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

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

# Ендокринологія

# ENDOKRYNOLOGIA

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

**2019**

ТОМ 24, № 2
VOLUME 24, No. 2

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency - 4 times a year

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова» УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2019
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2019

# Ендокринологія

2019
Том 24, № 2
*DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2*
Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(медичні та біологічні науки)



**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**
ТРОНЬКО М.Д. [ головний редактор ]
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [ заступники головного редактора з клінічної ендокринології ]
МИКОША О.С. [ заступник головного редактора з експериментальної ендокринології ]
ГИРЯВЕНКО О.Я. [ відповідальний секретар ]
Богданова Т.І., Большова О.В., Гульчій М.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Томас Дж. (Велика Британія), Ямашіта С. (Японія)

**РЕДАКЦІЙНА РАДА:**
Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів), Кирилюк М.Л. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація)



**АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:**
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: giryavenkoelena@gmail.com



Повнотекстову версію журналу представлено на сайті http://www.endokrynologia.com.ua. eISSN 2524-0439
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 14.05.2019 (протокол № 9)



*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у стат тях несуть автори.*
*Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.*
*Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*



Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medkniga.kiev.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 21.06.2019. Наклад 4000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199



© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2019
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2019



# Endokrynologia

2019
Volume 24, No. 2
*DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2*
Founder: State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008
According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.07.2015 № 1021, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical and biological sciences)



**EDITORIAL BOARD:**
TRONKO M.D. [editor-in-chief]
KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology ]
MYKOSHA O.S. [deputy editor of the experimental endocrinology]
GIRYAVENKO O.Ya. [executive secretary]
Bohdanova T.I., Bol'shova O.V., Dagogo-Jack S. (USA), Karachentsev Yu.I., Kovalenko A.Ye., Kovzun O.I., Korpachev V.V., Kravchenko V.I., Luchyts'kyy Ye.V., Man'kovs'kyy B.M., Naumenko V.H., Orlenko V.L., Poltorak V.V., Pushkar'ov V.M., Reznikov A.G., Thomas J. (Great Britain), Yamashita S. (Japan)

**EDITORIAL COUNCIL:**
Botsyurko V.I. (Ivano-Frankivsk ), Vendzylovych YU.M. (Lviv), Vlasenko M.V. (Vinnytsia ), Voynilovych V.O. (Chernihiv), Kyrylyuk M.L. (Kyiv), Melnychenko H.O. (Russian Federation), Sprynchuk N.A. (Kyiv), Tkach S.M. (Kyiv), Hutch M. (USA), Shestakova M.V. (Russian Federation)



**EDITORIAL ADDRESS:**
SI «V.P. Komissarenko, Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +38 (044) 430-36-94, fax: +38 (044) 428-19-96
E-mail: giryavenkoelena@gmail.com



Full text of the journal presented on http://www.endokrynologia.com.ua
eISSN 2524-0439
Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (14 May, 2019, Protocol № 9)



*The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles.*
*The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.*
*No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.*



Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medkniga.kiev.ua
Publishing entity certificate ДК № 3066 dated 20/12/2007
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +38 (066) 753-81-78, +38 (067) 847-85-05
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv , 04124, Ukraine
Tel.: +38 (044) 587-81-07

For printing on 21.06.2019. Circulation 4000 copies.
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199



© State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2019
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2019

Зміст / Table of contents

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

109 Сучасні підходи до призначення радіойод-діагностики та радіойод-терапії хворим, прооперованим із приводу папілярної карциноми щитоподібної залози

*Гуда Б.Б., Гулеватий С.В., Тронько М.Д.*

117 Цитологічні та імуноцитохімічні прогностичні чинники радіойодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози

*Зелінська Г.В.*

125 Вплив рентгенендоваскулярної селективної електрокоагуляційної оклюзії судин надниркових залоз на періопераційні зміни гемодинаміки в пацієнтів, які перенесли лапароскопічну адреналектомію з приводу феохромоцитом та інших адренальних пухлин

*Скумс А.В., Коваленко А.Є., Болгов М.Ю., Гулько О.М., Кондратюк В.А., Симонов О.М., Михайлюк О.С.*

132 Застосування аналога інсуліну деглюдек у базисно-болюсній терапії дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу

*Большова О.В., Самсон О.Я., Музь Н.М., Вишневська О.А., Малиновська Т.М., Лукашук І.В., Спринчук Н.А.*

139 Вплив комбінованого фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін і психоемоційний стан хворих на цукровий діабет із депресивним синдромом

*Ткач С.М.*

146 Повногеномний пошук асоціацій у пацієнтів української популяції з акромегалією

*Олексик О.Т., Щубелка Х.М., Волфсбергер В.В.*

153 Актуальні питання стану та тенденції розвитку дослідницьких робіт за напрямком «Дитяча діабетологія»

*Водолажський М.Л., Сидоренко Т.П., Фоміна Т.В., Кошман Т.В.*

**ORIGINAL PAPERS**

109 Modern approaches for the determination of radioid-diagnostics and radioid-therapy in a patient with promoted of thyroid papillary carcinoma

*Guda B.B., Gulevaty S.V., Tronko M.D.*

117 Cytological and immunocytochemical radio-resistance prognostic factors of papillary thyroid cancer metastases

*Zelinskaya A.V.*

125 Effect of X-ray endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels on perioperative hemodynamic changes in patients, who undergo laparoscopic adrenalectomy due to pheochromocytoma and other adrenal tumors

*Skums A.V., Kovalenko A.Y., Bolgov M.U., Gulko O.M., Kondratyuk V.A., Symonov O.M., Mykhailiuk O.S.*

132 Insulin degludec in the basal-bolus regimen in children and adolescents with type1 diabetes

*Bolshova O.V., Samson O.Ya., Muz N.M., Vyshnevska O.A., Malynovska T.M., Lukashuk I.V., Sprynchuk N.A.*

139 The combined herbal remedy Cedariston effect on carbohydrate metabolism and the psycho-emotional state of diabetic patients with depressive syndrome

*Tkach S.M.*

146 Genome wide search for associations in patients with acromegaly in the Ukrainian population

*Oleksyk O.T., Shchubelka K.M., Wolfsberger W.W.*

153 Urgent issues of the state and trends of the development of research works in pediatric diabetology direction

*Vodolazhsky M.L., Sidorenko T.P., Fomina T.V., Koshman T.V.*

VERTE

Зміст / Table of contents


**ОГЛЯДИ**

159 Молекулярно-генетичні механізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (частина 2)

*Гуда Б.Б., Пушкарьов В.М., Коваленко А.Є., Пушкарьов В.В., Ковзун О.І., Тронько М.Д.*

171 Еректильна дисфункція як предиктор ризику розвитку серцево-судинних захворювань у чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу

*Тронько М.Д, Лучицький Є.В., Лучицький В.Є., Соколова Л.К., Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І., Бельчіна Ю.Б.*

178 Селен и здоровье человека

*Раков О.В., Музь В.А.*

**ЛЕКЦІЇ**

187 Забытые имена и первые операции по поводу зоба в Украине

*Рыбаков С.И.*

**АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

194 Інформаційний лист щодо IX з'їзду ендокринологів України

195 Пам'яті Будрейко Олени Анатоліївни

**REVIEWS**

159 Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (part 2)

*Guda B.B., Pushkarev V.M., Kovalenko A.E., Pushkarev V.V., Kovzun O.I., Tronko M.D.*

171 Erectile dysfunction as a predictor of the risk of developing cardiovascular disease in men with type 2 diabetes mellitus

*Tronko M.D., Luchytsksy Ye.V., Luchytsksy V.Ye., Sokolova L.K., Zubkova G.A., Rybalchenko V.M., Skladanna I.I., Belchina Yu.B.*

178 Celenium and human health

*Rakov O.V., Muz V.A.*

**LECTURE**

187 Forgotten names and first operations in the event of goiter in Ukraine

*Rybakov S.I.*

**ACTUAL INFORMATION**

194 Newsletter on the IX Ukraine Endocrinologists Congress

195 In memory of Budreiko Olena Anatolievna

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.109

# Сучасні підходи до призначення радіойод-діагностики та радіойод-терапії хворим, прооперованим із приводу папілярної карциноми щитоподібної залози

**Б.Б. Гуда, С.В. Гулеватий, М.Д. Тронько**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме. Мета** — обґрунтувати доцільність призначення радіойод-діагностики та радіойод-абляції пацієнтам із папілярними карциномами щитоподібної залози (ЩЗ) із різних груп ризику. **Матеріал і методи.** Аналізували дані когорти хворих із папілярними карциномами ЩЗ, які отримували комбіноване лікування 1995-2014 роками (4 956 осіб), і хворих, яким було проведено радіойод-терапію після екстрафасціальної тиреоїдектомії 2018 року (98 осіб). **Результати.** Частота папілярних карцином ЩЗ з агресивнішими характеристиками (великий розмір, наявність метастазування, інтра- або екстратиреоїдної інвазії, мультифокальності) та більш несприятливим перебігом (вища стадія хвороби та групи ризику, більша кількість курсів радіойод-терапії, несприятливий прогноз за MACIS) серед хворих когорти за 20 років спостереження зменшилася. У 71% хворих із папілярною карциномою ЩЗ категорії pT1-pT2N0M0 за результатами діагностичного сканування накопичення радіофармпрепарату було відсутнім або незначним. **Висновки.** Радикальне видалення ЩЗ із пухлиною є необхідною умовою для проведення хворим із папілярною карциномою ЩЗ дуже низького та низького ризику лише радіойод-діагностики без подальшої процедури радіойод-абляції. Водночас, враховуючи українські реалії, цілком відмовитися від застосування абляції з використанням $^{131}$I в пацієнтів України, які входять до групи з низьким ризиком (що є сучасним трендом у світовій тиреодології), наразі не можна.

**Ключові слова:** папілярна карцинома, радіойод-діагностика, радіойод-абляція.

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

*© Б.Б. Гуда, С.В. Гулеватий, М.Д. Тронько*

VERTE

Сучасні міжнародні рекомендації щодо лікування пацієнтів із диференційованим раком щитоподібної залози (ДРЩЗ) різняться та залишаються предметом постійних дебатів [1-4]. Водночас упродовж останніх років дедалі частіше з'являються думки, що лікування ДРЩЗ у пацієнтів із дуже низьким і низьким ризиком має бути набагато консервативнішим, із менш екстенсивною хірургією (або взагалі без хірургічного втручання), зменшенням використання радіоізотопів і менш інтенсивним спостереженням за хворими [5-8]. Так, за деякими висновками, лише 15-22% пацієнтів із ДРЩЗ потребують радіойодного лікування [9], а за даними реєстру Каліфорнійського онкологічного центру, з 1999 по 2015 рік частота застосування абляції $^{131}$I знизилася на 20% (з 67,4% до 48,6%) [10].

За сучасними протоколами, радіойод-терапію (РЙТ, абляційну та/або ад'ювантну) показано для пацієнтів із ДРЩЗ високого ризику (pT3-pT4, будь-який N1, будь-який M1). У пацієнтів низького ризику (pT1b-pT2N0M0), а також для хворих із мікрокарциномами (карциноми з дуже низьким ризиком) радіойод-абляцію (РЙА) не проводять [1, 4, 11, 12]. У проспективних клінічних дослідженнях позитивні наслідки РЙТ продемонстровано лише в групі пацієнтів із високим ризиком рецидиву ДРЩЗ, тоді як у пацієнтів із дуже низьким ризиком позитивний ефект РЙТ щодо ймовірності виникнення рецидиву, а також щодо показників загального виживання пацієнтів не підтверджено: у таких пацієнтів і без проведення процедури абляції показники безрецидивного виживання наближено до 100% [13, 14].

РЙА пацієнтам із низьким і дуже низьким ризиком показано лише у випадку наявності чинників ризику (мультифокальність, інфільтративний ріст пухлини, агресивні гістологічні варіанти папілярної карциноми, низький ступінь диференціювання, наявність мутацій *BRAF*$^{V600E}$ або одночасно мутацій *BRAF*$^{V600E}$ і *TERT*, десмопластичний фіброз у позапухлинній тканині, зовнішнє опромінення шиї в анамнезі) [15-18]. Натомість у рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (АТА) мультифокальність не є обов'язковим приводом для проведення РЙА [1].

Дискусійним залишається й питання термінів проведення РЙА. Оптимальним проміжком часу між операцією та першим призначенням радіоізотопу вважають 1-2 міс. [4, 13, 19, 20]. Виконання абляції раніше ніж за 21 добу після операції небажано, оскільки за такий термін не завжди можна досягти адекватного підняття рівня ТТГ, що необхідно для активації процесу захоплення радіонукліда тиреоїдними клітинами [13, 21]. Відповідно до рекомендацій, такий рівень ТТГ може бути досягнуто через щонайменше 3 тижні після тиреоїдектомії або за 4-6 тижнів після припинення приймання тироксину [1, 2, 4]. Остаточно не визначеною є також ефективна доза радіофармпрепарату (РФП) для пацієнтів із низьким ризиком рецидивів — від 30 мКі до 100 мКі і навіть 200 мКі [1, 2, 4, 22]. Результати великих міжнаціональних рандомізованих досліджень засвідчили, що застосування меншої дози (30 мКі$^{131}$I) достатньо для отримання високої якості абляції тиреоїдного залишку, але з меншою кількістю гострих побічних ефектів опромінення [3, 23].

В Україні, зважаючи на значне зростання захворюваності на ДРЩЗ після радіаційного опромінення населення внаслідок аварії на ЧАЕС [24] із доведеним чинником радіогенної ініціації тиреоїдного канцерогенезу [25, 26], а також на існування підвищеного ризику виникнення тиреоїдних карцином, що не зменшується з часом, який минув після Чорнобильської катастрофи [27, 28], протокол лікування хворих із різним ризиком передбачає обов'язкове виконання тотальної тиреоїдектомії та обов'язкове (!) проведення пооперaційної РЙА (80-100 мКі $^{131}$I) і, за результатами радіойод-діагностики (РЙД, 5 мКі$^{131}$I), яку проводять пізніше, ад'ювантної РЙТ (100-150 мКі $^{131}$I) [19].

Слід зазначити, що із віддаленням від дати аварії та дорослішанням пацієнтів збільшується відсоток інкапсульованих пухлин, а також кількість мікрокарцином [27, 28]. В Україні щорічно збільшується число випадків менш агресивних карцином, що не завжди потребують лікування радіоактивним йодом. І хоча наявність в анамнезі пацієнта факту радіаційного опромінення (як і дитячий вік пацієнтів) розцінюють як показання для обов'язкової абляції [13, 29], результати тривалого спостереження за хворими з групи підвищеного ризику, яким було проведено органозберігаючі операції з приводу ДРЩЗ, свідчать про дуже невелику серед них кількість рецидивів [30].

Слід зазначити, що в клінічній практиці існують різні підходи до проведення РЙА. Перший

передбачає виконання попереднього діагностичного тесту з наступним призначенням індивідуальної дози РФП. Другий — пацієнтам одразу призначають лікувальну дозу без попередньої діагностики. Перший підхід широко застосовується в Америці та, наприклад, у Північній Африці, другий — в Європі, у тому числі в Україні [2, 19, 31]. Проведення перед абляцією попереднього сканування має низку переваг: можливість оцінки кількості залишкової тканини, виявлення раніше не виявлених метастазів і, отже, вибір адекватної тактики лікування [21, 31]. Для попереднього оцінювання об'єму залишкової тиреоїдної тканини використовують невисоку активність $^{131}$I (3-5 мКі) для уникнення stuning-ефекту [21].

Зважаючи на сучасні тенденції щодо зниження радіаційного навантаження на організм пацієнта під час радіойодного лікування хворих із папілярними карциномами ЩЗ, а також на рекомендації АТА, Європейської тиреоїдної асоціації, Європейської асоціації ядерної медицини, останніми роками в практиці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) розв'язання питання про проведення РЙА ґрунтується на індивідуальному профілі ризику пацієнта. Аналіз отриманих даних та обґрунтування деяких змін до протоколу проведення РЙТ у практиці українських радіологів стало **метою** цієї роботи.

## Матеріал і методи

Проведено ретроспективне дослідження когорти пацієнтів, оперованих із приводу папілярної карциноми ЩЗ в Інституті в період із 1995 по 2014 рік. Загальна кількість пацієнтів у когорті становила 4 956 осіб. Аналізували такі показники для кожного пацієнта: вік на момент операції, дата народження, розміри та характеристика пухлини за TNM (використовували 7-му редакцію), клінічна стадія, група ризику, кількість балів за шкалою MACIS, кількість курсів радіойодного лікування. Вік хворих — від 7 до 85 років. У більшості випадків (4 547 пацієнтів, 91,7%) було виконано тиреоїдектомію, у 1 086 (21,9%) хворих доповнену дисекцією шиї; у 409 пацієнтів проведено органозберігаючі операції.

Для визначення динамічних змін у часі характеристик папілярних карцином ЩЗ (розмір, категорія TNM, інвазійні властивості тощо) та клінічних характеристик захворювання (стадія, група ризику, обсяг операції, кількість курсів РЙТ) пацієнтів розподілили на групи за датою проведення операції (п'ять 5-річних періодів). Аналіз доцільності призначення РЙД і РЙА в пацієнтів із різних груп ризику, яких було проліковано в Інституті 2018 року, проведено в групі з 98 осіб.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію узгодженості розподілів $\chi^2$ Пірсона ($p_{\chi 2}$) і непараметричного критерію Вілкоксона – Манна – Уїтні ($p_u$) із використанням пакета комп'ютерних програм Statistica 12 by StatSoft, Inc. Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

## Результати та обговорення

Від 1995 по 2014 рік змінилася структура поширеності папілярних карцином ЩЗ, які мають різний розмір: відсоток хворих із мікрокарциномами за 20 років спостереження збільшився в 3,5 раза (**табл. 1**) унаслідок поступового зменшення поширеності папілярних карцином ЩЗ розміром понад 20 мм: 51,8% (294/568) — 41,7% (421/1010) — 32,3% (462/1432) — 22,5% (437/1946), $p<0{,}001$ (для груп 1995-1999 рр., 2000-2004 рр., 2005-2009 рр., 2010-2014 рр. відповідно). Подібний характер змін зафіксовано за результатами аналізу поширеності папілярних карцином ЩЗ категорії T: прогресуюче з часом зростання відсотка хворих із пухлинами категорії T1-T2 (табл. 1) відбувалося на тлі зменшення частки хворих із карциномами категорії T3-T4: 39,8% (226/568), 33,1% (338/1010), 20,0% (364/1432) і 22,2% (433/1946).

Із 1994 по 2000 рік збільшилася частота неметастазуючих папілярних карцином ЩЗ (категорія N0 і M0) із подальшою стабілізацією цього показника. Щодо такої характеристики папілярних карцином ЩЗ, як інвазія в капсулу пухлини, зміни поширеності таких карцином не мали чіткої закономірності, а відсоток хворих із папілярними карциномами ЩЗ, які інвазують залозу або мають мультифокальний характер росту, зменшився лише за останній період спостереження. Водночас частка хворих із папілярними карциномами ЩЗ, які інвазують екстратиреоїдні структури, прогресивно зменшувалася починаючи вже з 2000 року (табл. 1). Отже, за 20 років спостереження серед хворих когорти

VERTE

спостерігали загалом зменшення частоти агресивніших папілярних карцином ЩЗ, хоча темпи цих змін за різними характеристиками були різними.

Зниження поширеності агресивніших папілярних карцином ЩЗ знайшло своє відображення в змінах структури клінічних показників хвороби: за період спостереження зросли частка хворих із I стадією хвороби та відсоток пацієнтів із дуже низьким ризиком рецидивів, але зменшилася частка хворих, які входили до груп низького та високого ризику. Зросла також частка хворих, яким було виконано РЙА, що зумовлено дотриманням протоколу проведення радіойодного лікування [19]. Натомість відсоток хворих, яким для одужання потрібно було проведення 3 і більше курсів РЙТ, зменшився за 20 років майже в 5 разів. Цю позитивну динаміку підтверджено і результатами аналізу прогнозу хвороби за системою MACIS (табл. 1).

