ознак інвазивного росту папілярної карциноми за межі капсули залози, що дозволяє віднести таку пухлину до категорії T4 за TNM-класифікацією, в залежності від розміру пухлини встановив, що у дітей карциноми будь-якого розміру частіше відносилися до категорії T4, ніж у підлітків і молодих дорослих. Навіть два випадки серед 8 карцином розміром до 1 см у дітей (25,0 %) мали ознаки екстратиреоїдного розповсюдження і відносилися до категорії T4. Однак «маленькі» пухлини виявляли ознаки інвазивного росту за межі капсули залози і у старших за віком пацієнтів: в 14,3 % – у підлітків і в 12,5 % – у молодих дорослих. У дітей практично за умов будь-якого розміру більшість пухлин відносилися до категорії T4 в обидва періоди: 1990-1995 і 1996-2000 роки (в 2001 і 2002 роках діти, народжені до 1986 року, перейшли до підліткового віку). Серед підлітків і молодих дорослих до категорії T4 частіше відносилися пухлини, більші за розміром ніж 3 см. Слід звернути увагу, що відсоток папілярних карцином з ознаками екстратиреоїдного розповсюдження серед усіх 931 випадків зменшувався з часом, що минув після катастрофи, незалежно від розміру, з 61,2 % у 1990-1995 роках до 28,8 % випадків у 2002-2004 роках, $P < 0,05$. Таким чином, ознаки інвазивного росту папілярної карциноми залежали від віку пацієнта на час операції і від часу, що минув після Чорнобильської катастрофи.

Слід зважити на той факт, що мінімальний розмір пухлини (до 1 см) не виключає розвитку регіональних метастазів, які були морфологічно виявлені у дітей в 12,5 % випадків (1 серед 8), у підлітків – в 19,0 % (4 серед 21) і у молодих дорослих – в 15,9 % випадків (14 серед 88). В усіх вікових групах відсоток регіональних метастазів зростає при збільшенні розміру пухлини. Найвищий відсоток регіональних метастазів протягом всього періоду спостереження зареєстровано у дітей (68,6 %) і найнижчий – у молодих дорослих (35,6 %, $P < 0,05$). Серед усіх 931 досліджених карцином відсоток випадків з наявністю регіональних метастазів зменшувався з часом, що минув після катастрофи, незалежно від розміру пухлини – з 58,2 % у 1990-1995 до 32,3 % випадків у 2002-2004 роках, $P < 0,05$. Тобто, наявність регіональних метастазів, так само, як і ознаки екстратиреоїдного розповсюдження пухлини, залежала від віку пацієнта на час операції і від часу, що минув після Чорнобильської катастрофи.

Розміри 57 фолікулярних карцином розглянуті в цілому серед усіх пацієнтів 1985-1968 років народження. Тільки один випадок за розміром до 1 см знайдений за період 1996-2001 років, що складало 1,8 % від загальної кількості. Фолікулярні карциноми були загалом більшого розміру, ніж папілярні: 57,9 % випадків перебільшували за розміром 3 см, в той час, як серед 931 випадку папілярних карцином тільки 25,8 % були завбільшки 3 см, $P < 0,05$. На противагу папілярним, фолікулярні карциноми мали менш виражені морфологічні ознаки агресивної біологічної поведінки. Тільки в двох випадках (1997 і 2003 років) мали місце фолікулярні карциноми розміром 5,2 см і 4,4 см з ознаками екстратиреоїдного розповсюдження у прилеглі м'які тканини. Крім того, у випадку 1997 року спостерігалися ознаки інвазивного росту в трахею і метастатичного ураження лімфовузлів, безпосередньо прилеглих до щитовидної залози.

Розміри 13 медулярних карцином також розглянуті в цілому серед усіх пацієнтів 1985-1968 років народження. Серед цих випадків дві пухлини роз-

Таблиця 1.1. Основні типи карцином щитовидної залози у дітей 4-14 років, народжених до 1986 року (272 випадки за період 1990-2000 роки)

Гістологічний тип карциноми	1990-1995				1996-2000				2001-2004				1990-2000			
	п (ж)	п (ч)	N (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%
Папілярна	96	57	153	93,3	66	34	100	92,6	-	-	-	-	162	91	253	93,0
Фолікулярна	2	2	4	2,4	4	1	5	4,6	-	-	-	-	6	3	9	3,3
Медулярна	6	1	7	4,3	2	1	3	2,8	-	-	-	-	8	2	10	3,7
Оксифільноклітинна	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анапластична	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всього	104	60	164		72	36	108		-	-	-	-	176	96	272	

Таблиця 1.2. Основні типи карцином щитовидної залози у підлітків 15-18 років, народжених до 1986 року (225 випадків за період 1990-2004 роки)

Гістологічний тип карциноми	1990-1995				1996-2001				2002-2004				1990-2004			
	п (ж)	п (ч)	N (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%
Папілярна	24	12	36	92,3	87	43	130	92,0	27	16	43	93,5	138	71	209	92,9
Фолікулярна	1	-	1	2,6	7	3	10	7,1	1	2	3	6,5	9	5	14	6,2
Медулярна	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Оксифільноклітинна	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анапластична	1	1	2	5,2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	0,9
Всього	26	13	39		94	46	140		28	18	46		148	77	225	

Таблиця 1.3. Основні типи карцином щитовидної залози у молодих дорослих 19-36 років, народжених в 1968 і наступних роках (845 випадків за період 1990-2004 роки)

Гістологічний тип карциноми	1990-1995				1996-2001				2002-2004				1990-2004			
	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%
Папілярна	24	4	28	90,3	279	71	350	96,2	324	73	397	88,2	627	148	775	91,7
Фолікулярна	-	2	2	6,5	9	2	11	3,0	41	1	42	9,3	50	5	55	6,5
Медулярна	1	-	1	3,2	2	1	3	0,8	5	3	8	1,8	8	4	12	1,4
Оксифільноклітинна	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	3	0,7	2	1	3	0,4
Анапластична	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всього	25	6	31		290	74	364		372	78	450		687	158	845	

Таблиця 1.4. Основні типи карцином щитовидної залози у пацієнтів, народжених в 1985-1968 роках (1342 випадки за період 1990-2004 роки)

Гістологічний тип карциноми	1990-1995				1996-2001				2002-2004				1990-2004			
	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%
Папілярна	144	73	217	92,7	432	148	580	94,8	351	89	440	88,7	927	310	1237	92,2
Фолікулярна	3	4	7	3,0	20	6	26	4,2	42	3	45	9,1	65	13	78	5,8
Медулярна	7	1	8	3,4	4	2	6	1,0	5	3	8	1,6	16	6	22	1,6
Оксифільноклітинна	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	3	0,6	2	1	3	0,2
Анапластична	1	1	2	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	0,2
Всього	155	79	234		456	156	612		400	96	496		1011	331	1342	

міром до 1 см були виявлені у 2002 і 2003 роках, що становило 13,3 % від загальної кількості випадків. Медулярні карциноми були гетерогенні за розміром, але частіше, ніж папілярні, перевищували 3 см (40,0 %). 6 випадків серед 15 (40,0 %) мали ознаки інвазивного росту за межі капсули залози і були віднесені до категорії T4, 7 серед 15 випадків (46,7 %) мали регіональні метастази (категорії N1a,b).

1.2. Пацієнти, народжені в 1986 році. Отримані дані свідчать, що переважна кількість випадків серед означеної групи представлені папілярною карциномою: 88,6 % випадків від пацієнтів, народжених до Чорнобильської аварії (1 підгрупа), і 77,3 % випадків від пацієнтів, які перебували «in utero» під час аварії (2 підгрупа). Фолікулярна карцинома визначена в 3 випадках 1 підгрупи і в двох – 2 підгрупи. Медулярна карцинома мала місце в 2 випадках (по одному в кожній підгрупі). Крім того, в 2 випадках «in utero» була оксифільноклітинна карцинома (табл. 1.5). Таким чином, розподіл карцином за типом виглядає більш широким у пацієнтів групи «in utero» у порівнянні з пацієнтами народженими до 26.04.86, але кількість випадків в групі «in utero» надто мала для обґрунтованих висновків.

Таблиця 1.5. Основні типи карцином щитовидної залози у пацієнтів, народжених у 1986 році (до і після 26.04.86) (57 випадків за період 1990-2004 роки)

Гістологічний тип карциноми	Народжені до 26.04.86				Народжені після 26.04.86, але в 1986 році («in utero»)			
	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)	%
Папілярна	19	12	31	88,6	9	8	17	77,3
Фолікулярна	1	2	3	8,6	1	1	2	9,1
Медулярна	1	-	1	2,8	1	-	1	4,5
Оксифільноклітинна	-	-	-	-	1	1	2	9,1
Анапластична	-	-	-	-	-	-	-	-
Всього	21	14	35		12	10	22	

Розподіл папілярних карцином за розміром суттєво не відрізнявся в обох підгрупах, так само, як і не мали суттєвих відмінностей ознаки екстратиреоїдного розповсюдження пухлин чи частота метастатичного ураження регіональних лімфовузлів. Найбільший відсоток в обох серіях становили папілярні карциноми розміром від 1,1 до 3 см, і такі пухлини частіше мали ознаки інвазивного росту за межі капсули залози і метастатичного ураження лімфовузлів ший.

Таким чином, у пацієнтів 1986 року народження, незалежно від того, народились вони до чи після аварії (підгрупа «in utero»), переважають папілярні карциноми з подібними ознаками інвазивного росту і ураження регіональних лімфовузлів.

1.3. Пацієнти, народжені в 1987 році і пізніше. 69 серед 87 досліджених випадків чи 79,3 % були представлені папілярною карциномою, 14 випадків (16,1 %) – фолікулярною карциномою і 4 випадки (4,6 %) – медулярною карциномою (табл. 1.6). Різниця у розподілі типів тиреоїдних карцином між дітьми і підлітками, народженими після Чорнобильської катастрофи, практично відсутня, що надає можливість розглядати їх разом при подальшому аналізі. Особливу увагу привертає значно вищий відсоток фолікулярної карциноми (16,1 %) у порівнянні з таким у дітей і підлітків, народжених до аварії (3,3 % і 6,2 %, відповідно, $P < 0,05$).

При аналізі папілярних карцином за розміром, звертав увагу вищий відсоток «маленьких» пухлин розміром до 1 см (12,9 %) у порівнянні з пухлинами такого ж розміру у дітей, народжених до аварії (3,4 %). Між тим, «маленькі» папілярні карциноми у дітей, народжених до аварії, частіше мали ознаки екстратиреоїдного росту, а також відрізнялись наявністю регіональних метастазів

Таблиця 1.6. Основні типи карцином щитовидної залози у дітей, народжених в 1987 і наступних роках (87 випадків за період 1995-2004 роки)

Гістологічний тип карциноми	Діти 5-14 років			Підлітки 15-18 років			Діти + підлітки		
	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)/%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)/%	п (ж)	п (ч)	п (ж+ч)/%
Папілярна	33	21	54/79,4	11	4	15/78,9	44	25	69/79,3
Фолікулярна	10	1	11/16,2	1	2	3/15,8	11	3	14/16,1
Медулярна	2	1	3/4,4	-	1	1/5,3	2	2	4/4,6
Оксифільно-клітинна	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анапластична	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всього	45	23	68	12	7	19	57	30	87

у 12,5 % випадків. У дітей, народжених після аварії, жодна з 8 «маленьких» пухлин не мала метастазів до лімфовузлів.

В той же час, розподіл папілярних карцином більших ніж 1 см з ознаками екстратиреоїдного розповсюдження у дітей 1987 і наступних років народження подібний до такого у дітей, народжених до аварії.

Така ж тенденція простежувалась і при порівнянні пухлин більших ніж 1 см за наявності регіональних метастазів, але в цілому по групі дітей, народжених до аварії, тобто незалежно від розміру пухлини, відсоток випадків з наявністю регіональних метастазів (68,6 %) дещо перевищує такий показник у дітей, народжених після аварії (56,5 %).

2. Патоморфологічна характеристика різних підтипів папілярної карциноми

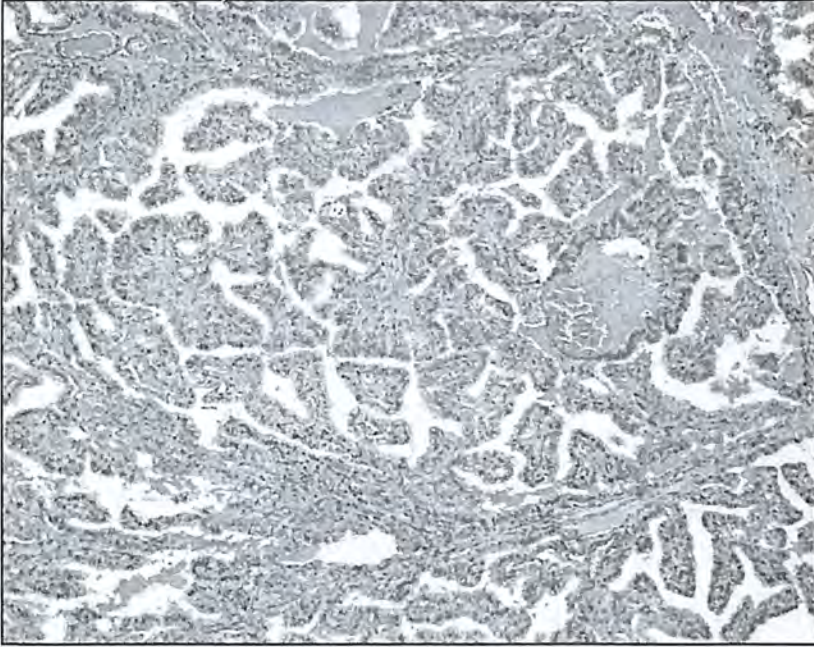
Гістологічний аналіз з оцінкою підтипу пухлини проведено в усіх 1237 випадках папілярної карциноми, видалених у пацієнтів, народжених у 1985-1968 роках (0-18 років на час Чорнобильської катастрофи). Випадки дітей, що народилися у 1986 році чи після Чорнобильської катастрофи, до цього аналізу не включено. Аналіз проведено за віком пацієнтів на час операції (253 випадки становили діти 4-14 років, 209 – підлітки 15-18 років і 775 випадків – молоді дорослі 19-36 років) у трьох періодах спостереження: 1990-1995, 1996-2001 і 2002-2004 роки.

За гістологічною будовою досліджені папілярні карциноми було розподілено на такі підтипи чи варіанти: папілярний, фолікулярний, солідний, змішаний і дифузно-склерозуючий. Змішаний варіант, в свою чергу, ми розподіляли на папілярно-фолікулярний, папілярно-солідний, папілярно-солідно-фолікулярний та солідно-фолікулярний.

Типовий папілярний варіант характеризувався наявністю численних папіл, які утворювали специфічні деревовидні розгалуження (мал. 2.1), в центральній частині яких розташоване фіброваскулярне стебло, присутністю специфічних кальцифікатів, які мають назву псамомних тілець. Характерною особливістю папілярної карциноми є наявність різко просвітлених ядер, що мають вигляд «годинникового скельця». Крім того, ядра клітин папілярної карциноми відрізняються наявністю борозенок, цитоплазматичних включень, ознаками нашарування одне на одного. Пухлини такої будови мають чітку вікову залежність, тобто їхній відсоток суттєво збільшується з віком пацієнтів (від 12,3 % в середньому за всі періоди спостереження у дітей до 38,3 % у молодих дорослих, $P < 0,01$).

При фолікулярному варіанті папілярної карциноми типові папіли були поодинокі або зовсім відсутні, ядра виражено просвітлені і в них виявлялися цитоплазматичні включення (мал. 2.2).

Ознаки розповсюдження як усередині залози, так і поза її межі виявлялись при фолікулярному варіанті суттєво виразніше у дітей, ніж у підлітків і молодих дорослих. Подібну тенденцію можна прослідкувати і у відношенні інвазивних властивостей: скупчення пухлинних клітин можна бачити у дітей у лімфатичних судинах у 1,6, а в кровоносних – у 1,5 разів частіше, ніж у



Мал. 2.1. Папілярний варіант папілярної карциноми.

підлітків, і в 2-2,5 рази частіше, ніж у молодих дорослих ($P < 0,05$). Слід вказати, що у дітей при даному варіанті практично завжди простежувались ділянки солідної будови, особливо в зонах інвазивного росту пухлини.

Між тим, відсоток пухлин подібної будови має менш виражену вікову залежність, ніж пухлин типової папілярної будови, і коливається від 11,0 % до 33,3 % в усіх вікових групах в різні періоди спостереження.

