

*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

---

2001

Том 6, №2  
Volume 6, No.2

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), ЗЕЛІНСЬКИЙ Б.О., КАРАЧЕНЦЕВ Ю.І.,  
КОНОНЕНКО В.Я., КОРПАЧОВ В.В., КРАВЧЕНКО В.І.,  
МАРКОВ В.В., МІКОША 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),  
ДАНИЛОВСЬКА Н.П. (Івано-Франківськ), КОМІСАРЕНКО І.В.  
(Київ), МИРОНЕЦЬ Т.М. (Дніпропетровськ), ПАВЛОВСЬКИЙ М.П.  
(Львів), ПАВЛЮК П.М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К.Ф. (Сімферополь),  
ТУРЧИН І.С. (Київ), ЧЕБАН А.К. (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 44 431 02 64  
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 20.09.2001. Підп. до друку 9.11.2001. Формат 70 x 108/16. Офсетний друк.  
Ум.-друк. арк. 10,7. Обл.-вид. арк. 11,8. Наклад 250 прим.

Фірма "Ессе", 03142 Київ, пр-т Акад. Вернадського, 34/1

## ЗМІСТ

### Оригінальні дослідження

- Виявлення підвищеного рівня автоантитіл до інсуліну як імунологічний підхід до визначення осіб з високим ризиком розвитку цукрового діабету 1 типу  
*В.В.Попова, Б.М.Маньковський* 138
- Залежність ретинопатії та оптичної нейропатії від давності ювенільного цукрового діабету  
*О.В.Недзвецька, Н.В.Філіпова, С.О.Чумак* 145
- Прискорення скоротливої активності жовчного міхура під впливом альфа-ліпоєвої кислоти у хворих з діабетичним холецистопарезом  
*С.М.Ткач, О.П.Клименко* 152
- Активність параоксонази у жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу: кореляція з параметрами оксидативного стресу, ліпідного профілю та глікемічного контролю  
*М.Ю.Горшунська* 160
- Вплив нікотинаміду на глюкозний гомеостаз та оксидативний статус кролів з дитизоновим діабетом  
*В.В.Полтораєв, Н.І.Горбенко, О.І.Гладкіх, О.В.Іванова* 167
- Значення чинника часу у зменшенні ефекту тиреоїдного “оглушення” при радіойодтерапії диференційованих форм раку щитоподібної залози  
*Д.О.Дзюжа* 172
- Оцінка індивідуальних лікувальних активностей йоду-131 згідно аналізу діагностичних сцинтиграм хворих на диференційований рак щитоподібної залози  
*О.В.Козак* 176
- Наслідки впливу дигідротестостерону у препубертаті на функціональну активність яєчників щурів  
*Л.Б.Літвінова* 180
- Вивчення впливу n-стеароїлетаноламіну на перекисне окиснення ліпідів надниркових залоз і печінки щурів за умов стресу  
*І.М.Шуба, О.Д.Жуков* 185
- Огляди
- Состояние иммунной системы у детей, больных сахарным диабетом 1 типа (обзор литературы и собственные исследования)  
*К.П.Зак, Т.Н.Малиновская, Е.В.Большова-Зубковская* 191
- Профілактика, діагностика та лікування медулярної карциноми щитоподібної залози у дітей (огляд літератури і власні спостереження)  
*Г.А.Дерев'яко, О.В.Большова-Зубковська, Д.І.Дерев'яко, М.Д.Троцько* 204
- Гормони системи гіпофіз-статеві залози та їх значення в діагностиці гіпофертильності у чоловіків (огляд літератури та результати власних досліджень)  
*В.О.Бондаренко, А.І.Гладкова, О.М.Демченко* 213
- Современные аспекты диагностики и лечения полинодозного эутиреоидного зоба (обзор литературы и собственные данные)  
*Ф.Х.Саидова* 221

## Короткі повідомлення

Применение ларингеальной маски при анестезиологическом обеспечении операций на щитовидной железе 228  
*Н.Ф. Мурадов, О.М. Шахсуваров, Ф.Х. Саидова*

Стан системи гемостазу у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, у тому числі з цукровим діабетом 2 типу 232  
*Н.О. Зусва, В.І. Кліменко, О.М. Коваленко, А.С. Єфімов*

## Діагностика та лікування

Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы 235  
*Н.Д. Тронько, В.А. Олейник, В.В. Корпачев, А.Е. Коваленко, Г.Н. Терехова, А.В. Омельчук*

## Ювілей

Густа Мойсеївна Поволоцька  
(до 90-річчя від дня народження) 245

## Нормативно-правові документи

Наказ Про створення "Державного реєстру хворих на цукровий діабет" 246

## Методична інформація

Інформаційний лист "Діагностика первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ)" 252

## Інформація про післядипломну освіту

Розклад циклів кафедри ендокринології Київської медичної академії післядипломної освіти на 2002 рік (1 півріччя) 254

Нові книги 255

## ВИЯВЛЕННЯ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЯ АВТОАНТИТІЛ ДО ІНСУЛІНУ ЯК ІМУНОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИЗНАЧЕННЯ ОСІБ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

В.В.Попова, Б.М.Маньковський

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

Антитіла до острівцевих клітин (ІСА) і, зокрема, автоантитіла до інсуліну (ІАА), є маркерами автоімунного процесу у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, який призводить у своєму фіналі до клінічної маніфестації цукрового діабету типу 1 (ЦД-1). Визначення антитіл до інсуліну може бути використане для виявлення осіб з високим ризиком розвитку ЦД-1 задовго до його клінічних проявів. Проте, даний вид автоантитіл виявляється не тільки до, але і під час клінічного дебюту ЦД-1. Рееструються ІАА і на подальших етапах еволюційного розвитку захворювання. Вищевикладене зумовило вивчення частоти розповсюдження антитіл до інсуліну у різні періоди розвитку хвороби.

Обстежено 84 дітей і підлітків з середнім віком  $13,7 \pm 3,9$  років, розподілених за тривалістю захворювання і ступенем порушення вуглеводного обміну на чотири групи. Група I складається з 13 осіб з епізодами гіперглікемії, але без клінічно явного цукрового діабету, що увійшли до групи ризику за розвитком ЦД-1. II група – 45 хворих на ЦД-1 різного строку давності: обстежених в період маніфестації ЦД-1, із тривалістю хвороби до 5 років, з тривалістю діабету понад 5 років. До III групи увійшли 16 осіб з ожирінням екзогенно-конституційного генезу і порушенням тестом толерантності до глюкози. IV група є контрольною (10 здорових дітей і підлітків). Найвища частота виявлення автоантитіл до інсуліну була діагностована у I групі – 92,3%. У пацієнтів II групи частота виявлення антитіл до інсуліну зменшувалася із збільшенням тривалості хвороби – від 56,25% у хворих в дебюті ЦД-1 до 21,4% у тих, які страждають ЦД-1 понад 5 років. У III групі лише у 6,25% випадків визначався підвищений титр автоантитіл до інсуліну. У IV (контрольній) групі всі діти були серологічно негативними відносно ІАА. Таким чином, показано, що є загальна тенденція до зниження виявлення автоантитіл до інсуліну із збільшенням тривалості хвороби. Найвища частота виявлення приходить на період прихованої доклінічної стадії захворювання, що свідчить про необхідність проведення імунодіагностики латентних стадій ЦД-1.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, автоантитіла до інсуліну, діти, підлітки.

В останні роки у науковій літературі велика увага приділяється проблемам автоімунної патології. Завдяки широкому впровадженню у клінічну практику високотехнологічних методів імунологічного обстеження стало можливим прогнозування цілої низки патологічних станів і ускладнень різних захворювань ще до їх клінічної маніфестації. На сьогодні загально визнано, що цукровий діабет 1 типу є мультифакторним автоімунним захворюванням, що характеризується прогресуючою деструкцією  $\beta$ -клітин, простяжною інфільтрацією острівців Лангерганса імунокомпетентними клітинами з продукцією антитіл до цих структур і потребою обов'язкової довічної замісної терапії препаратами інсуліну [1-5]. Подальше вивчення патогенезу цукрового діабету 1 типу показало, що клінічній маніфестації хвороби передують продромальний асимптоматичний латентний період сильної, але прихованої автоімунної агресії, який характеризується наявністю декількох автоімунних маркерів цього неминучого процесу. Ці маркери тісно асоційовані з прогресуючою деструкцією інсулінпродукуючих  $\beta$ -клітин у панкреатичних острівцях Лангерган-

са, яка призводить в кінці кінців до клінічної маніфестації інсулінзалежного цукрового діабету. У 1974 р. G. Botazzo і співавт. вперше виявили у хворих на ЦД-1 циркулюючі автоантитіла до цитоплазматичних антигенів острівцевих клітин (ICA) [6], а M.A. Atkinson і співавт. та P. Kulmala і співавт. [7, 8] – автоантитіла до поверхневих антигенів острівцевих клітин. J.P. Palmer у 1983 р. виявив у сироватці хворих з вперше виявленим ЦД-1 автоантитіла до інсуліну (IAA). Дотепер виявлені наступні автоімунні маркери: антитіла до острівцевих клітин (ICA), антитіла до декарбоксілази глутамінової кислоти (GAD), антитіла до тирозинфосфатази-2 (IA-2), антитіла до інсуліну (IAA) [9, 10-12]. Вони загально визнані як цінні серологічні маркери, що використовуються для передбачення майбутнього розвитку ЦД-1 [2, 8, 13, 14].

Найбільш вивченою мішенню антиострівцевих антитіл є інсулін, але донедавна антиінсулінові автоантитіла вважали не самим ймовірним кандидатом на роль імунного маркера, оскільки відомо, що при секреції інсулін не зв'язаний з мембранними структурами секреторних гранул і не експонується на поверхні клітини, а значить, інсулін-реактивні Т-лімфоцити або антитіла не можуть брати участі у деструкції  $\beta$ -клітин [10]. З іншого боку, антитіла до інсуліну нерідко зустрічаються при ЦД-2, отже, вони не можуть бути диференціальною діагностичною ознакою ЦД-1.

Проте згодом було показано, що інтактні  $\beta$ -клітини людини і шурів здатні презентувати інсулін Т-лімфоцитам завдяки екзоцитотоксичним сайтам [11]. Це відкриття узгоджується з попередніми спостереженнями, де продемонстровано, що антиінсулінові антитіла хворих на ЦД-1 можуть високоспецифічно взаємодіяти з базальними мембранами інтактних  $\beta$ -клітин і розчиняти їх шляхом прямого і/або комплементопосередкованого цитотоксичного впливу [12].

Таким чином, на противагу думці про непричетність інсуліну до провокації імунної агресії  $\beta$ -клітин були висунуті серйозні контраргументи. Наявні ж на сьогодні дані проспективних клінічних досліджень не розв'язують відродженого таким чином питання про роль антиінсулінових антитіл у патогенезі ЦД-1, так як суттєвою перешкодою при їх проведенні була відсутність стандартизованого і високоспецифічного методу виявлення антиінсулінових антитіл, який дозволяє отримувати порівнювальні результати. У кінці 90-х років найбільш специфічним і надійним із декількох варіантів методів, які часто використовувалися, був визнаний конкурентний радіоімунний аналіз [9], причому антиінсулінові антитіла, що виявляються цим методом, були названі "конкуруючими антитілами до інсуліну", оскільки утворюють одну із декількох субпопуляцій антиінсулінових антитіл [13]. Отже, за визначенням вмісту циркулюючих антитіл у крові появилася можливість реально прогнозувати розвиток клінічних ознак ЦД-1. Виходячи із цього, метою нашої роботи стало визначення частоти виявлення антитіл до інсуліну на доклінічній стадії ЦД-1 та етапах подальшого клінічного розвитку захворювання.

## Матеріали і методи

Обстежено 84 дітей і підлітків, середній вік яких становив  $13,7 \pm 2,39$  років. Обстежувані були розподілені на чотири групи.

Перша група включала 13 клінічно здорових дітей віком  $13,7 \pm 1,2$  років з епізодами гіперглікемії і з нормальним тестом толерантності до глюкози. Другу групу склали 45 хворих (середній вік –  $14,4 \pm 1,6$  років) на інсулінзалежний цукровий діабет у стадії компенсації, різної тривалості захворювання. За строками давності захворювання дана категорія дітей і підлітків була розділена на три підгрупи. Перша підгрупа включила 16 осіб з дебютом інсулінзалежного цукрового діабету. Друга підгрупа налічувала 15 пацієнтів з тривалістю ЦД-1 до 5 років. Третю підгрупу склали 14 хворих із загальною тривалістю ЦД-1 більше 5 років. Глікозильований гемоглобін у всіх трьох групах становив  $7,2 \pm 0,2\%$ .

Третя група була сформована із 16 дітей і підлітків ( $13 \pm 2,1$  років) з різним ступенем ожиріння екзогенно-конституційного генезу з порушенням тестом толерантності до глюкози.

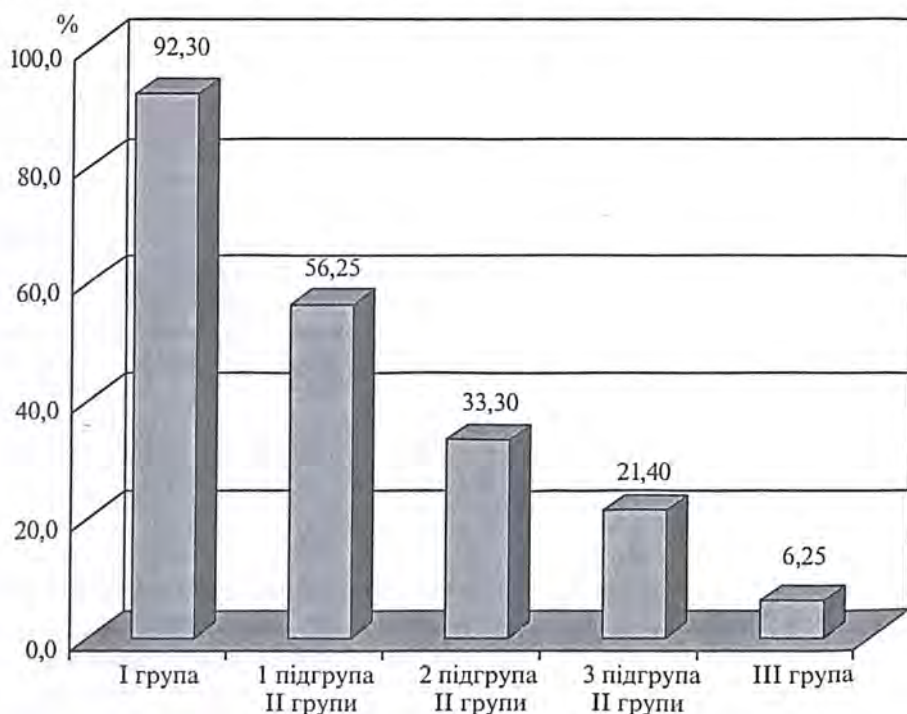
Четверту групу – групу контролю – склали 10 здорових дітей, середній вік яких був  $12,7 \pm 1,27$  років.

Комплексне обстеження хворих включало аналіз анамнестичних даних, загальноприйняті клінічні і лабораторні дослідження, оцінку фізичного розвитку і статевого статусу за Таннер (Р, Ма, Ах, Ме), визначення індексу маси тіла у відповідності з центильними величинами антропометричних показників фізичного розвитку [8]. Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії протягом доби і вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), що визначався методом афінної хроматографії глікозильованої і неглікозильованої фракції у гемолізаті крові набором “Діабет тест”. Для визначення автоантитіл до інсуліну (ІАА) нами був використаний радіоімунологічний метод з використанням стандартних наборів фірми CIS Bio International (Франція).

Статистичний аналіз проводили на персональному комп’ютері у середовищі пакета Excel фірми “Microsoft” з використанням критерію t Стьюдента. Розбіжності вважалися ймовірними при  $P < 0,05$ .

## Результати і їх обговорення

Позитивні результати на наявність антитіл до інсуліну (мал.) були отримані у переважній більшості (12) дітей першої групи (з епізодами гіперглікемії). У другій групі із обстежених з клінічним дебютом цукрового діабету 1 типу маркер-позитивними були більше половини (9 осіб), зі стажем діабету до 5 років – антиінсулінові антитіла визначалися у третини дітей (5 осіб), а при загальній тривалості захворювання більше 5 років підвищений титр ІАА визначався у ще меншої частини обстежених (3 особи). У третій групі дітей і підлітків з ожирінням лише у 1 (6,25%) з них були виявлені антитіла до інсуліну. Контрольна група (четверта) здорових дітей і підлітків була серологічно негативна за наявністю автоантитіл до інсуліну.



I група - Діти та підлітки у доклінічній стадії цукрового діабету 1 типу.

II група, 1 підгрупа - Хворі з дебютом ЦД-1;

II група, 2 підгрупа - Хворі з тривалістю ЦД-1 до 5 років;

II група, 3 підгрупа - Хворі на ЦД-1 понад 5 років.

Мал. Частота виявлення антитіл до інсуліну (ІАА) у обстежених осіб (%).

У результаті обстеження максимальна частота виявлення антитіл до інсуліну була зафіксована у групі осіб з епізодами гіперглікемії без порушення толерантності до вуглеводів і без клінічних проявів інсулінзалежного цукрового діабету. Проте ця група дітей може бути вірогідно віднесена до числа осіб із прихованою, доклінічною стадією діабету – переддіабету, так як максимально високий рівень ІАА об'єктивно відображає напруження процесів автоімунної агресії, що має своєю мішенню матеріальний субстрат етіопатогенезу інсулінзалежного цукрового діабету – інсулін [15].

Вірогідно нижчий рівень виявлення антитіл до інсуліну відмічений у пацієнтів з маніфестацією ЦД-1 – 56,25%, що може бути пояснене уже здійсненою тотальною деструкцією острівцевих клітин та, відповідно, різко зниженою концентрацією інсуліну і, як наслідок цього автоімунного ураження  $\beta$ -клітин, – різким падінням титру антиінсулінових антитіл.

Ця тенденція чітко проглядається і у наступних обстежуваних групах дітей та підлітків з наростаючим стажем діабету. Так, у групі обстежених з 5-річною тривалістю захворювання антитіла до інсуліну виявлені у 33,3% випадків і лише у 21,4% пацієнтів – з тривалістю хвороби більше 5 років.

Група дітей і підлітків з ожирінням налічувала всього 1 випадок маркер-позитивної сироватки, що може бути пояснене імунним поліморфізмом серологічних реакцій.

Маркер-негативна контрольна група дітей лише підкреслює автоімунний контрастний розкид за частотою виявлення антиінсулінових антитіл у групах дітей з підтвердженим преддіабетом і з дебютом вперше виявленого цукрового діабету. Отримані результати підтверджують високу специфічність антитіл у дітей із прихованою, доклінічною стадією цукрового діабету 1 типу і у хворих з маніфестованим захворюванням.

Виявлені нами автоімунні порушення на етапах еволюції ЦД-1 співзвучні з даними літератури. Причини зриву імунологічної толерантності до  $\beta$ -клітин при ЦД-1 не виявлені, так як це проходить у “безсимптомний” доклінічний період захворювання, що триває, можливо, декілька років [14].

Імунологічним маркером цього доклінічного періоду ЦД-1 може служити вірогідно висока частота виявлення антитіл до інсуліну, що підтверджується чисельними науковими публікаціями. Так, існує точка зору, що на етапі доклінічної стадії ЦД-1 виявлення антиінсулінових антитіл коливається від 88% до 97% [2, 4, 7, 8, 10, 14, 16-18]. Подібної думки дотримуються як наші вітчизняні, так і закордонні автори, стверджуючи, що клінічна маніфестація захворювання настає, коли кількість функціонуючих  $\beta$ -клітин складає менше 20% початкового рівня [19-24]. За даними Я.С.Звєревої [1], J.P.Palmer [19], P.Z.Zimmet [2], є загальна тенденція до зниження частоти виявлення антитіл до інсуліну з прогресуванням клінічних ознак цукрового діабету 1 типу та із збільшенням загальної тривалості захворювання. На висоті дебюту маніфестації інсулінзалежного цукрового діабету частота виявлення антитіл до інсуліну складає від 40 до 58 відсотків, що свідчить про зниження процесів автоімунної напруги. Логічним продовженням цього процесу є зниження виявлення антитіл до інсуліну з прогресуванням захворювання. У осіб із загальною тривалістю хвороби до 5 років ІАА виявляли, за даними літератури, від 25 до 40% випадків, що знаходить своє підтвердження у нашому дослідженні. На наступних етапах еволюції ЦД-1 зберігається лише залишкова кількість інсулінпродукуючих  $\beta$ -клітин, а відповідно і частота виявлення антитіл до інсуліну є мінімальною – від 7% до 22% [8, 12, 19, 20, 22-28]. Описані випадки виявлення антитіл до інсуліну за 8 років і більше до появи клінічних ознак захворювання на цукровий діабет 1 типу [14].

Подальше використання радіоімунологічних методів визначення ІАА дозволить розробити скринінгові програми для тестування груп осіб з підвище-

ним ризиком розвитку ЦД-1 – діти і підлітки з підтвердженими епізодами гіперглікемії. Ефективна доклінічна діагностика ЦД-1 має велике практичне значення і необхідна для своєчасного початку спостереження за пацієнтами і прийняття низки терапевтичних заходів з метою запобігання або відстрочки клінічної маніфестації ЦД-1.

## Висновки

1. Визначення високої частоти поширеності специфічних антитіл до інсуліну може служити імунологічним маркером доклінічної стадії ЦД-1.

2. Із збільшенням тривалості захворювання спостерігається тенденція до зниження виявлення антиінсулінових антитіл.

3. Використання радіоімунологічного виявлення частоти ІАА для доклінічної діагностики захворювання може служити методом скринінгу у пацієнтів, що входять до групи ризику за розвитком цукрового діабету 1 типу.

## Література

1. Зверева Я.С. Иммунологические подходы к предикации инсулинзависимого сахарного диабета // Клини. эндокринология. 1999, № 3, 3-9.
2. Zimmet P.Z. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care // Diabetologia. 1999, 42, 499-518.
3. Cheta D. Pathogenesis of childhood and adolescent diabetes. Childhood and adolescent diabetes mellitus. Timisoara: Editura de Vest. 1996, 33-50.
4. Palmer J., Clemons P., Lyen K. et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment // Science. 1983, 222, 1337-1339.
5. Смирнова О.М. Характеристика фазы ремиссии при впервые выявленном инсулинзависимом сахарном диабете // Сахарный диабет. 1999, № 1 (2), 34-41.
6. Botazzo G.F., Florin-Christensen A., Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies // Lancet. 1974, 2, 1279-1282.
7. Atkinson M.A., MacLaren N.K., Riley W. J. et al. Insulin autoantibodies markers of insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetes. 1986, 35, 894-898.
8. Kulmala P., Savola K., Petersen J.S. Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes: a population based study // J. Clin. Invest. 1998, 101, 327-336.
9. Atkinson M.A., MacLaren N.K. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus // New Engl. J. Med. 1994, 331, 1428-1436.
10. Мальжов В.А. Инсулинзависимый сахарный диабет как аутоиммунное заболевание. Иммунодиагностика и иммунопрофилактика // Иммунология та алергологія. 1998, № 1-2, 47-59.
11. Полторац В.В., Горбенко Н.И., Сакало Е.А. Профилактика сахарного диабета I типа: патофизиологическое обоснование, стратегия и клиническая реализация // Український медичний часопис. 2001, № 2 (22), II-IV, 83-91.
12. Ефимов А.С., Полторац В.В. Аутоиммунные аспекты инсулинзависимого сахарного диабета. Попытки иммунокоррекции на ранних стадиях заболевания // Пробл. эндокринология. 1989, 35, 85-90.
13. Bingley P.J., Bonifacio E., Williams A.J.K. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combination of autoantibody markers // Diabetes. 1997, 46, 1701-1710.
14. Corbett J., Serup P., Bonner-Weir S., Nielsen J.H. Beta cell ontogeny: growth and death // Diabetologia. 1997, 40, 27-32.
15. Savola K., Sabbah E., Kulmala P. et al. Autoantibodies associated with type 1 diabetes mellitus persist after diagnosis in children // Diabetologia. 1998, 41, 1293-1297.
16. Baekkeskov S., Nielsen J.H., Møller B. et al. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate pancreatic islet cell proteins // Nature. 1982, 298, 167-169.
17. Krischer J.P., Schatz D. Insulin and islet cell autoantibodies as time-dependent covariates in the development of insulin-dependent diabetes: a prospective study in relatives // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 77, 743-749.

18. Torn C., Landin-Olson M., Lernmark A. et al. Prognostic factors for the course of beta-cell function in autoimmune diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, **85**, N 12, 4619-4623.
19. Palmer J.P. (ed). Prediction, prevention and genetic counseling in IDDM. Chichester: Wiley. 1996.
20. Tuomilehto J., Wolf E. Primary prevention of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 1987, **10**, 238-248.
21. Pozzilli P. Present facts and prospects // *Diabet. Nutr. Metab.* 1996, **9**, 306-309.
22. Kukreja A., Maclaren N.K. Autoimmunity and diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, **84**, N 12, 4371-4378.
23. Honeyman M.C., Colson B.S., Stone N.L. et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes // *Diabetes.* 2000, **49**, N 8, 1319-1324.
24. Toivonen A., Kulmala P., Savola K. et al. The childhood diabetes in Finland study group. Soluble adhesion molecules in preclinical type 1 diabetes // *Pediatr. Res.* 2001, **49**, 24-29.
25. Соловьева О.Е. Генетические и иммунологические особенности сахарного диабета у взрослых // *Сахарный диабет.* 1999, № 2 (3), 58-62.
26. Grunbaum C.J., Palmer J.P. Humoral immune markers: insulin autoantibodies// In: J.P. Palmer (ed). Prediction, prevention and genetic counseling in IDDM. Chichester: Wiley. 1996, 63-75.
27. Palmer J.P. Predicting IDDM. Use of humoral immune markers // *Diabetes Reviews.* 1993, **1**, 104-115.
28. Stanimirova N., Nikoloff G., Petrova Ch. et al. Islet cell antibodies and insulin autoantibodies in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus, healthy children of parents with type 1 diabetes mellitus and healthy obese and non-obese children // *Diabetologia Croatica.* 1998, 27-30.

**Выявление повышенного уровня аутоантител к инсулину как иммунологический подход к определению лиц с высоким риском развития сахарного диабета 1 типа**

В.В.Попова, Б.Н.Маньковский

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

Антитела к островковым клеткам (ICA) и, в частности, аутоантитела к инсулину (IAA), являются маркерами аутоиммунного процесса в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, приводящего в своем финале к клинической манифестации сахарного диабета 1 типа (СД-1). Определение антител к инсулину может быть использовано для выявления лиц с высоким риском развития СД-1 задолго до клинической манифестации заболевания. Однако данный вид антител обнаруживается не только до, но и во время клинического дебюта СД-1. Регистрируются IAA и на дальнейших этапах эволюционного развития заболевания. Вышеизложенное обусловило изучение частоты встречаемости антител к инсулину в различные периоды развития заболевания. Обследовано 84 детей и подростков среднего возраста  $13,7 \pm 3,9$  лет, распределенных по длительности заболевания и степени нарушения углеводного обмена на четыре группы. Группа I состояла из 13 лиц с эпизодами гипергликемии, но без клинически явного СД, составивших группу риска по развитию сахарного диабета 1 типа. II группа – 45 больных СД-1 различного срока давности: обследованных в период манифестации СД-1, с длительностью болезни до 5 лет, с длительностью диабета более 5 лет. В III группу вошли 16 лиц с ожирением экзогенно-конституционального генеза с нарушенным тестом толерантности к углеводам. IV группа – контрольная, состояла из 10 здоровых детей и подростков. Наиболее высокая частота выявления антител к инсулину была диагностирована в I группе – 92,3%. У пациентов II группы частота выявления антител к инсулину уменьшалась с увеличением продолжительности болезни от 56,25% у больных в дебюте СД-1 до 21,4% у тех, которые болеют СД-1 более 5 лет. В III группе лишь в 6,25% случаев определялся повышенный титр антител к инсулину. В IV, контрольной, группе все дети были серологически негативны (отрицательны) в отношении IAA. Таким образом, показано, что имеется общая тенденция к снижению выявляемости антител к инсулину с увеличением длительности заболевания. Наиболее высокая частота выявляемости приходится на период скрытой доклинической стадии заболевания, что свидетельствует о необходимости проведения иммунодиагностики латентной стадии СД-1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, аутоантитела к инсулину, дети, подростки.

**Detection of increased level of insulin antibodies as an immunologic approach to identify persons with a high risk of type 1 diabetes mellitus**

V.V.Popova, B.M.Mankovsky

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

Insular cell antibodies (ICA) and insulin autoantibodies (IAA) in particular are the markers of autoimmune process in the pancreatic  $\beta$ -cells that eventually results in the clinical manifestation of type 1 diabetes mellitus (type 1 DM). A determination of insulin antibodies can be used for detecting the subjects with a high risk of the development of type 1 DM long before the clinical manifestation of the disease. However this kind of antibodies is revealed not only before but also during a clinical debut of type 1 DM. IAA are also registered at further stages of the evolutionary development of the disease. The study of frequency of insulin antibodies during different periods of the disease development was dependent on abovementioned.

84 children and adolescents with the mean age of  $13,7 \pm 3,9$  years were distributed into 4 groups according to the disease duration and the stage of carbohydrate metabolism disorders was examined. The first group consisted of 13 patients with episodes of hyperglycemia but without clinically manifested DM, who formed a risk group in accordance with the development of type 1 diabetes mellitus. The second group – 44 patients with type 1 DM of different terms of duration including those investigated in the period of type 1 DM manifestation, with the disease duration up to 5 years, with diabetes duration more than 5 years. The third group consisted of 16 persons with obesity of exogenous constitutional genesis with disordered glucose tolerance test. The fourth group – control group included 10 healthy children and adolescents. The highest frequency of insulin antibody detection was diagnosed in the first group – 92,3%. In patients of the second group frequency of insulin antibody detection was decreased with an increase of disease duration from 56,25% in patients with type 1 DM debut up to 21,4% in those with type 1 DM more than 5 years. In the third group only in 6,25% cases the increased titre of insulin antibodies was determined. In fourth control group all the children were serologically negative concerning IAA. Thus, it was shown that there is a general tendency to a decrease in the detection of insulin antibodies with an increase in the disease duration. The highest frequency of the detection is noted in the latent period of preclinical stage of the disease that is the evidence of necessity of immunologic diagnosis in latent stage of type 1 DM.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, insulin autoantibodies, children, adolescents.

## ЗАЛЕЖНІСТЬ РЕТИНОПАТІЇ ТА ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ВІД ДАВНОСТІ ЮВЕНІЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

О.В.Недзвецька, Н.В.Філіппова\*, С.О.Чумак\*

Харківська медична академія післядипломної освіти, 61176 Харків;

\*Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, 61153 Харків, Україна

У 255 дітей і підлітків та 356 дорослих хворих на цукровий діабет 1 типу, маніфестація якого відбулася у ювенільному віці, вивчали особливості клінічного перебігу ретинопатії та оптичної нейропатії. Встановили збільшення частоти проліферативної ретинопатії та різних форм ураження зорового нерва при зростанні давності захворювання. Частота ураження зорового нерва знаходилась у прямій залежності від тяжкості діабетичного ураження сітківки. Рання діагностика порушення зорових функцій за допомогою хроматичної візоконтрастопериметрії націлює на своєчасне лікування патології сітківки та зорового нерва при цукровому діабеті 1 типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діти, підлітки, ретинопатія, оптична нейропатія, просторова контрастна чутливість.

Згідно з сучасними поглядами на патогенез інсулінозалежного цукрового діабету 1 типу (ЦД-1) складається уявлення про те, що немає жодної оболонки чи тканини органа зору, які не могли б бути уражені. Головним чинником, що впливає на розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) у дітей і підлітків, є ступінь компенсації глікемії [1-3]. Встановлене зростання частоти ДР у пубертатному періоді [4, 5], коли перебіг цукрового діабету стає особливо тяжким [6-8]. За результатами різних досліджень ця частота складає: 13% [9], 22,7% [10], 37,0% [11], 48,6% [1].

Патологія зорового нерва (ЗН) при ЦД-1 вивчалась менше, ніж зміни сітківки [5, 12]. Значна розбіжність частоти ураження ЗН при ЦД-1 від 0,6% до 30,7% [13, 14] свідчить про можливі відмінності обстежуваних популяцій, а також про різні методологічні підходи у дослідженнях. У одних і тих же групах хворих оптична діабетична нейропатія (ОДН) виявляється частіше, якщо застосовуються методи, що дозволяють визначити доклінічну стадію ураження [15, 16]. Патогенетично ОДН пов'язують з такими механізмами, як спадкові, ішемічні, токсичні, метаболічні, трансудативні [13, 14].

Мета роботи – в'яснення частоти різних форм ДР та оптичної діабетичної нейропатії, їх взаємовідносин, рання діагностика та аналіз залежності від давності ЦД-1, що клінічно проявився у ювенільному віці.

### Матеріали і методи

Протягом 10 років обстежували 611 хворих на ЦД-1, який маніфестував у ювенільному віці. Всі обстежені були розділені на дві групи.

Перша група складалась з 255 хворих 7-16 років, у яких захворювання маніфестувало у віці від 1 до 15 років. Більшість дітей та підлітків 1-ї групи регулярно проходили курс стаціонарного обстеження та лікування з контролем режиму інсулінотерапії в Інституті охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України. У цій групі 115 дітей були учнями гімназії-інтернату для дітей, хворих на цукровий діабет. У більшості пацієнтів ЦД-1 був у тяжкій формі з лабільною глікемією та схильністю до кетоацидозу.

До другої групи увійшли 356 пацієнтів 20-54 років, у яких ЦД-1 маніфестував у віці від 3 до 15 років. Ці хворі знаходились у різних умовах амбулаторного або стаціонарного нагляду та корекції глікемії.

Всі обстежені були жителями східних областей України, з них 82,7% – жителі Харківської області. Більшість хворих отримували високоякісні людські монокомпонентні інсуліни. Скринінг офтальмологічних симптомів при ЦД-1 проводився за загальноприйнятою європейською схемою [17]. Додатково у комплекс обстеження включали периметрію, кампиметрію, дослідження кольоровідчуття та кольорових порогів, хромоофтальмоскопію. Дослідження ахроматичної та хроматичної просторової контрастної чутливості (ПКЧ) здійснювалося за допомогою атласу з візоконтрастопериметрії (ВКП) [18]; використовувався метод сумачії показників для статистичного аналізу. Показником нормальної ПКЧ вважали 100%. Повні повторні офтальмологічні обстеження (моніторинг) проводились кожні 6 міс з 1990 по 2000 рік. Форма ДР встановлювалась за класифікацією Л.А.Кацнельсона [14].

Результати досліджень опрацьовувались методом варіаційної статистики Фішера-Стьюдента [19] за допомогою комп'ютерного статистичного пакету STATISTICA for Windows 5.0 (StatSoft, Inc.).

## Результати та їх обговорення

Вибрані результати десятирічного моніторингу ДР у хворих 1-ї та 2-ї груп зведені в табл. 1 з інтервалом в 3 роки. Порівняльний аналіз показав, що протягом 10 років кількість хворих без змін на очному дні у 1-й групі зменшилась у 2,3 рази, а у 2-й групі – у 1,6 рази. Кількість хворих з проліферативного ДР (ПДР) у 2-й групі протягом всього періоду нагляду була вищою, ніж у 1-й групі, у  $6,3 \pm 1,7$  рази, а хворих з препроліферативного ДР (ППДР) у 2-й групі було менше у  $1,5 \pm 0,6$  рази.

Таблиця 1. Розподіл очей з різними формами і фазами ДР у хворих на ЦД-1 за вибраними результатами моніторингу 1990-2000 років

Рік обстеження	Група хворих (n)	Стат. показник	Немає порушень	ППДР			ПДР		
				а	б	в	а	б	в
1990	1	n	131	318	-	16	25	-	-
	(490)	%	26,7	64,9		3,2	5,1		
	2	n	12	150	12	48	125	25	20
	(392)	%	3,1	38,3	3,1	12,2	31,9	6,4	5,1
1993	1	n	100	318	-	12	54	-	-
	(484)	%	20,7	65,7		2,3	11,2		
	2	n	16	140	11	48	116	51	20
	(402)	%	3,9	34,8	2,7	11,9	28,9	12,7	4,9
1997	1	n	59	376	-	11	38	-	-
	(484)	%	12,2	77,6		2,3	7,9		
	2	n	8	99	9	36	114	52	30
	(368)	%	2,2	26,9	2,4	9,8	30,9	14,1	8,2
2000	1	n	49	320	-	25	36	-	-
	(430)	%	11,4	74,4		5,8	8,4		
	2	n	8	180	10	28	112	54	30
	(422)	%	1,9	42,7	2,3	6,6	26,5	12,8	7,1

Умовні позначення: n – кількість очей, ППДР – препроліферативна діабетична ретинопатія (а – васкулярна фаза, б – ексудативна фаза, в – геморагічна або ексудативно-геморагічна фаза); ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія (а – з неоваскуляризацією, б – з гліозом, в – з тракційним відшаруванням сітківки).

Перебіг ДР у обстежуваних осіб двох груп мав деякі особливості. У першій групі серед дітей та підлітків з ППДР у більшості ( $68,4 \pm 8,7\%$ ) виявлялась фаза "а", яка протягом перших 5-7 років захворювання характеризувалася звужуванням як артерій, так і вен сітківки. Із зростанням давності ЦД-1 з'являлись офтальмоскопічні ознаки флєботатії: поступове розширення та покручення

вен, мікроаневризми. Судинні зміни відбувались на тлі короткочасних набряків сітківки, які ставали частішими та довшими у пубертатному віці з особливо лабільним перебігом ЦД. Ексудативна фаза (б) ППДР у першій групі хворих не спостерігалась протягом всього періоду нагляду, а геморагічна фаза (ППДРв) виявлялася лише у  $3,2 \pm 1,2\%$  випадків. У хворих 1-ї групи, що мали ПДР ( $7,9 \pm 8,7\%$ ), протягом 10 років нагляду визначалась лише фаза "а", яка характеризувалася початковими ознаками вазопроліферації на диску зорового нерва (ДЗН) або у зоні аркад. Перед появою новоутворених судин був характерним стійкий набряк сітківки. Рання діагностика офтальмоскопічних ознак набряку сітківки та доклінічна діагностика початкових зорових дисфункцій сприяли своєчасному контролю за перебігом захворювання та підбору адекватної корекції глікемії, що, в свою чергу, призводило до зворотного розвитку початкових патологічних змін. Із збільшенням тривалості ЦД-1 такий зворотний розвиток та відновлення функцій все більше ускладнювались і залежали від тяжкості перебігу захворювання.

У другій групі серед хворих з ППДР більшість мали фазу "а" ( $34,7 \pm 8,3\%$ ), але цей показник був майже у 2 рази менший, ніж у 1-й групі. На відміну від 1-ї групи були зареєстровані одиничні випадки з фазою ППДРб ( $2,5 \pm 1,3\%$ ) та вірогідно більше – з фазою ППДРв ( $10,1 \pm 1,1\%$ ,  $P < 0,001$ ). Геморагії були ретинальними або преретинальними. Ексудати та геморагії могли бути одиничними або численними. На відміну від 1-ї групи, у 2-й групі ПДР зустрічалась у будь-яких фазах, але здебільшого це були ПДРа ( $28,9 \pm 1,8\%$ ) з вазопроліферацією на ДЗН або в зоні аркад, та ПДРб ( $11,2 \pm 2,1\%$ ) з гліозом I-IV ступеня. При давності ЦД-1 більше 15-25 років в залежності від тяжкості перебігу захворювання діагностувалась фаза ПДРв ( $6,2 \pm 2,2\%$ ) з тракційним відшаруванням сітківки.

Цікавим фактом є те, що серед обстежених хворих обох груп терміни давності ЦД-1 до початку перших ознак ПДР (вазопроліферації) значно коливались: від 7 до 50 років. В першу чергу ці терміни залежали від тяжкості захворювання, але більшість випадків не підлягали рівнозначному поясненню і ще потребують подальшого вивчення.

Розподіл хворих зі змінами зорового нерва при різних формах ДР за результатами моніторингу 1999-2000 років представлений у табл. 2.

Таблиця 2. Розподіл очей з порушеннями зорового нерва при різних формах ДР у хворих на ЦД-1 за результатами моніторингу 1999-2000 років

Група хворих (n)	Форми ДР n(%)*	Порушення ЗН			Всього очей n(%)**
		ПІН n(%)**	ЗІН n(%)**	ЧАЗН n(%)**	
1 (312)	ППДР	18(7,8)	-	-	18(7,8)
	230(73,7) ПДР 24(7,6)	5(20,8)	1(4,1)	-	6(25,0)
2 (862)	ППДР	34(8,2)	21(5,1)	3(0,7)	58(14,0)
	414(48,1) ПДР 391(45,4)	47(12,0)	18(4,6)	24(6,1)	89(22,8)

Примітка: ПІН – передня ішемічна нейропатія; ЗІН – задня ішемічна нейропатія;

ЧАЗН – часткова атрофія зорового нерва; n – кількість очей;

\* – відсоток від загальної кількості очей у групі; \*\* – відсоток від кількості очей у хворих з даною формою ДР.

Передня ішемічна нейропатія (ПІН) у 1-й групі зустрічалась на тлі ПДР майже у 3 рази частіше, ніж при ППДР, а у 2-й групі – у 1,5 рази частіше.

У 2-й групі відсоток очей з ПНН на тлі ПДР (12,0%) був меншим, ніж у 1-й (20,8%). Офтальмоскопічно ПНН проявлялась секторальною або повною гіперемією диска зорового нерва, порушенням чіткості меж ДЗН у зв'язку з перипапільярним набряком сітківки. У безчервоному світлі офтальмоскопія виявляла потемніння ДЗН при його гіперемії. Хворі скаржились на періодичний легкий туман перед очима. При периметрії у хворих з ПНН виявлялись відносні центральні та парацентрально скотоми на червоний або зелений колір; скотоми на білий колір не відмічались. ВКП з чорно-білими зразками виявляла зниження ПКЧ до  $75,2 \pm 5,6\%$ , з зелено-білими зразками – до  $69,8 \pm 4,9\%$ , а з червоно-білими – до  $52,5 \pm 6,2\%$ . Характерним було порушення сприйняття найвищих частот, що могло свідчити про ураження папіломакулярного пучка. Ознаки ПНН у 1-й групі відрізнялись короткочасним перебігом (7-10 днів), особливо у пубертатному періоді на тлі лабільного ЦД-1. Поновлення стану ЗН у дітей та юнаків виявлялось при стабілізації рівня глікемії.

У дорослих хворих 2-ї групи ПНН відрізнялась більш стійким, затяжним характером перебігу (1-2 міс) з більшими функціональними порушеннями. При периметрії виявлялись відносні центральні та парацентрально скотоми не тільки на хроматичні об'єкти, але і на білий колір. При ВКП з чорно-білими зразками виявлялось зниження ПКЧ до  $57,6 \pm 4,9\%$ , з зелено-білими – до  $52,1 \pm 5,2\%$ , а з червоно-білими – до  $41,6 \pm 7,1\%$ . Зниження ПКЧ також виявлялось, головним чином, на рівні найвищих частот. Для покращення стану ЗН була необхідна стабілізація рівня глікемії і спеціальне лікування.

Задня ішемічна нейропатія (ЗІН) у 1-й групі при ППДР не виявлялась, а при ПДР встановлена у 4,1% очей. У 2-й групі ЗІН зустрічалась як при ППДР (5,1%), так і при ПДР (4,6%). Хворі скаржились на різке погіршення зору, "пляму" перед оком. У полі зору виявлялись відносні або абсолютні центральні (парацентрально) скотоми, секторальні порушення на ахроматичні або хроматичні об'єкти. Гострота зору знижувалась до  $0,41 \pm 0,22$  умовних одиниць (у.о.). Офтальмоскопічно порушень не виявлялось. Зниження ПКЧ відбувалося за рахунок високих та середніх частот. За методом сумації при ВКП з чорно-білими зразками виявлялось зниження ПКЧ до  $62,5 \pm 5,7\%$ , з зелено-білими – до  $59,2 \pm 4,8\%$ , а з червоно-білими – до  $45,7 \pm 6,2\%$ . Після своєчасного комплексного лікування (вазоактивні, ноотропні, реокоректорні та імунокоректорні препарати) у 72% хворих гострота зору підвищилась на  $0,32 \pm 0,15$  у.о.

Часткова атрофія зорового нерва (ЧАЗН) судинного генезу у 1-й групі не діагностувалась, а у 2-й групі виявлялась у 0,7% випадків при ППДР та у 6,1% випадків – при ПДР. Функціонально ЧАЗН проявлялась зниженням гостроти зору до  $0,51 \pm 0,22$  у.о., звуженням поля зору на  $23,2 \pm 11,3$  кут.град. Порушення кольорової чутливості надбаного типу було у 70,3% випадків. Порушення ПКЧ виявлялись на високих, середніх та низьких частотах у 94,1% хворих. ВКП з чорно-білими зразками діагностувало зниження ПКЧ до  $37,9 \pm 5,2\%$ , з зелено-білими – до  $32,5 \pm 4,9\%$ , а з червоно-білими – до  $21,5 \pm 6,2\%$ . Офтальмоскопічно ДЗН був блідий сегментами або рівномірно. При офтальмохромоскопії у безчервоному світлі виявлялося посилення чіткості меж ДЗН, у пурпурному світлі ДЗН мав голубий відтінок.

Для дослідження ранніх ознак зорових порушень при ОДН був проведений аналіз функціональних показників 42 очей (100%) у хворих із ПНН, що мали гостроту зору 1,0. При периметрії у 9 хворих (9 очей, 21,6%) були знайдені центральні відносні скотоми на білий об'єкт, у 20 очах (47,6%) – на червоний та у 13 очах (30,9%) – на зелений колір. При ВКП із чорно-білими зразками у 43,6% випадків діагностувалось знижене сприйняття високих частот до  $75,5 \pm 6,4\%$  (центральна відносна скотома). ВКП з червоно-білими зразками

виявляла у 71,8% випадків зниження ПКЧ до  $54,1 \pm 4,6\%$ , а із зелено-білими зразками – у 56,4% випадків зниження ПКЧ до  $68,4 \pm 5,9\%$ .

Таким чином, аналіз результатів десятирічного моніторингу хворих різного віку з ЦД-1, що маніфестував у ювенільному віці, показав зростання частоти ПДР після 10-15-річної давності захворювання у  $6,3 \pm 1,7$  рази. Змінювався також клінічний характер перебігу ДР. Для дітей та підлітків, на тлі лабільного перебігу захворювання, був типовим розвиток короточасних повторних набряків сітківки та передніх відділів зорового нерва. Такі офтальмологічні симптоми потребують уваги не тільки офтальмолога, але й ендокринолога для оцінки загального стану молодих пацієнтів. Повна реабілітація стану сітківки та ЗН наставала після відносної стабілізації глікемії. У дорослих хворих із збільшенням тривалості ЦД-1 набряк сітківки та ЗН ставав стійким, більш тривалим, зростав ступінь ураження ЗН, виявлялась не тільки передня, але й задня ішемічна нейропатія. Хронічне порушення кровообігу у ЗН призводило до розвитку ЧАЗН у 6,8% випадків серед хворих з давністю ЦД-1 понад 15 років. У обстежених хворих різного віку з ЦД-1 для розвитку ДР характерним був початок вазопроліферації (ПДРа) на тлі розвинутої ангиопатії (ППДРа), минаючи геморагічну та ексудативну фази ППДР. У обстежених дітей та підлітків ексудативна фаза (ППДРб) не зустрічалась, а серед дорослих з маніфестацією ЦД-1 у ювенільному віці ППДРб діагностувалась лише у  $2,5 \pm 0,9\%$  випадків, тобто не була характерною для перебігу ювенільної ДР.

Частота ураження ЗН знаходилась у прямій залежності від тяжкості діабетичного ураження сітківки. У дітей та підлітків з ПДР кількість очей із ОДН зустрічалась у 3 рази частіше, ніж у хворих з ППДР, а у дорослих хворих – у 1,5 рази частіше. Таке зменшення різниці може бути пов'язане з тим, що перебіг ППДР у дорослих хворих з тривалістю ЦД-1 понад 15 років вже був тяжчим, ніж у юнаків, та ближчим до ПДР за станом кровообігу, рівнем ішемії сітківки та зорового нерва. Зростання давності ювенільного ЦД-1 із прогресуванням мікроангіопатії сприяє розвитку “очного ішемічного синдрому” [20], від якого у першу чергу страждають нервові тканини.

Скринінгова хроматична візоконтрастопериметрія підвищувала частоту виявлення патології ЗН. Дослідження, що були проведені у групі з початковими ознаками ПІН та високою гостротою зору, показали, що особливо чутливим методом ранньої діагностики порушення зорових функцій є ВКП із застосуванням червоно-білих зразків. Проведені дослідження підтверджують доцільність застосування методу ВКП у системному офтальмологічному скринінгу хворих на ЦД-1 з метою ранньої діагностики порушення зорових функцій при ДР та ОДН. Отримані результати націлюють на ранню діагностику зорових дисфункцій з урахуванням особливостей перебігу ювенільної ДР та ОДН, на пошук нових, патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування очної діабетичної патології.

## Висновки

1. Частота проліферативної ДР зростає у  $6,3 \pm 1,7$  рази після 10-15 років тривалості ЦД-1 з маніфестацією у ювенільному віці.

2. Частота ураження зорового нерва знаходиться у прямій залежності від тяжкості діабетичного ураження сітківки. При проліферативній ДР у дітей та підлітків з ЦД-1 типу оптична діабетична ретинопатія зустрічається у 3 рази частіше, ніж при проліферативній ДР, а у дорослих хворих – у 1,5 рази частіше.

3. Клінічний характер перебігу ДР та ОДН у дітей та підлітків з ЦД-1 відрізняється короточасними повторними набряками сітківки та зорового нерва, розвитком передньої ішемічної нейропатії, повною реабілітацією після своєчасної стабілізації глікемії.

4. У дорослих хворих на ЦД-1, що маніфестував у ювенільному віці, набряк сітківки та зорового нерва стає стійким, виявляється як передня, так і задня ОДН.

5. Рання доклінічна діагностика порушень зорових функцій при ДР та ОДН за допомогою хроматичної візоконтрастопериметрії своєчасно націлює на проведення контролю глікемії та ефективне лікування. Доцільним є включення візоконтрастопериметрії у системний офтальмологічний скринінг при ювенільному ЦД.

## Література

1. Filous A., Rychnova J., Vavrinec J. Relation of retinopathy to puberty and sex in insulin-dependent diabetics // *Ceskoslovenska Pediatrie*. 1992, 47, № 11, 645-647.
2. Phillips W.B. 2<sup>nd</sup>. Ocular manifestation of diabetes mellitus // *J. Ophthalmic Nursing & Technology*. 1994, 13, № 6, 255-261.
3. Segal N. Obesity as a risk factor in diabetic as a risk factor in diabetic retinopathy // *Oftalmologia*. 1992, 36, № 1, 35-38.
4. Malone J. Understanding diabetes in children // *Advances in Pediatrics*. 1994, 41, № 2, 33-52.
5. Миленская Т. М., Щербачева Л. Н., Петеркова В. А. и др. Мониторинг диабетической ретинопатии у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом // *Пробл. эндокринолог.* 1998, № 3, 3-7.
6. Vincze P., Madacsy L., Brooser G., Barkai L. Retinal microangiopathies in diabetic children and adolescents, occurring in cases of pubertal onset of diabetes // *Orvosi Hetilap*. 1992, 133, № 34, 2149-2153.
7. Khosla P.K., Sharma K., Tewari H.K. et al. Metabolic factors in the development of retinopathy of juvenile-onset type 1 diabetes mellitus // *Ind. J. Ophthalmol.* 1994, 2, № 1, 23-25.
8. Калинин А.П., Можеренков В.П., Прокофьева Г.Л. Офтальмоэндокринология. М.: Медицина, 1998, 43-77.
9. Isomaa B., Henricsson M., Lehto M. et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes // *Diabetologia*. 1998, 41, № 4, 467-473.
10. Bognetty E., Calori G., Meschi F. et al. Prevalence and correlations of early microvascular complications in young type I diabetic patients: role of puberty // *J. Pediatr. Endocrin. Metab.* 1997, 10, № 6, 587-592.
11. Xu Z., Wang Y., Wang X. Chronic diabetic complications and treatments in Chinese diabetic patients // *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*. 1997, 77, № 2, 119-122.
12. Bartz-Schmidt K.U., Schmitz-Valckenberg P. Retinal nerve fiber layer photography and papillometry in juvenile diabetes mellitus // *Ophthalmologie*. 1994, 91, № 3, 364-367.
13. Algan M., Ziegler O., Drouin P. Optic neuropathy in diabetic subjects // *Diabete et Metabolisme*. 1993, 19, № 5, 395-399.
14. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина, 1990. 269 с.
15. Белозеров А.Е., Рогатина Е.В., Барсегян Г.Л. Контрастная чувствительность при амблиопии, абиотрофии и атрофии зрительного нерва у детей // *Вест. офтальмолог.* 1998, № 2, 36-39.
16. Di Leo M.A., Caputo S., Falsini B. et al. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes // *Diabetes Care*. 1992, 15, № 5, 620-625.
17. Kohner E.M., Porta M. Screening for diabetic retinopathy in Europe. International Diabetes Federation and World Health Organization, Geneva, 1992.
18. Волков В.В. Психофизиология зрительного процесса и методы его изучения. Клиническая физиология зрения. М., 1993, 158-179.
19. Афифи А. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. М.: Мир, 1982, 482-487.
20. Iino-ue M., Azumi A., Kajiura-Tsukajama Y., Yamamoto M. Ocular ischemic syndrome in diabetic patients // *Jpn. J. Ophthalmol.* 1999, 43, № 1, 31-35.

**Зависимость ретинопатии и оптической нейропатии от давности ювенильного сахарного диабета**

О.В.Недзвецкая, Н.В.Филиппова\*, С.А.Чумак\*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков;*

*\*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, 61153 Харьков, Украина*

У 255 детей и подростков и 356 взрослых больных сахарным диабетом I типа, манифестировавшим в ювенильном возрасте, в процессе 10-летнего мониторинга изучали особенности клинического течения ретинопатии и оптической нейропатии. Установили увеличение частоты пролиферативной ретинопатии и поражения зрительного нерва при увеличении давности заболевания. Частота поражения зрительного нерва находилась в прямой зависимости от тяжести диабетического поражения сетчатки. Ранняя диагностика нарушения зрительных функций с помощью хроматической визоконтрастопериметрии нацеливает на своевременное лечение патологии сетчатки и зрительного нерва при сахарном диабете I типа.