**Таблиця 1.** Динаміка змін поширеності папілярних карцином щитоподібної залози з різними характеристиками впродовж періоду спостереження, n (%)

| Показник | Період спостереження, роки | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1995-1999 (n=568) 1 | 2000-2004 (n=1010) 2 | 2005-2009 (n=1432) 3 | 2010-2014 (n=1946) 4 |
| Розмір пухлини до 10 мм | 69 (12,1) | 196 (19,4)[1] | 410 (28,6)[1,2] | 843 (43,3)[1,2,3] |
| Категорія T1-T2 | 342 (60,2) | 675 (66,8)[1] | 1068 (74,6)[1,2] | 1513 (77,8)[1,2,3] |
| Категорія N0 | 326 (57,4) | 683 (67,6)[1] | 976 (68,2)[1] | 1244 (63,9)[1,2] |
| Категорія M0 | 530 (93,3) | 983 (97,3)[1] | 1408 (98,3)[1] | 1918 (98,6)[1] |
| Капсульна інвазія | 477 (84,0) | 932 (92,3)[1] | 1263 (88,2)[1,2] | 1646 (84,6)[2,3] |
| Інтратиреоїдна інвазія | 346 (60,9) | 652 (64,6) | 862 (60,2)[2] | 1061 (54,5)[1,2,3] |
| Екстратиреоїдна інвазія | 190 (33,5) | 272 (26,9)[1] | 294 (20,5)[1,2] | 357 (18,3)[1,2] |
| Мультифокальність | 128 (22,5) | 202 (20,0) | 252 (17,6)[1] | 339 (17,4)[1] |
| Стадія хвороби I | 424 (74,6) | 767 (75,9) | 1117 (78,0) | 1561 (80,2)[1,2,3] |
| Група дуже низького ризику | 68 (12,0) | 171 (16,9)[1] | 300 (20,9)[1,2] | 557 (28,6)[1,2,3] |
| Група низького ризику | 186 (32,7) | 377 (37,3) | 538 (37,6)[1] | 541 (27,8)[1,2,3] |
| Група високого ризику | 314 (55,3) | 462 (45,7)[1] | 594 (41,5)[1,2] | 848 (43,6)[1] |
| РЙА | 360 (63,4) | 807 (79,9)[1] | 1148 (80,2)[1] | 1623 (83,4)[1,2,3] |
| 1 курс РЙТ | 40 (7,0) | 57 (5,6) | 114 (8,0)[2] | 113 (5,8)[3] |
| 2 курси РЙТ | 40 (7,0) | 57 (5,6) | 114 (8,0)[2] | 113 (5,8)[3] |
| 3 і більше курсів РЙТ | 62 (10,9) | 58 (5,8) | 70 (4,9) | 44 (2,3)[1,2,3] |
| MACIS: до 5,99 бала | 459 (80,8) | 870 (86,1) | 1271 (88,8)[1,2] | 1787 (91,8)[1,2] |
| 6-6,99 бала | 44 (7,7) | 78 (7,4) | 97 (6,8) | 97 (5,0)[1,2,3] |
| 7-7,99 бала | 30 (5,3) | 35 (3,5) | 35 (2,4)[1] | 35 (1,8)[1,2] |
| понад 8 балів | 35 (6,2) | 27 (2,7)[1] | 29 (2,0)[1] | 27 (1,4)[1,2] |

*Примітка:* [1,2,3] *— вірогідна різниця з даними відповідної групи* ($p_{\chi^2}$*<0,001).*

З огляду на вищенаведене останніми роками нами постійно вивчається та коригується протокол підготовки та проведення РЙД, РЙА та РЙТ. Основні особливості запропонованих змін до протоколу полягають у таких положеннях:

- Потрібно намагатися під час хірургічного лікування високодиференційованого раку ЩЗ досягати найповнішого видалення тканини залози з пухлиною та регіонарних метастазів, що дає змогу швидше досягти стійкого стану гіпотиреозу, необхідного для застосування радіойодного лікування, зменшити в майбутньому радіологічне навантаження на організм пацієнтів і прискорити процес їх реабілітації.
- За виконання зазначеної вище умови, за відсутності тиреоїдного залишку, час підготовки пацієнтів до РЙТ має не перевищувати 3 тижні. Незначний термін пооперaційного гіпотиреозу суттєво не впливає та не погіршує самопочуття й загальний стан пацієнтів, а також перебіг супутніх захворювань (за їх наявності). Коротший термін вимушеного гіпотиреозу прискорює процес реабілітації пацієнтів після радіойодного сканування та дозволяє швидше досягти повноцінного евтиреоїдного стану (за рекомендаціями АТА, термін підготовки становить 3-4 тижні, ЕТА — 4-5 тижнів).
- Пооперaційну візуалізацію з діагностичною дозою РФП показано пацієнтам із непоширеними формами високодиференційованого раку ЩЗ (категорія pT1-pT2) без видимих (за результатами УЗД, операційними даними, результатами патогістологічної експертизи) метастатичних уражень (за протоколом АТА, пооперaційне діагностичне сканування з радіоактивним йодом проводять лише у випадку невизначеності попереднього обсягу операції та стану захворювання). В інших випадках ми рекомендуємо застосовувати лі-

кувальну дозу РФП (фахівці АТА лікувальні дози не рекомендують навіть для інтратиреоїдної пухлини розміром до 4 см або за наявності мікрометастазів папілярного раку в центральній групі лімфатичних вузлів).

- У випадках незначного накопичення РФП або цілковитої його відсутності за результатами проведення діагностичної процедури в ділянці шиї, «нульового» рівня онкомаркерів, відсутності патологічних змін у ділянці ЩЗ за даними пооперацiйного УЗД подальші радіологічні дослідження або РЙТ у пацієнтів із дуже низьким ризиком рецидивів проводити недоцільно.
- У разі підвищення рівнів тиреоглобуліну або антитіл до нього, наявності значної залишкової тканини залози, отримання даних про наявність метастазів або підозру на них потрібно проводити РЙА або/та РЙТ (за чинним протоколом).

Для оцінки доречності протоколу, що пропонується, ретроспективно проаналізовано результати обстеження пацієнтів із папілярними карциномами ЩЗ, яким після операції в рекомендовані терміни проведено РЙД або РЙА (**табл. 2**).

За результатами РЙД у 71% пацієнтів із папілярними карциномами ЩЗ категорії pT1-T2N0M0 або не виявлено накопичення РФП (**рисунок**), або воно було незначним (табл. 2). В інших пацієнтів для досягнення виліковування потрібно було проведення РЙА із застосуванням лікувальної дози РФП. За даними метааналізу, навіть для мікрокарцином частота віддалених метастазів становить 0,4% випадків, імовірність місцевого рецидиву — 2,5%, а поширеність мікрометастазів у реґіонарних лімфовузлах — 12-57% [17, 32, 33]. Слід також зазначити, що ефективність курсу РЙТ збільшується після проведення першого низькодозового курсу РЙД [22, 34].

**Рис.** Сканограма хворого, якому проведено РЙД (140 мБк) із «нульовим» накопиченням РФП.

Результати визначення вмісту онкомаркерів у крові свідчать, що в пацієнтів із папілярними карциномами ЩЗ категорії pT1-pT2N0M0 рівні тиреоглобуліну та антитіл до нього цілком відповідають факту відсутності накопичення РФП за даними сканування (табл. 2). У 2 пацієнтів із неметастазуючими папілярними карциномами ЩЗ категорії pT3 попри відсутність збільшення рівня онкомаркерів зафіксовано значне накопичення РФП у ділянці ложа ЩЗ. Більше ніж у половини хворих із метастазуючими папілярними карциномами ЩЗ (N1a-N1ab) сканування виявило накопичення РФП і підвищення рівня онкомаркерів у крові.

Отже, цілком відмовитися від застосування абляції з використанням $^{131}$I у пацієнтів України, які входять до груп дуже низького та низького ризику, як це рекомендують дослідники,

**Таблиця 2.** Результати діагностичної або абляційної радіойодтерапії у хворих із папілярною карциномою щитоподібної залози, пролікованих за протоколом, що пропонується, n (%)

| Категорія карциноми | n | ТТГ, мг/мл | Антитіла до ТТГ, мг/л | Відсутнє або незначне накопичення РФП | Наявність залишкової тканини | Отримували | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | лише діагностичну дозу РФП | терапевтичну дозу РФП |
| T1-T2N0M0 | 55 | 0,87±0,23 | 20,6±2,0 | 39 (70,1) | 16 (29,6) | 39 (70,1) | 16 (29,1) |
| T1-T2N1a-N1abM0 | 23 | 6,49±3,57* | 23,5±5,0 | 11 (47,8) | 12 (52,2) | 11 (47,8) | 12(52,2) |
| T3N0M0 | 5 | 0,52±0,19 | 20,0±0,0 | 3 (60,0) | 2 (40,0) | 0 (0,0) | 5 (100) |
| T3-T4N1a-N1abM0 | 15 | 7,38±3,85 | 71,0±23,0* | 5 (33,3%) | 10 (66,7%) | 0 (0,0) | 15 (100) |

*Примітка: * — вірогідна різниця з даними відповідної групи неметастазуючих карцином ($p_u$<0,05).*

VERTE

спираючись на результати власних сучасних досліджень [5-7], наразі ще не можна. Проте за виконання «чистої» тиреоїдектомії, що є важливою умовою [35], і дотримання вказаного вище протоколу, в понад двох третин хворих із неметастазуючими папілярними карциномами ЩЗ категорії рТ1-рТ2 досить проведення лише РЙД, що цілком збігається з висновками інших авторів [9].

Отримані дані дозволять розробити та впровадити в практику персоніфіковану карту ведення пацієнтів із ДРЩЗ у перед- і поопераційний періоди. У кожному конкретному випадку потрібно визначати індивідуальний обсяг медичного та економічного навантаження. Це збігається з думкою інших дослідників: рекомендація щодо проведення РЙТ у пацієнтів із мікрокарциномою має ґрунтуватися на індивідуальному профілі ризику [36].

## Висновки

Радикальне видалення щитоподібної залози з пухлиною є необхідною умовою для проведення хворим із папілярною карциномою низького ризику лише радіойод-діагностики без подальшої процедури радіойод-абляції. Водночас, зважаючи на українські реалії, цілком відмовитися від застосування абляції з використанням $^{131}$I у пацієнтів України, які входять до групи з низьким ризиком (що є сучасним трендом у світовій тиреодології) наразі ще не можна.

## Список використаної літератури

1. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid [Internet]. Mary Ann Liebert Inc; 2016; 26(1): 1-133.
2. Mahlangu N, Nyathi M. Protocol for differentiated thyroid cancer management at Dr George Mukhari Academic Hospital. AMJ. 2017; 10(9): 759-64.
3. Haymart M, Esfandiari H, Stang M, Sosa J. Controversies in the management of low-risk differentiated thyroid cancer. Endocrine Reviews. 2017;38(4): 351-78.
4. Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, Adamczewski Z, Anielski R, et al. Guidelines of Polish National Societies diagnostics and treatment of thyroid carcinoma 2018 Update. Endokrynologia Polska. 2018; 69 (1): 34-74.
5. Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S. Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. F1000 Research. 2018; 7 (F1000 Faculty Rev): 86.
6. Sawka A, Ghai S, Tomlinson G, Rotstein L, Gilbert R, Gullane P, et al. A protocol for a Canadian prospective observational study of decision-making on active surveillance or surgery for low-risk papillary thyroid cancer. BMJ Open.2018; 8: e020298.
7. Asimakopoulos P, Nixon I. Surgical management of primary thyroid tumours. EJSO. 2018;44 (3): 321-6.
8. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, Oda H, Yamamoto M, Sasai H, et al. Trends in the implementation of active surveillance for low-risk papillary thyroid microcarcinomas at Kuma Hospital: Gradual increase and heterogeneity in the acceptance of this new management option. Thyroid. 2018; 28 (4):7.
9. Christakis I, Dimas S, Kafetzis I, Roukounakis N. Risk stratification of 282 differentiated thyroid cancers found incidentally in 1369 total thyroidectomies according to the 2015 ATA guidelines; implications for management and treatment. Ann R Coll Surg Engl. 2018; 100(5):357-65.
10. Wu D, Guan H. Letter to the Editor: «Decreasing use of radioactive iodine for low-risk thyroid cancer in California, 1999 to 2015». J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103 (5): 2071-2.
11. Kuo S, Chao T, Chang H, Hsueh C, Yang C, Lin J. Prognostic evaluation of patients with multicentric papillary thyroid microcarcinoma. J Form Med Assoc. 2011;110 (8): 511-7.
12. Kusakabe K, Yokoyama K, Ito K, Shibuya H, Kinuya S, Ito M, et al. Thyroid remnantablation using 1,110 MBq of I-131 after total thyroidectomy: regulatory considerations on release of patients after unsealed radioiodine therapy. Ann Nucl Med. 2012;26 (4): 370-8.
13. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 2006;154 (6): 787-803.
14. Yu X, Lloyd R, Chen H. Current treatment of papillary thyroid microcarcinoma. Adv Surg. 2012; 46: 191-203.
15. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: A systematic review and meta-analysis of 21,329 person-years of follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 2834-43.
16. Armin M, Edge S, Greene F, Byrd D, Brookland R, Washington M, et al. AJCC Cancer staging manual, 8th ed.; Springer: New York, NY, USA. 2017; 1-19.
17. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans R, Gerrard B, et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol. 2014; 81: 1-122.
18. Liu R, Bishop J, Zhu G, Zhang T, Ladenson P, Xing M. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality. JAMAOncol. 2017; 3 (2): 202-8.
19. Гулеватый СВ, Воскобойник ЛГ, Тронько НД. Применение радиойод терапии при дифференцированном раке щитовидной железы: международные стандарты и дискуссионные вопросы. Журнал НАМН України. 2013; 19 (3):339-54. (Gulevatiy SV, Voskoboynyk LG, Tronko ND. Application of radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: international standards and debatable questions. Zhurnal NAMN Ukrayiny. 2013; 19 (3): 339-54).
20. Campennì A, Giovanella L, Pignata S, Vento A, Alibrandi A, Sturiale L, et al. Undetectable or low (<1 ng/ml) postsurgical thyroglobulin values do not rule out metastases in early stage differentiated thyroid cancer patients. Oncotarget. 2018; 9 (25): 17491-500.
21. Reiners Ch. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. Best Pract Res. 2008;22 (6): 989-1007.
22. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwińska M, Puch Z, Paliczka-Cieslik E, Roskosz J, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. Thyroid Res. 2010; 3(1): 9.
23. Andresen N, Buatti J, Tewfik H, Pagedar N, Anderson C, Watkins J. Radioiodine ablation following thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: Literature review of utility, dose, and toxicity. Eur Thyroid J. 2017; 6:187-96.
24. Bogdanova T, Zurnadzhy L, LiVolshi V, Williams D, Ito M, Nakashima M, et al. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas G, Likhtarov I, Yamashita S, editors. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. Nagasaki, Japan: mIN–TEX. 2014:65-108.
25. Nikiforov Y. Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer. Cancer. 2010;116 (7): 1646-55.
26. Schonfeld S, Lee C, Berrington-De Gonzales A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. Clin Oncol. 2011; 23: 244-50.

27. LiVolsi V, Abrosimov AA, Bogdanova TI, Fadda G, Hunt J, Ito M, et al. The Chernobyl thyroid cancer experience: pathology. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011;23 (4): 261-7.
28. Тронько МД, Богданова ТІ. Рак щитоподібної залози у дітей та підлітків України після аварії на Чорнобильській АЕС (епідеміологія, клінічні, патоморфологічні та молекулярно-генетичні аспекти). Журн НАМН України. 2011;17 (2): 139-43. (Tron'ko M, Bogdanova T. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident (epidemiology, clinical, pathologic and molecular genetic aspects). Zhurnal NAMN Ukrayiny. 2011; 17 (2): 139-43).
29. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs L, et al. AACE/AME/ETA American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for thediagnosis and management of thyroid nodules. J Endocrinol Invest. 2010;33(5) (Suppl): 1-50.
30. Болгов МЮ. Віддалені результати органозберігаючих операцій при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози. Ендокринологія. 2009;14 (1): 21-6. (Bolgov MYu. Long-term results of organ-saving operations in highly differentiated carcinomas of the thyroid gland. Endokrynolohiya. 2009; 14 (1): 21-6).
31. Рыбаков СИ. Рак щитовидной железы: клинические лекции. Полтава: ООО «АСМИ», 2012; 572 с. (Rybakov SI. Thyroid cancer: clinical lectures. Poltava: OOO «ASMI». 2012; 572 p.).
32. Gallicchio R, Giacomobono S, Capacchione D, Nardelli A, Barbato F, Nappi A, et al. Should patients with remnants from thyroid microcarcinoma really not be treated with iodine-131 ablation? Endocrine. 2013; 44: 426-33.
33. Avram A, Fig L, Frey K, Gross M, Wong K. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: What is the impact on staging? J. Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 1163-71.
34. Fallahi B, Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani K, Saghari M, Eftekhari M. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: A large randomized clinical trial. Nucl Med Commun. 2012; 33: 275-82.
35. Kim H, Kim T, Choe J, Kim J, Kim J, Kim Y, et al. Surgeon volume and prognosis of patients with advanced papillary thyroid cancer and lateral nodal metastasis. Br J Surg. 2018; 105 (3): 270-8.
36. Dietlein M, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Verburg F, Luster M. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. Version 4. Nuklearmedizin. 2016; 55: 77-89.


*(Надійшла до редакції 17.05.2019 р.)*

## Современные подходы к назначению радиойод-диагностики и радиойод-терапии больным, прооперированным по поводу папиллярной карциномы щитовидной железы

**Б.Б. Гуда, С.В. Гулеватый, Н.Д. Тронько**
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме. Цель** — обосновать целесообразность назначения радиойод-диагностики и радиойод-терапии пациентам с папиллярными карциномами щитовидной железы (ЩЖ) из разных групп риска. **Материал и методы.** Анализировали данные когорты больных с папиллярными карциномами ЩЖ, которые получали комбинированное лечение в 1995-2014 годах (4956 лиц). **Результаты.** Частота папиллярных карцином ЩЖ с более агрессивными характеристиками (большой размер, наличие метастазирования, интра- или экстратиреоидной инвазии, мульфокальности) и более неблагоприятным течением (более високачя стадия болезни или группа риска, большее количество курсов радиойод-терапии, неблагоприятный прогноз по MACIS) среди больных когорты за 20 лет наблюдения уменьшилась. У 71% больных с папиллярной карциномой ЩЖ категории pT1-pT2N0M0 по результатам диагностического сканирования накопление радиофармпрепарата отсутствовало или было незначительным. **Выводы.** Радикальное удаление ЩЖ с опухолью является необходимым условием для проведения больным с папиллярной карциномой ЩЖ очень низкого и низкого риска только радиойод-диагностики без дальнейшей процедуры радиойод-абляции. В то же время, учитывая украинские реалии, полностью отказаться от применения абляции с использованием $^{131}$I у пациентов Украины, которые входят в группу низкого риска (что является современным трендом в мировой тиреоидологии), пока нельзя.

**Ключевые слова:** папиллярная карцинома, радиойод-диагностика, радиойод-абляция.

## Modern approaches for the determination of radioid-diagnostics and radioid-therapy in a patient with promoted of thyroid papillary carcinoma

**B.B. Guda, S.V. Gulevaty, M.D. Tronko**
State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Abstract.** The **purpose** is to analyze the dynamics of the prevalence among patients with papillary carcinoma with different characteristics and clinical parameters of the disease, as well as to substantiate the expediency of assigning radioiodine diagnosis and radioiodine ablation in patients from different risk groups. **Material and methods.** Cohort of patients with papillary carcinomas, operated in 1995-2014 (4956 people) and patients who received radioiodine therapy in 2018 (98 people). **Results.** The frequency of papillary carcinoma with more aggressive characteristics (large size, presence of metastasis, intra-or extrathyroid invasion, multifocal) and more unfavorable course of disease (higher stage of disease and risk group, more number of courses of radioiodine therapy, poor prognosis for MACIS) among patients with cohort for 20 years of observation decreased. It was shown that in 71% of patients with papillary carcinoma of category pT1-pT2N0M0 in diagnostic scan there is no (or insignificant) accumulation of radiopharm drug. **Conclusions.** Radical removal of the thyroid gland with a tumor is a prerequisite for conducting patients with papillary carcinoma of very low and low risk only radioiodine diagnostics without further radioiodine ablation procedure. At the same time, taking into account Ukrainian realities, it is still not possible to completely refuse the use of ablation using $^{131}$I in patients in Ukraine who are part of the low-risk group, which is a modern trend in the world of thyroidology.