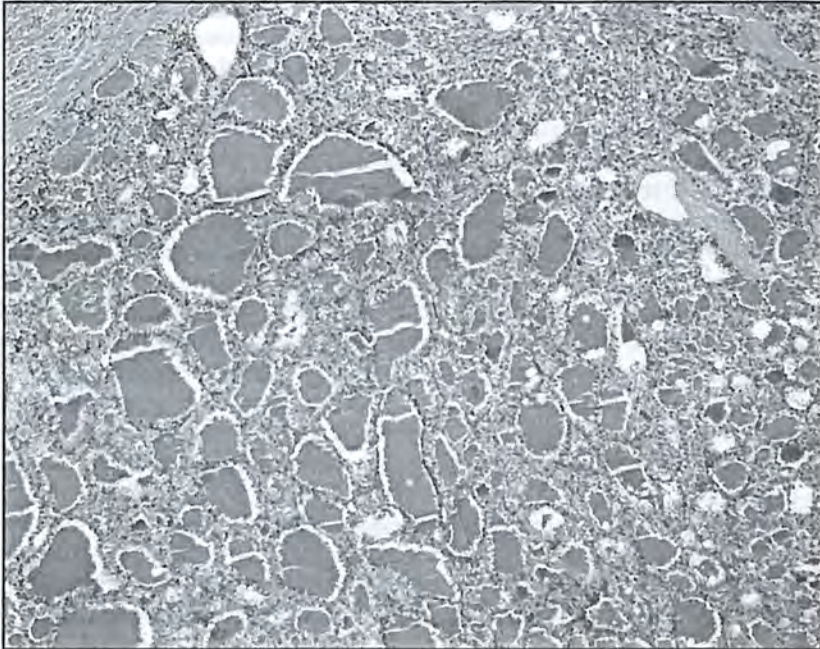
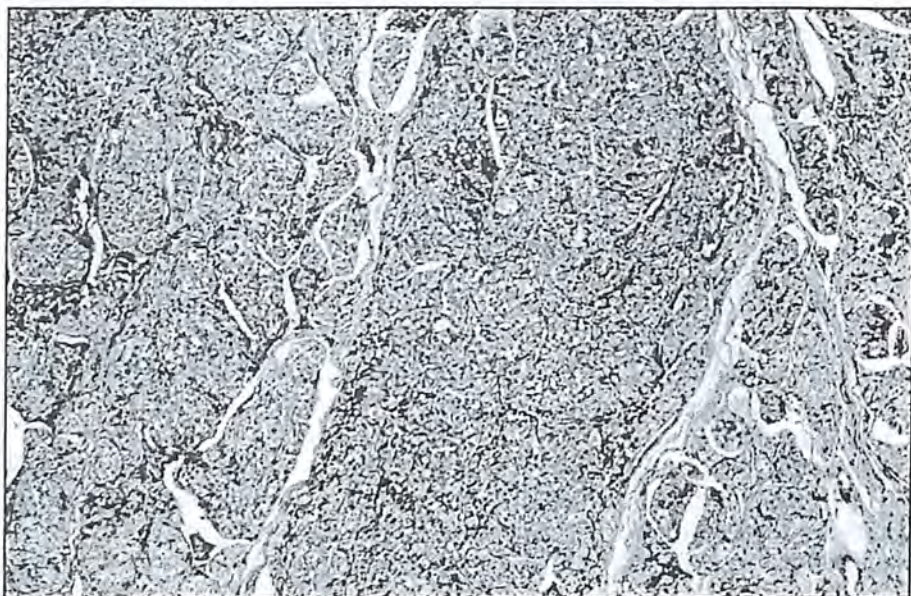


Рис. 2.2. Фолікулярний варіант папілярної карциноми.

В разі солідного варіанту переважали пухлини альвеолярно-солідної будови, інколи з невеликими фолікулярними ділянками (мал. 2.3). Структура ядер клітин, наявність в них цитоплазматичних включень та борозенок, а також присутність псамомних тілець свідчать за належність таких карцином до папілярних. При порівнянні показників інвазивних властивостей виявилося, що пухлини подібної будови мають ознаки найбільш вираженої агресивної біологічної поведінки щодо екстратиреоїдного розповсюдження, судинної інвазії, наявності регіональних метастазів.



Мал. 2.3. Солідний варіант папілярної карциноми.

Слід зазначити, що карциноми виключно солідної будови загалом частіше зустрічались у дітей, ніж у підлітків і особливо у молодих дорослих: середній показник для дітей дорівнював 18,6 %, для підлітків – 11,0 % і для молодих дорослих – 5,3 % ($P < 0,01$ у порівнянні з дітьми).

Ми вже зазначали, що у дітей солідні ділянки, особливо в зонах інвазивного росту, мали місце практично в усіх випадках фолікулярного варіанту папілярної карциноми. При цьому показники інвазивного росту за межі капсули залози, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин при вказаних варіантах також подібні. В частині випадків пухлини мали змішану будову, коли було неможливо встановити перевагу солідного чи фолікулярного типу росту. Звідси випливає, що папілярні карциноми солідно-фолікулярної будови були найбільш специфічними для післячорнобильських раків дітей за віком на час операції, що надало підставу об'єднати їх у єдиний варіант [3, 4, 9, 10].

При порівнянні наведеного варіанту з типовим папілярним частіше визначалися ознаки розповсюдження пухлини усередині залози, її проростання за межі залози, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин.

При дифузно-склерозуючому варіанті, який зустрічався в 15 випадках у дітей (5,9 %), в 3 випадках у підлітків (1,4 %) і в 5 випадках у молодих дорослих (0,6 %), визначалися ознаки дифузного розповсюдження осередків пухлини по залозі без наявності локалізованого новоутворення. Вогнища пухлини диференціювалися у вигляді острівців у відносно незмінній тиреоїдній тканині, в склерозованій стромі, у лімфатичних судинах. В усіх випадках

відмічався супутній виражений тиреоїдит, численні псамомні тільця, ознаки плоскоклітинної метаплазії.

Однак з часом, що минув після Чорнобильської катастрофи, тобто із збільшенням латентного періоду розвитку пухлини (якщо прийняти за точку відрахунку квітень 1986 року), морфологічна будова папілярних карцином зазнала суттєвих змін у кожній віковій групі.

При порівнянні відсотка кожного підтипу у кожній віковій групі і у трьох означених вище періодах спостереження виявилось, що перш за все, суттєво знизився відсоток солідного варіанту в усіх вікових групах: з 26,8 % у 1990-1995 роках до 6,0 % у 1996-2000 роках у дітей, $P < 0,01$ (у 2001-2004 роках дітей, народжених до Чорнобильської катастрофи, вже не визначалось); з 16,7 % до 10,0 % і 9,3 %, відповідно, – у підлітків і з 21,4 % до 5,4 % та 4,0 %, відповідно, – у молодих дорослих ($P < 0,01$).

В протилежність цьому, в усіх вікових групах з часом суттєво зростав відсоток змішаного варіанту папілярної карциноми: з 24,8 % до 63,0 % у дітей $P < 0,01$, з 30,6 % до 49,2 % - 46,5 % – у підлітків ($P < 0,05$) і з 21,4 % до 40,6 % - 36,5 % – у молодих дорослих ($P < 0,05$). Крім того, із збільшенням латентного періоду мало місце і зростання відсотка карцином типової папілярної будови у дітей: з 8,5 % до 18,0 % ($P < 0,01$) і у молодих дорослих – з 21,4 % до 33,4 % і 43,8 %, $P < 0,05$ (табл. 2.1).

Змінилось також сполучення гістологічних компонентів при змішаному варіанті папілярної карциноми. Так, якщо в 1990-1995 роках в усіх вікових групах переважала солідно-фолікулярна будова пухлин, що і надало змогу виділити у оперованих дітей поєднаний солідно-фолікулярний варіант, який складався з пухлин переважно солідної, переважно фолікулярної та змішаної солідно-фолікулярної будови, то в наступні роки поєднання солідних і фолікулярних ділянок при змішаному варіанті переважало тільки у дітей, в той час як у підлітків і молодих дорослих частіше зустрічалися пухлини з наявністю папілярного компоненту, особливо папілярно-фолікулярної будови (табл. 2.2).

Значної уваги, з нашої точки зору, заслуговують інкапсульовані папілярні карциноми (мал. 2.4), відсоток яких збільшився в останні роки (з 7,4 % сумарно в усіх вікових групах в 1990-1995 роках до 20,7 % в 2002-2004 роках, $P < 0,01$). У випадках фолікулярної, солідної чи солідно-фолікулярної будови таких пухлин, морфологічні особливості, притаманні папілярній карциномі (збільшення і просвітлення ядер, наявність внутрішньоядерних включень і борозенок), можуть носити опосередкований характер, що значно ускладнює як інтраопераційну, так і остаточну післяопераційну діагностику.

Слід, знов-таки, звернути особливу увагу, що протягом 1996-2001 і 2002-2004 років відсоток «маленьких» пухлин також суттєво зростав (мал. 2.5). Якщо в 1990-1995 було виявлено тільки 8 «маленьких» пухлин серед 196 папілярних карцином (4,1 %), то в 1996-2001 їхня кількість зросла до 49 серед 416 (11,8 %), що перевищило попередній показник у 2,9 рази, $P < 0,05$. В 2002-2004 роках кількість пухлин до 1 см за розміром вже дорівнювала 60 серед 319 (18,8 %), що в 4,6 рази перевищувало показник 1990-1995 років, $P < 0,01$.

Збільшення відсотка «маленьких» пухлин з часом, що минув після аварії, з нашої точки зору, є відображенням інтенсифікації скринінгу, тому що проведені скринінгові дослідження за Українсько-Американським тиреоїдним проектом виявили після першого обстеження 23,3 % «маленьких» папілярних карцином (10 серед 43 оперованих випадків, виявлених в 1998-2000 роках серед 13243 обстежених). При проведенні другого циклу скринінгу кількість таких пухлин становила 8 серед 21 оперованого випадку, виявлених при обстеженні 11559 пацієнтів у 2001-2003 роках, тобто відсоток «маленьких» пухлин збільшився до 38,1 % [18].

Таким чином, папілярні карциноми щитовидної залози, що були видалені

Таблиця 2.1. Гістологічні підтипи папілярної карциноми у пацієнтів, народжених в 1985-1968 роках, в різні періоди після Чорнобильської катастрофи (1237 випадків за період 1990-2004 роки)

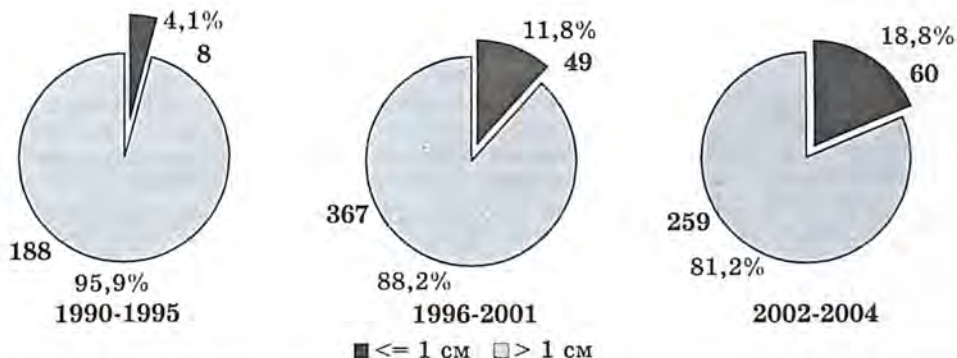
Гістологічний підтип папілярної карциноми	Діти 4-14 років (253 випадки)				Підлітки 15-18 років (209 випадків)						Молоді дорослі 19-36 років (775 випадків)					
	1990-1995		1996-2001		1990-1995		1996-2001		2002-2004		1990-1995		1996-2001		2002-2004	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Папілярний	13	8,5	18	18,0	7	19,4	33	25,4	9	20,9	6	21,4	117	33,4	174	43,8
Фолікулярний	49	32,0	10	10,0	12	33,3	17	13,1	10	23,3	9	32,2	69	19,7	61	15,4
Солідний	41	26,8	6	6,0	6	16,7	13	10,0	4	9,3	6	21,4	19	5,4	16	4,0
Змішаний	38	24,8	63	63,0	11	30,6	64	49,2	20	46,5	6	21,4	142	40,6	145	36,5
Дифузно-склерозуючий	12	7,8	3	3,0	-	-	3	2,3	-	-	1	3,6	3	0,9	1	0,3
Всього	153		100		36		130		43		28		350		397	

Таблиця 2.2. Структурні компоненти при змішаному варіанті папілярної карциноми у пацієнтів, народжених в 1985-1968 роках, в різні періоди після Чорнобильської катастрофи (490 випадків за період 1990-2004 роки)

Змішаний підтип папілярної карциноми	Діти 4-14 років (102 випадки)				Підлітки 15-18 років (95 випадків)						Молоді дорослі 19-36 років (293 випадки)					
	1990-1995		1996-2001		1990-1995		1996-2001		2002-2004		1990-1995		1996-2001		2002-2004	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Папілярно-фолікулярний	2	5,3	8	12,7	3	27,3	20	31,3	8	40,0	1	16,7	52	36,6	99	68,3
Папілярно-солідний	5	13,2	5	7,9	-	-	10	15,6	5	25,0	-	-	25	17,6	14	9,6
Папілярно-солідно-фолікулярний	4	10,5	20	31,7	-	-	14	21,8	2	10,0	1	16,7	30	21,1	10	6,9
Солідно-фолікулярний	27	71,0	30	47,7	8	72,7	20	31,3	5	25,0	4	66,6	35	24,7	22	15,2
Всього	38		63		11		64		20		6		142		145	



Мал. 2.4. Збільшення відсотка інкапсульованих папілярних карцином з часом, що минув після Чорнобильської катастрофи.



Мал. 2.5. Збільшення відсотка папілярних карцином розміром ≤ 1 см з часом, що минув після Чорнобильської катастрофи.

у дітей, підлітків та молодих дорослих характеризувалися суттєвими змінами морфологічної будови з часом, що минув після аварії на ЧАЕС, тобто із збільшенням латентного періоду розвитку пухлини.

Висновки

1. Переважна більшість тиреоїдних карцином (понад 90 % випадків) у пацієнтів, які були дітьми і підлітками на час аварії, представлена папілярною карциномою. Відмічено також зростання відсотка фолікулярних карцином із збільшенням часу, що минув після аварії.

2. Папілярні карциноми щитовидної залози, що були видалені у дітей, підлітків та молодих дорослих характеризувалися суттєвими змінами морфологічної будови з часом, що минув після аварії на ЧАЕС, тобто із збільшенням латентного періоду розвитку пухлини. Найбільш агресивні за біологічною поведінкою папілярні карциноми були зареєстровані у дітей, оперованих у 4-14 річному віці в 1990-1995 роках, тобто за умов короткого латентного періоду розвитку. Такі карциноми в основному мали солідну і солідно-фолікулярну будову та виявляли високі інвазивні властивості з ознаками розповсюдження по залозі та за її межі, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин, відрізнялися високою частотою розвитку регіональних метастазів.

3. З часом, що минув після аварії, зростав вік опромінених у дитячому і підлітковому віці, а також суттєво змінювались морфологічні характеристики

папілярних карцином в бік поступового зниження відсотка карцином солідної будови, зниження інвазивних властивостей пухлин, збільшення відсотка інкапсульованих форм та «маленьких» карцином розміром до 1 см, що в цілому свідчить за поліпшення характеру біологічної поведінки пухлин, і підтверджується суттєвим зниженням відсотка випадків з ознаками екстратиреоїдного розповсюдження і наявністю регіональних метастазів при збільшенні латентного періоду.

4. У пацієнтів 1986 року народження, незалежно від того, народились вони до аварії, чи перебували у пренатальному періоді розвитку, переважали папілярні карциноми з подібними ознаками інвазивного росту і метастатичного ураження регіональних лімфовузлів.

5. У хворих, народжених після Чорнобильської катастрофи в 1987 і наступних роках, як і у дітей, народжених до аварії, також переважали папілярні карциноми, які характеризувались вираженими інвазивними властивостями за умов розміру пухлини, що перевищує 1 см. «Маленькі» карциноми розміром до 1 см в означеній групі відрізнялись відсутністю регіональних метастазів. Крім того, у порівнянні з дітьми, народженими до аварії, мав місце значно вищий відсоток фолікулярної карциноми. Однак подібні порівняння носять попередній характер і потребують подальшого накопичення даних.

Література

1. Likhtarev I.A., Sobolev B.G., Kairo I.A. et al. Thyroid cancer in the Ukraine // *Nature*. 1995, 375, p. 365.
2. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лущников Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). М.: Медицина, 1996. 208 с.
3. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). К.:Чернобыльинтеринформ, 1997. 200 с.
4. Tronko M.D., Bogdanova T.I., Komissarenko I.V. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics // *Cancer*. 1999, 86, 149-156.
5. Tsyb A.F., Shakhtarin V.V., Lushnikov E.F. et al. Development of cancer and non-cancer thyroid diseases in children and adolescents after the Chernobyl accident. / G.Thomas, A.Karaoglou, E.D.Williams (eds.). *Radiation and thyroid cancer*. Singapur: World Scientific, 1999, 79-87.
6. Tronko N.D., Bogdanova T.I. Thyroid cancer in children and adolescents / A.Vozianov, V.Bebeshko, D.Bazyk (eds.). *Health effects of Chornobyl accident*. Kyiv: DIA LTD, 2003, 60-68.
7. Jacob P., Goulko G., Heidenreich W.F. et al. Thyroid cancer risk to children calculated // *Nature*. 1998, 392, 31-32.
8. Bogdanova T.I. Pathomorphologic Characteristics of Malignant Thyroid Tumors in Children / J.Robbins (ed.). *Treatment of Thyroid Cancer in Childhood*. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 1994, 51-59.
9. Богданова Т.И. Статистика и морфологическая характеристика рака щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС // *Эндокринология*, 1996, 1, № 1, 49-63.
10. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. Атлас. К.:Чернобыльинтеринформ, 2000. 160 с.
11. Cherstvoy E., Pozharskaya V., Nerovnyia A. The pathomorphology of childhood papillary thyroid carcinoma in Belarus in different periods after the Chernobyl accident (1991-1997) / G.Thomas, A.Karaoglou, E.D.Williams (eds.). *Radiation and Thyroid Cancer*. Singapur: World Scientific, 1999, 55-60.
12. LiVolsy V.A. *Surgical Pathology of Thyroid*. Philadelphia: Saunders, 1990. 422 p.
13. Rosai J., Cargangu M.L., Dellelis R.A. *Tumors of the Thyroid Gland*. Washington, D.C: Armed Forces Institute of Pathology, 1992. 343 p.
14. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed., ch. 9: Thyroid gland. St.Louis: Mosby, 1996, 493-588.
15. Olyinik V., Epshtein O., Sovenko T. et al. Post-surgical ablation of thyroid residues

with radioiodine in Ukrainian children and adolescents affected by post Chernobyl differentiated thyroid cancer // *J. Endocr. Investig.*, 2001, 24, 445-447.