*Ключевые слова: сахарный диабет, дети, подростки, ретинопатия, оптическая нейропатия, пространственная контрастная чувствительность.*

**Dependence of retinopathy and optic neuropathy on the juvenile diabetes mellitus duration**

O.V. Nedzvetskaya, N.V.Filippova\*, S.A. Chumak\*

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 61176 Kharkiv;*

*\*Research Institute of Children and Adolescents Health Care of AMS, 61153 Kharkiv, Ukraine*

Clinical peculiarity of retinopathy and optic neuropathy was investigated in 255 children and adolescents and 356 adult patients with IDDM manifested in juvenile period. It was determined that the growth of the disease duration favors the increase of the frequency of proliferative retinopathy and different forms of optic neuropathy. The optic nerve lesion depended on the severity of diabetic retinopathy. The early diagnosis of vision disturbances with chromatic visiocontrastoperimetry should be aimed at timely treatment of the retinal and optic nerve pathology in IDDM.

*Key words: diabetes mellitus, children, adolescents, retinopathy, optic neuropathy, spatial contrast sensitivity.*

## ПРИСКОРЕННЯ СКОРОТЛИВОЇ АКТИВНОСТІ ЖОВЧНОГО МІХУРА ПІД ВПЛИВОМ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНИМ ХОЛЕЦИСТОПАРЕЗОМ

С.М.Ткач, О.П.Клименко\*

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Колісарецької АМН України, 04114 Київ; \*Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, 04050 Київ, Україна

З метою оцінки ефективності альфа-ліпоєвої кислоти при діабетичному холецистопарезі у хворих з діабетичною шлунково-кишковою автономною нейропатією обстежено 34 пацієнти з цукровим діабетом 1 типу. На тлі інсулінотерапії, яка проводилася у всіх хворих, 20 з них приймали парентеральний курс лікування еспа-ліпоном (альфа-ліпоєва кислота) по 600 мг одноразово щодня протягом 20 днів. Інші 14 пацієнтів того ж віку і статі склали контрольну групу. Клінічне спостереження доповнювало вивчення скоротливої активності жовчного міхура за допомогою ультразвукової холецистографії і функції автономної нервової системи за даними спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму.

У хворих, які приймали еспа-ліпон, на відміну від контрольної групи, відмічалася позитивна динаміка клінічної симптоматики шлунково-кишкової автономної нейропатії і підвищення скоротливої активності жовчного міхура. Відсоток його скорочення (фракція спорожнення) на 30-, 40- та 60-й хвилини після яєчних жовтків збільшився з  $14,2 \pm 9,7\%$ ,  $32,9 \pm 7,3\%$  і  $27,6 \pm 12,6\%$  перед лікуванням до, відповідно,  $43,3 \pm 7,6\%$ ,  $54,1 \pm 7,0\%$  і  $64,8 \pm 6,6\%$  після ( $P < 0,05$ ). При цьому спостерігалася зменшення залишкового об'єму жовчного міхура з  $20,4 \pm 4,4$  см<sup>3</sup> до  $9,4 \pm 2,8$  см<sup>3</sup> ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою –  $20,4 \pm 6,4$  см<sup>3</sup> і  $17,0 \pm 5,5$  см<sup>3</sup> ( $P > 0,1$ ), відповідно, до і після лікування. Зміни моторики жовчного міхура в цій групі на відміну від контрольної відбувалися на тлі підвищення спектральних потужностей компонент серцевого ритму: VLF – з  $22,7 \pm 4,3$  мс<sup>2</sup> до  $87,2 \pm 22,1$  мс<sup>2</sup> ( $P < 0,02$ ), LF – з  $2,4 \pm 0,5$  мс<sup>2</sup> до  $9,0 \pm 2,7$  мс<sup>2</sup> ( $P < 0,05$ ) і тенденції до зростання HF – з  $12,1 \pm 2,6$  мс<sup>2</sup> до  $27,1 \pm 7,2$  мс<sup>2</sup> ( $0,05 < P < 0,1$ ). Таким чином, альфа-ліпоєва кислота позитивно впливає на перебіг діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії.

**Ключові слова:** діабетична нейропатія, жовчний міхур, альфа-ліпоєва кислота, спектральний аналіз серцевого ритму, ультразвукова холецистографія.

Діабетичний холецистопарез є одним з важких і поширених безсимптомних або малосимптомних інвалідизуючих уражень цукрового діабету [1]. Зниження скоротливої активності жовчного міхура, яке змінює ентерогапатичну циркуляцію жовчних кислот, здатне не тільки посилювати морфологічні та функціональні порушення травного каналу і печінки у хворих на цукровий діабет, але й безсимптомно приховувати небезпеку підвищеного ризику розвитку жовчокам'яної хвороби [2, 3]. Холестеринові камені утворюються у хворих на цукровий діабет у 2-3 рази частіше, ніж у популяції. Однією з головних причин цього вважають діабетичну автономну нейропатію, при якій спостерігається зменшення скоротливої активності жовчного міхура, гастропарез, що призводить до застою жовчі, підвищеного формування на цьому тлі холестеринових кристалів, утворення та подальшого росту каменів [4-6]. Запропоновані останнім часом препарати, які посилюють скоротливу активність жовчного міхура, відносяться лише до симптоматичних засобів [7-10]. Відсутність ефективних патогенетичних важелів впливу на моторну функцію жовчного міхура спонукає до продовження їх пошуку.

Результати нещодавно виконаних досліджень вказують на високу ефективність препарату антиоксидантної дії альфа-ліпоєвої кислоти у лікуванні діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії [11-13]. Однак при цьо-

му залишається невідомою можливість впливу альфа-ліпоєвої кислоти на перебіг діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії і, зокрема, на діабетичний холецистопарез.

З цієї метою проведено дослідження впливу альфа-ліпоєвої кислоти на скорочувальну активність жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 1 типу з клінічними проявами шлунково-кишкової автономної нейропатії.

## Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 34 хворих на цукровий діабет 1 типу з клінічною симптоматикою діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії і 49 здорових осіб того ж віку та статі. Серед хворих було 24 жінки і 10 чоловіків у віці від 19 до 51 року з тривалістю хвороби від 7 до 33 років. В групі не включалися особи з жовчокам'яною хворобою, з ожирінням, а також ті, які хворіли на вірусний гепатит. На тлі інсулінотерапії, яка проводилася всім хворим, 20 з них приймали 20-денний парентеральний курс лікування еспа-ліпоном (альфа-ліпоєва кислота), щоденно одноразово по 600 мг. Інші 14 пацієнтів того ж віку і статі склали контрольну групу.

Крім клінічного спостереження, у хворих до та після прийому еспа-ліпону додатковими методами оцінювали скоротливу активність жовчного міхура і функцію автономної нервової системи.

Скоротливу активність жовчного міхура вивчали за допомогою методу ультразвукової холецистографії, як найбільш чутливого, інформативного та безпечного [14-15]. Дослідження виконували на апараті ультразвукового сканування "Aloka SSD-500" (Японія), що працює у режимі реального часу з робочою частотою ротаційного датчика 3,5 МГц. Обстеження проводили вранці, натще, не раніше ніж через 12 год після останнього прийому їжі. Дослідження виконували за загальноприйнятою методикою ультразвукового обстеження жовчного міхура при положенні хворого на спині на висоті глибокого вдиху. Ехолокацію проводили у поздовжньому перетині, послідовно переміщуючи датчик від правої передньоаксиллярної лінії до парастернальної, доки не виявляли найбільший поздовжній перетин по довгій вісі жовчного міхура. Об'єм останнього (V) визначали за формулою Weil:

$$V = \pi \left( \frac{d}{2} \right)^2 l,$$

де:  $d$  - поперечний та  $l$  - поздовжній розмір жовчного міхура [16].

При дослідженні скоротливої активності жовчного міхура жовчогінним сніданком були 2 сирих яєчних жовтки, як засіб стимулювання виділення ендogenousного холецистокініну. Ультразвукову холецистографію виконували шість разів: до жовчогінного сніданку і через 5, 15, 30, 40, 60 хв після нього. Час дослідження був визначений на підставі встановлених раніше найбільш показових періодів змін об'єму жовчного міхура [17]. Скоротливу активність жовчного міхура оцінювали за відсотком скорочення його об'єму (у англійській літературі – фракція спороження), який визначали для кожної хвилини обстеження за формулою [5]:

$$\% \text{ скорочення} = \frac{\text{Об'єм міхура натще} - \text{Об'єм міхура після сніданку}}{\text{Об'єм жовчного міхура натще}} \times 100$$

З метою оцінки стану автономної нервової системи, на тлі якого спостерігаються зміни моторики жовчного міхура, проведено дослідження спектрального аналізу серцевого ритму [18]. Вибір методу був зумовлений тим, що згідно з сучасними даними літератури, він є найбільш адекватним неінвазивним методом для оцінки стану надсегментарного і сегментарного відділів вегетативної нервової системи [19, 20]. Дослідження виконували за допомогою електрокардіографа ЕКІТ-03М2 та за комп'ютерною програмою спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму. Проводилася оцінка загальної потужності спектру варіабельності серцевого ритму (середньоквадратичне відхилення – СКВ<sup>2</sup>) та його складових компонентів: дуже низькочастотної (до 0,05 Гц), низькочастотної (0,05-0,15 Гц) та високочастотної компоненти (0,15-0,5 Гц).

До груп хворих увійшли особи, у яких крім характерної клінічної симптоматики діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії було діагностовано діабетичну автономну нейропатію на підставі стандартних електрокардіографічних тестів: глибокого дихання (6/хв), коефіцієнта 30:15, Вальсальви, ортостатичної проби (з визначенням артеріального тиску) та коефіцієнта варіабельності [19]. Тести проводилися з використанням

електрокардіографа ЭКГТ-03М2 з подальшою математичною обробкою даних за комп'ютерною програмою аналізу серцевого ритму.

Дані стану жовчного міхура та вегетативного статусу, отримані до та після курсу лікування, за результатами ультразвукової холецистографії і спектрального аналізу серцевого ритму були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію t Ст'юдента і визначенням показника вірогідності різниці (P).

## Результати та їх обговорення

На початку спостереження у хворих на цукровий діабет визначались клінічні ознаки діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії у вигляді відчуття важкості у ділянці шлунка та інколи у правій підреберній ділянці, нудоти, інколи блювання залишками їжі, яка була з'їдена порівняно давно (більш ніж 4 год тому), порушення випорожнення (безболісний пронос від 4 до 12 разів на добу, нестале випорожнення зі зміною періодів проносу та закрепу або постійні закрепи).

За даними ультразвукової холецистографії на початку спостереження у хворих виявлялося збільшення об'єму жовчного міхура натще, зниження його скоротливої активності з відчутним зменшенням відсотку його скорочення на 30-, 40- і 60-й хвилинах після жовчогінного сніданку і збільшення залишкового об'єму жовчного міхура (табл. 1).

Ці зміни відмічалися на тлі значного послаблення вегетативного тонусу з високовірогідним зниженням загальної спектральної потужності варіабельності ритму серця і всіх її складових компонент: дуже низької частоти (VLF), низької (LF) та високої частоти (HF) (табл. 2).

Після курсу лікування еспа-ліпоном спостерігалася позитивна динаміка клінічної симптоматики діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії. Так, 9 з 20 хворих групи відмітили нормалізацію випорожнення, зникнення нудоти, блювання, відчуття важкості в ділянці шлунка та правого підбер'я. У решти хворих зменшилися скарги на порушення з боку шлунково-кишкового тракту. За даними ультразвукової холецистографії зареєстроване підвищення скоротливої активності жовчного міхура, відсоток його скорочення зріс на 30-, 40- та 60-й хвилинах після жовчогінного сніданку (табл. 1). При цьому спостерігалася зменшення залишкового об'єму жовчного міхура.

Відповідно до спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму зміни моторики жовчного міхура після лікування еспа-ліпоном відбувалися на тлі підвищення функціональної активності вегетативного тонусу: зросла потужність компонент серцевого ритму VLF, LF, а HF мала тенденцію до зростання (табл. 2).

У контрольній групі хворих, які приймали лише інсулінотерапію, тільки у 4 пацієнтів зменшилися скарги на розлади випорожнення та відчуття важкості в ділянці шлунка. Змін об'єктивних показників моторики жовчного міхура і стану автономної нервової системи не відмічено.

Таким чином, курс лікування еспа-ліпоном у хворих з діабетичною шлунково-кишковою автономною нейропатією спричинив значне поліпшення їх загального стану зникнення майже у половини і зменшення у другій половини пацієнтів клінічних ознак цього ускладнення. Клінічне поліпшення супроводжувалося позитивною динамікою об'єктивних показників моторики жовчного міхура та стану автономної нервової системи: зареєстроване підвищення скоротливої активності жовчного міхура і зменшення залишкового об'єму жовчного міхура. Підвищилася загальна спектральна потужність за рахунок збільшення спектральної компоненти дуже низької частоти (VLF), низької частоти (LF), а також намітилася тенденція до зростання спектральної компоненти високої частоти (HF). Враховуючи сучасну точку зору на природу формування спектральних компонент ритму серця, отримані результати свідчать про

Таблиця 1. Показники моторики жовчного міхура у хворих з діабетичною шлунково-кишковою автономною нейропатією на тлі інсулінотерапії з еспа-ліпоном і без нього (M±m)

Група обстежених	Кількість обстежених	Об'єм жовчного міхура натще, см <sup>3</sup>	Залишковий об'єм жовчного міхура, см <sup>3</sup>	Ступінь скорочення об'єму жовчного міхура після лечних жовтків (у % до його об'єму натще) через				
				5 хв	15 хв	30 хв	40 хв	60 хв
Здорові особи	16	14,9±1,9	3,0±0,3	7,4±10,2	32,4±10,2	54,5±8,4	71,7±3,1	77,6±2,6
Контрольна група: на початку спостереження	14	26,8±4,4 <0,05	20,4±6,4 <0,02	10,5±6,9 >0,1	12,4±8,4 >0,1	20,9±9,5 <0,01	27,7±11,4 <0,01	35,5±11,3 <0,01
Р <sub>1</sub>								
через 20 діб спостереження	14	25,7±4,6 >0,1	17,0±5,5 >0,1	3,0±3,0 >0,1	2,6±12,6 >0,1	14,0±11,2 >0,1	30,4±9,7 >0,1	36,4±10,8 >0,1
Р <sub>2</sub>								
Основна група: до лікування	20	30,9±5,4 <0,02	20,4±4,4 <0,01	10,1±7,6 >0,1	12,2±10,2 >0,1	14,2±9,7 <0,01	32,9±7,3 <0,001	27,6±12,6 <0,01
Р <sub>1</sub>								
після лікування еспа-ліпоном	20	25,8±3,6 >0,1	9,4±2,8 <0,05	7,3±8,8 >0,1	20,6±7,4 >0,1	43,3±7,6 <0,05	54,1±7,0 <0,05	64,8±6,6 <0,02
Р <sub>2</sub>								

Примітка. Тут і в табл. 2: Р<sub>1</sub> – вірогідність різниці з показниками здорових осіб, Р<sub>2</sub> – вірогідність різниці показників хворих до та після лікування.

Таблиця 2. Показники спектрального аналізу серцевого ритму (мс<sup>2</sup>) у хворих з діабетичною шлунково-кишковою автономною нейропатією на тлі інсулінотерапії з еспа-ліпоном і без нього (M±m)

Група обстежених	Кількість обстежених	Загальна спектральна потужність (СКВ <sup>2</sup> )	Дуже низькочастотна компонента (VLF)	Низькочастотна компонента (LF)	Високочастотна компонента (HF)
Здорові особи	33	2190,2±257,4	760,6±100,5	390,2±56,2	968,4±170,7
Контрольна група: на початку спостереження	14	40,3±6,2 < 0,001	24,6±5,3 < 0,001	3,1±0,8 < 0,001	11,3±2,7 < 0,001
через 20 діб спостереження	14	45,2±8,9 > 0,1	27,6±5,6 > 0,1	2,6±0,7 > 0,1	13,0±2,5 > 0,1
Основна група: до лікування	20	40,2±7,1 < 0,001	22,7±4,3 < 0,001	2,4±0,5 < 0,001	12,1±2,6 < 0,001
після лікування еспа-ліпоном	20	133,3±31,7 < 0,02	87,2±22,1 < 0,02	9,0±2,7 < 0,05	27,1±7,2 0,1 > P > 0,05

позитивний вплив еспа-ліпону на функціональну активність церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції, а також симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи.

Зменшення скоротливої активності жовчного міхура у хворих на цукровий діабет відоме давно [21, 22]. Пізніше ці зміни зв'язали з наявністю у хворих діабетичної автономної нейропатії [6, 7, 23-25]. В експериментальних роботах з проведенням ваготомії, симпатеکتомії та в спостереженнях за хворими, які перенесли під час оперативного втручання ваготомію, було виявлено зв'язок скоротливої активності жовчного міхура зі станом вегетативної нервової системи [26, 27]. Тому встановлене посилення скоротливої активності жовчного міхура під впливом альфа-ліпоевої кислоти може бути обумовлене поліпшенням функціонального стану симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи.

## Висновки

1. Курс лікування препаратом альфа-ліпоевої кислоти еспа-ліпоном позитивно впливає на клінічну симптоматику шлунково-кишкової автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет I типу, призводячи до зникнення майже у половини пацієнтів і зменшення у решти її клінічних проявів.

2. У хворих з діабетичним холецистопарезом прийом еспа-ліпону посилює скоротливу активність жовчного міхура на тлі підвищення функціональної активності автономної нервової системи.

## Література

1. Єфимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
2. Pfeifer M.A., Jung S., Crain G., Schumer M. Autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, 10, Supp. 2, 70S-73S.
3. Бурков С.Г., Гребенев А.Л. Факторы риска развития желчекаменной болезни. Статистические данные // *Клин. мед.* 1994, № 3, 59-62.
4. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. Современный взгляд на патогенез желчекаменной болезни // *Клин. мед.* 1999, № 5, 8-12.
5. Nahm J.S., Park J.Y., Park K.G. et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography // *Am. J. Gastroenterol.* 1996, 91, 2391-2394.
6. Геллер Л.И., Грязнова М.В., Рыбалка Е.Д. Значение дуоденита в нарушении моторики желчного пузыря у больных сахарным диабетом // *Пробл. эндокринолог.* 1991, № 3, 8-10.
7. Morali G.A., Braverman D.Z., Lissi J. et al. Effect of clonidine on gallbladder contraction and small bowel transit time in insulin-treated diabetics // *Am. J. Gastroenterol.* 1991, 86, 995-999.
8. Kapicioglu S., Senturk O., Vambul N., Ilgun K. Action of cisapride on gallbladder contraction in patients with diabetes mellitus // *Hepatogastroenterology*. 1998, 45, 1410-1414.
9. Fiorucci S., Scionti L., Bosso R. et al. Effect of erythromycin on gallbladder emptying in diabetic patients with and without autonomic neuropathy and high level of motilin // *Dig. Dis. Sci.* 1992, 37, 1671-1677.
10. Геллер Л.И., Рыбалка Е.Д., Геллер А.Л., Голдабин В.И. О лекарственных влияниях на моторику желчного пузыря (по материалам ультразвуковой динамики) // *Тер. арх.* 1993, № 2, 46-49.
11. Ziegler D., Schtz H., Conrad F. et al. Effect of treatment with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // *Diabetes Care*. 1997, 20, 369-373.
12. Кириченко Д.В., Боднар П.М., Щербак А.В. Терапія препаратами альфа-ліпоевої кислоти (еспа-ліпоном) діабетичної автономної нейропатії серця // *Ліки*. 1998, № 2, 19-24.
13. Єфимов А.С., Ткач С.М., Єфимов Д.А. Вплив альфа-ліпоевої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії та процеси глікозилювання білків крові хворих на цукровий діабет I типу // *Ендокринологія*. 2000, 5, № 1, 47-53.
14. Brugge W.R. Motor function of the gallbladder: measurement and clinical significance // *Semin. Roentgenol.* 1991, 26, 226-231.

15. Воробьев Л.П., Салова Л.М., Маев И.В., Пархатова С.Я. Роль различных методов исследования в диагностике функциональных расстройств в желчевыводящей системе // *Клин. мед.* 1996, № 9, 35-38.
16. Воробьев Л.П., Маев И.В., Салова Л.М. Количественная оценка состояния гепатобилиарной системы с помощью двухмерной эхографии у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // *Мед. радиология.* 1993, № 3, 12-15.
17. Клименко Е.Ф. Некоторые вопросы эхографической оценки кинетической способности стенок желчного пузыря и его сфинктерного аппарата // *Врач. дело.* 1995, № 5-6, 154-156.
18. Molgaard H., Hermansen K. Evaluation of cardiac autonomic neuropathy by heart rate variability // In: C.E.Mogensen, E.Standl (eds.). *Research methodologies in human diabetes.* Berlin, New York: de Gruyter. Pt. 1. 1994, 219-240.
19. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* 1994, 10, 339-383.
20. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 752 с.
21. Славнов В.Н. Радионуклидное изучение функционального состояния печени и желчного пузыря при эндокринных заболеваниях // *Врач. дело.* 1972, № 9, 79-85.
22. Shreiner D.P., Sarva R.P., Van Thiel D., Yingvorapant N. Gallbladder function in diabetic patients // *J. Nucl. Med.* 1986, 27, 357-360.
23. Mitsukawa T., Takemura J., Ohgo S. et al. Gallbladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* 1990, 85, 981-985.
24. Bucceri A.M., Brogna A., Ferrara R. Sonographic study of postprandial gallbladder emptying and common bile duct changes in patients with diabetes or cholelithiasis // *Abdom. Imaging.* 1994, 19, 427-429.
25. Varkonyi T., Lengyel C., Madacsy L. et al. Gallbladder hypomotility in diabetic polyneuropathy // *Orv. Hetil.* 1997, 138, 1177-1182.
26. Мадартов К.М., Брескина Д.Е. Рентгенологическое отражение функции желчного пузыря после стволовой ваготомии // *Актуальные вопросы рентгенорадиогастроэнтерологии: Тез. докл. III респ. науч.-практ. конф. рентгенол. радиологов.* Ташкент, 1983, 33-35.
27. Усубакунов Э.У., Калихевич В.Н., Миссюль Б.В. Взаимодействие желудочно-кишечных пептидов и вегетативной нервной системы в сократительной функции желчного пузыря // *Физиол. журн. СССР.* 1983, 69, № 4, 547-553.

**Ускорение сократительной активности желчного пузыря под влиянием альфа-липоевой кислоты у больных с диабетическим холецистопарезом**  
С.Н.Ткач, Е.Ф.Клименко\*

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; \*Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 04050 Киев, Украина*

С целью оценки эффективности альфа-липоевой кислоты при диабетическом холецистопарезе у больных с диабетической желудочно-кишечной автономной нейропатией обследовано 34 пациента с сахарным диабетом 1 типа. На фоне проводимой у всех больных инсулинотерапии 20 из них принимали парентеральный курс лечения эспа-липоном (альфа-липоевая кислота) по 600 мг однократно ежедневно на протяжении 20 дней. Остальные 14 пациентов того же возраста и пола составили контрольную группу. Клиническое наблюдение дополняло изучение сократительной активности желчного пузыря с помощью ультразвуковой холецистографии и функции автономной нервной системы по данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма.

У всех больных, принимавших эспа-липон, в отличие от контрольной группы, отмечалась положительная динамика клинической симптоматики желудочно-кишечной автономной нейропатии и повышение сократительной активности желчного пузыря. Процент его сокращения (фракция опорожнения) на 30-, 40- и 60-й минутах после яичных желтков возрос с  $14,2 \pm 9,7\%$ ,  $32,9 \pm 7,3\%$  и  $27,6 \pm 12,6\%$  перед лечением до, соответственно,  $43,3 \pm 7,6\%$ ,  $54,1 \pm 7,0\%$  и  $64,8 \pm 6,6\%$  после ( $P < 0,05$ ). При этом наблюдалось уменьшение остаточного объема желчного пузыря с  $20,4 \pm 4,4 \text{ см}^3$  до  $9,4 \pm 2,8 \text{ см}^3$  ( $P < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой –  $20,4 \pm 6,4 \text{ см}^3$  и  $17,0 \pm 5,5 \text{ см}^3$  ( $P > 0,1$ ), соответственно, до и после лечения. Изменение моторики желчного пузыря в этой группе в отличие от контрольной произошло на фоне увеличения спектральных мощностей компонент сердечного ритма: VLF – с  $22,7 \pm 4,3 \text{ мс}^2$  до  $87,2 \pm 22,1 \text{ мс}^2$  ( $P < 0,02$ ), LF – с  $2,4 \pm 0,5 \text{ мс}^2$  до  $9,0 \pm 2,7 \text{ мс}^2$  ( $P < 0,05$ ) и тенденции к повышению HF – с  $12,1 \pm 2,6 \text{ мс}^2$  до  $27,1 \pm 7,2 \text{ мс}^2$  ( $0,05 < P < 0,1$ ). Таким образом, альфа-липоевая кислота положительно влияет на течение диабетической желудочно-кишечной автономной нейропатии.

**Ключевые слова:** диабетическая нейропатия, желчный пузырь, альфа-липоевая кислота, спектральный анализ сердечного ритма, ультразвуковая холецистография.

**Acceleration of gallbladder contraction activity under the influence of alpha-lipoic acid in patients with diabetic cholecystoparesis**

S.M.Tkach, O.P.Klimenko\*

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; \*Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of AMS, 04050 Kyiv, Ukraine*

In order to estimate the efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic cholecystoparesis in patients with diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy, 34 patients with type 1 diabetes mellitus have been examined. In the presence of insulin therapy administered to all patients, 20 out of them received a parenteral course of espa-lipon (alpha-lipoic acid) therapy, 600 mg once daily for 20 days. The other 14 sex and age matched patients represented the control group. Clinical follow-up supplemented a study of contraction activity of the gallbladder using ultrasound cholecystography, and a study of the function of autonomic nervous system by heart rate spectral analysis.

In patients who received espa-lipon, unlike the control group, positive dynamics of clinical symptoms of gastrointestinal autonomic neuropathy and an increase of ejection fraction was noted at 30, 40, 60 minutes after egg yolks from  $14,2 \pm 9,7\%$ ,  $32,9 \pm 7,3\%$ , and  $27,6 \pm 12,6\%$ , before treatment to, respectively,  $43,3 \pm 7,6\%$ ,  $54,1 \pm 7,0\%$ , and  $64,8 \pm 6,6\%$ , after treatment ( $P < 0,05$ ). The residual gallbladder volume decreased from  $20,4 \pm 4,4 \text{ cm}^3$  to  $9,4 \pm 2,8 \text{ cm}^3$  ( $P < 0,05$ ), versus control  $20,4 \pm 6,4 \text{ cm}^3$  and  $17,0 \pm 5,5 \text{ cm}^3$  ( $P > 0,1$ ), respectively, before and after treatment. An increase in gallbladder motility after espa-lipon, in contrast to the control group, occurred with an increase in spectral power heart rate components: VLF – from  $22,7 \pm 4,3 \text{ ms}^2$  to  $87,2 \pm 22,1 \text{ ms}^2$  ( $P < 0,02$ ), LF –  $2,4 \pm 0,5 \text{ ms}^2$  to  $9,0 \pm 2,7 \text{ ms}^2$  ( $P < 0,05$ ), and a tendency to a rise in HF from  $12,1 \pm 2,6 \text{ ms}^2$  to  $27,1 \pm 7,2 \text{ ms}^2$  ( $0,05 < P < 0,1$ ). Thus, alpha-lipoic acid had a positive effect on the course of diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy.

**Key words:** diabetic neuropathy, gallbladder, alpha-lipoic acid, heart rate spectral analysis, ultrasound cholecystography.

## АКТИВНІСТЬ ПАРАОКСОНАЗИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: КОРЕЛЯЦІЯ З ПАРАМЕТРАМИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ ТА ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ

М.Ю.Гориунська

Харківська медична академія післядипломної освіти, 61176 Харків, Україна

Обстежені 195 жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, з дисліпідемією та різним рівнем глікемічного контролю (у віці  $53,8 \pm 0,49$  роки, з тривалістю захворювання –  $7,3 \pm 0,43$  роки). Верифіковане суттєве падіння (на 34%) у сироватці крові активності параоксонази (PON) – естерази, що виключно асоційована з ЛПВГ і значною мірою обумовлює антиатерогенні властивості останніх, гальмуючи утворення окиснювальних модифікацій ЛПНГ. Глікемічна компенсація хворих поєднувалась тільки з частковим підвищенням активності PON. Виявлена високозначуща зворотна кореляція активності PON із ступенем ліпідної пероксидації, визначеної за рівнем МДА, ДК у сироватці крові, вмістом гідроперексидів ліпідів в атерогенній та антиатерогенній фракціях ліпопротеїнів (відповідно, ЛПДНГ+ЛПНГ, ЛПВГ). Більш того, активність PON виявляла тісний позитивний зв'язок із складовими антиоксидантного захисту (активність каталази, концентрація відновленого глутатіону у сироватці крові, вміст  $\alpha$ -токоферолу у вищезначених фракціях ліпопротеїнів). Ймовірно, що низька активність PON у поєднанні з ознаками оксидативного стресу (навіть за умов глікемічної компенсації) може складати патогенетичне підґрунтя передчасного атеросклерозу у хворих на цукровий діабет 2 типу із дисліпідемією.

*Ключові слова:* цукровий діабет 2 типу, ліпідний профіль, пероксидація ліпідів, параоксоназа.

Попри суттєве зростання частоти ішемічної хвороби серця (ІХС), у хворих на цукровий діабет 2 типу порівняно з загалом [1-3] патогенетичні механізми цього феномену все ще залишаються недостатньо зрозумілими, що ускладнює стратегію превентивної та реабілітаційної терапії. Останнім часом оксидативний стрес розглядається в якості провідного чинника розвитку пізніх діабетичних ускладнень та збільшеної розповсюженості макросудинної патології серед діабетичних хворих [4, 5]. Накопичуються докази, що параоксоназа (PON), асоційована виключно з ліпопротеїнами високої густини (ЛПВГ), є естеразою, яка відвертає оксидативні ушкодження тканин і забезпечує у такий спосіб ангіопротекторний ефект [6]. Так, дослідження *in vivo* свідчать про те, що PON, виділена із ЛПВГ, гальмує накопичення пероксидів ліпідів в ліпопротеїнах низької густини (ЛПНГ) за умов підвищеного їх окиснювання, гідролізуючи специфічні ліпідні пероксиди в окиснених ліпопротеїнах [7, 8]. Визначене клінічними дослідженнями зниження активності та концентрації PON у хворих із кардіокоронарною патологією підтримує гіпотезу, яка розглядає PON в якості детермінанти резистентності до розвитку атеросклерозу [7, 9]. Стосовно хворих на цукровий діабет 2 типу, наявні нечисленні повідомлення підтримують значення зниженої експресії цього антиоксидантного ферменту для збільшення ризику специфічних судинних ускладнень та ІХС [10-12].

Метою роботи була одночасна оцінка активності PON і ліпідної пероксидації у жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу з дисліпідемією, та визначення ймовірного зв'язку між цими параметрами, як і ступенем глікемічної компенсації.

## Матеріали та методи

Обстежено 195 жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, з різним ступенем глікемічного контролю, верифікованого відповідно параметрів European NIDDM Policy Group [13], та дисліпідемією. Вік діабетичних хворих становив  $-53,8 \pm 0,49$  роки, тривалість захворювання  $-7,3 \pm 0,43$  роки, індекс маси тіла (ІМТ)  $-30,9 \pm 0,40$  кг/м<sup>2</sup>, відношення обводу талії до обводу стегон  $-0,87 \pm 0,004$ . В якості контролю були використані результати обстеження 21 практично здорової жінки відповідного віку ( $52,2 \pm 2,29$  роки) з ІМТ  $-26,8 \pm 0,76$  кг/м<sup>2</sup>.

Зразки венозної крові видаляли у кожної особи після 12-годинного голодування і один аліквот сироватки використовувався негайно для визначення показників оксидативного стресу та вмісту вітаміну Е ( $\alpha$ -токоферолу), а другий зберігався при  $-196^\circ\text{C}$  для наступного аналізу ліпідного профілю та активності PON. Концентрацію загального холестерину (ЗХС), холестерину (ХС) в ЛПВГ та тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом за допомогою стандартних наборів фірми Boehringer-Mannheim (Mannheim, Germany). Холестерин в ЛПНГ розраховували за формулою [14]. Вміст загальних гідроперекисів (ГП) вимірювали реакцією з тіоціанатом амонію [15] в ЛПВГ та ЛПДНГ+ЛПНГ (ліпопротеїни дуже низької густини + ліпопротеїни низької густини). Цей показник використовували для оцінки окиснювальності ліпідів відповідно в антиатерогенній та атерогенній фракціях ліпопротеїнів *in vivo*. Вищезазначені фракції ліпопротеїнів розділяли центрифугуванням сироватки крові, до якої попередньо додавали розчинні гепарину та СаС<sub>2</sub> для переведення ЛПДНГ+ЛПНГ в нерозчинну форму [16]. Кількість  $\alpha$ -токоферолу у виділеній вищезазначеним методом фракціях ліпопротеїнів визначали за показниками кольорової реакції з двовалентним залізом (індикатор  $\alpha, \alpha'$ -біпіридил) та внесенням поправки на присутність холестерину [17]. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г".

Оксидативний стрес та стан антиоксидантного захисту у сироватці крові характеризували за показниками малонового діальдегіду (МДА), визначеного за вмістом речовин, що реагують із тіобарбітуровою кислотою [18], дієнових кон'югатів (ДК) [19], відновленого глутатіону (GSH) [20] та активності каталази [21]. Активність параоксонази визначали за методом [22]. В якості субстрату використовували параоксон, утворення *p*-нітрофенолу вимірювали спектрофотометрією при 412 нм. Активність ферменту розраховувалась із використанням коефіцієнту екстинкції  $18\ 290$  моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>, одиниця активності параоксонази продукувала 1 нмоль *p*-нітрофенолу за хвилину.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено з використанням статистичних програм пакету EXEL (версія 7.0) процесора INTEL PENTIUM 150. Для визначення різниці в групах використано непарний критерій *t*.

## Результати та їх обговорення

У обстеженого діабетичного загалу у порівнянні з особами контрольної групи верифіковано достеменне підвищення у сироватці крові рівнів ЗХС ( $P < 0,001$ ), ХС ЛПНГ ( $P < 0,02$ ), ТГ ( $P < 0,001$ ) та зменшення рівня ХС ЛПВГ ( $P < 0,001$ ) із виразним зростанням атерогенного індексу ( $8,3 \pm 0,15$  проти  $5,6 \pm 0,34$ ,  $P < 0,001$ ) (таблиця). Визначена також суттєва активація ліпідної пероксидації за збільшенням вмісту ГП (ЛПДНГ+ЛПНГ) та ГП ЛПВГ (відповідно, на  $117,5\%$  та  $171,7\%$ ,  $P < 0,001$ ), концентрації МДА та ДК у сироватці крові (відповідно, на  $241,9\%$  та  $393,3\%$ ,  $P < 0,001$ ). Навпаки, активність каталази, концентрація відновленого глутатіону у сироватці крові, як і вміст  $\alpha$ -токоферолу в ЛПДНГ+ЛПНГ та ЛПВГ, були нижчі, ніж в обстеженій контрольній групі ( $P < 0,001$ ).

Активність PON у діабетичного загалу була вірогідно ( $P < 0,001$ ) зменшена (на  $34,0\%$ ) відносно рівнів, що спостерігалися у контрольних осіб (таблиця). При зіставленні активності PON зі станом глікемічного контролю спостерігалось її підвищення на  $14,0\%$  у діабетичних хворих із глікемічною компенсацією порівняно з відповідними показниками за умов декомпенсації ( $P_2 < 0,002$ ). Однак активність PON не досягала нормальних рівнів, що верифіковані в контрольній групі ( $P < 0,001$ ).

Достеменне зменшення окиснюваності ліпідів в ЛПДНГ+ЛПНГ та ЛПВГ у діабетичних хворих при наявності глікемічної компенсації відносно декомпенсованого стану мало частковий характер (вміст гідроперекисів падав, відповідно, на  $13,0\%$  та  $16,9\%$ ,  $P_2 < 0,001$ ) і не досягало рівнів, що спостерігалися в контрольній групі ( $P < 0,001$ ).

Таблиця. Параметри ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту та ліпідний профіль у жінок, хворих на цукровий діабет, з різним ступенем глікемічного контролю

Показник	Контроль	Жінки, хворі на цукровий діабет 2 типу			
		Вся група	Компен- сація	Субком- пенсація	Декомпен- сація
n	21	195	74	50	71
Глікемія, ммоль/л	5,4±0,12	7,8±0,21*	5,3±0,16 P <sub>1</sub> <0,001	7,4±0,13* P <sub>3</sub> <0,001	10,6±0,32* P <sub>2</sub> <0,001
ЗХС, ммоль/л	5,5±0,21	7,3±0,08*	6,9±0,12*	6,9±0,16* P <sub>3</sub> <0,001	7,9±0,13* P <sub>2</sub> <0,001
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,2±0,05	0,8±0,01*	0,8±0,01*	0,8±0,01*	0,8±0,01*
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,1±0,19	4,6±0,08**	4,4±0,13	4,3±0,16 P <sub>3</sub> <0,001	5,1±0,12* P <sub>2</sub> <0,001
ТГ, ммоль/л	1,6±0,08	4,0±0,08*	3,8±0,09*	4,0±0,12*	4,2±0,10* P <sub>2</sub> <0,001
ГП (ЛПДНГ+ ЛПНГ), нмоль/мл	49,5±2,01	107,6±1,92*	101,2±2,97*	104,6±3,09 * P <sub>3</sub> <0,001	116,3±2,54* P <sub>2</sub> <0,001
ГП ЛПВГ, нмоль/мл	35,8±2,40	97,3±2,18*	89,5±3,63*	94,1±3,51* P <sub>3</sub> <0,001	107,6±3,65 * P <sub>2</sub> <0,001
α-Токоферол ЛПВГ, нмоль/мл	5,5±0,30	1,9±0,07*	2,1±0,14*	1,9±0,12*	1,7±0,11*
α-Токоферол (ЛПДНГ+ЛПНГ), нмоль/мл	2,7±0,19	1,5±0,05*	1,6±0,08*	1,6±0,09* P <sub>3</sub> <0,02	1,3±0,07* P <sub>2</sub> <0,002
ДК, мкмоль/мл	0,2±0,01	0,7±0,02*	0,7±0,03*	0,7±0,04*	0,8±0,04* P <sub>2</sub> <0,002
МДА, мкмоль/мл	0,9±0,05	3,2±0,09*	2,9±0,14*	3,1±0,17*	3,5±0,15* P <sub>2</sub> <0,001
GSH, ммоль/мл	0,18±0,008	0,15±0,002*	0,15±0,003*	0,15±0,004 * P <sub>3</sub> <0,02	0,14±0,003* P <sub>2</sub> <0,002
Каталаза, мккат/л	3,6±0,04	3,1±0,03*	3,1±0,04*	3,1±0,05* P <sub>3</sub> <0,01	3,0±0,04* P <sub>2</sub> <0,002
PON, Од/л	124,9±1,69	77,8±1,33*	82,4±2,40*	78,9±2,14* P <sub>3</sub> <0,05	72,3±2,05* P <sub>2</sub> <0,002

Примітка. \* P<0,001, \*\* P<0,02 – вірогідність відхилення показників відносно контрольної групи; P<sub>1,2</sub> – вірогідність відхилення показників компенсованих хворих відносно субкомпенсованих та декомпенсованих; P<sub>3</sub> – вірогідність відхилення показників субкомпенсованих хворих відносно декомпенсованих.

Аналіз взаємозв'язку досліджених біохімічних показників виявив високо-значущу зворотну кореляцію між активністю PON та окиснюваністю ліпідів в атерогенній (ЛПДНГ+ЛПНГ) та антиатерогенній (ЛПВГ) фракціях ліпопротеїнів, визначеною за вмістом в останніх ГП (відповідно, r=-0,469, P<0,001; r=-0,443, P<0,001). Подібний від'ємний зв'язок спостерігався у діабетичних хворих між активністю PON, з одного боку, та концентрацією МДА (r=-0,480, P<0,001), ДК (r=-0,652, P<0,001), з другого боку. При дослідженні зв'язку між активністю PON та іншими параметрами антиоксидантного захисту верифікована висока його ступінь (P<0,001) та прямий характер (відповідно, для активності каталази та рівня GSH: r=0,371; r=0,353; для вмісту α-токоферолу в ЛПДНГ+ЛПНГ та ЛПВГ: r=0,475; r=0,424).

Значуща, але меншої вираженості зворотна кореляція визначена між активністю PON та параметрами ліпідного профілю (для ЗХС: r=-0,232, P<0,01;

для ХС ЛПНГ:  $r=-0,200$ ,  $P<0,01$ ; для ТГ:  $r=-0,159$ ,  $P<0,05$ ; для атерогенного індексу:  $r=-0,203$ ,  $P<0,01$ ). Подібна за ступенем до вищезначеної, від'ємна кореляція верифікована між активністю PON та концентрацією глюкози натще ( $r=-0,192$ ,  $P<0,05$ ).

Констатоване у обстежених хворих порівняно з контролем виразне падіння активності PON та її підвищення за умов глікемічної компенсації, як і наявність від'ємної кореляції між активністю ферменту та базальною глікемією, засвідчує безперечне значення глюкозного дисбалансу в генезі виявлених порушень. У зв'язку з цим привертає увагу повідомлення про підвищену глікацію та глікооксидацію ЛПВГ *in vitro* при високій концентрації глюкози в інкубаційному середовищі [23]. Це призводило до зниження в глікованих ЛПВГ ферментативної активності PON на 65%. Пряма ж глікація очищеної PON інкубацією з 25 ммоль/л глюкози спричиняла падіння її ферментативної активності на 40 % та втрату гальмуючої дії ферменту на адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин аорти людини *in vitro* [23]. Разом з тим, частковий характер відновлення активності PON у хворих на цукровий діабет із базальною нормоглікемією в нашому дослідженні свідчить про гетерогенний генез цього порушення. Ймовірне значення дисліпідемії, притаманної обстеженому загалу хворих, для падіння активності PON обґрунтовується від'ємною кореляцією між активністю PON і показниками ліпідного профілю (ТГ, ЗХС, ХС ЛПНГ) за умов збереження атерогенності останнього при різних ступенях глікемічного контролю. Наша думка співпадає з повідомленнями щодо зниження активності PON у хворих із сімейною гіперліпідемією [24]. Разом з тим, ми не виявили кореляції між активністю PON та вмістом ХС ЛПВГ, що свідчить про наявність інших чинників, залучених до змін активності ферменту (відсутність такого зв'язку зазначена і в інших дослідженнях [24, 25]).

Відповідно до наших даних, таким патогенетичним чинником може бути підвищена ліпідна пероксидація, параметри якої не нормалізувалися, незважаючи на добрий глікемічний контроль, та проявляли високозначущий від'ємний зв'язок з активністю ферменту. Безперечно, вірогідність вищезначеного зв'язку обумовлюється механізмом дії PON, спрямованим на гальмування ліпідної пероксидації в ліпопротеїнах атерогенної, в першу чергу, та антиатерогенної фракцій, що забезпечує нормальну антиоксидантну функцію ЛПВГ, а саме, зменшення продукції окиснювальних модифікацій ЛПНГ та індукованої останніми низки атерогенних процесів, насамперед, адгезії моноцитів до ендотелію [26]. В генезі зниженої активності PON при наявності діабету не можна виключити також і поліморфізму гена PON, а саме, більшої частоти аллелей, що визначають синтез аллозимів PON з меншою функціональною активністю [27]. Разом з тим, надбані чинники ймовірно мають перевагу над генетичними, оскільки падіння активності PON спостерігалось у хворих на цукровий діабет порівняно з контролем як при співпадаючих аллелях гена PON, так і за відсутності достеменних відмінностей в частоті генотипу PON [28, 29].

Збереження зниженої активності PON, як і підвищеної ліпідної пероксидації, у обстеженого загалу хворих за умов глікемічної компенсації обґрунтовує вірогідність їх каузальної ролі у передчасному атеросклерозі, що притаманний хворим на цукровий діабет 2 типу. У зв'язку з цим доцільно відмітити відсутність суттєвого впливу ретельного глікемічного контролю на прояви макросудинної патології (інфаркт міокарда) в широкомасштабному дослідженні [30]. Результати нашої роботи обґрунтовують також правомірність сучасної стратегії мультифакторіального втручання при наявності цукрового діабету 2 типу, спрямованого, на відміну від концепції "глюкоцентричності", на корекцію й інших, окрім гіперглікемії, метаболічних порушень (антиліпідемічні, антигіпертензивні засоби, антиоксиданти, антигіперглікемічні засоби та ін.).

## Висновки

1. У жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу з дисліпідемією, визначене суттєве падіння активності параоксонази – естерази, асоційованої з ЛПВГ.

2. Глікемічна компенсація підвищувала, але не нормалізувала активність параоксонази.

3. Наявність високозначущої зворотної кореляції між активністю параоксонази та показниками ліпідної пероксидації (МДА, ДК у сироватці крові, гідроперекиси ЛПДНГ+ЛПНГ та ЛПВГ), як і прямої асоціації активності PON з рівнем антиоксидантного захисту (каталаза, GSH у сироватці крові,  $\alpha$ -токоферол в ЛПДНГ+ЛПНГ та в ЛПВГ), обґрунтовує суттєву роль параоксонази у визначенні ступеню оксидативного стресу за умов цукрового діабету 2 типу.

4. Частковий реабілітуючий ефект глікемічної компенсації на параметри антиоксидантного захисту, атерогенність ліпідного профілю та ліпідну пероксидацію засвідчує недостатність “глюкоцентричної” антидіабетичної терапії і перспективність концепції мультифакторіального лікування хворих на цукровий діабет.

## Література

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
2. Ruderman N.B., Williamson J.R., Brownlee M. Glucose and diabetic vascular disease // *FASEB J.* 1992, 6, 2905-2914.
3. Haffner S.M. Evaluating the status of diabetes as a risk factor for coronary artery disease // *Acta Diabetol.* 1999, 36, Suppl. 3, p. S30-S34.
4. Baynes J.W., Thorpe S.R. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm // *Diabetes.* 1990, 48, N 1, 1-9.
5. Haffner S.M. Clinical relevance of the oxidative stress concept // *Metabolism.* 2000, 49, N 2, Suppl. 1, 30-34.
6. Heinecke J.W., Luscis A.J. Paraoxonase-gene polymorphisms associated with coronary heart disease: Support for the oxidative damage hypothesis? // *Am. J. Hum. Genet.* 1998, 62, N 1, 20-24.
7. Mackness M.I., Durrington P.N., Mackness B. How high density lipoprotein protects against the effect of lipid peroxidation // *Curr. Opin. Lipidol.* 2000, 11, N 4, 383-388.
8. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? // *Mol. Med. Today.* 1999, 5, N 9, 381-386.
9. Mackness M.I., Mackness B., Durrington P.N. et al. Paraoxonase and coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* 1998, 9, N 4, 319-324.
10. Ikeda Y., Suchiro T., Inoue M. et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetes complication in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Metabolism.* 1998, 47, N 5, 598-602.
11. Pfohl M., Koch M., Enderll M.D. et al. Paraoxonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in type 2 diabetes // *Diabetes.* 1999, 48, N 3, 623-627.
12. James R.W., Leviev I., Ruiz J. et al. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients // *Diabetes.* 2000, 49, N 8, 1390-1393.
13. American Diabetes Association Consensus Statement. Detection and management of lipid disorders in diabetes // *Diabetes Care.* 1993, 16, Suppl. 2, 106-112.
14. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* 1972, 18, 499-502.
15. Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония // *Современные методы в биохимии* / Под ред. В.Н.Ореховича. М.: Медицина, 1977, 64-66.
16. Денисенко А.Д., Лозовский В.Т., Бергманн С. и др. Сравнительная характеристика липопротеидов плазмы крови и мезентериальной лимфы кролика: спектр и химический состав // *Вопр. мед. химии.* 1994, № 5, 65-72.

17. Кибардин С.А. Определение витамина Е в сыворотке крови // Биохимия. 1951, 16, 511-514.
18. Владимиров Ю.А., Арчаков В.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972.
19. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов в сыворотке крови // Чехосл. мед. обзор. 1970, 10, № 1, 30-41.
20. Путилина Ф.Е. Методы биологических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И.Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. 271 с.
21. Королук А., Иванова Л., Майорова И. Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабор. дело. 1988, № 1, 16-17.
22. Gan K.N., Smolen A., Eckerson H.W. and La Du B.N. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalysing both activities // Drug. Metab. Dispos. 1991, 19, 100-106.
23. Hedrick C.C., Thorpe S.R., Fu M.-X. et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function // Diabetologia. 2000, 43, N 3, 312-320.
24. Tomas M., Senti M., Garcia-Faria F. et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, Suppl. 20, N 9, 2113-2119.
25. Abbott C.A., Mackness M.I., Kumar et al. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995, 15, N 11, 1812-1818.
26. Navab M., Hama-Levg S., Van Lenten B.L. et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio // J. Clin. Invest. 1997, 99, 2005-2019.
27. Ruiz J., Blanche H., James R.W. et al. Gln Arg192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes // Lancet. 1995, 346, 869-872.
28. Mackness B., Mackness M.I., Arrol S. et al. Serum paraoxonase (PON1) 55 and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus // Atherosclerosis. 1998, 139, N 2, 341-349.
29. Sakai T., Matsuura B., Onji M. Serum paraoxonase activity and genotype distribution in Japanese patients with diabetes mellitus // Intern. Med. 1998, 139, N 7, 581-584.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998, 352, 837-853.

Активность параоксоназы у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа: корреляция с параметрами оксидативного стресса, липидного профиля и гликемического контроля

М.Ю.Горшунская

*Харьковская медицинская академия последипломного обучения, 61176 Харьков, Украина*

Обследованы 195 женщин, больных сахарным диабетом 2 типа, с дислипидемией и различным уровнем гликемического контроля в возрасте  $53,8 \pm 0,49$  года с длительностью диабета –  $7,3 \pm 0,43$  года. В сыворотке крови выявлено значительное снижение активности параоксоназы (PON) – эстеразы, ассоциированной с ЛПВП, и в значительной мере определяющей антиатерогенные свойства последних путем торможения образования окисленных модификаций ЛПНП. Компенсация углеводного обмена у пациентов сопровождалась только частичным повышением активности PON. Обнаружена высокодостоверная отрицательная корреляция активности PON со степенью липидной перекисидации, верифицированной по уровням МДА, ДК в сыворотке крови, содержанию гидроперекисей липидов в атерогенной и антиатерогенной фракциях липопротеинов (соответственно, ЛПОНП+ЛПНП, ЛПВП). Более того, отмечена достоверная положительная взаимосвязь активности параоксоназы и составляющих антиоксидантной защиты (активность каталазы, концентрация восстановленного глутатиона в сыворотке крови, уровень  $\alpha$ -токоферола в вышеупомянутых фракциях липопротеинов). Вероятно, что низкая активность PON в сочетании с признаками оксидативного стресса (даже в условиях гликемической компенсации) имеет значение для преждевременного развития атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа с дислипидемией.

*Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, липидный профиль, перекисидация липидов, параоксоназа.*

**Serum paraoxonase activity in type 2 diabetic women: correlation with oxidative stress parameters, lipid profile and glycemic control**

M. Gorshunska

*Kharkiv Postgraduate Medical Academy, 61176 Kharkiv, Ukraine*

Human serum paraoxonase (PON) (an esterase associated with high-density lipoprotein) is postulated to have anti-atherosclerotic properties through its ability to prevent lipid peroxide generation on LDL. Type 2 diabetic women with dyslipidemia were studied under different glycemic control ( $n=195$ , age  $53,8 \pm 0,49$  yrs, duration of diabetes  $7,3 \pm 0,43$  yrs). Significant decrease of serum paraoxonase activity was verified. Good glycemic control was found to have an association with partly increased PON activity. PON activity negatively correlated with lipid peroxidation level, i.e. serum conjugated dienes, malonic dialdehyde and lipid hydroperoxide concentrations in atherogenic and antiatherogenic lipid fractions (respectively, VLDL+LDL- and HDL). Moreover, a significant positive link between PON activity and components of antioxidant defense (catalase activity, reduced-glutathione level,  $\alpha$ -tocopherol content in the above-mentioned lipid fractions) was shown. Thus, our findings raise the possibility that low PON activity associated with signs of oxidative stress may be of importance in predisposition to premature atherosclerosis in type 2 diabetic patients with dyslipidemia even under good glycemic control.

*Key words: type 2 diabetes mellitus, lipid profile, lipid peroxidation, paraoxonase.*

## ВПЛИВ НІКОТИНАМІДУ НА ГЛЮКОЗНИЙ ГОМЕОСТАЗ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТАТУС КРОЛІВ З ДИТИЗОНОВИМ ДІАБЕТОМ

*В.В.Полторак, Н.І.Горбенко, О.І.Гладкіх, О.В.Іванова*

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

Досліджено вплив перорального введення нікотинаміду в дозі 250 мг/кг (7 діб до та 7 – після ін'єкції дитизону) на розвиток абсолютної інсулінової недостатності і “оксидативного стресу” у кролів. Встановлено, що нікотинамід не впливає на рівень базальної гіперглікемії та гіпоінсулінемії у діабетичних тварин. В той же час застосування нікотинаміду призвело до пригнічення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за рахунок підвищення активності каталази та зниження рівня малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів у сироватці крові експериментальних тварин. Отримані результати свідчать про відсутність протективного впливу нікотинаміду щодо розвитку абсолютної інсулінової недостатності, індукованої дитизоном у кролів, при наявності у нього виразного антиоксидантного ефекту.

**Ключові слова:** нікотинамід, дитизоновий діабет, антиоксидант, глюкозний гомеостаз.

Нікотинамід (ніацінамід) є водорозчинним амідом нікотинової кислоти, широкомасштабні дослідження якого в якості препарату для попередження цукрового діабету 1 типу на сьогодні проводяться у декількох країнах Європи та Канаді [1]. Обґрунтування клінічного випробування нікотинаміду базується на експериментальних даних щодо його антидіабетогенної дії. Виявлено, що використання нікотинаміду у високих дозах гальмує розвиток інсулінової залежності у тварин з різними моделями цукрового діабету 1 типу та захищає острівцеві клітини від токсичної та аутоімунної деструкції *in vitro*. Так, ще у 1947 році було вперше встановлено, що нікотинамід запобігає розвитку алоксанового діабету, що пізніше було підтверджено також на моделях стрептозотоцинового діабету [2, 3]. Використання вищезначеного вітаміну відвергло маніфестацію спонтанного діабету у мишей лінії NOD, сприяло збереженню залишкової функції бета-клітин та підвищенню їх регенерації у частково панкреатектомованих щурів [4, 5]. Крім того, нікотинамід індукував збільшення кількості острівцевих клітин людини *in vitro* [6]. У хворих з шойно виявленим цукровим діабетом 1 типу введення нікотинаміду покращувало функцію бета-клітин без суттєвого зниження потреби в інсуліні [7].