**Keywords:** papillary carcinoma, radioiodine diagnostics, radioiodine ablation.

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект

# ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2019

## Щорічний цикл регіональних заходів

**НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:**
**Українська Асоціація клінічних ендокринологів**
**ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)**
**Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика**

**ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:**
**«LAV CONSULT»**

**ФОРМАТ:**
**інтерактивні лекції, розгляд клінічних випадків, майстер-класи**

**ФАХ УЧАСНИКІВ:**
**ендокринологи, сімейні лікарі, неврологи, хірурги**

**ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2019:**
- **лютий м.Кам'янець-Подільський**
- **квітень м.Ужгород**
- **червень м.Чернівці**
- **вересень м.Львів**
- **листопад м.Одеса**

EndoSchool

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.117

# Цитологічні та імуноцитохімічні прогностичні чинники радіойодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози

**Г.В. Зелінська**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме. Мета** — виявлення кореляції цитологічних ознак кістозної дегенерації в пунктатах метастазів, виявлених у пооперaційний період, та їх здатності до накопичення радіойоду. **Матеріал і методи.** Порівнювали частоту виявлення цих ознак у пунктатах радіойодрезистентних (РЙРМ), радіойодчутливих метастазів (РЙЧМ) і загальній групі метастазів тиреоїдних папілярних карцином та зіставляли отримані дані з частотою виявлення ознак кістозної дегенерації в гістологічних препаратах РЙРМ і загальної популяції метастазів папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ). Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження з використанням моноклональних антитіл проти тиреоїдної пероксидази, цитокератину № 17 проводили на матеріалі пункційних біопсій 42 метастазів ПРЩЗ, виявлених перед тиреоїдектомією та радіойодтерапією, та 50 метастазів, виявлених після тиреоїдектомії та радіойодтерапії (35 — РЙРМ, 15 — РЙЧМ). Проаналізовано висновки патогістологічного дослідження 42 метастазів ПРЩЗ, виявлених перед тиреоїдектомією та радіойодтерапією, та 35 РЙРМ. Статистичне опрацювання даних виконували за методами Колмогорова – Смирнова, Манна – Уїтні та кореляційного аналізу. Розрахунки виконано в пакеті Statistica 11.0. **Результати.** За допомогою кореляційного аналізу виявлено значущий зв'язок між радіойодрезистентністю та наявністю кістозної дегенерації (Фі-коефіцієнт кореляції –0,5, тетрахоричний коефіцієнт кореляції –0,7). Отримані дані, а також той факт, що ознаки кістозної дегенерації легко визначаються на матеріалі ТАПБ, дозволяють запропонувати визначення цитологічних ознак кістозної дегенерації в пунктатах метастазів ПРЩЗ, виявлених у пооперaційний період, для прогнозування їх радіойодрезистентності та, відповідно, визначення тактики їх лікування (радіойодтерапія або хірургічне лікування). Кореляційний аналіз наявності ознак кістозної дегенерації, експресії цитокератину № 17 і тиреоїдної пероксидази в групі РЙРМ ПРЩЗ показав, що вони є незалежними чинниками прогнозу нечутливості до раді-

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

*© Г.В. Зелінська*

VERTE

ойодтерапії. **Висновки.** Уперше показано, що радіойодрезистентність метастазів ПРЩЗ корелює з наявністю цитологічних ознак кістозної дегенерації в метастазах, виявлених у пооперацiйний період, що може використовуватись як новий метод цитологічного прогнозування радіойодрезистентності та ефективності радіойодтерапії. Наявність кістозної дегенерації та експресії цитокератину № 17 і тиреоїдної пероксидази в метастазах, виявлених у пооперацiйний період, є незалежними цитологічними прогностичними чинниками радіойодрезистентності ПРЩЗ.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, папілярна карцинома, тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія, кістозна дегенерація, радіойодрезистентні метастази, тиреоїдна пероксидаза, цитокератин № 17.

Попри сприятливий прогноз папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) у більшості випадків характерним для нього є лімфогенне метастазування в регіональні лімфовузли, яке трапляється в середньому в 30-50% хворих. За даними різних авторів, ця цифра коливається від 39% до 90% [1, 2]. У пооперацiйний період навіть після проведення тиреоїдектомії та наступної радіойодтерапії у хворих на ПРЩЗ можуть з'являтися як радіойодрефрактерні метастази, для яких радіойодтерапія є неефективною (7-20% випадків), так і метастази, які накопичують радіойод і можуть бути успішно виліковними за його допомогою [3, 4]. Можливість прогнозування ефективності радіойодтерапії метастазів ПРЩЗ може допомогти клініцистам визначити оптимальну тактику їх лікування (радіойодтерапія або хірургічне лікування). Вирішення питання раннього передбачення здатності метастазів тиреоїдних папілярних карцином до накопичення радіойоду може ґрунтуватись на визначенні цитологічних особливостей тиреоцитів у пунктатах метастазів. Відсутність наукових даних про такі особливості спонукало до проведення відповідних досліджень.

Метастази ПРЩЗ у лімфатичних вузлах можуть мати солідну або кістозну будову. За даними різних авторів, у 21-50% випадків метастази ПРЩЗ у лімфатичних вузлах мають ознаки кістозної дегенерації (КД) [5-8]. Кістозні ділянки можуть займати від 25% до 50% усього лімфатичного вузла у вигляді дрібних кістозних порожнин, множинних або поодиноких, або в 6% випадків цілком заповнюють лімфатичний вузол, який тоді стає кістозним утворенням [5, 9]. Кістозні зміни тиреоїдних новоутворень є результатом деструктивних процесів, таких як геморагії, що виникають усередині існуючих фолікулярних порожнин [9]. Оскільки кістозна рідина займає певну частину об'єму метастазу, можна припустити, що зв'язування радіоактивного йоду, а отже, й ефективність лікування буде зменшено. У літературі є дані лише про відсутність зв'язку між наявністю кістозних змін у первинній папілярній карциномі і тривалістю життя пацієнтів [10]. Даних досліджень кореляції наявності КД у метастатичних лімфатичних вузлах у хворих на ПРЩЗ та їх йоднакопичувальної здатності не знайдено взагалі.

**Метою** даної роботи був пошук кореляції цитологічних ознак КД у пунктатах метастазів, виявлених у післяопераційний період у хворих на ПРЩЗ, та їх здатності до накопичення радіойоду шляхом порівняння частоти виявлення ознаки КД у пунктатах радіойодрезистентних (РЙРМ), радіойодчутливих метастазів (РЙЧМ) і загальній групі метастазів ПРЩЗ та зіставлення отриманих даних із частотою виявлення ознаки КД у гістологічних препаратах РЙРМ і в загальній популяції метастазів ПРЩЗ.

## Матеріал і методи

Дослідження проведено на матеріалі тонкоголкових аспіраційних пункційних біопсій 42 метастазів ПРЩЗ, виявлених перед проведенням тиреоїдектомії та радіойодтерапії, та 50 метастазів, виявлених після тиреоїдектомії та радіойодтерапії (35 –РЙРМ, 15 — РЙЧМ). Проведено аналіз патогістологічних досліджень препаратів 42 метастазів ПРЩЗ, виявлених перед тиреоїдектомією та радіойодтерапією, та 35 РЙРМ. Гістологічне дослідження виконано в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Цитологічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених за методом Романовського. Імуноцитохімічні дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом із використанням моноклональних антитіл миші до цитокератину № 17 (клон Е3) і тиреоїдної пероксидази (клон ТРО-47, DakoCytomation, Данія). У другому шарі використовували антитіла проти гамма-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрону (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин добарвлювали розчином гематоксиліну. Статистичне опрацювання даних виконували методами Колмогорова – Смирнова, Манна – Уїтні та кореляційного аналізу. Розрахунки виконано в пакеті Statistica 11.0.

## Результати та обговорення

Результати проведених порівняльних цитологічних досліджень пунктатів метастазів ПРЩЗ, виявлених у пооперaційний період (після тиреоїдектомії та радіойодтерапії), продемонстрували, що «тлом» пунктатів метастазів, які накопичували радіойод, є лімфоїдні елементи різного ступеня зрілості (зрілі лімфоцити, лімфобласти, пролімфоцити, плазматичні клітини, еозинофіли, базофіли), тобто цитологічна картина відповідає реактивній гіперплазії лімфатичного вузла. Водночас у 80% РЙРМ клітини метастазу було розташовано в кістозній рідині, тобто спостерігались ознаки кістозної дегенерації (наявність кістозної рідини з гемосидерофагами). На відміну від РЙРМ, у загальній популяції метастазів, виявлених перед тиреоїдектомією та радіойодтерапією, ознаки КД спостерігали лише у 23% випадків.

За нашими результатами та даними літератури, цитологічною ознакою кістозної дегенерації новоутворень є наявність кістозної рідини та великої кількості макрофагів і гемосидерофагів [11, 12] (**рис.**). Ознаки кістозної дегенерації добре реєструються як на цитологічних препаратах, так і під час патогістологічного дослідження новоутворень ЩЗ. Тому ми порівняли за частотою виявлення кістозної дегенерації в гістологічних препаратах дві групи метастазів ПРЩЗ — групу РЙРМ, що з'явилися після тиреоїдектомії та курсу радіойодотерапії, із загальною групою метастазів ПРЩЗ, виявлених перед проведенням тиреоїдектомії та радіойодотерапії.

За допомогою кореляційного аналізу встановлено значущий зв'язок між радіойодрезистентністю та наявністю кістозної дегенерації (Фі-коефіцієнт кореляції –0,5, тетрахоричний коефіцієнт кореляції –0,7). Можна дати таке пояснення цьому феномену. Ферменти та антигени, які беруть участь в акумуляції клітинами йоду (йодпероксидаза, NaI-симпортер) присутні в мембранах тиреоцитів [13], а не в кістозній рідині. Крім того, та частка маси лімфовузла, яку безпосередньо задіяно у зв'язуванні ізотопу радіойоду в кістозно дегенеруючих вузлах, буде меншою, ніж у метастазах однорідної будови. Саме тому кістозно дегенеруючі метастази, найімовірніше, будуть проявляти радіойодрезистентність.

Отримані статистичні дані, а також той факт, що ознаки кістозної дегенерації легко визначаються на матеріалі ТАПБ, дозволяють запропонувати визначення цитологічних ознак кістозної дегенерації в пунктатах метастазів ПРЩЗ, виявлених у пооперaційний період, для прогнозування їх радіойодрезистентності та, відповідно, визначення тактики їх лікування (радіойодтерапія або хірургічне лікування). Спосіб використання виявлення цитологічної ознаки кістозної дегенерації в пунктатах виявлених після операції метастазів ПРЩЗ для прогнозу радіойодрезистентності та ефективності радіойодтерапії може бути запропонованим для практичного використання.

Як видно з таблиці, частота визначення кістозної дегенерації в цитологічних препаратах дещо перевищує таку в гістологічних. Це можна пояснити тим, що за допомогою ТАПБ

**Таблиця.** Ілюстрація частоти ознаки кістозної дегенерації в загальній популяції метастазів папілярних карцином щитоподібної залози і в групах радіойодрефрактерних і радіойодчутливих метастазів

| Метастази (n) | | Наявність цитологічної ознаки (n) | Наявність гістологічної ознаки (n) | % метастазів із цитологічною ознакою | % метастазів із гістологічною ознакою |
|---|---|---|---|---|---|
| Загальна популяція | 42 | 10 | 10 | 23 | 23 |
| Радіойодрефрактерні | 35 | 28 | 25 | 80 | 72 |
| Радіойодчутливі | 15 | 0 | - | 0 | - |

VERTE

новоутворень ЩЗ цитологічні ознаки КД (наявність кістозної рідини з гемосидерофагами) можуть бути отриманими з відносно невеликих кіст на початку процесу.

У наших попередніх дослідженнях показано, що експресія цитокератину № 17 (ЦК-17) у клітинах ПРЩЗ і тиреоїдної пероксидази в тиреоцитах метастазів, виявлених у пооперaційний період, є імуноцитохімічними передопераційними прогностичними чинниками радіойодрезистентності [14]. З огляду на це бажано було визначити, чи є експресія ЦК-17 і тиреоїдної пероксидази та наявність кістозної дегенерації незалежними чинниками прогнозу радіойодрезистентності. Із цією метою визначали експресію ЦК-17 у групах метастазів, аналогічних тим, в яких досліджували наявність кістозної дегенерації. Різниця між РЙРМ і загальною групою метастазів ПРЩЗ за відносним вмістом клітин, що експресують ЦК-17, виявилась вірогідною: p=0,000032 за критерієм Манна – Уїтні та p<0,001 за критерієм Колмогорова – Смирнова). Ці дослідження підтвердили наші попередні висновки про існування зв'язку між експресією ЦК-17 і радіойодрезистентністю.

Кореляційний аналіз наявності ознак кістозної дегенерації та експресії ЦК-17 у групі РЙРМ показав, що вони є незалежними чинниками прогнозу нечутливості до радіойодтерапії. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, який дорівнював –0,03, свідчить про відсутність кореляційного взаємозв'язку між цими чинниками (p=0,9).

Кореляційний аналіз наявності цитологічної ознаки кістозної дегенерації та експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах РЙРМ також засвідчив відсутність кореляційного взаємозв'язку між цими чинниками (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена –0,061967). Тобто, наявність кістозної дегенерації та експресія тиреоїдної пероксидази в метастазах, виявлених у пооперaційний період, також є незалежними цитологічними прогностичними чинниками їх радіойодрезистентності.

Застосування трьох незалежних цитологічних прогностичних чинників може, з одного боку, значно підвищити точність прогнозування радіойодрезистентності, а з іншого — дозволяє визначити її в тих випадках, коли один із чинників не виявляється в досліджуваних метастазах.

## Висновки

1. Уперше показано, що радіойодрезистентність метастазів папілярного раку щитоподібної залози корелює з наявністю цитологічних ознак кістозної дегенерації в метастазах, виявлених у пооперaційний період, що може використовуватись як новий метод цитологічного прогнозування радіойодрезистентності та ефективності радіойодтерапії.
2. Наявність кістозної дегенерації та експресії цитокератину № 17 і тиреоїдної пероксидази в метастазах, виявлених у пооперaційний період, є незалежними цитологічними прогностичними чинниками радіойодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. Оскільки ці чинники проявляються незалежно, доцільно їх сумісне використання для точнішого визначення радіойодрезистентності метастазів.

## Список використаної літератури

1. Kim SM, Chun KW, Chang HJ, Kimetal BW, Lee YS, Chang HS, Park CS. Solitary lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma. World J Surg Oncol. 2014; 12:109.
2. Vayisoglu Yu, Ozcan C. Involvement of level IIb lymph node metastasis and dissection in thyroid cancer. Gland Surgery. 2013;2(4):180-5.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.
4. Busaidy N, Cabanillas M. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. J Thyroid Res. 2012; 2012: 618985. http://dx.doi.org/10.1155/2012/618985
5. Wunderbaldinger P, Harisinghani MG, Hahn PF, Daniels GH, Turetschek K, Simeone J, et al. Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. Am J Roentgenol. 2002;178(3):693-7.
6. Ahuja A, Ng C, King W, Metreweli C. Solitary cystic nodal metastasis from occult papillary carcinoma of the thyroid mimicking a branchial cyst: a potential pitfall. Clin Radiol. 1998; 53(1):61-3.
7. Ahuja AT, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C. Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. Clin Radiol. 1995; 50(4):229-31.
8. Ucan B, Kizilgul M, Ozbek M, Caliskan M, Saylam G, et al. Occult multifocal thyroid papillary carcinoma with cystic lymph nodes metastases. Endocrinol Metab Syndr. 2017;6(5):276.
9. Tseng FY, Hsiao YL, Chang TC. Cytologic features of metastatic papillary thyroid carcinoma in cervical lymph nodes. Acta Cytol. 2002;46(6):1043-8.
10. Kessler A, Rappaport Y, Blank A, Marmor S, Weiss J, Graif M. Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. J Clin Ultrasound. 2003;31(1): 21-5.
11. Ustün M, Risberg B, Davidson B, Berner A. Cystic change in metastatic lymph nodes: A common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol. 2002;27(6):387-92.
12. Mokhtari M, Kumar PV, Hayati K. Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: Rare cytological findings. J Cytol. 2016 Jul-Sep;33(3):120-4.
13. Nilsson M. Iodide handling by the thyroid epithelial cell. Exp Clin Endocrin Diabetes. 2001;109 (1):13-7.

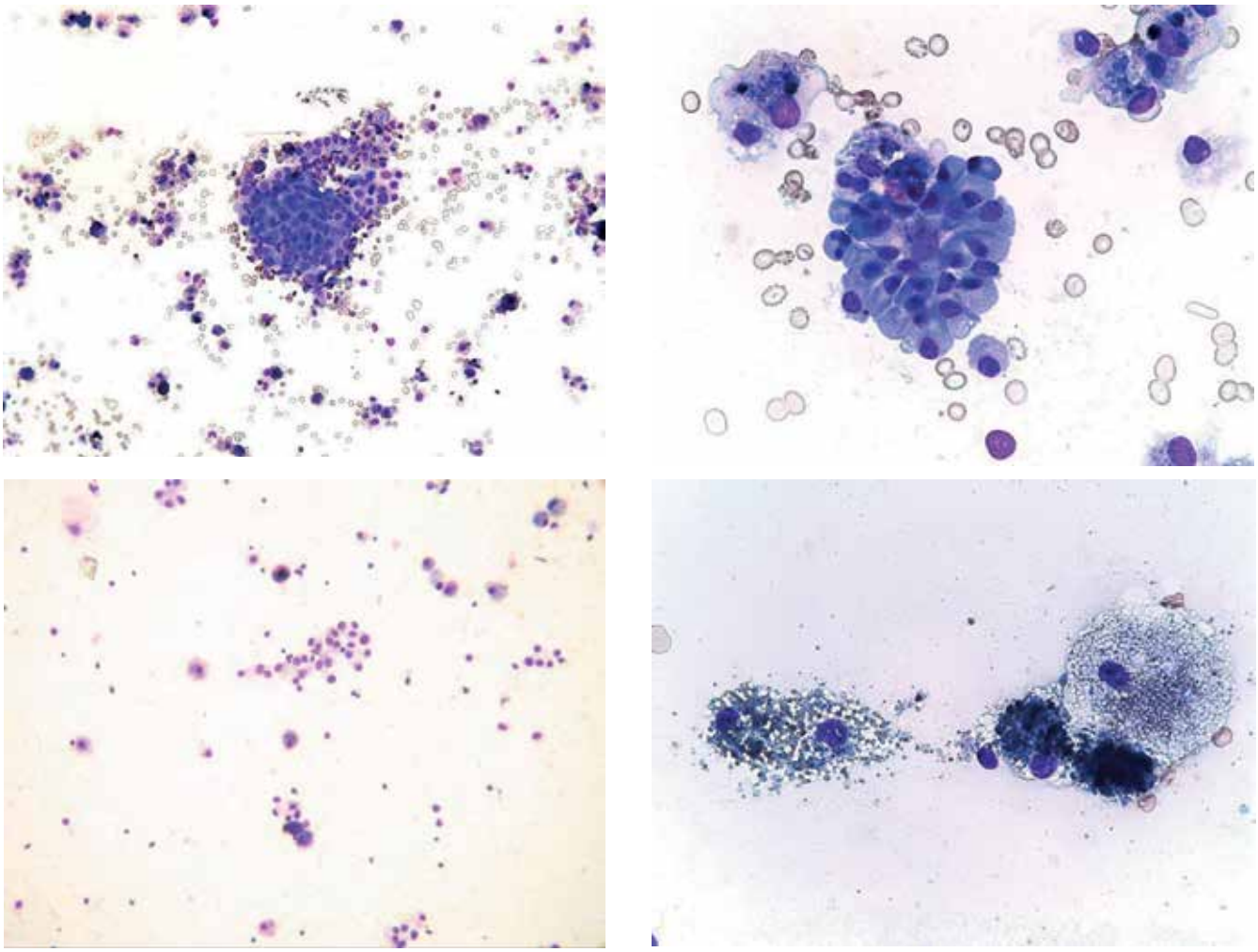


**Рис.** Ознаки кістозної дегенерації (кістозна рідина з гемосидерофагами та макрофагами) та епітеліальні клітини в метастазі папілярного раку щитоподібної залози. Забарвлення за Романовським, ×40.

14. Зелінська ГВ, Марков ВВ, Кулініченко ГМ, Гулеватий СВ, Устименко ГЯ, Моторний ЄО. Цитологічні досягенння у прогнозуванні радіойодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози в допомогу радіологам. Український радіологічний журнал. 2013;21 (3):313-5. (Zelins'ka HV, Markov VV, Kulinichenko HM, Hulevatyy SV, Ustymenko HYa, Motornyy YeO. Cytological achievements in predicting radioiodine resistance of papillary thyroid cancer to help radiologists. Ukrayins'kyy radiolohichnyy zhurnal. 2013;21 (3):313-5).