16. Hedinger Chr., Williams E., Sobin L. Histological typing of thyroid tumours. WHO, 2nd ed. Berlin: Springer, 1988. 66 p.
17. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1975. 295 с.
18. Tronko M.D., Bobulyova O.O., Bogdanova T.I. et al. Thyroid gland and radiation (Ukrainian-American Thyroid Project). / Y.Shibata, S.Yamashita, M.Watanabe, M.Tomonaga (eds.). Radiation and humankind. Excerpta Medica. Intern. Congress Series, Elsevier: Amsterdam, 2003, 91-104.

Морфологическая характеристика карцином щитовидной железы детей и подростков Украины, пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы

Т.И.Богданова, Л.Ю.Зурнаджи

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

Проведен анализ морфологических характеристик карцином щитовидной железы, удаленных у пациентов группы повышенного риска относительно развития тиреоидного рака после Чернобыльской катастрофы (дети и подростки 0-18 лет во время аварии). Случаи рассмотрены в трех возрастных группах на момент операции (дети до 15 лет, подростки 15-18 лет и молодые взрослые 19-36 лет) в три периода наблюдения: 1990-1995, 1996-2001 и 2002-2004 годы. Установлено, что во всех возрастных группах и во все периоды наблюдения среди тиреоидных карцином преобладала папиллярная карцинома (более 90 % случаев). Отмечено также увеличение процента фолликулярных карцином с увеличением времени, прошедшего после аварии. Папиллярные карциномы щитовидной железы, удаленные у детей, подростков и молодых взрослых характеризовались существенными изменениями гистологического строения по мере увеличения времени, прошедшего после аварии на ЧАЭС, то есть с увеличением латентного периода развития опухоли. Наиболее агрессивные по биологическому поведению папиллярные карциномы были зарегистрированы у детей, оперированных в 4-14 летнем возрасте в 1990-1995 годах, то есть при коротком латентном периоде развития. Такие карциномы в основном имели солидное и солидно-фолликулярное строение и проявляли высокие инвазивные свойства с признаками распространения по железе и за ее пределы, инвазии клеток опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды, отличались высокой частотой развития регионарных метастазов. По мере увеличения времени, прошедшего после аварии, увеличивался возраст облученных детей и подростков, а также существенно изменялись морфологические характеристики папиллярных карцином в сторону постепенного снижения процента карцином солидного строения, уменьшения инвазивных свойств опухолей, увеличения процента инкапсулированных форм и «маленьких» карцином размером до 1 см, что в целом свидетельствует об улучшении характера биологического поведения опухолей, и подтверждается существенным снижением процента случаев с признаками экстраиреоидного распространения и наличием регионарных метастазов. У пациентов 1986 года рождения, независимо от того родились ли они до аварии, или находились в пренатальном периоде развития, преобладали папиллярные карциномы с подобными признаками инвазивного роста и метастатического поражения регионарных лимфоузлов. У больных, рожденных после Чернобыльской катастрофы в 1987 и последующих годах, как и у детей, рожденных до аварии, также преобладали папиллярные карциномы, характеризующиеся выраженными инвазивными свойствами при размере опухоли более 1 см. «Маленькие» карциномы размером до 1 см в указанной группе отличались отсутствием регионарных метастазов. Кроме того, при сравнении с детьми, рожденными до аварии, имел место значительно более высокий процент фолликулярных карцином. **Ключевые слова:** рак щитовидной железы, папиллярная карцинома, фолликулярная карцинома, медуллярная карцинома, гистологическое строение, инвазивные свойства, латентный период, Чернобыльская катастрофа.

Morphologic characterization of thyroid carcinomas in children and adolescents of Ukraine, who have been affected by the Chernobyl accident

T.I. Bogdanova, L.Yu. Zurnadzhy

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

An analysis of morphologic features of thyroid carcinomas removed in patients from the higher risk group as to development of thyroid cancer after the Chernobyl accident (children

and adolescents aged from 0 to 18 years at the time of the accident) has been made. Cases have been examined in three age groups at the time of surgery (children aged up to 15 years, adolescents aged 15 to 18 years, and young adults aged 19 to 36 years) for three periods of follow-up: 1990-1995; 1996-2001; 2002-2004. It has been established that in all age groups and for all periods of follow-up, among thyroid carcinomas papillary carcinomas were predominant (more than 90% of cases). A certain increase in the percentage of follicular carcinomas with increasing time elapsed after the accident was noted. Papillary thyroid carcinomas removed in children, adolescents, and young adults were characterized by substantial changes in morphologic structure with time elapsed after the Chernobyl accident, i.e. with increasing latency of tumour development. The most aggressive papillary carcinomas as to their biological behaviour were reported in children operated at the age of 4 to 14 years in 1990-1995, i.e. under conditions of a shorter latency. Such carcinomas had mainly solid and solid-follicular structure and displayed high invasive properties with signs of spreading within the gland and outside the thyroid, invasion of tumoral cells to lymphatic and blood vessels, and were characterized by a high incidence of regional metastases. With time elapsed after the accident, the age of those exposed in childhood and adolescence was increasing, and there were essential changes in morphologic features of papillary carcinomas towards a gradual decrease in the percentage of carcinomas with solid structure, decrease in invasive properties of tumours, increase in the percentage of encapsulated forms and «small» carcinomas measuring up to 1 cm, which suggested, in general, an improvement of the character of biological behaviour of tumours, and was confirmed by a substantial decrease in the percentage of cases with signs of extrathyroid spreading and presence of regional metastases. In patients born in 1986 – no matter they were born before the accident or were «in utero» at the time of the accident – papillary carcinomas with similar signs of invasive growth and metastatic lesion of regional lymph nodes were predominant. In patients born after the Chernobyl accident – in 1987 and subsequent years, as in children born before the accident, papillary carcinomas were also prevalent, being characterized by marked invasive properties in cases of tumour size exceeding 1 cm. «Small» carcinomas measuring up to 1 cm in the above group differed by the absence of regional metastases. In addition, as compared with children born before the accident, a significantly higher percentage of follicular carcinomas was noted.

Key words: thyroid cancer, papillary carcinoma, follicular carcinoma, medullary carcinoma, histological structure, invasive properties, latency, Chernobyl accident.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

*Е.В.Эпштейн, С.И.Матящук, Ю.М.Божок, Т.К.Совенко,
А.В.Зелинская, Ю.Н.Найда, Е.А.Шелковой, С.В.Гулеватый,
Т.М.Кучменко, А.Я.Устименко, Г.Н.Кулиниченко*

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

В работе представлен глубокий анализ существующих методов дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы. Показано, что тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия узлов щитовидной железы под контролем эхографии с последующим цитологическим, цитохимическим и иммуноцитохимическим анализом является методом выбора при дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы. Описаны 10 возможных симптомокомплексов, которые встречаются при ультразвуковом обследовании больных, которые наряду с представленными многими существенными усовершенствованиями методов цитологии, цитохимии и иммуноцитохимии позволили значительно повысить эффективность дооперационной диагностики рака щитовидной железы. Представлены результаты послеоперационной радиойоддиагностики и радиойодтерапии 1544 больных дифференцированным раком щитовидной железы, из которых 1310 (84,4 %) излечены. Они учатся, работают, женщины беременеют и рожают здоровых детей.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак, узлы, ультразвуковая диагностика, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, цитология, радиойоддиагностика, радиойодтерапия.

Чернобыльская катастрофа привела к резкому росту заболеваемости раком щитовидной железы у детей и подростков – лиц, которым на момент аварии было от 0 до 18 лет. Вместе с тем, рак щитовидной железы своеобразен – выживаемость при нем значительно выше, чем при злокачественных новообразованиях другой локализации.

Чтобы выживаемость при раке щитовидной железы была продлена на многие десятилетия, необходимы следующие условия:

- ранняя диагностика,
- выбор оптимального объема хирургического вмешательства,
- послеоперационная радиойоддиагностика и радиойодтерапия,
- супрессивная терапия L-тироксинам.

Рак щитовидной железы – узловая патология. По свидетельству статистиков, узлы встречаются у 5 % населения мира. Из этих 5 % новообразований, злокачественные определяются также у 5 %, что составляет 0,25 % в общей популяции. Требуется современная дифференцированная диагностика, чтобы обнаружить эти 0,25 % злокачественных узлов.

Известно, что при клиническом обследовании дифференцировать характер новообразования не представляется возможным, так как рак проявляется только на очень поздних стадиях, при появлении отдаленных метастазов. Чувствительность пальпации составляет 50 % при узлах более 2 см, при наличии узлов диаметром до 1 см она практически равна «0». Потребовались методы визуализации щитовидной железы и обнаружения узлов.

В течение нескольких десятилетий основным методом визуализации щитовидной железы была скintiграфия с использованием радиофармпрепаратов (РФП). При этом по степени накопления РФП определялись «горячие», «теплые» и «холодные» узлы. Существовала точка зрения, что «горячие» и «теп-

лые» узлы – доброкачественные, а «холодные», не накапливающие РФП, – злокачественные. С этих позиций все больные с «холодными» узлами направлялись на хирургическое лечение.

Со временем было показано и доказано, что рак щитовидной железы в равной степени может наблюдаться как в «холодных», так и «горячих» узлах. Иными словами, сцинтиграфия с РФП, с точки зрения дифференциальной диагностики характера новообразований щитовидной железы, оказалась неинформативной. Наиболее оправдано использовать этот метод в послеоперационной диагностике наличия остаточной ткани, регионарных и отдаленных метастазов рака, контроля эффективности лечения, обнаружения загрудинно расположенного зоба.

Ограниченную диагностическую информацию дают рентгеновское исследование и компьютерная томография.

Более того, вышеперечисленные методы диагностики связаны с дополнительным радиационным воздействием.

Современная аппаратура и приобретение опыта сделало ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы самым чувствительным методом скрининга. По данным литературы, УЗИ в 12-33 % случаев выявляет локальные образования, которые не обнаруживаются сцинтиграфически; с помощью УЗИ в 50 % случаев можно диагностировать лимфоаденопатию без ее клинического проявления; в 40 % случаев с помощью УЗИ определяются множественные узлы, а пальпаторно – только один. С помощью УЗИ точно определяется объем и расположение щитовидной железы, размеры и расположение узла или узлов, их экзогенность, контуры, характер границ.

Считалось, что для злокачественных узлов характерны гипзоэкзогенность, неправильная форма, нечеткие границы, неровные контуры. Дальнейшие исследования показали, что с помощью УЗИ можно только заподозрить наличие злокачественности, но не поставить диагноз.

Значительно улучшило дифференциальную диагностику внедрение пункционной биопсии узлов щитовидной железы с последующим цитологическим, а при необходимости – цитохимическим и иммуноцитохимическим анализом. Проведение тонкоигльной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) под контролем эхографии позволило использовать этот метод при очень малых узлах (менее 10 мм), а при больших узлах получить материал для анализа из различных точек узла.

К сожалению, показатели точности цитологических диагнозов для разных новообразований щитовидной железы колеблются в широких пределах (67-94 %). Это связано с существованием ряда проблем, связанных с получением адекватного пункционного материала, идентификацией разных типов клеток на цитологических препаратах, определением надежных маркеров малигнизации и выявлением метастазов рака щитовидной железы. Для решения этих проблем нами были разработаны новые методы цитологических диагностических исследований, а также принципиально новые подходы для определения малигнизации тиреоидного эпителия.

Для достижения максимальной эффективности пункционной биопсии нами разработан простой способ микроскопического контроля адекватности пунктатов во время их получения, что основывается на оптическом контрастировании нативных цитологических мазков.

Благодаря нашим методическим разработкам стало возможным объединить цитоморфологические и иммуноцитохимические исследования на одном цитологическом препарате. Это позволяет сопоставлять морфологические и иммуноцитохимические характеристики отдельных клеточных элементов, что необходимо при определении тиреоидного происхождения опухолей, дифференциации медуллярных карцином от других новообразований, дифференциации карцином и аденом с помощью маркеров малигнизации.

Решена также проблема определения тиреоидного происхождения метастазов кистозного строения, пункционный материал из которых часто не содержит клеток фолликулярного эпителия. Это стало возможным благодаря разработанному нами методу иммуноцитохимического определения неклочного тиреоглобулина на цитологических препаратах.

Определенные успехи достигнуты на пути поиска новых маркеров злокачественных новообразований, происходящих из А-клеток щитовидной железы. Показано, что вследствие малигнизации клеток фолликулярного эпителия в них происходит несвойственная нормальным тиреоцитам экспрессия цитокератина-17, которая позволяет использовать цитокератин-17 в качестве нового иммуноцитохимического маркера малигнизации при дооперационной цитологической диагностике новообразований щитовидной железы.

Важными для цитологической диагностики стали результаты исследований цитохимического определения йодпероксидазы в пунктатах доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы. Установлено, что активность йодпероксидазы резко снижена в злокачественных новообразованиях, что позволяет диагностировать их по этому показателю.

Установлено также, что малигнизация фолликулярного эпителия сопровождается нарушением межклеточной адгезии и изменениями в локализации протеинов определенных десмосом. Эти изменения можно определять в пункционном материале и использовать их как цитологические признаки папиллярных карцином щитовидной железы.

В результате цитологических исследований определена прямая связь между малигнизацией фолликулярного эпителия и появлением микроядер в его клетках, что позволило использовать микроядра в качестве маркера злокачественности в дооперационной цитологической диагностике новообразований щитовидной железы.

Анализ экспрессии цитоморфологических, иммуноцитохимических и цитогенетических маркеров малигнизации фолликулярного эпителия показывает, что для существенного улучшения дооперационной цитологической диагностики необходимо перейти от поиска отдельных цитоморфологических и цитохимических особенностей злокачественных клеток к определению показателей их агрессивного поведения – способности к аномальному морфогенезу и проникновения через базальные мембраны. В этом направлении есть у нас определенные достижения. В частности, установлены признаки аномального морфогенеза, которые могут быть выявлены в пунктатах новообразований щитовидной железы, и доказана их надежность как маркера малигнизации фолликулярного эпителия.

Впервые получены культуры живых эпителиальных клеток из пунктатов злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железы, что открывает перспективы их тестирования на инвазивность *in vitro*.

Известно, что 10-30 % метастазов папиллярного рака не поддаются лечению радиоактивным йодом. Важно было бы найти способ предвидеть появление таких метастазов у больных. Нами был найден способ решения этой проблемы путем определения содержания в пунктатах опухолей клеток с цитокератином-17, который коррелирует с эффективностью радиойодтерапии.

Чрезвычайно важно подчеркнуть, что в руках опытного специалиста ТАПБ – безопасная процедура. Осложнения ТАПБ – незначительны, транзиторны и сводятся к местным, неприятным ощущениям и иногда образованию небольшой гематомы. За эти годы нами проведено много тысяч ТАПБ и при этом не было не одного серьезного осложнения.

Таким образом, ТАПБ с последующим цитологическим, а при необходимости – иммуноцитохимическим анализом, является самым важным, если не единственным, способом дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы.

При достаточном количестве фолликулярных клеток в пробе возможны следующие заключения о характере новообразования: доброкачественное, злокачественное и подозрительное. При доброкачественном заключении больной нуждается только в наблюдении, при злокачественном и подозрительном – узлы подлежат хирургическому вмешательству вне зависимости от формы рака.

К сожалению, при фолликулярном раке ТАПБ не позволяет отличить рак от доброкачественной аденомы, поэтому диагноз «фолликулярный эпителий микрофолликулярного строения» рассматривается как подозрительный и больше подлежит хирургическому вмешательству. Результаты исследований за 1 год представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота совпадений цитологических и морфологических заключений

Методы исследования	Цитологическое заключение				
	Папиллярный рак	Подозрение на рак	Медуллярный рак	Опухоль из В-клеток	Анапластический рак
Цитология	72	39	8	8	1
Гистология	72	34	8	8	1

Как видно из представленной таблицы, только при диагнозе «подозрение на рак» в 13 % случаев наблюдалось несовпадение.

Вместе с тем, при проведении ТАПБ встречаются некоторые сложные ситуации.

Во-первых, как указывалось, узлы щитовидной железы наблюдаются у 5 % населения мира. Даже в высокоразвитых странах невозможно пропунктировать всех пациентов, у которых обнаружены узловые новообразования. Во-вторых, очень часто в щитовидной железе определяются множественные узлы. ТАПБ может дать представление максимум о трех узлах, при этом злокачественные узлы могут оказаться неисследованными. Наконец, с помощью ТАПБ невозможно установить точный диагноз при фолликулярных неоплазиях или Гюртле-клеточных образованиях. Диагноз в этих ситуациях может быть поставлен только при гистологических исследованиях, позволяющих при раке обнаружить прорастание капсулы или сосудов. По данным литературы, подобная ситуация встречается в 10-30 % случаев.

Нами в результате детального ретроспективного анализа как отдельных визуальных признаков узлов, так и комплексных ультразвуковых характеристик различных типов новообразований щитовидной железы (n=1022) выявлено 10 ультразвуковых симптомокомплексов, которые, по соответствию доброкачественным и злокачественным опухолям, подразделены на три группы: 1) доброкачественную, 2) смешанную и 3) злокачественную.

Первую (доброкачественную) группу составили узлы правильной формы с наличием кистозных полостей; вторую (смешанную) – узлы правильной формы без кистозных полостей и узлы правильной формы с наличием «периферической» кистозной полости; третью (злокачественную) – узлы неправильной формы.