Серед можливих механізмів протективної дії нікотинаміду визначають три основних: антиоксидантний ефект, пригнічення активності полі(АДФ-рибозо)полімерази (ПАРП), безпосереднє поповнення запасів клітинного НАД<sup>+</sup>. Вважають, що, перш за все, нікотинамід впливає на процеси рибозилування в бета-клітинах, імунних клітинах та в ендотелії. Найбільш чутливими до моделюючої дії нікотинаміду є ПАРП, меншою мірою – АДФ-рибозил-трансферази (АДФРТ). Пригнічення ПАРП не тільки знижує потреби в НАД<sup>+</sup>, що є субстратом для даного ферменту, але й змінює генну експресію головного комплексу гістосумісності (клас II) та ранні процеси апоптозу [8]. В свою чергу, до сімейства АДФРТ, на які впливає нікотинамід, також належить мембранозв'язаний фермент CD38 з виразними імунорегулюючими властивостями [9]. Таким чином, нікотинамід модифікує шляхи загибелі клітин та характер генної експресії, що підвищує виживання бета-клітин і відновлює імунорегуляторний баланс.

Раніше ми показали, що застосування нікотинаміду запобігає розвитку інсулінової недостатності та гальмує виразність “оксидативного стресу” у щурів з неонатальноіндукованим стрептозотоциновим діабетом [10].

Метою даної роботи було вивчення впливу нікотинаміду на глюкозний гомеостаз та оксидативний статус кролів з дитизоновим діабетом.

## Матеріали та методи

Абсолютну інсулінову недостатність прямого бета-цитотоксичного генезу викликали за допомогою внутрішньовенної ін'єкції дитизону (35 мг на кг маси тіла) самцям кролів породи Шиншила вагою 2,5-3 кг [11].

Нікотинамід застосовували перорально в дозі 250 мг на кг маси тіла щоденно протягом одного тижня до та одного тижня після індукції дитизонового діабету. Групі контрольних діабетичних тварин за аналогічною схемою вводили плацебо. Рівень базальної глікемії визначали через одну, три, п'ять та сім діб після ін'єкції діабетогенного чинника. Вміст глюкози в крові оцінювали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози “Ексан-Г”. Базальну інсулінемію визначали радіоімунологічним методом “подвійних антитіл” з використанням наборів “Беларіс”. “Оксидативний стрес” характеризували за показниками малонового діальдегіду (МДА) [12], дієнових кон'югатів (ДК) [13] та активності каталази [14] у сироватці крові експериментальних тварин.

Весь наведений цифровий матеріал оброблено методами варіаційної статистики із застосуванням критерію t Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що вже через одну добу після ін'єкції дитизону у кролів, які отримували плацебо, спостерігається підвищення концентрації глюкози в крові (табл. 1), яке простежується протягом п'яти діб і досягає рівня 24 ммоль/л. При визначенні базальної інсулінемії через тиждень після індукції діабету було виявлене суттєве зниження вмісту гормону у сироватці крові експериментальних тварин.

Таблиця 1. Вплив нікотинаміду на базальну глікемію та базальну інсулінемію у кролів до та після індукції дитизонового діабету ( $X \pm S_x$ ,  $n=5$ )

Умови досліджу	Концентрація глюкози, ммоль/л					Базальна інсулінемія, пмоль/л
	До індукції діабету	Доба після індукції діабету				
		1	3	5	7	
Інтактний контроль	4,06 ±0,26	4,15 ±0,06	4,01 ±0,14	4,27 ±0,11	4,73 ±0,21	239 ±11,2
Плацебо + дитизон	4,26 ±0,15	15,80 ±1,38 <sup>a</sup>	19,10 ±1,58 <sup>a</sup>	23,50 ±2,62 <sup>a</sup>	24,00 ±2,95 <sup>a</sup>	102 ±11,2 <sup>a</sup>
Нікотинамід + дитизон	4,16 ±0,10	18,10 ±1,85 <sup>a</sup>	17,50 ±1,55 <sup>a</sup>	17,60 ±2,21 <sup>a</sup>	19,40 ±4,02 <sup>a</sup>	98 ±21,4 <sup>a</sup>

Примітки: n – кількість тварин в групі; <sup>a</sup> –  $P < 0,05$  порівняно з групою інтактного контролю.

Для пояснення розвитку інсулінової недостатності під впливом дитизону К. Okamoto [11] сформулював “цинкову теорію”, згідно з якою цинк взаємодіє з вищезначеним діабетогенним чинником, утворюючи токсичні комплекси, що призводять до незворотних деструктивних змін в бета-клітинах острівців Лангерганса. Більшість досліджень свідчать про те, що цинк відіграє важливу роль у процесах синтезу, депонування та секреції інсуліну і, в основному, знаходиться в секреторних гранулах бета-клітин. Вважають, що іони цинку сприяють перетворенню проінсуліну в інсулін та виведенню гормону у вигляді стійкої кристалічної форми цинк-інсуліну [15].

Встановлено, що пероральна обробка кролів нікотинамідом протягом семи діб до та семи – після введення діабетогенного чинника не впливає на розвиток абсолютної інсулінової недостатності. Про це свідчили показники базальної гіперглікемії, які достеменно не відрізнялися від тих, що спостерігалися в групі діабетичного контролю протягом всього експерименту. Крім того, у тварин, які отримували нікотинамід, подібно до діабетичних тварин, яким вводили плацебо, відмічали майже дворазове зниження базальної інсулінемії у порівнянні з інтактною групою.

В останні роки було встановлено, що здатність панкреатичних острівців протистояти дії пошкоджуючих факторів залежить від активності захисної системи, до складу якої входять антиоксидантні ферменти (каталаза і супероксиддисмутаза), відновлений глутатіон, стрес-протеїн теплового шоку та гемоксигеназа [17]. Враховуючи важливу роль підвищеної концентрації вільних радикалів в деструкції панкреатичних бета-клітин і розвитку абсолютної інсулінової недостатності, була проведена оцінка оксидативного статусу експериментальних тварин. Як свідчать отримані результати (табл. 2), індукція діабету призводить до суттєвого підвищення вмісту дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду у сироватці крові кролів, що пов'язано з інтенсифікацією вільнорадикального окиснення ліпідів. Крім того, в цій групі тварин спостерігали зниження активності антиоксидантного ферменту каталази.

Таблиця 2. Вплив профілактичного введення нікотинаміду на показники ліпідної пероксидації та антиоксидантної активності у сироватці крові кролів з дитизоновим діабетом ( $X \pm S_x$ ,  $n=5$ )

Умови досліджу	Дієнові кон'югати, мкмоль/мл	Малоновий діальдегід, мкмоль/мл	Каталаза, мккат/л
Інтактний контроль	0,281±0,029	0,63±0,02	0,936±0,008
Плацебо + дитизон	0,409±0,017 <sup>а</sup>	1,37±0,32 <sup>а</sup>	0,846±0,023 <sup>а</sup>
Нікотинамід + дитизон	0,300±0,029 <sup>в</sup>	0,53±0,07 <sup>в</sup>	0,945±0,004 <sup>в</sup>

Примітки: n – кількість тварин в групі;

<sup>а</sup> –  $P < 0,05$  порівняно з групою інтактного контролю;

Встановлено, що обробка нікотинамідом запобігає розвитку “оксидативного стресу” під впливом дитизону (табл. 2). Так, концентрація дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду у сироватці крові кролів, що отримували вітамін, вірогідно знижувалася відносно діабетичного контролю і практично не відрізнялася від показників, що спостерігали у інтактних тварин. В той же час активність каталази суттєво підвищувалася після обробки нікотинамідом, що свідчить про активацію антиоксидантної системи захисту.

Таким чином, нікотинамід виявляє виразний антиоксидантний ефект, але не впливає на розвиток абсолютної інсулінової недостатності, індукованої дитизоном у кролів.

Відсутність протективного впливу нікотинаміду щодо розвитку дитизонового діабету, ймовірно, обумовлена особливостями бета-цитотоксичної дії вищезначеного діабетогену. Вважають, що на відміну від стрептозотоцинового та алоксанового діабету, де “оксидативний стрес” займає одне з провідних місць в деструкції панкреатичних острівців, в механізмі порушення інсуліногенної функції бета-клітин дитизоном важливішу роль відіграють процеси комплексоутворення між діабетогеном та металами координаційних центрів ферментів, що призводить до гальмування їх активності [16]. Слід зазначити, що нікотинамід не належить до хелатоутворюючих сполук і, таким чином, незважаючи на виразний супресивний ефект стосовно процесів вільноради-

кального окиснення ліпідів, не може перешкоджати утворенню цитотоксичного хелата з дитизоном та розвитку абсолютної інсулінової недостатності [18]. В той же час наявність у нікотинаміді антиоксидантних властивостей не виключає можливостей його корегуючого впливу на інші метаболічні прояви інсулінового дефіциту, окрім порушень глюкозного гомеостазу, що спричиняють розвиток діабетичних судинних ускладнень.

## Висновки

1. Пероральне введення нікотинамід у дозі 250 мг/кг протягом 7 діб до та після ін'єкції дитизону не запобігає розвитку абсолютної інсулінової недостатності у кролів, про що свідчить незмінний рівень базальної гіперглікемії та гіпоінсулінемії у порівнянні з діабетичним контролем.

2. Нікотинамід виявляє виразний антиоксидантний ефект у кролів з дитизоновим діабетом, знижуючи рівень малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та підвищуючи активність каталази в сироватці крові експериментальних тварин.

## Література

1. Elliott R.B., Pilcher C.C., Fergusson D.M., Stewart A.W. A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1996, 9, 501-509.
2. Lazarow A. Protection against diabetes with nicotinamide // *J. Lab. Clin. Med.* 1950, 36, 249-258.
3. Gale E.A. Theory and practice of nicotinamide trials in pre-Type 1 diabetes // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1996, 9, 375-379.
4. Полторац В.В., Горбенко Н.І. Клініко-фармакологічні аспекти збереження залишкової функції бета-клітин на ранній фазі цукрового діабету 1 типу // *Клінічна фармація.* 1999, 3, № 1, 16-19.
5. Yanemura Y., Takishima T., Miwa K. et al. Amelioration of diabetes mellitus in partially depancreatized rats by poly (ADP-ribose) synthetase inhibitors // *Diabetes.* 1984, 33, 401-404.
6. Ekerblom H.K., Knip M. Prevention of IDDM: strategies based on new observations of molecular pathogenesis // *Diabetologia.* 1997, 40, 743-748.
7. Kolb H., Burkart V. Nicotinamide in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 1999, 22, Suppl. 2, 16-20.
8. Banasik M., Komura H., Shimoyama M., Ueda K. Specific inhibitors of poly(ADP-ribose)synthetase and mono(ADP-ribosyl)transferase // *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 1569-1575.
9. Lund F., Solvason N., Grimaldi J.C. et al. Murine CD38: an immunoregulatory ectoenzyme // *Immunol. Today.* 1995, 16, 469-473.
10. Gorbenko N., Poltorack V., Gladkih A. et al. Nicotinamide prevents the development of insulin deficiency in streptozotocin-treated newborn rats // *Diabetologia.* 1997, 40, Suppl. 1, Abst.262, p. A68.
11. Okamoto K. Experimental studies on pathogenesis of diabetes mellitus // *Folia Endocrinol. Jap.* 1949, 25, № 1, 32-61.
12. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977, 77-78.
13. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов в сыворотке крови // *Чех. мед. обозр.* 1970, 10, № 1, 30-41.
14. Королюк А., Иванова Л., Майорова И., Токарев В. Метод определения активности каталазы // *Лабор. дело.* 1988, № 1, с. 16.
15. Бавельский З.Е. Хелатирование цинка панкреатическими бета-клетками как один из механизмов нарушения продукции инсулина: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. К., 1989. 37 с.
16. Лазарис Я.А., Мейрамов Г.Г. К выяснению роли блокирования цинка в патогенезе дитизонового диабета // *Пробл. эндокринологии.* 1974, 20, 90-94.
17. Eizirik D.L. Beta-cell defence and repair mechanisms in human pancreatic islets // *Horm. Metab. Res.* 1996, 28, 302-305.
18. Ivanova O., Poltorack V., Gorbenko N. et al. Nicotinamide does not prevent development of diti-zone-induced diabetes in rabbits // *Diabetologia.* 1999, 42, Suppl. 1, Abst. 341, p. A93.

**Влияние никотинамида на глюкозный гомеостаз и оксидативный статус кроликов с дитизионовым диабетом**

В.В.Полторак, Н.И.Горбенко, О.И.Гладких, О.В.Иванова

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

Исследовано влияние перорального введения никотинамида в дозе 250 мг/кг (7 дней до и 7 – после инъекции дитизона) на развитие абсолютной инсулиновой недостаточности и “оксидативного стресса” у кроликов. Установлено, что никотинамид не влияет на уровень базальной гипергликемии и гипоинсулинемии у диабетических животных. В то же время применение никотинамида приводило к угнетению процессов свободнорадикального окисления липидов за счет повышения активности каталазы и снижения уровней малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сыворотке крови экспериментальных животных. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии протективного влияния никотинамида относительно развития абсолютной инсулиновой недостаточности, индуцированной дитизионом у кроликов, при наличии у него выраженного антиоксидантного эффекта.

*Ключевые слова: никотинамид, дитизионовый диабет, антиоксидант, глюкозный гомеостаз.*

**Effect of nicotinamide on glucose homeostasis and oxidative status in rabbits with dithizone-induced diabetes**

V.V.Poltorak, Gorbenko N.I., Gladkikh O.I., Ivanova O.V.

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

The influence of nicotinamide ( 250 mg/kg per os 7 days before and 7 days after dithizone injection has been studied. Administration of nicotinamide did not change basal hyperglycaemia and hypoinsulinemia in diabetic animals. However, treatment with nicotinamide suppressed lipid peroxidation by increasing catalase activity and decreasing contents of malonic dialdehyde and diene conjugates in the serum of experimental animals. These findings indicate that nicotinamide exerts significant antioxidant effect, but does not prevent the development of dithozone-induced absolute insulin deficiency in rabbits

*Key words: nicotinamide, dithizone-induced diabetes, antioxidant, glucose homeostasis.*

## ЗНАЧЕННЯ ЧИННИКА ЧАСУ У ЗМЕНШЕННІ ЕФЕКТУ ТИРЕОЇДНОГО “ОГЛУШЕННЯ” ПРИ РАДІОЙОДТЕРАПІЇ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ФОРМ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Д. О. Дзюсуєа

Інститут онкології АМН України, 03022 Київ, Україна

Досліджено вплив інтервалу часу між діагностичною скінтиграфією і радіойодтерапією (РІТ) диференційованих форм раку щитоподібної залози (ДФРЩЗ) на ефект тиреоїдного “оглушення”. Проведено порівняння інтенсивності тиреоїдного “оглушення” в двох групах хворих із діагностичними осередковими поглинутими дозами понад 10 Гр. У першій групі (n=8) інтервал часу складав 1-3 дні ( $1,75 \pm 0,27$ ), у другій (n=46) – був більшим 3 днів ( $64,5 \pm 7,4$ ). Зниження рівнів накопичення I-131 у групах дорівнювало, відповідно,  $54,4 \pm 9,4\%$  та  $78,0 \pm 2,8\%$  і було вірогідним ( $P < 0,05$ ). Зниження показника D/A складало, відповідно,  $58,0 \pm 7,3\%$  та  $81,4 \pm 2,5\%$  ( $P < 0,01$ ). Проведення РІТ ДФРЩЗ через 1-3 дні після прийому діагностичних активностей йоду-131 дозволяє зменшити інтенсивність ефекту тиреоїдного “оглушення” і підвищити ефективність лікування.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, диференційований рак щитоподібної залози, діагностична скінтиграфія, радіойодтерапія, ефект тиреоїдного “оглушення”.

Ефективність РІТ при лікуванні ДФРЩЗ залежить від ряду чинників, одним з яких є вплив діагностичних активностей йоду-131 на фармакокінетику лікувального радіойоду в тиреоїдній та пухлинній тканині, що призводить до зниження ефективності його подальшого застосування. Цей феномен отримав назву ефекту тиреоїдного “оглушення” (ТО) і став предметом уважного вивчення в останні роки [1].

Ряд авторів відмічають залежність ТО від величин діагностичних активностей, що застосовуються, при цьому виразність ТО, як правило, оцінювалась візуально за рівнем накопичення радіойоду в тиреоїдній тканині або за ефективністю проведеної РІТ [2, 3]. Для інтенсивності ТО має значення не тільки величина діагностичної активності, а також інтервал часу між проведенням сканування всього тіла з йодом-131 і абляцією [4]. М. Medvedec і співавт. [5] виявили негативну, але невірогідну кореляцію між зменшенням осередкових поглинутих доз при РІТ і інтервалом часу між призначеннями йоду-131. З метою зменшення ТО пропонується проведення РІТ через кілька тижнів чи навіть місяців після діагностичної скінтиграфії, або використання тільки рівня тиреоглобуліну крові для призначення курсу РІТ [6].

Недавніми дослідженнями [5] показана вірогідна кореляція між інтенсивністю ТО і осередковими поглинутими дозами при діагностичній скінтиграфії (ДС). Оскільки зі збільшенням часу з моменту прийому діагностичної активності збільшуються осередкові увібрані дози та акумулюється радіаційний ефект, очевидно, доцільно зменшувати до мінімуму інтервал часу між ДС і РІТ. Ймовірно, він повинен бути не більш як 2-3 дні з моменту прийому діагностичних активностей, що підтверджується результатами досліджень Р.Е.О’Мага і співавт. [7]. Автори не виявили ТО ні в одного з 110 пацієнтів після проведення РІТ через 72 год після прийому діагностичної активності 185 МБк. Аналогічні результати були одержані Т. Hadjeva [8] при проведенні РІТ через 3 доби після ДС з 0,7-74 МБк йоду-131. Оптимальні терміни проведення РІТ після ДС залишаються не визначеними.

Дане дослідження проведене з метою оцінки впливу величини інтервалу часу між застосуванням діагностичної та лікувальної активностей на інтенсивність ефекту ТО при проведенні РІТ ДФРЦЖ.

## Матеріал та методи

Оцінка впливу інтервалів часу на інтенсивність ефекту ТО здійснювалася на базі визначення рівнів накопичення йоду-131 і увібраних доз, що створювалися в залишковій тканині щитоподібної залози (ЗТЩЗ) при виконанні ДС і РІТ. Претерапевтична ДС проводилася через 4-6 тиж після тотальної тиреоїдектомії на тлі відміни тиреоїдних гормонів. Дослідження виконувалося через 24 год після перорального прийому 70-80 МБк йодиду натрію, міченого I-131, повторна ресстрація розподілу РФП проводилася на 2-4 добу. Використовувалась гамма-камера "МВ 9200" з комп'ютерно-сцинтиграфічною системою "Microsegams" (Угорщина).

При виконанні ДС поглинуті дози в ділянках ЗТЩЗ визначались згідно [9], а після використання лікувальних активностей радіоїоду – оцінювались відповідно до рекомендацій Комітету з медичних внутрішніх радіаційних доз [10].

Для виміру активності в осередку накопичення РФП визначався рахунок за 1 хвилину, що створюється 1 МБк йоду-131 у фантомі щитоподібної залози на фіксованій відстані (17,5 см) при певних параметрах збору (налагодження на фотопик 364 кеВ, ширина вікна дискримінації – 15%, паралельний коліматор). Вимірювання у хворих здійснювалися за тих же умов. Період напіввиведення діагностичних активностей з осередків гіперфіксації розраховувався згідно [11]. При відсутності даних ресстрації через 2-4 доби для розрахунку поглинутих доз бралися середні значення періоду напіввиведення для діагностичних активностей – 3,4 доби для ЗТЩЗ. Маса тканини в осередках гіперфіксації РФП визначалась, виходячи з об'єму розподілу радіоїоду, при цьому питома маса тканини приймалася рівною 1 г/см<sup>3</sup>. Об'єм осередків розраховувався за даними сцинтиграфії на базі еліпсоїдної моделі [12].

Лікувальні активності йоду-131 призначалися як з урахуванням величини ЗТЩЗ і розповсюдженості процесу, так і на основі індивідуального розрахунку за даними ДС [13, 14]. Терапевтичні дози РФП вводилися хворим перорально у вигляді капсул виробництва фірми "Polatom" з величинами активностей 1920-2630 МБк і 3670-4720 МБк. На четвертий день після прийому радіоїоду призначався L-тироксин із розрахунку 2,5 мкг/кг на добу. Через 4-6 міс після проведення курсу РІТ виконувалась контрольна сцинтиграфія на тлі відміни супресивної гормонотерапії.

Вплив інтервалів часу на інтенсивність ТО розглянуто у 54 хворих віком від 31 до 73 років (12 чоловіків, 42 жінки). В 45 спостереженнях було діагностовано папілярний рак, в 9 – фолікулярний. У всіх спостереженнях при ДС була визначена тільки ЗТЩЗ.

## Результати та їх обговорення

Для оцінки впливу інтервалу часу між претерапевтичною ДС і РІТ на інтенсивність ефекту ТО було зіставлено середнє зниження рівнів накопичення йоду-131 через 24 год та показника D/A в двох групах хворих: з термінами проведення РІТ до 3 діб і більше ніж 3 доби після ДС. Порівнювані групи складали хворі з діагностичними осередковими увібраними дозами понад 10 Гр, оскільки попередніми дослідженнями було показано вірогідне збільшення інтенсивності ефекту ТО при поглинутих дозах, що перевищують цю величину [14]. Отримані результати наведені у таблиці.

Різниця була суттєвою як між зниженням показника D/A в першій і другій групах (P<0,01), так і між зниженням рівня накопичення йоду-131 через 24 год

Таблиця. Зниження рівнів накопичення йоду-131 через 24 год і показника D/A в залежності від термінів проведення РІТ після ДС

Показник	Група хворих	
	1 (n = 8)	2 (n = 46)
Інтервал часу між ДС і РІТ, доба	1-3	> 3
Середній інтервал часу, доба (M ± m)	1,75±0,27	64,5±7,4
Середні діагностичні осередкові поглинуті дози, Гр (M±m)	27,8±5,6	31,7±2,8
Середнє зниження рівнів накопичення йоду через 24 год при РІТ, % (M±m)	54,4±9,4	78,0±2,8
Середнє зниження показника D/A при РІТ, % (M±m)	58,0±7,28	81,4±2,5

( $P < 0,05$ ). Таким чином, призначення лікувальних активностей протягом 1-3 діб після прийому діагностичних активностей призводить до вірогідного зниження інтенсивності ефекту ТО.

Підтвердженням зменшення ефекту ТО при проведенні РЙТ в ранні строки після ДС є ефективність першого курсу лікування. Негативні результати РЙТ відмічені в другій групі у 14 (30,4%) хворих з 46: на контрольній сцинтиграфії визначались осередки гіперфіксації РФП різних розмірів та інтенсивності в ділянці проекції щитоподібної залози. В першій групі тільки в 1 (12,5%) з 8 хворих визначалися сліди накопичення йоду-131 в проекції ложа залози, не дивлячись на осередкову увібрану дозу в ЗТЩЗ понад 600 Гр.

Поглинуті дози в ЗТЩЗ при ДС за першу добу складали  $9,0 \pm 0,64\%$  від загальної осередкової увібраної дози,  $25,4 \pm 1,83\%$  – за дві доби і  $33,9 \pm 2,8\%$  – за три. Оскільки встановлена вірогідна кореляція між діагностичними осередковими поглинутими дозами і виразністю ефекту ТО, доцільно, щоб проміжок часу між застосуванням діагностичної і лікувальної активностей був мінімальним.

Виконання РЙТ у найближчі дні після ДС робить застосування індивідуальних розрахункових лікувальних активностей більш адекватним, так як при цьому ЗТЩЖ не змінює свого об'єму та функціональної активності внаслідок призначення та відміни супресивної терапії L-тироксином.

## Висновок

Проведення РЙТ у хворих на ДФРЩЗ через 1-3 доби після прийому діагностичних активностей йоду-131 дозволяє зменшити інтенсивність ефекту ТО і підвищити ефективність першого курсу лікування.

## Література

1. Coakley A.J. Thyroid stunning // *Eur. J. Nucl. Med.* 1998, 25, N 3, 203-204.
2. Bajen M.T., Garcia J.R., Mane S. Effect of diagnostic dose of 131-I in postsurgical thyroid remnant // *Eur. J. Nucl. Med.* 1998, 25, N 8, p. 1042.
3. Kao C.H., Yen T.C. Stunning effects after a diagnostic dose of iodine-131 // *Nuklearmedizin.* 1998, 37, N 1, 30-32.
4. Modoni S., Martino G., Valle G. et al. How is thyroid remnant ablation affected by former 131-I diagnostic doses and/or elapsed time? // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000, 27, N 8, p. 1152.
5. Medvedec M., Grosev D., Longaric S. et al. Thyroid "stunning": full-quantitative explanation based on radiation adsorbed dose analysis // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000, 27, N 8, p. 923.
6. Muratet J.P., Daver A., Minier J.F., Larre F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma // *J. Nucl. Med.* 1998, 39, N 9, 1546-1550.
7. O'Mara R.E., Klieger P., Cholewinski S. et al. Thyroid stunning after 5mCi of I-131 for whole body scanning // *Eur. J. Nucl. Med.* 1998, 25, N 8, p. 945.
8. Hadjieva T. Quantitative evidence of thyroid stunning in 131-I cancer treatment // *Nucl. Med. Rev.* 2000, 3, N 1, 47-51.
9. Кронгауз А.Н., Петров В.А., Линчевская Г.А., Палладиева Н.М. Измерение и расчет поглощенных доз при внешнем и внутреннем облучении. М., 1963. 134 с.
10. Tautz M. Dosisberechnung bei der Strahlentherapie der Schilddrüse nach den MIRD-Empfehlungen // *Radiobiol. Radioter.* 1976, 17, N 1, 71-75.
11. Brown P.H. Mathematics and statistics // In: *Nuclear medicine technology and techniques.* St. Louis: Mosby, 1997, 1-35.
12. Джу́жа Д.А. Сцинтиграфическая оценка объема остаточной ткани щитовидной железы и регионарных метастазов при комплексном лечении дифференцированного рака щитовидной железы // *Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України.* К., 1999, вип. 5, 36-42.
13. Медведев В.Є., Шишкіна В.В., Чеботарьова Е.Д., Трацевський В.В. Про лікування радіоактивним йодом раку щитовидної залози у дітей, підлітків та осіб молодого віку: Відомча інструкція. К., 1997. 15 с.

14. Джужа Д.А. Оценка результатов радиоiodтерапии у больных дифференцированным раком щитовидной железы с использованием метода индивидуального планирования лечебных активностей // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. К., 2000, вип. 8, 107-111.

**Значение временного фактора в уменьшении эффекта тиреоидного “оглушения” при радиоiodтерапии дифференцированных форм рака щитовидной железы**

Д.А.Джужа

*Институт онкологии АМН Украины, 03022 Киев, Украина*

Исследовано влияние временного интервала между диагностической сцинтиграфией и радиоiodтерапией (РІТ) дифференцированных форм рака щитовидной железы (ДФРЩЖ) на эффект тиреоидного “оглушения” (ТО). Проведено сравнение выраженности ТО в двух группах больных с диагностическими очаговыми поглощенными дозами выше 10 Гр. В первой группе (n=8) временной интервал составлял 1-3 дня ( $1,75 \pm 0,27$ ), во второй (n=46) – более 3 дней ( $64,5 \pm 7,4$ ). Снижение уровней накопления I-131 в группах равнялось соответственно  $54,4 \pm 9,4\%$  и  $78,0 \pm 2,8\%$  и было достоверным ( $P < 0,05$ ). Снижение показателя D/A составляло соответственно  $58,0 \pm 7,3\%$  и  $81,4 \pm 2,5\%$  ( $P < 0,01$ ). Проведение РІТ ДФРЩЖ через 1-3 дня после приема диагностических активностей йода-131 позволяет уменьшить выраженность эффекта ТО и повысить эффективность лечения.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, дифференцированный рак щитовидной железы, диагностическая сцинтиграфия, радиоiodтерапия, эффект тиреоидного “оглушения”.

**The importance of the time factor in the reduction of the effect of thyroid stunning at the radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer**

D.A.Dzhuzha

*Institute of oncology of AMS, 03022 Kyiv, Ukraine*

The aim of this work was to study the influence of the time interval between diagnostic scintigraphy and radioiodine therapy (RIT) of differentiated thyroid cancer (DTC) on the effect of thyroid stunning (TS). The comparison of the degree of TS in two groups of patients with diagnostic radiation adsorbed doses more than 10 Gy was made. In the first group (n=8) the time interval was 1-3 days ( $1.75 \pm 0.27$  days), in the second group (n=46) it was more than 3 days ( $64.5 \pm 7.4$  days). The reduction of the accumulation of <sup>131</sup>I in groups was  $54.4 \pm 9.4\%$  and  $78.0 \pm 2.8\%$ , respectively and was significant ( $P < 0.05$ ). The reduction of the D/A index was  $58.0 \pm 7.3\%$  and  $81.4 \pm 2.5\%$ , respectively ( $P < 0.01$ ). The administration of RIT of DTC during the first 1-3 days after application of the diagnostic activity of <sup>131</sup>I allows to decrease the degree of TS and to improve the efficiency of the treatment.

**Key words:** thyroid gland, differentiated thyroid cancer, diagnostic scintigraphy, radioiodine therapy, thyroid stunning.

## ОЦІНКА ІНДИВІДУАЛЬНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ АКТИВНОСТЕЙ ЙОДУ-131 ЗГІДНО АНАЛІЗУ ДІАГНОСТИЧНИХ СЦИНТИГРАМ ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

О.В.Козак

Інститут онкології АМН України, 03022 Київ, Україна

Метою роботи було оцінити індивідуальне значення терапевтичної активності радіоїоду для успішної абляції залишкової тканини щитоподібної залози на підставі математичного аналізу діагностичних сцинтиграм.

30 хворих на диференційований рак щитоподібної залози проходили лікування  $^{131}\text{I}$  після діагностичного сканування (74 МБк). Введені активності складали від 1574 до 5120 МБк. У 24 хворих засвідчена абляція залишкової тканини щитоподібної залози після першого курсу радіоїодтерапії. У 6 хворих встановили наявність тиреоїдного залишку. Показники кінетики були підраховані на підставі математичного аналізу діагностичних сцинтиграм. Після проведення регресійного аналізу визначалося індивідуальне значення лікувальної активності  $A_0$ , нижче за яку абляція залишкової тканини після першого курсу радіоїодтерапії була малоймовірною. Середнє значення  $A_0$  дорівнювало 2400 МБк, яке можна визначити як мінімальне середнє значення введеної активності радіоїоду для хворих з залишковою тканиною щитоподібної залози.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, рак, радіоїод.

Питання вибору індивідуальних лікувальних активностей  $^{131}\text{I}$  під час радіоїодтерапії хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) залишається відкритим. Довгий час вважали, що вищі активності є ефективнішими для абляції залишкової тканини щитоподібної залози (ЩЗ) після першого курсу радіоїодтерапії, але в 1976 році K.D.McCowan [1] опублікував результати своїх досліджень, які свідчили про те, що низькі активності є не менш ефективними, ніж високі. Перевагою введення низьких активностей є низькі променеві навантаження на організм хворого, економічність та скорочення кількості діб, протягом яких хворий знаходиться в ізоляції, а також рівень забруднення навколишнього середовища. Існує менший ризик лейкемії та переопромінення інших органів, особливо у молодих пацієнтів [2-4]. Детальніші дослідження показали, що при більших значеннях введених активностей існує менша імовірність повторення радіоїодтерапії. W.H.Bierwalter та інші дослідники [5-7] прийшли до висновку, що для успішної абляції залишкової тканини після першого курсу радіоїодтерапії необхідні значення порядку 3600 МБк за відсутності метастатично уражених лімфовузлів. Але жодне з досліджень не підтвердило необхідність застосування великих чи малих активностей радіоїоду – низька смертність та однакова швидкість рецидивів була виявлена як при низьких, так і при високих значеннях [8]. S.R.Thomas [9] пропонує використання індивідуального значення активності  $^{131}\text{I}$  після діагностичного дослідження, але ще не розроблена модель, згідно якій можливо було б оцінити імовірність абляції залишкової тканини ЩЗ на підставі даних діагностичних сцинтиграм.

Метою роботи було оцінити індивідуальне значення терапевтичної активності радіоїоду для успішної абляції залишкової тканини ЩЗ на підставі математичного аналізу діагностичних сцинтиграм.

## Матеріали і методи

30-ти хворим на диференційований рак щитоподібної залози проводили радіоїодтерапію після тиреоїдектомії. Значення введених активностей  $A$  набували значень від 1574 до 5120 МБк. Під час лікування на сцинтиграмах визначалася лише залишкова тканина ЩЗ. Через 6-8 тиж після операції перед лікуванням проводили діагностичну сцинтиграфію з активністю 74 МБк протягом перших 3-4 діб на гамма-камері MB 9200 (Угорщина) на матриці 64x64. Визначали такі кінетичні параметри:

•  $N_1$  – максимальне значення кількості імпульсів за хвилину над залишковою тканиною ЩЗ;

•  $N_0$  – фонове значення кількості імпульсів;

•  $N = N_1 - N_0$ ;

•  $T$  – ефективний період напіввиведення радіоїоду із тиреоїдного залишку за умови експоненціального виведення (це час, за який кількість радіоїоду в залишковій тканині ЩЗ зменшується вдвічі), доба.

Результати першого курсу радіоїодтерапії визначали через 4-6 міс після лікування під час діагностичної сцинтиграфії. У 26 хворих встановлена абляція залишкової тканини ЩЗ. Параметри  $N$ ,  $T$ ,  $A$  були пронормовані за відношенням до своїх середніх значень  $N_c$ ,  $T_c$ ,  $A_c$ . Параметри  $N_n = N/N_c$ ,  $T_n = T/T_c$ ,  $A_n = A/A_c$  були використані в логістичній регресії [10].

Ймовірність абляції залишкової тканини ЩЗ описували за допомогою такої логістичної функції:

$$f = \exp(b_0 + b_1 A_n + b_2 N_n + b_3 T_n) / [1 + \exp(b_0 + b_1 A_n + b_2 N_n + b_3 T_n)].$$

Критерієм абляції тиреоїдного залишку була обрана умова  $f \geq 0,5$ , а критерієм неабляції, відповідно,  $f < 0,5$ ;  $f = 0,5$  виконується при  $b_0 + b_1 A_n + b_2 N_n + b_3 T_n = 0$ .

Таким чином, значення  $A_0 = -A_c / b_1 \cdot (b_0 + b_2 N_n + b_3 T_n)$  є пороговим значенням введеної терапевтичної активності радіоїоду. Введення активностей, значення яких менше  $A_0$ , робить абляцію тиреоїдного залишку після першого курсу радіоїодтерапії малоімовірною. В той же час збільшення значень введених активностей призводить до зайвого і небажаного переспромінення організму хворого.

## Результати

Середні значення кінетичних параметрів  $N_c$ ,  $T_c$ ,  $A_c$  були такими:

$$N_c = 38,4; T_c = 5,73 \text{ діб}; A_c = 3035 \text{ МБк.}$$

Функція  $f$  має такий вигляд:

$$f = \exp(-3 + 4 \cdot A_n - 0,608 \cdot N_n + 0,71 \cdot T_n) / [1 + \exp(-3 + 4 \cdot A_n - 0,608 \cdot N_n + 0,71 \cdot T_n)].$$

• В групі 26 хворих з абляцією тиреоїдного залишку:  $f \geq 0$  у 24 випадках (92%);  $f = 0,81 \pm 0,19$ .

• В групі 6 хворих з тиреоїдним залишком:  $f < 0$  у 3 випадках (50%);  $f = 0,39 \pm 0,20$ .

Таким чином, функцію  $f$  можна розглядати як значення ймовірності абляції тиреоїдного залишку після першого курсу радіоїодтерапії;  $f$  має значення більше або рівне 0,5 при виконанні нерівності

$$-3 + 4 \cdot A_n - 0,608 \cdot N_n + 0,71 \cdot T_n \geq 0.$$

З цієї нерівності видно, що найбільший внесок в перебіг лікування робить правильний вибір значення введеної терапевтичної активності ( $b_1 = 4$ ).  $N$  – це параметр, який відображає розміри залишкової тканини ЩЗ за умови рівномірного розподілу радіоїоду; значення коефіцієнта  $b_2 = -0,608$  свідчить про те, що чим більший розмір тиреоїдного залишку, тим більше значення введеної активності необхідне для його абляції, а додатне значення коефіцієнта  $b_3 = 0,71$  свідчить про те, що чим більша здатність залишку утримувати радіоїод, тим більша ймовірність його абляції.

Таким чином, значення активності

$$A_0 = -3035 / 4 \cdot (-3 - 0,608 \cdot N_n + 0,71 \cdot T_n)$$

є оптимальним значенням індивідуальної терапевтичної активності. Після введення активностей радіоїоду, значення яких менше  $A_0$ , абляція тиреоїдного залишку після першого курсу радіоїодтерапії малоімовірна.

Середнє значення  $A_0 = 2400$  МБк (мінімальне  $A_0 = 1292$  МБк, максимальне  $A_0 = 4737$  МБк).

## Висновки

1. На підставі аналізу кінетичних параметрів накопичення та виведення радіоїоду із залишкової тканини ЩЗ при діагностичній скінтиграфії можливо оцінити мінімальне значення індивідуальної оптимальної активності  $A_0$ . Введення терапевтичних активностей менших за  $A_0$  робить абляцію тиреоїдного залишку малоімовірною, а введення більших активностей веде до небезпечного та зайвого переопромінення організму хворого.

2. Правильний вибір значення терапевтичної активності радіоїоду має найбільший вплив на перебіг радіоїодотерапії.

3. Чим більший об'єм залишкової тканини ЩЗ, тим більші активності радіоїоду необхідні для її абляції. Чим більша здатність тиреоїдної тканини утримувати радіоїод, тим більша імовірність її абляції.

4. Середнє мінімальне значення терапевтичної активності радіоїоду з метою абляції залишкової тканини ЩЗ після першого курсу радіоїодотерапії за відсутності метастатичних осередків є 2400 МБк.

## Література

1. McCown K.D., Adler R.A., Verdon T., Hofeldt F.D. Low dose radioiodine thyroid ablation in post-surgical patient with thyroid cancer // Am. J. Med. 1976, 61, 52-58.
2. Bierwaltez W.H., Nishiyama R.H., Thompson N.W. Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: Statistics following University of Michigan therapy // J. Nucl. Med. 1982, 23, 561-575.
3. Bierwaltez W.H., Rabhani R., Dmuchowski C. et al. An analysis of "ablation of thyroid remnants" with  $^{131}\text{I}$  in 511 patients from 1974 to 1984: Experience of University of Michigan // J. Nucl. Med. 1984, 25, 1287-1293.
4. Brinker H., Hansen H.S., Andersen A.P. Introduction of leukemia by  $^{131}\text{I}$  treatment of thyroid cancer // Br. J. Cancer. 1973, 28, 232-237.
5. Balachandran S., Sayle B.A. Value of thyroid carcinoma imaging after therapeutic doses of radioiodine // Clin. Nucl. Med. 1982, N6, 162-167.
6. Pochin E.E., Cunningham R.M., Hilton G. Quantitative measurements of radioiodine retention in thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrin. Metab. 1974, 14, 1300-1308.
7. Powel M.R., Blum A.S. Maximizing radiation dose in radioiodine ablation of normal thyroid tissue and of thyroid cancer metastases // Clin. Nucl. Med. 1984, 9 (suppl.), N 5, 1130-1134.
8. Young R.L., Mazzaferri E.L., Rahe A.J. Pure follicular thyroid carcinoma: Impact of therapy in 214 patients // J. Nucl. Med. 1980, 21, 733-42.
9. Thomas S.R., Samararungas R.C., Sperling M., Maxon H.R. Predictive estimate of dose from external counting data preceding radioiodine therapy for thyroid cancer // Nucl. Med. Biol. 1993, 20, 157-162.
10. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистика. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М: Филин, 1998. 589 с.

Оценка индивидуальных лечебных активностей  $^{131}\text{I}$  на основании математического анализа диагностических скинтиграмм больных с дифференцированным раком щитовидной железы  
О.В. Козак

*Институт онкологии АМН Украины, 03022 Киев, Украина*

Целью работы было оценить индивидуальное значение терапевтической активности радиоїода для успешной абляции остаточной ткани щитовидной железы на основании математического анализа диагностических скинтиграмм.

30 больных с дифференцированным раком щитовидной железы лечились радиоїодом с активностями от 1574 до 5120 МБк после диагностического сканирования (74 МБк). У 24 больных после первого курса радиоїодотерапии имела место абляция остаточной ткани щитовидной железы, у 6 больных определялся тиреоидный остаток. Показатели кинетики были вычислены на основании математического анализа скинтиграмм. После проведения регрессионного анализа определялось индивидуальное значение лечебной активности радиоїода  $A_0$ , ниже которого абляция остаточной ткани щитовидной железы после первого курса радиоїодотерапии маловероятна. Среднее значение  $A_0$  оказалось равным 2400 МБк, которое

можно рассматривать как пороговое среднее значение введенной активности радиоiodа для больных без метастатических очагов накопления.

Выбор значения лечебной активности имеет наибольшее влияние на результат лечения. Чем больше остаточная ткань щитовидной железы, тем меньше вероятность ее абляции и тем больше значения введенных активностей радиоiodа необходимы. Способность тиреоидного остатка удерживать радиоiod увеличивает вероятность его абляции.

*Ключевые слова:* щитовидная железа, рак, радиоiod.

#### **Individual $^{131}\text{I}$ therapeutic activity evaluation on the basis of mathematical analysis of diagnostic scintigraphy for differentiated thyroid cancer patients**

O.V.Kozak

*Institute of Oncology of AMS, 03022 Kyiv, Ukraine*

The aim of the work was to evaluate the optimal value of radioiodine activity administered on the basis of mathematical analysis of diagnostic scintigraphy.

30 patients with differentiated thyroid cancer were treated with radioiodine (activity administered ranged from 1574 to 5120 MBq) after diagnostic scintigraphy (74 MBq). Thyroid remnants ablation took place in 24 patients after the first course of radioiodine treatment and nonablation was observed in 6 patients. Parameters of radioiodine kinetics of excretion and accumulation were calculated upon scintigraphy data. Method of logistic regression was used for determining individual value of  $A_0$ , after the first course of radioiodine treatment, probability of thyroid remnants ablation after administration of activity lower than  $A_0$  is low. Mean value of  $A_0$  was equal to 2400 MBq which could be considered as minimal average activity value for thyroid remnant ablation after the first course of radioiodine treatment for patients without metastatic lesions.

The greater volume of thyroid remnants is the greater activity administered is necessary for its ablation. The higher effective half- time for radioiodine excretion the higher probability of remnants ablation.

*Key words:* cancer, radioiodine, thyroid.

## НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ДИГІДРОТЕСТОСТЕРОНУ У ПРЕПУБЕРТАТІ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ ЩУРІВ

Л.Б.Літвінова

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

У самок щурів у препубертаті моделювали гіперандрогенію шляхом введення дигідротестостерону (ДГТ) у дозах 7 мкг або 1 мг на 100 г маси тіла. Встановлено, що вплив ДГТ на функціональну активність яєчників щурів у пубертаті і дорослому віці залежав від дози екзогенного андрогену. Під час пубертації ДГТ у малій дозі викликав значний підйом рівня тестостерону у крові, стимуляцію початкових стадій фолікулогенезу, але посилював атрезію фолікулів. Андроген у дозі 1 мг на 100 г, навпаки, зменшував кількість атретичних фолікулів. Віддаленими наслідками впливу ДГТ у препубертаті були: зниження кількості циклюючих самок на 75 % (7 мкг ДГТ) і 30 % (1 мг ДГТ), пригнічення андрогенної функції гонад (гіпоандрогенія) і завершальних стадій фолікулогенезу та овуляції у дорослому віці.

**Ключові слова:** яєчники, статеві стероїди, фолікулогенез, овуляція, жовті тіла, естральний цикл, дигідротестостерон.

Проблема статевих розладів і безпліддя набуває все більшої медико-біологічної і соціальної значимості, оскільки ускладнення репродуктивного здоров'я погіршують шлюбно-сімейні стосунки і демографічні показники. У 51,3 % жінок з безпліддям ендокринного генезу в анамнезі відзначають патологію пубертатного розвитку [1]. Серед негативних чинників, які порушують дозрівання жіночої репродуктивної системи, гіперандрогенія посідає одне з перших місць [2]. Це узгоджується з експериментальними спостереженнями, в яких продемонстровано поступове зниження рівня тестостерону (Т) і його співвідношення з естрадіолом ( $E_2$ ) у крові самок від початку пубертації (відкриття піхви) до настання першої овуляції [3]. Основний андроген – тестостерон є безпосереднім джерелом  $E_2$  [4], тому зменшення рівня андрогену у циркуляції можна розглядати як наслідок активації процесу ароматизації Т у  $E_2$ . Разом з тим, Т здатний перетворюватися за допомогою ферменту 5 $\alpha$ -редуктази на найактивніший андроген – дигідротестостерон (ДГТ), який не ароматизується [4]. Вважають [4, 5], що ДГТ гальмує пубертацію самок. Однак зниження його рівня у циркуляції після ін'єкції інгібітора 5 $\alpha$ -редуктази не прискорює статеве дозрівання щурів [6, 7]. Введення ДГТ у дозі 7 мкг на 100 г маси тіла тварин у препубертаті не впливає на темп пубертації, а у високих дозах (1 мг чи 5 мг на 100 г) андроген виявляє ефект ініціатора статевого дозрівання самок щурів [6].

Враховуючи суперечливий характер даних літератури відносно участі ДГТ у регуляції пубертації, початок якої пов'язують з активацією ендокриної і генеративної функції яєчників [1, 3-5], ми вважали доцільним проведення даного дослідження. Крім того, віддалені наслідки препубертатної гіперандрогенії, спричиненої ДГТ, невідомі, але супресорна дія цього андрогену на гонадотропну активність гіпофіза [5, 8] дає підстави для прогнозування статевих розладів у дорослому віці. Мета дослідження – вивчити функціональну активність яєчників щурів під час статевого дозрівання та у репродуктивному віці після введення ДГТ у препубертаті.

## Матеріали і методи

Експериментальне дослідження проведено на 64 самках щурів популяції Вістар. Тваринам у препубертаті (на 35-ту добу життя) вводили одноразово внутрішньом'язово в олійному розчині ДГТ у дозах 7 мкг або 1 мг на 100 г маси тіла. Контрольні самки отримували 0,2 мл розчинника за аналогічних умов. Частину контрольних та піддослідних щурів обстежували на початку фізіологічного строку пубертатії (на 40-ву добу) [3], а інших тварин утримували до репродуктивного (4-місячного) віку. У зразках периферичної крові самок різного віку визначали радіоімунологічним методом вміст статевих стероїдів: прогестерону ( $\Delta^4P$ ), Т,  $E_2$ . На серійних зрізах яєчників підраховували кількість фолікулів, які знаходились на різних стадіях дозрівання (преантральні, багато- та однопорожнинні), та число атретичних тіл. У дорослих щурів вивчали тривалість і фазову структуру естрального циклу за змінами цитології вагінальних мазків протягом 16-добового періоду. Забій самок проводили у стадії дієструсу.

## Результати та їх обговорення

У самок щурів 40-добового віку, яким у препубертаті вводили 7 мкг ДГТ, концентрація  $E_2$  у крові вірогідно не відрізнялась від такої у контролі (табл.). Рівень Т у крові і його співвідношення з  $E_2$  суттєво зростали. ДГТ у дозі 1 мг не впливав на рівні статевих гормонів у крові піддослідних щурів. В яєчниках після введення 7 мкг ДГТ одночасно підвищувалася (більш, ніж на 40 %) кількість фолікулів, що дозрівали (преантральних, багато- та однопорожнинних), і атретичних тіл (мал.). У гонадах піддослідних самок, яким вводили 1 мг ДГТ, кількість фолікулів не відрізнялася від такої у контрольних самок, а число атретичних тіл вірогідно знижувалось на 22,3 %. Зіставлення показників, що характеризують ендокринну і генеративну функцію яєчників щурів після введення ДГТ у різних дозах, показало, що за умов використання андрогену у дозі 1 мг відзначалося збільшення (на 57,9%) рівня  $E_2$  і значне зниження (на 75,9 %) рівня Т у крові, а у гонадах зменшувалося (на 46,9 %) число фолікулярних атрезій. Реакція яєчників на введення ДГТ у цих дозах здавалася несподіваною і виникала необхідність у поясненнях.

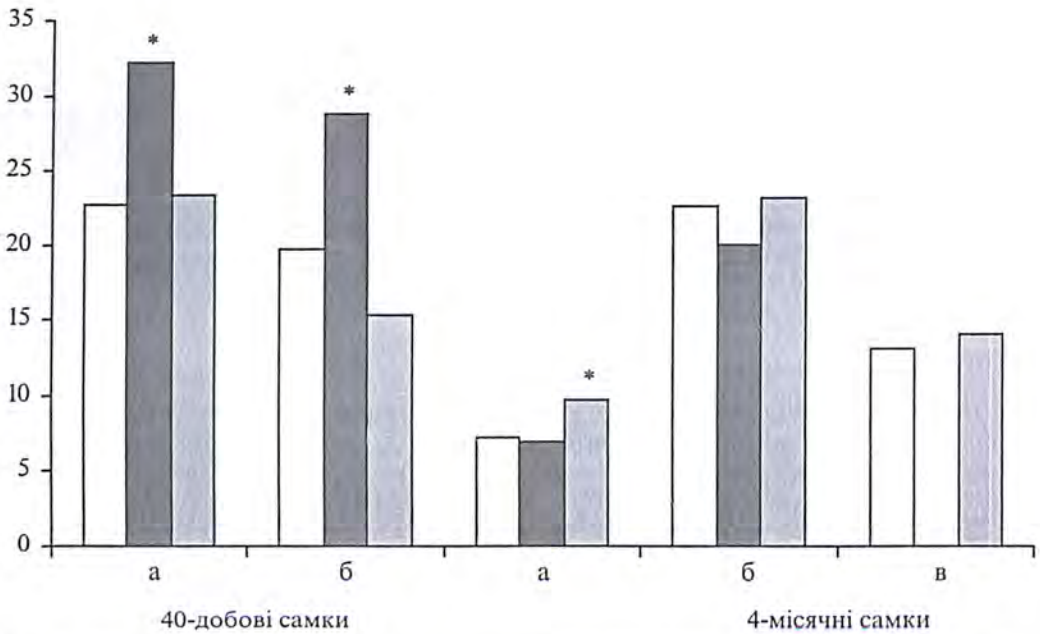
Попередніми дослідженнями показано, що ДГТ і його метаболіт – 5 $\alpha$ -андростан-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -діол (3 $\alpha$ -діол) є природними інгібіторами ферменту 5 $\alpha$ -редуктази [4]. З цього витікає, що введення ДГТ обмежує метаболізм Т шляхом 5 $\alpha$ -відновлення і може призводити до його накопичення у циркуляції, що спостерігалось у щурів після ін'єкції ДГТ у дозі 7 мкг (див. табл.), або зсувати метаболізм Т у бік ароматизації. Останнє припущення є малоімовірним, оскільки ДГТ гальмує і активність ферменту ароматази [5]. Тому збільшення рівня Т у крові піддослідних самок, скоріш за все, пов'язане з його накопиченням, що, імовірно, посилювало атрезію фолікулів, які дозрівали (див. мал.).

Таблиця. Ендокринна функція яєчників щурів різного віку, яким у препубертаті вводили ДГТ

Показник	Контроль		ДГТ, 7 мкг/100 г		ДГТ, 1 мг/100 г	
Вміст гормонів у плазмі крові самок 40-добового віку ( $M \pm m$ )						
Т, нмоль/л	0,64 $\pm$ 0,18	(10)	3,20 $\pm$ 0,19 <sup>а)</sup>	(8)	0,77 $\pm$ 0,25 <sup>б)</sup>	(9)
$E_2$ , нмоль/л	0,21 $\pm$ 0,04	(10)	0,16 $\pm$ 0,04	(10)	0,38 $\pm$ 0,08 <sup>б)</sup>	(9)
T/ $E_2$	2,93 $\pm$ 0,34	(8)	31,50 $\pm$ 6,75 <sup>а)</sup>	(8)	2,11 $\pm$ 0,31 <sup>б)</sup>	(9)
Вміст гормонів у крові самок 4-місячного віку ( $M \pm m$ )						
$\Delta^4P$ , нмоль/л	52,50 $\pm$ 6,09	(12)	19,78 $\pm$ 4,00 <sup>а)</sup>	(10)	41,87 $\pm$ 5,06 <sup>б)</sup>	(10)
Т, нмоль/л	2,45 $\pm$ 0,37	(13)	0,54 $\pm$ 0,07 <sup>а)</sup>	(11)	0,98 $\pm$ 0,12 <sup>а,б)</sup>	(10)
$E_2$ , нмоль/л	0,64 $\pm$ 0,10	(14)	0,48 $\pm$ 0,04	(9)	0,87 $\pm$ 1,04 <sup>б)</sup>	(10)
$E_2/\Delta^4P \cdot 10^{-2}$	1,88 $\pm$ 0,88	(13)	2,15 $\pm$ 0,49	(9)	2,27 $\pm$ 0,51	(10)
T/ $E_2$	4,00 $\pm$ 0,53	(13)	1,20 $\pm$ 0,21 <sup>а)</sup>	(10)	1,51 $\pm$ 0,37 <sup>а)</sup>	(10)

Примітка. Цифри у дужках означають кількість досліджень.

Вірогідність різниці ( $P < 0,05-0,001$ ): <sup>а)</sup> між показниками контрольної і дослідної групи; <sup>б)</sup> між показниками двох дослідних груп.



Мал. Генеративна функція яєчників щурів різного віку, яким у препубертаті вводили ДГТ: а – кількість фолікулів, що дозрівали; б – кількість атретичних тіл; в – кількість жовтих тіл; □ - контроль; ■ - ДГТ у дозі 7 мкг на 100 г; ▨ - ДГТ у дозі 1 мг на 100 г; \* – вірогідність різниці ( $P < 0,05-0,001$ ) з показниками у контролі.