*(Надійшла до редакції 06.05.2019 р.)*

## Цитологические и иммуноцитохимические прогностические факторы радиойодрезистентности метастазов папиллярного рака щитовидной железы

**А.В. Зелинская**
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме. Цель** — выявление корреляции цитологических признаков кистозной дегенерации в пунктатах метастазов, выявленных в послеоперационный период, и их способности к накоплению радиойода. **Материал и методы.** Сравнивали частоту выявления этих признаков в пунктатах радиойодрезистентных (РЙРМ), радиойодчувствительных метастазов (РЙЧМ) и общей группе метастазов папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) и сопоставляли полученные данные с частотой выявления признаков кистозной дегенерации в гистологических препаратах РЙРМ и общей популяции метастазов ПРЩЖ. Цитологические и иммуноцитохимические исследования с использованием моноклональных антител против тиреоидной пероксидазы, цитокератина № 17 проводили на материале пункционных биопсий 42 метастазов ПРЩЖ, выявленных до проведения тиреоидэктомии и радиойодтерапии, и 50 метастазов, выявленных после тиреодэктомии и радиойодтерапии (35 — РЙРМ, 15 — РЙЧМ). Проанализированы результаты патогистологического исследования 42 метастазов ПРЩЖ, выявленных до тиреодэктомии и радиойодтерапии, и 35 РЙРМ. Статистическую обработку данных проводили по методам Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни и корреляционного анализа. Расчеты выполнены в пакете Statistica 11.0. **Результаты.** При помощи корреляционного анализа установлена значимая связь

VERTE ▶

между радиойодрезистентностью и наличием кистозной дегенерации (Фи-коэффициент корреляции –0,5, тетрахорический коэффициент корреляции –0,7). Полученные статистические данные, а также тот факт, что признаки кистозной дегенерации легко определяются в материале ТАПБ, позволяют предложить выявление цитологических признаков кистозной дегенерации в пунктатах метастазов ПРЩЖ, выявленных в послеоперационный период, для прогнозирования их радиойодрезистентности и, соответственно, определения тактики их лечения (радиойодтерапия или хирургическое лечение). Корреляционный анализ наличия признаков кистозной дегенерации, экспрессии цитокератина № 17 и тиреоидной пероксидазы в группе РЙРМ ПРЩЗ показал, что они являются независимыми факторами прогноза нечувствительности к радиойодтерапии. **Выводы.** Впервые показано, что радиойодрезистеность метастазов ПРЩЖ коррелирует с наличием цитологических признаков кистозной дегенерации в метастазах, выявленных в послеоперационный период, что может использоваться как новый метод дооперационного прогнозирования радиойодрезистентности и эффективности радиойодтерапии. Наличие кистозной дегенерации и экспрессии цитокератина № 17 и тиреоидной пероксидазы в метастазах, выявленных в послеоперационный период, являются независимыми цитологическими прогностическими факторами радиойодрезистентности ПРЩЖ.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярная карцинома, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, кистозная дегенерация, радиойодрезистентные метастазы, тиреоидная пероксидаза, цитокератин № 17.

## Cytological and immunocytochemical radioresistance prognostic factors of papillary thyroid cancer metastases

**A.V. Zelinskaya**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract. Aim** — to find out the correlation of cytological signs of cystic degeneration in punctates of metastases detected in the postoperative period and their ability to accumulate radioiodine. The comparison of the frequency of detection of this feature in the punctures of radioiodine resistant, radioiodine-sensitive metastases and the common group of thyroid papillary carcinoma metastases and the comparison of the obtained data with the frequency of detecting the signs of cystic degeneration in the histological findings of radioiodine-resistant metastases and the general population of papillary thyroid carcinoma. **Material and methods.** Cytomorphological and immunocytochemical studies using monoclonal anti-thyroid peroxidase antibodies, cytokeratin No.17 were performed on the basis of puncture biopsies of 42 papillary thyroid carcinoma metastases detected prior to thyroidectomy and radioiodine therapy and 50 metastases detected after treatment (35-radioiodine-resistant metastases, 15- radioiodine-uptake metastases). The analysis of pathological findings of 42 papillary carcinoma metastases revealed prior to thyroidectomy and radioiodine therapy and 35 radioiodine resistant metastases was conducted. The statistical processing of the data was done using the non-parametric Kolmogorov – Smirnov method, Mann – Whitney method and the method of correlation analysis. The calculations are made in the package Statistica 11.0. **Results.** Using correlation analysis, it was established that the relationship between radioiodine resistance and the presence of cystic degeneration is inverse and significant (the fi-coefficient of correlation is –0.5, the tetrachoric correlation coefficient is –0.7). The obtained statistical data, as well as the fact that the signs of cystic degeneration are easily determined in the punctious material allows you to propose the definition of cytological signs of cystic degeneration in punctates of papillary thyroid carcinoma detected in the postoperative period to predict their radioiodine resistance and, accordingly, determine the tactics of their treatment (radioiodine therapy or surgical treatment). Correlation analysis of the presence of signs of cystic degeneration, cytokeratin № 17 expression and thyroid peroxidase in the group of radioiodine resistant papillary carcinoma metastases showed that they act as independent factors for the prediction of insensuality to radioiodine therapy. **Conclusion.** It has been shown for the first time that radioiodine resistance of papillary thyroid cancer metastases correlates with the presence of cytological signs of cystic degeneration in metastases detected in the postoperative period, which can be used as a new method for preoperative prediction of radioiodine resistance and radioiodine therapy efficiency. The presence of cystic degeneration and expression of cytokeratin No. 17 and thyroid peroxidase in metastases detected in the postoperative period act as independent cytological prognostic factors of the radioiodine resistance of papillary thyroid cancers.

**Keywords:** thyroid, papillary carcinoma, fine needle aspiration punction biopsy, cystic degeneration, radioiodine metastases, thyroid peroxidase, cytokeratin № 17.

Міністерство охорони здоров'я України

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України
кафедра акушерства і гінекології №2

Науково-практична конференція
з міжнародною участю

# «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ`Я МОЛОДІ»

## 25 жовтня 2019 року
## м. Київ

### ОСНОВНІ ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ

- Складові репродуктивного здоров'я молоді та їх забезпечення
- Репродуктивний потенціал та його збереження у молоді
- Запальні захворювання статевих органів, особливості патології в підлітковому та ранньому репродуктивному віці
- Дизбіотичні стани у дівчат-підлітків та молодих жінок, їхня роль у репродуктивному здоров'ї
- Аномальні маткові кровотечі в пубертаті та їх значення для жінок репродуктивного віку
- Естрагенітальна патологія та її вплив на репродуктивне здоров'я молоді
- Вагітність у молодому віці: акушерські та контрацептивні аспекти
- Медико-соціальні аспекти репродуктивного здоров'я молоді
- Психологія репродуктивного здоров'я

**Учасники отримають сертифікат**

Технічний партнер: **ТОВ «Евелін Івент»**
м. Київ, вул. Велика Окружна, 8
097 392 3701 або **vachtchenko130@gmail.com**

Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
«ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2019

27–28 березня м.Київ
«Президент-Готель»
вул. Госпітальна, 12

24 травня м. Чернівці
Готель «Буковина»,
вул.Головна, 141

11-13 вересня м. Дніпро
КДЦ «МЕНОРА»,
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

4-5 жовтня м. Одеса
Медичний Дім «ODREX»,
вул.Розкидайлівська, 69/71

18 жовтня м. Львів
Готель «ТАУРУС»,
пл.Князя Святослава, 5

7-8 листопада м. Запоріжжя
«Славутич Арена»,
вул.Лобановського, 21

28-29 листопада м. Харків
«Прем'єр Палац Готель Харків»,
пр.Незалежності, 2

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
вул. С.Петлюри, 13/135, оф. 23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.125

# Вплив рентгенендоваскулярної селективної електрокоагуляційної оклюзії судин надниркових залоз на періопераційні зміни гемодинаміки в пацієнтів, які перенесли лапароскопічну адреналектомію з приводу феохромоцитом та інших адренальних пухлин

**А.В. Скумс[1], А.Є. Коваленко[2], М.Ю. Болгов[2], О.М. Гулько[1], В.А. Кондратюк[1], О.М. Симонов[1], О.С. Михайлюк[1]**

[1] Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, м. Київ.

[2] Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

**Резюме. Мета дослідження** — оцінити та порівняти періопераційні зміни гемодинаміки в пацієнтів, які перенесли лапароскопічну адреналектомію (ЛА) з рентгенендоваскулярною селективною електрокоагуляційною оклюзією (РЕВСЕО) судин надниркових залоз у передопераційний період із приводу феохромоцитоми, та у хворих, яким ЛА було виконано з приводу інших пухлинах НЗ у той самий період. **Матеріал і методи.** Для оцінки ефективності мультидисциплінарного підходу проведено аналіз лікування 81 па-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: Dr.Simonov84@gmail.com

*© А.В. Скумс, А.Є. Коваленко, М.Ю. Болгов, О.М. Гулько, В.А. Кондратюк, О.М. Симонов, О.С. Михайлюк*

VERTE

цієнта з пухлинами надниркових залоз (НЗ) за період із 2008 по 2019 рік. Порівнювали дві групи: група I — 37 хворих із феохромоцитомою, яким за 24 год перед ЛА виконували РЕВСЕО судин НЗ, та група II — 44 хворих, яким було виконано ЛА з приводу інших пухлин НЗ. Пацієнти з феохромоцитомою для підготовки до оперативного втручання протягом двох тижнів отримували α-адреноблокатори. Групи хворих порівнювали за гемодинамічними показниками, тривалістю оперативного втручання, розміром пухлини, об'ємом інтраопераційної крововтрати та частотою ускладнень. **Результати.** За віком, статтю, локалізацією, розміром пухлини суттєвої різниці між хворими обох груп не було. Тривалість РЕВСЕО судин НЗ становила 20-30 хв. Під час РЕВСЕО тяжких ускладнень не спостерігали. Для оцінки параметрів гемодинаміки досліджували САТ і ЧСС на етапах виділення та мобілізації НЗ і після перев'язування центральної вени НЗ (ЦВНЗ). На етапі мобілізації пухлини НЗ під час ЛА середні рівні САТ і ЧСС у групі I були суттєво меншими, ніж у групі II (p=0,00188 і 0,0096 відповідно), і становили в групі I 130,6±9,2 мм рт. ст. і 70,8±9,7 уд/хв відповідно та в групі II 145,2±22,1 мм рт. ст. і 79,7±14,9 уд/хв відповідно. Під час перев'язування та пересічення ЦВНЗ у групі II — спостерігали суттєве зниження САТ, у середньому до 123,5±15,4 мм рт. ст. У пацієнтів групи I зниження САТ на етапі пересічення ЦВНЗ не було. Тривалість оперативного втручання у хворих групи II була вірогідно більшою, ніж у групі I (138,7±48,1 хв проти 105,0±41,5 хв, p=0,00001). Середній об'єм крововтрати в групі I порівняно з показником групи II був вірогідно меншим (51,6±12,1 мл проти 165,2±75,9 мл, p=0,00001). У пооперaційний період ускладнення спостерігали у 2 (4,5%) пацієнтів групи II та в 1 (2,7%) хворого групи I. Летальних випадків в обох групах не було. **Висновок.** Застосування РЕВСЕО судин НЗ у комплексному хірургічному лікуванні пацієнтів із феохромоцитомою є перспективним напрямком профілактики інтраопераційних порушень гемодинаміки та кровотечі.

**Ключові слова:** надниркові залози, феохромоцитома, лапароскопія, рентгенедоваскулярна селективна електрокоагуляційна оклюзія, адреналектомія, гемодинамічна нестабільність.

## Вступ

Феохромоцитома є рідкісною нейроендокринною пухлиною, що походить від хромафінних клітин мозкової речовини надниркових залоз (НЗ). Феохромоцитома синтезує та секретує велику кількість катехоламінів, таких як норадреналін, адреналін і дофамін, викликаючи низку клінічних симптомів, серед яких підвищення артеріального тиску, серцебиття, головний біль, а також ускладнення з боку серцево-судинної системи, мозку, нирок та інших органів [1].

Основним методом лікування феохромоцитоми є хірургічна операція [2]. Лапароскопічну адреналектомію (ЛА) вважають золотим стандартом для доброякісних пухлинах НЗ, її проводять у 66,4-79,2% випадків [3]. Проте оперативне втручання за феохромоцитом може бути пов'язано зі швидкими змінами рівнів катехоламінів, а отже, із серйозними коливаннями артеріального тиску [4]. Створення пневмоперитонеуму та мобілізація пухлини НЗ провокує раптове вивільнення значної кількості катехоламінів під час ЛА, що, у свою чергу, може привести до гемодинамічних змін у формі тяжкої гіпертонії (систолічний артеріальний тиск (САТ) >200 мм рт. ст.) та аритмії [2]. Наступне видалення НЗ призводить до вираженого зменшення рівня катехоламінів і може викликати стійку гіпотонію та катехоламіновий шок [2, 5-7].

Для зменшення ризику виникнення періопераційних серцево-судинних ускладнень у передопераційний період проводять медикаментозну підготовку із застосуванням α- і β-адренергічних блокаторів. Проте гемодинамічна нестабільність (ГН) залишається одним з основних ускладнень під час операції та виникає в 17-48% випадків у ході ЛА та в 44-72% під час відкритої адреналектомії, що стає причиною летальності у 2,4-3% випадків [2, 5-7].

**Мета дослідження** — оцінити та порівняти періопераційні зміни гемодинаміки в пацієнтів із феохромоцитомою, які перенесли ЛА з РЕВСЕО судин НЗ у передопераційний період, з такими в пацієнтів, яким виконували ЛА з приводу інших пухлинах НЗ у той самий період.

## Матеріал і методи

Для оцінки ефективності мультидисциплінарного підходу у відділі хірургії поєднаної па-

тології та захворювань заочеревинного простору Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України проведено аналіз лікування 81 пацієнта з пухлинами НЗ за період із 2008 по 2019 рік.

У даному дослідженні для запобігання гормональному викиду та контролю артеріального тиску в пацієнтів із феохромоцитомою в передопераційний період проводили рентгенендоваскулярну селективну електрокоагуляційну оклюзію (РЕВСЕО) судин НЗ.

З метою порівняльного аналізу було сформовано дві групи: група I — 37 хворих із феохромоцитомою, яким за 24 год перед ЛА виконували РЕВСЕО судин НЗ, група II (порівняння) — 44 хворих, яким виконували ЛА з приводу інших пухлин НЗ. Пацієнти з феохромоцитомою для підготовки до оперативного втручання протягом двох тижнів одержували α-адреноблокатори (доксазозин).

У складі другої групи було 13 (29,5%) хворих із клінічно неактивними пухлинами, серед них один пацієнт із білатеральним ураженням НЗ (12 пацієнтів з аденомою, 1 — з адренокортикальним раком) і 31 (77,3%) хворий із гормонально активними пухлинами (у тому числі двоє пацієнтів із білатеральним ураженням НЗ): 1 хворий з адренокортикальним раком (синдромом Конна), 15 — з альдостерон-секретуючою аденомою та 15 — із кортизол-секретуючою аденомою. У 24 (54,5%) пацієнтів було діагностовано пухлину правої НЗ, у 18 (40,1%) пацієнтів — лівої, у двох (4,5%) пацієнтів виявлено білатеральне ураження НЗ.

Перед операцією кожному пацієнту проводили обстеження з використанням лабораторних (загальний і біохімічний аналіз крові, оцінка гормональної активності пухлини) та інструментальних (ультразвукове дослідження, комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія) методів. РЕВСЕО вен і артерій НЗ виконували з метою деваскуляризиції пухлини та запобігання викиду катехоламінів у загальний кровобіг під час адреналектомії, тобто зменшення ризику розвитку кровотечі та ГН. Основним завданням вважали досягнення оклюзії центральної вени НЗ (ЦВНЗ), оклюзію інших судин проводили з огляду на анатомічну ситуацію [20].

Через 24 год після РЕВСЕО судин НЗ виконували ЛА латеральним трансабдомінальним доступом. Операції виконано під ендотрахеальним наркозом зі штучною вентиляцією легень. Інтубацію виконували в положенні хворого лежачи на спині, після чого його перекладали на бік. Як правило, лівобічну адреналектомію виконували з використанням трьох портів, для правобічної адреналектомії вводили додатковий порт для ретрактора печінки. Пухлину НЗ виділяли за допомогою Ligasure. ЦВНЗ виділяли, кліпірували та пересікали на початковому етапі операції. Для контролю гемостазу на 1-2 дні встановлювали силіконовий трубчастий дренаж.

АТ контролювали за допомогою неінвазійної осцилометричної манжети, вимірювання здійснювали кожні три хвилини. Результати вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) та АТ записували в анестезіологічну карту хворого кожні п'ять хвилин.

Групи хворих порівнювали за гемодинамічними показниками, тривалістю оперативного втручання, розміром пухлини, об'ємом інтраопераційної крововтрати та частотою ускладнень. Пооперацiйні ускладнення визначали відповідно до класифікації Clavien-Dindo [8].

Змінні, які мали ненормальний розподіл, порівнювали з використанням тесту Манна – Уїтні. Значення $p<0,05$ підтверджували статистичну значущість. Дані записували в таблиці Excel (Microsoft) і переводили в базу даних SPSS (IBM). Статистичний аналіз виконували з використанням SPSS версії 23.0.

## Результати та обговорення

За віком, статтю, локалізацією, розміром пухлини суттєвої різниці між хворими обох груп не було (**табл. 1**).

Тривалість РЕВСЕО судин НЗ становила 20-30 хв. Під час виконання РЕВСЕО тяжких ускладнень не спостерігали. В однієї (2,7%) пацієнтки зафіксовано епізод короткочасного підвищення САТ і тахікардії (САТ 170 мм рт. ст.,

**Таблиця 1.** Характеристика груп пацієнтів із патологією надниркових залоз, n (%)

| Параметр | | Група I 37 | Група II 44 | p |
|---|---|---|---|---|
| Стать | ч | 15 (40,5%) | 14 (31,8%) | 0,414 |
| | ж | 22 (59,5%) | 30 (68,2%) | |
| Середній вік, роки (M±m) | | 48,6±13,2 | 49,7±10,9 | 0,568 |
| Локалізація | праворуч | 22 (59,5%) | 24 (54,5%) | 0,406 |
| | ліворуч | 15 (40,5%) | 18 (40,1%) | |
| | двобічна | 0 | 2 (4,5%) | |
| Розмір пухлини, см (M±m) | | 5,4±1,8 | 4,9±1,6 | 0,218 |

VERTE

ЧСС 96 уд/хв). У двох пацієнтів у пооперaційний період розвинувся больовий синдром, який було усунуто ненаркотичними анальгетиками. В одному випадку після РЕВСЕО під час ЛА було виявлено субкапсульну гематому НЗ. У решти пацієнтів візуальних патологічних змін, пов'язаних із виконанням ендоваскулярного втручання, не було.

У пацієнтів групи I середній рівень метанефрину в сечі перед проведенням селективної РЕВСЕО судин НЗ і за 24 години після неї становив 1163,54±931,5 (153,0-4011,0) мкг/добу та 315,64±111,51 (108,0-614,51) мкг/добу відповідно (p=0,00001, **рис.**).

Для оцінки параметрів гемодинаміки досліджувалися САТ і ЧСС на етапах виділення та мобілізації НЗ і після перев'язування ЦВНЗ (**табл. 2**).

Встановлено, що на етапі мобілізації пухлини НЗ під час ЛА в пацієнтів групи II показники САТ становили від 100 мм рт. ст. до 200 мм рт. ст., ЧСС — від 60 уд/хв до 110 уд/хв. У 24 (54,5%) хворих II групи суттєвих змін САТ не спостерігали. У 16 (36,4%) хворих відбувалося підвищення САТ у межах 140-179 мм рт. ст., у 4 (9,1%) — на етапі виділення пухлини НЗ мав місце прояв тяжкої АГ (САТ 180-200 мм рт. ст.). Серед цих 4 хворих у 3 пацієнтів були кортизол-секретуючі аденоми та в одного — гормонально неактивна аденома.

У I групі показники САТ становили від 110 мм рт. ст. до 150 мм рт. ст., а ЧСС — від 60 уд/хв до 90 уд/хв. У 24 (64,9%) пацієнтів САТ упродовж оперативного втручання не перевищував 139 мм рт. ст., у 13 (35,1%) — 140-150 мм рт. ст. Отже, середні показники САТ і ЧСС у групі I були суттєво меншими, ніж у групі II (p=0,00188 і p=0,0096 відповідно).

Після перев'язування та пересічення ЦВНЗ у пацієнтів групи II спостерігали суттєве зниження САТ, у середньому до 80-150 мм рт. ст. (p=0,00001), із них в 1 (2,3%) хворого САТ був нижчим від 80 мм рт. ст. У пацієнтів групи I зниження САТ на етапі пересічення ЦВНЗ не визначали (110-150 мм рт. ст.). Середні показники САТ в обох групах на етапі пересічення ЦВНЗ були однаковими (p=0,214).