Согласно современным представлениям, при любой форме рака щитовидной железы необходима хирургическая операция – тиреоидэктомия, а в после-

дующем при дифференцированных формах рака – радиойоддиагностика и радиойодтерапия.

Радикальность хирургической операции в течение ряда лет была предметом дискуссий. В настоящее время доказано, что методом выбора при раке щитовидной железы является тотальная тиреоидэктомия. Подтверждением этого положения является следующее. Папиллярный рак щитовидной железы, особенно радиационный, является агрессивным и многофокусным. Тиреоидэктомия значительно снижает риск возникновения контрлатеральных рецидивов по сравнению с лобэктомией.

Частичное удаление щитовидной железы при этом снижает возможность обнаружения метастазов рака и их ликвидацию с помощью радиойода, а также не позволяет использовать определение в крови тиреоглобулина как основного маркера наличия метастазов рака щитовидной железы. Наконец, пожизненная супрессивная терапия L-тироксина необходима даже при нерадикальной операции.

В Украине не производится радиоактивный йод, очень ограничены «активные» койки для радиойодтерапии. В связи с этим широкое распространение получила дистанционная лучевая терапия. В ряде случаев она является методом выбора – медуллярный рак с метастазами, анапластический рак, не поглощающие радиойод метастазы дифференцированного рака.

В 1996 г. в Институте было создано временное отделение радиойодтерапии для лиц в возрасте от 0 до 18 лет на момент аварии, прооперированных по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, и начато проектирование и строительство специального корпуса. Опыта по радиойодтерапии при раке щитовидной железы у детей не было, так как у детей рак щитовидной железы возникал чрезвычайно редко, а у детей до 10 лет вообще не встречался.

На учете в отделении радиойодтерапии состоит 1590 больных, прооперированных по поводу рака щитовидной железы. Среди этих больных женщин – 1160, мужчин – 430.

Папиллярный рак был диагностирован у 1408 человек, фолликулярный – у 175, медуллярный – у 7.

По возрасту на момент аварии больные распределялись следующим образом:

- облучение in utero – 20 человек,
- возраст 0-14 лет – 1250 человек,
- возраст 15-18 лет – 320 человек.

Место жительства больных на момент операции было таким:

1	Киев	324
2	Киевская обл.	256
3	Житомирская обл.	155
4	Черниговская обл.	150
5	Черкасская обл.	74
6	Винницкая обл.	58
7	Херсонская обл.	58
8	Ривненская обл.	56
9	Донецкая обл.	44
10	Полтавская обл.	43
11	Сумская обл.	42
12	Запорожская обл.	39
13	Николаевская обл.	39
14	Одесская обл.	36
15	Хмельницкая обл.	30
16	Днепропетровская обл.	28

17	Кировоградская обл.	27
18	Тернопольская обл.	27
19	Крым	24
20	Волынская обл.	17
21	Луганская обл.	17
22	Ивано-Франковская обл.	14
23	Харьковская обл.	10
24	Львовская обл.	9
25	Черновицкая обл.	9
26	Закарпатская обл.	4

Из этого количества больных у 33 произведено частичное удаление щитовидной железы, 6 человек лечились радиойодом в других лечебных учреждениях, у 7 больных был медуллярный рак, при котором радиойодтерапия не показана.

Таким образом, радиойодтерапия была проведена 1544 больным, у которых произведена тиреоидэктомия по поводу дифференцированного рака щитовидной железы.

В первые годы работы диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы с помощью радиойода осуществлялась по следующей общепринятой схеме. Через 6 недель после тиреоидэктомии (больным в этот период не назначался прием тиреоидных гормонов) проводилось ультразвуковое исследование шеи и определение уровня тиреотропина (ТТГ) в крови. При наличии выраженного гипотиреоза (ТТГ > 30 мЕд/л) и отсутствии при УЗИ узловых образований в щитовидной железе больному выдавалась диагностическая активность ^{131}I (≈ 200 МБк). Через 48 часов выполнялась скинтиграфия всего тела на гамма-камере «АДАК» (Голландия). При обнаружении остаточной ткани щитовидной железы и/или регионарных либо отдаленных метастазов рака больной госпитализировался и ему выдавался с лечебной целью ^{131}I , после чего рекомендовалось обильное питье. Активность йода рассчитывалась по весу больного (в особенности у детей), с учетом наличия регионарных и/или отдаленных метастазов рака.

В первые сутки после приема лечебной активности ^{131}I больному для усиления саливации (для избежания радиационного сиалоаденита) рекомендуют употреблять в пищу лимоны, леденцы, кислые соки. На 3 сутки после приема радиойода начинают супрессивную терапию L-тироксином из расчета 2,5 мкг тироксина на 1 кг массы больного.

Через 4-6 суток после приема лечебной активности ^{131}I проводится скинтиграфия всего тела с целью определения наличия остаточной ткани, регионарных и отдаленных метастазов. До скинтиграфии больной должен освободить мочевой пузырь и кишечник.

Накопив определенный опыт в этом направлении, мы обнаружили, что практически у всех больных после тиреоидэктомии имелась остаточная ткань. Следует подчеркнуть, что малые активности радиоактивного йода, в том числе и диагностические, снижают чувствительность ткани щитовидной железы к действию радиоактивного йода. Это позволило нам отказаться от выдачи больным первой диагностической активности радиойода, а сразу выдавать лечебную активность.

Дискуссионным был вопрос о величине первой лечебной абляционной активности радиойода (для ликвидации остаточной ткани после тиреоидэктомии). Как правило, при этом учитывался рост, вес больного. Мы впервые в нашей стране определяли величину первой активности по объему оставшейся остаточной ткани и наличии после операции регионарных метастазов. Процент остаточной ткани определяли с помощью прибора «Atomlab» через 24 часа после приема 4 МБк ^{131}I .

С нашей точки зрения целесообразно назначать абляционную активность при величине остаточной ткани менее 5 % – 2900-4000 МБк (50-100 МСi), при

остаточной ткани 6-10 % – 1600-2400 МБк (40-60 МСi), при 11-20 % – 800-1400 МБк (20-35 МСi). При величине остаточной ткани более 20 % рекомендуется повторная операция. Конечно, при этом учитывалось наличие регионарных метастазов рака.

Из группы, состоящей из 140 больных (93 – с остаточной тканью, 19 – с остаточной тканью и метастазами в лимфоузлы шеи, 24 – с остаточной тканью и метастазами в лимфоузлы шеи, средостение и легкие) у 99 (71 %) человек после первого курса радиоiodтерапии при скинтиграфии всего тела через 5 суток накопления радиофармпрепарата не наблюдалось.

Через 6 нед после первой радиоiodтерапии определяли и корректировали уровень тиреотропина в крови, достигая цифры $\approx 0,1$ мЕд/л.

Через 4-6 месяцев после первой радиоiodтерапии больному назначалась диагностическая скинтиграфия после введения ≈ 200 МБк радиоiodа. Следует подчеркнуть, что за 4 недели до скинтиграфии больному отменяли прием L-тироксина. Для уменьшения влияния гипотиреоза на организм больного возможно в течение первых 2-х недель после отмены приема L-тироксина рекомендовать прием трийодтиронина (по 25 мкг утром и днем за 20 мин до еды). Две недели перед исследованием больной не должен принимать тиреоидные гормоны. Терапия радиоiodом проводилась через каждые 6 месяцев (с соблюдением вышеизложенных правил) до полного исчезновения накопления РФП в организме. Исчезновение из крови больного тиреоглобулина подчеркивало отсутствие метастазов и рецидивов. Через 6 месяцев после отсутствия накопления проводилась диагностическая скинтиграфия. В последующем диагностическая скинтиграфия проводилась через 12, затем через 24 месяца, затем через 48 месяцев. Параллельно проводится исследование уровня тиреоглобулина в крови.

Ежегодно определялось и корректировалось содержание тиреотропина в крови, поддерживая его на уровне $0,1$ мЕд/л.

Как уже указывалось, радиоiodдиагностика и радиоiodтерапия были проведены у 1544 человек после выполнения тиреоидэктомии по поводу дифференцированного рака щитовидной железы.

По результатам радиоiodдиагностики у 871 больного определялась только остаточная ткань, у 503 – остаточная ткань и метастазы в лимфоузлы шеи, у 46 – остаточная ткань и метастазы в легкие и у 124 – остаточная ткань и метастазы в лимфоузлы и легкие.

Следует еще раз указать, что остаточная ткань, больших либо меньших размеров, определялась у всех обследованных больных.

Под действием радиоiodтерапии излечено 1310 (84,8 %) человек: у 747 из 871 (85,7 %) ликвидирована остаточная ткань, у 433 из 503 (86,0 %) – остаточная ткань и метастазы в лимфоузлы шеи, у 95 из 124 (76,6 %) – остаточная ткань и метастазы в лимфоузлы шеи и легкие, у 35 из 46 (76,1 %) – остаточная ткань и метастазы в легкие.

Для достижения этой цели (излечение) было проведено различное число курсов радиоiodтерапии (табл. 2).

Представленные данные показали, что при наличии только остаточной ткани щитовидной железы после первого курса радиоiodтерапии излечивается 78,4 % больных, а после двух курсов – более 90 % больных. Наличие метастазов значительно удлиняет лечение, причем скорость излечения зависит от степени распространенности метастазов.

Неизлеченные 234 больных продолжают радиоiodтерапию (табл.3).

Некоторые клиники мира после 3-4 курсов радиоiodтерапии прекращают ее проведение. Мы не придерживаемся подобной точки зрения. Тот факт, что у некоторых больных излечение наступило через 14-16, 20 курсов радиоiodтерапии свидетельствует, что у больных имеется шанс быть излеченными. Это тем более важно, что в наших условиях – это молодые люди. Следует подчер-

Таблица 2. Число курсов радиойодтерапии, использованных для излечения больных с различной распространенностью рака щитовидной железы

Курсы радиойодтерапии	Наличие ткани и опухоли железы							
	Остаточная ткань		Остаточная ткань + метастазы в лимфоузлы		Остаточная ткань + метастазы в лимфоузлы и легкие		Остаточная ткань + метастазы в легкие	
	п	%	п	%	п	%	п	%
1	586	78,4	202	46,6			3	8,6
2	123	12,0	126	29,1	34	35,8	6	17,1
3	31	4,1	55	12,7	24	25,2	9	25,7
4	2	0,2	19	4,4	9	9,5	8	22,8
5	4	0,5	14	3,2	13	13,7	3	8,6
6	1	0,1	6	1,4	6	6,3	2	5,7
7			3	0,7				
8			1	0,2	2	2,1		
9			2	0,5	1	1,0	1	2,8
10			2	0,5	2	2,1		
11			2	0,5			1	2,8
12			1	0,2	1	1,0		
13					1	1,0		
14					1	1,0		
15							1	2,8
16							1	2,8
20					1	1,0		
Итого	747		433		95		35	

Таблица 3. Число курсов радиойодтерапии, проведенных группе неизлеченных больных

Курсы радиойодтерапии	Состояние ткани и опухоли щитовидной железы			
	Остаточная ткань	Остаточная ткань + метастазы в лимфоузлы	Остаточная ткань + метастазы в лимфоузлы и легкие	Остаточная ткань + метастазы в легкие
1	116	52	15	4
2	7	4		1
3	1	3	1	1
4		3	2	1
5		1		1
6		1	4	
7		1	3	
8		2	1	
9		1	1	1
10		1		
11				
12			1	
15				1
17				1
20			1	
Итого	124	70	29	11

кнуть, что даже при многократной радиоiodтерапии мы не наблюдали изменений картины крови.

Мы указывали, что в период подготовки к радиоiodдиагностике или радиоiodтерапии необходимо создание в организме состояния выраженного гипотиреоза, что достигается отменой приема L-тироксина на 4-6 недель.

При этом, с одной стороны, больные с трудом переносят состояние гипотиреоза, с другой, в период гипотиреоза высокие цифры тиреотропина в крови способствуют активации клеток щитовидной железы, что в отдельных случаях приводит к повторным оперативным вмешательствам. Нами использовалось введение рекомбинантного тиреотропина – тирогена. Больному в течение двух дней внутримышечно вводилось по 1 ампуле тирогена. На третий день, после определения содержания в крови тиреотропина и тиреоглобулина, вводилась диагностическая либо лечебная активность радиоiodа. При обследовании 42 больных уровень тиреотропина в крови после введения тирогена колебался в пределах 70,7-161,5 мЕд/л, что безусловно позволяло проводить как радиоiodдиагностику, так и радиоiodтерапию.

Широкому использованию этого препарата препятствует его высокая стоимость.

Существенной проблемой, возникшей перед нами, явилась беременность и роды у наших контингентов больных с тиреоидэктомией и радиоiodтерапией. В прошлом эта проблема не была актуальной. Рак щитовидной железы встречался, в основном, у женщин в возрасте 45-55 лет, то есть в период, когда беременность и роды не имеют существенного значения. Мы же встретились с молодежью и молодыми девочками, даже дошкольного возраста. Не вызывало сомнений, что проблема беременности и родов после тиреоидэктомии и радиоiodтерапии возникнет. Большинство врачей-гинекологов категорически требовали прерывания беременности, мы же не видели в этом необходимости.

Мы начали давать официальные согласия на продолжение беременности и родов. В настоящее время мы накопили достаточный опыт в этом направлении: 140 молодых женщин после тиреоидэктомии и радиоiodтерапии родили здоровых детей. У новорожденных мы на 4-5 сутки после рождения определяли содержание в крови тиреотропина и свободного тирокина. Ни у одного новорожденного ребенка не было обнаружено отклонений от нормальных величин.

При этом, с нашей точки зрения, необходимы следующие условия:

- беременность можно разрешить только после двух «чистых» скинтиграфий (отсутствие накопления радиоiodа во всем теле);
- беременность можно разрешить не ранее, чем через 3 месяца после последней радиоiodдиагностики;
- в течение всей беременности необходимо заменить супрессивную терапию L-тироксинам на заместительную;
- после родов новорожденный переводится на искусственное питание, а мать – на супрессивную терапию L-тироксинам.

Таким образом, лечение радиоактивным йодом является эффективным методом послеоперационной терапии метастазов дифференцированного рака щитовидной железы. При правильном применении этот метод безопасен как у детей, так и у взрослых.

Рак щитоподібної залози: діагностика та післяопераційне лікування

О.В.Епштейн, С.І.Матяцук, Ю.М.Божок, Г.В.Зелінська, Т.К.Совенко, Ю.М.Найда, Є.А.Шелковий, С.В.Гулеватий, Т.М.Кучменко, Г.Я.Устименко, Г.М.Кулініченко
Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

У роботі поданий глибокий аналіз існуючих методів диференціальної діагностики новоутворень щитоподібної залози. Тонкоігольова аспіраційна пункційна біопсія вузлів щитоподібної залози під контролем ехографії з наступним цитологічним, цитохіміч-

ним та імуноцитохімічним аналізом – найінформативніший метод для диференціальної діагностики новоутворень щитоподібної залози.

Описані 10 можливих симптомокомплексів, які спостерігаються при ультразвукографічному обстеженні хворих з новоутвореннями щитоподібної залози, що разом з багатьма удосконаленими методами цитології, цитохімії та імуноцитохімії дозволяють значно підвищити ефективність доопераційної діагностики раку щитоподібної залози.

В роботі наведені результати післяопераційної радіоїододіагностики та радіоїодотерапії 1544 хворих на диференційований рак щитоподібної залози, із яких 1310 (84,4 %) вилікувані. Вони вчаться, працюють, жінки вагітніють та народжують здорових дітей.

Ключові слова: щитоподібна залоза, рак, вузли, ультразвукова діагностика, тонкоголково-аспіраційна пункційна біопсія, цитологія, радіоїододіагностика, радіоїодотерапія.

Thyroid cancer: diagnosis and postoperative treatment

O.V. Epshtein, S.I. Matyashchuk, Yu.M. Bozhok, A.V. Zelinska, T.K. Sovenko, Yu.M. Naida., Ye.A. Shelkovoy, S.V. Gulevaty, T.M. Kuchmenko, G.Ya. Ustymenko, G.N. Kulinychenko
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The authors present a comprehensive review of existing methods of differential diagnosis of thyroid neoplasms. It has been shown that fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules under echographic control followed by cytological, cytochemical, and immunocytochemical studies is a method of choice in differential diagnosis of thyroid neoplasms.

Ten possible symptom complexes reported in the process of ultrasound investigation of patients are described, which - along with many presented essential improvements in methods of cytology, cytochemistry, and immunocytochemistry - allowed a significant increase in the efficacy of preoperative diagnosis of thyroid cancer.

The results of postoperative radioiodine diagnosis and radioiodine therapy of 1544 patients with differentiated thyroid cancer are presented, of them 1310 (84,4 %) have recovered - they study, work, women become pregnant and give birth to healthy children.

Key words: Thyroid gland, cancer, nodules, ultrasound diagnosis, fine needle aspiration biopsy, cytology, radioiodine diagnosis and radioiodine therapy.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: 20 ЛЕТ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

И.В.Комиссаренко, С.И.Рыбаков, А.Е.Коваленко

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

В результате Чернобыльской катастрофы в Украине сложилась уникальная, не имеющая аналогов в мировой практике, ситуация. В атмосферу были выброшены миллионы кюри радионуклидов радиоактивного йода, основным критическим органом для которого явилась щитовидная железа. Начиная с 1990 года среди лиц детского и подросткового возраста, проживающих в загрязненных радионуклидами регионах Украины, отмечен рост частоты папиллярного рака щитовидной железы. За последние 10-15 лет количество пациентов увеличилось в 14 раз по сравнению с доаварийным периодом. Минимальный латентный период развития опухолевого процесса в щитовидной железе составил 4 года от момента аварии.