Це узгоджується з думкою інших дослідників [5, 9]. Не виключено, що Т, зростання рівня якого відзначалося після введення 7 мкг ДГТ, а також і сам ДГТ за механізмом негативного зворотного зв'язку пригнічували гонадотропну активність гіпофіза, насамперед секрецію ЛГ [4, 8], який регулює дозрівання фолікулів на завершальних стадіях фолікулогенезу [9]. Недостатність ЛГ у циркулюючій крові спричиняла атретичне перетворення оваріальних фолікулів. Збільшення кількості малих і середніх фолікулів під впливом ДГТ продемонстроване також іншими дослідниками [10].

Поява антральних фолікулів свідчила про нормальну секрецію ФСГ гіпофізом, оскільки останній контролює утворення фолікулярного атруму [9]. Привертає увагу той факт, що антральні фолікули здатні до синтезу і секреції естрогенів, але у піддослідних самок концентрація  $E_2$  у крові залишалася на рівні контролю (див. табл.), що, можливо, пов'язане з негативним впливом ДГТ на активність ароматази [5]. Збільшення дози екзогенного ДГТ (1 мг) у препубертаті не викликало підйому рівня Т у крові, що деякою мірою суперечило попереднім поясненням. Нещодавно показано, що ДГТ (у дозі 5 мг на 100 г) стимулює НА-ергічну систему гіпоталамуса та гонадотропну секрецію ФСГ [11]. У присутності останнього, як відомо [12], ДГТ посилює ароматизацію Т в яєчниках, що, можливо, лежить в основі нормалізації його рівня (див. табл.) та підвищення концентрації  $E_2$  у крові [11]. Також вельмиімовірно, що перенасиченість організму самок екзогенним ДГТ (введення у дозі 1 мг) призвело до активації його метаболізму в андростандіолі, зокрема в  $3\alpha$ -діолі, який є “депо” для ДГТ [4]. Зі свого боку,  $3\alpha$ -діол, який вважають ключовим андрогеном пубертатії і маркером передчасного статевого дозрівання, принаймні у дівчат [11], не впливає на активність ароматази, що, ймовірно, залишало концентрацію  $E_2$  на рівнях контрольних значень (див. табл.). На користь припущення про біотрансформацію ДГТ саме у  $3\alpha$ -діолі, а не у  $3\beta$ -мета-

боліт, було зниження кількості атретичних тіл у гонадах (див. мал.), оскільки відомо, що цей андроген запобігає фолікулярним атрезіям [4]. Отже, вплив ДГТ на функцію яєчників щурів у пубертаті залежав від дози екзогенного андрогену, а може, і від особливостей його метаболізму.

Обстеження піддослідних щурів репродуктивного віку показало, що у групах андрогенізованих у препубертаті тварин кількість циклоючих самок складала 25 % при 7 мкг ДГТ ( $P < 0,05$ ), 70 % – при 1 мг ДГТ ( $P > 0,1$ ) і 100 % – у контролі. У піддослідних щурів з відсутністю вагінальної циклічності спостерігався хронічний дієструс. У циклоючих самок подовження тривалості циклу приблизно на 20% (контроль –  $5,60 \pm 0,59$  доби) відбувалося за рахунок пролонгації міжтічкового періоду, особливо у щурів після ін'єкції 1 мг ДГТ ( $4,70 \pm 0,61$  доби проти  $3,70 \pm 0,57$  доби у контролі) і вірогідним ( $P < 0,02$ ) укороченням тічкової стадії ( $1,36 \pm 0,11$  доби проти  $1,81 \pm 0,11$  доби у контролі). У периферичній крові піддослідних самок 4-місячного віку знижувались рівні Т, особливо після введення 7 мкг ДГТ (див. табл.). У групі останніх концентрація  $\Delta^4\text{P}$  у крові була нижчою, ніж у контрольних щурів і самок іншої дослідної групи (1 мг ДГТ). Зниження рівня андрогенів і  $\Delta^4\text{P}$  у крові могло бути наслідком пригнічення тонічної секреції ЛГ, який регулює біосинтез цих стероїдів у гонадах [1, 5, 9]. Рівень  $\text{E}_2$  у крові щурів, яким вводили 7 мкг ДГТ у препубертаті, вірогідно не відрізнявся від такого у контролі, але був нижчим, ніж у самок після введення 1 мг ДГТ.

У гонадах відзначалася стимуляція фолікулогенезу (збільшення кількості преантральних і антральних фолікулів) тільки за умов введення 1 мг ДГТ у препубертаті (див. мал.). Число атрезій у різних групах щурів не змінювалося. Кількість жовтих тіл у гонадах піддослідних самок (1 мг ДГТ) не відрізнялась від такої у контрольних щурів. Після введення 7 мкг ДГТ у препубертаті в яєчниках дорослих щурів післяовуляційні жовті тіла не виявлені, тобто ациклічний характер функціонування репродуктивної системи підтверджувався ановуляцією, що могло бути наслідком пригнічення не тільки базальної, але й циклічної, преовуляційної секреції ЛГ. Отримані результати дали підстави для припущення, що віддаленими наслідками впливу ДГТ у препубертаті були пригнічення оваріального фолікулогенезу на завершальних його стадіях та гальмування овуляції, які можуть стати причиною безпліддя.

## Висновки

1. Вплив ДГТ на функціональну активність яєчників у пубертаті і дорослому віці залежав від ступеня андрогенізації самок до статевого дозрівання.

2. Введення ДГТ у дозі 7 мкг на 100 г маси тіла у препубертаті викликало підйом концентрації тестостерону у крові, що посилювало фолікулярні атрезії на тлі стимуляції фолікулогенезу у пубертаті. Екзогенний ДГТ у дозі 1 мг на 100 г не впливав на ендокринну функцію гонад, але призводив до зниження кількості атретичних фолікулів.

3. У групах дорослих самок, яким у препубертаті вводили ДГТ, знижувалася кількість циклоючих щурів на 75 % при введенні 7 мкг ДГТ та на 30 % – при введенні 1 мг ДГТ. Ациклічний характер діяльності репродуктивної системи супроводжувався пригніченням дозрівання оваріальних фолікулів на завершальних стадіях фолікулогенезу та ановуляцією (відсутність жовтих тіл в яєчниках). Гіперандрогенія у пубертаті спричиняла розвиток андрогенної недостатності гонад у репродуктивному віці.

## Література

1. Патология полового развития девочек и девушек / Под ред. Ю.А. Крупко-Большовой, А.И. Корниловой. К.: Здоровья, 1990. 232 с.

2. Шилин Д.А. Ретроспективная оценка течения пубертата при синдроме гиперандрогении // Пробл. эндокринологии. 1996, 42, №1, 20-25.
3. Литвинова Л.Б. Статеві стероїди в ініціації пубертатогенезу у самок щурів // Фізіол. журн. 2000, 46, № 3, 33-37.
4. Дегтярь В.Г. Роль 5 $\alpha$ -восстановленных 3,17-диолов у млекопитающих // Успехи совр. биол. 1992, 112, № 3, 422-436.
5. Савченко О.Н., Арутюнян Н.А., Степанов М.Г. Экспериментальное бесплодие. Эндокринологические аспекты. СПб.: Наука, 1992. 152 с.
6. Литвинова Л.Б. Значення периферійної гормональної ланки у регуляції різних стадій статевого дозрівання самок щурів // Ендокринологія. 2000, 5, № 2, 201-206.
7. Uilenbroek J.Th.J., Woutersen P.J.A. Inhibition of 5 $\alpha$ -reductase activity in prepubertal female rats: Effect on the timing of first ovulation // Acta endocrinol. 1988, 117, N 4, 451-456.
8. Martin B. T., Betteridge A., Craven R. P. Regulation of gonadotrophin biosynthesis in the rat anterior pituitary by gonadoliberin and androgens // Biochem. Soc. Trans. 1988, 16, N 2, 170 – 171.
9. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего // Пробл. репродукции. 1997, 3, № 4, 61-68.
10. Conway B. A., Manesh V. B., Mills T.M. Effect of dihydrotestosterone on the growth and function of ovarian follicles in intact immature female rats primed with PMSG // J. Reprod. Fert. 1990, 90, N 1, 267 – 277.
11. Литвинова Л.Б. Значение неароматизируемых андрогенов в центральной регуляции пубертации самок // Нейрофизиология. 2000, 32, №6, 450-455.
12. Schuiling G.A., Moes H., Koiter T.R. Interdependence of oestradiol and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone in modulating LH and FSH secretion in rats // J. Endocrinol. 1989, 123, N 2, 257-262.
13. Tejerizo L.C., Morales M., Morales R. et al. Pubarquia prematura: estudio de los niveles de androstandiol // Clin. E. invest. Ginecol. J.obstel. 1993, 20, N 5, 194-203.

#### **Последствия влияния дигидротестостерона в препубертате на функциональную активность яичников крыс**

Л.Б.Литвинова

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

У самок крыс в препубертате моделировали гиперандрогению путем введения дигидротестостерона (ДГТ) в дозах 7 мкг или 1 мг на 100 г массы тела. Установлено, что влияние ДГТ на функциональную активность яичников крыс в пубертате и половозрелом возрасте зависит от дозы экзогенного андрогена. Во время пубертации ДГТ в малой дозе вызывал значительный подъем уровня тестостерона в крови, стимулировал начальные стадии фолликулогенеза, но усиливал атрезию фолликулов. Андроген в дозе 1 мг на 100 г, наоборот, снижал количество атретических фолликулов в гонадах. Отдаленными последствиями влияния ДГТ в препубертате были: уменьшение количества циклирующих самок на 75 % (7 мкг ДГТ) и 30 % (1 мг ДГТ), угнетение андрогенной функции яичников (гипоандрогения), а также завершающих стадий фолликулогенеза и овуляции.

*Ключевые слова: яичники, половые стероиды, фолликулогенез, овуляция, желтые тела, эстральный цикл, дигидротестостерон.*

#### **The effect of prepubertal dihydrotestosterone on the ovarian function in rats**

L.B.Litvinova

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

In prepubertal female rats hyperandrogeny has been modeled by dihydrotestosterone (DHT) injection in doses of 7  $\mu$ g or 1 mg per 100 g of body weight. The DHT effect on the ovarian function of rat in puberty and adulthood has been established to depend on a dose of exogenous androgen. DHT in a small dose provoked a significant increase in peripheral testosterone level, stimulated the initial stages of folliculogenesis, but strengthened atresia of follicles in puberty. DHT in a dose of 1 mg per 100 g, on the contrary, decreased the number of atretic follicles in the gonads. A decrease in the number of cycling females by 75 % after DHT administration in a dose of 7  $\mu$ g and by 30 % after DHT injection in a dose of 1 mg, the inhibition of ovarian androgen function (hypoandrogeny), final stages of folliculogenesis and ovulation were distant consequences of prepubertal DHT effect.

*Key words: ovary, gonadal steroids, folliculogenesis, ovulation, corpus luteum, estrous cycle, dihydrotestosterone.*

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ І ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ СТРЕСУ

І.М.Шуба, О.Д.Жуков\*

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ;  
\*Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, 01030 Київ, Україна

N-ацилетаноламіни (NAE) проявляють широкий спектр біологічних властивостей. Відомо, що NAE здатні впливати на стероїдогенез в корі надниркових залоз щурів. У представленій роботі досліджували вплив N-стеароїлетаноламіну (NAE 18:0) на перебіг процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в надниркових залозах та печінці щурів за умов стресу. Швидкість ПОЛ оцінювали за накопиченням продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП). Встановлене значне зменшення рівня ТБК-РП ще до інкубації (ТБК-РП<sub>0</sub>) в післяядерному супернатанті надниркових залоз стресованих щурів за дворазового введення розчинника. Очевидно, ін'єкції розчинника потенціюють іммобілізаційний стрес. При введенні NAE 18:0 рівень ТБК-РП<sub>0</sub> майже повертався до норми. Спостерігалось зменшення рівня ТБК-РП<sub>0</sub> в післяядерному супернатанті печінки при дворазовому введенні NAE 18:0 стресованим щурам. Можливо, це зменшення є результатом антиоксидантної дії NAE. Зменшення рівня ТБК-РП<sub>0</sub> в надниркових залозах за умов вираженого стресу розглядається як наслідок значної активації стероїдогенезу.

**Ключові слова:** N-ацилетаноламіни (NAE), анандамід, стрес, перекисне окиснення ліпідів, надниркові залози, ТБК-реагуючі продукти.

N-ацилетаноламіни (NAE) виявляють широкий спектр біологічних та фармакологічних активностей [1-3]. В ушкоджених тканинах, зокрема, в інфарктній зоні міокарда зафіксовані високі рівні NAE, а саме – NAE 16:0 і NAE 18:0 [4, 5]. Вважається, що накопичення NAE 16:0 та NAE 18:0 може бути відповіддю міокардіальної тканини на ушкодження та може сприяти виживанню клітин. Деякі автори вказують на можливість впливу NAE на вільнорадикальне ПОЛ в мітохондріях міокарда. N.L.Parinandi, H.H.O.Schmid [6] показали, що в присутності N-олеоїл-2-аміноетанола (NAE 18:1) ПОЛ суттєво гальмувалось, причому найбільше гальмувалося ПОЛ, яке активувалося Fe<sup>3+</sup>/ADP. Структурні аналоги NAE 18:1 також проявляли інгібіторний ефект, тоді як ні олеїнова кислота, ні етаноламін не виявляли інгібуючої дії.

Висока активність електронтранспортних систем в клітинах кори надниркових залоз, присутність значної кількості ненасичених жирних кислот створюють можливість для інтенсивного перекисного окиснення ліпідів. Але в клітинах кори надниркових залоз також присутні захисні механізми, які забезпечують протекторний ефект проти ПОЛ. Можна припустити, що NAE можуть виконувати антиоксидантну функцію в цій залозі. N-ацилетаноламіни є ліпотропними сполуками й тому досить добре поглинаються збагаченими на ліпіди тканинами. Результати дослідів з визначення включення міченого N-([1-<sup>14</sup>C]-пальмітоїл) етаноламіну показали, що найбільша кількість мітки включається саме в надниркові залози [7]. NAE можуть розглядатися як стабілізатори мітохондріальних мембран, про що свідчать досліді з ізольованими мітохондріями та препаратами мембран м'язових клітин. N-олеоїлетаноламін інгібує вихід Ca<sup>2+</sup>, який стимулюється оксалоацетатом, з мітохондрій серця щурів [8]. Автори роблять висновок, що NAE виявляє стимулюючу дію на захисні комплекси мітохондріальних мембран.

Важливо підкреслити, що зв'язування NAE з мембранами може мати різний характер: від простого розчинення у ліпідній фазі мембран до специфічного зв'язування з канабіноїдними рецепторами [9, 10].

Зв'язування NAE канабіноїдними рецепторами мозку вивчалось найактивніше. J. Romero et al. [11] показали суттєве зниження рівня пролактину після одноразового введення анандаміду (N-арахідонолетаноламін) самцям щурів. Також було встановлено, що довготривале введення анандаміду значно знижує секрецію гонадотропіну та пролактину [12, 13]. Рівень лютеїнізуючого гормону і пролактину в крові оваріектомованих щурів при введенні анандаміду знижувався, а рівень фолікулоstimулюючого гормону лишався без змін [14].

Відомо, що кора надниркових залоз містить канабіноїдні рецептори другого типу (CB2), а анандамід та деякі інші поліненасичені NAE зв'язуються з цими рецепторами, в той час як насиченим NAE не властива подібна здатність.

На цей час лишається майже невивчена можливість впливу NAE на секрецію стероїдних гормонів. На зрізах надниркових залоз щурів-самок показана активація включення мітки [<sup>3</sup>H]-холестерину в альдостерон і кортикостерон в присутності  $10^{-5}$  M N-стеароїлетаноламіну та етаноламіну, ацильованого сумішшю ненасичених жирних кислот [15]. Регуляторні ефекти NAE в корі надниркових залоз можуть мати як неопосередкований характер при зв'язуванні з тканиною, так і опосередкований, через зміни тропних ефектів гіпофіза.

Зважаючи на те, що кора надниркових залоз відіграє важливу роль у відповіді організму на стрес і спираючись на дані про модуляторний вплив NAE на функцію кори надниркових залоз, ми дослідили можливість впливу NAE на процеси перекисного окиснення за умов стресу.

## Матеріали і методи

Вплив N-стеароїлетаноламіну на перекисне окиснення ліпідів вивчався на щурах-самцях лінії Wistar. Тваринам вводили внутрішньоочеревинно розчин N-стеароїлетаноламіну в суміші пропіленгліколь : етиловий спирт : фізіологічний розчин (1:1:1) в дозі 5 мг/кг. Контрольні тварини отримували розчинник у рівнозначному об'ємі. Щурів піддавали іммобілізаційному стресу (прив'язування на спині) протягом 45 хв. Проведено 2 серії дослідів. NAE вводили одноразово одразу після прив'язування чи дворазово: за 45 хв до іммобілізації та відразу після прив'язування.

Для характеристики інтенсивності спонтанного ПОЛ визначали рівень продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) у післяядерній фракції гомогенату надниркових залоз та печінки. 10%-гомогенат готували в 50 мМ трис-НСІ буфері рН 7,4, який містив 1,15 % КСІ. Швидкість спонтанного ПОЛ визначали за накопиченням ТБК-РП в післяядерному супернатанті гомогенату печінки. Реакцію простежували протягом 120 хв інкубації при 37 °С в атмосфері повітря. Вміст ТБК-РП в надниркових залозах та печінці без інкубації позначали як ТБК-РП<sub>0</sub>. Аліквоту післяядерного гомогенату надниркових залоз або інкубату вносили в суміш, що містила 40 % ТХУ, 5н НСІ та 0,8 % ТБК. Після 20 хв інкубації при температурі 90 °С проводили центрифугування при 1500 g. Оптичну густина отриманого супернатанту вимірювали при 532 нм на СФ-46 [16]. Вміст ТБК-РП розраховували з використанням коефіцієнта молярної екстинкції малонового діальдегіду —  $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .

Білок визначали за методом S. Bramhall et al. [17]. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою критерію t Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Дослідження проведені з одно- та дворазовим введенням N-стеароїлетаноламіну (табл. 1 і 2). З огляду на те, що ці досліді проводились з тваринами різної ваги, які утримувалися в неоднакових умовах протягом тривалого часу, вихідний рівень ТБК-реагуючих продуктів суттєво відрізнявся, тому експерименти з одно- та дворазовим введенням NAE (18:0) аналізувались окремо.

Дані про вміст ТБК-РП<sub>0</sub> у післяядерному супернатанті гомогенату надниркових залоз контрольних та піддослідних тварин, яким вводили NAE (18:0) за умов стресу, наведені в табл. 1. Іммобілізаційний стрес та одноразове введен-

Таблиця 1. Вміст ТБК-реагуючих продуктів (ТБК-РП<sub>0</sub>) в інкубованому післяядерному супернатанті надниркових залоз інтактних та стресованих тварин, яким вводили N-стеароїлетаноламін (нмоль МДА/мг білка; M±m)

NAE	№ групи	Умови експерименту	Рівень ТБК-РП <sub>0</sub>
Одноразове введення	1 (n = 8)	Інтактні тварини	1,06±0,15
	2 (n = 7)	Стрес + розчинник	1,45±0,31
	3 (n = 8)	Стрес + NAE	1,15±0,34
Дворазове введення	4 (n = 23)	Інтактні тварини	3,11±0,35
	5 (n = 8)	Стрес	3,22±0,63
	6 (n = 20)	Розчинник	3,53±0,46
	7 (n = 15)	Стрес + розчинник	1,84±0,17
	8 (n = 12)	NAE	3,10±0,29
	9 (n = 15)	Стрес + NAE	2,62±0,32

Примітки. В таблицях 1 і 2: n – кількість тварин. Величина P дана для груп тварин, у яких спостерігалися статистично значимі розходження.

ня N-стеароїлетаноламіну не впливали *in vivo* на процес перекисного окиснення ліпідів в надниркових залозах щурів.

В дослідах з дворазовим введенням NAE ні стрес, ні внутрішньоочеревинні ін'єкції розчинника самі по собі не викликали змін рівня ТБК-РП<sub>0</sub>. Але в результаті введення розчинника стресованим щурам спостерігалось значне зменшення вмісту ТБК-РП<sub>0</sub>. Ми вважаємо, що в цих умовах відбувається додавання стресорних ефектів внутрішньоочеревинних ін'єкцій та іммобілізації. Дворазове введення NAE не впливало на рівень ТБК-РП<sub>0</sub> у інтактних тварин, але підвищувало його на тлі іммобілізаційного стресу, що може розглядатись як часткове зниження ефекту стресу на процеси ПОЛ в надниркових залозах.

Швидкість накопичення ТБК-РП *in vitro* вивчалася у післяядерному супернатанті печінки тварин, що отримували NAE один та два рази за умов стресування (табл. 2). В дослідах з одноразовим введенням початковий рівень перекисів в трьох досліджуваних групах був однаковим. Через годину інкубації у тварин, які отримували NAE (18:0) на тлі стресу, вміст ТБК-РП був вищим, порівняно з інтактною групою тварин. Через дві години інкубації спостерігалось значне збільшення вмісту перекисів в післяядерному супернатанті печінки у піддослідних тварин, порівняно з групою контрольних тварин. Найбільший рівень ТБК-РП відмічено у тварин, які отримували NAE (18:0) на тлі стресу.

Деякі інші дані були отримані в дослідах з дворазовим введенням N-стеароїлетаноламіну. У тварин, яким вводили NAE (18:0) за 45 хв до іммобілізації та відразу ж після прив'язування (група 9), вихідний рівень ТБК-РП<sub>0</sub> був нижчим, ніж у тварин усіх груп, за виключенням стресованих тварин (група 5). Можна припустити, що в печінці, на відміну від надниркових залоз, дворазове введення NAE гальмує процес ПОЛ *in vivo*.

В результаті інкубації післяядерного супернатанту гомогенату печінки протягом години вміст ТБК-РП зростав у інтактних, стресованих та тварин, які отримували розчинник, на 72, 33 та 73 % відповідно. При стресу-

Таблиця 2. Швидкість накопичення ТБК-реагуючих продуктів *in vitro*. Інкубація післяядерної фракції гомогенату печінки інтактних та стресованих тварин, яким вводили NAE (18 : 0) (нмоль МДА/г тканини;  $M \pm m$ )

NAE	№ групи	Умови експерименту	Час інкубації, хв			
			0	30	60	120
Одно-разове введення	1 (n = 8)	Інтактні тварини	133±15	515±37	549±31	680±24
	2 (n = 8)	Стрес + розчинник	130±15	576±57	606±60	720±43
	3 (n = 8)	Стрес + NAE	129±16	582±45	641±25 P <sub>1-3</sub> < 0,05	782±17 P <sub>1-3</sub> < 0,01 P <sub>2-3</sub> < 0,05
Дво-разове введення	4 (n = 12)	Інтактні тварини	270±42	413±25	464±44	539±52
	5 (n = 8)	Стрес	298±73	332±102	398±48	514±93
	6 (n = 12)	Розчинник	269±15	292±35 P <sub>4-6</sub> < 0,01	465±38	532±50
	7 (n = 16)	Стрес + розчинник	245±23	390±34 P <sub>6-7</sub> < 0,05	560±32 P <sub>5-7</sub> < 0,01	600±29
	8 (n = 12)	NAE	248±20	275±56 P <sub>6-7</sub> < 0,05	457±44 P <sub>6-7</sub> < 0,05	559±68 P <sub>6-7</sub> < 0,05
	9 (n = 16)	Стрес + NAE	185±21 P <sub>4-9</sub> < 0,05 P <sub>5-9</sub> > 0,05 P <sub>6-9</sub> < 0,01 P <sub>7-9</sub> < 0,05 P <sub>8-9</sub> < 0,05	361±31	410±46 P <sub>7-9</sub> < 0,01	566±56

ванні та введенні розчинника (група 7) рівень ТБК-РП збільшувався внаслідок інкубації на 129 %. Ця величина може бути порівняною з сумою приростів у групах 5 та 6 з окремою обробкою тварин. У тварин, які отримували NAE як такий (група 8) та у поєднанні зі стресом (група 9), приріст ТБК-РП в післяядерному супернатанті гомогенату печінки не відрізнявся від даних у групі тварин, які піддавались стресу на тлі розчинника (група 7). Таким чином, перебіг процесів перекисного окиснення за умов інкубації не змінюється при попередньому введенні N-стеароїлетаноламіну. В той же час ПОЛ *in vitro* посилюється при інтенсивному стресуванні тварин (група 7 у порівнянні з групами 5 та 6). В усіх досліджуваних групах тварин через дві години інкубації вміст ТБК-РП був майже однаковим і не відрізнявся від контрольного.

Факт зниження рівня ТБК-РП<sub>0</sub> в надниркових залозах при інтенсивному стресі (табл. 1, група 7) дуже цікавий. Зменшення рівня дієнових кон'югатів в надниркових залозах було показано при довготривалому стресі (6 та 12 год) раніше, але автори абсолютно не звернули увагу на цей факт і не обговорили його [18]. Причиною зниження ПОЛ в надниркових залозах при стресі, на нашу думку, може бути конкуренція за електрони. NADPH-залежне ПОЛ в мітохондріях надниркових залоз потребує відновленого NADPH, який також

необхідний в значній кількості для синтезу стероїдних гормонів [19]. На цитохромі P450<sub>sc</sub> відбувається витрата електронів або на відновлювання кисню до супероксидного радикалу, або на синтез гормонів. В присутності субстрату стероїдогенезу – холестерину, витік електронів в реконструйованій мітохондріальній системі знижувався більш ніж у 15 разів [20]. За умов активації стероїдогенезу спостерігається збільшення витрат електронів, внаслідок чого, можливо, гальмуються процеси утворення перекисів.

## Висновки

1. Імобілізаційний стрес протягом 45 хв, а також одноразове введення N-стеароїлетаноламіну на тлі стресу не змінювали рівень ТБК-РП<sub>0</sub> в післяядерному супернатанті надниркових залоз та печінки.

2. Встановлено значне зменшення рівня ТБК-РП<sub>0</sub> в післяядерному супернатанті надниркових залоз щурів за умов імобілізаційного стресу та дворазового введення розчинника.

3. Дворазове введення N-стеароїлетаноламіну інтактним щурам не викликало будь-яких змін вмісту ТБК-РП<sub>0</sub> в надниркових залозах та печінці, але при стресуванні тварин дворазове введення N-стеароїлетаноламіну спричиняло суттєве зменшення рівня ТБК-РП<sub>0</sub> у післяядерному супернатанті печінки.

4. N-стеароїлетаноламін запобігає ефекту стресу на перекисні процеси в тканинах надниркових залоз та печінки.

## Література

1. Berdyshev E.V., Boishot E., Lagente V. Anandamide – a new look on fatty acid ethanolamides // *J. Lipid Mediators Cell Signalling*. 1996, **15**, 49-67.
2. Hansen H.S., Moesgaard B., Hansen H.H., Petersen G. N-acylethanolamines and precursor phospholipids – relation to cell injury // *Chem. Phys. Lipids*. 2000, **108**, 135-150.
3. Schmid H.H.O., Schmid P.C., Natarajan V. N-acylated glycerophospholipids and their derivatives // *Prog. Lipid Res*. 1990, **29**, 1-43.
4. Epps D.E., Schmid P.C., Natarajan V., Schmid H.H.O. N-acylethanolamine accumulation in infarcted myocardium // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1979, **90**, 628-633.
5. Epps D.E., Natarajan V., Schmid P.C., Schmid H.H.O. Accumulation of N-acylethanolamine glycerophospholipids in infarcted myocardium // *Biochim. Biophys. Acta*. 1980, **618**, 420-430.
6. Parinandi N.L., Schmid H.H.O. Effects of long-chain N-acylethanolamines on lipid peroxidation in cardiac mitochondria // *FEBS Lett*. 1988, **237**, 49-52.
7. Жуков О.Д., Артамонов М.В., Клімашевський В.М. та ін. // N-ацилетаноламіни – новий клас природних адренотропних модуляторів // *Укр. біохім. журн*. 2000, **72**, 24-27.
8. Epps D.E., Palmer J.W., Schmid H.H.O. Pfeiffer D.R. Inhibition of permeability-dependent Ca release from mitochondria by N-acylethanolamines, a class of lipids, synthesized in ischemic heart-tissue // *J. Biol. Chem*. 1982, **257**, 1383-1391.
9. Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Science*. 1992, **258**, 1946-1949.
10. Felder C., Briley, E.M., Axelrod J. Anandamide, an endogenous cannabimimetic eicosanoid, binds to the cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptor-mediated signal transduction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993, **90**, 7656-7660.
11. Romero J., Garcia L., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J. The putative cannabinoid receptor ligand, anandamide, stimulates hypothalamic tyrosine hydroxylase activity and inhibits prolactin release // *Neuroendocrinol. Lett*. 1994, **16**, 159-164.
12. Giannikou P., Yiannakakis N., Fragakakis G. et al. Anandamide (endogen cannabinoid) decreases serum prolactin level in pregnant rat // *Neuroendocrinol. Lett*. 1995, **17**, 281-287.
13. Rivest S., Rivier C. The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in regulation of neuroendocrine controlling reproductive functions // *Endocr. Rev*. 1995, **16**, 177-198.
14. Wenger T., Toth B., Martin B. Effects of anandamide (endogenous cannabinoid) on anterior pituitary hormone secretion in adult ovariectomised rats // *Life Sci*. 1995, **56**, 2057-2063.

15. Mikosha A., Kovzun O., Zhukov A., Gulaya N. The effect of dopamine and long-chain N-acylethanolamines on steroidogenesis in rat adrenal gland in vitro // *Med. Sci. Res.* 1998, 26, 85-88.
16. Brogan W. C., Miles Ph. R., Colby H. D. Factors affecting lipid peroxidation in guinea pig adrenal microsomes // *Biochem. Biophys. Acta.* 1981, 663, 230-238.
17. Bramhall S., Noak N., Wu M. et al. A simple colorimetric method for determination of protein // *Analyt. Biochem.* 1969, 31, 146-148.
18. Дорошкевич Н. А., Анцулевич С. Н., Наумов А. В., Виноградов В. В. Перекисное окисление липидов в коре надпочечников при истощающем стрессе // *Бюл. эксперим. биол. мед.* 1990, № 5, 430-432.
19. Klimek J., Shaap A. P., Kimura T. Effect of paraquat on cytochrome p-450-dependent lipid peroxidation in bovine adrenal cortex mitochondria // *Biochem. Biophys. Acta.* 1983, 752, 127-135.
20. Hanukoglu I., Rapoport R., Weiner L., Sklen D. Electron leakage from the mitochondrial NADPH-adrenodoxin reductase-adrenodoxin-P450<sub>sec</sub> (cholesterol side chain cleavage) system // *Arch. Biochem. Biophys.* 1993, 305, 489-498.

**Изучение влияния N-стеароилэтанолamina на перекисное окисление липидов надпочечных желез и печени крыс в условиях стресса**

И.Н. Шуба, А.Д. Жуков

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, 01030 Киев, Украина*

N-ацилэтанол амины проявляют широкий спектр биологических свойств. Известно, что NAE способны влиять на стероидогенез в коре надпочечников крыс. В представленной работе исследовали влияние N-стеароилэтанолamina (NAE 18:0) на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в надпочечных железах и печени крыс в условиях стресса. Скорость ПОЛ оценивали по накоплению продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП). Установлено значительное уменьшение уровня ТБК-РП еще до инкубации (ТБК-РП<sub>0</sub>) в постядерном супернатанте надпочечных желез стрессированных крыс при двукратном введении растворителя. Очевидно, инъекции растворителя потенцируют иммобилизационный стресс. При введении NAE 18:0 уровень ТБК-РП<sub>0</sub> почти возвращался к норме. Наблюдалось уменьшение уровня ТБК-РП<sub>0</sub> в постядерном супернатанте печени при двукратном введении NAE 18:0 стрессированным крысам. Возможно, это уменьшение является результатом антиоксидантного действия NAE. Уменьшение уровня ТБК-РП<sub>0</sub> в надпочечных железах в условиях выраженного стресса рассматривается как следствие активации стероидогенеза.

*Ключевые слова: N-ацилэтанол амины (NAE), анандамид, стресс, перекисное окисление липидов, надпочечные железы, ТБК-реагирующие продукты.*

**Investigation of N-stearoyl ethanolamine influence on lipid peroxidation in rat adrenal glands and liver under stress**

I.N.Shuba, A.D.Zhukov

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

*A.V. Palladin Institute of Biochemistry, NAS Ukraine, 01030 Kyiv, Ukraine*

N-acylethanolamines (NAE) possess a wide spectrum of biological properties. It is known that NAE are able to affect steroidogenesis in rat adrenal glands. In our work the influence of N-stearoyl ethanolamine (NAE 18:0) on lipid peroxidation in tissues of rat adrenal glands and liver during immobilization stress was investigated. The lipid peroxidation rate was estimated by accumulation of thiobarbituric acid-reacting products (TBA-RP). A considerable decrease of the TBA-RP level before incubation (TBA-RP<sub>0</sub>) in the post-nuclear supernatant of adrenal glands homogenate of stressed rats under two-fold solvent injection, which potentiates immobilization stress, was established. The TBA-RP level was almost restored after NAE 18:0 injection. A decrease of the TBA-RP<sub>0</sub> level of hepatic postnuclear supernatant in stressed rats under the influence of two-fold NAE 18:0 injection was observed. Probably this decrease is the result of the antioxidant effect of NAE. Reduction of the TBA-RP<sub>0</sub> level in the adrenal glands under vigorous stress is considered a consequence of appreciable steroidogenesis activation.

*Key words: N-acylethanolamines (NAE), anandamide, stress, lipid peroxidation, adrenal glands, TBA-reacting products.*

## СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

*К.П. Зак, Т.Н. Малиновская, Е.В. Большова-Зубковская*

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

В обзоре с современных позиций рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза сахарного диабета 1 типа. Описаны механизмы аутоиммунного процесса, происходящие в поджелудочной железе и приводящие к развитию сахарного диабета у детей и подростков. Представлены результаты собственных исследований изменения количества и функции лимфоцитов различного иммунологического фенотипа периферической крови у детей обоего пола в возрасте 8-14 лет с впервые выявленным сахарным диабетом. Особенностью наших исследований является то, что изучение CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD20<sup>+</sup>- и CD56<sup>+</sup>-клеток в крови было проведено в динамике длительной инсулинотерапии (через 3, 6, 12, 18 и 24 мес) у одних и тех же пациентов с помощью FACS-анализа и электронной микроскопии. В результате проведенных исследований было установлено, что адекватное применение высококачественных человеческих инсулинов, приводящее к нормализации углеводного обмена (уровня глюкозы и содержания гликозилированного гемоглобина в крови), не обеспечивает восстановления показателей Т- и ЕК-клеточного иммунитета. В обзоре также раскрыты перспективы иммунотерапии сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, иммунная система, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, ЕК-клетки, цитокины.

В настоящее время сахарный диабет 1 типа (СД-1) определяют как хроническое аутоиммунное заболевание, при котором происходит селективная прогрессирующая деструкция инсулинпродуцирующих бета-клеток в островках Лангерганса поджелудочной железы. В результате постепенного разрушения бета-клеток наступает инсулиновая недостаточность, приводящая к расстройству гомеостаза глюкозы, т.е. возникновению инсулинзависимого диабета. Клинически это состояние устанавливается при разрушении более 80-90% островков Лангерганса (ОЛ). Длительность латентного периода во многом носит индивидуальный характер и, по-видимому, зависит от этиологических факторов, отягощенной наследственности и возраста больных. Преклинический период может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет и более [1-3]. Совсем недавно, наряду с типичной формой СД-1 аутоиммунной природы (СД-1А), описана идиопатическая разновидность этого заболевания (СД-1Б), которая пока ещё недостаточно охарактеризована [4].

Многочисленными исследованиями, проведенными в основном на животных с экспериментальным спонтанным аутоиммунным диабетом, близким к СД-1 человека (т.е. на NOD мышах и ВВ крысах), показано, что центральная роль в развитии этого заболевания принадлежит Т-лимфоцитам, реактивным к бета-клеточным аутоантигенам. Аутоантигены ОЛ выявляются так называемыми "диабетассоциированными аутоантителами" – к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD), протеину тирозинфосфатазы-2 (IA-2), инсулину (IAA) и цитоплазме островковых клеток (ICA), которые используют для диагностики аутоиммунного процесса, особенно в преклинической стадии СД-1. В аутоиммунном процессе существенное значение придаётся также аутореактивным эффекторным лимфоцитам, непосредственно участвующим в деструкции бета-клеток [5-7]. Показано, что аутореактивные Т-лимфоциты взрослых и детей реагируют на инсулин, GAD и другие антигены ОЛ [7]. В настоящее время выделены и описаны специфические клоны Т-клеток, реагирующие с ОЛ не только у

животных, но и у человека. Важная роль в механизмах деструкции ОЛ принадлежит также антигенпрезентирующим клеткам (дендритным и макрофагам), которые первыми инфильтрируют островки и обнаруживаются в значительных количествах на ранней стадии образования инсулитов у экспериментальных животных [8,9].

Хотя этиология СД-1 у детей остается еще окончательно не установленной, имеющиеся данные дают основание считать, что в его развитии существенное значение имеют как генетические предпосылки, так и факторы окружающей среды.

Среди генетических факторов, способствующих развитию СД-1 у детей, наибольшее значение придается генам главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса, локализованным на 6 хромосоме и принадлежащим к системе лейкоцитарного антигена человека (HLA) [1,10]. Наиболее чувствительными областями на хромосоме 6p21.3 являются аллели DR и DQ. Регион этих HLA генов играет роль в презентации антигенов и инициации аутоиммунного процесса. Недавно дибетассоциированные локусы были выявлены и на других хромосомах. Предполагают, что они могут быть как способствующими развитию СД-1, так и обладающими защитными свойствами. Локусы, связанные с развитием этого заболевания, стали маркировать соответствующими цифрами. Так, области ГКГ II класса, содержащие много чувствительных аллелей DR и DQ, совместно обозначают как IDDM1 (или IDM1). Другой локус, находящийся вблизи инсулинового гена на хромосоме 11p15, обозначают IDDM2 и т.п. Описаны и другие гены, предрасполагающие к развитию СД-1: IDDM3 – на хромосоме 15q26, IDDM4 – на 11q13, IDDM5 – на 6q25, IDDM7 – на 2q31, IDDM12 – на 2q33, IDDM13 – на 2q34 и т.п. Всё это наводит на мысль о полигенетической природе СД-1 у детей [11,12].

Хотя генетические факторы играют большую роль в развитии СД-1, в то же время 85-90 % новых случаев СД-1 у детей возникают в семьях, у которых по анамнестическим данным не отмечалось этой болезни. У монозиготных близнецов, один из которых болен СД-1, у другого это заболевание развивается менее, чем у 50% [13,14]. Следовательно, кроме генетических нарушений в этиологии СД-1 имеют значение и другие факторы. Среди них важная роль придается факторам внешней среды. Существует большая литература, в которой рассматривается значение различных вирусов (коксаки, герпеса, ветряной оспы и др.) в индуцировании СД-1. В пользу этого склоняют данные о сезонном колебании частоты возникновения СД-1. Интересны сообщения об обнаружении энтеровирусов у беременных женщин – матерей будущих детей, больных СД. Уделяется большое внимание диетическим факторам, роли молока, в частности, раннего прекращения кормления детей грудью и переходе на искусственное питание. Имеются данные о возможной роли в этом некоторых видов бета-казеина коровьего молока [1, 14, 15]. Наконец, допускается возможность непосредственного действия на бета-клетки ряда цитокинов – интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО $\alpha$ ) и интерферона-гамма (ИФН $\gamma$ ), образующихся в больших количествах при воспалении и некоторых заболеваниях, о чём более подробно будет сказано ниже [16-18]. Гипотеза о важности степени урбанизации в повышении заболеваемости СД-1 у детей требует своего подтверждения [19].

Следовательно, пока отсутствуют убедительные данные о каком-то отдельном конкретном факторе, предшествующем развитию СД-1, большинство авторов склонны в настоящее время определять СД-1 как аутоиммунное многофакторное заболевание [3, 15].

Для окончательного выяснения вопроса об этиологии и патогенезе СД-1 у человека прежде всего необходима более полная информация о состоянии естественного и приобретенного (клеточного и гуморального) иммунитета как на уровне ОЛ поджелудочной железы, так и на уровне всего организма больного. Только на основании этих сведений возможна разработка научно-обоснованных методов профилактики, т.е. как можно раннего блокирования аутоиммунного процесса, развивающегося в поджелудочной железе. По вполне понятным причинам, многие исследования по данному вопросу не осуществимы у человека.

Как известно, наиболее доступными и приемлемыми методами оценки функции иммунной системы у больных СД-1 являются исследования аутоантител к аутоантигенам ОЛ, Т-лимфоцитарных клонов к бета-клеткам, определения количества и функции лимфоцитов различного иммунофенотипа, а также содержания цитокинов в периферической крови (ПК).

Однако при изучении иммунофенотипа лимфоцитов ПК как у детей, так и у взрослых больных СД-1 были получены неоднозначные результаты, что объясняется многими причинами. Прежде всего, неоднородностью обследуемых различными авторами групп больных. Даже при обследовании пациентов с первичным, недавно выявленным СД-1, одни авторы исследовали показатели иммунитета непосредственно после установления диагноза или в течение первых 3 мес после выявления заболевания, а другие – в более отдаленные сроки на фоне инсулинотерапии. В большинстве работ отсутствует какая-либо информация о стадии и полноте деструкции ОЛ, полученная с помощью определения диабетассоциированных аутоантител, С-пептида, инсулина и т.п., проведенного одновременно с исследованием иммунофенотипа лимфоцитов. Многие авторы использовали в своих работах нестандартные, уже устаревшие, плохо сравнимые методы определения различных популяций лимфоцитов в крови, основанные на розеткообразовании. В связи с этим при последующем изложении данных литературы, касающихся фенотипа лимфоцитов, будут приводиться только те работы последних лет, которые выполнены с помощью МКАТ и лазерной проточной цитометрии.

По данным многих авторов [20-24], общее содержание Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>-клеток) в ПК детей, недавно заболевших СД-1, существенно не изменено, хотя имеются работы [25-27], в которых сообщается о более низком содержании CD3<sup>+</sup>-клеток в ПК детей с первичным СД-1 по сравнению с их здоровыми сверстниками.

В наших исследованиях [28, 29], проведенных на детях обоего пола в возрасте 8-14 лет с впервые выявленным, еще не леченным СД-1 (непосредственно после установления диагноза), было обнаружено статистически достоверное снижение относительно и абсолютного содержания CD3<sup>+</sup>-клеток в ПК:  $57,29 \pm 1,74\%$  или  $1,11 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$  против  $66,6 \pm 1,5\%$  ( $P < 0,001$ ) или  $1,45 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$  ( $P < 0,05$ ) в контроле. У некоторых пациентов относительное и абсолютное содержание CD3<sup>+</sup>-клеток в ПК составляло всего 36-45% или  $0,79 - 0,81 \times 10^9/\text{л}$ .

Отсутствие значительных изменений или некоторое уменьшение содержания CD3<sup>+</sup>-клеток в ПК было обнаружено и при обследовании недавно заболевших СД-1 юношей и взрослых [25, 26, 30-33].

Информация о динамике содержания CD3<sup>+</sup>-клеток в ПК детей в более отдаленные сроки после первого клинического проявления СД-1 очень ограничена. При этом такие данные получены преимущественно не на одних и тех же больных, а на группах различных пациентов с использованием неодинаковых схем инсулинотерапии и вида самого инсулина.

При клинико-иммунологическом обследовании одних и тех же детей в возрасте 8-14 лет непосредственно после установления у них диагноза СД-1, т.е. до лечения, а затем в динамике через 3, 6, 12, 18 и 24 мес инсулинотерапии, нами [29] установлено, что на фоне инсулинотерапии и полной нормализации уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в ПК относительное и абсолютное содержание CD3<sup>+</sup>-клеток в ПК остается у большинства больных более низким, чем в контрольной группе здоровых детей того же возраста (рис. 1).

Сведения, касающиеся содержания одной из основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов – CD4<sup>+</sup>-клеток (Т-хелперов/индукторов) в ПК детей с недавно выявленным СД-1, в некоторой мере также противоречивы. Большинство авторов либо не находило в ПК таких детей существенных изменений относительного и абсолютного количества CD4<sup>+</sup>-клеток [20-22, 34], либо выявляло снижение их числа [26, 35, 36]. В тоже время отдельные исследователи сообщают о повышении содержания CD4<sup>+</sup>-клеток в ПК при СД-1 [22]. По нашим данным [28, 29], у детей с впервые выявленным СД-1 наблюдается отчетливое снижение средних показателей относительного и абсолютного содержания CD4<sup>+</sup>-клеток в ПК:  $34,02 \pm 1,66\%$  или  $0,61 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$  клеток против  $43,1 \pm 1,6\%$  ( $P < 0,001$ ) или  $0,96 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$  клеток ( $P < 0,01$ ) в крови здоровых детей. При FACS-анализе нами было установлено [29], что содержание CD4<sup>+</sup>-клеток в ПК таких больных остается сниженным в течение всего 2-летнего периода инсулинотерапии, особенно в конце наблюдения. Причем, как видно из рис. 1, кривая изменения абсолютного количества CD4<sup>+</sup>-клеток в точности повторяет таковую CD3<sup>+</sup>-клеток. Значительное снижение числа CD4<sup>+</sup>-клеток при длительно текущем СД-1 описано и другими авторами [20, 26]. Проведенное нами [37] электронно-микроскопическое исследование ПК первичных больных СД-1 обнаружило значительные нарушения субмикроскопической организа-

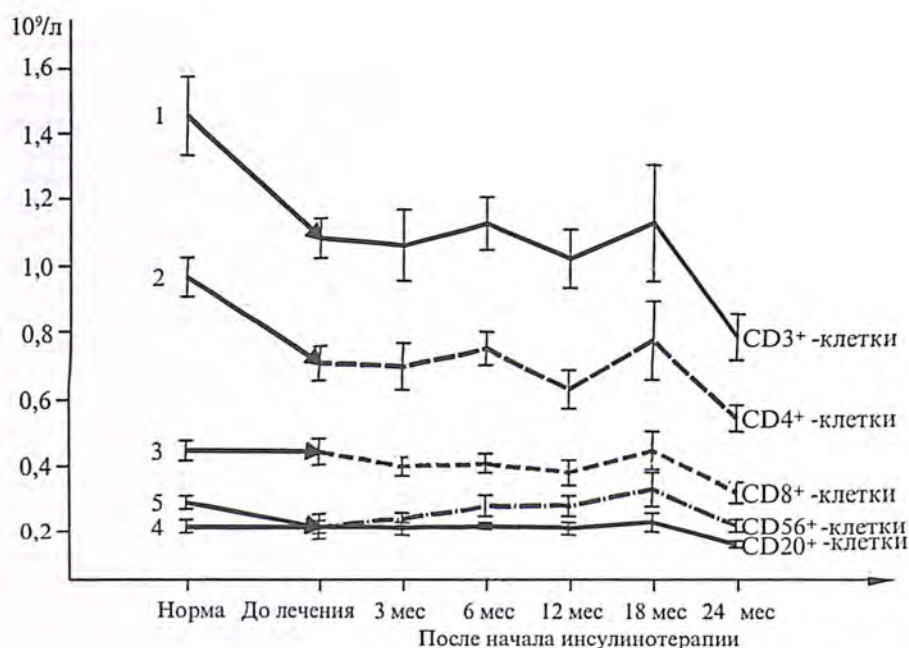


Рис. 1. Иммунофенотип лимфоцитов крови у здоровых детей и больных СД 1 типа до и в течение инсулинотерапии.

ции лимфоцитов, содержащих в цитоплазме тельца Голла – морфологического маркера CD4<sup>+</sup>-клеток, что указывает на то, что у таких больных изменено не только количество, но и функция этого фенотипа лимфоцитов.

Благодаря прогрессу в области иммунологии, в частности, получении моноклональных антител к многочисленным поверхностным антигенам лимфоцитов и усовершенствованию метода их определения – проточной цитометрии, было установлено, что многие общеизвестные классы лимфоцитов состоят из субпопуляций, которые функционально неоднородны. Так, к примеру, популяция CD4<sup>+</sup>-клеток имеет, по крайней мере, две субпопуляции: Th1 и Th2, которые секретируют принципиально разные цитокины. Th1<sup>+</sup>-клетки продуцируют ИЛ-2, ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha$ , которые оказывают деструктивное действие на бета-клетки, в то время как Th2<sup>+</sup>-клетки – ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, которые, наоборот, обладают защитным, противодиабетическим влиянием [16, 38]. Следовательно, определение только общего содержания CD4<sup>+</sup>-клеток, хотя и крайне необходимо, но уже недостаточно для более точной информации о состоянии Т-хелперного звена иммунитета. В связи с этим в настоящее время начато интенсивное изучение роли Th1-клеток в механизме возникновения СД-1 у детей [39, 40], о чем будет подробно сказано в дальнейшем.

Содержание CD8<sup>+</sup>-клеток в ПК детей с впервые выявленным СД-1, по данным большинства авторов, колеблется в пределах нормальных величин [20-24, 39]. По нашим данным [29], относительное и абсолютное содержание CD8<sup>+</sup>-клеток в ПК у большинства детей с впервые выявленным СД-1 близко к нормальным показателям (21,11 $\pm$ 1,16% или 0,41 $\pm$ 0,04 $\times$ 10<sup>9</sup>/л клеток против 22,7 $\pm$ 1,0% или 0,44 $\pm$ 0,03 $\times$ 10<sup>9</sup>/л клеток в крови здоровых детей), хотя в пределах исследуемой группы имелись существенные отклонения. Однако к концу наблюдения, т.е. через 2 года после начала инсулинотерапии, среднее содержание этих клеток было достоверно ниже, чем до лечения, и у здоровых детей (18,09 $\pm$ 1,28% или 0,31 $\pm$ 0,03, P<0,01).

Исследованию содержания В-лимфоцитов, т.е. CD19<sup>+</sup>-, CD20<sup>+</sup>- и CD21<sup>+</sup>-клеток в ПК детей, больных СД-1, посвящено значительно меньшее число работ, чем Т-лимфоцитам. Согласно имеющимся данным, содержание В-лимфоцитов в ПК у детей с недавно выявленным СД-1 колеблется в пределах нормальных величин [23, 40] или повышено [30-32]. По нашим данным, содержание CD20<sup>+</sup>-клеток в ПК детей больных

СД-1 до начала инсулинотерапии имеет тенденцию к снижению:  $8,76 \pm 0,86\%$  или  $0,18 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$  клеток против  $10,9 \pm 0,9\%$  или  $0,21 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  клеток ( $P < 0,1$ ) в крови здоровых детей. Через 24 мес после начала терапии инсулином содержание этих клеток в ПК было достоверно сниженным как по отношению к исходному состоянию (до лечения), так и к норме ( $7,28 \pm 0,47\%$  или  $0,11 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  клеток,  $P < 0,001$ ).

Значительный интерес представляют также сведения о состоянии недавно описанной популяции лимфоцитов – естественных клеток-киллеров (ЕКК) у больных СД-1. ЕКК представляют собой третью (наряду с Т- и В-клетками) главную популяцию лимфоцитов иммунной системы [41, 42]. Уникальная особенность ЕКК – их способность спонтанно (т.е. без предварительной сенсибилизации антигеном) убивать вирусинфицированные, опухолевые и другие виды клеток. Иммунологически и морфологически ЕКК отличаются от Т- и В-лимфоцитов. Они экспрессируют на своей поверхности наиболее специфичный CD56-антиген, а также CD16- и CD57- антигены. Последние могут выявляться и на некоторых других субклассах Т-лимфоцитов и моноцитах. Морфологически большинство ЕКК выглядят как большие гранулосодержащие лимфоциты (БГЛ), т.е. широкоцитоплазматические клетки, содержащие в цитоплазме азурофильные гранулы. Подсчет БГЛ в мазках крови используют также для определения содержания ЕКК, однако, не всегда количество CD56<sup>+</sup>-клеток полностью соответствует количеству БГЛ, так как последние могут экспрессировать и другие рецепторы. ЕКК, являясь основными клетками-эффекторами естественного иммунитета, создают “первую линию защиты,” препятствуя развитию опухолевых, вирусных и грибковых заболеваний, осуществляя иммунологический надзор в организме. Они также играют важную роль в регуляции многих иммунных реакций, благодаря способности этих клеток секретировать ряд цитокинов [42].

Проведенные нами [43-45] и другими авторами [39, 40, 46] исследования показали, что у части первичных больных СД-1, как у детей, так и у взрослых, наблюдается отчетливое снижение содержания ЕКК (CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>-лимфоцитов и БГЛ) в ПК. Интересно подчеркнуть, что уменьшение количества ЕКК было обнаружено даже в ПК новорожденных, родившихся от матерей, больных СД-1, в то время как дети, родившиеся от здоровых матерей, имели нормальное содержание ЕКК [47]. При исследовании функциональной активности ЕКК в ПК детей с впервые выявленным СД-1, проведенном с помощью цитотоксического теста, в котором клетки-мишени метились <sup>51</sup>Cr, обнаружено снижение ЕК-активности, особенно в начальной стадии развития СД-1 [35, 46]. Вместе с тем, до недавнего времени оставалось не совсем ясным, является ли снижение ЕКК-активности при СД-1 результатом уменьшения количества ЕКК в ПК или следствием снижения цитолитической способности ЕКК, или тем и другим вместе. Впервые проведенные нами [45, 48] электронно-микроскопические и ультрацитохимические исследования показали, что у нелеченных больных с только что диагностированным СД-1 имеются выраженные нарушения субмикроскопической организации ЕКК (БГЛ). Обнаруженные изменения ультраструктуры (уменьшение количества и размера цитоплазматических азурофильных гранул, их вакуолизация и деструкция) являются достоверными признаками ослабления цитолитической и секреторной функции ЕКК. По нашим данным [29], содержание CD56<sup>+</sup>-клеток у детей с впервые выявленным СД-1 до начала инсулинотерапии статистически достоверно снижено:  $9,26 \pm 0,65\%$  или  $0,18 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  клеток ( $P < 0,05$ ) против  $12,8 \pm 1,3\%$  или  $0,28 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  клеток в крови здоровых детей. В динамике инсулинотерапии данный показатель остается сниженным на протяжении 6 мес; в конце 12 и 18 мес данный показатель такой же, как в контрольной группе ( $13,39 \pm 1,28\%$  или  $0,31 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$  клеток и  $13,03 \pm 0,97\%$  или  $0,28 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$  клеток, соответственно). В конце 2-летнего периода вновь отмечается тенденция к снижению CD56<sup>+</sup>-клеток ( $10,52 \pm 0,8\%$  или  $0,26 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  клеток).