Тривалість оперативного втручання у хворих групи II була вірогідно більшою порівняно з показником першої групи (138,7±48,1 хв проти 105,0±41,5 хв, p=0,00001). Середній об'єм крововтрати в групі I порівняно з таким у групі II був значуще меншим (51,6±12,1 мл проти 165,2±75,9 мл, p=0,00001).

У пооперaційний період у 2 (4,5%) пацієнтів II групи було виявлено заочеревинну гематому (Clavien-Dindo I). Усіх пацієнтів після проведеної консервативної терапії було виписано зі стаціонару в компенсованому стані.

У пацієнтів групи I під час оперативного втручання ускладнень не спостерігали. В 1 (2,7%) хворого I групи пооперaційний період ускладнився піддіафрагмальним абсцесом (Clavien-Dindo IIIa), який був ліквідований шляхом дренування під УЗД-контролем. Летальних випадків в обох групах не було.

Оперативне втручання є єдиним способом радикального лікування феохромоцитоми. Наразі ЛА вважають операцією вибору та застосовують її в 66,4-79,2% випадків пухлин НЗ [3]. У більшості випадків, незалежно від патології, лапароскопічне втручання пов'язано зі зменшенням болю, об'єму крововтрати, швидшим одужанням і скороченням тривалості стаціонарного лікування порівняно з «відкритим» способом [3]. Операція з видалення феохромоцитоми є складнішою, ніж видалення інших пухлинах НЗ [9]. Однією із

**Таблиця 2.** Показники САТ і ЧСС на етапах адреналектомії в пацієнтів із пухлинами надниркових залоз

| Параметр, етап | Група I (n=37) | Група II (n=44) | p |
|---|---|---|---|
| САТ, мм рт. ст. | | | |
| Виділення пухлини | 130,6±9,2 | 145,2±22,1 | <0,05 |
| Перев'язка ЦВНЗ | 127,5±9,4 | 123,5±15,4 | 0,214 |
| ЧСС, уд/хв | | | |
| Виділення пухлини | 70,8±9,7 | 79,7±14,9 | <0,05 |
| Перев'язка ЦВНЗ | 70,8±9,8 | 64,7±8,7 | <0,05 |

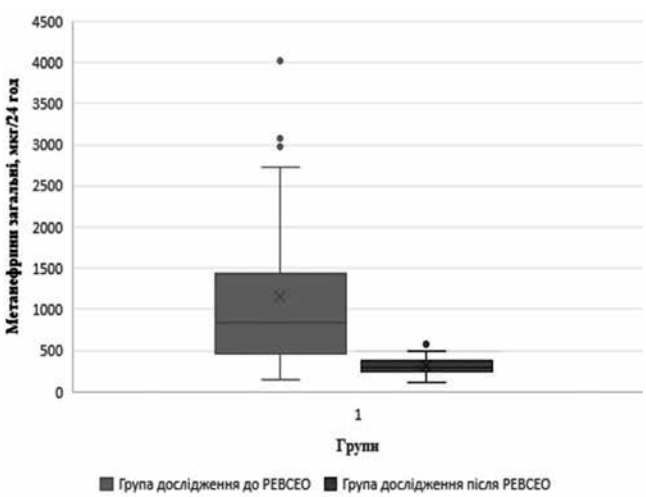



**Рис.** Середній рівень метанефрину в сечі пацієнтів групи I перед і через 24 години після РЕВСЕО судин надниркових залоз.

серйозних проблем, що виникають під час оперативного втручання, є нестабільність гемодинаміки, пов'язана з викидом катехоламінів у системний кровобіг. У низці досліджень виявлено, що зміна положення пацієнта на операційному столі, індукція загальної анестезії та інтубація, зміна внутрішньочеревного тиску (пов'язана з кашлем, легкою седацією та недостатньою релаксацією або ініціацією ШВЛ), створення пневмоперитонеуму або безпосередньо мобілізація пухлини викликають виділення катехоламінів [10]. Дослідження Parnaby C.N. et al. показали, що ЛА в пацієнтів із феохромоцитомою пов'язано зі збільшенням епізодів тяжкої інтраопераційної гіпертензії (САТ>200-220 мм рт. ст.) порівняно з ЛА з приводу інших пухлин НЗ [10]. Раніше вважалося, що якнайшвидше від'єднання феохромоцитоми від системного кровобігу в ході мініінвазійних втручань є основною умовою безпеки оперативного втручання [11]. Проте в більшості випадків у зв'язку з близьким розташуванням великих судин і паренхіматозних органів черевної порожнини, утрудненою первинною ідентифікацією анатомічних структур у ділянці оперативного втручання внаслідок деформації пухлиною таке від'єднання стає неможливим. Таким чином виникає ризик інтраопераційної нестабільності гемодинаміки, пов'язаної з викидом катехоламінів у кровоносне русло.

Частота ускладнень у періопераційний період унаслідок гормонального викиду становить 8-17% [1], а летальність, причинами якої є інфаркт міокарда, інсульт, тромбоемболія легеневої артерії, катехоламіновий шок, набряк легень, набряк головного мозку, досягає 2,4-3% [12].

На I Міжнародному симпозіумі з проблем феохромоцитоми 2005 року всім пацієнтам із біохімічно підтвердженим діагнозом феохромоцитоми рекомендували передопераційну медикаментозну підготовку для блокування ефектів вивільнення катехоламінів під час хірургічного втручання. Її метою є нормалізація АТ і ЧСС, а також запобігання катехоламіновому викиду, провокованому хірургічним втручанням, і його впливу на серцево-судинну систему. Надмірне вивільнення катехоламінів відбувається під час маніпуляцій із пухлиною навіть у пацієнтів із безсимптомним перебігом захворювання [1].

Наявні рекомендації для профілактики ГН передбачають проведення передопераційної медикаментозної підготовки, що включає призначення препаратів α- та β-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в поєднанні зі збагаченою сіллю дієтою за 7-14 днів перед оперативним втручанням [2]. Низка авторів вважають доцільним подовжити цей термін до 2-6 тижнів [13]. Проте навіть проведення адекватної блокади не забезпечує відсутності ГН, яка залишається поширеним явищем під час адреналектомії з приводу феохромоцитоми [14-16]. Частота епізодів інтраопераційної ГН у ході ЛА з приводу феохромоцитоми варіює від 17% до 83% [13, 14]. Berends F. et al. попри попередню α-адренергічну блокаду під час мобілізації феохромоцитоми зафіксували виникнення епізодів тяжкої АГ (до 180-210 мм рт. ст.) у 26% випадків [17]. У нашому дослідженні завдяки застосуванню РЕВСЕО судин НЗ значного підвищення АТ і порушення гемодинаміки під час операції не спостерігали. Водночас у другій групі, де РЕВСЕО судин НЗ не застосовували, під час оперативного втручання в 9,1% випадків мав місце прояв тяжкої АГ.

Вважається, що тривалість оперативного втручання в пацієнтів із феохромоцитомою довша, ніж у хворих з іншими пухлинами НЗ [18, 19]. Це можна пояснити обережністю та делікатністю дій хірурга під час мобілізації пухлини через імовірність неконтрольованої секреції катехоламінів і ризик розвитку інтраопераційної кровотечі. Використання рентгенендоваскулярних втручань у передопераційний період дозволяє значною мірою усунути зазначені проблеми шляхом коагуляції судин НЗ. У даному дослідженні виявлено значущу різницю між порівнюваними групами. Так, тривалість оперативного втручання та середня крововтрата в II групі була вірогідно більшою, ніж у першій (p=0,00001).

У проведеному дослідженні частота ускладнень становила 2,7% і 4,5% у групах I і II відповідно. Було зареєстровано лише один (2,7%) епізод гемодинамічних порушень під час проведення РЕВСЕО судин НЗ. В одному випадку під час ЛА було виявлено субкапсулярну гематому НЗ, яка виникла внаслідок технічних особливостей РЕВСЕО судин НЗ. Відзначено вірогідне зниження рівня метанефрину в сечі після проведеної РЕВСЕО судин НЗ, що свідчить про ефективне пригнічення гормональної активності пухлини.

Виходячи із цих даних можна стверджувати, що за умов повної передопераційної медикаментозної підготовки в комбінації з РЕВСЕО судин

VERTE ▶

НЗ гістологічний тип пухлини не справляє істотного впливу на частоту ускладнень, а ЛА є однаково безпечною як у пацієнтів із гормонально неактивними пухлинами НЗ, так і в пацієнтів із феохромоцитомою.

Завдяки використанню розробленого мультидисциплінарного підходу та роботі спеціалізованої бригади в складі ендокринологів, анестезіологів і хірургів, періопераційні гемодинамічні показники під час ЛА в пацієнтів із феохромоцитомою поліпшилися настільки, що стали порівнянними з такими для ЛА з приводу інших, нехромафінних пухлин НЗ.

## Висновок

Застосування РЕВСЕО судин НЗ у комплексному хірургічному лікуванні пацієнтів із феохромоцитомою є перспективним напрямком профілактики інтраопераційних порушень гемодинаміки та кровотечі.

*Конфлікт інтересів*

*Автори заявляють, що в них немає конкуруючих інтересів.*

## Список використаної літератури

1. Kiernan C, Du L, Chen X, Broome J, Shi C, Peters M, et al. Predictors of hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. Ann Surg Oncology. 2014;21(12):3865-71.
2. Lenders J, Duh Q, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A, Grebe S, Murad M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014);99(6):1915-42.
3. Elfenbein D, Scarborough J, Speicher P, Scheri R. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: results from American College of Surgeons-National Surgery Quality Improvement Project. J Surg Res. 2013 Sep;184(1):216-20.
4. Conzo G, Musella M, Corcione F, De Palma M, Ferraro F, Palazzo A, et al. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma. A retrospective review of clinical series. Inter J Surgery. 2013;11(2):152-6.
5. Kercher K, Park A, Matthews B, Rolband G, Sing R, Heniford B. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Surg Endoscopy Other Interv Techniques. 2001;16(1):100-2.
6. Kasahara T, Nishiyama T, Takahashi K. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: evaluation of experience and strategy at a single institute. BJU International. 2009;103(2):218-22.
7. Bai S, Yao Z, Zhu X, Li Z, Jiang Y, Wang R, et al. Risk factors for postoperative cardiovascular morbidity after pheochromocytoma surgery: a large single center retrospective analysis. Endocr J. 2019;66(2):165-73.
8. Bolliger M, Kroehnert J, Molineus F, Kandioler D, Schindl M, Riss P. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. Eur Surgery. 2018;50(6):256-61.
9. Natkaniec M, Pędziwiatr M, Wierdak M, Białas M, Major P, Matłok M, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma is more difficult compared to other adrenal tumors. Video surgery and Other Miniinvasive Techniques. 2015;3:466-71.
10. Parnaby C, Serpell M, Connell J, O'Dwyer P. Perioperative haemodynamic changes in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for phaeochromocytomas and other adrenal tumours. Surgeon. 2010;8(1):9-14.
11. Inabnet W, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Wld J Surgery. 2000;24(5):574-8.
12. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet. 2005;366(9486):665-75.
13. Fishbein L, Orlowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/paraganglioma: review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. J Clin Hypertension. 2013;15(6):428-34.
14. Brunaud L, Nguyen-Thi P, Mirallie E, Raffaelli M, Vriens M, Theveniaud P, et al. Predictive factors for postoperative morbidity after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a multicenter retrospective analysis in 225 patients. Surg Endoscopy. 2015 (January);30(3):1051-9.
15. Bruynzeel H, Feelders R, Groenland T, van den Meiracker A, van Eijck C, Lange J, et al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metabol. 2010(December);95(2):678-85.
16. Challis B, Casey R, Simpson H, Gurnell M. Is there an optimal preoperative management strategy for phaeochromocytoma/paraganglioma? Clin Endocrinol. 2016 (September);86(2):163-7.
17. Berends F, Van Der Harst E, Giraudo G, Terkivatan T, Kazemier G, Bruining H, et al. Safe retroperitoneal endoscopic resection of pheochromocytomas. Wld J Surgery. 2002(February);26(5):527-31.
18. Mellon MJ, Sundaram CP, Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma versus other surgical indications. J Society of Laparoendoscopic Surgeons (2008)12:380-4.
19. Tiberio G, Solaini L, Arru L, Merigo G, Baiocchi G, Giulini S. Factors influencing outcomes in laparoscopic adrenal surgery. Langenbeck's Archives Surgery. 2013;398(5):735-43.
20. Скумс АВ, Гулько ОМ, Кондратюк ВА, Симонов М. Мультидисциплінарний підхід в хірургічному лікуванні пухлин надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018; 4(64). (Skums AV, Gulko OM, Kondratiuk VA, Symonov OM. Multidisciplinary approach in surgical treatment of the suprarenal gland tumors. Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurhiya. 2018; 4(64)).

*(Надійшла до редакції 20.05.2019 р.)*

## Влияние рентгенэндоваскулярной селективной электрокоагуляционной окклюзии сосудов на периоперационные изменения гемодинамики у пациентов, перенесших лапароскопическую адреналэктомию по поводу феохромоцитом и других опухолей надпочечников

**А.В. Скумс[1], А.Е. Коваленко[2], М.Ю. Болгов[2], А.Н. Гулько[1], В.А. Кондратюк[1], А.Н. Симонов[1], А.С. Михайлюк[1]**

[1]Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

[2]Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины, г. Киев

**Резюме. Цель исследования** — оценить и сравнить периоперационные изменения гемодинамики у пациентов, перенесших лапароскопическую адреналэктомию (ЛА) с рентгенэндоваскулярной селективной электрокоагуляционной окклюзией (РЕВСЕО) сосудов надпочечников в предоперационный период по поводу феохромоцитомы, и пациентов, которым ЛА выполняли по поводу других опухолей надпочечников в тот же период. **Материал и методы.** Для

оценки эффективности мультидисциплинарного подхода проведен анализ лечения 81 пациента с опухолями надпочечников за период с 2008 по 2019 год. Сравнивали две группы: группа I — 37 больных с феохромоцитомой, которым за 24 ч до ЛА выполняли РЕВСЕО сосудов надпочечника, и группа II — 44 больных, которым была выполнена ЛА по поводу других опухолей надпочечников. Пациенты с феохромоцитомой для подготовки к оперативному вмешательству в течение двух недель получали α-адреноблокаторы (доксазозин). Группы сравнивали по гемодинамическим показателям, длительности оперативного вмешательства, размеру опухоли, объему интраоперационной кровопотери и частоте осложнений. **Результаты.** По возрасту, полу, локализации, размерам опухоли существенной разницы между больными двух групп не было. Продолжительность РЕВСЕО сосудов надпочечника составила 20-30 мин. Во время РЕВСЕО тяжелых осложнений не наблюдали. Для оценки параметров гемодинамики исследовали САД и ЧСС на этапах выделения и мобилизации надпочечника и после перевязки центральной вены надпочечника (ЦВН). На этапе мобилизации опухоли надпочечника при ЛА средние уровни САД и ЧСС в группе I были существенно меньше, чем в группе II (p=0,00188 и 0,0096 соответственно), и составили в группе I 130,6±9,2 мм рт. ст. и 70,8±9,7 уд/мин соответственно, в группе II — 145,2±22,1 мм рт. ст. и 79,7±14,9 уд/мин соответственно. Во время перевязки и пересечения ЦВН у пациентов группы II наблюдали существенное снижение САД в среднем до 123,5±15,4 мм рт. ст. У пациентов группы I снижения САТ на этапе пересечения ЦВН не было. Продолжительность оперативного вмешательства у больных группы II была достоверно выше таковой в группе I (138,7±48,1 мин против 105,0±41,5 мин, p=0,00001). Средний объем кровопотери в группе I по сравнению с группой II был достоверно меньше (51,6±12,1 мл против 165,2±75,9 мл, p=0,00001). В послеоперационный период осложнения наблюдались у 2 (4,5%) пациентов II группы и у 1 (2,7%) больного I группы. Летальных случаев в обеих группах не было. **Вывод.** Применение РЕВСЕО сосудов надпочечника в комплексном хирургическом лечении больных с феохромоцитомой является перспективным направлением профилактики интраоперационных нарушений гемодинамики и кровотечения.

**Ключевые слова:** надпочечники, феохромоцитома, лапароскопия, рентгенэдоваскулярная селективная электрокоагуляционная окклюзия, адреналэктомия, геодинамическая нестабильность.

## Effect of x-ray endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels on perioperative hemodynamic changes in patients, who undergo laparoscopic adrenalectomy due to pheochromocytoma and other adrenal tumors

**A.V. Skums[1], A.Y. Kovalenko[2], M.U. Bolgov[2], O.M. Gulko[1], V.A. Kondratyuk[1], O.M. Symonov[1], O.S. Mykhailiuk[1]**

[1]Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

[2]Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

**Abstract. The aim.** Evaluate and compare perioperative hemodynamic changes in patients with pheochromocytoma, who have undergone laparoscopic adrenalectomy with X-ray endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels, with patients, who have undergone LA due to another adrenal tumors in the same period of time. **Material and methods.** To evaluate the effectiveness of the multidisciplinary approach provided an analysis of treatment of 81 patients with adrenal tumors for the period from 2008 to 2019 was conducted. In the aim of comparative analysis, two groups were formed: I group includes 37 patients with adrenal pheochromocytoma, who had undergone adrenal vessels occlusion 24 hours before the LA, and group II (for comparison) — 44 patients — who underwent LA for other adrenal tumors. Patients with pheochromocytoma also received α-blockers (doxazosin) for two weeks as preparations for surgery. Groups of patients were compared according to hemodynamic parameters, duration of surgical intervention, tumor size, volume of intraoperative blood loss and frequency of complications. **Results.** There were no significant difference between the patients of both groups by the age, sex, tumor localization and tumor size. The duration of the EVECO of the adrenal vessels was in the range of 20-30 minutes. Were observed no severe complications during the implementation of the EVECO. To evaluate hemodynamic parameters, SBP and heart rate were studied both at the point of adrenal gland mobilization and after CAV ligation. At the point of adrenal tumor mobilization during LA, SBP level in patients from the second group was 145.2±22.1 mm Hg. With heart rate 79.7±14.9 beats/min. Accordingly, in the I group, the SBP level was130.6 ± 9.2 mm Hg, and the heart rate 70.8±9.7 beats/min. Thus, the average levels of SBP and HR in group I were significantly lower than in group II (p=0.00188 and 0.0096, respectively). After CAV ligation, patients from the second group had significant SBP decreasing, on average up to 123.5±15.4 mm Hg. Patients from the first group, had no SBP decreasing after CAV ligation. Operation time in patients from the second group was significantly higher than in the first group (138.7±48.1 min vs. 105.0±41.5 min, p=0.00001). The average blood loss volume in group I was significantly lower (51.6±12.1 ml versus 165.2±75.9 ml, p=0.00001). In postoperative period, complications were observed in 2 (4.5%) group II patients and in 1 (2.7%) group I patient. There were no fatal cases in both groups. **Conclusions.** Using of X-ray EVECO of the adrenal vessels as a part of the complex surgical treatment of pheochromocytoma is a perspective approach for prevention intraoperative hemodynamic disorders and bleeding.

**Keywords:** adrenals, pheochromocytoma, laparoscopy, X-ray endovascular electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels, adrenalectomy, hemodynamic instability.

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.132

# Застосування аналога інсуліну деглюдек у базисно-болюсній терапії дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу

**О.В. Большова[1], О.Я. Самсон[1,2], Н.М. Музь[1], О.А. Вишневська[1], Т.М. Малиновська[1], І.В. Лукашук[1], Н.А. Спринчук[1,2]**

[1] Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

[2] Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Резюме. Мета** — оцінка ефективності та безпечності використання інсуліну деглюдек як базального інсуліну в базисно-болюсній терапії дітей і підлітків із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1). **Матеріал і методи**. Обстежено 47 хворих на ЦД1 віком від 4 до 17 років із тривалістю захворювання від 1 місяця до 13 років. Інсулін деглюдек спочатку призначали пацієнтам (n=23) у тій самій дозі, що й інсулін гларгін. Пацієнтам, які отримували Human NPH (n=15), інсулін деглюдек призначали в дозі, меншій на 20%. Для пацієнтів із уперше виявленим ЦД1 (n=9) дозу інсуліну деглюдек розраховували як 1/3 або 1/2 добової дози інсуліну. Кожні 5 днів проводили корекцію дози інсуліну відповідно до профілю глікемії. У 23 хворих застосовували технологію безперервного моніторингу глюкози крові «FreeStyle Libre» (Abbott, США). **Результати та обговорення.** Через 6 місяців після початку застосування аналога інсуліну деглюдек вміст глікованого гемоглобіну знизився з 8,18±0,25% до 7,31±0,19% (p<0,01). Глікемія натще становила 7,22±0,38 ммоль/л, постпрандіальна — 9,28±0,48 ммоль/л. Показники глікемії протягом ночі були сталими та нижчими, ніж на початку дослідження (8,14±0,18 ммоль/л, p<0,05). **Висновки.** Зменшення коливань глікемії та частоти виникнення гіпоглікемічних станів пов'язано з безпіковим профілем дії аналога інсуліну ультратривалої дії деглюдек.