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы происходил, в основном, за счет больных, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в возрасте 0-4 лет. С течением времени отмечено постепенное повышение среднего возраста пациентов, то есть их «старение» по мере увеличения времени с момента аварии на ЧАЭС на фоне крайне незначительного числа спорадических карцином у детей, рожденных после аварии. Длительность периода, в течение которого имеется риск развития радиационноиндуцированного рака щитовидной железы, еще не установлена. Считают, что этот срок может составлять до 50 лет.

Экспертами ВОЗ определено, что радиационноиндуцированный рак щитовидной железы у населения Украины – это не особая нозологическая форма заболевания, а зарегистрированное медицинское последствие ядерной катастрофы, определяющееся совокупностью клинических, эндемических, эпидемиологических и морфологических факторов.

В настоящее время хирургический отдел Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины обладает опытом лечения более 4000 пациентов с карциномой щитовидной железы.

Злокачественные новообразования щитовидной железы, наблюдаемые у пациентов детского и подросткового возраста, отличаются по своим характеристикам и обладают высоким биологическим потенциалом злокачественности. Клинически это выражалось коротким предшествующим периодом развития с отсутствием признаков изменения общесоматического статуса, высокой органо- и лимфоинвазивностью. У 46,9 % больных отмечено экстратиреоидное распространение опухоли, у 55,0 % пациентов – регионарное метастазирование в лимфатические узлы шеи. Именно это метастазирование поставило сейчас перед хирургами проблему повторных операций по поводу резидуальных метастазов, возникающих в ранние сроки после первично проведенного лечения. У 11,6 % больных наблюдалось отдаленное метастазирование в легкие.

Морфологическое исследование опухолей показало, что более чем в 90 % случаев они представляли собой папиллярную карциному. При этом типичные папиллярные карциномы у больных детского и подросткового возраста отме-

чались лишь в небольшом количестве наблюдений. Наиболее распространенными были варианты опухолей солидного, фолликулярного и смешанного солидно-фолликулярного строения. Подобные карциномы объединены в единый солидно-фолликулярный вариант, который характеризуется широким внутрижелезистым распространением, прорастанием за пределы анатомической капсулы железы, лимфатической и кровеносной инвазией, частым метастазированием в лимфатические узлы шеи.

Вопрос метода лечения и выбора объема оперативного вмешательства на щитовидной железе при высокодифференцированном раке щитовидной железы дискутируется в течение многих лет. Учитывая появление случаев радиационноиндуцированного рака, высокую агрессивность его клинического течения, мы пересмотрели ранее принятую хирургическую тактику в плане отказа от операций органосохраняющего характера и считаем, что методом выбора в лечении дифференцированных, и всех остальных форм рака щитовидной железы является экстрафасциальная тиреоидэктомия с последующим лечением радиоактивным йодом и супрессивной терапией тиреоидными гормонами. Применение дооперационной цитологической и интраоперационной экспресс-гистологической диагностики являются обязательными компонентами хирургического лечения.

Анализ результатов лечения рака щитовидной железы показал, что выполнение первичной тиреоидэктомии снижает риск развития локальных рецидивов заболевания в 3,2 раза по сравнению с органосохраняющими операциями, с 2,3 % до 0,7 %.

Выполнение тиреоидэктомии всегда связано с повышенным риском таких специфических послеоперационных осложнений как ларингеальный парез и гипопаратиреоз. Эти осложнения нередко являются основной причиной утраты трудоспособности и при достаточно высоких показателях выживаемости снижают эффективность реабилитации таких пациентов. Многолетний опыт в тиреоидной хирургии позволил определить комплекс мероприятий, направленных на снижение частоты этих осложнений. К ним относятся: разработанная прецизионная техника тиреоидэктомии, выполнение операции совершенно в «сухом» операционном поле с визуализацией возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез, мероприятия по профилактике их травматизации; учитывающая особенности кровоснабжения паращитовидных желез, проведение интраоперационного контроля васкуляризации и оценки жизнеспособности паращитовидных желез с их аутотрансплантацией и медикаментозной компенсацией паратиреоидной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

Опыт такой работы позволил снизить количество послеоперационных специфических осложнений до 4,3 % (стойкий ларингеальный парез – 3,2 %, стойкий гипопаратиреоз – 1,1 %).

До настоящего времени остается серьезной проблемой вопрос дооперационной диагностики опухолей щитовидной железы фолликулярного строения. В случаях сложной цитоморфологической диагностики опухолей фолликулярного строения минимальным объемом оперативного вмешательства следует считать экстрафасциальную гемитиреоидэктомию.

При выявлении карциномы во время планового гистологического исследования необходимость проведения «окончательной тиреоидэктомии» определяется наличием факторов, повышающих риск рецидива и смертности от заболевания. К их числу относятся: возраст больных до 20 лет, гистологический тип, размеры опухоли свыше 1 см, наличие признаков инвазии в капсулу и сосуды щитовидной железы, многофокусный рост, задержка в первичном лечении свыше 12 месяцев, радиационное облучение в анамнезе. Повторное вмешательство может быть выполнено в нетронутой во время первичной операции области шеи, что обеспечит ее минимальную травматичность.

Папиллярные карциномы у пациентов детского и подросткового возраста характеризуются высоким уровнем лимфогенного регионарного метастазирования. Выявлена закономерность направленности метастазирования в различные анатомические отсеки шеи в зависимости от локализации первичного очага карциномы в щитовидной железе. Данный факт позволяет повысить эффективность интраоперационного экспресс-гистологического исследования лимфатических узлов шеи и выбирать оптимальный объем шейной диссекции. Внедрение метода позволило снизить количество повторных операций при резидуальных метастазах с 8,3 % до 1,8 %.

Объективным критерием оценки эффективности разработанной терапии явились результаты лечения карцином щитовидной железы, прослеженные у 864 оперированных больных. Результаты лечения были благоприятными. Выживаемость в течение 5 лет – 97,3 %.

После радикально проведенной программы лечения больные могут длительное время сохранять трудоспособность, не снижая качества жизни.

В заключение необходимо сказать, что риск развития папиллярных карцином щитовидной железы сохранится еще длительное время у тех лиц, которые в 1986 году были в детском возрасте и проживали в радиационнозагрязненных регионах Украины. Проведение постоянного контроля за этой группой населения повысит раннюю диагностику заболевания.

Мы не можем исключить, что с течением времени возможен переход к выполнению органосохраняющих операций у пациентов минимального онкологического риска, однако на сегодняшний день «методом выбора» в лечении карцином щитовидной железы остается тотальная тиреоидэктомия с последующей терапией радиоактивным йодом.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З ІНВАЗІЄЮ В ТРАХЕЮ

М.В. Гульчій, О.Б. Олійник, І.В. Сай, А.В. Сташук, Є.С. Куцаєва

Київська міська клінічна лікарня № 16, Київський міський центр хірургії та реабілітації хворих з патологією щитовидної залози, 01034 Київ, Україна

Екстратиреодне розповсюдження зустрічається у 4 % хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ). Наявність його призводить до підвищення рівня рецидивів і смертності порівняно з іншими групами хворих та зниження чутливості до традиційного лікування. Обструкція дихальних шляхів, як варіант екстратиреодного розповсюдження, разом з віддаленими метастазами складають основні причини загибелі цих хворих. Прогноз захворювання погіршує також неповне видалення частини пухлини, яка інфільтрує стінку трахеї.

Етіологічно інвазію в трахею поділяють на первинну, обумовлену ростом первинної пухлини, та вторинну, спричинену інфільтративним ростом метастатичних лімфовузлів трахео-бронхіальної борозни. Первинна інвазія частіше відбувається по передньо-боковій поверхні трахеї. Після проникнення в «слабких місцях» – ділянках між хрящами трахеї, пухлина росте в підслизовому шарі доверху, донизу та по колу, залучаючи в процес великі ділянки дихальних шляхів. В деяких випадках ріст пухлини спричиняє утворення виразок на слизовій оболонці трахеї та кровотечі. Ураження лімфовузлів трахео-бронхіальної борозни може призвести до залучення в процес, крім трахеї, зворотнього гортанного нерва та стравоходу.

В залежності від глибини ураження інвазія в трахею поділяється на екстралюмінарну (початкову) – на глибину адвентиції, перихондрію та хряща трахеї, та інтралюмінарну – в підслизовий та слизовий шари трахеї.

Клінічні прояви інвазії пухлини в трахею з'являються пізно, тому на доопераційному етапі вирішальними є інструментальні методи діагностики – комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, фібробронхоскопія.

Лікування хворих на ДРЩЗ з інвазією в трахею залежить від глибини інвазії, загального стану хворого та рівня підготовки хірурга. *Радикальне* лікування має на меті видалення пухлини та ліквідацію обструкції дихальних шляхів, *симптоматичне* – тільки ліквідацію обструкції дихальних шляхів. Як свідчить світовий досвід, радикальне лікування в таких випадках виконується в 50 - 54 %. У решти пацієнтів виконується неповна ексцизія пухлини або ексцизія «за типом гоління» – видалення всієї пухлини макроскопічно шляхом часткової резекції товщі стінки аеродигестивного тракту, коли часто допускається залишення мікроскопічних фокусів пухлини. Остання у поєднанні з дистанційною ґ-терапією виконується більшістю хірургів. Недоліками цієї методики є обмеження застосування (тільки у випадках екстралюмінарної інвазії) та істотний рівень локальних рецидивів – 19%. Крім того, деякі хірурги помилково розцінюють неповну ексцизію як ексцизію «за типом гоління». Резекція трахеї є складною операцією, яка дозволяє повністю видалити пухлину, проте потребує необхідного рівня підготовки хірурга та пов'язана з ризиком виникнення низки ускладнень (до 25 % випадків). Тому дуже важливим є вибір адекватного об'єму оперативного втручання в залежності від поширеності процесу.

Резекція трахеї без сумнівів є методом вибору при інтралюмінарній інвазії. Проте при екстралюмінарній інвазії доцільна ексцизія пухлини «за типом голін-

ня». Вона малотравматична та не потребує володіння технікою резекції. Для зниження рівня локальних рецидивів після ексцизії пухлини «за типом гоління» нами запропонована додаткова кріодеструкція ділянки інвазії в трахею.

Запропонована методика використана для лікування 9 хворих віком від 43 до 72 років (середній вік – 51,1 років), жінки – 8, чоловіки – 1. Морфологічні форми пухлини: папілярний рак – 8, анапластичний – 1, розміри пухлини від 2,4 до 8,5 см (середній – 3,61 см), ділянка інвазії від 0,9 до 2,5 см (у середньому – 1,33 см) по передньо-боковій поверхні трахеї. У 3 хворих мали місце метастази в регіонарні лімфовузли. На доопераційному етапі екстралюмінарна інвазія запідозрена клінічно та верифікована на підставі даних КТ та фібробронхоскопії. Морфологічна діагностика проводилася шляхом ТАПБ та інтраопераційно – за замороженими зрізами. Після виконання екстрафасціальної тиреоїдектомії з дисекцією лімфатичних колекторів була зроблена кріодеструкція ділянки інвазії (кріохірургічна установка «Кріо-пульс», -170...-180°C, два цикли по 3 хв). Рана дренована, пошарово зашита. В подальшому 8 хворих отримали радіойодтерапію, а хворому на анапластичний рак проведена γ -терапія.

В ранньому післяопераційному періоді у всіх пацієнтів рана загоїлась первинним натягом. Транзиторна гіпокальціємія була у 2 хворих; ознаки порушення стінки трахеї не спостерігалися. Спостереження тривало від 3 міс до 3 років. Ознаки локального рецидиву були відсутні. У хворого на анапластичний рак через 2 міс виявлені віддалені метастази в легені. Попередні дані лікування свідчать, що кріодеструкція ділянки інвазії може бути вивістана як ефективний та безпечний метод девіталізації мікрофокусів раку після ексцизії пухлини «за типом гоління».

Симптоматичне лікування здійснюється в окремих випадках у хворих з дуже високим ризиком оперативного втручання, а також у пацієнтів, які відмовились від радикального лікування. Раніше в таких випадках виконували трахеотомію, але останнім часом більшого поширення набула ендоскопічна абляція пухлини в просвіті трахеї *Nd-YAG* лазером.

Таким чином, сьогодні існує великий арсенал методів лікування хворих на ДРЦЗ з інвазією в трахею. Вибір програми лікування повинен здійснюватися індивідуально в кожному випадку з наданням переваги резекційним методам при інтралюмінарній інвазії та ексцизії пухлини «за типом гоління» з наступною кріодеструкцією – при екстралюмінарній інвазії.

ДИНАМІКА ЙОДНОГО СТАТУСУ В ПІВНІЧНИХ ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ, ЩО БУЛИ ЗАБРУДНЕНІ ВНАСЛІДОК ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АВАРІЇ

В. І. Кравченко, Н.І. Миронюк, В.І. Турчин, І.А. Лузанчук,
Л.А. Ткачук

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна*

Проаналізована динаміка йодного статусу в північних областях України, що забруднені радіацією внаслідок Чорнобильської аварії, за останні 9 років. Ступінь йодного дефіциту визначали за критеріями ВООЗ. Щитоподібну залозу досліджували за допомогою пальпаторного та ультразвукового методів, визначали частоту випадків зоба, вимірювали екскрецію йоду з сечею, шляхом опитування вивчали частоту вживання йодованих продуктів та препаратів. За 1997-2000 рр. обстежено близько 10,5 тисяч дітей та підлітків. Результати досліджень цього періоду показали, що частота випадків зоба становила згідно пальпації – 12-77 %, згідно ультразвукового дослідження – 6-54 %. Екскреція йоду з сечею в обстежених була зниженою і відповідала тяжкому, середньому та слабкому ступеням йодної недостатності. Аналіз результатів національних досліджень 2002-2003 років показав поліпшення йодного забезпечення. Були обстежені 30 кластерів по всій Україні, в кожний з яких входили 30 жінок дітородного віку та 30 дітей віком від 6 до 36 міс. Споживання йодованої солі населенням у північних областях збільшилось у 5-14 разів і становило у Житомирській області – 21 %, у Київській – 27 %, у Чернігівській області та м. Києві – майже 30 %, і 58 % – у м. Рівному. У м. Києві та Київській області медіана йодурії сягала оптимального рівня. Дослідження 2005 року показали, що рівень йодної забезпеченості у м. Києві, згідно медіани йодурії, становить 100 мкг/л, у Чернігівській, Київській та Житомирській областях – біля 70 мкг/л. Споживання йодованої солі знизилось до 15, 12,5, 25 %, відповідно, в Київській, Чернігівській областях та м. Києві. Північний регіон України і на сьогодні належить до місцевості з середнім та легким ступенем йодного дефіциту, що вимагає проведення масової йодної профілактики і застосування системи моніторингу її ефективності.

Ключові слова: йодний дефіцит, діти, підлітки, щитоподібна залоза, екскреція йоду з сечею.

Дослідженню йодного забезпечення населення та розробці заходів профілактики надається важливе значення в зв'язку з поширеністю патології, викликаной дефіцитом йоду та впливом його на інтелектуальний розвиток. В останні десятиріччя Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) розроблені відповідні індикатори та критерії для оцінки йодної забезпеченості [1], що дозволяють в подальшому планувати профілактичні заходи і контролювати їх ефективність. Найголовішими з них є медіана йодурії, частота випадків зоба у дітей, медіана тиреоглобуліну та рівень ТТГ у новонароджених. Згідно з цими критеріями частота випадків зоба у дітей від 5 до 20 % свідчить про слабкий йодний дефіцит, 20-30 % – помірний і більше 30 % – тяжкий. Відповідно до ступеня йододефіциту медіана йодурії повинна дорівнювати 50-99 мкг/л, 20-49,9 мкг/л та менше 20 мкг/л. За цими критеріями щорічно в різних країнах світу виконуються сотні наукових досліджень. Саме на підставі публікацій ВООЗ у 2004 році був надрукований огляд йодної забезпеченості різних регіонів Земної кулі, в якому, поряд із загальною картиною йодного статусу, відзначається недостатня вивченість даного питання для значних територій багатьох країн [2]. Особлива увага в цьому огляді надається впливу ядерної радіації на

виникнення патології за умов йодного дефіциту. З цього погляду з'ясування ситуації йодного забезпечення в північному регіоні України, забрудненому внаслідок Чорнобильської аварії, набуває важливого значення.

Аргіогі відомо, що визначальними чинниками йодної недостатності місцевості є: 1) віддаленість від океанічного узбережжя, 2) висота над рівнем світового океану, 3) ступінь підзолистості ґрунту. Фактично перший та третій моменти стосуються північного регіону України і дають можливість передбачати наявність йододефіциту на цих територіях. Дійсно, геологічні дослідження П.С.Савченка, проведені у 50-х роках минулого століття, підтвердили недостатність йоду в ґрунтових водах цих територій [3]. Вміст йоду в ґрунтових водах – це показник, що може впливати на надходження йоду в продукти, що вирощуються на відповідних територіях і є похідним, не прямим чинником, що може свідчити про надходження йоду в організм. Про відносний характер цих даних свідчить те, що концентрація йоду в ґрунтових водах становить від 3 до 10 мкг/л і для того, щоб отримати необхідну добову кількість йоду з водою необхідно було б людині випивати від 15 до 50 л води щоденно.

Спроба визначити надходження йоду в організм на територіях, що були забруднені радіацією після Чорнобильської аварії, була здійснена японськими вченими за підтримки фонду Сасакава майже одночасно з нами [4]. Це були дуже важливі дослідження, але, на жаль, обмежені тільки 4 населеними пунктами; в них не дотримувались критеріїв ВООЗ та не враховували рівень йодної профілактики. Тому в 1997 році, за підтримки ВООЗ, був розроблений протокол епідеміологічних досліджень на 1997-2000 роки в регіонах, що забруднені радіацією після Чорнобильської аварії. Одночасно подібні дослідження, за підтримки ВООЗ, проводились на забруднених після аварії територіях Білорусі та Росії [5,6].