Проведенный нами [49] FACS-анализ лимфоцитов крови показал, что у 28% детей с впервые выявленным СД-1 выявляется значительное снижение относительного и абсолютного содержания ЕКК (CD56<sup>+</sup>-клеток). В отличие от больных с нормальным и несколько повышенным содержанием CD56<sup>+</sup>-клеток в ПК, пациенты этой подгруппы были более резистентными к инсулинотерапии и имели некоторые клинические отличия. Анамнез показал, что у большинства таких больных один из родителей первой степени родства был также болен СД-1 и у него отмечался низкий уровень ЕКК в ПК. Полученные данные наводят на мысль, что эти больные с низким уровнем ЕКК в ПК принадле-

жат к особому подтипу СД-1, в этиопатогенезе которого имеется генетически детерминированный дефект ЕКК (т.е. дефект генов, участвующих в иммунорегуляции), существовавший до проявления заболевания и, возможно, являющийся способствующим фактором в возникновении СД-1. В частности, можно предположить, что у детей с ослабленной системой ЕКК, т.е. главной естественной противовирусной системой защиты, развитие различных вирусных заболеваний протекает более остро, поражая в том числе и островки Лангерганса.

Таким образом, проведенные исследования дают право считать, что у ряда больных СД-1 в ранней стадии его развития отмечается как снижение количества ЕКК в крови, так и ослабление их цитолитической активности. Существует несколько точек зрения на причины и механизм дефекта системы ЕКК при СД-1. Одни авторы [50] склонны считать, что снижение числа и активности ЕКК в ПК больных СД-1 обусловлено генетическим дефектом, другие [51] – тем, что ЕКК, включаясь в самую раннюю фазу иммунного процесса, мигрируют из ПК в ткани, в том числе и поджелудочную железу, третьи придерживаются мнения, что это явление вторично и обусловлено метаболическим нарушением [46].

Несколько лет тому назад в крови человека была обнаружена ещё одна, новая небольшая популяция лимфоцитов, которые экспрессируют на своей клеточной мембране одновременно как Т-клеточный (альфа/бета), так и антиген ЕКК. Этот субкласс лимфоцитов получил название ЕК-Т-клеток.

До последнего времени считалось, что презентация антигена Т-клетками осуществляется только с помощью ГКГ I и II классов. Вместе с тем, недавно было установлено, что в их презентации могут также принимать участие CD1-протеины, которые не принадлежат к антиген-презентирующим молекулам ГКГ, т.е. существует ещё третья отдельная линия антиген-презентирующих молекул, лишь подобная I классу ГКГ. Одним из свойств этой системы является распознавание ЕК-Т-клеток, которые способны быстро и в больших количествах секретировать ИЛ-4 и ИФН $\gamma$ , и тем самым изменять скорость и характер течения многих иммунных реакций. Показано, что ЕК-Т-клетки осуществляют важную иммунорегуляторную роль и участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, а также в противоопухолевой защите организма. Выявлено большое защитное действие ЕК-Т-клеток и в этиопатогенезе СД-1 [12, 52, 53].

Согласно современным представлениям, в механизмах аутоиммунного процесса, приводящего к образованию инсулитов, деструкции бета-клеток и последующему развитию СД-1, существенную роль играют цитокины. Как известно, цитокины – это растворимые низкомолекулярные белковые и полипептидные гормоноподобные иммуномодуляторы, секретируемые клетками иммунной системы и играющие в ней роль межклеточных медиаторов, а также участвующие во многих других иммунных реакциях. В настоящее время выделено и изучено биологическое действие более 50 цитокинов, часть из них получена с помощью генной инженерии также в виде высокоочищенных рекомбинантных препаратов, что дает возможность их использования в клинике [42].

Выяснение участия цитокинов в механизмах развития СД-1 у человека находится только в самой начальной стадии изучения. Однако уже полученные данные, несмотря на некоторую дискуссионность, указывают на значительные изменения состояния цитокиновой сети у больных СД-1, особенно в преклинической стадии его развития. Так, рядом авторов [17, 38, 54] у детей с недавно диагностированным СД-1 было обнаружено усиление продукции ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  мононуклеарами и повышение их уровня в сыворотке крови. Кроме того, у здоровых детей, сибсов больных, у которых выявлялись аутоантитела к островковым антигенам, и их родителей также отмечался высокий уровень этих цитокинов в крови. Это согласуется с экспериментальными данными, которыми установлено, что ИЛ-1 обладает цитотоксическим действием на бета-клетки и тормозит секрецию инсулина [55].

У детей с впервые выявленным СД-1 часто встречается повышенное содержание ИЛ-2 в ПК. Высокий уровень ИЛ-2 в ПК обнаружено также у близнецов и родственников первой линии неболевших диабетом, но у которых определяются диабетассоциированные аутоантитела [38]. Особенно повышенная продукция ИЛ-2 наблюдается у пациентов с высоким риском развития СД-1 после стимуляции ФГА Т-лимфоцитов (HLA-DR\*) ПК, принадлежащих к фенотипу Th1 [56, 57].

Для детей, больных СД-1, и их родственников первой линии характерен также повышенный уровень циркулирующего рецептора к ИЛ-2 (CD25). Особенно высокое его со-

держание в ПК наблюдалось в стадии предиабета [54, 58]. Существенное значение в патогенезе СД-1 у детей придается также такому провоспалительному цитокину как ИЛ-12.

В 2001 году значительное повышение уровня ИЛ-18 в сыворотке ПК было описано в субклинической стадии СД-1, т.е. у родственников больных СД-1 первой линии, еще без характерных признаков диабета, но у которых отмечалась положительная реакция к не менее чем двум аутоантителам (ICA, GAD, IA-2 и IAA).

В деструкции бета-клеток ОЛ большое внимание придается также повышению уровня ИФН $\gamma$  в организме. У многих больных детей и юношей с впервые выявленным СД-1 был выявлен повышенный уровень ИФН $\gamma$  в ПК и его гиперпродукция мононуклеарами после стимуляции митогенами [38, 59]. Очень высокая спонтанная секреция ИФН $\gamma$  была обнаружена у здоровых детей первой линии родства с больными диабетом, которые входят в группу высокого риска. При этом продукция ИФН $\gamma$  находилась в обратной зависимости от уровня аутоантител GAD65 [60]. Полученные данные наводят авторов на мысль, что в преclinической стадии развития СД-1 прежде всего нарушено Th1-звено иммунной системы.

У детей с впервые выявленным СД-1, а также у части здоровых сибсов, входящих в группу риска, и их родителей описано повышение ФНО $\alpha$  в ПК, который продуцируется преимущественно макрофагами. Под воздействием митогенов спонтанная секреция ФНО $\alpha$  мононуклеарами ПК и его содержание в сыворотке увеличивается у этой группы обследованных во много раз больше, чем у здоровых [54, 61, 62].

В то же время было установлено, что содержание таких цитокинов, как ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 в ПК, которые секретируются преимущественно Th2-клетками, у больных с начальной стадией СД-1 и их сибсов с положительной реакцией на диабетассоциированные антитела, и у других родственников первой линии, входящих в группу риска, не изменено либо даже снижено, что наводит на мысль о противоположном их действии на аутоиммунный процесс, чем описанной выше Th1-группы цитокинов. Имеются данные [38, 54, 56, 63], показывающие, что уровень ИЛ-4 в ПК детей, больных СД-1, а также на стадии предиабета, как до, так и после стимуляции митогенами мононуклеаров существенно не изменен. Другими авторами [57, 64] обнаружено снижение продукции ИЛ-4 мононуклеарами ПК детей с впервые выявленным СД-1, особенно у ICA<sup>+</sup>-сибсов из группы риска, по сравнению со здоровыми детьми того же возраста, пола и HLA-фенотипа. У однозиготных ICA<sup>-</sup>-близнецов повышение уровня ИЛ-4 после воздействия митогенов и протеина теплового шока было значительно выше, чем у ICA<sup>+</sup>-близнецов [65]. Приведенные выше данные согласуются с недавно выявленным значительным полиморфизмом гена ИЛ-4 у больных СД-1.

Содержание ИЛ-6 в ПК детей с впервые выявленным СД-1, особенно в преclinической стадии заболевания, во многом было подобным содержанию ИЛ-4. При инкубации мононуклеаров ПК с ФГА уровень секреции ИЛ-6 был примерно таким же, как и у здоровых лиц [66, 67].

Спонтанный уровень ИЛ-10 в сыворотке ПК детей с впервые выявленным СД-1 существенно не отличался от такового у здоровых лиц. Секреция ИЛ-10 мононуклеарами ПК после введения адриналина у таких больных была резко снижена [38, 68]. У однозиготных близнецов, одни из которых были больны СД-1, а другие – здоровыми, и отличались друг от друга по наличию или отсутствию аутоантител к ICA, было обнаружено, что после стимуляции протеином теплового шока подъем уровня ИЛ-10 у близнецов с низким риском (ICA<sup>-</sup>) был сильнее, чем с высоким (ICA<sup>+</sup>) [65].

Следовательно, полученные данные указывают на первостепенное значение состояния цитокиновой сети в развитии СД-1, особенно в начальный период. Установлено, что такие цитокины как ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12 и ИЛ-18, продуцируемые Th1-клетками и макрофагами, обладают выраженным диабетогенным действием, в то время как ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, секретируемые, преимущественно, Th2-клетками, могут препятствовать возникновению этого заболевания. В связи с этим, первую группу цитокинов желательнее было бы называть продиабетическими, а вторую – противодиабетическими.

Хотя первопричины и механизм аутоиммунных нарушений, приводящих к деструкции бета-клеток еще окончательно не выяснены, все же на основании уже имеющихся данных этот процесс можно схематически представить следующим образом. На самых начальных этапах развития заболевания, как это видно из рис. 2, антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты) представляют специфиче-

Генетическое воздействие  
Факторы внешней среды

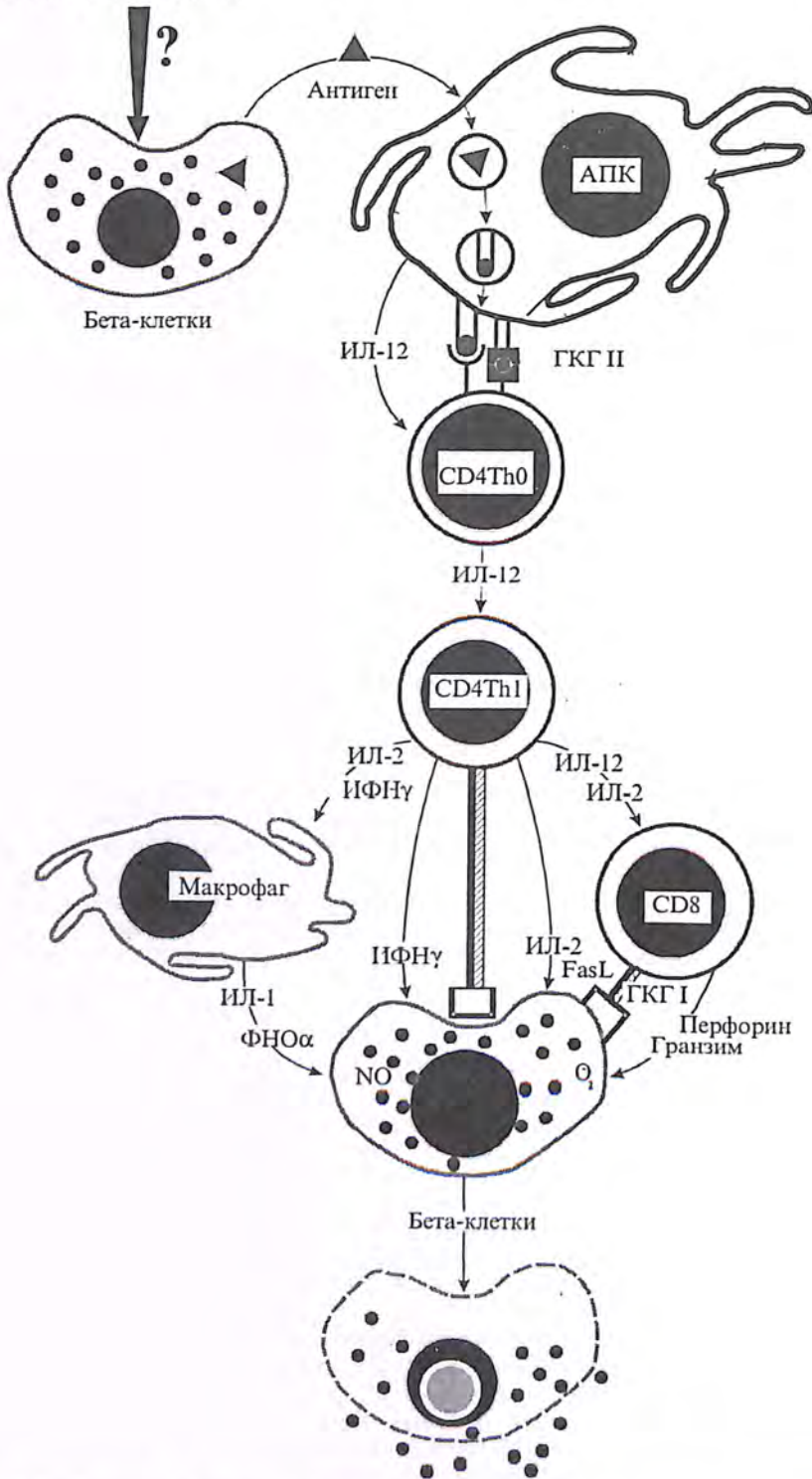


Рис. 2. Схема участия лимфоцитов различного иммунофенотипа и продуцируемых ими цитокинов в деструкции бета-клеток, ведущих к СД 1 типа.

ческие бета-клеточные антигены "наивным" (Th0) CD4<sup>+</sup>-клеткам, что осуществляется в ассоциации ГКГ III класса, а также костимулирующими молекулами (CD40). Макрофагами продуцируется ИЛ-12, который является промотором дифференциации CD4(Th0)-клеток в CD4Th1-клетки. В результате этого CD4<sup>+</sup>Th1-клетки начинают секретировать ИФН $\gamma$  и ИЛ-2. Последние стимулируют другие отдыхающие макрофаги, что приводит к освобождению таких цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , и свободных радикалов. В тоже время, цитокины также индуцируют миграцию цитотоксических Т-клеток (CD8<sup>+</sup>-клеток), несущих специфический бета-клеточный антиген. В распознавании CD8<sup>+</sup>-клетками аутоантигена на бета-клетках участвует ГКГ I класса. В результате этого происходит освобождение таких цитотоксических ферментов как перфорин и гранзим В. Гибель бета-клеток наступает в результате как некроза, так и апоптоза.

Невзирая на это полагают [12, 52, 53], что в организме существует и защитный механизм, препятствующий деструкции бета-клеток и развитию СД-1. К нему, в первую очередь, относят ЕК-Т-клетки, которые способны секретировать в больших количествах ИЛ-4, который воздействует на "наивные" (Th0) клетки в процессе ранней их дифференциации в Th2-клетки. В результате этого значительно повышается уровень противодиабетических цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) и снижается секреция продиабетических цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ ).

Естественно, главной целью изучения функции иммунной системы у больных СД-1 и лиц, входящих в группы риска, является не только выяснение механизмов этиопатогенеза и разработка новых тестов для ранней диагностики этого заболевания, но и использование полученных данных для разработки новых, более эффективных методов профилактики и лечения этого заболевания. Точная информация об имеющихся нарушениях различных звеньев естественного и приобретенного иммунитета при СД-1 дает возможность создания специфических средств, блокирующих или тормозящих иммунные реакции, особенно на ранних этапах развития СД-1, тем более, что у многих пациентов имеется достаточный запас времени между началом аутоиммунного процесса и клиническими проявлениями заболевания, когда гибнет уже 80-90% бета-клеток и трагедия становится необратимой.

Хотя настоящий обзор не имеет прямого отношения к вопросам профилактики и лечения СД-1, нам представляется все-таки уместным привести в нем современные, наиболее перспективные направления в иммунотерапии этого заболевания, основанные на фундаментальных исследованиях последних лет в области генетики, молекулярной биологии и иммунологии. К ним, в первую очередь, следует отнести:

1. Использование моноклональных антител к CD3- и CD4-антигенам с целью модифицировать Т-клеточные реакции и блокировать киллерную активность субпопуляций лимфоцитов, принимающих непосредственное участие в деструкции бета-клеток.

2. Использование моноклональных антител для блокирования вспомогательных молекул (анти-B40/BL, анти B7/CD28 и др.), ассоциативно участвующих в разрушении бета-клеток.

3. Применение противодиабетических цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10) и веществ, ингибирующих действие продиабетических цитокинов (ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-12 и др.).

4. Создание противодиабетических вакцин.

5. Разработка и усовершенствование молекулярно-генетических методов с использованием пересадки генов, блокирующих аутоиммунные процессы в островках поджелудочной железы, приводящих к развитию СД-1.

Однако уже имеющийся опыт показал, что получение очень хороших терапевтических результатов при использовании ряда препаратов и воздействий у экспериментальных животных (мыши NOD и крысы BB) не всегда имеет место при применении этих препаратов в клинике. Так, к примеру, недавно на шумевшие данные об эффективном использовании малых доз инсулина при подковном или рег os его применении с целью иммунизации для предупреждения развития СД-1 в эксперименте оказались мало действенными у больных. Это указывает на то, что какая бы не была идеальная модель СД-1 у животных, она все же не совсем идентична болезни у человека.

В заключение следует надеяться, что XXI век станет решающим в получении новых эффективных методов иммунотерапии СД-1 и его профилактики, и тот огромный труд, затраченный многими учеными и клиницистами прошедшего века, не будет напрасным.

## Литература

1. Bosi E., Sarugeris E. Advances and controversies in etiopathogenesis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1998, **11**, Suppl. 2, 293-305.
2. Durinovic-Bello I. Autoimmune diabetes: the role of T-cells, MHC molecules and autoantigens / *Autoimmunity.* 1998, **27**, №3, 159-177.
3. Linberg B., Ivarsson S.-A., Landin-Olsson M. et al. Islet-autoantibodies in cord blood from children who developed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age // *Diabetologia.* 1999, **42**, 181-187.
4. Imagawa A., Hanafusa T., Mijagawa J., Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterised by rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies // *New Engl. J. Med.* 2000, **342**, №5, 301-307.
5. Kallan A.A., de Vries R.R., Roep B.O. T-cell recognition of beta-cell autoantigens in insulin-dependent diabetes mellitus // *ARMIS.* 1996, **104**, №1, 3-11.
6. Schloot N.C., Willemens S., Duinkerken G. et al. Cloned T-cells from a recent onset IDDM patient reactive with insulin B-chain // *J.Autoimmunity.* 1998, №2, 169-175.
7. Douglas Petersen L., Van der Keur M., De Vries R.R., Roep B.O. Autoreactive and immunoregulatory T-cell subsets in insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetologia.* 1999, **42**, 443-449.
8. Back H.E., Yoon Y.W. Direct involvement of macrophages in destruction of B-cells leading to development of diabetes in virus-infected mice // *Diabetes.* 1991, **12**, 1586-1597.
9. Takahashi K., Honeyman M.C., Harrison L.C. Impaired yield, phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells in humans at risk for insulin-dependent diabetes // *J.Immunology.* 1998, **161**, №5, 2629-2635.
10. Nejentsev S., Gombos L., Veijola R. Additional HLA gene associated with Type 1 diabetes maps to the 240 kb region near HLA- B // *Diabetologia.* 1999, **42**, A-73.
11. Cheta D.M. Preventing diabetes: theory, practice and new approaches // Wiley, New York, 1999. 187 p.
12. Kukreja A., Maclaren N. Autoimmunity and diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, **84**, №12, 4371-4378.
13. Iwahashi H., Itoh N., Yamagata K. et al. Molecular mechanisms of pancreatic beta-cell destruction in autoimmune diabetes: potential targets for preventive therapy // *Cytokines, cellular et molec. therapy.* 1998, **4**, 45-51.
14. Tuomilehto J., Karvonen M., Pitkaniemi J. et al. The Finnish childhood type 1 diabetes registry group // *Diabetologia.* 1999, **42**, 655-660.
15. Schranz D.B., Lernmark A. Immunology in diabetes: an date // *Diabetes. Metab. Res.* 1998, **14**, №1, 3-29.
16. Rabinovitch A. Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM therapeutic intervention by immunostimulation? // *Diabetes.* 1994, **43**, №5, 613-621.
17. Mandrup-Poulsen K. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM // *Diabetologia.* 1996, **39**, №9, 1005-1029.
18. Yamaoka T., Yano M., Idehara T. et al. Apoptosis and remodelling of beta-cells by paracrine interferon-1 without insulinitis in transgenic mice // *Diabetologia.* 1999, **42**, 566-573.
19. Cherubini V., Carle F., Gesuita R. et al. Large incidence variation of type 1 diabetes in central-southern Italy 1990-1995: lower risk in rural areas // *Diabetologia.* 1999, **42**, 789-792.
20. Pontesilli O., Chase H.P. T-lymphocyte subpopulations in insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus // *Clin. Exp. Immunol.* 1986, **63**, 68-72.
21. Etzioni A., Vardi P., Benderly A. et al. Immunological studies in children with type 1 diabetes mellitus and their neahty relatives: in vitro antigen stimulated IgM production T-cell subsets and islet-cell antibodies // *J. Clin. Lab. Immunol.* 1987, **24**, №4, 163-166.
22. Scheinin T., Maenpaa J. Insulin responses and lymphocyte subclasses in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes // *Clin. Exp. Immunol.* 1988, **71**, 91-95.
23. Hyoty H. Flow-cytometric analysis of lymphocyte subsets in relation to virus infections at the onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes // *APMIS.* 1988, **96**, №8, 741-748.
24. Tomoda T., Kurashige T., Taniguchi T. Imbalance of the interleukin-2 system in children with IDDM // *Diabetologia.* 1994, **37**, 476.
25. Drell D.W., Notkins A.L. Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia.* 1987, **30**, 132-143.

26. Smerdon R.A., Peakman M., Hussain M.Y. et al. Increase in simultaneous coexpression of naive and memory lymphocyte markers at diagnosis of IDDM // *Diabetes*. 1993, 42, №1, 127-133.
27. Peakman M., Warnock T., Vats A. et al. Lymphocyte subset abnormalities, autoantibodies and their relationship with HLA DR types in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes and their first degree relatives // *Diabetologia*. 1994, 37, №2, 155-165.
28. Грузов М.А., Малиновская Т.Н. Динамика гематологических и иммунологических показателей у детей с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) // *Актуал. вопр. эндокринол.: Тез. докл. Минск, 1999*, 45-46.
29. Зак К.П., Малиновська Т.М., Грузов М.А. Імунофенотип лімфоцитів крові дітей з цукровим діабетом 1 типу в динаміці тривалої інсулінотерапії // *Лікар. справа*. 2001, №3, 44-47.
30. Хаитов Р.М., Дедов И.И., Брыкова С.В. и др. Динамика нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // *Пробл. эндокринол.* 1992, 38, №2, 8-12.
31. Дедов И.И., Гушкова Г.А., Смирнова О.М. и др. Особенности клеточного иммунитета у больных с впервые выявленным сахарным диабетом // *Пробл. эндокринол.* 1994, 40, №1, 17-20.
32. Потемкин В.В., Никонова Т.В., Брыкова С.В. Динамика ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом 1 типа // *Пробл. эндокринол.* 1994, 40, №6, 5-7.
33. Kaaba E.A., Al Harbi S.A. Abnormal lymphocyte subsets in Kuwaiti patients with type 1 insulin-dependent diabetes mellitus and their first-degree relatives // *Immunology letters*. 1995, 47, №3, 209-213.
34. Buschard K., Dejgaard A., Madsbad S., Ropke C. Different percentages of CD8<sup>+</sup> lymphocytes in long-term type 1 diabetics with and without residual beta cell function // *Diabetes Res*. 1989, 12, №3, 105-108.
35. Muller C., Zielinski C.C., Kaliniwski W. et al. Effects of cyclosporin A upon humoral and cellular immune parameters in insulin dependent diabetes mellitus type 1: a long-term follow-up study // *J. Endocrinol.* 1989, 121, №1, 177-183.
36. Al-Sakkaf L., Pozzilli P., Tarn A.C. Persistent reduction of CD4/CD8 lymphocyte ratio and cell activation before the onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes // *Diabetologia*. 1989, 32, №5, 322-325.
37. Afanasyeva V.V., Zak K.P. Ultrastructure of CD4<sup>+</sup> lymphocytes, containing golgi bodies, in blood of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // *Abstr. 5<sup>th</sup> Europ. Congr. Endocrinology*. (Turin, Italy, 9-13.06.2001), p. 204.
38. Hussain M.Y., Peakman M., Gollati H. et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM // *Diabetologia*. 1996, 39, №1, 60-69.
39. Kretowski A., Szelochowska M., Pieterczuk M., Kinolska J. T-lymphocytes subsets disturbances in the blood of subjects at high-risk of insulin-dependent diabetes // *Diabetologia*. 1996, 39, Suppl.1, A. 95, p.356.
40. Gupta S., Charles M.A., Waldeck N. et al. Multiparameter immunologic studies in patients with newly diagnosed type 1 insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Res*. 1986, 3, №5, 225-229.
41. Зак К.П., Киндзельский Л.П., Бутенко А.К. Большие гранулосодержащие лимфоциты в патологии. К: Наукова думка, 1992. 164 с.
42. Возианов А.Ф., Зак К.П., Бутенко А.К. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. К: Наукова думка, 1998. 312 с.
43. Зак К.П., Афанасьева В.В., Ефимов А.С. Моноциты крови при сахарном диабете 1 типа: электронно-микроскопическое и ультрацитохимическое исследование // *Терап. архив*. 1988, №5, 95-97.
44. Грузов М.А., Шляховенко В.С., Сакало Е.А., Комиссаренко С.В. Цитофлюориметрический анализ субпопуляции лимфоцитов крови, обнаруженных, используя моноклональные антитела у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Пробл. эндокринол.* 1989, 35, №8, 36-38.
45. Тронько Н.Д., Чеботарёв В.Ф. Основные направления современной иммуноэндокринологии // *Пробл. эндокринол.* 1990, 36, 87-92.
46. Lorini R., Morreta A., Valtirta A. et al. Cytotoxic activity in children with insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1994, 23, №1, 37-42.
47. Lapolla A., Sanzari M., Marini S. et al. A study on lymphocyte subpopulations in diabetic pregnant women and their newborn // *Ann. Istituto Superiore di Sanita*. 1997, 33, №3, 429-432.

48. Зак К.П., Хоменко Б.М., Афанасьева В.В., Сакало Е.А. Содержание и ультраструктура больших гранулодержающих лимфоцитов (естественных клеток-киллеров) в крови больных сахарным диабетом 1 типа // Пробл. эндокринологии. 1987, №4, 3-5.
49. Zak K.P., Gruzov M.A., Afanasyeva V.V., Malinovskaya T.N. Subtype of IDDM in newly diagnosed type 1 diabetics, characterised by low number and activity of NK cells in the peripheral blood // 4<sup>th</sup> Immunol. Diabet. Soc. Congr. (Rome, 10-15 Nov. 1999), Italy, p.84.
50. Hussain M.J, Alviggi L., Millward B.A. et al. Evidence that the reduced number of natural killer cells in type 1 (insulin-dependent) diabetes may be genetically altered // *Diabetologia*. 1987, 30, №12, 907-911.
51. Grunebaum E., Malatzky-Yoshen E., Shoenfeld Y. Natural killer cells and autoimmunity // *Immun. Res.* 1989, 8, 294-304.
52. Frey A.B., Rao T.D. NKT cell cytokine imbalance in murine diabetes mellitus // *Autoimmunity*. 1999, 29, №3, 201-214.
53. Falcone M., Yeunga B., Tuckera L. A defect in interleukin 12-induced activation and interferon secretion of peripheral natural killer T-cells in novobese diabetic mice suggests new pathogenic mechanisms for insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Exper. Med.* 1999, 190, №7, 963-972.
54. Hussain M.Y, Maher J., Warnock T. et al. Cytokine overproduction in healthy first degree relatives of patients with IDDM // *Diabetologia*. 1998, 41, №3, 343-349.
55. Corbett J.A., Daniel M.L. Intraislet release of interleukine 1 inhibits betas cell function by inducing beta cell expression of inducible nitric oxide synthase // *J. Exper. Med.* 1995, 181, 559-568.
56. Aharoni D., Mor A., Bistrizer T. Abcrrant Th1 / Th2 cytokine secretory pattern in pre- IDDM high risk individuals // 4<sup>th</sup> Immunol. Diabet. Soc. Congr. (Rome, 12-15 Nov. 1999), Italy, p. 119.
57. Leech N.Y., Elsegood K.A., Narendran P., Dayan C.M. Deficit in Th2 cytocine production from peripheral T-cell subsets in recent onset type 1 diabetes // 4<sup>th</sup> Immunol. Diabet. Soc. Congr. (Rome, 12-15 Nov. 1999), Italy, p. 75.
58. Mianovska B., Bodalska-Lepinska J., Krokowski M. et al. Soluble interleukin-2 receptor in prediabetes in overt diabetes type 1 and diabetes type 2 // *Diabetologia*. 1999, 41, Suppl. 1, 325, A84.
59. Karlsson M., Ludvigson J. GAD-peptide increase mRNA expression for cytokines in mononuclear cells of children with IDDM // *Diabetologia*. 1996, 39, Suppl.1, A.98, 99.
60. Karlsson M., Sederholm Lawesson S., Ludvigsson J. Th1-like dominance in high risk first-degree relatives of type 1 diabetic patients // *Diabetologia*. 2000, 43, 742-749.
61. Kulsend B., Shjak-Braek G., Folling I., Espevik T. TNF production from peripheral blood mononuclear cells in diabetic patients after stimulation with alginate and lipopolysaccharide // *Scandinavian J. Immunology*. 1996, 43, №3, 335-340.
62. Muscr E.S., Baier Y.E., Bergbaner M. Differential tumor necrosis factor and interleukin-6 production in diabetic patients with diabetic neuropathy treated with a-liponacid // *Diabetologia*. 1999, 42, Suppl.1, A.102.
63. Marchase R.B., Chen P.Y., Su Z. Lumphocytes from subjects with type 1 diabetes are deficient in capacitative calcium entry: implications to immune function, cytokine production and T-cell subset representation // 4<sup>th</sup> Immunol. Diabet. Soc. Congr. (Rome, 12-15 Nov. 1999), Italy, p. 82.
64. Karlsson M., Sederhoolm S., Ludvigsson J. Th-1 – like dominance in high risk first-degree relatives of type 1 diabetic patients // *Diabetologia*. 1999, 42, Suppl.1, A.63.
65. Kallman B.A., Lampeter E.F., Hanifi-Myhaddam P. Cytokine secretion patterns in twins discordant for Type 1 diabetes // *Diabetologia*. 1999, 42, №9, 1080-1085.
66. Ng W.Y., Thai A.C., Lui K.F. et al. Soluble T-cell markers and serum cytocines in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, Suppl.108, №1, 39-42.
67. Zhang T.M., Zhang Y., Han C.H. Advanced glycation and product –induced TNF-? and IL-6 production by peripheral lymphocytes of diabetic patients // *Diabetologia*. 1999, 42, Suppl.1, A.101.
68. Geissler A., Schneider M.L., Bochow B. Regulation of IL-10 release from peripheral blood cells by epinephrine is disturbed in DM type 1 // *Diabetologia*. 1999, 42, Suppl.1, A.101.

**Стан імунологічної системи у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (огляд літератури і власні дані)**

К.П.Зак, Т.М.Маліновська, О.В.Большова-Зубковська

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

В огляді літератури з сучасних позицій розглядається роль імунної системи в етіології і патогенезі цукрового діабету 1 типу (ЦД-1). Розкриті механізми аутоімунного процесу, що проходять у підшлунковій залозі і призводять до розвитку ЦД-1 у дітей та підлітків. Наведені результати власних досліджень зміни кількості і функції лімфоцитів різного імунологічного фенотипу периферичної крові у дітей обох статей віком 8-14 років з вперше виявленим ЦД-1. Особливістю наших досліджень є те, що вивчення CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> і CD56<sup>+</sup>- клітин в крові проведене у динаміці до і після довготривалої інсулінової терапії (через 3, 6, 12, 18 і 24 міс) в одних і тих же пацієнтів за допомогою поєднання FACS-аналізу і електронної мікроскопії. У результаті проведених досліджень встановлено, що адекватне використання високоякісних людських інсулінів, які забезпечують нормалізацію вуглеводного обміну (рівня глюкози і вмісту глікозильованого гемоглобіну в крові), не забезпечує відновлення показників Т- і ПК-клітинного імунітету. В огляді також розкриті перспективи імунотерапії ЦД-1.

*Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, імунна система, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, ПК-клітини, цитокіни.*

**The state of the immune system in children with type 1 diabetes mellitus (a review and own data)**

K.P.Zak, T.M.Malynovska, O.V. Bolshova-Zubkovska

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

The literature review summarizes data on the role of the immune system in etiology and pathogenesis in type 1 diabetes mellitus (DM-1) from the contemporary position. The mechanisms of the autoimmune process that take place in the pancreas and lead to the development of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents are revealed. The results of own investigations concerning the changes in the number and function of lymphocytes of different immunologic phenotypes in the peripheral blood of children of both sexes aged 8-14 years with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus are presented. The peculiarity of our investigations consists in the fact that the study of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> and CD56<sup>+</sup>-cells in the blood was conducted in dynamics before and after prolonged insulinotherapy (in 3, 6, 12, 18 and 24 months) in the same patients by FACS analysis and electron microscopy. As a result of investigations conducted it was established that an adequate usage of high quality human insulins resulting in the normalization of carbohydrate metabolism (glucose level and blood glycosylated hemoglobin content) did not lead to the reduction of T- and NK-cell immunity. The perspectives of immunotherapy are also shown in the review.

*Key words: type 1 diabetes mellitus, immune system, T-lymphocytes, B-lymphocytes, NK-cells, cytokines.*

## ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ МЕДУЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Г.А.Дерев'янка, О.В.Большова-Зубковська, Д.І.Дерев'янка, М.Д.Трощько

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

Узагальнено дані літератури про етіологію, клініку, патогенез та підходи до лікування медулярної карциноми щитоподібної залози у дітей. Розглядаються можливості ранньої діагностики спадкових і спорадичних форм цієї хвороби. Наведена клінічна характеристика 10 випадків медулярної карциноми щитоподібної залози у дітей, які були на обстеженні і лікуванні в Інституті ендокринології.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, медулярна карцинома щитоподібної залози, МЕН2-синдроми, кальцитонін, *ret*-протоонкоген.

Медулярна карцинома щитоподібної залози (МКЩЗ) – злоякісна пухлина, яка розвивається з парафолікулярних С-клітин ЩЗ. Ця пухлина становить 5-10% всіх раків ЩЗ [1]. Розрізняють спорадичну та сімейну форми медулярної карциноми. Вона також може бути складовою частиною МЕН-синдромів.

Медулярна карцинома може проявитися в будь-якому віці, але вона відносно рідко зустрічається у дітей. В цій віковій групі МКЩЗ, як правило, пов'язана з синдромом множинної ендокринної неоплазії – МЕН типу 2А та 2В або представлена у вигляді сімейної МКЩЗ [2, 3]. Біля 25% МКЩЗ – сімейні випадки, що успадковуються ауто-сомно-домінантним шляхом, решта – спорадичні захворювання [4, 1]. МЕН2А – найбільш поширений синдром, дещо рідше діагностують сімейну медулярну карциному ЩЗ і МЕН2В [5].

Сімейні форми частіше спостерігаються у другому десятиріччі життя, в той же час у дітей з МЕН2В-синдромом МКЩЗ може бути виявлена у віці 2-3 міс [6]. Спорадична форма МКЩЗ частіше зустрічається у віці 50-60 років, при цьому серед тих, що захворіли, переважають жінки.

Існує ряд особливостей перебігу МКЩЗ в залежності від форми захворювання (спорадична або сімейна). На відміну від спорадичної медулярної карциноми, коли спостерігається однофокусне ураження ЩЗ, у хворих з сімейною формою МКЩЗ практично завжди є двостороннє ураження ЩЗ з множинними пухлинними фокусами, які розташовані, як правило, у верхній частині органа [7].

Спадкові синдроми, складовою частиною яких є МКЩЗ, видозмінюють перебіг захворювання, але, одночасно, при достатній обізнаності лікарів з проявами цих синдромів, полегшують діагностику. Синдроми множинної ендокринної неоплазії – це сімейні захворювання, при яких гіперплазія або ж пухлина спостерігається в більш ніж одній ендокринній залозі. Самі поширені компоненти цих синдромів подані в табл. 1.

Практично у всіх пацієнтів з МЕН2А- та МЕН2В-синдромами розвивається МКЩЗ [3]. Приблизно 50% хворих з МЕН2А та МЕН2В захворіють на феохромоцитому, третина хворих з МЕН2А-синдромом страдатимуть на гіперплазію прищитоподібних залоз [2]. МКЩЗ звичайно проявляється раніше, ніж інші компоненти МЕН2А- та МЕН2В-синдромів. Вона ж є найчастішою причиною смерті пацієнтів з цими захворюваннями [2]. Прогноз при МЕН2-синдромах пов'язаний зі ступенем поширеності МКЩЗ, а також з наявністю і ступенем тяжкості другого компоненту синдромів – феохромоцитомі. Це вказує на необхідність ранньої діагностики і правильної тактики ведення пацієнтів з МЕН2-синдромами [9].

Таблиця 1. Найбільш поширені компоненти синдрому множинної ендокринної неоплазії (Mary L. Voorhess, 1993 [8]).

Аномалія	МЕН1	МЕН2А	МЕН2В
Пухлина аденогіпофіза	+		
Пухлина острівцевих клітин підшлункової залози	+		
Гіперплазія або пухлина прищитоподібних залоз	+	+	
Феохромоцитома		+	+
Медулярна карцинома щитоподібної залози		+	+
Множинні невроми			+

МКЩЗ, пов'язана з МЕН2В-синдромом, відрізняється більш злоякісним перебігом, ніж спорадична, або ж пов'язана з іншими синдромами [10]. Доведено велику біологічну агресивність МКЩЗ при МЕН2В-синдромі [2].

### 1. Діагностика МКЩЗ

Діагностика МКЩЗ базується на генетичному скринінзі, біохімічних та клінічних ознаках цього захворювання.

#### *А. Генетичний скринінг сімейних форм МКЩЗ*

В останні роки досягнуто значного прогресу в діагностиці медулярної карциноми, особливо її сімейних форм. Спорадичні форми рідко діагностують до операції. Зазвичай, діагноз МКЩЗ встановлюють при обстеженні з приводу вузлового зоба [6]. Сімейні ж форми хвороби можуть бути діагностовані раніше за наявності настороженості до цієї патології і регулярного скринінгу членів сім'ї пацієнтів з МКЩЗ [7].

З 1993 року, коли була виявлена мутація в протоонкогені *ret* у сім'ях з МЕН2А, МЕН2В і сімейною МКЩЗ, з'явилася можливість ідентифікувати осіб, що мають ризик розвитку МКЩЗ [9, 11]. За допомогою цього дослідження членів родин пацієнтів з МКЩЗ можна розподілити на дві групи: ті, що мають ризик захворіти МКЩЗ, і ті, у кого такого ризику немає. Це дозволяє з більшою впевненістю підходити до ведення пацієнтів групи ризику [11].

Хоча специфічні функції нормального або мутованого *ret*-протоонкогену не відомі, вважають, що мутація порушує внутрішньоклітинний сигнальний шлях і змінює проліферацію або диференціацію тканин – похідних нервового гребеня, що задіяні в синдромах МЕН [2]. Також *ret*-протоонкоген може відігравати роль у рості або розвитку інших більш поширених пухлин, які є похідними нервової трубки. Приміром, при деяких нейробластомах була показана збільшена експресія гену *ret* [12]. *Ret*-ген постійно експресований як при сімейній, так і при спорадичній феохромоцитомі у людей [13]. Більшість мутацій, пов'язаних з МЕН2А і сімейною МКЩЗ, зосереджені в багатому цистеїном регіоні рецептора *ret* [1]. Пацієнти з МЕН2В мають одиничну крапкову мутацію в кодоні 918 *ret* [14].

Пряме тестування ДНК дає нам високоточну методику виявлення родичів, що успадкували специфічну мутацію, пов'язану з МЕН2А, МЕН2В або ж сімейною МКЩЗ [14, 15]. В той же час є повідомлення, що носії гена у родинах з сімейною МКЩЗ мають надзвичайно варіабельний перебіг хвороби. Так, за даними Н.С. Hansen зі співавт. [16], два брати – носії гена, прожили до 79 і 71 років без ознак МКЩЗ. У випадках, коли були виявлені зміни в геномі, характерні для МЕН2-синдромів, ситуація більш однозначна: гіперплазія С-клітин або ж МКЩЗ виявлені у всіх носіїв гена, навіть у самих молодих [17].

Особливо важливе своєчасне (доклінічне) виявлення пацієнтів з МЕН2В-синдромом, тому що серед тих, кому діагноз було встановлено уже при наявності клінічних ознак і симптомів МКЩЗ, практично половина вмирає від цього захворювання, а інші страждають від проявів хвороби [1].

Тестування родичів першого ступеня споріднення з пацієнтами, що мають МКЩЗ, слід починати у віці 3-5 років. У сім'ях з МЕН2В скринінг має відбуватися протягом першого року життя і включати пошук характеристичного фенотипу [1]. Рання діагностика пацієнтів з сімейними формами МКЩЗ за допомогою генетичного скринінгу членів сімей дозволяє проводити лікування до появи клінічних і біохімічних проявів МКЩЗ.

В останні роки в США і Європі широко використовується профілактична тиреоїдектомія, що здійснюється на підставі позитивних результатів ДНК-тестування. Наявність гіперплазії С-клітин або ж медулярної карциноми ЩЗ невеликих розмірів була підтверджена у кожного пацієнта [14]. У хірургічних центрах, що володіють відповідним досвідом [18], безпека профілактичної тотальної тиреоїдектомії у таких випадках є досить високою.

### *Б. Біохімічний скринінг*

Для багатьох пухлин ендокринної системи, як доброякісних, так і злоякісних, характерна гіперпродукція гормонів, що є клінічним або біохімічним маркером розвитку хвороби і дозволяє на ранніх стадіях поставити діагноз. У випадку з медулярною карциномою злоякісні С-клітини виробляють надлишкову кількість кальцитоніну – поліпептиду, що складається з 32 амінокислот. Фізіологічна функція кальцитоніну в організмі людини вивчена недостатньо, але з'ясовано, що він пригнічує резорбцію кістки і може знижувати рівень кальцію сироватки. Проте пацієнти з МКЩЗ звичайно мають нормальний рівень кальцію у сироватці [6].

Здатність клітин МКЩЗ виробляти кальцитонін широко використовується для обстеження пацієнтів з цим захворюванням. Хоча вимір базального рівня кальцитоніну проводиться досить обмежено, у практиці широко використовуються провокаційні тести, частіше за все – тест з пентагастрином або препаратами кальцію [7]. Існує думка, що комбіноване проведення обох тестів мінімізує кількість псевдопозитивних відповідей [6].

Провокаційний тест з пентагастрином полягає у внутрішньовенному введенні пентагастрину (0,5 мкг/кг) [19]. Тест з глюконатом кальцію проводиться шляхом внутрішньовенного введення 15 мг елементарного кальцію на кг маси тіла за 4 год. Кальцитонін вимірюють через 20 хв і 4 год після введення кальцію [19]. Базальна концентрація кальцитоніну, що перевищує 0,40 нг/мл плазми крові або ж стимульована, яка становить більше, ніж 0,58 нг/мл, розглядається як патологічна.

Хоча з відкриттям у 1993 році мутації в гені C-ret роль біохімічного скринінгу МКЩЗ дещо зменшилася, рівень кальцитоніну продовжують визначати в ряді випадків:

1. Для передопераційної постановки діагнозу МКЩЗ у пацієнтів з вузловим зобом [6, 20].

2. Для скринінгу близьких родичів хворих з МЕН2А і МЕН2В, сімейною МКЩЗ на наявність МКЩЗ в тих випадках, коли тестування ДНК провести неможливо [21].

3. До тих пір, поки не будуть доступні генетичні маркери для диференціювання сімейних і спорадичних форм [22], пропонують здійснювати біохімічний скринінг у близьких родичів усіх пацієнтів з тільки-но виявленою МКЩЗ.

4. Визначення кальцитоніну є складовою частиною схеми спостереження за носіями гена МЕН2. У таких осіб відхилення від норми базального рівня кальцитоніну є явним показанням для тиреоїдектомії [7].

5. За зниженням рівня кальцитоніну в післяопераційному періоді судять про радикальність проведеного лікування; його підвищення говорить про наявність рецидиву або метастазування [23].

Постановка діагнозу МКЩЗ ускладнюється у зв'язку з тим, що:

- Кальцитонін сироватки в нормі фізіологічно підвищений у дитячому віці і поступово знижується до дорослого рівня у віці 15 років [6]. Нормальний рівень кальцитоніну для новонароджених – 77-580 пг/мл, у дорослих він не повинен перевищувати 100 пг/мл [24].

- Приблизно у 5-20% пацієнтів з усієї популяції визначається підвищений рівень кальцитоніну, обумовлений гіперплазією С-клітин, не пов'язаною з МКЩЗ.

- Деякі клітини продукують кальцитонін після пухлинної трансформації – дрібноклітинний рак легень, гепатоми, пухлини грудної клітки.

- Рівень кальцитоніну може бути підвищений у пацієнтів з перниціозною анемією, хронічною нирковою недостатністю, панкреатитом [7].

- Циркулюючі в крові форми кальцитоніну є гетерогенними, що пояснює, чому визначення гормону можуть давати різні результати в залежності від методу, що використовувався [25].

Можливість використання результатів аналізу ДНК дозволила порівняти результати генетичного і біохімічного скринінгу. Були ідентифіковані носії гена, що мають нормальні значення стимуляційного тесту С-клітин, у яких були знайдені

МКЩЗ невеличких розмірів [26]. І, навпаки, частина осіб, у яких не було мутації *ret*, мала псевдопозитивний пентагастриновий тест [27, 28]. Таким чином, в доклінічній стадії захворювання не можна достеменно встановити діагноз МКЩЗ, користуючись лише біохімічними методами діагностики. Ці результати свідчать про необхідність рутинного проведення аналізу *ret*-протоонкогену при ухваленні рішення про виконання тиреоїдектомії [27].

## 2. Клінічні особливості МКЩЗ

На жаль, далеко не завжди діагноз МКЩЗ можна поставити на доклінічній стадії, особливо, якщо не проводиться скринінг близьких родичів пацієнтів із спадковими формами МКЩЗ. Крім того, 75% випадків МКЩЗ – спорадичні [29]. Більшість пацієнтів з МКЩЗ спочатку звертаються з приводу вузлів у ЩЗ. Шийна лімфаденопатія може бути першою ознакою захворювання. Характерна особливість пухлини – тенденція до поширення в паратрахеальні і медіастинальні лімфовузли. Часто спостерігаються симптоми здавлення органів дихання, спричинені місцевим поширенням пухлини. Вузол у ЩЗ при УЗД звичайно має солідну будову.

Передопераційний діагноз МКЩЗ базується на двох методах.

1. Аспіраційна біопсія і цитологічне дослідження пунктата за умов проведення рекасії на кальцитонін.

2. Визначення базального та стимульованого рівня кальцитоніну.

У більш ніж 60% пацієнтів з МКЩЗ можна виявити підвищення базального рівня кальцитоніну. Стимульований рівень кальцитоніну підвищений практично у всіх пацієнтів. Проте визначення кальцитоніну сироватки у всіх пацієнтів з вузлом ЩЗ проводити недоцільно через рідкість захворювання [6]. Це дослідження рекомендують робити за наявності інших клінічних ознак МКЩЗ. Приміром, вузол у ЩЗ поєднується з діареєю, невромами слизових оболонок, гіперпаратиреозом або феохромоцитомою, чи виявляється у пацієнтів з сімей, де вже є випадки МКЩЗ.

У 30% пацієнтів спостерігається водяниста діарея, що буває більш вираженою у хворих із запущеними формами медулярної карциноми, і звичайно свідчить про поганий прогноз [6]. Механізм діареї невідомий, але, ймовірно, що вона спричиняється вивільненням пухлиною простагландину, серотоніну або кальцитоніну. 10% пацієнтів мають симптоми, що обумовлені віддаленими метастазами, особливо в кістці і легені.

У пацієнтів з МЕН2В-синдромом появи змін з боку ЩЗ звичайно передують поява невром, що можуть спостерігатися на слизовій оболонці всіх ділянок шлунково-кишкового тракту. Тому першими можуть з'явитися скарги на закрепи або проноси. У таких хворих невромами можуть бути виявлені при біопсії слизової оболонки прямої кишки. Обстеження рогівки ока може виявити характерні потовщення корнеальних нервів, що стають помітними з перших днів життя [5]. У постановці діагнозу МЕН2В клінічно допомагає ряд аномалій, які спостерігаються у таких дітей. Хворі з цим синдромом мають дуже характерну зовнішність – “марфаноїдну” (видовжене обличчя, відстовбурчені вуха), товсті бугристі губи, які пояснюються невромами [19]. Характерним для цих хворих є наявність широких, рідких зубів, третьої повіки, “готичного піднебіння”. З числа аномалій скелету нерідко спостерігаються впала грудна клітка, кіфоз, вальгусна деформація колінних суглобів [8].

## 3. Лікування і прогноз пацієнтів з МКЩЗ

Через те, що єдине ефективне лікування МКЩЗ – оперативне, успішний результат залежить від раннього діагнозу і лікування, до того, як пухлина метастазує в регіонарні лімфовузли або ж до віддалених органів [2]. Вважається, що первинною операцією при МКЩЗ повинна бути тотальна тиреоїдектомія і профілактичне видалення лімфовузлів ший [1]. Проведенню тиреоїдектомії у пацієнтів з МЕН2В-синдромом повинно передувати визначення екскреції катехоламінів з сечею з метою уникнути можливих ускладнень під час операції, викликаних феохромоцитомою.

Після тиреоїдектомії хворим призначається замісна терапія тиреоїдними гормонами. Лікування рецидивів або метастатичних уражень – насамперед оперативне, включаючи паліативні операції. Дистанційна променева терапія використовується для лікування метастазів у кістки або ж метастазів, що не можуть бути видалені оперативним шляхом [30]. Ефективність доступних програм хімотерапії не встановлена [30]. Деякі

автори розглядають хіміотерапію як додаткову терапію [29]. При лікуванні метайодобензилгуанідином, міченим  $^{131}\text{I}$ , частковий ефект спостерігався у 1 пацієнта з метастазами в середостіння і стабілізація захворювання – у 2 пацієнтів [31]. Дистанційна променева терапія, радіоізотопна терапія і хіміотерапія можуть відігравати паліативну роль, але не доведено, що вони можуть призвести до одужання [1].

В комплекс обстежень пацієнтів з МЕН2-синдромами повинні входити щорічне дослідження рівня катехоламінів сечі і кальцію сироватки (скринінг феохромоцитомі і гіперпаратиреозу).

Загальний прогноз при медулярній карциномі ЩЗ значно гірший, ніж при папілярній [28]. Ранній діагноз і лікування вірогідно покращують прогноз. 5-річне виживання, за даними P. Raffaitin зі співавт. [32], становило 90%, 10-річне – від 65% (Н.М. Heshmati зі співавт. [23]) до 80% [32]. За даними P.R. Fuchshuber зі співавт. [33], середня тривалість життя з моменту встановлення діагнозу становила 4,7 років. Більш ніж 60% пацієнтів з метастазами в лімфовузлі шийї жили понад 10 років. Після діагностування віддалених метастазів 90% пацієнтів померли протягом 5 років.

Серед позитивних чинників, що можуть впливати на тривалість життя без рецидиву, називають: стадія пухлини 1 або 2, жіноча стать, розмір пухлини до 10 мм, зниження до норми рівня кальцитоніну сироватки в післяопераційному періоді, відсутність ураження шийних лімфовузлів [32].

#### 4. Клінічна характеристика випадків медулярної карциноми щитоподібної залози у пацієнтів, що знаходилися на лікуванні у відділенні дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин

Незважаючи на те, що злоякісним новоутворенням ЩЗ у дітей приділяється багато уваги в роботах вітчизняних авторів, медулярній карциномі ЩЗ присвячені лише поодинокі роботи.

Важко переоцінити важливість ранньої діагностики і своєчасного лікування МКЩЗ через те, що оперативне лікування є єдиним ефективним методом лікування цього захворювання. Згідно наших спостережень, діагноз МКЩЗ встановлюється з великим запізненням. Незважаючи на характерну клінічну картину, виникають складності з постановкою діагнозу МЕН2В-синдрому. Це говорить про погану поінформованість спеціалістів-ендокринологів, генетиків, педіатрів щодо цього важкого онкологічного захворювання.

Були проаналізовані історії хвороби та амбулаторні карти 10 хворих з МКЩЗ, обстежених в Інституті ендокринології та обміну речовин з 1989 по 2000 рік. У 5 хворих МКЩЗ була складовою частиною МЕН2В-синдрому, ще у 5 пацієнтів – були спадичні випадки.

Вік хворих на момент обстеження складав 7,5-15 років. Серед пацієнтів переважали дівчатка, співвідношення ж:ч було 2,3:1.

При аналізі процесу діагностування МКЩЗ у вищезгаданих хворих, виявилось, що при профогляді в школі у 3 хворих був виявлений вузол ЩЗ і діти були направлені на дообстеження в обласний ендокринологічний диспансер і в Інститут ендокринології та обміну речовин. У 2 хворих зміни з боку ЩЗ, збільшення лімфовузлів шийї виявили батьки пацієнтів, ще у 3 – підозра щодо наявності новоутворення у ЩЗ виникла у педіатрів на поліклінічних прийомах при зверненні з приводу різних захворювань.

Необхідно відзначити, що жодній дитині до поступлення в Інститут не був поставлений діагноз МЕН2В-синдрому, хоча діти були під наглядом ендокринологів та генетиків протягом тривалого часу, оперувалися в профільних лікувальних закладах, що призвело до затримки з проведнням оперативного втручання і неправильного вибору його обсягу. У 5 хворих проміжок часу між появою скарг на збільшення ЩЗ та оперативним втручанням був від 6 міс до 3 років.

Сімейний анамнез пацієнтів з МКЩЗ показав, що в трьох сім'ях були випадки патології ЩЗ. Два близьких родичі пацієнтів з МКЩЗ були прооперовані з приводу вузлового зоба. При ретельному опитуванні батьків дітей з МЕН2В-синдромом, особливостей фенотипу, характерного для цього захворювання, у сибсів і інших близьких родичів не виявлено. У 7 дітей – родичів пацієнтів з МЕН2В з 4 сімей – проведене дослідження рівня кальцитоніну сироватки; відхилень від норми встановлено не було.