**Ключові слова:** діти, підлітки, цукровий діабет 1-го типу, аналоги інсуліну, деглюдек.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Значне розширення вікових меж маніфестації ЦД, рання поява ускладнень, високий рівень інвалідизації та смертності хворих роблять адекватне лікування ЦД пріоритетним завданням національних програм охорони здоров'я розвинутих країн.

Сьогодні в Україні налічується понад 9 тис. дітей і підлітків, хворих на ЦД1. 2017 року ви-

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

*© О.В. Большова, О.Я. Самсон, Н.М. Музь, О.А. Вишневська, Т.М. Малиновська, І.В. Лукашук, Н.А. Спринчук*

явлено 1368 дітей віком до 18 років, які захворіли на ЦД1. Поширеність ЦД1 у 2017 році серед дітей віком до 14 років становила 20,93 на 10 000 дитячого населення (для порівняння: 2010 р.— 14,84), у віковій групі від 15 до 18 років — 23,81 на 10 000 (2010 р.— 19,21). Зросла і захворюваність на ЦД1 із 1,41 (2010 р.) до 1,7 (2017 р.) серед дітей віком до 18 років [1].

Особливістю перебігу ЦД1 у дітей і підлітків є значна нестабільність показників вуглеводного обміну, що потребує в кожному випадку розробки індивідуального плану лікування. Відтворення профілю фізіологічної секреції інсуліну здорової людини у хворого на ЦД1 є одним із найскладніших завдань лікування [2]. Оптимальна схема базисно-болюсної інсулінотерапії з незначними коливаннями амплітуди глікемії в межах цільового діапазону, з мінімізацією ризику виникнення гіпоглікемічних станів — один із критеріїв досягнення ідеального або оптимального глікемічного контролю [3, 4].

Нещодавно розроблено аналог базального інсуліну, який дозволяє максимально наблизитися до відтворення фізіологічного профілю базальної секреції інсуліну [5]. Інсулін деглюдек — аналог людського інсуліну нового покоління ультратривалої дії, отриманий методом біотехнології рекомбінантної ДНК із використанням штаму Saccharomyces cerevisiae. Ультратривалу дію інсуліну деглюдек зумовлено структурою його молекули, для створення якої використано технологію приєднання жирнокислотного залишку через лінкер у вигляді глутамінової кислоти з видаленням амінокислоти з 30-го положення ланцюга B. У підшкірній клітковині одразу після ін'єкції та дифузії фенолу дигексамери стають відкритими з обох кінців, що сприяє їх зв'язуванню з утворенням у присутності цинку довгих ланцюжків — мультигексамерів. Дифузія цинку з кінцевих гексамерів відбувається повільно, унаслідок чого від'єднуються окремі мономери інсуліну деглюдек, які з підшкірного депо повільно та поступово потрапляють у кров. Ці фармакокінетичні властивості зумовлюють збільшення періоду напіввиведення інсуліну деглюдек із підшкірного депо до 25 годин, унаслідок чого тривалість дії препарату збільшується вдвічі порівняно з інсуліном гларгін [6]. Повільне стабільне всмоктування визначає фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості інсуліну деглюдек: плаский профіль дії, низьку варіативність цукрознижувального ефекту та досягнення стабільної концентрації на 3-4-у добу. Починає діяти інсулін деглюдек вже через 1-2 години після введення, тривалість дії становить понад 42 годин у межах терапевтичного діапазону доз. Важливо, що фармакокінетика інсуліну деглюдек не залежить від віку пацієнта та не змінюється при порушенні функції печінки та нирок [7, 8].

Результати двох рандомізованих клінічних педіатричних досліджень, у яких порівнювали результати терапії інсуліном деглюдек і інсуліном детемір (як болюсний інсулін в обох групах використовували інсулін аспарт), показали, що на тлі використання інсуліну деглюдек частота випадків гіперглікемії з кетозом була нижчою порівняно з такою на тлі терапії інсуліном детемір [9].

Було проведено ретроспективне дослідження 1-річної ефективності та безпеки використання інсуліну деглюдек у молодих пацієнтів із ЦД1. Пацієнтів віком 11,7±4,22 року з тривалістю ЦД1 4,97±3,63 року (37 осіб), які раніше отримували інсулін гларгін один раз на добу, перевели на інсулін деглюдек один раз на добу через незадовільний рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) >7,5% та/або через біль унаслідок введення інсуліну гларгін. У результаті дослідження в пацієнтів виявлено зниження рівня HbA1c із 7,5% до 7,2% через 3 місяці після призначення інсуліну деглюдек, який залишався стабільним на рівні 7,3% через 6 місяців і через 1 рік застосування, збільшення дози інсуліну деглюдек (+12,5% через 1 рік спостереження, p<0,001) та зменшення дози прандіального інсуліну (–11,6% через 1 рік спостереження, p=0,001). Жодного епізоду тяжкої гіпоглікемії не було зафіксовано. Додатково в тих пацієнтів, які скаржилися на біль під час ін'єкції інсуліну гларгін, після переведення на інсулін деглюдек скарг не було [10].

В іншому дослідженні, в індійській популяції педіатричних пацієнтів із ЦД1 інсулін деглюдек застосовували в базально-болюсній терапії протягом 26 тижнів. Зроблено висновок про значне зниження відносно початкових показників рівня HbA1c (із 9,65±1,999% до 8,60±1,631%, p=0,0014), рівня глюкози натще (зі 156,93±42,373 мг/дл

VERTE

до 109,37±28,531 мг/дл, p=0,000004) і дози болюсного інсуліну (із 0,49±0,208 Од/кг/день до 0,35±0,155 Од/кг/день, p=0,00032). Доза базального інсуліну зросла через 26 тижнів лікування порівняно з дозою на початку дослідження з 0,42±0,134 Од/кг/день до 0,46±0,139 Од/кг/день (p=0,04219). Не відзначено значної зміни індексу маси тіла (ІМТ). У жодного пацієнта не зафіксовано епізодів діабетичного кетоацидозу (ДКА) протягом 26 тижнів. Проте в 16,7% випадків спостерігали принаймні один епізод симптоматичної гіпоглікемії. Водночас за показниками постійного моніторингу глікемії (CGMS) частота випадків гіпоглікемії після переведення з інсуліну гларгін на інсулін деглюдек вірогідно знизилася: усіх гіпоглікемій — із 1,92±1,26 до 0,35±0,49 епізоду впродовж 3 днів (p=0,0026), епізодів нічної гіпоглікемії — із 0,92±0,47 до 0,21±0,42 (p=0,0021). Протягом спостереження не зафіксовано жодного випадку тяжкої гіпоглікемії [11].

У мультицентровому дослідженні німецько-австрійського реєстру хворих на ЦД1 порівнювали частоту тяжких гіпоглікемій, середні значення HbA1c, ІМТ, добову дозу базального інсуліну (Од/кг), кількість ін'єкцій базального інсуліну на день перед початком і після переходу на інсулін деглюдек. Використання інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД1 (n=360) асоціювалось зі зменшенням дози базального інсуліну (із 0,43±0,17 Од/кг до 0,38±0,13 Од/кг) і кількості ін'єкцій базального інсуліну на день (з 1,7±0,6 до 1,1±0,3). Рівень HbA1c попри зменшення дози інсуліну суттєво не змінився, а кількість епізодів тяжкої гіпоглікемії незначно знизилась [12].

Було проведено рандомізоване перехресне дослідження для оцінки ефективності та безпеки заміни інсуліну гларгін на інсулін деглюдек у 18 дітей (11 хлопчиків і 7 дівчаток віком 11,0±0,5 року) із ЦД1. Усі пацієнти раніше використовували інсулін гларгін один раз на день перед сном. Пацієнтів було розділено на дві групи по 9 дітей у кожній, одна група продовжувала застосовувати інсулін гларгін, а інша була переведена на інсулін деглюдек. Через 24 тижні в групах змінювали препарат дослідження — ті, хто отримував інсулін гларгін, переводились на інсулін деглюдек, і навпаки; після заміни інсуліну дослідження тривало ще 24 тижні. Порівнювали рівні глюкози в плазмі крові натще, рівні HbA1c, частоту загальних і нічних гіпоглікемій, дози базального інсуліну.

Інсулін деглюдек спочатку призначали в тій самій дозі, що й інсулін гларгін, але потім титрували для досягнення глікемії натще 90-140 мг/дл. Протягом двох 24-тижневих періодів дослідження не спостерігали значної різниці показників глікемії натще, HbA1c, добової дози базального інсуліну між групами. Загальна частота епізодів гіпоглікемії була схожою, проте частота епізодів нічної гіпоглікемії значно знизилася через 12 і 24 тижні дослідження на тлі терапії інсуліном деглюдек (2±0,4 проти 0±0,3 і 0±0,5 епізодів/місяць, p<0,05). Упродовж усього дослідження не спостерігали епізодів тяжкої гіпоглікемії. Ці результати показують, що інсулін деглюдек, введений один раз перед сном, може забезпечити аналогічний глікемічний контроль із більшим зниженням ризику нічної гіпоглікемії в дітей із ЦД1 порівняно з інсуліном гларгін [13].

**Метою** даної роботи була оцінка ефективності та безпечності використання інсуліну деглюдек як базального в базисно-болюсній терапії дітей і підлітків із ЦД1.

## Матеріал і методи

У дослідженні брали участь 47 хворих на ЦД1: 21 хлопчик і 26 дівчаток віком від 4 до 17 років із тривалістю захворювання від 1 місяця до 13 років (3,86±0,36 року).

Критерії включення в дослідження були такими: вік від 4 до 17,9 року, тривалість захворювання від 1 місяця, ІМТ до 30 кг/м$^2$, обізнаність хворого з принципами самоконтролю захворювання, бажання та можливість здійснювати контроль глікемії. Дослідження проведено у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Перебіг ЦД оцінювали за такими показниками: рівень глікованого гемоглобіну (DCA 2000+ Bayer, Німеччина), глікемія натще, частота та тяжкість гіпоглікемій, доза базального/болюсного інсуліну, частота епізодів ДКА перед початком і через 6 місяців застосування інсуліну деглюдек.

Дев'ятеро пацієнтів мали вперше виявлений ЦД1, решта хворих упродовж тривалого

часу отримували базисно-болюсну інсулінотерапію: 15 хворих — інсулін Human NPH та інсулін Human Regular, 23 — інсуліни гларгін і глюлізин або детемір та аспарт. Показаннями до переведення на інсулін деглюдек були: неможливість досягнення цільової глікемії натще, схильність до нічних гіпоглікемій, лабільний перебіг захворювання, у тому числі в дітей віком до 6 років.

Інсулін деглюдек спочатку призначали в тій самій дозі, що й інсулін гларгін, у подальшому титрували до досягнення цільових показників глікемії натще. Пацієнтам, які отримували Human NPH, інсулін деглюдек призначали в дозі, меншій на 20%. Для пацієнтів із уперше виявленим ЦД1 дозу інсуліну деглюдек розраховували як 1/3 або 1/2 добової дози інсуліну. Кожні 5 днів проводили корекцію дози інсуліну відповідно до профілю глікемії (визначення рівня глюкози в крові 6-8 разів на день). Одночасно проводили контроль набутих у школі самоконтролю діабету навичок добору дози болюсного інсуліну залежно від кількості спожитих вуглеводів. У 23 хворих застосовували технологію безперервного моніторингу глюкози крові «FreeStyle Libre» (Abbott, США). За цей час намагалися досягти цільових значень глюкози крові натще та протягом дня.

Самоконтроль глікемії проводили за допомогою глюкометрів «OneTouch® Ultra®» («Джонсон і Джонсон», США) 4-6 разів на день у домашніх умовах. Гіпоглікемія вважалася тяжкою, якщо для її усунення використовувались допоміжні засоби (введення глюкагону, глюкози), та легкою, якщо не була потрібна допомога сторонніх.

Статистичну обробку результатів виконували з використанням статистичних програм Microsoft Excel і застосуванням методів варіаційної статистики. Результати надано у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки (M±m). Вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю в результатах вважали вірогідною за $p<0,05$.

## Результати та обговорення

Показники глікемічного контролю у хворих на ЦД1 на момент включення в дослідження наведено в **таблиці 1**.

**Таблиця 1.** Показники глікемічного контролю у хворих на ЦД1 на момент включення в дослідження (n=47)

| Показник | M±m |
|---|---|
| Глікемія натще, ммоль/л | 8,07±0,28 |
| Глікемія постпрандіальна, ммоль/л | 10,62±0,29 |
| Глікемія вночі, ммоль/л | 8,68±0,23 |
| HbA1c, % (стандарт DCCT) | 8,18±0,25 |
| Добова доза інсуліну, ОД/кг (базальна/болюсна), n=36 | 0,88±0,04 (0,39±0,01/0,48±0,01) |

Згідно з показниками глікемічного контролю серед пацієнтів 5 хворих були в стані ідеального глікемічного контролю, 13 — у стані оптимального глікемічного контролю, 18 — у стані субоптимального глікемічного контролю, 11 — у стані глікемічного контролю з високим ризиком. На гіпоглікемії протягом дня скаржилися 18 хворих, 2 хворих мали в анамнезі тяжкі гіпоглікемії. ДКА періодично визначали у 12 хворих.

На початку дослідження всі хворі мали різні показники метаболічного контролю, добову потребу в інсуліні та частоту виникнення гіпоглікемічних станів. Через 6 місяців після початку застосування аналогів інсуліну деглюдек, інсуліну аспарт вміст глікованого гемоглобіну знизився з 8,18±0,25% до 7,31±0,19% ($p<0,01$); більшість хворих відзначали поліпшення самопочуття, крім шістьох дітей, які не відзначили ніяких змін. Глікемія натще у хворих через 6 місяців дослідження становила 7,22±0,38 ммоль/л ($p<0,01$), постпрандіальна — 9,28±0,48 ммоль/л ($p<0,05$). Показники глікемії протягом ночі у хворих майже дорівнювали показникам глікемії натще, тобто вночі в більшості хворих, які отримували деглюдек, глікемія була сталою та нижчою, ніж на початку дослідження (8,14±0,18 ммоль/л, $p<0,05$).

Наводимо клінічне спостереження. Пацієнтка С., 14 років, тривалість ЦД1 — 2 роки, базисно-болюсна інсулінотерапія: 16 Од/добу інсуліну гларгін + 17 Од/добу інсуліну аспарт (**рис. 1**).

Скарги: нестабільність глікемії протягом дня та ночі.

Після призначення інсуліну деглюдек: 16 Од/добу інсуліну деглюдек + 15 Од/добу інсуліну аспарт (**рис. 2**).

Результати світових досліджень свідчать, що рівень HbA1c не знижується після переведення на інсулін деглюдек. Зниження HbA1c,

VERTE ▶

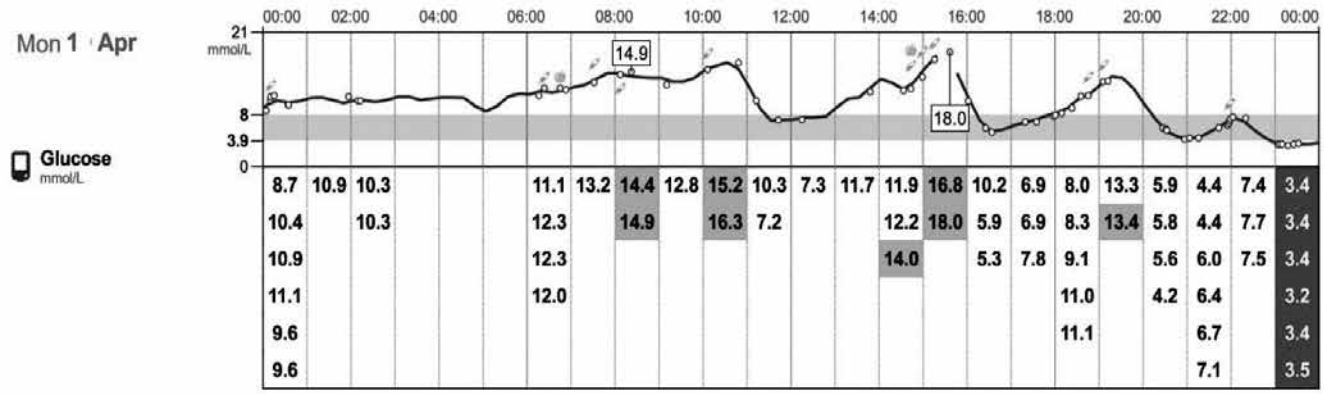



**Рис. 1.** Моніторинг глікемії перед переведенням на інсулін деглюдек.

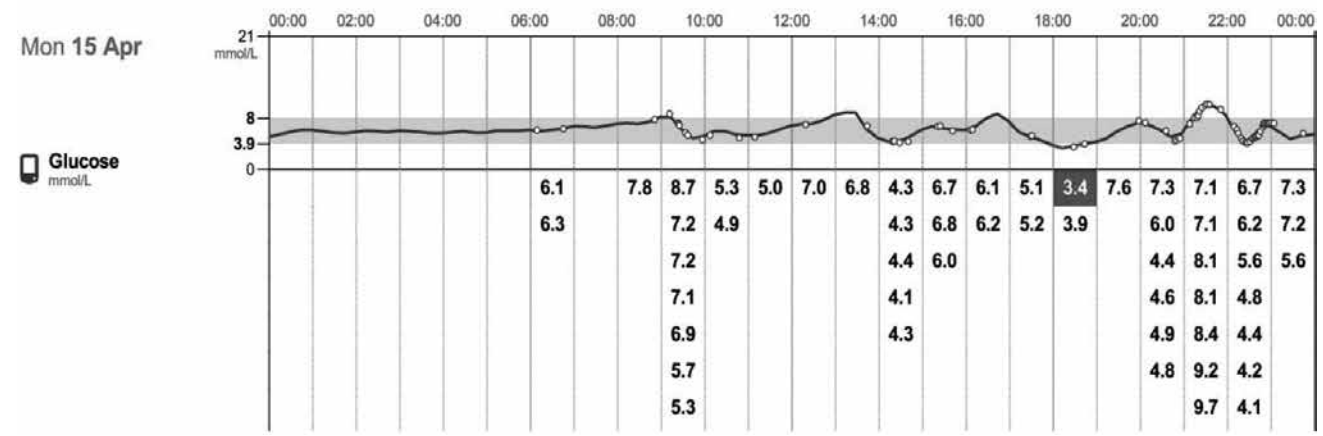



**Рис. 2.** Моніторинг глікемії після переведення на інсулін деглюдек.

зафіксоване в даному дослідженні, можна пояснити тим, що серед хворих було 9 пацієнтів із уперше виявленим діабетом, які не отримували інсулінотерапію на початку дослідження.

Для подальшого аналізу змін хворих розподілили на 3 групи: I група — 9 хворих із уперше виявленим ЦД1, II група — 15 хворих, які раніше отримували інсуліни Human NPH і Human Regular, III група — 23 хворих, які раніше отримували інсулін гларгін і глюлізин або детемір та аспарт **(табл. 2)**.

Найбільші зміни показників глікемії та HbA1c спостерігали в пацієнтів I групи. Хворим із уперше виявленим ЦД1 протягом декількох діб вводили інсулін аспарт перед кожним прийманням їжі та на ніч. На 2-3-ю добу водили інсулін деглюдек, титрували кожні 4-5 діб, орієнтуючись на показники глікемії натще. У 5 хворих згодом відбулася часткова ремісія терміном до 1 місяця. Після ремісії доза інсулінів зросла. Останні 3 місяці доза інсуліну залишалася незмінною.