Медичні обстеження здійснювали за підтримки ВООЗ. Був розроблений протокол епідеміологічних досліджень, який включав пальпаторне та ультразвукове (УЗ) обстеження щитоподібної залози, антропометрію та зважування обстежених, опитування про споживання йодованих препаратів і продуктів, дослідження йодурії та аналіз даних йодного забезпечення у дітей і підлітків різних вікових груп від 7 до 18 років. Епідеміологічні дослідження йодного статусу охоплювали широке коло населених пунктів Київської, Житомирської, Чернігівської та Рівненської областей. Загалом були обстежені діти 20 населених пунктів з цих областей (табл.1).

Кількість обстежених становила біля 10,5 тис. дітей та підлітків. Обстеження здійснювали експедиційними бригадами за участю епідеміологів, педіатрів-ендокринологів, лікарів ультразвукової та лабораторної діагностики. Стан щитоподібної залози визначали відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації захворювань Всесвітньої організації охорони здоров'я [7]. Розміри залози оцінювали відповідно до рекомендацій J.Brunn et al. [8]. Вміст йоду в сечі визначали реакцією Sandell-Kolthoff [9] за методом J.T.Dunn et al. [10]. Дані опитування записували в спеціальну анкету. Всі результати обстежень вносили в комп'ютерну базу даних та за допомогою програми S-Plus 2000 professional обчислювали статистичні результати. Лабораторні дослідження та обробка результатів виконувалися у лабораторії епідеміології ендокринних захворювань Інституту.

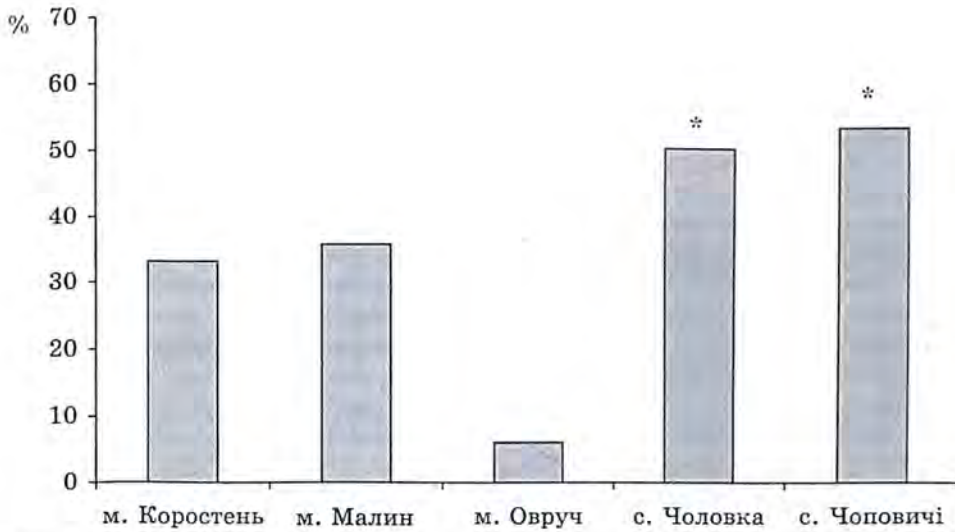
У кожному населеному пункті методом випадкових чисел вибирали одну із шкіл і всі діти школи проходили обстеження за відповідним єдиним протоколом та здавали сечу, яку збирали в спеціально виділеному приміщенні в межах школи і доставляли в контейнерах у лабораторію для аналізу. Звіти про результати досліджень передавали у ВООЗ. В обговорення результатів включені також дані обстежень дітей та жінок, що виконані за національним дослідженням у 2002 році, а також деякі результати досліджень 2005 року. Отримані дані висвітлені у відповідних публікаціях [11-14].

Таблиця 1. Перелік обстежених на йододефіцит населених пунктів північного регіону України та кількість обстежених

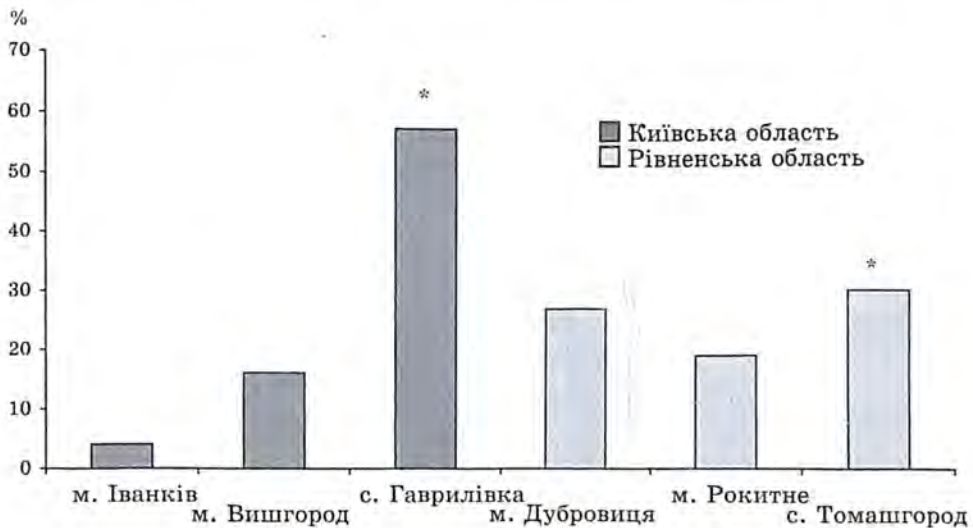
Область	Населений пункт	Хлопці	Дівчата	Всього
Житомирська	Коростень	313	341	654
	Малин	423	417	840
	Овруч	511	537	1048
	Олевськ	197	217	414
	Чоловка	288	395	683
	Чоповичі	324	338	662
Київська	Київ	128	139	267
	Вишгород	318	318	636
	Гаврилівка	385	357	742
	Олива	44	55	99
	Розважів	81	82	163
	Іванків	333	360	693
Рівненська	Дубровиця	97	133	230
	Рокитне	351	397	748
	Томашгород	327	321	648
Чернігівська	Чернігів	244	235	479
	Козелець	24	40	64
	Любеч	118	160	278
	Мих.-Коцюбинське	273	259	532
	Ріпки	241	252	493

В загальному плані дослідження 1997-2000 років показали, що навіть при огляді школярів в окремих випадках спостерігався видимий зоб, тобто зоб 2-го ступеня. При пальпації зоб виявлено у дітей різних населених пунктів у великій кількості випадків, від 12-30 % у обстежених школярів в містах та до 26-77 % – в сільській місцевості. Переважно це були початкові форми зоба 1-го ступеня. Однак починаючи з 11-12 років, у дітей з'являються поодинокі випадки зоба 2-го ступеня. В с. Поповичі, м. Коростені, м. Малині до 6-10 % підлітків 17-18 років мали зоб 2-го ступеня. Паралельно проводили ехографічне обстеження щитоподібної залози дітей. Незважаючи на значні розбіжності в результатах пальпаторного та ультразвукового обстеження, УЗ дослідження також показали високу частоту випадків зоба у дітей населених пунктів Київської, Житомирської, Чернігівської і Рівненської областей. Зокрема, у м. Коростені частота випадків зоба становила 32 %, м. Малині – 36 %, м. Овручі – 6 %, в с. Чоловці і с. Чоповичах – 50 і 54 % (мал.1). Як видно, в сільській місцевості частота випадків зоба була вищою, ніж у містах. Подібна картина переважання поширеності зоба в сільській місцевості над міською спостерігалась і в інших досліджених областях (мал.2). За показниками частоти випадків зоба населені пункти Київ, Вишгород, Іванків, Чернігів, Овруч вищевказаних областей відносились до територій слабкого, м. Козелець – середнього, інші населені пункти – до важкого ступеня йододефіциту.

Дані про дослідження медіани йодурії дещо відрізнялися від критерію частоти випадків зоба як показника ступеня йододефіциту. У всіх містах, за винятком м. Малина, м. Овруча Житомирської області і м. Рокитного Рівненської області, зареєстровано слабкий ступінь йодного дефіциту. В усіх сільських населених пунктах і трьох містах, що позначені вище як виняток, зафіксовано середній ступінь йодного дефіциту. Найнижчий рівень йодного забезпечення спостерігався в с. Михайло-Коцюбинському, де він дорівнював 25,2 мкг/л, тобто наближався до показників тяжкої йодної недостатності. Аналіз даних карт опи-



Мал. 1. Частота випадків зоба у дітей Житомирської області за даними УЗД (%).
* $P < 0,05$ у порівнянні з показником в містах.



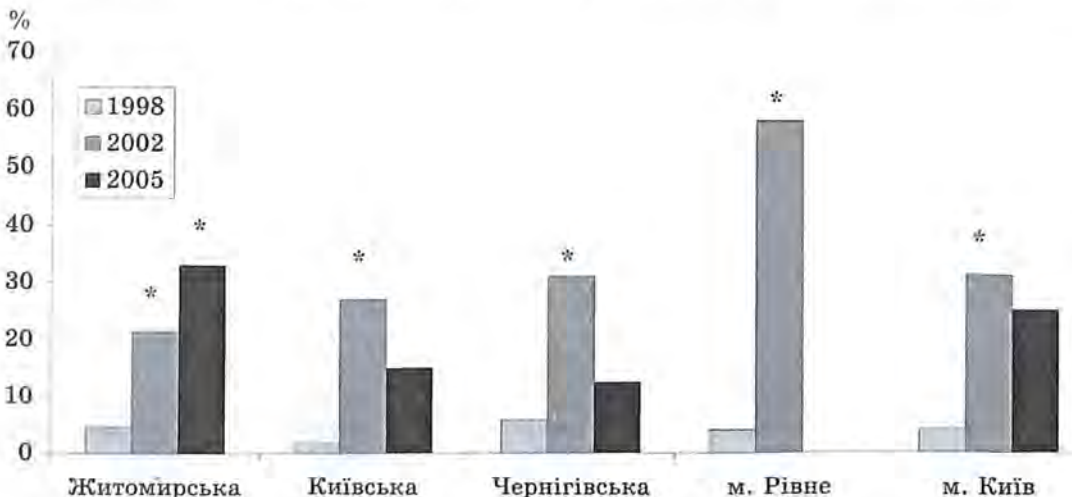
Мал. 2. Частота випадків зоба в Київській і Рівненській областях за даними УЗД (%).
* $P < 0,05$ у порівнянні з показником в містах.

тування населення на цих територіях засвідчив практично відсутність йодної профілактики на момент дослідження. На постійне споживання йодованої солі у різних населених пунктах вказували від 0 до 6 % опитаних. Споживання мінеральних добавок та вітамінів зі вмістом йоду не перевищувало 1-2 %. Таким чином, за показниками ВООЗ ми вперше констатували наявність слабого, середнього і важкого ступеня йодної недостатності на території північного регіону України та відсутність заходів йодної профілактики. Ймовірно, такий стан йодного забезпечення спостерігався на вказаних територіях і на момент Чорнобильської аварії, що могло відіграти негативну роль у виникненні тиреоїдної патології внаслідок більш посиленого поглинання радіоактивного йоду залозою, про що наголошують і інші дослідники [4, 5]. Це питання є предметом спеціальних досліджень Українсько-Американсько-Білоруського проекту.

Дослідження, виконані нами на інших територіях України, також засвідчили наявність йодного дефіциту та відсутність йодної профілактики. Тому, на нашу пропозицію, були підготовлені і видані Накази Головного Державного санітарного лікаря МОЗ України № 58 від 24 травня 2001 року «Про запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності у населення України» та № 67 від 25 жовтня цього ж року «Про додаткові заходи щодо подолання йодної недостатності у населення України», а 26 вересня 2002 року вийшла Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002-2005 роки». Важливим пунктом цієї програми було визначено необхідність проведення моніторингу йодної забезпеченості у всіх областях України.

На початку виконання цієї програми були проведені національні дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів, серед них – споживання йоду та показники йодурії. Методом рівномірного розподілу на всій території України відібрано 30 кластерів, у кожний з них увійшли за цим же методом 30 жінок дітородного віку та 30 дітей віком від 6 до 36 міс [13]. Частина кластерів припала на вищезазначені області, тому є можливість зіставити ситуацію з йодною забезпеченістю через 4 роки після вперше описаних результатів. Споживання йодованої солі населенням цих областей збільшилось у 5-4 разів і становило 21 % в Житомирській, 27 % – в Київській областях, майже 30 % – у містах Чернігові та Києві, і до 58 % – в м. Рівному (мал. 3). Зіставлення результатів дослідження йодурії у 2002-2003 роках з попереднім періодом показало поліпшення йодного забезпечення на 20-40 %. У містах Києві та Рівному за показниками йодурії (120-130 мкг/л) йодне забезпечення досягло необхідних оптимальних величин.

Проблема йодного дефіциту не може бути вирішена короточасним призначенням тих чи інших препаратів, що містять йод, йодна профілактика повинна бути обов'язковою і постійною. Саме порушення цього правила спостерігалось через 2 роки, коли споживання йодованої солі у Київській і Чернігівській областях, та місті Києві знизилось відповідно до 15, 12,5 і 25 %. В той же час відбувалося збільшення споживання продуктів, що містять йод. Це давало можливість підтримувати йодне забезпечення в м. Києві на оптимальному рівні (медіана йодурії у жінок сягала 100 мкг/л), а в Чернігівській, Житомирській та

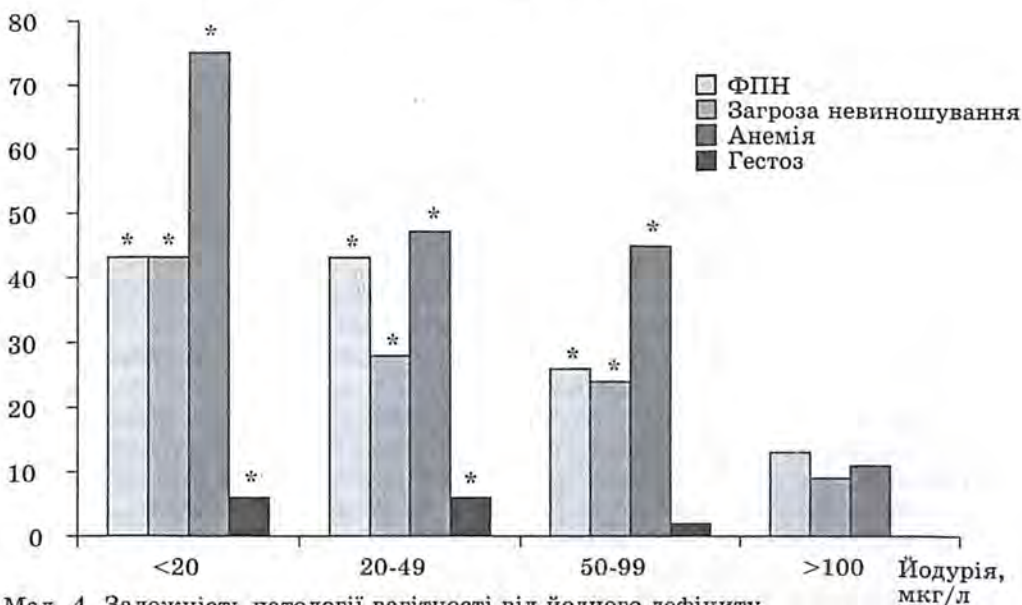


Мал. 3. Динаміка споживання йодованої солі населенням у північному регіоні України у 1998-2005 роках (%).

* $P < 0,05$ у порівнянні з показниками за попередні роки.

Київській областях – на рівні слабкого йодного дефіциту (медіана біля 70 мкг/л). Слід мати на увазі, що для кожної області це досить середні цифри, і як було показано на початку дослідження, у окремих районах можуть бути суттєві відмінності.

На особливий розгляд заслуговує питання про зменшення об'ємів щитоподібної залози після проведення йодної профілактики. Певний позитивний результат в цьому плані вже зареєстровано. Але з даних літератури відомо, що для досягнення ефективної дії йодної профілактики на щитоподібну залозу необхідне впровадження постійного вживання препаратів, що містять йод, або йодованої солі усім населенням протягом тривалого часу, декількох років. На жаль, цього в Україні немає. Тому відповідність об'ємів щитоподібної залози міжнародним стандартам може бути розглянута пізніше. В цілому ж населення України і на сьогодні зазнає йодної недостатності, від якої страждають не тільки діти, але й, як було показано співробітницею лабораторії Л.А.Ткачук, патологія розвивається у вагітних жінок [15]. Ця патологія може бути представлена у вигляді анемії, фетоплацентарної недостатності, загрози невиношування вагітності, гестозів. Причому, ця патологія властива не тільки тяжкому йодному дефіциту, але й зустрічається більше ніж у 20 % вагітних при легкому ступені йододефіциту (мал. 4).



Мал. 4. Залежність патології вагітності від йодного дефіциту.

* $P < 0,05$ у порівнянні з відповідними даними при оптимальному йодному забезпеченні (> 100 мкг/л).

Виходячи з важливості проблеми, депутатами Верховної Ради України був підготовлений законопроект «Про запобігання йодозалежним захворюванням в Україні шляхом масової йодної профілактики за допомогою йодованої солі». Проект закону був обговорений із спеціалістами і, на нашу думку, тільки запровадження закону надасть можливість стабільно ліквідувати йодну недостатність в Україні та зменшити наслідки Чорнобильської аварії.