Найчастіше у хворих були скарги на пухлиноподібне утворення на шийї (8 осіб), відчуття здавлення в ділянці шийї (4), охриплість голосу (2), утруднення при ковтанні

(3), проноси (4). Дівчинка з медулярною карциномою, яка поступила у термінальній стадії захворювання, страждала від болю, зумовленого метастазами пухлини в кістки.

Однією з диференціально-діагностичних ознак раку ЩЗ є обмеження рухливості пухлини. Ступінь вираженості цього симптому залежав від розмірів пухлини, проростання в навколишні тканини. Нерухомий конгломерат ЩЗ з лімфовузлами ший спостерігався у 3 хворих, у інших – рухливість ЩЗ була збережена. Пальпаторно визначалася щільна, бугриста залоза з односторонніми вузлами у 4 хворих і двосторонніми – у 6.

Шийний лімфаденіт, особливо односторонній, при наявності змін з боку ЩЗ (збільшення долі, наявність вузла) завжди насторожує у відношенні раку ЩЗ). Збільшення лімфовузлів ший відмічалось у 5 пацієнтів. Розміри лімфовузлів (метастазів) були від 5-10 мм до 30-40 мм, вони були округлої форми і розташовувались частіше за все ланцюжком уздовж кивальних м'язів, у підщелепній ділянці, у яремній вирізці груднини, надключичних ділянках. У трьох хворих вони були болючими при пальпації.

Найбільш інформативними діагностичними тестами були УЗД і пункційна біопсія з подальшим дослідженням пунктату вузла і лімфовузлів ший (якщо вони були збільшеними). При УЗД ЩЗ у 4 пацієнтів був виявлений односторонній вузловий зоб, у 4 пацієнтів – двосторонній.

Діагноз МКЩЗ у 5 хворих був встановлений за даними цитологічного дослідження пунктату, отриманого при проведенні в клініці Інституту пункційної біопсії вузла ЩЗ та лімфовузлів ший, у 4 – при ретроспективному аналізі препаратів, отриманих під час попередніх оперативних втручань і досліджень, у 1 дитини – при експрес-біопсії під час оперативного втручання.

Клінічних ознак порушення функції ЩЗ на момент обстеження у наших пацієнтів не спостерігалось.

Проведений аналіз фізичного і статевого розвитку хворих показав, що більш виражене відставання у фізичному розвитку спостерігалось у дітей з МЕН2В-синдромом. Так, дефіцит ваги (-2-4σ) був у всіх хворих цієї групи, відставання в рості (-2,5-3σ) було у 2 хворих. У пацієнтів, у яких МКЩЗ виступала як одинична ендокринопатія, ріст був нормальним. Кахексія спостерігалася у хворої С., що поступила у відділення в неоперабельному стані, з метастазами в мозок, легені, кістки. Статевий розвиток пацієнтів був нормальним, за винятком неоперабельної хворої С., у якої на тлі ракової кахексії зникли місячні, відбулася інволюція зовнішніх статевих ознак, і у хворого Л. з розповсюдженням метастазуванням в легені та середостіння, якому проводилася декомпресійна резекція ЩЗ.

Пацієнти з МЕН2В-синдромом мали ряд характерних зовнішніх особливостей: характерний "марфаноїдний" фенотип, сколіоз, кіфоз, випнуті губи, вирости слизової рота, вузлувату поверхню язика, вивернуті повіки. Практично у всіх хворих з МЕН2В-синдромом була виявлена патологія з боку внутрішніх органів. В одній хворій з МЕН2В-синдромом була діагностована вада серця. Відзначалися хронічні скарги з боку шлунково-кишкового тракту – нудота, болі в животі, закрепи, що чергувалися з проносами (у трьох хворих). При обстеженні у двох пацієнтів діагностували дивертикульоз кишечника, ще у одній хворій – хворобу Гиршпрунга, що, найімовірніше, пов'язано з невромами шлунково-кишкового тракту. Супутня патологія в них представлена хронічним бронхітом (3), холецистохолангітом (3), інфекцією сечовивідних шляхів (2). Клінічних ознак наявності феохромоцитом в жодного з наших пацієнтів виявлено не було. При УЗД надниркових залоз в одного хворого була діагностована гормональнонеактивна пухлина. Екскреція катехоламінів у всіх пацієнтів з МЕН2В-синдромом була нормальною. При огляді окуліста у 2 хворих було виявлене потовщення нервових волокон рогівки. Поєднання в клінічній картині змін з боку ЩЗ (вузол) з перерахованими вище особливостями фенотипу повинно насторожувати спеціаліста у відношенні діагнозу МЕН2В-синдрому.

Для систематизації отриманої інформації про поширеність пухлинного процесу ми користувалися системою TNM, що дозволяє враховувати різні варіанти існування первинної пухлини і метастазів. Дані про локалізацію метастазів у залежності від стадії захворювання в обстежених хворих подані у табл. 2.

Згідно з нашими даними, більша поширеність процесу у ЩЗ поєднується з більшою ймовірністю наявності регіонарних і віддалених метастазів. Так, при стадії T4, у всіх хворих були діагностовані регіонарні і віддалені метастази. При стадії T3 і T2 вияв-

Таблиця 2. Локалізація метастазів МКЩЗ в залежності від стадії захворювання

Стадія захворювання	Кількість хворих			Метастази								
				Регіонарні			Віддалені			Регіонарні+ віддалені		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
T1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T2	2	-	2	2	-	2	-	-	-	-	-	-
T3	4	2	2	4	2	2	-	-	-	-	-	-
T4	4	3	1	4	3	1	4	3	1	4	3	1

Примітка: А – всього обстежених. В – пацієнти з МЕН2В-синдромом, С – пацієнти зі спорадичною формою МКЩЗ.

лені тільки регіонарні метастази. Особливо злоякісний перебіг МКЩЗ відзначається при МЕН2В-синдромі, що співпадає з думкою А.А.Ильина зі співавт.[7]. Так, з 5 хворих, що знаходилися під спостереженням, у 3 на момент постановки діагнозу були виявлені регіонарні та віддалені метастази.

Хоча середній вік хворих на час встановлення діагнозу був практично однаковим як у підгрупі дітей з МЕН2В-синдромом, так і в підгрупі дітей зі спорадичною МКЩЗ (12,2 і 12,4 роки відповідно), як впливає з табл. 2, поширеність пухлинного процесу була більшою у пацієнтів з МЕН2В-синдромом, що підтверджує дані літератури про більшу злоякісність карциноми при цьому синдромі. Слід зауважити, що у жодного з наших пацієнтів діагноз не був поставлений на ранній стадії, до регіонарного або дистального поширення пухлини.

Всім хворих, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні дитячої ендокринної патології, були прооперовані. Шести хворим після встановлення діагнозу МКЩЗ виконана тиреоїдектомія з одно- або двосторонньою дисекцією ший. Ще 2 хворим зроблена остаточна тиреоїдектомія. Ці хворі були прооперовані раніше за місцем проживання. Одній дитині з МЕН2В-синдромом видаляли тільки вузол у ЩЗ, тобто, через неправильну постановку діагнозу обсяг оперативного втручання був обраний неправильно. Іншому хворому з МКЩЗ був поставлений діагноз злоякісної пухлини слинної залози і протягом двох років він 3 рази був прооперований з приводу метастазів цієї пухлини в лімфовузлі ший.

Двом хворим, які проходили обстеження в нашому стаціонарі, оперативне лікування не проводилося. Пацієнту, прооперованому раніше за місцем проживання (йому зробили паліативну операцію – резекцію ЩЗ), повторне оперативне втручання не проводилося через поширене метастазування пухлини. Ще одна хвора з МКЩЗ поступила в дитяче відділення у термінальному стані. У неї було діагностовано множинні метастази в регіонарні лімфовузлі ший, мозок, легені, печінку, кістки.

За період спостереження двом хворим через 1-2,5 роки після первинної операції видаляли метастази в лімфатичних вузлах ший. Три пацієнти одержували променеву терапію. Всі діти в післяопераційному періоді приймали левотироксин.

Із 5 хворих зі спорадичною медулярною карциномою через півроку після постановки діагнозу померла одна дівчинка (оперативне лікування не проводилося). Ще 4 пацієнти прооперовані, віддалених метастазів немає, термін спостереження становить від 5 до 10,5 років.

Пацієнти, у яких медулярна карцинома є складовою частиною МЕН2В-синдрому, мають тяжчий перебіг захворювання. З цієї групи (5 хворих) через 6 років після операції померла одна дівчинка, дві дівчинки без метастазів знаходяться під спостереженням 3,5-4 роки. Одна дівчинка з метастазами була прооперована, перебуває під спостереженням півроку. Один хлопчик, якому не проводилося оперативне лікування через поширене метастазування, живий, термін спостереженням – півроку.

Таким чином, наші спостереження підтвердили важливість ранньої діагностики медулярної карциноми ЩЗ, правильного вибору обсягу і своєчасності проведення оперативного втручання для поліпшення прогнозу захворювання.

Встановлення діагнозу МКЩЗ за допомогою загальноприйнятих методів обстеження (УЗД ЩЗ, тонкоігольова аспіраційна біопсія, а також визначення рівня кальціоніну у сироватці крові) можливе лише за наявності клінічних проявів [8]. У хворих зі

спадковими формами медулярної карциноми ЩЗ, приймаючи до уваги її більш агресивний перебіг, цей діагноз може і повинен ставитися на доклінічній стадії за наявності настороженості до даного захворювання, обізнаності з особливостями його перебігу, ретельному спостереженні за членами сімей пацієнтів з МКЩЗ. Проведення молекулярно-генетичного дослідження дозволяє вирізнити членів сімей, що мають спадкову схильність до МКЩЗ. Найбільш доцільним нам бачиться проведення дослідження членів сімей таких пацієнтів на наявність мутації в гет-протоонкогені, моніторинг рівня кальцитоніну в осіб з мутацією і негайне виконання тиреоїдектомії при відхиленні базального і стимульованого рівня кальцитоніну сироватки від норми.

## Література

1. Marsh D.J., Learoyd D.L., Robinson B.G. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update // *Thyroid*. 1995, 5, N 5, 407-424.
2. Skinner M.A., Wells S.A. Medullary carcinoma of thyroid gland // *Semin. Pediatr. Surg.* 1997, N 6, 134-140.
3. Lallier M., St-Vil D., Giroux M. et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome // *J. Pediatr. Surg.* 1998, 33, N 6, 846-848.
4. Conte-Devolx B., Schuffenecker I., Niccoli P., Maes B. Multiple endocrine neoplasia type 2: management of patients and subjects at risk // *Horm. Res.* 1997, 47, N 4-6, 221-226.
5. Дэш А. Множественная эндокринная неоплазия // В кн.: Эндокринология. Пер. с англ./Под ред. Н. Лавина. М.: Медицина, 1999, 891-899.
6. Samaan N.A., Hickey R.C. Medullary thyroid carcinoma // In: *Current therapy in endocrinology and metabolism*. 4th ed. C.Wayne (ed.). Philadelphia: Bardin B.C.Decker inc., 1991, 98-102.
7. Ильин А.А., Румянцев П.О. Диагностика и лечение семейного варианта медулярного рака щитовидной железы // *Пробл. эндокринол.* 2000, 46, N 4, 19-23.
8. Voorhess Mary L. The adrenal medulla: Pheochromocytoma and multiple endocrine neoplasia syndromes // In: *A current review of pediatric endocrinology*. Washington: The Hyatt Regency, 1993, 137-147.
9. Correia M.J., Lopes L.O., Bugalho M.J. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A. Study of a family // *Rev. Port. Cardiol.* 2000, 19, N 1, 11-31.
10. Samaan N.A., Draznin M.B., Halpin R.E. et al. Multiple endocrine syndrome type 2B in early childhood // *Cancer*. 1991, 68, 1932-1934.
11. Cote G.J., Wohllk N., Evans D. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 9, N 3, 609-630.
12. Nagao M., Ishizako J., Nakagawara A. et al. Expression of ret protooncogene in human neuroblastomas // *Jpn. J. Cancer Res.* 1990, 81, 309-312.
13. Samboro M., Rosabi R., Grieco M. et al. The ret proto-oncogene is consistently expressed in human pheochromocytomas and thyroid medullary carcinoma // *Oncogene*. 1990, 5, 1595-1598.
14. Obara T., Yamashita T., Kanbe M. Multiple endocrine neoplasia type 2A, type 2B and familial medullary thyroid carcinoma syndrome // *Nippon Rinsho*. 1995, 53, N 11, 2708-2715.
15. Hansen H.S., Torring H., Godballe C. et al. Is thyroidectomy necessary in RET mutations carriers of the familial medullary thyroid carcinoma syndrome? // *Cancer*. 2000, 89, N 4, 863-867.
16. Heptulla R.A., Schwartz R.P., Bale Aet. Familial medullary thyroid carcinoma: presymptomatic diagnosis and management in children // *J. Pediatr.* 1999, 135, N 3, 327-331.
17. Niccoli-Sire P., Murat A., Baudin E. et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC) // *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 141, N 5, 468-474.
18. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience // *World. J. Surg.* 1998, 22, N 7, 744-750; discussion 750-751.
19. Voorhess Mary L. Disorders of the adrenal medulla and multiple endocrine adenomatosis syndromes // In.: *Clinical Pediatric Endocrinology*. S. A. Kaplan (ed.). Philadelphia-London-Toronto: W.B.Saunders Company, 1990, 235-259.
20. Mayr B., Brabant G., von zur Muhlen A. Incidental detection of familial medullary thyroid carcinoma by calcitonin screening for nodular thyroid disease // *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 141, N 3, 286-289.

21. Heptulla R.A., Schwartz R.P., Bale A.E. et al. Familial medullary thyroid carcinoma: presymptomatic diagnosis and management in children // *J. Pediatr.* 1999, **135**, N 3, 327-331.
22. Olson J.E., Hughes J., Alpern H.D. Family members of patients with sporadic medullary thyroid carcinoma must be screened for hereditary disease // *Surgery* 1992, **112**, N 6, 1074-1078; discussion: 1078-1079.
23. Heshmati H.M., Gharib H., van Heerden J.A. et al. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma // *Am. J. Med.* 1997, **103**, N 1, 60-69.
24. Лисс В.А., Николаева Л.В., Нагорная И.И. и др. Лабораторная диагностика и функциональные пробы в эндокринологии / Под ред. проф. Н.П. Шабалова. СПб.: Специальная литература, 1996. 136 с.
25. Modigliani E. Medullary cancer of the thyroid // *Rev. Med. Interne.* 1999, **20**, N 6, 490-503.
26. Lips C.J., Landsvater R.M., Hoppener J.W. From medical history and biochemical tests to presymptomatic treatment in a large MEN 2A family // *J. Intern. Med.* 1995, **238**, N 4, 347-356.
27. Marsh D.J., McDowall D., Hyland V.J. The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN 2A families // *Clin. Endocrinol.* 1996, **44**, N 2, 213-220.
28. Hernandez G., Simo R., Oriola J. et al. False-positive results of basal and pentagastrin-stimulated calcitonin in non-gene carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A // *Thyroid.* 1997, **7**, N 1, 51-54.
29. Giuffrida D., Gharib H. Current diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma // *Ann. Oncol.* 1998, **9**, N 7, 695-701.
30. Giuffrida D., Ferrau F., Bordonaro R. et al. Medullary carcinoma of the thyroid: diagnosis and therapy // *Clin. Ter.* 2000, **151**, N 1, 29-35.
31. Castellani M.R., Chiti A., Seregini E. Role of <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan // *Q. J. Nucl. Med.* 2000, **44**, N 1, 77-87.
32. Raffaitin P., Hamy A., Mirallie E. Prognostic factors of survival without clinical recurrences in medullary thyroid carcinoma: apropos of 52 operated cases // *Ann. Endocrinol.* 1999, **60**, N 6, 435-442.
33. Fuchshuber P.R., Loree T.R., Hicks W.L. Medullary carcinoma of the thyroid: prognostic factors and treatment recommendations // *Ann. Surg. Oncol.* 1998, **5**, N 1, 81-86.

**Профилактика, диагностика и лечение медуллярной карциномы щитовидной железы у детей (обзор литературы и собственные данные)**

А.А.Деревянко, Е.В.Большова-Зубковская, Д.И.Деревянко, Н.Д.Тронеко  
*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко, 04114 Киев, Украина*

Обобщены данные литературы об этиологии, клинике, патогенезе и подходах к лечению медуллярной карциномы щитовидной железы у детей. Рассматриваются возможности ранней диагностики наследственных и спорадических форм этой болезни. Приводится клиническая характеристика 10 случаев медуллярной карциномы щитовидной железы у детей, которые находились на обследовании и лечении в Институте эндокринологии.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, медуллярная карцинома щитовидной железы, МЭН2В-синдром, кальцитонин, *ret*-протоонкоген.

**Prophylaxis, diagnosis and treatment of medullary carcinoma of the thyroid gland in children (a review and own results)**

А.А.Деревянко, Е.В.Большова-Зубковская, Д.И.Деревянко, Н.Д.Тронеко  
*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

Literature data on etiology, clinics, pathogenesis and approaches to the treatment of medullary carcinoma of the thyroid gland in children have been summarized. Possibilities of early diagnosis of inherited and sporadic forms of medullary carcinoma of the thyroid gland are being considered. Clinical characteristics of 10 cases of medullary carcinoma of the thyroid gland in children examined and treated at the Institute of endocrinology are presented.

**Key words:** *Thyroid gland, medullary carcinoma of the thyroid gland, MEN 2B syndrome, calcitonine, ret-protooncogen.*

## ГОРМОНИ СИСТЕМИ ГІПОФІЗ-СТАТЕВІ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ГІПОФЕРТИЛЬНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

*В. О. Бондаренко, А. І. Гладкова, О. М. Демченко*

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

На підставі аналізу даних сучасної медичної літератури та власних спостережень узагальнено відомості щодо значення гормонів системи гіпофіз-статеві залози в діагностиці гіпофертильності у чоловіків. Показано існування поліморфізму змін гонадотропних та статевих гормонів при ідіопатичних її варіантах. Обґрунтовується необхідність дослідження співвідношення тестостерон/лютеїнізуючий гормон як показника реалізації дії ендогенного гонадотропіну. Наведені дані про значення цього співвідношення в діагностиці різних варіантів чоловічої гіпофертильності.

**Ключові слова:** гонадотропіни, естрадіол, тестостерон, неплідність у чоловіків, патоспермія, пролактин.

На сьогодні вивчення механізму формування патоспермії, а досить часто й призначення адекватної терапії, без гормональної діагностики неможливе. Враховуючи те, що гонадотропні та статеві гормони є регуляторами сперматогенезу у чоловіків [1, 2], насамперед, рекомендується визначення рівнів у сироватці крові фолікулолістимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, тестостерону (Т), естрадіолу ( $E_2$ ) та пролактину (ПРЛ) [3]. При цьому велике значення надається величинам ФСГ, які можуть корелювати зі ступенем порушення сперматогенезу. Вважається, що чутливість та специфічність рівня ФСГ, як показника нормальної або порушеної сперматогенної функції, складає відповідно 88,8% та 94,1% [4]. При цьому існує зворотна кореляція між рівнем ФСГ в крові та концентрацією сперматозоонів [5]. У багатьох клінічних дослідженнях відмічається підвищення концентрації ФСГ у осіб з ідіопатичною азооспермією та олігозооспермією, що автори пов'язують зі значним ураженням сперматогенного епітелію [6-8] і, зокрема, клітин Сертолі [9]. Суттєве зростання ФСГ у сироватці крові може бути у хворих на крипторхізм, осіб після орхіпексії, у чоловіків, які приймали медикаментозну терапію у дитинстві з приводу крипторхізму [10-12], у хворих на синдром Клайнфельтера та з ізольованим ушкодженням клітин Сертолі, у чоловіків з варикоцеле [13, 14].

У той же час рівень ФСГ може бути підвищеним також у деяких випадках нормозоспермії, як компенсаторна реакція яєчок при атрофії одного з них [15]. Слід відмітити, що деякі автори в залежності від підвищеного або нормального рівня ФСГ виділяють форми необструктивної азооспермії та обумовленої закупорюванням сім'явального тракту [16-18].

Однак проведені в останні роки дослідження свідчать, що не завжди значні порушення сперматогенезу призводять до суттєвого підвищення рівня ФСГ у сироватці крові. Так, при гістологічно підтверджених тяжких ураженнях сперматогенного епітелію у випадках необструктивної азооспермії деякі дослідники знаходять як підвищені, так і відповідні нормі рівні гормону [19, 20]. Можливо, така реакція ФСГ при значних порушеннях сперматогенезу є наслідком диспрограми функціонування системи гіпофіз-статеві залози, про що свідчать як експериментальні, так і клінічні дослідження [21, 22].

Тісно пов'язаний з ФСГ гонадальний глікопротеїн, який блокує його продукцію та секрецію і має назву інгібін [23, 24]. Він суттєво знижений у сироватці крові при підвищеному рівні ФСГ у випадках значної олігоспермії або азооспермії [24, 25]. Концентрація інгібіну у сироватці крові має зворотний кореляційний зв'язок з рівнем ФСГ

при олігоспермії і тісно пов'язана з кількістю інтрастестикулярних сперматид [26]. Зниження рівня інгібіну на тлі підйому ФСГ у сироватці крові свідчить про тяжкі порушення сперматогенезу [27]. Проте слід пам'ятати, що концентрація інгібіну в крові теж вірогідно менша за показники норми і у випадках вторинного гіпогонадізму, коли рівні ФСГ, навпаки, значно знижені [28], що свідчить про стимулюючу роль його в продукції інгібіну [23]. Все це дає підставу вважати рівні інгібіну у сироватці крові, поряд з ФСГ, вірогідними діагностичними маркерами тих чи інших порушень сперматогенезу у чоловіків [29].

Паралельно підвищенню рівня ФСГ деякі автори знаходять також зростання і концентрації ЛГ у сироватці крові [8, 30], особливо при ідіопатичній відсутності сім'яних каналців та хромосомних тестикулярних порушеннях [17, 31], у випадках крипторхізму, особливо білатеральних його форм [32], при значній олігоспермії [33] та азооспермії [34]. Однак це зростання може відповідати коливанням рівня гормону в межах норми при ідіопатичній олігоспермії [35], коли рівні ЛГ не мають суттєвих змін в залежності від її ступеня [5, 36, 37].

Втім, більші піки ЛГ відмічаються після інфузії гонадотропін-рилізінг-гормону за ідіопатичної неплідності, що свідчить про залучення клітин Лейдіга у цю патологію [38]. Ізольоване підвищення рівня ЛГ може свідчити про порушення синтезу андрогенів [36].

Суттєве зростання або зниження рівня як ФСГ, так і ЛГ у сироватці крові відмічається при неплідності, зумовленій, відповідно, класичним первинним або вторинним гіпогонадізмом [31, 39, 40]. Проте деякі дослідники знаходять зниження рівня гонадотропінів у 25,2% неплідних чоловіків й за відсутності клінічних ознак вторинного гіпогонадізму [41], інші вважають, що часткова недостатність як ФСГ, так і ЛГ є вкрай рідкісною причиною патоспермії у чоловіків [42].

Немає однакових уявлень й відносно продукції чоловічого статевого гормону, за винятком класичних гіпогонадних станів, коли рівні тестостерону у сироватці крові суттєво зменшені [2, 31, 39, 43]. Одні автори відмічають його показники в межах норми при ідіопатичній олігоспермії та азооспермії [5, 8, 35], інші ж знаходять рівні Т в крові значно зниженими навіть при олігозооспермії [44]. У зв'язку з цим існує думка, що визначення рівня Т в крові при чоловічій неплідності має малу діагностичну значимість [36, 45] і може використовуватись як резервний метод діагностики у випадках підозри на гіпоандрогенію [46]. Однак деякі автори відмічають його діагностичну цінність при виділенні обструктивної азооспермії, коли рівні Т у сироватці крові можуть бути значно підвищеними [47].

Тим часом, незважаючи на можливу відсутність відмінностей у базальних рівнях Т, спостерігається різна реакція його продукції при стимуляції гонадотропін-рилізінг-гормоном, яка значно нижча при олігоспермії, ніж у практично здорових осіб, що, можливо, обумовлено блокадою 17, 20-ліази [48]. Крім того, при деяких формах патоспермії, зокрема у випадках варикоцеле, відмічається порушення циркадного ритму рівнів Т у сироватці крові, коли вони вірогідно знижені у порівнянні з контролем з четвертої до шестнадцятої години протягом доби [49].

Визначення рівня дигідротестостерону у крові вважається також малоінформативним, оскільки він знижений як при обструктивній азооспермії, так і у випадках ідіопатичної неплідності [44, 47], що не дає можливості диференціювати генез захворювання.

Немає чітких уявлень і про рівні естрадіолу у сироватці крові при чоловічій неплідності. Одні автори визначають його показники при ідіопатичній неплідності та варикоцеле в межах норми [48, 49], інші знаходять його рівні підвищеними як при ідіопатичній гіпофертильності на тлі суттєвого зростання рівня ФСГ [50], так і при варикоцеле [51]. Підвищення естрогенного насичення організму характерно для секреторних та поєднаних форм безпліддя у чоловіків [52]. Як відмічають деякі дослідники, при значних порушеннях сперматогенезу, коли відмічаються зміни в структурі клітин Лейдіга та Сертолі, загальною закономірністю є тенденція до підвищення не тільки гонадотропінів, а й  $E_2$  та інших естрогенів на тлі зниження рівня Т [1, 14].

Зокрема, гіпоандрогенемія, підвищення синтезу  $E_2$  в сім'яниках та зниження андрогенно-естрогенного балансу може бути характерною ознакою патоспермії при хронічному простатиті та орхоепідиміті [53, 54, 55]. Зростання рівня  $E_2$  може відмічатися і у випадках нормогонадотропних варіантів чоловічої неплідності, обумовленої

перинатальним обтяженням [22]. Однак існують дані, які свідчать, що рівні естрогену та  $E_2$  в крові суттєво знижені у випадках обструктивної азооспермії у порівнянні з практично здоровими чоловіками [47].

Необхідно відмітити, що для розуміння механізму формування гіпофертильності у чоловіків та призначення патогенетично обґрунтованої терапії має значення визначення не тільки абсолютних величин рівнів Т та  $E_2$  у сироватці крові, а й обчислення їх співвідношень. Як показали наші дослідження, досить поширеною, особливо при ідіопатичній та екскреторній неплідності, є відносна гіпоандрогенемія або гіперестрогенемія, при якій визначаються субнормальні величини Т та  $E_2$ , але знижені їх співвідношення [56].

Слід також зауважити, що не тільки андроген-естрогенні взаємовідносини мають відповідне діагностичне значення. Деякими дослідниками для ідентифікації осіб з інкурабельним безпліддям визначається так званий андрогенний індекс – помноження визначених у сироватці крові рівня ЛГ на рівень Т [57, 58]. Інші ж вважають, що прогностичним параметром для оцінки неплідності слід вважати не андрогенний індекс, а величину співвідношення Т/ЛГ, зменшення якої характеризується як недостатність клітин Лейдига [35]. Воно може прогресивно знижуватись при зростанні тяжкості ушкодження сім'яних каналців [59]. Про порушення синтезу Т у сім'яниках при вираженій олігозооспермії свідчить і підвищення величин співвідношення прогестерон/Т [8].

З метою дослідження значення співвідношення Т/ЛГ в діагностиці та прогнозуванні корекції патоспермії нами проведено вивчення цього показника у 105 осіб з азооспермією та вираженою олігозооспермією (кількість сперматозоїдів в 1 мл еякуляту менша 5 млн) різного генезу у віці 21-36 років та у 31 практично здорових плідних чоловіків (23-35 років).

У всіх обстежуваних визначали рівні Т, ЛГ та ФСГ у сироватці крові за допомогою наборів для імуоферментного аналізу.

Матеріал було оброблено статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм "Статистика". При цьому у осіб контрольної групи були визначені інтервали нормального розподілу рівнів гормонів та співвідношення Т/ЛГ. Проведений статистичний аналіз показав, що в нормі співвідношення Т/ЛГ мало інтервал коливання від 1,45 до 6,83 у. о. на тлі розподілу рівня ФСГ у сироватці крові від 1,4 до 8,1 мОд/л. Всіх хворих ми умовно розподілили на три групи з відповідними нормі показниками, зменшеними та збільшеними їх величинами.

У осіб з первинним гіпогонадизмом, яким неможливо відновити сперматогенну функцію у повному обсязі, у 100% випадків відмічається зниження співвідношення Т/ЛГ на тлі підвищених рівнів ФСГ у сироватці крові (таблиця). При вторинному гіпогонадизмі, коли існують перспективи для корекції патоспермії, навпаки, у 83,3% випадків відмічаються нормальні величини співвідношення Т/ЛГ, знижені або на нижній межі норми рівні ФСГ в крові. У чоловіків з гіпоплазією яєчок та наявністю перинатального обтяження в анамнезі, що відповідно класифікується як перинатально детермінований гіпогонадизм [60], у 75% випадків фіксуються зменшені показники співвідношення Т/ЛГ на тлі 66,74% спостережень нормальних рівнів ФСГ у сироватці крові. Проведений статистичний аналіз частоти порушень співвідношення Т/ЛГ у порівнянні з контролем за допомогою  $\chi^2$ -критерію показав високий ступінь поєднання знижених величин Т/ЛГ при даній патології ( $\chi^2 = 17,9$ ;  $P < 0,001$ ) та нормогонадотропний характер перинатально детермінованого гіпогонадизму ( $\chi^2 = 3,02$ ;  $P < 0,05$ ). Це свідчить про принципово інший механізм формування патології репродуктивної системи у осіб даної групи у порівнянні з класичними гіпогонадними станами.

У чоловіків, які були оперовані з приводу крипторхізму в допубертатний період, та затримкою статевого розвитку (з гіпоплазією сім'яників) значення показників, що досліджувались, у 100% випадків подібне хворим на класичний первинний гіпогонадизм. Це дає підставу вважати наявність у них малої вірогідності відновлення порушеної сперматогенної функції.

У той же час при ідіопатичній неплідності, коли відсутні гіпогонадні стани, запальні та травматичні ураження статевих органів, варикоцеле, а також ознаки обструкції сім'яновиносних протоків, відмічається поліморфізм співвідношення Т/ЛГ, що поєднується у більшості випадків з підвищеним рівнем ФСГ у сироватці крові ( $\chi^2 = 18,7$ ;  $P < 0,001$ ). Навпаки, ідіопатичні варіанти патоспермії з наявністю перинатального обтяження в анамнезі мають відповідні нормі рівні ФСГ в крові ( $\chi^2 = 3,58$ ;

Таблиця. Співвідношення Т/ЛГ та рівень ФСГ у сироватці крові чоловіків з тяжкими порушеннями сперматогенної функції

Причина неплідності	Всього хворих	Співвідношення Т/ЛГ			Рівень ФСГ у сироватці крові		
		нор- мальне	змен- шене	збіль- шене	нор- мальний	зни- жений	підви- щений
Первинний гіпогонадізм	n 12 % 100		12 100				12 100
Вторинний гіпогонадізм	n 6 % 100	5 83,3		1 16,7	2 33,3	4 66,7	
Перинатально-детермінований гіпогонадізм	n 12 % 100	3 25	9 75		8 66,7	1 8,3	3 25
Оперовані з приводу крипторхізму з гіпоплазією яєчок	n 10 % 100		10 100				10 100
Оперовані з приводу крипторхізму без гіпоплазії яєчок	n 6 % 100	1 16,7	2 33,3	3 50	4 66,7		2 33,3
Ідіопатична неплодність	n 20 % 100	10 50	7 35	3 15	6 30	1 5	13 65
Ідіопатична неплодність з перинатальним обтяженням в анамнезі	n 15 % 100	7 46,7	6 40	2 13,3	12 80	2 13,3	1 6,7
Обструктивна азооспермія	n 12 % 100	9 75		3 25	9 75		3 25
Орхіт	n 7 % 100	4 57,1	3 42,9		4 57,1		3 42,9
Варикоцеле	n 5 % 100	3 60	2 40		3 60		2 40
Всього	n 105 % 100	54 51,4	39 37,1	12 11,4	48 45,7	8 7,6	49 46,7

$P > 0,05$ ). Все це дає підставу допускати існування різноманітних варіантів формування порушень репродуктивної функції у чоловіків у випадках констатації ідіопатичної неплодності.

Наявність нормальних співвідношень Т/ЛГ на тлі знижених або субнормальних рівнів ФСГ може свідчити про порушення продукції гонадотропінів. Зменшення ж Т/ЛГ-коефіцієнту при нормальних рівнях ФСГ може бути маркером гіпореалізації дії гонадотропінів. Відповідні нормі показники співвідношення Т/ЛГ при зростанні рівня ФСГ свідчать про безпосереднє ураження сперматогенного епітелію без зниження функції клітин Лейдіга.

Слід також зауважити, що само по собі співвідношення Т/ЛГ майже в однаковій кількості випадків знаходиться за межею норми у обстежених нами груп неплодних чоловіків, що дає підставу вважати самостійне використання його малоінформативною діагностичною ознакою. Лише при оцінці його одночасно з оцінкою рівня ФСГ у крові це співвідношення може знайти своє належне місце у діагностиці патоспермії у чоловіків.

На сьогодні велике значення надається визначенню рівня пролактину у сироватці крові при чоловічій неплодності, так як гіперпролактинемія може призводити до пригнічення сперматогенезу та порушення сексуальної функції [40, 61, 62]. При гіперпролактинемії механізм розвитку гіпогонадізму обумовлений порушеннями секреції гонадотропін-рилізінг-гормону та, відповідно, зниженням продукції гонадотропінів [40,

63] і, як наслідок, зменшенням рівня Т та зростанням  $E_2$  у сироватці крові [64]. Деякі автори відмічають позитивну кореляцію між рівнем ПРЛ та  $E_2$  при секреторній неплідності у чоловіків [65]. У той же час деякі дослідники відмічають суттєве зростання рівнів ФСГ та ЛГ у чоловіків з азоо- та олігозооспермією при гіперпролактинемії на тлі гіпотестостеронемії у порівнянні з подібними формами неплідності при відповідних нормах показників ПРЛ у сироватці крові, що свідчить про безпосереднє ураження клітин Лейдіга [66].

Підвищення рівня ПРЛ при патоспермії відмічається у 33,1% випадків [34] та найчастіше спостерігається у осіб зі значними порушеннями сперматогенної функції, такими як олігозооспермія III ступеня та азооспермія [67]. Однак зростання рівня ПРЛ у сироватці крові, яке перевищує більше ніж вдвічі верхню межу норми, відмічається тільки у 2,4% неплідних чоловіків [68].

Деякі дослідники вважають, що визначення рівня ПРЛ у сироватці крові необхідно насамперед для встановлення стрес-ситуації, яка може бути при неплідності у чоловіків [69]. Існує також думка, що рівні ПРЛ, так як і Т та  $E_2$ , самі по собі не дають інформації про збереження або порушення сперматогенезу [4].

Такий поліморфізм гормональних змін при неплідності у чоловіків свідчить про різний механізм формування патоспермій, можливо, у випадках так званих ідіопатичних їх форм. Це потребує подальшого вивчення гормональних чинників не тільки в межах їх абсолютних значень, а й взаємовідносин в залежності від тих чи інших етіологічних факторів, які можуть призвести до порушень репродуктивного здоров'я у чоловіків. Це дасть можливість більш цілеспрямовано призначати відповідну терапію для коригування сперматогенезу.

## Література

1. Гладкова А.И. Гормональная регуляция плодовитости мужчин // Сексология и андрология. К. 1998, вып. 4, 28-32.
2. Свердлофф Р., Бхасин Ш. Нарушения половой функции у мужчин // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999, 369-409.
3. Липшульц Л., Клайнман И. Урология для врачей общей практики. СПб.: Питер Паблишинг, 1997. 256 с.
4. Schreiber G., Zollmann C. Aktuelle Aspekte der Hormondiagnostik in der Andrologie – predictive wertigkeiten zum Erhaltungsgrad der Spermatogenese // Wien. med. Wochenschr. 1997, 147, N 4-5, 84-89.
5. Fauser B., Bogers J., Hop W. et. al. Bioactive and immunoreactive FSH in serum of normal and oligospermic men // Clin. Endocrinol. 1990, 32, 433-442.
6. Wang C., Dahl K., Leung A. et. al. Serum bioactive follicle-stimulating hormone in men with idiopathic azoospermia and oligospermia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 65, N 4, 629-633.
7. Micusset R., Bujan L., Plantavid M. et al. Increased levels of serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone associated with intrinsic testicular hyperthermia in oligospermic infertile men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989, 68, N 2, 419-425.
8. Abbaticchio G., Nacucchi O., Giagulli V.A. et. al. Exploration of testis in infertile men. Relationships among serum levels of FSH, LH, 17- $\alpha$ -OH-progesterone and testosterone // Andrologia. 1990, 22, N 3, 231-237.
9. Bergmann M., Nieschlag E. Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen testicularer FSH und Inhibin – Immunreakt vitat und Plasma FSH infertiler Mannes // Ann. Anat. 1992, 174, N 2, S.137.
10. Lee P.A., Bellinger M.F., Conghlin M.T. Correlation among hormone levels, sperm parameters and paternity in formerly unilaterally cryptorchid men // Urol. 1998, 160, N 3, Pt. 2, 1155-1157.
11. Crespo C.D., Alonso B.M., Yturriaga M.R. et al. The evaluation of gonadal function in postpubertal patients treated for cryptorchidism in childhood // An. Esp. Pediatr. 1999, 50, N 1, 33-38.
12. Gracia J., Sanchez Zalabardo J., Sanchez Garcia J. et al. Clinical, physical sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood // BJU Int. 2000, 85, 9, 1100-1103.
13. Barch G., Scheiber K., Janetschek G. et al. Are hormonal values indicative of the status of spermatogenesis? // Diagn. Aspects. Androl. Berlin, 1983, 67-80.
14. Горпинченко И.И., Малышкин И.Н. Патогенез бесплодия у мужчин // Сексология и андрология / Под ред. А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко. К.: Абрис, 1997, 716-743.

15. Kapras A.E., Matsumoto A.M., Paulsen C.A. et al. Elevated serum follicle-stimulating hormone levels in men with normal seminal fluid analyses // *Fertil. Steril.* 1983, **39**, N 3-4, 333-336.
16. Jequier A.M., Smylie M.K. Serum FSH in asymptomatic, azoospermic men // *Andrologia.* 1982, **14**, N 5, 390-396.
17. Papadimas J., Mantalenakis S. Hormonal profile in infertile men // *Arch. Androl.* 1983, **11**, N 1, 73-80.
18. Имшинская Л.П. Возможности и перспективы консервативного лечения мужского бесплодия // *Сексология и андрология.* К., 1998, вып. 4, 7-12.
19. Friedler S., Raziell A., Strasburger D. et al. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia // *Hum. Reprod.* 1997, **12**, N 7, 1488-1493.
20. Hebrew Weiss D.B., Gottschalk-Sabad S., Zukerman Z. et al. Follicle-stimulating hormone in azoospermia in prediction of spermatogenic patterns // *Harefnah.* 1998, **135**, N 5-6, 169-175.
21. Резников О.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. та ін. Патологічні механізми порушень регуляції репродукції та адаптації внаслідок пренатального стресу // *Ендокринологія.* 1996, **1**, №1, 14-24.
22. Демченко О.М., Бондаренко В.О., Коренева Є.М. Функціональний стан системи гіпофіза-статевої залози при деяких формах безпліддя у чоловіків // *Ендокринологія.* 1999, **4**, №1, 49-54.
23. Franchimont P., Valcke J.C. Influence des gonadotrophines sur la secretion d'inhibine // *Ann. Endocrinol.* 1986, **47**, N 2, 119-123.
24. Klingmuller D., Haidl G. Inhibin B in men with normal and disturbed spermatogenesis // *Hum. Reprod.* 1997, **12**, N 11, 2376-2378.
25. Ballesca J.L., Balasch J., Calafell J.M. et al. Serum inhibin B determination in predictive of successful testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia // *Hum. Reprod.* 2000, **15**, N 8, 1734-1738.
26. Foresta C., Bettela A., Rossato M. et al. Inhibin B plasma concentrations in oligospermic subjects before and after therapy with follicle-stimulating hormone // *Hum. Reprod.* 1999, **14**, N 4, 906-912.
27. Foresta C., Bettela A., Merico M. et al. FSH in the treatment of oligozoospermia // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000, **30**, N 1-2, 89-97.
28. Anawalt B.D., Bebb R.A., Matsumoto A.M. et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, **81**, N 9, 3341-3345.
29. Jensen T.K., Andersson A.M., Hjollund N.H. et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 danish men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, **82**, N 12, 4059-4063.
30. Breznik R., Borko E. Znacaj odredivanja serumskih gonadotropina u diagnostici muske infertilnosti // *Jugosl. Ginecol. perinatol.* 1987, **27**, N 5-6, 119-122.
31. Имшинская Л.П. Гипогонадизм // *Сексология и андрология / Под ред. А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко.* К.: Абрис, 1990, 487-534.
32. Pajovic B., Micic S., Bojanic N. et al. Spermatogenic and endocrine function in infertile men with cryptorchism // *Abstr. Second National Congress of Andrology with International Participation.* Sofia (Bulgaria), 1999, p. 17.
33. Устинкина Т.И. Состояние половых и соматических клеток при первичном гипогонадизме у мужчин // *Пробл. эндокринолог.* 1999, **45**, №4, 28-30.
34. Merino G., Carranza-Lira S., Martinez-Cheguer J.C. et al. Hyperprolactinemia in men with asthenozoospermia, oligozoospermia, or azoospermia // *Arch. Androl.* 1997, **38**, N 3, 201-206.
35. Giagulli V.A., Vermeulen A. Leydig cell function in infertile men with idiopathic oligospermic infertility // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, **66**, N 1, 62-67.
36. Sultan Ch., Craste de Paulet B., Audran F. et al. Bilan hormonal au conrs des sterilites masculines // *Ann. biol. clin.* 1983, **43**, N 1, 63-66.
37. Perks N.F., Murdoch A.P., White M.C. et al. Patterns of luteinizing hormone (LH) secretion in normal and oligospermic men // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1987, **94**, N 9, 917-920.
38. Santemma V., Tullio G., Francavilla F. Risposta gonadotropinica all'infusione lenta di GN-RH nella oligospermia idiopatica. Rilievi preliminari // *Boll. Soc. ital. biol. sper.* 1980, **56**, N 6, 589-594.
39. Михайличенко В.В. Бесплодие у мужчин: Руководство по андрологии / Под ред. О.Л.Тиктинского. Л.: Медицина, 1990, 297-335.

40. Тер-Аванесов Г.В., Овсянникова Т.В., Кулакова В.И. и др. Эндокринное бесплодие у мужчин // Пробл. репродукции. 1997, 3, №4, 30-37.
41. Потин В.В., Устинкина Т.И. Гонадотропная недостаточность у мужчин с нарушениями сперматогенеза // Пробл. эндокринологии. 1989, 35, №2, 3-6.
42. Morrow A.F., Baker H.W., Gordon B. et al. Partial gonadotrophin deficiency in infrequent in infertile men // Clin. Reprod. Fertil. 1986, 4, N 5, 319-327.
43. Демченко А.Н., Бондаренко В.А., Коренева Е.М. Состояние репродуктивной функции больных вторичным гипогонадизмом // Нарушение сексуального здоровья: Матер. науч.-практ. конф. Харьков, 1997, 75-77.
44. Paulson R.J., Bernsfein G.S., Marrs R.P. et al. Idiopathic oligospermia and peripheral androgen metabolism // Fertil. Steril. 1986, 46, N 3-4, 480-483.
45. Forti G., Serio M. Testicular function in male infertility // Hum. Reprod. 1986, 1, Suppl. 2, 40-41.
46. Navio N.S., Jimenes C.J.F., Allona A.A.A. Testosterona e infertilidad // Actas urol. esp. 1983, 7, N 1, 43-46.
47. Abdalla M.I., Ibrahim I.I., Rizk A.A. et al. Endocrine studies of azoospermia. Serum steroid levels in obstructive azoospermia // Arch. Androl. 1979, 3, N 2, 163-166.
48. Dony J., Smals A., Rolland R. et al. Differential effect of luteinizing hormone-releasing hormone infusion on testicular steroids in normal men and patients with idiopathic oligospermia // Fertil. Steril. 1984, 42, N 1, 274-280.
49. Sinisi A.A., Criscuolo T., Di Finizio B. et al. Loss testosterone and PRL circadian rhythmicity in patients with varicocele // J. Endocrinol. Invest. 1990, 13, N 4, Suppl. 1, p. 91.
50. Wu F.C.W., Swanson I.A., Baird T. Raised plasma oestrogens in infertile men with elevated levels of FSH // Clin. Endocrinol. 1982, 16, N 1, 39-47.
51. Lyulko V.A., Stoos V. Spermatogenesis impairment in patients with varicocele // Abstr. Second National Congress of Andrology with International Participation. Sofia (Bulgaria), 1999, p. 22.
52. Бесплодие в супружестве /Под ред. И.Ф.Юнды. К.: Здоровье, 1990. 463 с.
53. Имшинецкая Л.П. Роль гормональных изменений в патогенезе половых расстройств и бесплодие при хроническом простатите: Автореф. дисс. докт. мед. наук. К., 1983. 43 с.
54. Бондаренко В.А., Коробов А.М. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения при лечении хронического простатита и его осложнений // Фотобиология та фотомедицина. 1998, №1, 65-68.
55. Gladkova A., Bondarenko V. Reproductive function under testicle and prostata inflammation // Abstr. Second National Congress of Andrology with International Participation. Sofia (Bulgaria), 1999, p. 41.
56. Бондаренко В.О., Демченко О.М., Бурма Т.Ю. та ін. Гіпоандрогенемія та чоловіча неплідність // Сексологія та андрологія. 2000, вып. 5, 72-74.
57. Micic S., Dotlic R. Androgen insensitivity suspected by estimation of serum hormone levels in oligozoospermic and azoospermic men // Andrologia. 1985, 17, N 5, 502-507.
58. Bouchard P., Wright F., Portois M.C. et al. Androgen insensitivity in oligospermic men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986, 63, N 5, 1242-1246.
59. De Kretser D.V., McLachlan R.I., Robertson D.M. et al. Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders // J. Endocrinol. 1989, 120, N 3, 517-523.
60. Демченко А.Н. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: Метод. рекоменд. Харьков, 2000. 16 с.
61. Bouloux A., Grossman P.M. Hyperprolactinemia and sexual function in the male // Brit. J. Hosp. Med. 1987, 37, N 6, 503-508.
62. Buvat J., Lemaire A. Endocrine screening in 1022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy // J. Urol. 1997, 158, N 5, 1764-1767.
63. Bouchard P., Lagoguey M., Brailly S. et al. Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985, 60, N 2, 258-262.
64. Gladkova A.I., Vasiliy S.H., Sidорова И.В. Роль пролактина в патогенезе мужского бесплодия // Урол. нефрол. 1989, №5, 38-41.
65. Gladkova A.I., Morozov L.G. Тестостерон-ингибиновое взаимодействие при мужском бесплодии // Пробл. эндокринологии. 1991, 37, №1, 28-30.
66. Micic S., Doflic R., Ilic V. et al. Hormone profile in hyperprolactinemic infertile men // Arch. Andr. 1985, 15, N 2-3, 123-128.

67. Скорняков С.И., Бондаренко В.О., Бурма Т.Ю. Неплодність у чоловіків та гіперпролактинемія // *Ендокринологія*. 1999, 4, №2, с. 285.
68. Nishimura K., Matsumiya K., Tsuboniva N. et al. Bromocriptine for infertile males with mild hyperprolactinemia: hormonal and spermatogenic effects // *Arch. Androl.* 1999, 43, N 3, 207-213.
69. Talas M., Dostal J., Oborna I. et al. Results of a study of serum hormones and biochemical findings in seminal plasma in subfertile men examined at the Clinic for Gynecology and Obstetrics in Olomouc // *Ceska Gynekol.* 1997, 62, N 5, 274-277.

**Гормоны системы гипофиз-гонады и их значение в диагностике гипопфертильности у мужчин (обзор литературы и собственные данные)**

В.А.Бондаренко, А.И.Гладкова, А.Н.Демченко

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

На основании анализа данных современной медицинской литературы и собственных наблюдений обобщены сведения о значении гормонов системы гипофиз-гонады в диагностике гипопфертильности у мужчин. Показано существование полиморфизма изменений гонадотропных и половых гормонов при идиопатических ее вариантах. Обосновывается необходимость исследования соотношения тестостерон-лютеинизирующий гормон как показателя реализации действия эндогенного гонадотропина. Приведены данные о значении этого соотношения в диагностике мужской гипопфертильности.

**Ключевые слова:** гонадотропины, эстрадиол, тестостерон, бесплодие у мужчин, патоспермия, пролактин.

**Hormones of the pituitary-gonadal system and their significance in diagnosis of male hypofertility (a review and own findings)**

V.A.Bondarenko, A.I.Gladkova, A.N.Demchenko

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

after analyzing current literature data and findings of own investigations, the information about the significance of pituitary and gonadal hormones in male hypofertility diagnosis have been summarized. Polymorphism of gonadotrophin and sexual hormone alterations in idiopathic hypofertility has been shown. the necessity of testosterone-luteinizing hormone correlation research as an index of endogenous gonadotrophin action was shown. the data on the significance of this correlation in male hypofertility diagnosis are presented.

**Key words:** gonadotrophins, estradiol, testosterone, male fertility, pathospermia, prolactin.

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИНОДОЗНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Ф.Х. Саидова

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

В обзоре проанализирована литература за последние 10-15 лет по этиопатогенезу полинодозного эутиреоидного зоба. Проведен сравнительный анализ современных методов диагностики и лечения больных с данной патологией. Представлены обобщенные результаты хирургического лечения 572 пациентов с полинодозным эутиреоидным зобом.

**Ключевые слова:** полинодозный эутиреоидный зоб, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, ультразвуковое исследование, хирургическое лечение, морфологическая форма, щитовидная железа.

За последние годы наблюдается неуклонный рост числа заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), особенно в промышленно развитых странах. По данным многих авторов, он происходит за счет узловых форм зоба и аутоиммунного тиреоидита (АТ) [1-3]. Катастрофа на Чернобыльской атомной электростанции привела к росту рака щитовидной железы (РЩЖ), особенно у детей и подростков [4-9].

Полинодозным эутиреоидным зобом (ПЭЗ) считают заболевание, протекающее без нарушения функции ЩЖ с образованием в одной или обеих долях двух и более узлов. Причины узлообразования в ЩЖ сложны и до конца не изучены. К ним относят йодную недостаточность в воде и пище, наличие струмогенных веществ в пище и воздухе (тиоцианаты, перхлораты, тормозящие проникновение йодидов в ЩЖ, производные тиоурацила, блокирующие синтез тиреоидных гормонов), а также нарушения ферментативных процессов синтеза тиреоидных гормонов [10-12].

Недостаточное поступление йода в организм приводит в конечном счете к повышению выработки тиреотропного гормона (ТТГ), которое, в свою очередь, ведет к увеличению количества и размеров тиреоцитов. Высокий уровень ТТГ способствует трансформации тиреоидной ткани от диффузной гиперплазии до полинодозного зоба. Выделяют следующие факторы, влияющие на развитие узлов в ЩЖ [13, 14]: дисгормональные, генетические, экзогенные.

Под маской полинодозного эутиреоидного зоба могут протекать злокачественные новообразования, аденомы ЩЖ и АТ с узлообразованием [15-18]. Исследования последних лет выявили значительный рост заболеваемости РЩЖ. До сих пор в среднем 60% больных РЩЖ поступают для лечения в III-IV стадии заболевания [19]. Рак на фоне неизменной ткани встречается в 16-62,1% случаев, на фоне узлового зоба – в 2-35%, на фоне полинодозного эутиреоидного зоба – в 4,8-30% [20-27]. Последнее указывает на онкологическую опасность ПЭЗ и позволяет не согласиться с утверждением И.С.Брейдо [28] о том, “что частота злокачественного роста в этой группе зобов весьма незначительна”. В этом плане раннее выявление злокачественного образования в железе весьма актуально [29].

Большинство авторов сходятся во мнении, что ни один из существующих методов диагностики тиреоидной патологии при самостоятельном его использовании не обладает достаточной информативностью для уточнения характера поражения ЩЖ [30, 31]. Поэтому при узловых образованиях ЩЖ необходимо комплексное обследование больных, для определения показаний и уточнения объема оперативного вмешательства уже на дооперационном этапе. В последние годы с этой целью широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ. Этот метод относительно дешевый, информативный, не сопровождается лучевой нагрузкой, безопасен при многократном повторении [2]. Его применение привело к росту выявляемости полинодозного

зоба и его рецидивов. УЗИ обладает наибольшей чувствительностью при полинодозном поражении, т.к. дает возможность ультразвукового описания практически всех узлов [32]. Это касается, прежде всего, непальпируемых узлов до 1,0 см [33]. Частота таких узлов, по данным аутопсий, составляет от 30 до 50% [34]. Трудно переоценить роль УЗИ в выявлении таких узлов при обследовании больных, так как это существенно меняет объем оперативного вмешательства [35]. Кроме того, УЗИ помогает в выявлении пораженных регионарных лимфатических узлов [36, 37]. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография – современные диагностические методы, но они не нашли широкого применения в диагностике заболеваний ЩЖ.

Трудности дифференциальной диагностики полинодозных образований ведут к запоздалому лечению, а неадекватные операции – к рецидивам и, соответственно, к повторным операциям с увеличением процента осложнений. Решающее значение в правильном выборе тактики лечения больных с полинодозным зобом имеет морфологический диагноз до операции. С этой целью применяется тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) [38-40]. Прежде всего ТАПБ помогает дифференцировать рак с доброкачественными заболеваниями ЩЖ [41]. Чувствительность ТАПБ в выявлении рака ЩЖ составляет от 10 до 62% [35]. Одни исследователи считают, что информативность ТАПБ при ПЭЗ низкая, так как невозможно пропунктировать все узлы [42]. Другие утверждают, что пунктировать надо все узлы, хотя результат не всегда информативен [43, 44]. В связи с этим большие перспективы видятся в использовании ТАПБ под контролем УЗИ [37, 44-47]. Е.И.Трофимов и соавт. [25] установили, что совпадение данных цитологического исследования, полученных при ТАПБ под контролем УЗИ, и планового гистологического исследования отмечалось в 77,1% случаев. По мнению Е.В.Эпштейна и соавт. [48], ТАПБ под эхографическим контролем позволяет диагностировать РЩЖ в 94,8% случаев узлового и многоузлового поражения (при наличии многоузлового зоба пунктировался каждый узел). Информативность комплекса УЗИ и ТАПБ – высокая, она позволяет не только выделить группу больных со злокачественными новообразованиями, но и группу больных подозрительных в плане злокачественного поражения. Однако остается затруднительной дифференциальная диагностика аденом из фолликулярных клеток и высокодифференцированных аденокарцином ЩЖ [43].