**Таблиця 2.** Динаміка показників глікемічного контролю в хворих на ЦД1

| Показник | I група (n=9) | | II група (n=15) | | III група (n=23) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | перед переведення | через 6 міс. | перед переведенням | через 6 міс. | перед переведенням | через 6 міс. |
| Глікемія натще, ммоль/л | 10,71±0,69 | 6,42±0,34* | 6,87±0,30 | 6,53±0,23 | 8,06±0,28 | 7,69±0,30 |
| Глікемія постпрандіальна, ммоль/л | 16,35±0,78 | 8,36±0,56* | 9,01±0,41 | 8,84±0,35 | 10,67±0,48 | 9,67±0,32 |
| Глікемія вночі, ммоль/л | 10,72±0,58 | 6,92±0,63* | 7,31±0,45 | 6,64±0,27 | 8,92±0,58 | 8,18±0,47 |
| HbA1c, % (стандарт DCCT) | 10,48±0,31 | 6,86±0,22* | 7,25±0,16 | 7,0±0,19 | 8,05±0,26 | 8,01±0,27 |
| Добова доза інсуліну, ОД/кг (базальна/болюсна) | 0 (0/0) | 0,48 ±0,06* (0,19±0,01/ 0,31±0,01) | 0,76 ±0,02 (0,37±0,01/ 0,41±0,01) | 0,68±0,03** (0,29±0,01/ 0,35±0,01) | 0,86 ±0,02 (0,39±0,01/ 0,48±0,01) | 0,88 ±0,02 (0,43±0,01/ 0,46±0,01) |

*Примітка: *– вірогідна різниця з вихідним показником (p<0,01).*

У хворих II групи виявлено вірогідне зменшення дози інсулінів. Зміни у хворих III групи були незначущими.

Слід відзначити, що діти та підлітки всіх груп регулярно проводили вимірювання глікемії, а також самостійно коригували дозу інсуліну залежно від фізичної активності, режиму харчування тощо. За час спостереження не було виявлено жодних негативних проявів, у т.ч. алергічних реакцій на введення інсулінів. Не спостерігалося прогресування хронічних ускладнень ЦД. Упродовж 6 місяців спостереження відзначено стабільний перебіг діабету, поліпшення стану вуглеводного обміну, зниження кількості необґрунтованих епізодів гіперглікемії та кетонурії, що зрештою справляло вплив і на психологічний стан цих пацієнтів, діти стали більш зібраними, спокійними. Режим дня, вибір часу приймання їжі стали більш вільними та гнучкими. ІМТ хворих не змінився. Кількість епізодів гіпоглікемій скоротилася за рахунок тяжких і нічних. Через 6 місяців лише 5 пацієнтів скаржилися на гіпоглікемії протягом дня. У 6 хворих епізоди кетонурії було пов'язано з інтеркурентними захворюваннями.

Крім того, необхідно зазначити, що інсулін деглюдек (Тресіба®) — єдиний базальний аналог інсуліну в Україні, який дозволений до застосування в дітей 1-річного віку [14].

## Висновки

1. Використання аналогу інсуліну ультратривалої дії деглюдек дозволяє максимально наблизитися до відтворення фізіологічної схеми секреції базального інсуліну в організмі хворої дитини, поліпшити показники метаболічного контролю, знизити рівень глікованого гемоглобіну та наблизитися до цільових показників глікемії впродовж доби.
2. Зменшення коливань глікемії та частоти гіпоглікемічних станів пов'язано з безпіковим профілем дії аналога інсуліну ультратривалої дії деглюдек.
3. Стабілізація показників глікемічного контролю приводить до поліпшення якості життя хворого та зниження ризику виникнення можливих ускладнень цукрового діабету.

## Список використаної літератури


1. Довідник дитячого ендокринолога за 2018 рік. Київ, 2018. 105 с. (Directory of children's endocrinologist for 2018. Kyiv, 2018. 105 p.).
2. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку. За ред. М.Д. Тронька, О.В. Большової, Київ. Бібліотека «Здоров'я України», 2016. 708 с. (Clinical endocrinology of children and adolescence. Eds. M.D. Tronko O.V. Bolshoy, Kyiv. Biblioteka «Zdorov'ya Ukrayiny». 2016. 708 p.).
3. Большова ОВ, Спринчук НА, Самсон ОЯ. Закордонний та вітчизняний досвід використання інсулінової помпи для лікування цукрового діабету у дітей та підлітків. Здоров'я України. 2015;1(32):19-21. (Bolshova OV, Sprinchuk NA, Samson OYa. Foreign and domestic experience of use of insulin pump for the treatment of diabetes mellitus in children and adolescents. Zdorov'ya Ukrayiny. 2015;1(32):19-21).
4. Самсон ОЯ, Вишневська ОА, Спринчук НА, Музь НМ, Большова ОВ. Шляхи досягнення компенсації цукрового діабету в дітей та підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2018;1:45-51. (Samson OYa, Vishnevskaya OA, Sprincuk NA, Muz' NM, Bolshova OV. Ways to achieve compensation for diabetes in children and adolescents. Ukrayins'kyy zhurnal dytyachoyi endokrynolohiyi. 2018;1:45-51).
5. Gallwitz B, Haak T. Insulin degludec — a new basal insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. MMW Fortschr Med. 2013 Oct 10;155 Suppl 3:76-82.
6. Шестакова МВ, Анциферов МБ, Майоров АЮ, Руяткина ЛА, Суплотова ЛА, Догадин СА. Инсулин деглудек: новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия. Безопасность и эффективность у российских пациентов с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2015;18(4):130-41. (Shestakova MV, Antsiferov MB, Mayorov AYu, Ruyatkina LA, Suplotova LA, Dogadin SA. Insulin degludek: a new basal analogue of long-acting insulin. Safety and efficacy in Russian patients with diabetes. Sakharnyy diabet. 2015;18(4):130-41).
7. European Medical Association [Electronic resorce] URL: https://goo.gl/cwvoZE (accessed: 28.03.2018).
8. Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, Højbjerre M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. Clin Drug Investig. 2014 Feb;34(2):127-33.
9. Thalange N, Deeb L, Klingensmith G, Franco DR, Bardtrum L, Tutkunkardas D, Danne T. The rate of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: An analysis of data from two randomized trials. Pediatr Diabetes. 2019 May;20(3):314-20.
10. Predieri B, Suprani T, Maltoni G, Graziani V, Bruzzi P, Zucchini S, Iughetti L. Switching from glargine to degludec: the effect on metabolic control and safety during 1-year of real clinical practice in children and adolescents with type 1 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Aug 23;9:462.
11. Kochar IS, Sethi A. Real-world efficacy and safety of insulin degludec with mealtime rapid-acting insulin in type 1 diabetes in Indian pediatric population. Int J Pediatr Endocrinol. 2018;2018:6.
12. Bohn B, Zimmermann A, Wagner C, Merger S, Dunstheimer D, Kopp F, et al. Real-life experience of patients starting insulin degludec. A multicenter analysis of 1064 subjects from the German/Austrian DPV registry. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jul;129:52-8.
13. Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. Endocr J. 2017 Feb 27;64(2):133-40.
14. Tumini S, Carinci S. Unmet needs in children with diabetes: the role of basal insulin. Minerva Pediatr. 2017 Dec;69(6):513-30.


*(Надійшла до редакції 20.05.2019 р.)*

VERTE

Оригінальні дослідження

# Применение аналога инсулина деглюдек в базисно-болюсной терапии детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1-го типа

**Е.В. Большова[1], О.Я. Самсон[1,2], Н.Н. Музь[1], О.А. Вишневская[1], Т.Н. Малиновская[1], И.В. Лукашук[1], Н.А. Спринчук[1,2]**

[1] Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

[2] Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Резюме. Цель** — оценка эффективности и безопасности использования инсулина деглюдек в качестве базального инсулина в составе в базисно-болюсной терапии детей и подростков с СД1. **Материал и методы**. Обследованы 47 пациентов с СД1 в возрасте от 4 до 17 лет с длительностью заболевания от 1 месяца до 13 лет. Инсулин деглюдек сначала назначали пациентам (n=23) в той же дозе, что и инсулин гларгин. Пациентам, получавшим Human NPH (n=15), инсулин деглюдек назначали в дозе, меньшей на 20%. Для пациентов с впервые выявленным СД (n=9) дозу инсулина деглюдек рассчитывали как 1/3 или 1/2 суточной дозы. Каждые 5 дней проводили коррекцию дозы инсулина соответственно профилю гликемии. У 23 больных применяли технологию непрерывного мониторинга глюкозы крови «FreeStyle Libre» (Abbott, США). **Результаты и их обсуждение.** Через 6 месяцев после начала применения аналога инсулина деглюдек содержание гликированного гемоглобина снизилось с 8,18±0,25% до 7,31±0,19% (p<0,01). Гликемия натощак составила 7,22±0,38 ммоль/л, постпрандиальная — 9,28±0,48 ммоль/л. Показатели гликемии в течение ночи были постоянными и меньшими, чем в начале исследования (8,14±0,18 ммоль/л, p<0,05). **Выводы.** Снижение колебаний гликемии и частоты гипогликемических состояний связано с беспиковым профилем действия аналога инсулина ультрадлинного действия деглюдек.

**Ключевые слова:** дети, подростки, сахарный диабет 1-го типа, аналоги инсулина, деглюдек.

# Insulin degludec in the basal-bolus regimen in children and adolescents with type1 diabetes

**O.V. Bolshova[1], O.Ya. Samson[1,2], N.M. Muz[1], O.A. Vyshnevska[1], T.M. Malynovska[1], I.V. Lukashuk[1], N.A. Sprynchuk[1,2]**

[1] State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism» named after acad. V.P. Komisarenko», Kyiv

[2] P.L. Shupika National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

**Abstract. Objective** — to comfirm the efficacy and safety of a basal insulin degludec in the basal-bolus regimen in children and adolescents with type 1 diabetes. **Material and methods.** 47 patients with type 1 diabetes (from 4 to 17 years) with a duration of the disease from 1 month to 13 years were examined. Insulin degludec was initially administered to patients (n=23) at the same dose as insulin glargin. The dose was 20% less in patients who received Human NPH (n=15). For patients with a newly diagnosed type 1 diabetes (n=9), the dose of insulin degludec was calculated as 1/3 or 1/2 of the daily dose of insulin. A correction of the insulin dose was made according to the profile of the glycemia every 5 days. The continuous monitoring of blood glucose «FreeStyle Libre» (Abbott, USA) was used in 23 patients. **Results.** After six months the glycosylated hemoglobin level decreased from 8.18±0.25% to 7.31±0.19% (p<0.01). The fasting glucose level was 7.22±0.38 mmol/l. The postprandial glycemia levels were 9.28±0.48 mmol/l. Nocturnal glucose level was constant and lower than at the beginning of the study (8.14±0.18 mmol/l, p<0.05). **Conclusions.** The decrease of glycemia variability and the lower frequency of hypoglycemia is associated with the action of the ultra-long duration of insulin degludec.

**Keywords:** children, adolescents, diabetes mellitus type 1, analogues of insulin, degludec.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.139

# Вплив комбінованого фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін і психоемоційний стан хворих на цукровий діабет із депресивним синдромом

**С.М. Ткач**

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

**Резюме. Мета** — вивчити вплив комбінованого фітопрепарату Седаристон, що містить стандартизовані сухі екстракти звіробою (100 мг) та валеріани (50 мг) (esparma GmbH, Німеччина), на вуглеводний обмін і психоемоційний стан хворих на цукровий діабет (ЦД) із депресивним синдромом. **Матеріал і методи.** До дослідження включено 60 хворих на ЦД 1-го та 2-го типів із депресивним синдромом, діагностованим за даними опитування за шкалами Бека та PHQ-9. Усі пацієнти постійно приймали стандартну інсулінотерапію та/або цукрознижувальні пероральні препарати, 30 хворих додатково приймали Седаристон по 2 капсули двічі на день упродовж 2 місяців. Перед початком приймання препарату Седаристон і протягом наступних 3 місяців проводили оцінку психоемоційного стану (через 2 тижні, 1, 2 і 3 місяці). Стан вуглеводного обміну (за показниками глікованого гемоглобіну та глікемії) оцінювали на початку та через 3 місяці дослідження. **Результати.** У пацієнтів, які приймали Седаристон, суттєво зменшилася симптоматика депресивного синдрому з вірогідним зниженням кількості балів за шкалою PHQ-9 із 13,1±1,4 бала до 8,6±1,4 бала вже за 1 місяць лікування та за шкалою Бека з 23,2±1,5 бала до 17,7±2,0 бала за 2 місяці лікування з подальшим поліпшенням, на відміну від хворих, які не приймали Седаристон: 11,4±1,0 бала vs 9,9±1,0 бала ($p>0,1$) за шкалою PHQ-9 і 17,6±1,1 бала vs 17,1±2,1 бала ($p>0,1$) за шкалою Бека. Через 3 місяці після початку лікування Седаристоном на тлі позитивної динаміки депресивного синдрому у хворих знизився рівень глікованого гемоглобіну з 9,8±0,5% до 7,9±0,3% ($p<0,01$), на відміну від пацієнтів, які не приймали Седаристон: 8,8±0,2% vs 9,0±0,4% ($p>0,1$). Крім того, через 3 місяці терапії знизився середньодобовий показник глікемії у хворих, які приймали Седаристон: із 13,1±0,8 ммоль/л до 10,0±0,5 ммоль/л ($p<0,01$), на відміну від хворих, які не приймали його: 11,4±0,6 ммоль/л vs 11,8±1,0 ммоль/л ($p>0,1$). **Висновки.** Приймання препарату Седаристон (2 капсули двічі на день) упродовж 2 місяців у комплексній терапії хворих на ЦД, окрім позитивної тривалої дії на симптоматику депресивного синдрому, позитивно

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

© *С.М. Ткач*

VERTE

впливало на вуглеводний обмін зі зниженням за 3 місяці рівня глікованого гемоглобіну на 1,9%. Це свідчить про ефективність і доцільність терапії пацієнтів із ЦД комбінованим рослинним препаратом Седаристон із метою поліпшення не лише психоемоційного стану, але й вуглеводного обміну.

**Ключові слова:** цукровий діабет, депресія, вуглеводний обмін, комбінований фітопрепарат з антидепресивним ефектом, Седаристон.

Відомо, що серед хворих на цукровий діабет (ЦД) депресія спостерігається вдвічі частіше, ніж у загальній популяції — у 22,8-29,2% випадків [1-3]. У стаціонарних хворих на ЦД депресивний синдром діагностується ще частіше — у 60,4% випадків, причому більшість пацієнтів мають депресію легкого або середнього ступеня [4]. Необхідність корекції психоемоційного стану хворих на ЦД зумовлено негативним впливом його порушень не лише на якість життя, але й на вуглеводний обмін [2, 5, 6]. У виборі препарату для лікування депресивного синдрому у хворих на ЦД серед існуючих антидепресантів особливу увагу привертає німецький комбінований фітопрепарат Седаристон у зв'язку з ліпшою, ніж у синтетичних сполук, переносимістю пацієнтами та, відповідно, вищим комплаєнсом [7]. Існують дані, що за ефективністю дії у хворих із легкою та помірною депресією рослинні препарати, які містять звіробій — компонент, що справляє доведений антидепресивний ефект, не поступаються синтетичним антидепресантам [8]. Відомо, що стандартизована комбінація активних компонентів звіробою 100 мг і валеріани 50 мг, які входять до складу Седаристону, завдяки потенціюванню впливів один одного, діє ефективніше та потужніше, ніж кожен компонент окремо. Це зумовлює високу терапевтичну ефективність Седаристону, що проявляється стабільним і тривалим антидепресивним і заспокійливим ефектом без побічних реакцій, притаманних синтетичним антидепресантам [7, 9]. З одного боку, завдяки заспокійливому ефекту валеріани Седаристон усуває нервову напругу, роздратованість, поліпшує процес засинання. З іншого, завдяки антидепресивному ефекту звіробою нормалізує емоційний фон, поліпшує настрій, підвищує життєвий тонус, фізичну та розумову працездатність. Проте досі залишається вкрай недостатньо вивченим вплив рослинних антидепресантів не лише на депресивну симптоматику в пацієнтів із ЦД, але й, що надто важливо, на вуглеводний обмін.

Тому **метою** даного дослідження стала оцінка впливу комбінованого фітопрепарату Седаристон на стан вуглеводного обміну та депресивний синдром у хворих на ЦД.

## Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 60 хворих на ЦД (29 пацієнтів із ЦД 1-го типу та 31 — із ЦД 2-го типу) із діагностованим депресивним синдромом віком 54,2±1,1 року, 55 жінок і 5 чоловіків, які підписали інформовану згоду на проведення діагностичних і лікувальних заходів. Переважна більшість пацієнтів на початку спостереження перебували в стані декомпенсації ЦД. Середній показник глікованого гемоглобіну становив 9,2±0,2%. Середньодобовий показник глікемії — 12,4 ммоль/л.

Критеріями включення в дослідження були:

- уперше діагностований депресивний синдром на тлі ЦД, визначений одночасно за результатами опитування за шкалами PHQ-9 і Бека;
- оцінка за опитувальником PHQ — 9-5 балів і більше;
- оцінка за шкалою депресії Бека — 10 балів і більше;
- вік 18-75 років;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі спостереження.

Критеріями виключення були:

- вагітність, лактація;
- відома непереносимість компонентів досліджуваного препарату;
- відоме супутнє психічне захворювання (шизофренія); психоз, деменція, епілепсія;
- лікування психоактивними препаратами

протягом останніх 2 місяців (антидепресантами, нейролептиками, анксіолітиками);
- порушення функції нирок і/або печінки; жовчнокам'яна хвороба;
- наявність інсульту, інфаркту в анамнезі, онкопатології та інших супутніх декомпенсованих захворювань або гострих станів, здатних істотно вплинути на результати дослідження;
- необхідність у додатковому призначенні лікарських засобів, здатних вплинути на результати дослідження (синергізм, антагонізм, лікарська взаємодія):
  - інші седативні, антидепресанти, протитривожні;
  - антикоагулянти кумаринового ряду (варфарин);
  - антиретровірусні препарати;
  - протиепілептичні препарати;
  - цитостатики;
  - тріптани;
  - дигоксин, теофілін, симвастатин, фексофенадин;
  - пероральні контрацептиви;
- наркотична та/або алкогольна залежність.

Дизайн відкритого рандомізованого контрольованого дослідження був таким. Хворих на ЦД із депресивним синдромом (n=60), які відповідали критеріям включення та не підпадали під критерії виключення, рандомізували на дві групи. Пацієнтам основної групи (n=30) було запропоновано, крім традиційної цукрознижувальної терапії, додаткове лікування препаратом Седаристон. Хворі приймали Седаристон по 2 капсули двічі на добу: вранці та за годину перед сном упродовж 2 місяців. Інші пацієнти з депресивним синдромом (n=30) увійшли до контрольної групи та приймали лише стандартну цукрознижувальну терапію. Загальний період спостереження становив 3 місяці.

Через 2 тижні, 1, 2 і 3 місяці після початку спостереження всі пацієнти проходили опитування з використанням найбільш вживаних і валідних у психіатричній практиці шкал опитування: Бека та PHQ-9.

Оцінку результатів опитування за шкалою Бека виражали в балах та інтерпретували згідно зі встановленими рекомендаціями:

0-9 балів — відсутність депресивних симптомів;

10-15 балів — легка депресія (субдепресія);

16-20 балів — помірна депресія;

20-30 балів — виражена депресія (середньої тяжкості);

30-63 бали — тяжка депресія.

Результати шкали опитування PHQ-9 також виражали в балах і розцінювали згідно з рекомендаціями:

1-4 бали — відсутність депресії;

5-9 балів — мінімальні прояви депресії;

10-14 балів — легка депресія;

15-19 балів — депресія середнього ступеня;

20-27 балів — тяжка депресія.

Усі пацієнти постійно приймали інсулінотерапію та/або цукрознижувальні пероральні препарати, доза яких суттєво не змінювалась протягом дослідження. На початку спостереження та через 3 місяці від його початку визначали рівень глікованого гемоглобіну та глікемію.

Результати статистично обробляли із застосуванням критерію t Стьюдента з визначенням показника вірогідності різниці (p).

## Результати та обговорення

На початку спостереження хворі на ЦД із депресивним синдромом обох груп мали скарги на порушення сну (прокидалися на 1-2 години раніше, ніж зазвичай, їм важко було знову засинати або зовсім не могли заснути), плаксивість, зниження зацікавленості будь-що робити та задоволення від результату своєї діяльності, були пригніченими, мали відчуття втоми, тривоги, розчарування, дратівливість, почували себе засмученими, помічали

**Таблиця 1.** Характеристика груп хворих на ЦД на початку спостереження

| Показник | Основна група | Контрольна група | p |
|---|---|---|---|
| Кількість хворих, n | 30 | 30 | |
| Жінок, n | 28 | 27 | >0,05 |
| Чоловіків, n | 2 | 3 | >0,05 |
| Середній вік, роки | 52,9±2,4 | 55,4±2,3 | >0,05 |
| Оцінка тяжкості депресії за шкалою PHQ-9, бали | 13,41±1,2 | 11,4±0,8 | >0,05 |
| Оцінка тяжкості депресії за шкалою Бека, бали | 23,2±1,6 | 17,6±1,1 | >0,05 |
| Глікований гемоглобін, % | 9,8±0,5 | 8,8±0,2 | >0,05 |
| Середньодобова глікемія, ммоль/л | 13,0±0,8 | 11,3±0,4 | >0,05 |

VERTE

за собою зниження рухливості та швидкості розмови, втрату або зниження сексуального інтересу.