На сьогодні, займаючись питаннями йодної профілактики, відзначаючи її ефективність, значення для здоров'я населення і велику соціальну вагу, не можна не враховувати велику відмінність йодного забезпечення в різних населених пунктах, в тому числі і в північному регіоні. Показовими в цьому відношенні є дослідження до 2000 року, коли профілактику майже не проводили. З цих позицій у населених пунктах із слабким йодним дефіцитом вживання солі

з прийнятим йодуванням 40 мг/кг харчової солі може викликати у жителів йодурію більше 200 мкг/л, тобто, мати певний ризик у відношенні виникнення йодоіндукованого тиреотоксикозу. Дані щодо різних рівнів споживання йоду і можливих наслідків наведені в табл. 2 [16]. З урахуванням таких даних з нашої рекомендації гігієністами України було прийнято рішення про зміну стандартів йодування солі до 25 мг на кг солі. Саме такі стандарти використовуються в більшості європейських країн і надають можливість забезпечити організм достатньою кількістю йоду.

Таблиця 2. Критерії оцінки отримання людиною кількості йоду за результатами його медіанного значення в сечі дітей шкільного віку

Медіанне значення рівня йоду в сечі (мкг/л)	Споживання йоду	Постачання йоду
< 20	Недостатнє	Гострий йододефіцит
20-49	Недостатнє	Середній йододефіцит
50-90	Недостатнє	Легкий йододефіцит
100-199	Достатнє	Оптимальне
200-299	Більш ніж достатнє	Ризик гіпертиреозу, викликаного йодом, через 5-10 років після введення йодованої солі в сприятливих групах
>300	Надмірне	Ризик виникнення несприятливих для здоров'я наслідків (викликаний йодом гіпертиреоз, автоімунні захворювання щитоподібної залози)

Йодна профілактика за допомогою йодованої солі за цими стандартами покриє дефіцит йоду і за розрахунками не перевищить оптимальних критеріїв. Але в Україні знаходять паралельне застосування інші йодовмісні сполуки (антиструмін, йодид калію, полівітаміни з добавкою йоду, мінеральні комплекси, що містять йод, таблетки з йодованими водоростями, харчові продукти з добавкою йоду, кубики «Маггі», йодована вода, йодований чай тощо), тому ми вважаємо, що для контролю йодної профілактики повинна бути налагоджена система моніторингу, що включала б, перш за все, контроль за надходженням йоду в організм за показниками йодурії, а по-друге, контроль за вмістом йоду в солі [17] та в йодовмісних препаратах. Мабуть, застосування останніх за умов масової йодної профілактики використанням харчової йодованої солі може бути можливим тільки для груп населення з підвищеною потребою в йоді (вагітні жінки та жінки, що годують немовлят груддю).

Таким чином, впровадження йодної профілактики дозволить усунути не тільки ряд проявів тиреоїдної патології, але й значно покращити здоров'я населення. Застосування системи моніторингу дозволить підвищити ефективність йодної профілактики та уникнути негативних її наслідків.

Висновки

1. Аналіз йодного статусу на територіях, забруднених радіацією після Чорнобильської аварії, протягом останніх 9 років показав позитивну динаміку йодної забезпеченості населення і необхідність подальшого вирішення питання йодної профілактики.

2. У 1997- 2000 роках серед обстежених дітей і підлітків різних вікових категорій на територіях, що мають радіоактивне забруднення після Черно-

бильської аварії, зареєстровано високу частоту випадків зоба: від 12 % до 77 % згідно пальпації та від 6 % до 54 % – за даними ультразвукового дослідження. Переважно це початкові форми зоба. В сільській місцевості частота випадків зоба дещо вища, ніж у містах.

3. Дані про дослідження медіани йодурії дещо відрізняються від критерію частоти випадків зоба як показника ступеня йододефіциту. Екскреція йоду з сечею у обстежених дітей і підлітків є зниженою. За показниками ВООЗ зареєстровані рівні медіани йодурії, що відповідають тяжкому, середньому і слабкому ступеню йодної недостатності та відсутність заходів йодної профілактики.

4. Дослідження йодурії у 2002 -2003 роках показало поліпшення йодного забезпечення на 20-40 %. Відбулося збільшення споживання продуктів із вмістом йоду, що дало можливість підтримувати йодне забезпечення в м. Києві та Київській області майже на оптимальному рівні – медіана йодурії сягала 100 мкг/л.

5. Аналіз йодної забезпеченості у 2005 році показав, що споживання йодованої солі у Київській, Чернігівській областях та м. Києві знизилося відповідно до 15, 12,5 та 25 %. В той же час відбувалося збільшення споживання продуктів із вмістом йоду, що дало можливість підтримувати йодне забезпечення в м. Києві на оптимальному рівні (медіана йодурії дорівнювала майже 100 мкг/л), а в Київській, Чернігівській і Житомирській областях вона була на рівні слабого йодного дефіциту (медіана йодурії біля 70 мкг/л). Певний позитивний результат зареєстровано відносно зменшення об'ємів щитоподібної залози.

6. Враховуючи велику відмінність йодного забезпечення в різних населених пунктах, рекомендовано прийняти рішення про зміну стандартів йодування солі з 40 мг до 25 мг на кг солі, що відповідає нормам багатьох європейських країн та запровадити в Україні закон про загальну масову йодну профілактику.

7. Впровадження масової йодної профілактики дозволить усунути не тільки ряд проявів тиреоїдної патології, але й значно покращити здоров'я населення. Застосування системи моніторингу дозволить підвищити ефективність йодної профілактики та уникнути негативних її наслідків.

Література

1. WHO, UNISEF, ICCIDD. 1993. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programme. WHO/NUT 93.1. 33 p.
2. WHO, Global Database on Iodine Deficiency «Iodine status worldwide». Geneva, 2004. 48 p.
3. Савченко П.С. Содержание йода в грунтовых водах Центрального Полесья // Зобная болезнь (сб. кратких научных работ, т. 2). К.: Госуд. мед. изд-во УССР, 1959, 289-290.
4. Ashizava K., Shibata Y., Yamashita S. et al. Prevalence of goiter and urinary iodine excretion levels in children around Chernobyl // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82, 3430-3433.
5. Arinchin A., Gembicki M., Moshik K. et al. Goiter prevalence and urinary iodine excretion in Belarus children born after the Chernobyl accident // IDD Newsletter. 2000, 16, 7-9.
6. Shakhtarin V.V., Tsyb A.F., Stepanenko V.F. et al. Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident // Intern. J. Epidemiol. 2003, 32, 584-591.
7. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency // Eur. J. Endocrinol. 1997, 136, 180-187.
8. Brunn J., Blocjk U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels real-time-sonographie // DMW. 1981, 106, 1338-1340.
9. Sandell E.B., Kolthoff I.M. Micro determination of iodine by a catalytic method // Microchemica Acta. 1937, 1, 9-25.

10. Dunn J.T., Grutchfield H.E., Gutekunst R., Dunn A.D. Methods for measuring iodine in urine // International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Netherlands, 1993. 71 p.
11. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Бертолліні Р. Йодне забезпечення та ендемія зоба у дітей північного регіону України // Журн. Акад. Мед. Наук. 2003, 9, № 1, 52-61.
12. Тронько Н.Д., Кравченко В.И. Проблемы йоддефицита и некоторые итоги выполнения Государственной программы ликвидации йоддефицитных заболеваний в Украине // «Социально-медицинские аспекты здоровья и среды обитания населения, проживающего в йоддефицитных регионах России и стран СНГ»: Матер. междунауч. конф. Тверь, Россия, 23-24 окт. 2003, 73-77.
13. Кравченко В.І., Каракашян А.Н., Луб'янова І.П., Калачева І.П. Звіт про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів. Україна, Юнісеф, 2004. 70 с.
14. Кравченко В.І., Ткачук Л.А., Турчин В.І. та ін. Споживання йодованих продуктів і стан йодної забезпеченості населення України // Доповіді НАН України. 2005, № 10, 188-194.
15. Ткачук Л.А. Вплив йодного забезпечення на формування патології щитовидної залози та частоту ускладнень вагітності у жінок Київської області // Лабор. діагностика. 2004, № 2, 23-28.
16. WHO, UNISEF, ICCIDD Assesment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their eliminations. Geneva: WHO\ NUT - 2001. 107 p.
17. Тронько М.Д., Лапушенко О.В., Кравченко В.І. та ін. Йододефіцит та моніторинг програм йодної профілактики: Метод. рекомендації. К., 2003. 34 с.

Динамика йодного статуса в северных областях Украины, которые были загрязнены вследствие Чернобыльской аварии

В.И.Кравченко, Н.И. Миронюк, В.И.Турчин, И.А.Лузанчук, Л.А.Ткачук
Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Проанализирована динамика йодного статуса в северных областях Украины, которые загрязнены радиацией вследствие Чернобыльской аварии, за последние 9 лет. Степень йодного дефицита определяли по критериям ВОЗ. Щитовидную железу исследовали с помощью пальпаторного и ультразвукового методов, определяли частоту случаев зоба, измеряли экскрецию йода с мочой, путем опроса изучали частоту употребления йодированных продуктов и препаратов. В период 1997-2000 гг. обследовано около 10,5 тыс детей и подростков. Результаты исследований этого периода показали, что частота случаев зоба составляла согласно пальпации – 12-77 %, согласно ультразвуковому исследованию – 6-54 %. Экскреция йода с мочой у обследованных была сниженной и отвечала тяжелой, средней и слабой степеням йодной недостаточности. Анализ результатов национальных исследований 2002-2003 гг. показал улучшение йодного обеспечения. Были обследованы 30 кластеров по всей Украине, в каждый из которых входили 30 женщин детородного возраста и 30 детей в возрасте от 6 до 36 мес. Употребление йодированной соли населением в северных областях увеличилось в 5-14 раз и составляло: в Житомирской области – 21 %, в Киевской – 27 %, в Черниговской области и г. Киеве – почти 30 %, и 58 % – в г. Ривне. В городе Киеве и Киевской области медиана йодурии достигала оптимального уровня. Исследования 2005 года показали, что уровень йодной обеспеченности в г. Киеве, согласно медианы йодурии, составляет 100 мкг/л, в Черниговской, Киевской и Житомирской областях – около 70 мкг/л. Употребление йодированной соли снизилось до 15, 12,5, 25 %, соответственно, в Киевской, Черниговской областях и городе Киеве. Северный регион Украины и на сегодня принадлежит к местности со средней и легкой степенью йодного дефицита, что требует проведения массовой йодной профилактики и применения системы мониторинга ее эффективности.

Ключевые слова: йодный дефицит, дети, подростки, щитовидная железа, экскреция йода с мочой.

The dynamics of iodine status in northern oblasts of Ukraine contaminated as a result of the Chernobyl accident

V.I. Kravchenko, N.I. Myroniuk, V.I. Turchyn, I.A. Luzanchuk, L.A. Tkachuk
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The dynamics of iodine status in northern oblasts of Ukraine affected by the Chernobyl accident was analyzed using 9-year data. The stage of iodine deficiency was established with the World Health Organization criteria. The thyroid gland was examined with the help of ultrasonic and palpation methods, the incidence of goiter was established, the urinary iodine extraction was measured, and consumption of iodinated food and drugs was determined by surveys. During 1997–2000 about 10500 children and adolescents were examined. The results obtained showed that the incidence of goiter as shown by palpation made 12-77 % and 6-54 % when studied ultrasonically. Urinary iodine excretion in those surveyed was decreased and corresponded to grave, average and mild levels of iodine deficiency. The analysis of the results of national-level studies in 2002-2003 showed an improvement in iodine supply. Thirty clusters were examined all over Ukraine, each included 30 women of childbearing age and 30 children aged 6-36 months. The consumption of iodinated salt by the population of northern oblasts has increased by 5-14 times and approximated 21 % in Zhytomyr oblast, 27 % in Kyiv oblast, 30 % in Chernigiv oblast and the city of Kyiv, 58 % in the city of Rivne. In the city of Kyiv and Kyiv oblast median of ioduria reached an optimal level. The 2005 studies showed that according to the median of ioduria the level of iodine supply in the city of Kyiv made about 100 mkg/l, in Chernigiv, Kyiv and Zhytomyr oblasts – approximately 70 mkg/l. The consumption of iodinated salt in Kyiv and Chernigiv oblasts and the city of Kyiv decreased to 15 %, 12.5 % and 25 %, respectively. The northern region of Ukraine is still the area with average and mild iodine deficiency level, and this requires mass iodine prophylaxis and monitoring its effectiveness.

Key words: iodine deficiency, children, adolescents, thyroid gland, urinary iodine excretion.

ПОШИРЕНІСТЬ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ЙОДОДЕФІЦИТНИХ РАЙОНАХ ЗАХІДНОЇ УКРАЇНИ

В.І.Паньків

Буковинський державний медичний університет, 58000 Чернівці, Україна

Впродовж останнього десятиліття захворювання щитоподібної залози, випередивши цукровий діабет, стали найпоширенішою ендокринною патологією як у дітей, так і у дорослих. Увага дослідників до тиреоїдної патології пояснюється її значним розповсюдженням, а також значенням гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) для формування центральної нервової системи, інтелектуальних здібностей, фізіологічного перебігу багатьох метаболічних процесів, нормального росту і розвитку дітей. Висока частота захворювань ЩЗ залежить від багатьох причин, серед яких найвагомішими вважають припинення централізованої йодної профілактики, техногенне забруднення довкілля, негативні зміни структури харчування значної частини населення за нових соціально-економічних умов [1].

Мета дослідження – вивчити поширеність основних захворювань щитоподібної залози в різних регіонах Українських Карпат.

Матеріали і методи

Ми вивчали структуру тиреоїдної патології у гірській частині Коломийського району Івано-Франківської області, який належить до місцевості з помірним ступенем тяжкості йодного дефіциту. З цією метою проведено обстеження всієї популяції у віці до 14 років, а також усіх вікових груп дорослого населення сіл Марківка та Рунгури.

Дослідженням було охоплено 1245 осіб (78,5 % від усієї популяції, чоловіків – 574, жінок – 671) вказаних населених пунктів. Віковий склад обстежених і розподіл за статтю: до 14 років – 428 (210 чоловічої статі і 218 жіночої статі), від 15 до 35 років – 315 (139 і 176), від 36 до 55 років – 289 (135 і 154), від 56 до 75 років – 178 (76 і 102) та віком понад 75 років – 35 (14 і 21) осіб, відповідно.

Для оцінки ступеня вираженості йододефіцитних захворювань були використані такі методи:

1. Антропометричні (ріст, маса тіла).
2. Пальпаторне обстеження ЩЗ з оцінкою розмірів за класифікацією ВООЗ.
3. Ультразвукове обстеження ЩЗ з визначенням об'єму обох часток проводилось за допомогою апарата ультразвукового дослідження «AU BIOMEDIKA» з датчиком 7,5 МГц. Об'єм кожної частки розраховували за формулою J.Vrunn et al. [2]: об'єм = (довжина × ширина × товщина) × 0,479; де 0,479 – коефіцієнт поправки на еліпсоїдність.

В якості нормативних (50 і 97 перцентиль) були взяті показники об'ємів ЩЗ у дітей і у дорослих, що проживають за умов адекватного забезпечення йодом. Якщо об'єм ЩЗ перевищував значення 97 перцентилі, то це розцінювалося як її збільшення.

4. Концентрацію йоду визначали у разових порціях сечі реакцією Sandell-Kolthoff [3] за методом J.T.Dunn et al. [4] у лабораторії епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України.

5. Визначення вмісту у крові ТТГ, Т₄, Т₃ методом імуноферментного аналізу здійснювалося в імунологічній лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з використанням наборів «Novum diagnostics, inc Diagnostic Automation», імуноферментне визначення антитіл до тиреоглобуліну та мікросомальної фракції у сироватці крові – наборами БАТ (Біоаналітичні технології, м.Харків).

Статистична обробка отриманих результатів виконувалася на персональному комп'ютері IBM з допомогою статистичної програми Excel, застосовуючи також непараметричні методи порівняння (критерій Манна-Уїтні) і рангової кореляції, оскільки розподіл показників об'єму ЩЗ і концентрації йоду в сечі відрізняється від нормального і носить асиметричний характер. Вірогідність відмінностей ознак встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Дифузний нетоксичний зоб було діагностовано шляхом пальпації та УЗД у 63,3 % дітей до 14 років і у 31,3 % дорослих (табл.), причому у дорослих найбільша поширеність його була у віковій групі 15-35 років з поступовим спадом в подальших вікових періодах. Частота зоба була дещо вищою у жінок (41,4 %), ніж у чоловіків (37,1 %). Поширеність дифузного зоба була принаймні у 2-3 рази вищою, ніж серед оглянутих осіб відповідного віку в регіонах з достатнім забезпеченням йодом.

Частота нетоксичного вузлового зоба становила 1,6 % у дітей до 14 років з подальшим зростанням більш ніж у 2 рази в осіб молодого і зрілого віку та деяким зменшенням в осіб похилого віку. Частота вузлового зоба корелювала із статтю (вищі показники спостерігалися у жінок).

Однак ми не можемо пояснити одержані нами показники високої частоти зоба серед дорослого населення лише з позицій помірної йодної недостатності. У людей похилого віку зоб може бути наслідком тривалої тяжчої йодної недостатності у минулому. У той же час помірна нестача йоду здатна спричинити збільшення розмірів ЩЗ серед молодого населення. Саме у цій віковій групі доцільним вважаємо здійснення УЗД ЩЗ з метою виявлення зобів невеликих розмірів.