Противоречивы и порой взаимоисключающие друг друга взгляды на способ лечения ПЭЗ. Терапевты, используя консервативное лечение тиреоидными гормонами, стремятся при доброкачественных узлах стабилизировать или уменьшить их размеры. Эффективность супрессивной терапии тиреоидными гормонами, как альтернатива хирургическому лечению и метод предотвращения рецидивов злообразования, до настоящего времени обсуждается [49]. Большинство авторов консервативное лечение применяют при кистозно-коллоидном зобе [50, 51]. Лечение тиреоидными гормонами используется как дифференциально-диагностический тест, отличающий аденому от коллоидного зоба [25, 37]. С.Л.Внотченко [51] считает, что небольшие кистозно-коллоидные зобы (менее 2 см) при отсутствии данных за аденому и аденокарциному нуждаются в лечении тиреоидными препаратами. Если, несмотря на консервативное лечение, хотя бы один из узлов увеличился (ростом узла можно считать увеличение его диаметра на 5 мм от исходного за 0,5 года), то показано хирургическое лечение [52]. Показания к хирургическому лечению ПЭЗ ограничены у одной группы исследователей и радикальны – у другой. Наиболее частыми являются: компрессионный синдром, увеличение узлов и появление новых, радиоактивное облучение головы и шеи [28], косметические показания [42].

И.С.Брейдо [28] считает, что при ПЭЗ, существующем долгие годы и не увеличивающимся, с отсутствием компрессии органов шеи, показана консервативная терапия. При наличии полинодозного зоба больших размеров консервативную терапию заменяют тиреоидэктомией [53, 54].

До сих пор нет единого мнения о факторах, влияющих на возникновение рецидива или гипотиреоза после хирургического лечения ПЭЗ. Одни авторы признают таким фактором объем оперативного вмешательства [55-59]. Группа других исследователей отрицает зависимость рецидивирования от объема операции и утверждает, что фактором, определяющим отдаленные результаты хирургического лечения, является морфологическая форма ПЭЗ [42, 60]. Что касается объема оперативного вмешательства, то одни хирурги выполняют расширенные операции, а другие – органосохраняющие операции. После расширенных операций у большинства больных наблюдается

послеоперационный гипотиреоз, при более экономных – рецидив заболевания. Первые обосновывают свою точку зрения возрастающей частотой рака ЩЖ, в том числе микрокарцином, на фоне ПЭЗ и наличием рецидивов [61], вторые же – послеоперационным гипотиреозом [25, 62].

Н.М.Амирова [24] предлагает производить органосохраняющие операции даже при высокодифференцированном РЩЖ. Увеличение объема операции ведет к нарастанию числа осложнений. Е.А.Валдина [63] установила, что 30% больных дифференцированным РЩЖ оперируются повторно. Основной причиной повторных операций является недостаточный объем или технические погрешности первого вмешательства.

М.П.Черенко и соавт. [64] оперируют радикально, стремясь сохранить максимальный объем неизменной ткани. Некоторые авторы считают тиреоидэктомиию патофизиологически обоснованным объемом операции при ПЭЗ [53-59, 65]. Другие же пришли к выводу, что количество осложнений после проведения субтотальной и тотальной тиреоидэктомии не отличается и поэтому проведение субтотальной тиреоидэктомии логичнее [66, 67], тем более, что число рецидивов после этих вмешательств немногим отличается.

Значительная частота послеоперационного гипотиреоза (78,5%) связана с малым объемом оставляемой ткани и аутоиммунными процессами в железе [62]. Некоторые авторы полагают, что операция должна быть эндокринологически щадящей [13, 25]. Нельзя забывать, что удаление даже части ЩЖ в 30 раз увеличивает риск заболевания раком молочной железы и раком матки у женщин. Кроме того, сохранение ткани ЩЖ не нарушает гормональный статус организма, процессы иммуногенеза, онкогенеза, что особенно актуально у лиц молодого возраста [2]. Хирурги, оценивая морфологические формы ПЭЗ, пришли к выводу, что при кистозно-коллоидном зобе рецидивы возникают чаще, чем при аденомах [43]. Невозможность дифференцировать фолликулярную аденому и фолликулярную аденокарциному при цитологическом исследовании ставит перед необходимостью выполнения экспресс-гистологического исследования, а при выявлении карциномы – оперирования по онкологическим принципам.

М.Э.Бронштейн с соавт. [15] установила, что в тиреоидной ткани вне узлов у 55% больных с ПЭЗ наблюдаются очаговые зобные изменения, нередко с тенденцией к узлообразованию. Они могут стать источниками рецидива заболевания. В связи с этим наиболее адекватным объемом вмешательства является субтотальная или предельно субтотальная резекция одной или обеих долей ЩЖ в зависимости от распространенности процесса. Учитывая трудности дооперационной дифференцировки аденомы и рака, ряд авторов признают операцию срочной и радикальной [43, 68].

Известно, что после любых операций на ЩЖ возникает гипотиреоз, реже в ранние сроки, чаще с годами [28, 64, 69]. С целью предупреждения рецидивов, используется тиреоидная терапия. Длительность ее определяется многими факторами, в том числе объемом оперативного вмешательства [25, 28, 64, 69]. По мнению С. Wadstrom et al. [70], заместительная терапия тироксином не предупреждает появление рецидива.

По данным С.С.Слесаренко и соавт. [71], за последние годы увеличилось число операций, вызванных рецидивом зоба. Оперативные вмешательства по поводу рецидивов связаны с осложнениями, а количество их зависит от правильно выполненной первой операции [72]. Вероятность повреждения возвратных нервов при повторных операциях возрастает до 11-15%, гипопаратиреоза – до 3,8%, кровотечения – до 3% [73]. А.И.Никитенко и В.А.Овчинников [74], изучая рецидивный зоб, установили наибольшую его частоту среди больных с ПЭЗ. В связи с чем можно предположить, что во время первой операции не проводилась тщательная ревизия ЩЖ, в культе оставались узлы, что затем приводило к рецидиву. По наблюдениям А.Ф.Романчишена [13], рак резецированной ЩЖ развивается преимущественно на фоне полиаденоматозной трансформации.

Таким образом, вышеизложенное диктует необходимость выработки четких показаний к консервативному и оперативному лечению полинодозного зоба.

В хирургическом отделе Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины за период с 1996 по 1998 г. по поводу полинодозного эутиреоидного зоба прооперировано 572 человека в возрасте от 20 до 82 лет, в том числе женщин – 514, мужчин – 58. Основную массу больных (59,4%) составляли жители г. Киева и Киевской области. Основанием для установления диагноза полинодозного

зоба служили данные клинико-лабораторного обследования, ультразвуковой диагностики и пункционной биопсии.

Показаниями для оперативного лечения являлись: наличие множественных узлов размером более 25-30 мм, особенно с признаками странгуляционного синдрома; загрудинная локализация узлов; подозрение на рак; отсутствие эффекта терапии L-тироксином и тенденция к росту узлов. Объем оперативного вмешательства в зависимости от объема пораженной ткани колебался от резекции одной из долей ЩЖ до тиреоидэктомии. Резекция одной доли ЩЖ была выполнена у 2,7 % больных, резекция обеих долей – у 37,3%, гемитиреоидэктомия с резекцией противоположной доли – у 34,9%, субтотальная резекция ЩЖ – у 7,8%, почти тотальная тиреоидэктомия – у 6,1%, тиреоидэктомия – у 11,2%. Расширенные резекции ЩЖ выполнялись таким образом, чтобы линия резекции проходила в пределах здоровых тканей, отступая на 10-15 мм от узлов, с последующим тщательным визуальным и пальпаторным контролем остающейся ткани для выявления мелких узлов.

При гистологическом исследовании удаленных препаратов у значительной части больных была выявлена, наряду с полинодозным зобом, сопутствующая тиреоидная патология. Полинодозный зоб наблюдался у 37,6% больных, полинодозный зоб на фоне аутоиммунного тиреоидита – у 10,3%, полинодозный зоб на фоне аденоматозного зоба – у 43,8%, рак на фоне полинодозного зоба – у 8,2% больных. Данные получены и обработаны при помощи системы "Surgical Department".

Итак, для успешного лечения полинодозного зоба необходимо не только правильно определить показания к оперативному лечению и выбрать его объем, но и иметь адекватную информацию о его морфологической структуре. Для этого обязательно, во-первых, проведение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, срочного и планового гистологического исследований и, во-вторых, сравнительная оценка их результатов.

## Литература

1. Кириллов Ю.Б., Аристархов В.Г., Ухов Ю.И. и др. Хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита // Хирургия. 1999, № 12, 7-9.
2. Ершова Г.И., Москвичева И.Н. Диагностическая и лечебная тактика при узловом зобе // Клини. мед. 2000, № 12, 54-56.
3. Левит И.Д. Аутоиммунный тиреоидит. Челябинск, 1991.
4. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Современные представления о канцерогенезе щитовидной железы // Журн. АМН Украины. 1999, 5, N 3, 503-515.
5. Олейник В.А., Безверхая Т.П., Эпштейн Е.В., Божок Ю.М. Диагностика рака щитовидной железы // Пробл. эндокринолог. 1995, 41, №5, 37-41.
6. Богданова Т.И. Статистика и морфологическая характеристика рака щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС // Эндокринология. 1996, 1, N 1, 49-63.
7. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. Рак щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. 8 (10) Росс. симпозиум. хирург. эндокринологии. Казань, 1999, 180-184.
8. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. и др. Хирургическое лечение рака щитовидной железы (обзор) // Эндокринология. 1997, 2, №2, 64-72.
9. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. и др. Рак щитовидной железы у детей. М.: Медицина, 1996. 208 с.
10. Саид Насир А. Патогенетическая концепция рецидивного узлового зоба // Вопросы клинической медицины: Сб. науч. тр. Витебск, 1997, 96-103.
11. Yu C. I., Bhat M.K., Cheng S.Y. Thyroid hormone receptor-mediated transcriptional activity is modulated by tumor suppressor // Thyroid. 1996, 6, suppl. 1, p. 20.
12. Studer H. Pathogenesis of goiter: A unifying hypothesis // Thyroid Today. 1984, N 7, p. 4.
13. Романчишен А.Ф. Диагностика и обоснование хирургической тактики и лечения новообразований щитовидной железы: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Л., 1989. 36 с.
14. Orgiazzi J. Multinodular goiter: natural history // Ann. Chir. 1999, 53, N 3, 233-236.

15. Бронштейн М.Э., Макаров А.Д., Артемова А.М. и др. Морфологические особенности тиреоидной ткани при многоузловом эутиреоидном зобе // Пробл. эндокринолог. 1994, 40, № 2, 36-39.
16. Калинин А.П., Левит И.Д., Рафибеков Д.С. Оправдано ли хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита? // Хирургия. 1993, № 12, 3-8.
17. Рафибеков Д.С., Калинин А.П. Аутоиммунный тиреоидит. Бишкек, 1996. 158 с.
18. Giammaro V., Mariani S., Romeo M.V. Hashimoto's thyroiditis presenting as a "hot nodule" // *Minerva Endocrinol.* 1993, 18, N 1, 37-40.
19. Агеев И.С. Особенности диагностики и лечения при ранних формах рака щитовидной железы в условиях зобной эндемии // Функционально-щадящее лечение больных со злокачественными опухолями: Сб. науч. тр. М., 1991, 54-62.
20. Евменова Т.Д., Бурматов Н.П., Константинова Н.Н., Андреева М.Б. Многоузловой зоб и рак // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. 7 Росс. симпози. хирург. эндокринологии. Липецк, 1998, 88-89.
21. Романчишен А.Ф. Основные причины повторных операций у больных раком щитовидной железы // Вестник хирургии. 1998, 157, №2, 11-13.
22. Kuma K., Matsuzuka F., Yokazava T. Fate untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up // *World. J. Surg.* 1994, 18, N 4, 495-499.
23. Димова М.Н., Мамин В.В. Объем операций при узловых формах эутиреоидного зоба // Вопросы эндокринологии: Сб. науч. тр. М., 1988, 69-74.
24. Амирова Н.М. Тактика и объем операций у больных с узловыми образованиями щитовидной железы: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Саратов, 1996. 32 с.
25. Трофимов Е.И., Битюцкий П.И. Узловые образования и рак щитовидной железы: диагностика, лечение, реабилитация // Мед. консультация. 1997, № 1, 37-48.
26. Makeieff M., Marlier F., Degols J.-C. et al. Les goitres multinodulaires. Attitudes chirurgicales // *Cah. O.R.L. Chir. cervico-fac. et audiophonol.* 1998, 33, N 3, 151-157.
27. Carditello A., Monaco M., Barresi P., Mondello B. Neoplasie maligne della tiroide: Trattamento chirurgico mediante tiroidectomia totale // *Acta chir. Ital.* 1998, 54, N 3, 241-244.
28. Брейдо И.С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. Л.: Медицина, 1979.
29. Макар Р.Д. Диагностика и хирургическое лечение зоба при его озлокачествлении: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Львов, 1989. 16 с.
30. Карпио Манрике С.М. Диагностические и лечебные разработки в хирургии узлового зоба: Автореф. дис.канд. мед. наук. Витебск, 1995. 20 с.
31. Шухгалтер И.А. Диагностика и хирургическое лечение рецидивного зоба // Хирургия. 1990, №4, 35-41.
32. Ветшев П.С., Кузнецов Н.С., Чилингариди К.Е. и др. Оптимальный диагностический комплекс в хирургическом лечении узлового эутиреоидного зоба // Пробл. эндокринолог. 1998, 44, №2, 14-19.
33. Голубцов А.К. Диагностика и лечение непальпируемых узловых образований щитовидной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1995. 28 с.
34. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1981. 175 с.
35. Паршин В.С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы (по данным клинических и скрининговых исследований): Автореф. дисс. докт. мед. наук. Обнинск, 1994. 33 с.
36. Delorme S. Sonography of enlarged cervical lymph nodes. *Bildgebung*, 1993, 60, N 4, 267-272.
37. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нестако Г.В. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1997. 44 с.
38. Chiu W. Y., Chia N.H., Wan S.K. et al. The investigation and management of thyroid nodules – a retrospective review of 183 cases // *Ann Acad. Med Singapore.* 1998, 27, N 2, 196-199.
39. Becouarn G., Duguesne M., Saint Andre J.P. et al. Value of fine-needle aspiration and extemporaneous examination in thyroid surgery // *J. Chir. Paris.* 1996, 133, N 5, 214-221.
40. Aguilar-Diosdado Manuel, Contreras Ascension, Gavilan Inmaculada et al. Thyroid nodules: Role of fine needle aspiration and intraoperative frozen section examination // *Acta cytol.* 1997, 41, N 3, 677-682.
41. Gordon D.L., Wagner R., Dillahay G.L. The effect of fine-needle aspiration biopsy on the thyroid scan // *Clin. Nucl. Med.* 1993, 18, N 6, 495-497.
42. Chao J.G., Jeng L.B., Lin J.D. Reoperative thyroid surgery // *World J. Surg.* 1997, 21, N 6, 644-647.

43. Gal I., Solimosi T., Lukacs G.Y. Strategy for thyroid surgery based on results of preoperative cytology and intraoperative frozen section histology // 36-th World Congress of Surgery, (Lisbon, Portugal, aug-sep. 1995). Abstr. book, 197, N 788.
44. Внотченко С.Л., Океанова Т.А., Бронштейн М.Э. и др. Тонкоигольная пункционная биопсия и методы визуализации щитовидной железы в диагностике узловых форм зоба // Пробл. эндокринол. 1993, 39, N 6, 30-33.
45. Воронецкий И.Б., Курцева Л.С., Зубовский Г.А. УЗИ щитовидной железы с прицельной пункционной биопсией // Мед. радиол. 1992, №2, 22-26.
46. Zhu Q. Preoperative examination of patients with thyroid nodules by high-resolution real-time ultrasonography // Chung. Hua. Chung. Liu. Isa. Chih. 1993, 15, N 5, 385-387.
47. Liu Q., Gastelli M., Gattuso P., Prinz R.A. Simultaneous fine-needle aspiration and core-needle biopsy of thyroid nodules // Am. Surg. 1995, 61, N 7, 628-632; discus. 632-633.
48. Эпштейн Е.В., Олейник В.А., Комиссаренко И.В. и др. Диагностика и лечение рака щитовидной железы // Журн. АМН Украины. 1999, 5, № 3, 516-524.
49. Baldet L., Andrieu J.-M., Espitalier-Riviere C., Jaffiol C. Prise en charge par l'endocrinologue du nodule thyroïdien isole ou du goitre polynodulaire // Cah. O. R. L. Chir. cervico-fac. et audiophonol. 1998, 33, N 3, 121-127.
50. Smeds S., Peter H.J., Gerber H. Effects of thyroxine on cell proliferation in human multinodular goiter // World J. Surgery. 1987, 18, N 4, 337-342.
51. Внотченко С.Л., Океанова Т.А., Федосеева Г.И. и др. Современные принципы обследования больных с заболеваниями щитовидной железы: Метод. рекоменд. М., 1998. 20 с.
52. Герасимов Г.А., Трошина Е.А. Дифференциальная диагностика и выбор метода лечения при узловом зобе // Пробл. эндокринол. 1998, №5, 35-41.
53. Muller P.E., Schmid T., Spelsbero F. Total thyroidectomy in iodine-deficient goiter – an effective treatment alternative? // Zentralbl.-Chir. 1998, 123, N 1, 39-41.
54. Gardiner K.R., Russel C.F. Thyroidectomy for large multinodular colloid goitre // J. R. Coll. Surg. Edinb. 1995, 40, N 6, 367-370.
55. Giacomelli L., Stio F., Pulcini A. et al. Role of total thyroidectomy in benign multinodular benign goiter // G. Chir. 1997, 18, N 10, 552-554.
56. Pappalardo G., Guadalaxara A., Flattaroli F.M. et al. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and published reports // Eur. J. Surg. 1998, 164, N 7, 501-506.
57. Uccheddu A., Cois A., Licheri S. The choice of the intervention in the surgical treatment of nontoxic diffuse multinodular goiter // Minerva Chir. 1996, 51, N 1-2, 25-32.
58. Klofanda J., Krska Z., Rathous J., Heresova J. Thyroid gland surgery at the Ist Surgical Clinic of the Ist Medical School of Charles University and General Medical School Hospital in Prague – review of problems // Rozhl.-Chir. 1998, 77, N 10, 435-440.
59. Marchesi M., Biffoni M., Tartaglia F. et al. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter // Int. Surg. 1998, 83, N 3, 202-204.
60. Delbridge L., Wadstrum C., Zedenius J. et al. Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy? // Aust. N. J. Surg. 1999, 69, N 1, 34-36.
61. Pelizzo M.R., Bernante P., Toniato A., Fassina A. Frequency of thyroid carcinoma in a recent series of 539 consecutive thyroidectomies for multinodular goiter // Tumori. 1997, 83, N 3, 653-655.
62. Бондаренко В.О. Комплексная экспресс-диагностика и тактика хирургического лечения заболеваний щитовидной железы: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1994. 32 с.
63. Валдина Е.А. Повторные операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы // Вопр. онкол. 1999, 45, № 3, 308-310.
64. Черенько М.П. Профилактика рецидивов заболевания и гипотиреоза при хирургическом лечении больных с узловыми формами зоба // Клин. хирургия. 1988, №5, 25-27.
65. Delbridge L., Guinea A.L., Reeve T.S. Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of changing practice // Arch. Surg. 1999, 134, N 12, 1389-1393.
66. Lopez L.H., Herrera M.F., Gamino R. et al. Surgical treatment of multinodular goiter at the Instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran // Rev. Invest. Clin. 1997, 49, N 2, 105-109.
67. De Roy van Zuidewijn D.B., Songun I., Kievit I., Van de Velde C.J. Complications of thyroid surgery // Ann. Surg. Oncol. 1995, 2, N 1, 56-60.
68. Brkljacic B., Cvuk V., Tomic-Bbrzac H. Ultrasonic evaluation of benign and malignant nodules in echographically multinodular thyroids // J. Clin. Ultrasound. 1994, 22, N 2, 71-76.

69. Cattaneo F., Burgi U., Mueller B. Goiter and nodular thyroid disease: clinical guidelines for diagnosis and treatment (Waiting? Hormone therapy? Surgery? Radioiodine? // Ther. Umsch. 1999, 56, N 7, 356-363.
70. Wadstrom C., Zedenius J., Guinea A. et al. Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy? // Aust. N. Z. J. Surg. 1999, 69, N 1, 34-36.
71. Слесаренко С.С., Амирова Н.М., Базин Н.И. Диагностика и лечение рецидивного узлового зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. 6 Росс. симпози. хирург. эндокринологии. Саранск, 1997, 267-268.
72. Wilson D.B., Staren E.D., Prinz R.A. Thyroid reoperations: indications and risks // Am. Surg. 1998, 64, N 7, 674-678; discuss. 678-679.
73. Дорошенко Т.А., Рольшиков И.М., Ковалев В.А. и др. Диагностика и лечение рецидивного зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. 7 Росс. симпози. хирург. эндокринологии. Липецк, 1998, 75-77.
74. Никитенко А.И., Овчинников В.А. Дифференцированный подход к выбору метода операций при узловых образованиях щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. 7 Росс. симпози. хирург. эндокринологии. Саранск, 1997, 194-199.

**Сучасні аспекти діагностики і лікування полінодозного еутиреоїдного зоба (огляд літератури та власні дані)**

Ф.Х.Саїдова

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна*  
 В огляді проаналізована література за останні 10-15 років з етіопатогенезу полінодозного зоба. Проведений порівняльний аналіз сучасних методів діагностики і лікування хворих з даною патологією. Наведені узагальнені результати хірургічного лікування 572 пацієнтів з полінодозним еутиреоїдним зобом.

**Ключові слова:** полінодозний еутиреоїдний зоб, тонкогількова аспіраційна пункційна біопсія, ультразвукове дослідження, хірургічне лікування, морфологічна форма, щитовидна залоза.

**Modern aspects of diagnosis and treatment of multinodular euthyroid goiter (literature review and own data)**

F.Kh.Saidova

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

The literature on etiopathogenesis of multinodular euthyroid goiter for a period of 10-15 years has been reviewed. A comparative analysis of modern methods of diagnosis and treatment of patients with this disease is given. Generalized results of surgical treatment of 572 patients with multinodular euthyroid goiter are presented.

**Key words:** Multinodular euthyroid goiter, fine-needle aspiration biopsy, ultrasonography, surgical treatment, morphological form, thyroid gland.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ЛАРИНГЕАЛЬНОЙ МАСКИ ПРИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ОПЕРАЦИЙ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ**

*Н.Ф. Мурадов, О.М. Шахсуваров, Ф.Х. Саидова*

*НИИ клинической медицины им. М.А.Топчибаева, 370122 Баку, Азербайджан*

Изменение анатомического расположения и функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ), сдавление и смещение трахеи у больных с тиреоидной патологией требуют проведения адекватной анестезии и надежного обеспечения проходимости дыхательных путей при хирургическом лечении этих заболеваний. Местная анестезия 0,5% раствором новокаина не отвечает этим требованиям [1-3]. Эндотрахеальная анестезия удовлетворяет такие запросы, но имеет свои недостатки с потенциальными осложнениями и трудностями при интубации трахеи [2, 4, 5, 6].

В нашей клинике с 1996 года при операциях на ЩЖ, наряду с местной анестезией и эндотрахеальной анестезией, применяется разработанная нами (Н.Ф.Мурадов, Р.А.Агаев, О.М.Шахсуваров)\* комбинированная внутривенная анестезия с сохранением спонтанного дыхания [7]. Несмотря на некоторые преимущества и удовлетворительные результаты, применение данной методики ограничено из-за возможного нарушения проходимости дыхательных путей. Появление в анестезиологическом арсенале ларингеальной маски (ЛМ) открыло новые возможности для поддержания проходимости дыхательных путей, не прибегая к интубации трахеи. ЛМ представляет собой трубку с раздуваемой манжеткой на конце, которая, располагаясь по периметру входа в гортань, герметично его прикрывает [3].

По данным А. Брейна [8], изобретателя ЛМ, частота ее применения в странах Западной Европы находится в пределах 40-50% плановых анестезий. В последние годы такая же частота применения ЛМ отмечается в педиатрической анестезиологии [9]. Однако в доступной нам литературе, включая поиски по сети интернет, мы нашли единичные исследования [10, 11] с малочисленным материалом, посвященные применению ЛМ при операциях на ЩЖ.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности использования ЛМ при комбинированной внутривенной анестезии у больных с заболеваниями ЩЖ.

### **Материал и методы исследования**

В данном сообщении проанализированы результаты анестезиологического обеспечения операций на ЩЖ у 146 больных, у которых было сохранено спонтанное дыхание через ЛМ. У всех больных отмечалось увеличение ЩЖ до III-V степени. Из них у 19 были сопутствующие заболевания (ожирение – у 4, сахарный диабет – у 5, бронхиальная астма – у 2, гипертоническая болезнь – у 8), а у 5 – послеоперационный рецидивный зоб (ПРЗ) III-IV степени. Возраст больных колебался от 11 до 64 ( $39,2 \pm 3,7$ ) лет. Мужчин было 15, женщин – 131.

\*Удостоверение на рационализаторское предложение № 94 [3], выданное НИИ клинической и экспериментальной хирургии им. М.А.Топчибаева 17.06.97 г.

Сущность метода комбинированной внутривенной анестезии заключалась в сочетанном применении диазепама, фентанила, кетамина и дроперидола. Премедикация выполнялась антигистаминными препаратами и наркотическими анальгетиками за 30-40 мин до операции. Атропин (0,3-0,7 мг) в премедикацию не включался из-за известных неудобств для больного (сухость во рту, сердцебиение) и вводился внутривенно на операционном столе перед индукцией. Индукция начиналась с внутривенного введения 10 мг диазепама. После этого вводились небольшие дозы фентанила (0,05-0,1 мг) и дроперидола (2,5-5,0 мг). Первичная доза кетамина определялась из расчета 2-3 мг/кг. Однако эта доза препарата вводилась дробно, до наступления наркоза. Во время индукции проводилась масочная преоксигенация с подачей небольших доз галотана (0,4-0,1 об%); контролировались сознание, дыхание, показатели периферической гемодинамики, ЭКГ и клинические проявления наступления наркоза.

ЛМ устанавливалась после индукции по методике, описанной А.Брейном [12], строго соблюдая правила, указанные в инструкции по эксплуатации. После приведения больного в положение с откинутой головой, ЛМ фиксировалась и соединялась с аппаратом РО-6 в режиме "самостоятельная вентиляция", полуоткрытый контур. Подавался  $O_2$  8 л/мин и галотан – 0,6-1,4 об% при сохраненном спонтанном дыхании через ЛМ.

ЛМ, надёжно поддерживая проходимость дыхательных путей, создавала хорошие условия для подачи галотана без утечки. Благодаря этому восполнился основной недостаток КВВА и она дополнилась ингаляционным компонентом, что способствовало расширению показаний к применению. Анестезия поддерживалась, наряду с ингаляцией галотана, дробным внутривенным введением препаратов (фентанил, дроперидол, кетамин), чередуя их на отдельных травматических этапах оперативного вмешательства.

Адекватность спонтанного дыхания оценивалась определением насыщения гемоглобина кислородом ( $SaO_2$ ) методом пульсовой оксиметрии, а также парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной ( $PaO_2$  и  $PaCO_2$ ) и венозной ( $P_vO_2$  и  $P_vCO_2$ ) крови. Проводился постоянный неинвазивный мониторинг гемодинамики и электрокардиографии.

## Результаты и их обсуждение

При комбинированной внутривенно-ингаляционной анестезии (КВВИА) с сохранением спонтанного дыхания через ЛМ индукция происходила быстро, без возбуждения и неприятных ощущений. Хирургическая стадия наркоза достигалась сочетанным воздействием подобранных препаратов. Диазепам создавал атараксию, которая укреплялась кетамином. Анальгетический эффект последнего углублялся фентанилом. Дроперидол, обеспечивая надежную вегетативную защиту, одновременно нивелировал нежелательные эффекты кетамина и фентанила. Галотан создавал благоприятный фон для поддержания анестезии. Адекватность анестезии подтверждалась клиническими проявлениями наркоза, стабильностью показателей гемодинамики. Небольшие колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений свидетельствовали о сохранении компенсаторно-приспособительных механизмов организма.

Пробуждение наступало через 10-15 мин после окончания оперативного вмешательства, протекало гладко, без чувства дискомфорта, и сопровождалось полной ретроградной амнезией. Во всех случаях ЛМ удалялась на операционном столе при адекватном спонтанном дыхании после частичного восстановления сознания. В течение следующих 1-1,5 час больные находились в состоянии хорошей анальгезии и поверхностного наркотического сна.

У 123 больных (84,24%) за время проведения КВВИА угнетение дыхания не наблюдалось, о чем свидетельствовали показатели пульсовой оксиметрии и газового состава крови.  $SaO_2$  колебался в пределах 88-98%,  $PaO_2$  и  $P_vO_2$ , соответственно, 78-95 (в среднем – 88,5±4,3) мм рт. ст. и 34-43 (в среднем – 39,2±4,1) мм рт. ст.,  $PaCO_2$  и  $P_vCO_2$ , соответственно, 32-45 (в среднем – 39,3±3,7) мм рт. ст. и 43-57 (в среднем – 49,1±5,3) мм рт. ст. В этой группе больных частота дыхания колебалась в пределах 16-27 (в среднем – 21,6±2,3) циклов в одну минуту.

У 23 больных (15,76%) наблюдалось умеренное угнетение дыхания, о чем свидетельствовало снижение  $SaO_2$  ниже 85% и повышение уровня  $PaCO_2$  и  $P_vCO_2$  (соответственно, выше 47 и 58 мм рт. ст.). Из них у 8 (5,48%) сразу после

установки ЛМ отмечено кратковременное апное, которое легко купировалось путем ручной искусственной вентиляции легких в течение 3-5 мин. У 12 больных (8,22%) во время проведения КВВИА с использованием ЛМ произошел ларингоспазм. В 6 случаях это случилось в начале анестезии. С насыщением организма галотаном и углублением наркоза признаки ларингоспазма исчезли и анестезия завершилась успешно. В 4 случаях ларингоспазм наблюдался к концу оперативного вмешательства. Однако после окончания операции и удаления ЛМ признаки ларингоспазма бесследно исчезли. У больных с ларингоспазмом осуществлялась вспомогательная вентиляция легких через ЛМ, которая приводила к нормализации показателей пульсовой оксиметрии и газового состава крови. У 2 больных ларингоспазм приобрел выраженный характер и не купировался, несмотря на углубление наркоза галотаном и внутривенное введение преднизолона и эуфиллина. Пришлось удалить ЛМ и проводить вспомогательную вентиляцию легких с помощью лицевой маски. Очевидно, возникновение ларингоспазма при использовании ЛМ связано с раздражением гортани снаружи на фоне поверхностной анестезии в начале и конце оперативного вмешательства [8].

У 3 больных (2,06%) причиной угнетения дыхания было неправильное расположение ЛМ. Пришлось ее снять и устанавливать заново после санации ротоглотки.

У 5 больных (3,42%) в ходе оперативного вмешательства возникли ситуации (кровотечение, малигнизация зуба), требующие более надежной защиты дыхательных путей, чем с помощью ЛМ, хотя признаки угнетения спонтанного дыхания не наблюдались. В таких случаях трахею интубировали, не меняя положения больного на операционном столе и не снимая ЛМ. Эндотрахеальная трубка с наружным диаметром 6 мм проводилась через просвет ЛМ по известной методике [13].

У 4 больных (2,74%) попытка установить ЛМ не увенчалась успехом после снятия протезных зубов. При раздувании манжетки она выскальзывала и располагалась в полости рта. Очевидно, это связано с тем, что без зубов у больных меняется конфигурация не только полости рта, но и гортаноглотки.

Малочисленный опыт применения КВВИА с использованием ЛМ у больных с ПРЗ и сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма), которые в предыдущие годы оперировались только под ЭТА, является многообещающим, ибо данный способ удачно сочетает в себе преимущества внутривенного и ингаляционного методов общего обезболивания. У больных с ПРЗ исключается основная опасность – нарушение проходимости дыхательных путей; при сопутствующем сахарном диабете глубокая анальгезия и хорошая вегетативная защита создают благоприятные условия для коррекции уровня сахара в крови; при сопутствующей бронхиальной астме подача галотана предупреждает возникновение приступов астмы и бронхоспазма; при сопутствующей артериальной гипертонии наблюдались адекватная анестезия и спонтанное дыхание, стабильное поддержание уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений, гладкое течение раннего послеоперационного периода.

## Заключение

Результаты проведенных исследований и наши клинические наблюдения показали, что КВВИА с использованием ЛМ имеет ряд преимуществ при правильном определении показаний к ее применению. Она создает полную атарксию, глубокую анальгезию и надежную вегетативную защиту с быстрым достижением хирургической стадии наркоза. Сохранение спонтанного дыхания способствует физиологическому дренированию трахеобронхиального

дерева и адекватности процессов газообмена в альвеолах. Применение ЛМ, надежно обеспечивая проходимость дыхательных путей, позволяет не только сохранить адекватное спонтанное дыхание, но и успешно проводить вспомогательную и искусственную вентиляцию легких. При этом отсутствуют возможные осложнения эндотрахеальной анестезии: ошибочная интубация пищевода и раздувание желудка, травматизация ротоглотки и повреждение зубов.

Таким образом, КВВИА с сохранением спонтанного дыхания через ЛМ является хорошим альтернативным методом общего обезболивания. Она удачно сочетает в себе преимущества традиционных методов общей анестезии и успешно может быть использована при операциях на ЩЖ.

## Литература

1. Маковой В.И., Осипов С.А., Романенко А.М. и др. Сравнительная оценка вариантов анестезии у больных эутиреоидным зобом // Анестезиология и реаниматология. 1998, №3, 21-24.
2. Неймарк М.И., Калинин А.П. Анестезия и интенсивная терапия в эндокринной хирургии. Барнаул, 1995. 174 с.
3. Руководство по анестезиологии / Под ред. А.А.Бунятына. М.: Медицина, 1997. 655 с.
4. Киров М.В. Использование дыхательных фильтров в анестезиологии и интенсивной терапии // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: Сб. науч. тр. Архангельск-Тромсе, 1997, 296-298.
5. Трудности при интубации трахеи / Под ред. И.П.Латто, М.Роузена. М.: Медицина, 1989. 303 с.
6. Хакль В., Регал В., Страссер К., Ватзак-Хелмер М. Трахеостомия – альтернатива длительной интубации // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: Сб. науч. тр. Архангельск-Тромсе, 1997, 221-222.
7. Агаев Р.А., Мурадов Н.Ф., Шахсуваров О.М. Комбинированная внутривенная анестезия при операциях на щитовидной железе // Здоровье. 1998, № 4, 12-14.
8. Брейн А. Ларингеальная маска – использование, осложнения и будущие перспективы // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: Сб. науч. тр. Архангельск-Тромсе, 1998, 7-12.
9. Варюшина Т.В., Мизиков В.М., Верещагина И.И. и др. Ларингеальная маска в педиатрической анестезиологии: трехлетний опыт работы // В кн.: Альманах клинической медицины, том 1. М., 1998, 407-413.
10. Мурадов Н.Ф., Агаев Р.А., Гасанов Ф.Д. Комбинированная внутривенно-ингаляционная анестезия с применением ларингеальной маски при операциях на щитовидной железе // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Сб. науч. тр. Челябинск, 2000, 282-285.
11. Неймарк М.И., Шмелев В.В., Райкин И.Д. и др. Использование ларингеальной маски в случаях трудной интубации в эндокринной хирургии // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Сб. науч. тр. Липецк, 1998, 174-176.
12. Brain A.I. The intravent laryngeal mask: instruction manual. Henley, 1995, p. 58.
13. Биро П., Мое К. Методика трудной интубации // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии: Сб. науч. тр. Архангельск-Тромсе, 1998, 13-16.

## СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, У ТОМУ ЧИСЛІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

*Н.О.Зуєва, В.І.Кліменко\*, О.М.Коваленко\*, А.С.Єфімов*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ; \*Інститут клінічної радіології НЦРМ АМН України, 03115 Київ, Україна*

Порушення у функціонуванні системи гемостазу спостерігаються при різній соматичній патології, зокрема, цукровому діабеті (ЦД) [1]. З іншого боку відомо, що іонізуюче випромінювання також впливає на функціонування цієї системи [2]. Тому метою роботи було вивчення показників, які характеризують коагуляційні властивості крові у ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС, у тому числі хворих на ЦД 2 типу.

### Матеріали і методи

Обстежено 36 ЛНА на ЧАЕС, які працювали у зоні відчуження 6-8 років з 1986-1987 років. З них 8 ЛНА належали до молодшої за віком групи – 27-39 років (ЛНАм), 18 – до старшої – 41-63 років (ЛНАс). 10 осіб віком 35-63 роки страждали на ЦД 2 типу, який було діагностовано в різні роки після аварії. На момент обстеження ЦД був компенсований. Зареєстровані дози опромінення у всіх обстежених ЛНА були близькими і знаходилися у діапазоні 3,2 – 136,8 сГр, але в середньому не перевищували 100 сГр. Групу порівняння складала 15 учасників бойових дій (УБД) в Афганістані, віком 27-47 років. До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб. У всіх обстежених вивчали стан системи гемостазу за даними коагулограми, загальну фібринолітичну активність крові – за спонтанним фібринолізом. Оцінювали кількісні та якісні показники тромбоцитів периферичної крові [3-7].

### Результати та їх обговорення

У ЛНАс та ЛНА з ЦД встановлена активація судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу (табл.). Адгезію та агрегацію тромбоцитів, як відомо, стимулюють катехоламіни [8]. У ЛНА підвищення адгезії тромбоцитів протікає на тлі зниженого рівня катехоламінів [9]. У ЛНАм спостерігається зменшення кількості тромбоцитів та гематокриту. Отже, у ЛНА активація судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відбувається не за фізіологічними механізмами. Активність фібринолізу в усіх групах також підвищена, що і повинно відбуватися за прискорення зсідання крові. В УБД невелика активація фібринолізу може відображати компенсаторні зміни, пов'язані з перенесеним тривалим психогенним стресом.

Незмінний час зсідання крові в групі УБД свідчить про нормальне функціонування I фази коагуляційного гемостазу – протромбіназоутворення, що підтверджується нормальним АЧР плазми. Зростання часу зсідання крові у ЛНАс та підвищення АЧР в усіх ЛНА відносно здорових осіб вказує на гіпокоагуляцію в групах ЛНА. Підвищення цього показника у ЛНА з ЦД може бути наслідком підвищеного глікозилювання факторів плазми. Незмінність ПТІ в усіх групах може свідчити про нормальну II фазу коагуляційного гемостазу – тромбіноутворення. Про порушення в III стадії – фібриноутворення свідчить зниження фібриногену у ЛНАм та ЛНАс і зниження тромбінового індексу у ЛНА з ЦД. Остання обставина може бути пов'язана з глікозилюванням факторів плазми.

Таблиця. Показники системи гемостазу у ЛНА на ЧАЕС та УБД в Афганістані

Група обстежених	Час з'ясування, хв	Гематокрит	Репракція згустку, %	Фібрिनотен, г/л	Тромбоцитний індекс, %	Протромбінний індекс, %	АЧР, с	Толерантність плазми до гепарину, хв	Загальна фібринолітична активність, %	Активність факторів тромболітич., %	Адгезивність тромбоцитів, %	Кількість тромбоцитів, $\times 10^9$ кл/л
Здорові (n=30)	7,7 $\pm 0,7$	45,1 $\pm 0,7$	48,0 $\pm 2,5$	2,9 $\pm 0,3$	104,5 $\pm 5,3$	94,1 $\pm 2,0$	53,8 $\pm 5,0$	5,3 $\pm 0,3$	14,9 $\pm 0,9$	50,1 $\pm 11,4$	23,2 $\pm 3,2$	267,0 $\pm 7,0$
УБД (n=14)	7,3 $\pm 0,5$	43,4 $\pm 1,4$	69,1 $\pm 3,4^{**}$	2,6 $\pm 0,1$	103,4 $\pm 3,1$	99,2 $\pm 1,7$	66,4 $\pm 3,5$	6,0 $\pm 0,6$	28,0 $\pm 2,3^{**}$	37,6 $\pm 2,8$	26,0 $\pm 3,2$	245,4 $\pm 15,8$
ЛНАм (n=8)	7,6 $\pm 0,6$	40,5 $\pm 1,6^{**}$	67,8 $\pm 3,4^{**}$	2,2 $\pm 0,2^{**}$	106,7 $\pm 4,9$	101,6 $\pm 3,1$	69,8 $\pm 5,4^{**}$	4,8 $\pm 0,4$	33,6 $\pm 3,7^*$	32,5 $\pm 3,7$	28,8 $\pm 6,4$	178,0 $\pm 19,3^{***}$
ЛНАс (n=18)	8,9 $\pm 0,6^{##}$	43,3 $\pm 0,7$	67,4 $\pm 2,9^{**}$	2,3 $\pm 0,2^{**}$	99,4 $\pm 1,8$	102,1 $\pm 1,9$	67,6 $\pm 2,4^{**}$	6,2 $\pm 0,5$	34,4 $\pm 2,9^{##}$	38,9 $\pm 2,4$	32,3 $\pm 2,9^*$	225,1 $\pm 12,1^{**}$
ЛНА з ЦД II типу (n=10)	7,6 $\pm 0,5$	41,8 $\pm 1,0$	66,6 $\pm 3,7^{**}$	2,8 $\pm 0,3$	96,3 $\pm 2,2^{####}$	99,4 $\pm 4,3$	69,0 $\pm 3,3^{**}$	5,4 $\pm 0,5$	22,8 $\pm 2,3^{####xx}$	39,3 $\pm 2,5$	39,5 $\pm 7,4^{###}$	215,6 $\pm 13,4^{**}$

Примітка. \* - \*\* - вірогідність ( $P \leq 0,02$  та  $P \leq 0,05$  відповідно) по відношенню до здорових осіб; #, ## - вірогідність ( $P \leq 0,02$  та  $P \leq 0,05$  відповідно) по відношенню до УБД в Афганістані; xx - вірогідність ( $P \leq 0,05$ ) по відношенню до ЛНАс. Кількість обстежених (n) наведена в дужках.

На рівні посткоагуляційної стадії також спостерігаються певні порушення. Так, в усіх групах підвищені відносно здорових осіб % ретракції згустку та фібринолітична активність. При цьому в групі ЛНА з ЦД ці зміни відбуваються на тлі зменшеного гематокриту і фібринолітична активність у них вірогідно нижча, ніж в інших групах обстежуваних, проте вища, ніж у здорових осіб.

ЦД у ЛНА погіршує функціонування системи гемостазу. Вищий показник фібриногену при ЦД може скоріше відобразити глибші зміни метаболізму, ніж уявне поліпшення на рівні III стадії коагуляції. Відомо, що інсулін стимулює активацію інгібітора плазміногену [10]. Тобто, підвищення рівня фібриногену при ЦД може бути наслідком пригнічення фібринолізу, порівняно з іншими групами ЛНА, оскільки саме в цій групі спостерігався найвищий рівень інсуліну [11]. У ЛНАм зміни глибші, тому що відбуваються на тлі зниженої кількості тромбоцитів та гематокриту. Скоріше за все, ці відмінності пов'язані з порушеннями на рівні кісткового мозку у більш молодих ЛНА (на момент аварії їм було на 7-8 років менше).

Таким чином, у обстежених відмічаються зміни як в судинно-тромбоцитарній, так і коагуляційній ланках системи гемостазу. В УБД ці зміни можуть відбуватися внаслідок перенесеного тривалого психогенного стресу і носять адаптивний характер. У групах ЛНА зареєстровані зміни в системі коагуляції, які свідчать як про гіпер-, так і про гіпокоагуляцію. Одночасне протікання в судинному руслі процесів гіпо- та гіперкоагуляції на тлі зниженого рівня фібриногену може вказувати на наявність у ЛНА латентного хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання. ЦД поглиблює ці порушення. Відмінності за гематокритом і кількістю тромбоцитів у ЛНАм та ЛНАс, ймовірно, відображають більшу чутливість молодого організму до опромінення.

## Література

1. Keane J.F., Loscalzo J. Diabetes, oxidative stress, and platelet activation // *Circulation*. 1999, 99, 189-191.
2. Балуда В.П. Радиация и гемостаз. М.: Энергоатомиздат, 1986. 168 с.
3. Балуда В.П., Баркаган З.С. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980, 65-66.
4. Детинкина Г.Н., Дынкина И.М. Предложение по унификации методов исследования системы гемостаза // *Лабор. дело*. 1983, N 5, 269 - 270.
5. Рутберг Р.А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови // *Лабор. дело*. 1961, N 5, 6-7.
6. Шитикова А.С., Одесская Т.А. К методике определения адгезивной активности тромбоцитов *in vitro* // *Лабор. дело*. 1971, N 7, 395-398.
7. Bowie E.J.W., Thompson J.H., May O. *Clinic laboratory manual of hemostasis*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1971, 23-33.
8. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 656 с.
9. Зуева Н.О., Коваленко О.М., Лучицький Є.В. та ін. Стан гормональних систем у механізмах адаптації в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // *Журн. АМН України*. 2000, 6, № 1, 159-171.
10. Steiner J. Specific risk of diabetes for atherosclerosis. Amsterdam: Excerpta Medica, 1994. 28 p.
11. Зуева Н.О., Коваленко А.М., Маньковський Б.М. та ін. Вміст інсуліну у крові учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // *Ендокринологія*. 1998, 3, N 2, 124-132.

## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ И СУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Н.Д.Тронько, В.А.Олейник, В.В.Корпачев, А.Е.Коваленко, Г.Н.Терехова,  
А.В.Омельчук*

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

В статье рассмотрены современные подходы к применению тиреоидных гормонов при лечении заболеваний щитовидной железы. Отражены результаты клинического испытания препарата "L-тироксин" производства ОАО "Фармак", позволяющие рекомендовать его использование с целью заместительной и супрессивной терапии у больных с гипотиреозом, доброкачественными и злокачественными тиреоидными опухолями.

**Ключевые слова:** L-тироксин, щитовидная железа, узловой зоб, рак, заместительная и супрессивная терапия.

### Обоснование лечения тиреоидными препаратами

Тироксин относится к числу наиболее часто выписываемых препаратов. Показанием к применению тироксина является либо обычная заместительная терапия у больных с гипотиреозом, либо блокирование секреции тиреотропного гормона (ТТГ) у больных узловым зобом или прооперированных по поводу рака щитовидной железы.

Гипотиреоз относится к числу распространенных заболеваний: по данным зарубежных авторов, им страдают от 1,5 до 2% женщин и около 0,2% мужчин. Среди лиц старше 60 лет распространенность гипотиреоза еще выше: до 6% женщин и 2,5% мужчин имеют уровень ТТГ, в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы [1, 2]. По данным зарубежных исследований, проведенных в зонах без йодного дефицита (Великобритания), узлы щитовидной железы встречаются у 0,8% мужчин и 5% женщин, причем частота узлов увеличивается после 45 лет. В зонах с дефицитом йода в биосфере частота узлового зоба достигает 10% и более [1].

Рак щитовидной железы является наиболее распространенной эндокринной локализацией злокачественных опухолей. В 1984 г. в США было зарегистрировано 10 000 новых случаев рака щитовидной железы. Вопрос учащения случаев тиреоидного рака для населения Украины стал актуальным после аварии на Чернобыльской АЭС [3, 4].

Все больные, страдающие злокачественными новообразованиями щитовидной железы, должны подвергаться лечению тиреоидными гормонами, какой бы ни была степень радикальности хирургического вмешательства. С помощью этого лечения преследуются две цели: коррекция гипотиреоза, обусловленного удалением щитовидной железы, и торможение пролиферации тиреоидной ткани посредством снижения уровня ТТГ. Эти две цели позволяют определить "заместительное" лечение, которое корректирует гипотиреоз, и "супрессивное", ингибирующее секрецию ТТГ.

Множество экспериментальных и клинических данных показывают, что пролиферация клеток щитовидной железы зависит от ТТГ [5, 6]. Таким обра-

зом, его выработка должна ингибироваться посредством введения тиреоидных гормонов всем пациентам, оперированным по поводу дифференцированного рака. Более того, от ТТГ зависит и дифференцировка фолликулярных клеток. В процессе лечения гормонами щитовидной железы секреция ТТГ подавляется и фолликулярные клетки не получают или получают в незначительном количестве стимул для их дифференцировки.

В исследованиях на людях показана зависимость между ТТГ и прогрессирующим ростом рака щитовидной железы. Еще в 1937 году Т.Р. Dunhill [7] наблюдал регрессию папиллярного рака щитовидной железы у двух больных, подвергнутых лечению тиреоидными гормонами. Двадцать лет спустя Н.В. Balme (1954) [8] опубликовал данные о значительной регрессии метастазов в процессе лечения гормонами щитовидной железы. С тех пор это воздействие является составной частью лечения дифференцированного рака щитовидной железы [9]. Длительная стабилизация опухолевого процесса наблюдалась при лечении гормонами щитовидной железы, а после их отмены скорость роста опухоли увеличивалась. К тому же, во многих исследованиях показано, что лечение гормонами щитовидной железы снижает частоту возникновения рецидива и летального исхода от рака щитовидной железы [10-12].

Все полученные результаты свидетельствуют о том, что секреция ТТГ должна ингибироваться при введении тиреоидных гормонов пациентам, страдающим дифференцированным раком щитовидной железы. При наличии злокачественной опухоли большинство авторов ратует за то, чтобы довести уровень ТТГ до неопределяемого или очень низкого для достижения максимального положительного эффекта. Однако не доказано, что при неопределяемом уровне ТТГ благоприятный эффект, выражающийся в снижении частоты возникновения рецидивов и летальности, лучше, чем при низком, но определяемом уровне ТТГ [5, 6, 13]. В случае недифференцированного или медуллярного рака, развитие которых не зависит от ТТГ, никакого благоприятного эффекта от подавления секреции ТТГ не ожидается и пациенты с указанными видами рака должны лечиться тиреоидными гормонами в заместительных целях.

В течение длительного времени подбор доз тироксина для заместительной и супрессивной терапии носил чисто эмпирический характер и основывался, преимущественно, на клинических признаках: динамике массы, пульса, исчезновении явлений микседемы. В настоящее время существуют объективные методы контроля дозы тироксина.

### **Физиологическая и фармакологическая характеристика L-тироксина**

Щитовидной железой вырабатываются два гормона: тетраiodтиронин или тироксин, обозначаемый  $T_4$ , который содержит 4 атома йода, и триiodтиронин, обозначаемый  $T_3$ , который содержит только 3 атома йода. Кроме того, существуют две изомерные формы этих гормонов – лево-(L) и правовращающие (D). Все биологические эффекты определяются только левовращающим изомером тироксина – L- $T_4$ .

Метаболизм гормонов щитовидной железы происходит в основном в печени, почках, головном мозгу и мышцах путем конъюгации через фенольный гидроксил и путем окислительного дезаминирования и декарбоксилирования боковых цепей. Наиболее важный процесс метаболизма – дейодирование или превращение  $T_4$  в  $T_3$ , проходит в периферической ткани.  $T_4$  считается прогормоном высокоактивного  $T_3$ , причем таким путем образуется 60 – 90 % общего  $T_3$ .

Биологическое действие гормонов щитовидной железы очень разнообразно. Тиреоидные гормоны совместно с другими гормонами влияют на рост и созревание организма, при этом затрагиваются почти все метаболические

процессы. Гормоны щитовидной железы способствуют пролиферации клеток и энхондриальному окостенению, дифференциации скелетной и нервной систем. Значительный недостаток гормонов в раннем возрасте ведет к непропорциональной задержке роста, соматическим нарушениям и олигофрении (кретинизм), а в более старшем – к замедлению всех процессов обмена веществ (микседема).

Кроме того, гормоны щитовидной железы оказывают положительное инотропное и хронотропное действие на сердце, что ведет к повышению числа сердечных сокращений, минутного выброса, ударного объема и пульсового давления. Это действие объясняется стимуляцией аденилатциклазной системы в миокарде.

Гормоны щитовидной железы стимулируют также синтез белка в физиологических условиях, а при их избытке – катаболизм. При гипо- или гипертиреозном состоянии в мышцах нарушается обмен креатина, вследствие чего снижается сократимость мышц.

Гормоны щитовидной железы обладают незначительным диабетогенным действием, обусловленным стимуляцией глюконеогенеза, всасывания углеводов и мобилизации гликогенолиза в печени, влияют на метаболизм холестерина, липолитическую активность, синтез гемоглобина, диурез, мобилизацию кальция, выработку тепла, резорбцию витамина  $B_{12}$ , образование витамина А в печени.

С тех пор как стало известно, что большая часть  $T_4$  превращается в  $T_3$  в периферических тканях, синтетический  $T_4$  стал препаратом выбора. Для клиницистов особенно важно то, что биологически значимый уровень  $T_3$  сохраняется в течение суток после однократного утреннего приема  $T_4$ .

Синтетический тироксин, используемый в фармацевтических целях, полностью идентичен тироксину, продуцируемому щитовидной железой. Тироксин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (более 80%), причем не выявлено различий во всасывании при эу- и гипотиреозе. Всасывание происходит по всей длине тонкой кишки. После приема тироксина наибольшая его концентрация (примерно 10-15% от исходного уровня) определяется через 3-4 ч и сохраняется более 6 ч. Уровень  $T_3$  повышается несколько позже, причем на фоне заместительной терапии тироксином концентрация  $T_3$  сохраняется постоянной. Это представляется важным достоинством, поскольку при назначении  $T_3$  уровень его в крови меняется и может быть ответственен за ряд побочных эффектов.

Иногда встает вопрос о целесообразности использования комбинированных препаратов, содержащих и тироксин, и трийодтиронин в различных соотношениях. Если для заместительной терапии назначение одного тироксина желательнее, то для супрессивной терапии могут быть использованы только препараты одного тироксина. Это ограничивает сферу использования комбинированных препаратов редкими случаями снижения периферической конверсии  $T_4$  в  $T_3$ .

Разовая доза тироксина для каждого больного должна быть тщательно определена и быть практически постоянной. Это позволяет поддерживать стабильный уровень препарата в течение длительного времени с периодическим контролем. Большое значение имеет распределение дозы препарата. В настоящее время чистота препарата левотироксина приближается к 100% с отклонением не более 3%.

Приготавливаемые в прежние времена экстракты щитовидной железы имели множество недостатков без каких-либо преимуществ по сравнению с левотироксином и, следовательно, они не должны больше использоваться. Трийодтиронин имеет короткий период полувыведения и поэтому его применение в течение длительного периода времени нецелесообразно. Он может

быть использован для подготовки к введению йода-131; в случае необходимости, трийодтиронин вводится в течение нескольких дней в сочетании с тироксином, когда необходимо возобновить лечение после его отмены для того, чтобы быстро достичь состояния эутиреоза.

Для тироксина, имеющего период полувыведения из крови от 6 до 8 суток, достаточно только однократного ежедневного приема. После орального приема тироксина значительная часть дозы препарата (около 80%) абсорбируется в тонком кишечнике. Процесс переваривания пищи в значительной степени снижает его абсорбцию. По этой причине тироксин должен приниматься натощак и только один раз в день, предпочтительно утром за полчаса до приема пищи. Такие препараты, как холестерамин, дифенилгидантоин, пропранолол, гидроокись алюминия, активированный уголь, сульфат, сульфат железа препятствуют абсорбции тироксина в кишечнике. Необходимо обследовать каждого больного после приема дозы тироксина, которая теоретически подходит для данного случая и при которой уровень ТТГ остается повышенным. Более того, некоторые хронические заболевания, такие как нарушение всасывания пищи, болезни поджелудочной железы или цирроз печени могут снижать поглощение тироксина.

### Дозировка L-тироксина при проведении заместительной терапии

Проведение заместительной терапии тироксином показано у больных первичным гипотиреозом. Эффективную компенсацию можно получить при назначении тироксина в дозе около 1,6 мкг на 1 кг идеальной массы. Потребность в тироксине у новорожденных (10-15 мкг на 1 кг массы) и детей (более 2 мкг на 1 кг массы) заметно выше. Вследствие замедления метаболизма тиреоидных гормонов потребность в них с возрастом снижается.

У большинства женщин первоначальная доза будет составлять от 75 до 100 мкг в день, у мужчин – до 150 мкг в день. Препарат можно принимать всей дозой 1 раз в день, обычно утром. Определение уровня ТТГ является оптимальным для контроля лечения гипотиреоза. При компенсации гипотиреоза уровень ТТГ должен находиться в пределах нормы, то есть от 0,5 до 5,0 мЕд/л. На фоне лечения происходит постепенное снижение уровня ТТГ в крови. Первый контроль уровня ТТГ следует провести не ранее, чем через 2 мес после начала лечения. Чем выше было содержание ТТГ до лечения, тем больший срок потребуются для нормализации его уровня. Если через 4 мес уровень ТТГ не нормализовался при регулярном приеме тироксина, то дозу его следует повысить на 25 мкг. Контроль уровня ТТГ у больных гипотиреозом обычно проводится не реже 1 раза в полгода, особенно в первый год лечения, так как на фоне компенсации гипотиреоза метаболический клиренс тироксина может возрасти и дозу препарата потребуются увеличить. Заместительная терапия при первичном гипотиреозе носит, как правило, пожизненный характер.

Большую осторожность следует проявлять у больных с кардиальной патологией и лиц старше 65 лет, у которых также может быть нераспознанное сердечное заболевание. У этой группы больных наиболее вероятны побочные эффекты заместительной терапии тироксином. Известно, что тиреоидные гормоны увеличивают как частоту сердечных сокращений, так и сократимость миокарда. При этом повышается потребность миокарда в кислороде. Ретроспективная оценка назначения тироксина 1503 больным гипотиреозом показала, что у 2% больных (средний возраст 71 год) на фоне лечения впервые развились явления стенокардии. У 38% больных с уже имевшейся стенокардией сердечные симптомы исчезли или уменьшились, не изменились – у 45% пациентов и ухудшились – у 16% больных (Г.А.Герасимов) [1].

Лечение тироксином больных с кардиальной патологией и пациентов в возрасте старше 65 лет следует начинать с 25 мкг, увеличивая дозу по 25 мкг

каждые 2 мес до нормализации уровня ТТГ. При появлении или усилении кардиальных симптомов доза тироксина должна быть уменьшена. Одновременно следует провести коррекцию кардиальной терапии.

### **Дозировка L-тироксина при проведении супрессивной терапии**

Супрессивная терапия при узловом зобе. Существуют разноречивые мнения об эффективности супрессивной терапии при узловом зобе. Это связано с крайней негетогенностью включаемых в исследованные группы больных. Установлено, что у 15-30% больных с солитарным функционально неактивным узлом размеры его могут уменьшаться на 50% и более без всякого лечения. Пробное супрессивное лечение тиреоидными гормонами рекомендовано пациентам с солитарным функционально неактивным узлом, данные о пункционной биопсии которого свидетельствуют о доброкачественном его характере; а базальный уровень ТТГ находится в пределах нормы или несколько повышен.

Женщинам в пременопаузе и мужчинам моложе 60 лет рекомендовано назначение тироксина в дозе, обеспечивающей снижение уровня ТТГ менее 0,1 мЕд/л. Из-за возможных побочных действий у женщин в постменопаузе, у мужчин старше 60 лет и у пациентов с кардиальной патологией используют меньшие дозы тироксина с целью снижения уровня ТТГ – от 0,1 до 0,3 мЕд/л. Лечение должно продолжаться 1 год, а размеры узла оцениваются ультразвуковым методом. Если на фоне лечения отмечается дальнейший рост узла, то лечение тироксином прекращается, проводится повторная пункционная биопсия и решается вопрос о хирургическом лечении. Если не отмечается дальнейшего роста узла или он уменьшается в размерах, то лечение прекращают на 6 мес и вновь продолжают лишь в случае повторного увеличения размеров узла.

Супрессивная терапия при многоузловом нетоксическом зобе. При этом заболевании узлы имеют различную анатомическую картину с участками геморрагий, кистозного перерождения или фиброза. Могут также встречаться участки с автономной функцией. У части больных размер зоба может спонтанно уменьшиться без лечения. Имеются данные, что на фоне супрессивной терапии тироксином в течение 9 мес уменьшение размеров щитовидной железы более чем на 13% отмечено у 58% больных [1].

Супрессивная терапия рекомендована больным многоузловым зобом, если базальный уровень ТТГ в крови превышает 1 мЕд/л. На фоне приема тироксина уровень ТТГ в крови должен находиться в пределах 0,5-1,0 мЕд/л. Если на фоне лечения происходит уменьшение размеров зоба или стабилизация его роста, то лечение тироксином продолжают, периодически контролируя уровень ТТГ в крови. Если на фоне лечения происходит дальнейшее снижение уровня ТТГ, то это может свидетельствовать либо о развитии функциональной автономии новообразований щитовидной железы, либо о передозировке тироксина. В этом случае лечение тироксином следует прервать на 2 мес и вновь исследовать уровень ТТГ. Если уровень ТТГ останется пониженным (менее 1 мЕд/л), то тироксин более назначать не нужно. Следует более детально обследовать больного, включая пункционную биопсию щитовидной железы, для решения вопроса о хирургическом лечении. Такую же тактику следует избрать при продолжении роста узла на фоне лечения тироксином. Супрессивная терапия не показана больным многоузловым зобом, если уровень ТТГ < 1,0 мЕд/л. Это может свидетельствовать об уже развившейся функциональной автономии железы, требующей наблюдения, а впоследствии, возможно, и хирургического лечения.

Супрессивная терапия для профилактики рецидива узлового зоба после оперативного лечения. У большинства больных, которым была проведена

двусторонняя резекция долей щитовидной железы, развивается гипотиреоз и они в дальнейшем нуждаются в заместительной терапии. У больных с односторонней резекцией доли назначение тироксина обосновывается необходимостью предотвращения рецидива роста узлов в оставшейся ткани железы.

В этой связи мы рекомендуем профилактический прием тироксина всем больным с резекцией щитовидной железы в течение 6 мес после операции в дозировках, позволяющих достичь понижения уровня ТТГ менее 0,5 мЕд/л. Оценка функциональных возможностей оставшейся тиреоидной ткани и контроль за рецидивированием процесса проводится через 6 мес (УЗИ-диагностика и определение уровня ТТГ в крови). У части больных при проявлениях гипотиреоза продолжается терапия тироксином в супрессивных дозах.

Супрессивная терапия при раке щитовидной железы. Доза тироксина, необходимая для подавления секреции ТТГ, должна быть более высокой у больных, подвергнутых полному удалению щитовидной железы по поводу рака щитовидной железы. Эта доза зависит от массы тела пациента: у взрослых она составляет от 1,8 до 2,8 мкг/кг/сут. Она зависит также от возраста больного. Средняя доза для пациентов в возрасте от 6 до 12 лет составляет 3,4 мкг/кг/сут, от 20 до 40 лет – 2,8 мкг/кг/сут, от 40 до 60 лет – 2,6 мкг/кг/сут, более 60 лет – 2,4 мкг/кг/сут. Таким образом, у пожилых пациентов предписанная доза тироксина меньшая, так как с возрастом учитывается физиологическая потребность в снижении доз препарата, что позволяет избежать обострения болезней сердечно-сосудистой системы [14].

Эффективность лечения тироксином контролируется посредством измерения уровня ТТГ через 2-3 мес после начала лечения. Одновременно проводится определение уровня свободного  $T_4$ . Подобранная дозировка тироксина должна вызывать снижение уровня ТТГ до неопределяемого ( $< 0,1$  мЕд/л) при нормальном уровне свободного  $T_4$ .

В случае, если уровень ТТГ не ингибируется или имеются признаки экзогенного тиреотоксикоза, ежедневная доза тироксина корректируется в сторону увеличения или уменьшения, как правило, на 25 мкг, и контроль ТТГ осуществляется через 2-3 мес. Когда адекватная доза препарата достигнута, контроль ТТГ проводится ежегодно.

Во время беременности потребность в тироксине в среднем возрастает на 45%, причем уровень ТТГ следует контролировать не реже 1 раза в 2 мес. При этом дозировка тироксина должна постепенно увеличиваться. Корректировка лечения тироксином осуществляется с целью нормального протекания беременности. Сразу после родов доза тироксина должна быть снижена до таковой до беременности.

При раке щитовидной железы степень супрессии ТТГ при лечении тироксином зависит от клинической ситуации. Лечение тироксином начинается с ингибирующей дозы всем больным для того, чтобы снизить уровень ТТГ до неопределяемого. Впоследствии этот уровень должен сохраняться до тех пор, пока есть признаки рака щитовидной железы и в случае наличия неблагоприятных прогностических факторов. В противоположность этому, при благоприятном прогнозе и подтверждении излеченности, то есть при отсутствии накопления йода-131 и неопределяемом уровне тиреоглобулина, доза тироксина может быть снижена с той целью, чтобы уровень ТТГ был низким, но определяемым, с величиной ниже 0,5 мЕд/мл.

Наибольшему риску развития побочных эффектов при проведении супрессивной терапии подвержены кости скелета и сердечно-сосудистая система. Тиреоидные гормоны увеличивают костный обмен. У женщин, получающих тироксин в супрафизиологической дозе, было обнаружено увеличение концентрации в крови остеокальцина (маркера увеличенного костного метаболизма) и возрастание экскреции с мочой пиридиновых и дезоксипиридино-

вых специфических маркеров костной резорбции. У женщин в пременопаузе на фоне избыточной дозы тироксина отмечено уменьшение костной массы позвонков, бедренных костей и костей запястья. В целом, исследования состояния костной системы при лечении тироксином в супрессивных дозах показали, что его влияние на скелет незначительно, но может усиливать повреждения костной ткани у женщин после наступления менопаузы [15, 16]. Данные о побочных эффектах супрессивного лечения тироксином на функцию сердца противоречивы и неоднозначны. У пациентов с нарушениями сердечной деятельности лечение тироксином должно проводиться с постепенным увеличением дозы препарата для того, чтобы избежать передозировки и обусловленных ею расстройств функции сердца [17, 18].

### **Клиническое применение препарата “L-тироксин” производства ОАО “Фармак” (Украина)**

В последние годы важнейшие тенденции в лечении заболеваний щитовидной железы основаны на монотерапии синтетическим L-тироксином, оптимизации его дозировки, четких и дифференцированных показаниях к применению гормонов щитовидной железы. Поэтому создание отечественного препарата L-тироксина можно оценивать только положительно, а эффективность и безопасность лечения может быть достигнута при наличии точных показаний для его применения, учете индивидуальной потребности и переносимости, фармакодинамики и возможного побочного действия, а также проведения тщательного клинического и лабораторного контроля.

Целью исследования явилось проведение клинического испытания отечественного препарата “L-тироксин” производства ОАО “Фармак” (Украина) с оценкой его эффективности и безопасности. Субстанция препарата – L-тетраиодтиронин, форма выпуска – 1 таблетка 0,0001 г, разовая доза – 0,00025-0,00015 г, частота приема – 1 раз в день.

Проведено обследование 24 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения. В 1 группу вошли 14 больных: 9 – с первичным гипотиреозом (аутоиммунного и послеоперационного генеза) средней степени тяжести в состоянии декомпенсации и 5 больных папиллярной формой рака щитовидной железы после хирургического лечения. Эту группу составили женщины в возрасте от 32 до 75 лет с длительностью заболевания от 3-4 мес до 6 лет. Пациенты 1 группы получали лечение L-тироксином, таблетки ОАО “Фармак”.

Во вторую группу (контрольную) вошло 10 больных: 5 – с первичным гипотиреозом (аутоиммунного и послеоперационного генеза) средней тяжести в стадии декомпенсации и 5 больных, оперированных по поводу папиллярной формы рака щитовидной железы. Возраст больных – от 27 до 58 лет, длительность заболевания – от 2 мес до 3 лет. Пациенты контрольной группы получали лечение препаратами “L-тироксин”, таблетки фирм “Berlin-Chemi”, “Merk”, “Roche”. Проведено исследование уровня тиреотропина крови у 10 здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Пациентам 1 и 2 групп проводилось общеклиническое обследование, включавшее: оценку состояния сердечно-сосудистой системы (аускультация сердца, регистрация частоты пульса, артериального давления), массы тела, кожных покровов, пальпация области шеи, общий анализ крови и мочи, определение содержания калия, натрия, креатинина, общего белка и белковых фракций, холестерина, общего билирубина, глюкозы крови по общепринятым методикам. Уровень тиреотропина в крови определялся радиоиммунологическим методом с помощью наборов фирмы “ImmunoTech” (Словакия). Электрокардиографическое исследование и поликардиография проводились всем больным на приборе Mingograph с изучением стандартных показателей.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы осуществляли с помощью прибора "Toshiba-SSA" (Япония).

**Схема лечения и обследования.** Больные с гипотиреозом (1 группа) получали L-тироксин, таблетки ОАО "Фармак" (Украина), в средней суточной дозе 150 мкг. Препарат назначался утром, за 30 мин до еды, запивался небольшим количеством жидкости. Курс лечения составлял 30 дней. Больные, оперированные по поводу рака щитовидной железы (1 группа), получали L-тироксин в дозе 175 мкг/сут.

Пациенты 2 группы с гипотиреозом принимали препараты "L-тироксин" фирм "Berlin-Chemi", "Merk", "Roche" в среднесуточной дозе 150 мкг, утром, за 30 минут до еды, запивали небольшим количеством воды. Пациенты 2 группы, больные раком щитовидной железы, получали супрессивную терапию L-тироксином в среднесуточной дозе 175 мкг.

Обследование больных проводилось в условиях эндокринологического стационара. Перед началом исследования больные были информированы о характере клинического испытания, исследуемом препарате и возможном риске, связанном с его приемом. Исследования проводились после получения согласия на участие в испытании. Больные обследовались по следующей схеме. Общеклинические исследования проводились ежедневно (осмотр, пальпация щитовидной железы, аускультация, регистрация артериального давления и частоты сердечных сокращений). Лабораторные и инструментальные исследования осуществлялись в лаборатории функциональной диагностики и выполнялись до начала испытания и через 30 дней лечения L-тироксином.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования.** Лечение больных гипотиреозом послеоперационного и аутоиммунного генеза L-тироксином ОАО "Фармак" приводило к улучшению общего состояния пациентов, уменьшению слабости, отечности и сухости кожных покровов. Больные отмечали, что через 2-3 недели от начала лечения увеличивалась физическая активность, исчезали запоры, сонливость в дневное время. В процессе лечения постепенно нормализовалась частота сердечных сокращений, по данным электрокардиографического исследования у больных отмечалось улучшение метаболических процессов в миокарде.

Результаты исследования уровня тиреотропина в крови представлены в таблице. Показано, что уровень ТТГ крови у больных как первой, так и второй групп, исходно повышенный по отношению к показателям группы здоровых, на фоне лечения достоверно снижался ( $P < 0,05$ ).

При оценке индивидуального значения уровня тиреотропина у больных раком щитовидной железы, получавших супрессивную терапию препаратом "L-тироксин" ОАО "Фармак", определялось снижение показателя до нижних пределов нормы, а у 2 из 5 он был ниже уровня нормы, что также может свидетельствовать об эффективности препарата.

Достоверных различий в переносимости и эффективности препарата "L-тироксин" у пациентов 1 и 2 групп не выявлено. Побочных явлений, аллергических реакций при приеме препарата "L-тироксин" ОАО "Фармак" пациенты не отмечали.

Таким образом, полученные результаты испытания препарата "L-тироксин" ОАО "Фармак" позволяют рекомендовать его использование в практике клинической эндокринологии в качестве заместительной и супрессивной терапии у больных с гипотиреозом, доброкачественными и злокачественными опухолями щитовидной железы.

Таблица. Показатели тиреотропина в крови у больных гипотиреозом и больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы

Группа обследованных	Статистические показатели	Тиреотропин крови, мЕд/л	
		До лечения	После лечения
1 группа	n	9	9
Больные гипотиреозом	M±m	32,5±7,62	4,6±2,25
	P <sub>1</sub>		< 0,05
	P <sub>2</sub>	< 0,05	
	n	5	5
Больные раком щитовидной железы	M±m	48,3±0,68	1,9±0,35
	P <sub>1</sub>		< 0,05
	P <sub>2</sub>	< 0,05	
	n	5	5
2 группа	n	5	5
Больные гипотиреозом	M±m	36,7±4,35	3,9±2,18
	P <sub>1</sub>		< 0,05
	P <sub>2</sub>	< 0,05	
	n	5	5
Больные раком щитовидной железы	M±m	52,1±3,78	0,95±0,04
	P <sub>1</sub>		< 0,05
	P <sub>2</sub>	< 0,05	
	n	10	
Здоровые	M±m	3,01±2,09	

Примечание:

P<sub>1</sub> – достоверность различий показателей до и после лечения;

P<sub>2</sub> – достоверность различий в сравнении с показателями здоровых.

## Литература

1. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России (лекция) // Пробл. эндокринологии. 1996, 42, № 1, 30-33.
2. Эндокринология. Серия: Зарубежные практические руководства по медицине, № 8 / Под ред. Н.Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 1128 с.
3. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. 200 с.
4. Williams D. Thyroid cancer and the Chernobyl accident // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, N 1, 6-8.
5. Burmeister L.A., Goumaz M.O., Mariash C.N., Oppenheimer J.H. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 75, 344-350.
6. Baudin E., Schlumberger M. Levothyroxine treatment in patients with differentiated thyroid carcinoma // In: The thyroid and tissues. J.Orgiazzi, J. Leclere (eds). Stuttgart: Schattauer, 1994, 213-215.
7. Dunhill T.P. Surgery of the thyroid gland (The Lettsomian Lectures) // Br. Med. J. 1937, 1, 460-461.
8. Balme H.W. Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine // Lancet. 1954, 1, 812-813.
9. Crile G. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth // Cancer. 1957, 10, 1119-1137.
10. Hoffman D.P., Surks M.I., Oppenheimer J.H., Weitzman E.D. Response to thyrotropin releasing hormone: an objective criterion for the adequacy of thyrotropin suppression therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977, 44, 892-901.
11. Simpson W.J., Mc Kinney S.E., Carruthers J.S. et al. Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients // Am. J. Med. 1987, 83, 479-488.
12. Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F. et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma // J. Nucl. Med. 1996, 37, 598-605.

13. Clark O.H. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer // *World J. Surg.* 1981, 5, 39-47.
14. Шлюмберже М., Пачини Ф. Опухоли щитовидной железы. Paris: Edition Nucleon, 1999. 345 p.
15. Ross D.S. Monitoring L-thyroxine therapy: lessons from the effects of L-thyroxine on bone density // *Am. J. Med.* 1991, 91, 1-4.
16. Solomon B.L., Wartofsky L., Burman K.D. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease // *Thyroid.* 1993, 3, 17-23.
17. Biondi B., Fazio S., Carella C. et al. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77, 334-338.
18. Biondi B., Fazio S., Carella C. et al. Control of adrenergic overactivity by b-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 78, 1028-1033.

**Замісна та супресивна терапія тиреоїдними гормонами при захворюваннях щитоподібної залози**  
 М.Д.Тронько, В.А.Олійник, В.В.Корпачов, А.Є.Коваленко, Г.М.Терехова, О.В.Омельчук  
*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна*

У статті розглянуті сучасні підходи до застосування тиреоїдних гормонів при лікуванні захворювань щитоподібної залози. Відображені результати клінічного випробування препарату "L-тироксин" виробництва ВАТ "Фармак", які дозволяють рекомендувати його для використання з метою замісної та супресивної терапії у хворих з гіпотиреозом, доброякісними і злоякісними тиреоїдними пухлинами.

*Ключові слова:* L-тироксин, щитоподібна залоза, вузловий зоб, рак, замісна і супресивна терапія.

#### **Replacement and suppressive thyroid hormone therapy in patients with thyroid disorders**

M.D.Trunko, V.A.Oleynik, V.V.Korpachov, A.E.Kovalenko, G.N.Terekhova, A.V.Omelchuk  
*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

In the article modern approaches to the use of thyroid hormones for treatment of thyroid disorders are considered. Results of clinical trial with L-thyroxin produced by OSV 'Farmak' are discussed, which allows to recommend its administration for replacement and suppressive therapy in patients with hypothyroidism, benign and malignant thyroid tumors.

*Key words:* L-thyroxin, thyroid gland, nodular goiter, cancer, replacement and suppressive therapy.

## Густа Мойсеївна Поволоцька

(до 90-річчя від дня народження)



19 травня 2001 р. виповнилося 90 років від дня народження доктора медичних наук, професора Густо Мойсеївни Поволоцької. Г.М.Поволоцька народилася у м.Єлизаветграді (м.Кіровоград) у сім'ї службовців. Після здачі екстерном екзаменів у 7 клас, навчалася у профтехшколі м.Єлизаветграда, а з 1929 по 1933 р. – у Харківському медичному інституті. Отримавши диплом лікаря-гігієніста, протягом року працювала в Українському інституті комунальної гігієни (м.Харків), а з 1934 по 1941 р. – в Українському інституті ендокринології та органотерапії (м.Харків). У 1938 р. захистила кандидатську дисертацію на тему: “Материалы о роли гипофиза в этиопатогенезе сахарного диабета”. Під час Великої Вітчизняної війни в евакуації у м. Челябінську була асистентом кафедри пропедевтичної терапії Київського медінституту і лікарем військового шпиталю, а з кінця 1943 р. – старшим науковим співробітником Московського

обласного науково-дослідного клінічного інституту. Влітку 1944 р. повернулася в Україну і стала старшим науковим співробітником відділу функціональної діагностики Українського інституту клінічної медицини у м.Києві, де залишалася до осені 1965 р. У 1959 р. захистила докторську дисертацію на тему: “Газообмен и дыхательная функция крови при различных формах эндокардита”. Останні два роки роботи в цьому інституті виконувала обов'язки керівника відділу ревматології.

Коли В.П.Комісаренко організував Інститут ендокринології та обміну речовин, він запросив Г.М.Поволоцьку до співпраці. І так як ендокринологія завжди залишалася її “першою любов'ю”, вона з радістю перейшла на роботу у новий інститут, очоливши лабораторію функціональної діагностики клініки.

В Інституті ендокринології лабораторія функціональної діагностики складалася з трьох окремих лабораторій – гормональної, клініко-діагностичної та лабораторії інструментальних досліджень серцево-судинної системи. І хоча кожна із названих лабораторій включала окреслене коло методів обстеження хворих, Густа Мойсеївна, завдяки високій кваліфікації науковця і широкій ерудиції, змогла спрямовувати роботу цих лабораторій у потрібному напрямку. Лабораторія функціональної діагностики стала кузницею наукових кадрів клініки. За період з 1965 до 1979 р. на базі цієї лабораторії виконано 21 кандидатську і 4 докторські дисертації.

Головною проблемою, над якою працювали у лабораторії під керівництвом Г.М.Поволоцької, було вивчення ролі гормонів надниркових залоз (кортикостероїдів і катехоламінів) у патогенезі основних ендокринних захворювань – цукрового діабету, тиреотоксикозу, ожиріння, нанізму, а також виявлення взаємозв'язку гормональних і метаболічних порушень із станом серцево-судинної системи у цих хворих та розвитком ускладнень. Результати досліджень зробили вагомий внесок у розуміння механізмів розвитку уражень серця та судин при вищевказаній патології. Г.М.Поволоцька є автором і співавтором понад 100 публікацій.

Шанобливо і сердечно вітаючи Густу Мойсеївну зі славним ювілеєм, ми, учні і колеги, відзначаємо її доброзичливість, людяність, тактовність і зичимо здоров'я та багато яскравих сонячних днів на довгі роки.

Редколегія журналу “Ендокринологія”

## Нормативно-правові документи

АКАДЕМІЯ  
МЕДИЧНИХ НАУК  
УКРАЇНИ

МІНІСТЕРСТВО  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ

### НАКАЗ

\_\_\_\_\_ 23 жовтня 2001 р. \_\_\_\_\_

№ \_\_\_\_\_ 77/422 \_\_\_\_\_

м. Київ

#### *Про створення Державного реєстру хворих на цукровий діабет*

З метою створення Державного реєстру хворих на цукровий діабет, передбаченого заходами Комплексної програми "Цукровий діабет", затвердженої Указом Президента України від 21 травня 1999 року № 545/99

#### НАКАЗУЄМО :

1. Директору Інституту ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України Троньку М.Д.

1.1. Розробити та подати до 01.11.2001 р. на затвердження МОЗ та АМН України концепцію Державного реєстру України хворих на цукровий діабет та план заходів по його впровадженню, беручи до уваги наявність концепції інформаційно-аналітичного забезпечення охорони здоров'я України.

1.2. Розробити до 01.12.2001 р. необхідні програми та організаційно-методичні матеріали для створення та ведення Державного реєстру хворих на цукровий діабет та передати їх Міністерству охорони здоров'я Автономної республіки Крим, управлінням охорони здоров'я обласних, Севастопольської міської, Головному управлінню охорони здоров'я Київської міської державних адміністрацій.

1.3. Загальнодержавний рівень реєстру ввести в дію до 31.12.2001 р. на базі Інституту ендокринології та обміну речовин і забезпечити його експлуатацію.

1.4. Забезпечити постійне організаційно-методичне керівництво регіональними реєстрами хворих на цукровий діабет, які створюються на базі ендокринологічних закладів.

1.5. Проводити щорічний аналіз динаміки захворюваності на цукровий діабет, його ускладнень та стану профілактичної роботи в областях України і подавати його в узагальненому вигляді в МОЗ України.

2. Начальнику Центру медичної статистики МОЗ України Голубчикову М.В

2.1. Взяти участь в організаційно-методичній роботі по створенню Державного реєстру цукрового діабету та переходу на автоматизовану систему обробки інформації про хворих на діабет і діяльності ендокринологічних закладів за єдиною інформаційною технологією, розробленою Інститутом ендокринології та обміну речовин.

2.2. Разом з Інститутом ендокринології та обміну речовин підготувати до 01.10.2001 р. пропозиції щодо технології автоматизованого формування звітних статистичних форм та їх узгодження з базою первинних даних реєстрів хворих на діабет.

2.3. Щорічно разом з Інститутом ендокринології та обміну речовин здійснювати аналіз захворюваності на цукровий діабет та його ускладнення, їх поширеності і смертності.

3. Затвердити форму облікового медичного документу – інформаційного листка про хворих на діабет “Синадіаб” (додається).

4. Міністерству охорони здоров'я Автономної республіки Крим, управлінням охорони здоров'я обласних, Севастопольської міської, Головному управлінню охорони здоров'я Київської міської державних адміністрацій забезпечити ;

4.1. Формування на базі ендокринологічних закладів мережі регіональних реєстрів хворих на цукровий діабет.

4.2. Створення централізованих картотек хворих на цукровий діабет в ендокринологічних закладах.

4.3. До 01.12.2002 р. перехід на автоматизовану систему обробки інформації про хворих на цукровий діабет всіма ендокринологічними закладами по єдиній інформаційній технології, розробленій Інститутом ендокринології та обміну речовин.

4.4. До 01.12.2001 р. проходження всіма завідуючими оргметодкабінетами ендокринологічних закладів короткотермінових курсів з медичної інформатики та технології ведення реєстру цукрового діабету на базі Інституту ендокринології та обміну речовин.

5. Контроль за виконанням наказу покласти на віце-президента АМН України Ю.П.Зозулю та заступника Державного секретаря Міністерства охорони здоров'я України Н.Г.Гойду.

Президент Академії  
медичних наук України

О.Ф.Возіанов

Міністр охорони здоров'я  
України

В.Ф.Москаленко

## **Інструкція щодо заповнення “Основного інформаційного листка СиНаДіаб” Державного реєстру України**

З 1994 р. Європейське бюро ВООЗ в рамках Сент-Вінсентської декларації (СВД) поширює основний інформаційний листок (ОІЛ), як паперовий носій, для створення національних та міжнародних реєстрів.

Інститутом ендокринології та обміну речовин, враховуючи потреби охорони здоров'я та ендокринологічної служби України, децю доповнена вищезгадана карта та розроблена програма створення Державного реєстру хворих на цукровий діабет СиНаДіаб (система нагляду хворих на цукровий діабет).

Впровадження ОІЛ буде здійснюватись Міністерством охорони здоров'я України, Міністерством охорони здоров'я Автономної республіки Крим, Київським міським та обласним Управліннями охорони здоров'я України, Інститутом ендокринології та обміну речовин АМН України. Відповідно до виконання Комплексної програми “Цукровий діабет” Державний реєстр хворих на цукровий діабет створюється шляхом внесення інформації в комп'ютерну базу даних з паперових носіїв – ОІЛ. Успішне виконання цього завдання залежить від якості заповнення ОІЛ практичними лікарями.

### **Загальні вимоги**

- Графічно (V) позначають у відповідних рамочках (Т-так □- ні) той стан, який наявний у хворого.
- В більшості випадків дані вносяться за останні 12 місяців.
- Не варто вносити неуточнену інформацію (неіснуючі виміри, огляди).
- Деталі анамнезу, клініки, лікування можна помістити в “Помітки лікаря” на зворотній стороні бланка ОІЛ.

### **Основні дані про пацієнта**

- № - вказується номер в порядку заповнення ОІЛ.
- Прізвище, ім'я, по-батькові – заповнюється чітко і повністю. Наприклад: Іванов Іван Іванович.
- Адреса також вказується точна і повна.
- Дата народження – число, місяць, рік народження. Вказівка тільки року недостатня!
- Стать не вказується лише у випадку інтерсексуалізму.
- Тип діабету – тільки факт лікування інсуліном не визначає наявність першого типу. При сумніві у визначенні типу ЦД (наприклад, у нещодавно виявлених хворих середнього віку) тип можна не вказувати.

### **Причини консультації/госпіталізації**

• Після позначки про консультацію чи госпіталізацію вказують їхню причину/причини (вперше діагностований ЦД, стабілізація, вагітність, ускладнення ЦД, госп-трий стан, інше).

- “Плановий візит” може бути причиною лише консультації.

### **Цифрові дані**

- Вказують найбільш “свіжі” дані за останні 12 місяців.
- Глюкоза крові натще (ммоль/л) – за даними лабораторії.
- HbA1c – %.
- Креатинін, холестерин, ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ), ліпопротеїни низької густини і дуже низької густини (ЛПНГ + ЛПДНГ), тригліцериди – ммоль/л.
- Мікроальбумінурія – мг альбуміну/добу.
- Глюкозурія, протеїнурія – г/л. Відсутність білка в сечі позначається як “0”.
- Якщо рівень певного показника невідомий – поле залишають порожнім.

### **Ускладнення**

- Сліпотою вважається зір менший 0,1 ( хоча б на одне око).
- АНК – ампутації нижніх кінцівок на різних рівнях.

- Інфаркт міокарда – верифікований інфаркт міокарда в анамнезі.
- Інсульт – верифікований (але не транзиторні ішемічні атаки або ремітивна ішемія, без неврологічного дефіциту).
- Хронічна ниркова недостатність у кінцевій стадії – потреба хворого в гемодіалізі або трансплантації.

#### **Огляди очей**

- За даними запису огляду окуліста з розширеними зіницями.
- Оскільки огляд сітківки не завжди можливий при наявності катаракти або гемофтальму, то позначка “Так” відмічається графічно, якщо він був можливий.
- Макулопатія: набряк макули (геморагії і/або ексудати в макулярній ділянці, погіршення зору).
- Непроліферативна ретинопатія – геморагії і/або мікроаневризми, ексудати поза макулою.
- Препроліферативна ретинопатія – венозні аномалії, множинні геморагії, множинні ексудати, інтратетинальні мікросудинні аномалії.
- Проліферативна ретинопатія – неоваскуляризація, преретинальні крововиливи, фіброз.
- Гострота зору вноситься після корекції лінзами.

#### **Чинники ризику**

- Вказують усереднені показники за останні 3 місяці.
- Тижнева доза алкоголю в перерахунку на абсолютний спирт (100 г горілки – 40 г/тиждень).

#### **Самоконтроль**

- Тільки дані про самостійні (домашні) визначення глікемії або глюкозурії.
- Вказується кількість визначень на тиждень (а не показники глікемії або глюкозурії).

#### **Участь в школах навчання**

- Позитивна відповідь тільки при існуванні школи з тематичним навчанням, яку відвідував хворий. Пояснення лікаря на приййомах ще не є такою “школою”.

#### **Невідкладні стани, дні непрацездатності**

- Кількість гіпо/гіперглікемічних епізодів, що вимагали невідкладної медичної допомоги (в/в глюкоза або інфузійна терапія кетоацидозу).
- Відсутність таких подій за 12 місяців позначається “0”.
- Вказують кількість днів непрацездатності (включаючи госпітальні дні) за 12 міс.
- Як госпітальні враховуються всі дні в стаціонарі незалежно від причини госпіталізації, зв'язок якої з діабетом може бути неочевидним.
- Відсутність днів непрацездатності або госпітальних днів у відповідному полі позначається “0”.

#### **Лікування**

Вказуються види лікування (так/ні) і назва, кількість ін'єкцій, доза інсуліну на добу до і після даного огляду.

#### **Вагітність**

Вказуються показники, що спостерігались протягом 12-ти місяців та їх кількість, що мали місце за все життя.

Чітко вказується прізвище, ім'я, по-батькові лікаря, який заповнював даний ОІЛ і дата заповнення.

#### **Помітки лікаря**

Заповнюються дані, що не ввійшли в ОІЛ за бажанням лікаря, який вносив відомості для особистого спостереження.

Лікувальна установа: \_\_\_\_\_

Основні дані про пацієнта	№ _____ Прізвище, ім'я, по-батькові _____			
	Область _____	Район _____	Населений пункт _____	
вул. _____ буд. _____ кв. _____ тел. _____				
Дата народження ____/____/19____ Стать <input type="checkbox"/> Ч <input type="checkbox"/> Ж				
ІЗЦД <input type="checkbox"/> ІНЦД <input type="checkbox"/> Інші <input type="checkbox"/> Діабет з _____ Таблетки з _____ Інсулін з _____				
Причини консультації госпіталізації	Консультація <input type="checkbox"/>	Плановий візит <input type="checkbox"/>	Стабілізація <input type="checkbox"/>	Ускладнення <input type="checkbox"/>
	Госпіталізація <input type="checkbox"/>	Вперше діагност. ЦД <input type="checkbox"/>	Вагітність <input type="checkbox"/>	Гострий стан <input type="checkbox"/>
Інше <input type="checkbox"/>				
Цифрові дані за останні 12 міс	Вага _____кг	Показники натще у крові <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н		Показники у сечі
	Зріст _____см	Глюкоза _____	Холестерин _____	Глюкозурія _____
	Артеріальний тиск _____/_____ мм Hg	НbA1c _____	ЛПВГ _____	Мікроальбумінурія _____
		Креатинін _____	ЛПНГ+ЛПДНГ _____	Протеїнурія _____
	Тригліцериди _____			
Завдання Сент-Вінс. декларації	Сліпота	Л <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	П <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Інфаркт міокарда <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
	Якщо так, протягом ост. року	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Якщо так, протягом ост. року <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
	АНК пальців, ступні	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Коронарна ангіопластика/шунтування <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
	Якщо так, протягом ост. року	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Якщо так, протягом ост. року <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
	АНК вище ступні до коліна	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Інсульт <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
	Якщо так, протягом ост. року	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Якщо так, протягом ост. року <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
	АНК вище коліна	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Хрон. нирк. недост., кішцева стадія <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
Якщо так, протягом ост. року	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Якщо так, протягом ост. року <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	
Клінічні об'єктивні дані	Очі: Огляди протягом ост. року <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>		СТУПНЯ: Огляди протягом ост року <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	
	Фотокоагуляція за ост. 12 міс.	Л <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	П <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Нормальна вібраційна чутливість <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
Катаракта	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Нормальна больова чутливість <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
Огляд сітківки	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Наявність виразки <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
Якщо так: Макулопатія	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Загосна виразка <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
Ретинопатія	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Пульс на ступнях є <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
Якщо так: Непроліферативна	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Гангрена <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
Препроліферативна	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Шунтування / ангіопластика <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>
Проліферативна	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	
Відшарув. сітківки /гемофтальм	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	
Гострота зору	_____			
Скарги за останні 12 міс	Ортостатична гіпотонія <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Прояви периферичної нейропатії <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>		
	Біль в грудній клітці <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>	Переміжна кульгавість <input type="checkbox"/> Т <input type="checkbox"/> Н <input type="checkbox"/>		

Фактори ризику	Куріння <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Якщо так, сиг./день <input type="checkbox"/>	Алкоголь <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Якщо так, г/тиж <input type="checkbox"/>
Самоконтроль	Самоконтроль <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Глюкоза крові, визн./тиж <input type="checkbox"/> Глюкоза сечі, визн./тиж <input type="checkbox"/>	
Участь у школах навчання хворих, діабетичн. орг-ція	Здорове харчування <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Догляд за ступнями <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ускладнення <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Гіпоглікемія <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Саморегулювання <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Самоконтроль <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Якість життя/невідкладні стани	Член діабетичної організації <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Лікування ЦД	Гіпоглікемія <input type="checkbox"/> (прекома, кома) разів за рік	Гіперглікемія <input type="checkbox"/> (кетозидоз) разів за рік
	Непрацездатність <input type="checkbox"/> днів за рік	Госпіталізація <input type="checkbox"/> днів за рік
	до огляду після огляду	
	Лише дієта з 19 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Вид інсуліну _____; _____
	Бігуаніди з 19 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_____; _____
	Сульфаніламід з 19 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_____; _____
	Інгібітори глюкозидази з 19 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Дози інсуліну <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Інше лікування <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Кількість ін'єкцій інсуліну _____; _____
Додаткове лікування	до огляду після огляду	
	Гіпертензія <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Нефропатія <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Серцева недостатність <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Нейропатія <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	ІХС <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Інше <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Гіперліпідемія <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Вагітність	Закінчилась протягом останніх 12 міс	
	Вагітність <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Кількість протягом життя <input type="checkbox"/>
	Здорова дитина <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Спонтанний аборт <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Перинатальна смерть <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Множинні вади розвитку дитини <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Дитина хвора на діабет <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Відомості про трудову діяльність	Працює <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , ким _____	
	Інвалід: III гр. з 19____р.; II гр. з 19____р.; I гр. з 19____р.	
Вибув з-під нагляду	Дата вибуття: <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / 20 <input type="checkbox"/>	Причина: зміна місця проживання <input type="checkbox"/> Інша <input type="checkbox"/> смерть <input type="checkbox"/> у тому числі від ЦД <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Прізвище лікаря	Підпис лікаря	Дата:

### Помітки лікаря

---



---



---

## Методична інформація

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Український центр медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи  
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ  
КИЇВ  
УДК 616.447-008.61-07-08  
ДІАГНОСТИКА ПЕРВИННОГО  
ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ (ПГПТ)

ВИПУСК  
з проблеми "Ендокринологія"

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Вченою радою Інституту ендокринології  
та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка  
АМН України  
Протокол № 10 від 2 липня 2001 р.

НАЧАЛЬНИКУ УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ОБЛАСНОЇ  
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ

Для впровадження у практику роботи обласних (міських, районних) ендокринологічних установ, відділень і центрів урології, гастроентерології, ревматології, ортопедії, терапії, психіатрії пропонується алгоритм діагностики ПГПТ у хворих в стаціонарних та амбулаторних умовах.

ПГПТ – захворювання, пов'язане з патологічною гіперпродукцією паратиреоїдного гормону (ПГ) гіперплазованими чи пухлинно-зміненими прищитовидними залозами (ПЩЗ). ПГПТ в минулому характеризувався як рідкісне захворювання кісткової системи. В останні десятиріччя встановлено, що реальна частота ПГПТ в сотні разів вища. Це пов'язане із зростанням можливостей діагностики цієї патології (визначення ПГ, застосування КТ, МРТ, УЗД, радіоізотопного сканування, ангиографії). ПГПТ визначається як мультисиндромна патологія з домінуючим ураженням однієї чи кількох систем організму (кісткова, ниркова, вісцеральна, психічна; має атипову, змішану і асимптоматичну форми). Частота ПГПТ серед населення коливається від 0,1% до 2%. Серед жінок старших 60 років вона сягає 1,3-1,5%. Частота ПГПТ як етіопатогенетичного чинника сечокам'яної хвороби складає 7-8%, а у хворих з двобічним та рецидивуючим каміннеутворенням і камінневиділенням ПГПТ спостерігається приблизно в 20% випадків. Причиною хондрокальцинозу у 21,5% хворих є ПГПТ. У 5-8% хворих похилого віку, котрі госпіталізуються чи спостерігаються амбулаторно з приводу психічних розладів, причиною патології є ПГПТ. ПГПТ часто розвивається роками і без своєчасного лікування призводить до незворотної глибокої інвалідизації, а у ряді випадків – смерті хворих внаслідок ниркової недостатності, серцево-судинних розладів чи гострого гіперпаратиреотоксикозу. Дослідження віддалених результатів нелікованого ПГПТ свідчать про 34%-ву летальність цих хворих.

В Україні відсутні відомості про частоту ПГПТ серед різних груп населення, немає досвіду ранньої діагностики, ефективного лікування і реабілітації хворих. Виходячи із світового рівня частоти ПГПТ, можна припускати, що в Україні є до 200.000-250.000 хворих ПГПТ. Досвід окремих клінік, де виконується у середньому 5-10 операцій за рік, є вкрай недостатнім і не дозволяє навіть наблизитися до розробки та вирішення цієї проблеми. З метою подолання такої ситуації пропонується наступна схема скринінгу та діагностики ПГПТ:

Обов'язково повинен бути досліджений рівень кальцію і фосфору в крові у первинних хворих, що звертаються в медичні установи з приводу сечокам'яної хвороби, остеопорозу, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічного панкреатиту, жовчнокам'яної хвороби, пухлин (кіст) кісток (особливо нижньої щелепи),

переломів кісток (особливо повторних), психічних розладів, депресії, хронічних захворювань, зниження ваги тіла, анемії, поліурії-полідипсії, пухлин на шиї, артеріальної гіпертензії.

При виявленні кальціємії ( $N - 2,17-2,57$  ммоль/л) вище  $2,6$  ммоль/л, особливо, при підвищенні рівня іонізованого кальцію вище  $1,4$  ммоль/л ( $N - 1,14-1,32$  ммоль/л) і фосфатемії нижче  $0,7$  ммоль/л ( $N - 0,8-1,45$  ммоль/л), хворий повинен бути направлений до ендокринолога і ці дослідження доцільно повторити 2-3 рази. При можливості рекомендується визначити вміст кальцію і фосфору у добовій сечі. ПГПТ звичайно супроводжується гіперкальціурією ( $N - 1,5-15$  ммоль/добу) і гіпо- чи нормофосфатурією ( $N - 16-26$  ммоль/добу).

При підтвердженні стійкої гіперкальціємії доцільно провести серійні Rtg-дослідження кистей рук, черепа, великих трубчастих кісток, таза з метою вияву кіст, остеопору. Показниками остеодистрофічних процесів є також підвищення активності лужної фосфатази у сироватці крові, рівня оксипроліну в крові і сечі.

УЗД чи КТ шиї в деяких випадках дозволяють виявити додаткові утворення у зоні локалізації ПЩЗ. При можливості необхідно зробити тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію.

Дослідження рівня ПГ, який значно підвищується при ПГПТ ( $N - 10-62$  нг/мл), є патогномонічним тестом, цінність якого особливо зростає при нестабільній гіперкальціємії чи її помірно підвищених показниках.

Функціональні проби з навантаженням кальцієм (проба Говарда) і ПГ показані при субклінічних проявах ПГПТ, транзиторній гіперкальціємії, нормальному чи незначно підвищеному рівні ПГ.

Необхідно мати на увазі, що гіперкальціємія, окрім ПГПТ, може спостерігатися при деяких патологічних станах: захворювання щитовидної залози, нирок (особливо з ХНН), злоякісні новоутворення, жовчнокам'яна хвороба, хронічний панкреатит, наслідок тривалого прийому діуретиків з групи тіазидів, тривалої іммобілізації. При виключенні цієї патології, наявності стійкої гіперкальціємії, відсутності можливості визначити ПГ показана діагностична цервікотомія, котра може перерости у лікувальну.

При встановленні діагнозу ПГПТ чи підозрі на його наявність хворий може бути направлений до хірургічної клініки Інституту ендокринології та обміну речовин (04114 Київ, вул.Вишгородська, 69) для обстеження і лікування (контактні тел.: (044) 431-0266, к.м.н.Кваченюк Андрій Миколайович).

Лист склали: А.М.Кваченюк, С.Й.Рибаков, І.В.Комісаренко, А.А.Дерев'яно.  
Хірургічний відділ Інституту ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, вул.Вишгородська, 69. Тел.: (044) 431-0266.

**Розклад циклів кафедри ендокринології  
Київської медичної академії післядипломної освіти на 2002 рік  
( 1 півріччя )**

- |  |                      |
|--|----------------------|
| 1. Передатестаційний цикл з дитячої ендокринології                         | (09.01.- 08.02.2002) |
| 2. Спеціалізація з ендокринології  | (11.02.- 08.05.2002) |
| 3. Передатестаційний цикл з ендокринології                                 | (13.05.-13.06.2002)  |
| 4. Тематичне удосконалення<br>“Вибрані питання з клінічної ендокринології” | (17.06.- 04.07.2002) |

Курсантам-лікарям при собі мати:

1. Путівку.
2. Для слухачів передатестаційного циклу – клопотання адміністрації закладу, в якому слід зазначити: посаду лікаря, загальний лікарський стаж, стаж за спеціальністю, стаж за субспеціальністю, наявність категорії та на яку категорію претендує. Клопотання має бути затверджене підписом головного лікаря і печаткою закладу.
3. Посвідчення про відрядження.
4. Паспорт.
5. Диплом про закінчення ВУЗу (оригінал і копія).
6. Посвідчення про спеціалізацію/інтернатуру (оригінал і копія).
7. Посвідчення про підвищення кваліфікації (оригінал і копія).
8. Свідоцтво про одруження, якщо диплом виданий на інше прізвище (оригінал і копія).
9. Медичний халат.
10. Довідка про флуорографічне обстеження.

На передатестаційний цикл приймаються лікарі, котрі мають посвідчення про закінчення інтернатури, посвідчення про присвоєння звання лікаря-спеціаліста ендокринолога і мають стаж з ендокринології не менше 5 років. Лікарі, які мають стаж з ендокринології 5 років, мають право скласти атестаційний іспит на присвоєння другої кваліфікаційної категорії. Лікарі, які мають стаж з ендокринології 7 років, мають право скласти атестаційний іспит на присвоєння першої кваліфікаційної категорії. Лікарі, які мають стаж з ендокринології 10 років, мають право скласти атестаційний іспит на присвоєння вищої кваліфікаційної категорії.

Тривалість передатестаційного циклу – 1 місяць. Після закінчення передатестаційного циклу лікар-курсант отримує свідоцтво про підвищення кваліфікації з ендокринології та сертифікат про присвоєння відповідної кваліфікаційної категорії.

На цикл спеціалізації приймаються лікарі, котрі мають посвідчення про закінчення інтернатури і мають стаж з ендокринології не менше 3 років.

Тривалість циклу спеціалізації – 3 місяці. Після закінчення циклу спеціалізації лікар-курсант отримує свідоцтво про підвищення кваліфікації з ендокринології та сертифікат на присвоєння звання лікаря-спеціаліста ендокринолога.

На цикл тематичного удосконалення приймаються лікарі, котрі мають посвідчення про закінчення інтернатури.

Тривалість циклу тематичного удосконалення – 10 днів. Після закінчення циклу тематичного удосконалення лікар-курсант отримує свідоцтво про підвищення кваліфікації з ендокринології.

## *Нові книги*

Нечай С.

Російсько-український медичний словник з іншомовними назвами. 20 000 слів. – К.: УЛТК, Фонд ТТ, 2001. – 592 с.

Ефимов А.С., Ткач С.Н., Скробонская Н.А., Ефимов Д.А., Зубкова С.Т., Лавриченко Е.Э., Полищук Ю.Н.

Санаторно-курортное лечение больных сахарным диабетом. – К.: Альтерпрес, 2001. – 224 с.

В книге представлены сведения о принципах современной терапии больных сахарным диабетом, влияние курортных факторов на течение заболевания. Характеризуются немедикаментозные, физиотерапевтические методы лечения сахарного диабета и его осложнений, подробно анализируются методики микроволновой резонансно-, лазеро- и ультразвуковой терапии. Приведена информация об основных курортах Украины для больных сахарным диабетом, излагаются показания и противопоказания для направления пациентов в те или другие санатории.

Для эндокринологов, врачей других специальностей, курирующих больных сахарным диабетом, физиотерапевтов, курортологов.

Корпачев В.В.

Инсулин и инсулинотерапия. – К.: РВА “Тріумф”, 2001. – 456 с., ил. – Библиогр.: с. 353-454.

В монографии освещены практически все вопросы, связанные с инсулином, созданием современных препаратов инсулина и их применением в медицинской практике.

Изложение носит междисциплинарный характер. Представлены основные сведения о биосинтезе, секреции и структуре инсулина, о видах и типах лекарственных препаратов инсулина, их составе, профиле действия и возможном взаимодействии с другими фармакологическими средствами. Изложены современные представления о структуре, свойствах, клиническом применении и перспективах создания аналогов инсулина.

Предназначена для эндокринологов, клинических фармакологов, фармацевтов, биохимиков, производителей лекарственных препаратов и организаторов здравоохранения.

Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А.

Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. – М.: Медицина, 2001. – 288 с.: ил.

В монографии представлены результаты многолетних исследований, посвященных изучению здоровья беременных, больных сахарным диабетом, плода и новорожденного. Описаны патогенетические механизмы сахарного диабета, формирующиеся плацентарная недостаточность и диабетическая фетопатия. Рассмотрены клинические аспекты течения и ведения беременности, родов, раннего неонатального периода, а также методы предгравидарной подготовки, прогнозирование жизнедеятельности плода и новорожденного, течение сахарного диабета. Представлены новая классификация диабетической фетопатии, тактика врача при различных ее видах, новые сведения о ведении беременности и родов, профилактика дыхательных нарушений у новорожденных.

Для акушеров-гинекологов, эндокринологов, неонатологов.

Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш.

**Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии:** Научно-методическое издание. – СПб: ЭЛБИ СПб, 2001. – 239 с.: ил.

В книге рассматриваются основные принципы и методы функциональной и топической диагностики эндокринных заболеваний. Представлены современные сведения о лабораторных методах, используемых для оценки функции желез внутренней секреции в норме и при патологии. Особое внимание уделено клинической трактовке лабораторных показателей и результатов функциональных тестов. Достаточно подробно рассматриваются вопросы клинической оценки данных рентгенологических, скинтиграфических и других методов визуализации в эндокринологии. Материал включает краткие анатомо-физиологические сведения о строении и функции различных отделов эндокринной системы.

Книга может представлять интерес для врачей различных специальностей: эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики, хирургов, рентгенологов, а также врачей-интернистов.

Сметник В.П., Тумилович Л.Г.

**Неоперативная гинекология:** Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 591 с.: ил.

В руководстве рассматриваются вопросы онкогенеза и функции репродуктивной системы в разные возрастные периоды жизни женщины – начиная с внутриутробной и кончая постменопаузой. Представлена классификация нарушений функции репродуктивной системы. Освещены вопросы этиологии и патогенеза второй генерации заболеваний, передающихся половым путем. Представлены проблемы бесплодия в браке, методы контрацепции. Изложены современные сведения о диагностике и патогенезе нейроэндокринных гинекологических синдромов. Приведены данные о консервативных методах лечения заболеваний гормональнозависимых органов.

Для акушеров-гинекологов, эндокринологов.

**Руководство по климактерию:** Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.П.Сметник. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 685 с.: ил.

В руководстве рассматриваются вопросы онтогенеза и функции репродуктивной системы в определенный возрастной период жизни женщины – период перименопаузы. Описываются физиологические изменения, происходящие во всех функциональных системах организма женщины после угасания функции репродуктивной системы. Освещены принципиально новые технологии, появившиеся в арсенале врача, по диагностике и лечению этих грозных изменений. Разработана перспективная концепция профилактики постменопаузальных нарушений.

Для акушеров-гинекологов, эндокринологов, врачей смежных специальностей, студентов и аспирантов медицинских вузов.

МакДермотт М.

**Секреты эндокринологии.** 2-е изд., испр. и дополн. / Пер. с англ. М. – СПб.: “Издательство БИНОМ” – “Невский диалект”, 2001. – 464 с., ил.

Современные достижения в эндокринологии, пересмотр ряда позиций стимулировали авторский коллектив к выпуску второго издания, значительно переработанного и дополненного. Включены новые главы по гиперпаратиреозу, гиперкальциемии при злокачественных заболеваниях, функциональным тестам определения функции щитовидной железы, назначению и злоупотреблению применением гормона роста и анаболических стероидов. Заново переписана глава по гипертиреозу. С современных позиций расширены и переработаны главы по остеопорозу, гиперкальциемии, нефролитиазу, по ожирению с широким освещением экспериментальных данных и генетических исследований.

Для студентов-медиков, врачей различных специальностей, в первую очередь, эндокринологов и терапевтов, преподавателей и научных работников.