Таблиця. Поширеність патології щитоподібної залози серед обстеженої популяції

Показник	Вік обстежених (роки)				
	1-14	15-35	36-55	56-75	>75
Число обстежених	428	315	289	178	35
Дифузний нетоксичний зоб, n	271	116	91	43	6
%	63,3	36,8	31,5	24,2	17,1
Вузловий нетоксичний зоб, n	5	11	7	1	—
%	1,6	3,8	3,9	2,9	—
Дифузний токсичний зоб, n	—	3	7	5	—
%	—	0,9	2,4	2,8	—
Явний гіпотиреоз, n	—	—	1	2	1
%	—	—	0,3	1,1	2,9

Якщо показники частоти нетоксичного вузлового зоба серед населення регіонів з нормальним йодним забезпеченням, за даними літератури, незначні, то серед обстежених нами осіб встановлено велику кількість випадків вузлового зоба. Зростання частоти вузлового зоба з віком підкреслює важливість нестачі йоду в біосфері для переходу дифузних форм зоба до вузлових. Слід зазначити, що в осіб віком понад 75 років частота дифузного і вузлового зобів зменшувалася.

Взаємовідношення між йодною недостатністю і раком щитоподібної залози і далі залишається предметом дискусії. За даними літератури, злоякісні ураження виявлено у 2,9 % хворих з вузловими зобами, що проживали в йододефіцитних регіонах, і у 5,5 % таких хворих, що проживали в регіонах з нормальним вмістом йоду [5, 6]. Вузлові форми зоба трапляються у 2,5 рази частіше на територіях з нестачею йоду [7], і там же спостерігається вища частота агресивніших гістотипів (фолікулярного і анапластичного) раку ЩЗ [8]. У 245 госпіталізованих хворих встановлено вірогідний взаємозв'язок між раком ЩЗ і проживанням в ендемічній щодо зоба місцевості, без істотної різниці між фолікулярним і папілярним гістотипами [9]. В інших дослідженнях, проведених до і після йодної профілактики, не встановлено різниці між частотою папілярних і фолікулярних карцином, лише співвідношення між ними зросло від 1,7:1 до 3,1:1 [10]. Одержані результати засвідчують, що йодна недостатність

не вважається головною причиною раку ЩЗ, але суттєво впливає на гістотип раку. Нашими дослідженнями в одного хворого запідозрено папілярну карциному ЩЗ, що підтвердило подальше хірургічне втручання. Загалом поширеність тиреоїдної карциноми в обстеженій нами популяції становила 80,3 на 100000 населення, що відповідає даним літератури [11] для ендемічних областей.

Поширеність дифузного токсичного зоба не відрізнялася від показників у неендемічних регіонах. Зокрема, 9 випадків було віднесено до цієї категорії з піком захворюваності у 20-40-річній віковій групі, що притаманне даній патології. У цих хворих встановлено дифузний зоб, високі рівні антитіл до мікросомального антигену і тиреоїдну гіпоехогенність (за даними УЗД), що характерно для гіпертрофічної форми АІТ. У віковій групі від 56 до 75 років частота гіпертиреозу становила 2,8 %. Жодного випадку дифузного токсичного зоба не виявлено серед дітей (1-14 років) і у хворих віком понад 75 років. Лише в одного хворого (чоловік 49 років) у вивченій популяції діагностовано токсичну аденому.

Питання впливу автоімунних процесів у ЩЗ на розвиток ендемічного зоба також залишається дискусійним. Клінічні та експериментальні дані засвідчують ріст поширеності тиреоїдних автоантитіл чи лімфоцитарної інфільтрації в осіб, що проживають в ендемічних областях [12]. Однак більшість авторів стверджують той факт, що автоімунні процеси в ЩЗ не відіграють головної ролі у патогенезі ендемічного зоба [13]. Крім того, недавно спростовано гіпотезу, що тиреоїдні автоантитіла можуть вибірково стимулювати ріст клітин ЩЗ і таким чином чинити зобогенний ефект в йододефіцитних областях [14].

Загальна поширеність АІТ становила 5,2 % у жінок і 1,4 % – у чоловіків. Одержані результати підтверджують дані літератури [15], в яких показано збільшення частоти антитіл до ЩЗ в ендемічних щодо зоба областях порівняно з аналогічними показниками в регіонах з нормальним йодним забезпеченням.

Висновок

Одержані нами результати стверджують, що йодна недостатність і надалі залишається головною проблемою охорони здоров'я населення. Тому виникає необхідність організації періодичних масових обстежень населення, особливо дитячого, на наявність зоба та порушень функцій центральної нервової системи з використанням загальнозживаних критеріїв, а також відродження системи йодної профілактики.

Література

1. Богин Ю.Н., Дедов В.И., Слесарев В.Г. и др. Функция щитовидной железы в процессе оздоровительных мероприятий у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Вестник новых медицинских технологий. 2000, № 1, 72-73.
2. Brunn J., Blocjik U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels real-time-sonographie // DMW. 1981, 106, 1338-1340.
3. Sandell E.B., Kolthoff I.M. Micro determination of iodine by a catalytic method // Microchemica Acta. 1937, 1, 9-25.
4. Dunn J.T., Grutchield H.E., Gutekunst R., Dunn A.D. Methods for measuring iodine in urine // International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Netherlands, 1993. 71 p.
5. Болкотруб Л.П., Караваев Н.Р., Зинченко Н.С., Ягудина А.Т. Гигиенические аспекты профилактики йододефицитных состояний // Гигиена и санитария. 2000, № 3, 28-31.
6. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология. М.: Медицина, 1993. 208 с.
7. Олійник В.А. Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) // Журнал практичного лікаря. 2001, № 2, 5-7.

8. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. 200 с.
9. Bacher-Stier C., Riccabona G., Totsch M. et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid carcinoma after iodine prophylaxis in an endemic goiter county // *Thyroid*. 1997, 7, 733-741.
10. Belfiore A., La Rosa G.L., Padova G. et al. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from iodine-deficient area // *Cancer*. 1987, 60, 3096-3102.
11. Canaris G.I., Manovitz N.R., Mayor G.M., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch. Intern. Med.* 2000, 160, 526-534.
12. Doufas A.G., Mastorakos G., Chatziioannou S. et al. The predominant form of non-toxic goiter in Greece is now autoimmune thyroiditis // *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 140, 505-511.
13. Lind P., Langsteger W., Molnar M. et al. Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency // *Thyroid*. 1998, 8, 1179-1183.
14. Tronko M.D., Bogdanova T.I., Komissarenko I.V. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics // *Cancer*. 1999, 86, 149-156.
15. Wang C., Crapo L.M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997, 26, 189-218.

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

О.В.Большова

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна*

Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) займає одне з провідних місць в структурі дитячої ендокринної патології. В дитячому та підлітковому віці найбільше значення мають уроджений гіпотиреоз, тиреотоксикоз, аутоімунний тиреоїдит, вузлові форми зоба, а також злоякісні новоутворення щитоподібної залози. В останні роки окремо виділяють групу йододефіцитних захворювань.

Гіпотиреоз – це клінічний синдром (уперше описаний В.Галлом у 1873 р.), зумовлений стійким зниженням рівня тиреоїдних гормонів в організмі. Уроджений гіпотиреоз є одним з найчастіших захворювань ЩЗ у дітей, що зустрічається з частотою один випадок на 3000 новонароджених. Щорічно в Україні фіксується 270-280 нових випадків гіпотиреозу (40-50 з них – післяопераційні). Найчастіше хворіють дівчатка.

В основі уродженого гіпотиреозу – повна чи часткова недостатність тиреоїдних гормонів. Спричинені гіпотиреозом порушення, перш за все, з боку розумового розвитку, є найчастіше незворотними, якщо своєчасно не розпочати лікування.

Уроджений гіпотиреоз, на жаль, є однією з головних причин кретинізму і призводить до незворотних змін у нервовій системі дитини. Успішного розумового розвитку у дітей можна очікувати тільки в разі початку замісної терапії в перші 30 днів після народження.

У 75-90 % усіх випадків уроджений гіпотиреоз пов'язаний з дисгенезією ЩЗ. При цьому найчастіше спостерігаються аплазія, гіпоплазія, дистонія ЩЗ. У 5-10 % випадків первинний гіпотиреоз зумовлений дисгормоногенезом: дефектом рецепторів тиреотропного гормону (ТТГ), дефектом транспорту йодидів, пероксидазної системи чи синтезу тиреоглобуліну. Цей варіант уродженого гіпотиреозу часто носить автосомно-рецесивний характер і супроводжується збільшенням ЩЗ.

Уроджений гіпотиреоз може бути вторинним чи третинним (патологія гіпофіза і/або гіпоталамуса), частота якого становить 1 : 25000 – 1 : 100 000 новонароджених (менш ніж у 3-4 % випадків). Надзвичайно рідкісною формою уродженого гіпотиреозу є синдром периферичної резистентності до тиреоїдних гормонів, при якій рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів знаходяться у межах норми.

Проблема ранньої діагностики уродженого гіпотиреозу, безумовно, залишається актуальною в клінічній практиці лікарів педіатрів та ендокринологів.

Проявами гіпотиреозу у новонароджених є:

- 1) велика маса тіла при народженні (понад 4 кг);
- 2) байдужість до прийому їжі та рідини;
- 3) слабо виражений або відсутній рефлекс смоктання;
- 4) великий язик;
- 5) бліде набрякле обличчя, потовщені краї повік;
- 6) швидка стомлюваність, підвищена потреба у сні;
- 7) в'ялість рухів, сповільнені рефлекси;
- 8) пуповинна грижа (в деяких випадках);
- 9) суха, бліда, холодна на дотик шкіра;
- 10) різні респіраторні симптоми;

- 11) низький грубий голос;
- 12) закрепи;
- 13) зтяжна жовтяниця;
- 14) пізні відпадання пуповини.

Здебільшого неліковані пацієнти з пізньодіагностованим уродженим гіпотиреозом звертаються до лікаря зі скаргами на відставання в рості. У таких дітей спостерігається значне відставання кісткового віку від паспортного – на 3-5 років і більше. Має місце епіфізарний дисгенез – осифікація починається з великої кількості неправильних фокусів. Кістки черепа щільні, череп відносно великий, закриття тім'ячка відбувається із запізненням. Розвиваються суттєві порушення з боку серцево-судинної системи, системи крові та обміну речовин (анемія, брадикардія, гіперхолестеринемія).

Для скринінгу уродженого гіпотиреозу найпоширенішими стали дослідження рівнів ТТГ і T_4 . З цією метою береться проба крові з п'ятки новонародженого на 4-5-й день життя, у якій визначають рівень ТТГ. Більш раннє взяття крові недопустиме через часті хибно позитивні результати дослідження. У недоношених дітей оптимальним терміном взяття крові на ТТГ є 7-14-та доба життя.

Рівень ТТГ нижчий за 20 мОд/л (мкОд/мл) розцінюється як варіант норми, при рівні ТТГ вищому за цей показник усі зразки крові повинні бути перевірені повторно. Рівень ТТГ вищий за 50 мОд/л дозволяє запідозрити гіпотиреоз, а рівень вищий за 100 мОд/л з високим ступенем вірогідності вказує на наявність захворювання. Якщо при повторному дослідженні пацієнтів з рівнем ТТГ 20-50 мОд/л рівень ТТГ перевищив 20 мОд/л, а рівень загального T_4 виявляється нижчим за 120 нмоль/л, показано призначення L-тироксину. При рівні ТТГ вищому за 50 мОд/л лікування починають одразу ж, не чекаючи на перевірку результатів, і відмінюють, якщо результати не підтверджуються повторним обстеженням. У поліклініці необхідно проводити контрольне дослідження обох показників через 2 тижні та через 1-1,5 місяця після початку терапії, що дає змогу диференціювати істинний уроджений гіпотиреоз від транзиторного гіпотиреозу новонароджених.

Гіпотиреоз став першим ендокринним захворюванням, при якому почали використовувати замісну терапію. Сучасні точно дозовані синтетичні препарати L-тироксину за структурою не відрізняються від людського тироксину та дозволяють легко та ефективно підтримувати еутиреоїдний стан при прийманні всього один раз на добу відповідної дози.

Еутирокс – перший препарат L-тироксину, який був схвалений до використання в Європі і нині є найпоширенішим препаратом L-тироксину у світі. В Україні Еутирокс представлений необхідним спектром дозувань: 25, 50, 75, 100, 125 та 150 мкг у пігулці, що суттєво полегшує проведення замісної терапії гіпотиреозу (табл. 1). У разі, коли наявність уродженого гіпотиреозу в

Таблиця 1. Рекомендована доза Еутироксу

Показання	Доза
Лікування еутиреоїдного зоба	75-200 мкг на добу
Замісна терапія гіпотиреозу у дорослих	
- початкова доза	25-50 мкг на добу
- повна замісна доза	100-200 мкг на добу
Замісна терапія гіпотиреозу у дітей	
- початкова доза	12,5- 50 мкг/м ² поверхні тіла
- повна замісна доза	100-150 мкг/м ² поверхні тіла
Комбінована терапія токсичного зоба (тирозол + еутирокс)	50-100 мкг на добу
Супресивна терапія після комбінованого лікування високодиференційованого раку ЩЗ	150-300 мкг на добу

дитини встановлена, замісне пожиттєве лікування препаратами L-тироксину слід починати якомога раніше, не пізніше 2-4 тижнів після народження. Немовлятам добова доза Еутироксу призначається за 30 хв до першого годування, пігулку розчиняють у воді перед прийомом препарату. Клінічний ефект спостерігається вже на 3-5 добу терапії.

В останні роки велика увага приділяється так званим йододефіцитним захворюванням (ЙДЗ), до яких відносяться дифузний еутиреоїдний зоб, вузловий еутиреоїдний зоб, автономія щитоподібної залози та тиреотоксична аденома, йододефіцитний гіпотиреоз. Згідно з визначенням ВООЗ, йододефіцитні захворювання – це всі стани, що розвиваються в популяції внаслідок йодного дефіциту, і які можуть бути попереджені при нормальному використанні йоду. Найбільш значущі патологічні стани (крім патології щитоподібної залози), які пов'язані з дефіцитом йоду – це зниження інтелектуального потенціалу населення, зниження здібності до навчання у дітей, безпліддя, висока перинатальна смертність, мертвонародження, високий рівень захворюваності серед дітей.

Спектр йододефіцитних захворювань доволі широкий (табл. 2) і залежить від періоду життя людини.

Таблиця 2. Спектр йододефіцитних захворювань

Період життя	Можливі порушення
Плід	Аборти, мертвонародження, вроджені аномалії Підвищена перинатальна смертність Ендемічний кретинізм
Новонароджені	Явний чи прихований гіпотиреоз Неонатальний зоб
Діти та підлітки	Ендемічний зоб Гіпотиреоз Порушення розумового розвитку, когнітивної функції Порушення фізичного та статевого розвитку Підвищення загальної захворюваності
Дорослі	Зоб, гіпотиреоз, розумові порушення Зниження репродуктивної функції

Аntenатальну профілактику ЙДЗ (до народження дитини) здійснюють пренатально, вона спрямована на попередження неврологічної патології у новонародженого та включає в себе призначення профілактичних доз препаратів, що містять йод (наприклад, Йодбаланс) жінкам репродуктивного віку, які планують вагітність, та вагітним жінкам. Цей вид профілактики проводять за 3-6 міс до запліднення і протягом всієї вагітності.

Постнатальна профілактика має за мету нормальний фізичний, психічний та статевий розвиток дитини, особливо в критичні вікові періоди (0-3 роки, препубертатний, пубертатний) та попередження захворювань ЩЗ. Цей вид профілактики проводять дітям та жінкам, які годують груддю.

Проведення йодної профілактики дозволяє уникнути багатьох патологічних станів (табл. 3).

Профілактика ЙДЗ може проводитися *масово* (використання йодованої солі), *групами* – організований прийом препаратів, що містять йод, групами з високим ризиком розвитку ЙДЗ (діти, підлітки, вагітні і жінки, які годують груддю) та *індивідуально* – використання профілактичних лікарських засобів, що забезпечують фізіологічне надходження йоду (наприклад, Йодбаланс 100 або Йодбаланс 200).

Дозування препарату Йодбаланс залежить від віку та стану організму: дітям

Таблиця 3. Ефективність йодної профілактики

Вагітні жінки	Новонароджені	Діти 1 -14 років
<i>Зниження:</i> Частоти гестозів на 30 % Передчасних пологів на 10%	<i>Зниження:</i> Числа недоношених дітей на 10 % Частоти порушення адаптації в періоді новонародженості на 10-20 %	<i>Зниження:</i> Кількості дітей з низькою довжиною тіла на 20 % Розповсюдженості інтелектуальної недостатності на 25 % Частоти порушень статевого розвитку на 15 %
<i>Збільшення:</i> Вмісту йоду в грудному молоці	Випадків гнойно-септичних захворювань на 20 % Кількості дітей з низькою масою тіла	Хронічних захворювань на 20 % Частоти порушень мови в 1,5 рази Асоціальних форм поведінки на 15 % Зниження до 1000 на рік кількості дітей з важкими формами розумової відсталості

дошкільного віку (0-6 років) призначається $\frac{1}{2}$ – 1 пігулка Йодбалансу 100 (50-100 мкг), дітям шкільного віку (6-12 років) – 1 пігулка Йодбалансу 100 (100 мкг), підліткам (12-18 років) – 1 пігулка Йодбалансу 200, дорослим – 1 пігулка Йодбалансу 100 (100 мкг), вагітним та жінкам, які годують груддю, – 1 пігулка Йодбалансу 200 (200 мкг).

Йодбаланс може призначатися з перших днів життя та при вагітності, містить суворо стандартизовану кількість йоду в пігулці (100 або 200 мкг), приймається одноразово на добу після їжі зранку.

Таким чином, правильна діагностика та вибір адекватного медичного препарату є основою ефективної профілактики і терапії патології щитоподібної залози в дитячому і підлітковому віці.