Опитування пацієнтів за шкалами Бека та PHQ-9 показало, що рівень депресивних розладів в основній і контрольній групах суттєво не різнився (**табл. 1**). Переважна більшість пацієнтів обох груп мали депресивні розлади легкого та середнього ступенів. Окрім того, групи не різнилися за віком пацієнтів, статевим складом і показниками вуглеводного обміну.

Упродовж дослідження зі складу основної групи хворих, які приймали Седаристон, із різних причин вибули 10 пацієнтів, із контрольної — 9 (переїзд на інше місце мешкання, побутова травма, загострення супутніх хронічних захворювань із наступною госпіталізацією тощо).

Спостереження показало, що позитивні зміни депресивної симптоматики почали з'являтися у хворих через 1-2 тижні після початку приймання Седаристону, поступово розвивалися протягом наступних 4-8 тижнів і зберігалися в більшості хворих ще щонайменше 4 тижні по закінченні терапії препаратом. Позитивна клінічна динаміка в пацієнтів, які приймали Седаристон, відповідала результатам опитування за шкалами Бека і PHQ-9, чого не відбувалося у хворих контрольної групи (**табл. 2, рис. 1, 2**).

Як видно з наведених результатів, в основній групі хворих на ЦД на тлі приймання Седаристону суттєве зниження ступеня депресивної симптоматики (згідно з даними опитування за шкалою PHQ-9) було зареєстровано через 1 місяць від початку лікування та зберігалося протягом наступних 2 місяців моніторингу. За результатами опитування за шкалою Бека вірогідне зниження тяжкості депресивної симптоматики визначено через 2 місяці від початку лікування Седаристоном і зберігалося впродовж наступного місяця спостереження вже без приймання препарату.

Обстеження хворих контрольної групи, які не приймали Седаристон, показало відсутність вірогідної динаміки показників депресивного синдрому.

Також у ході дослідження в пацієнтів основної групи нормалізувався сон, збільшилася його тривалість, скоротився час перед засинанням. Уранці пацієнти відчували себе бадьорими, відпочившими та готовими до праці. Важ-

**Таблиця 2.** Динаміка тяжкості депресії за шкалами PHQ-9 і Бека у хворих на ЦД упродовж 3 місяців спостереження на тлі лікування Седаристоном і без нього

| Група | Результати опитування, бали | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | за шкалою PHQ-9 | | | | | за шкалою Бека | | | | |
| | вихідні | 2 тижні | 1 міс. | 2 міс. | 3 міс. | вихідні | 2 тижні | 1 міс. | 2 міс. | 3 міс. |
| основна (n=20) | 13,1±1,4 | 9,6±1,5 | 8,6±1,4 | 8,1±1,5 | 6,4±1,2 | 23,2±1,5 | 19,9±1,9 | 19,4±2,1 | 17,7±2,0 | 15,3±1,9 |
| p | | >0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,01 | | >0,1 | >0,1 | <0,05 | <0,01 |
| контрольна (n=21) | 11,4±1,0 | 9,6±1,1 | 9,9±1,0 | 9,1±0,9 | 10,6±1,3 | 17,6±1,1 | 19,4±2,1 | 18,2±1,9 | 17,1±2,1 | 18,8±2,2 |
| P | | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 | | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 |

*Примітка: p — вірогідність різниці з вихідним показником.*

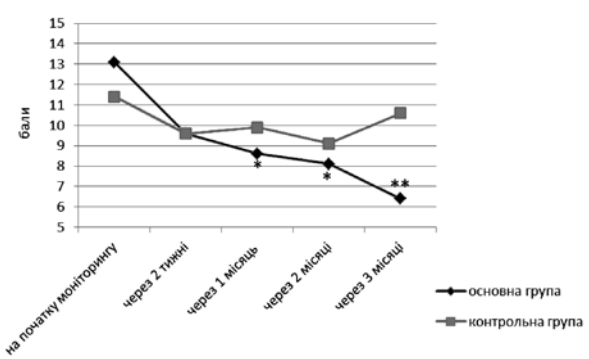



**Рис. 1.** Динаміка тяжкості депресії за шкалою PHQ-9 у хворих на ЦД упродовж 3 місяців спостереження на тлі лікування Седаристоном і без нього: * — p<0,05; ** — p<0,01 — vs показника на початку моніторингу.

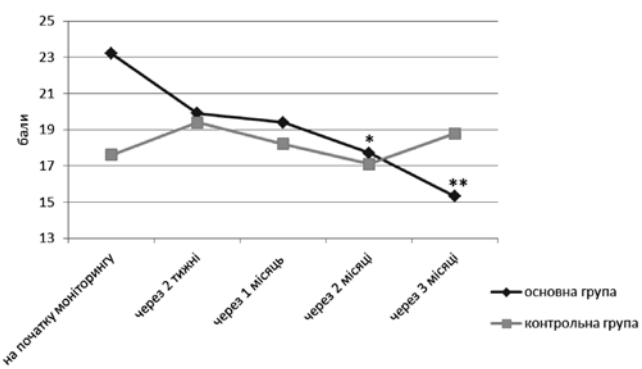



**Рис. 2.** Динаміка тяжкості депресії за шкалою Бека у хворих на ЦД упродовж 3 місяців спостереження на тлі лікування Седаристоном і без нього: * — p<0,0;, ** — p<0,01 — vs показника на початку моніторингу.

ливо, що в пацієнтів з'явилося більш позитивне ставлення до себе, усвідомлення необхідності самоконтролю перебігу хвороби та її лікування.

Аналіз показників вуглеводного обміну показав, що на тлі позитивної динаміки зменшення симптомів депресивного синдрому у хворих на ЦД, які приймали Седаристон, суттєво знизилися вміст глікованого гемоглобіну та середньодобова глікемія, на відміну від хворих контрольної групи (**табл. 3, рис. 3**).

Зниження рівня глікованого гемоглобіну за 3 місяці на 1,9% виглядає значним з огляду на той факт, що у хворих із тяжкою та середньою формами ЦД до такого зниження цього показника здатні привести навіть не всі цукрознижувальні препарати [10]. Це ще раз вказує на суттєвий вплив психоемоційного стану на показники глікемії у хворих на ЦД.

У ході дослідження Седаристон продемонстрував досить високий профіль безпеки та переносимості — лише один із хворих, які приймали препарат, зазначив алергічну реакцію, натомість аналіз даного випадку визначив сумнівним зв'язок алергії з прийманням Седаристону.

**Таблиця 3.** Показники глікованого гемоглобіну та середньодобової глікемії у хворих на ЦД із депресивним синдромом перед початком моніторингу та через 3 місяці спостереження на тлі лікування Седаристоном і без нього

| Показник | Основна група (n=20) | | Контрольна група (n=21) | |
|---|---|---|---|---|
| | на початку | через 3 міс. | на початку | через 3 міс. |
| Глікований гемоглобін, % | 9,8±0,5 | 7,9±0,3 | 8,8±0,2 | 9,0±0,4 |
| p | | <0,01 | | >0,1 |
| Середньодобова глікемія, ммоль/л | 13,1±0,8 | 10,0±0,5 | 11,4±0,6 | 11,8±1,0 |
| p | | <0,01 | | >0,1 |

*Примітка: p<0,01.*

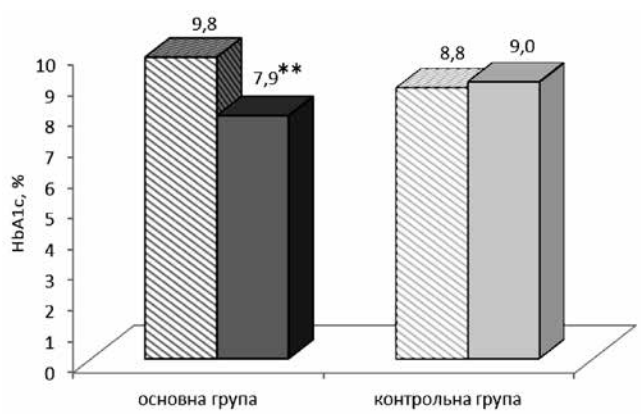



**Рис. 3.** Рівень глікованого гемоглобіну (%) у хворих на ЦД з депресивним синдромом до початку моніторингу та через 3 місяці спостереження на фоні лікування Седаристоном та без нього.
** — p<0,01.

Отже, проведене дослідження показало терапевтичну ефективність і безпеку лікування хворих на ЦД із депресивним синдромом рослинним комбінованим препаратом Седаристон, що містить стандартизовані екстракти валеріани та звіробою, через 1 місяць від початку лікування за даними опитування за шкалою PHQ-9 і через 2 місяці за шкалою Бека. Це вказує на доцільність тривалого, упродовж щонайменше 2 місяців, лікування депресії у хворих на ЦД. Більш пізній прояв антидепресивного ефекту препарату Седаристон у пацієнтів із ЦД порівняно з даними попередніх досліджень може бути пов'язаний із тим, що в попередні дослідження не включали хворих із тяжкими загальними (соматичними) хворобами, якою є ЦД. А у хворих на ЦД, окрім загальновідомих неврологічних уражень (енцефалопатії, полінейропатії, автономної нейропатії), як свідчать останні дослідження, мають місце суттєві органічні ураження головного мозку, а саме атрофія гіпокампа [11, 12], що, на нашу думку, може збумовлювати стійкіший характер депресивних порушень.

Проведене дослідження продемонструвало, що Седаристон може бути корисним у комплексній терапії хворих на ЦД із депресивним синдромом як фітопрепарат з антидепресивним ефектом для тривалого зменшення проявів депресивного синдрому та нормалізації вуглеводного обміну.

## Висновки

1. Застосування комбінованого фітопрепарату Седаристон (2 капсули двічі на добу протягом 2 місяців) у комплексній терапії хворих на цукровий діабет значно зменшує прояви депресивного синдрому вже через 1 місяць від початку застосування зі збереженням антидепресивного ефекту щонайменше впродовж місяця після закінчення його приймання.
2. Терапія хворих на ЦД препаратом Седаристон протягом 2 місяців на тлі традиційної цукрознижувальної терапії позитивно впливає на стан вуглеводного обміну, приводячи за 3 місяці до суттєвого (на 1,9%) зниження рівня глікованого гемоглобіну.

VERTE

3. Седаристон має досить високий профіль безпеки та переносимості в лікуванні хворих на ЦД із депресивним синдромом.
4. У хворих на ЦД тривалість курсу лікування депресивного синдрому комбінованим фітопрепаратом Седаристон для досягнення стійкого ефекту має становити щонайменше 2 місяці.

## Список використаної літератури


1. Nagy G, Szeman B, Mathe Al. Investigation of depressive symptoms in diabetic patients with and without micro- and macro-angiopathic complications. Diabetologia. 2009;52 (Suppl 1): 550.
2. Diaconu L, Timar B, Popescu S, Timar R. Depression and metabolic control of type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2013; 56 (Suppl 1):461-2.
3. Cols-Sagarra C, López-Simarro F, Alonso-Fernández M, Mancera-Romero J, Perez-Unanua MP, Mediavilla-Bravo JJ, et al. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes attended in primary care in Spain. Prim. Care Diabetes. 2016 Oct;10(5):369-75.
4. Ткач СМ, Мілютіна ТЛ. Поширеність депресивних порушень у стаціонарних хворих на ЦД і вплив на них навчальної програми «Accu-Chek Assist». Ендокринологія. 2014;19(4):353-4. (Tkach SM, Milyutina TL. The prevalence of depressive disorders in inpatient patients with diabetes and the impact of the educational program «Accu-Chek Assist» on them. Endokrynolohiya. 2014;19(4):353-4).
5. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Monkemoller K, Denzer C, et al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2015;16 (1):58-66.
6. Holt R, de Groot M, Lucki I, Hunter CM, Sartorius N, Golden SH. NI-DDK International conference report on diabetes and depression: current understanding and future directions. Diabetes Care. 2014;37(8):2067-77.
7. Романенко ВИ, Романенко ЮИ, Романенко ИВ. Лечение тревожно-депрессивных расстройств в соматической практике: назначение комбинации экстрактов зверобоя и валерианы. Международный неврологический журнал. 2016;79 (1):97-102. (Romanenko VI, Romanenko YuI, Romanenko IV. Treatment of anxiety and depressive disorders in somatic practice: the prescription of a combination of Hypericum and valerian extracts. Mezhdunarodny nevrologicheskiy zhurnal. 2016;79 (1):97-102).
8. Gaspar M, Singer A, Zeller K. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study. Pharmacopsychiatry. 2006; 39:66-75.
9. Налетов СВ. Клиническая фармакология препаратов валерианы и европейские традиции их применения: крушение постсоветских стереотипов. Обзор иностранных научных источников. Український медичний часопис. 2009; 3(71):41-7. (Naletov SA. Clinical pharmacology of valerian drugs and European traditions of their use: the collapse of post-Soviet stereotypes. Review of foreign scientific sources. Ukraïns'kiy medichniy chasopis. 2009; 3(71):41-7).
10. Тронько НД, Ефимов АС, Ткач СН. Пероральные сахароснижающие препараты и тактика их применения. Киев. 2002;110 с. (Tron'ko ND, Efimov AS, Tkach SN. Oral hypoglycemic drugs and tactics of their use. Kyiv. 2002; 110 s.).
11. Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, Davies J, Sankar A, Boland E, Gandhi R, Tracey I, Tesfaye S. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care. 2014;37(6):1681-8.
12. Moulton CD, Costafreda SG, Horton P, Ismail K, Fu CH. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. Brain Imaging Behav. 2015; 9(4):651-62.


*(Надійшла до редакції 07.06.2019 р.)*

## Влияние комбинированного фитопрепарата Седаристон на углеводный обмен и психоэмоциональное состояние больных сахарным диабетом с депрессивным синдромом

**С.Н. Ткач**

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

**Резюме. Цель —** изучить влияние комбинированного фитопрепарата Седаристон, содержащего стандартизированные сухие экстракты зверобоя (100 мг) и валерианы (50 мг) (esparma GmbH, Германия), на углеводный обмен и психоэмоциональное состояние больных сахарным диабетом (СД) с депрессивным синдромом. **Материал и методы**. В исследование включены 60 больных СД 1-го и 2-го типов с депрессивным синдромом, диагностированным по данным опроса по шкалам Бека и PHQ-9. Все пациенты постоянно принимали стандартную инсулинотерапию и/или сахароснижающие пероральные препараты. 30 больных из общего количества дополнительно принимали Седаристон по 2 капсулы два раза в день в течение 2 месяцев. До начала приема препарата Седаристон и в течение следующих 3 месяцев проводили оценку психоэмоционального состояния по шкалам Бека и PHQ-9: через 2 недели, 1, 2 и 3 месяца. Состояние углеводного обмена (по показателям гликированного гемоглобина и гликемии) оценивали до и через 3 месяца после начала мониторинга. **Результаты.** У пациентов, принимавших Седаристон, существенно снизилась симптоматика депрессивного синдрома с достоверным уменьшением количества баллов по шкале PHQ-9 с 13,1±1,4 балла до 8,6±1,4 балла ($p<0,05$) уже после месяца лечения и по шкале Бека с 23,2±1,5 балла до 17,7±2,0 балла ($p<0,05$) после 2 месяцев лечения с последующим улучшением, в отличие от больных, не принимавших Седаристон: 11,4±1,0 балла vs 9,9±1,0 балла ($p>0,1$) по шкале PHQ-9 и 17,6±1,1 балла vs 17,1±2,1 балла ($p>0,1$) по шкале Бека. Через 3 месяца после начала приема Седаристона на фоне позитивной динамики депрессивного синдрома у больных снизился уровень гликированного гемоглобина с 9,8±0,5% до 7,9±0,3% ($p<0,01$), в отличие от пациентов, не принимавших Седаристон: 8,8±0,2% vs 9,0±0,4% ($p>0,1$). Кроме того, через 3 месяца терапии снизился среднесуточный показатель гликемии у больных, принимавших Седаристон: с 13,1±0,8 ммоль/л до 10,0±0,5 ммоль/л ($p<0,01$), в отличие от больных, не принимавших его: 11,4±0,6 ммоль/л vs 11,8±1,0 ммоль/л ($p>0,1$). **Выводы.** Прием препарата Седаристон (2 капсулы 2 раза в день) в течение 2 месяцев в комплексной терапии больных СД, кроме положительного длительного действия на симптоматику депрессивного синдрома, положительно влиял на углеводный обмен со снижением за 3 месяца уровня гликированного гемоглобина на 1,9%. Это указывает на целесообразность терапии больных СД с депрессивным синдромом комбинированным растительным препаратом Седаристон с целью не только

улучшения психоэмоционального состояния, но и нормализации нарушений углеводного обмена.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, депрессия, углеводный обмен, комбинированный фитопрепарат с антидепрессивным эффектом, Седаристон.

## The combined herbal remedy Sedariston effect on carbohydrate metabolism and the psycho-emotional state of diabetic patients with depressive syndrome

**S.M. Tkach**
SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

**Abstract. The aim** was to study the effect of the combined herbal product Sedariston, containing standardized dry extracts of Hypericum (100 mg) and Valerian (50 mg) (esparma GmbH, Germany), on carbohydrate metabolism and psycho-emotional state of diabetic patients with depressive syndrome. **Material and methods.** The study included 60 patients with type I and type II diabetes with a depressive syndrome diagnosed according to the Beck and PHQ-9 scales. All patients consistently took standard insulin therapy and/or hypoglycemic oral medications. 30 patients from the total number of patients additionally took Sedariston 2 capsules twice a day for 2 months. Before starting the application of Sedariston, and over the next 3 months, the psycho-emotional state was assessed by the Beck and PHQ-9 scales: after 2 weeks, 1, 2 and 3 months. The state of carbohydrate metabolism (according to glycated hemoglobin and glycemia) was assessed in 3 months after the start of monitoring. **Results.** Patients, who took Sedariston, showed a significant improvement in the symptoms of depressive syndrome with significant decrease according to the PHQ-9 score from 13.1±1.4 to 8.6±1.4 ($p<0.05$) in a month after treatment, and according to Beck's scale from 23.2±1.5 to 17.7±2.0 ($p<0.05$) in 2 months after treatment with a subsequent improvement, in contrast to patients who did not take Sedariston: 11.4±1.0 vs 9.9±1.0 ($p>0,1$) by the PHQ-9 scale and 17.6±1.1 vs 17.1±2.1 ($p>0,1$) by the Beck scale, respectively. 3 months after the start of Sedariston application, against the background of the positive dynamics of depressive syndrome in patients, there was a decrease in glycated hemoglobin from 9.8±0.5% to 7.9±0.3% ($p<0.01$) in contrast to patients, who did not apply Sedariston: 8.8±0.2% vs 9.0±0.4% ($p>0.1$), respectively. In addition, in 3 months after therapy, the average daily glycemia level in patients applying Sedariston decreased from 13.1±0.8 mmol/l to 10.0±0.5 mmol/l ($p<0.01$), comparing with patients, who have not applied it: 11,4±0,6 mmol/l vs 11.8±1.0 mmol/l ($p>0.1$), respectively. **Conclusions.** Sedariston application (2 capsules 2 times a day) for 2 months in the complex therapy of patients with diabetes, besides having a positive long-term effect on the symptoms of the depressive syndrome, had a positive effect on carbohydrate metabolism, with a 3-month decrease in glycated hemoglobin by 1.9%. This indicates the need for a timely diagnosis of depression in patients with diabetes and the expediency of therapy with the combined herbal product Sedariston for improving the psycho-emotional state, and also for normalizing carbohydrate metabolism disorders.

**Keywords:** diabetes mellitus, depression, carbohydrate metabolism, combined herbal product with antidepressant effect, Sedariston.

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.146

# Повногеномний пошук асоціацій у пацієнтів української популяції з акромегалією

**О.Т. Олексик,**
**Х.М. Щубелка,**
**В.В. Волфсбергер**

Ужгородський національний університет, м. Ужгород

**Резюме.** Гіпофіз-залежний надлишок СТГ може бути генетичним захворюванням (у літературі описано низку мутацій, які призводять до ізольованого надлишку гормону росту) або як симптом у складі синдромного захворювання. **Мета** — провести повногеномний пошук асоціацій геному пацієнтів з акромегалією для виявлення відомих мутацій у генах, асоційованих із даним захворюванням, і суміжних ділянках. Створити першу референтну геномну базу пацієнтів з акромегалією української популяції для подальшого вивчення причин виникнення цієї хвороби та впровадження персоніфікованого лікування згідно з генетичним профілем. **Результати.** Проведено повногеномний пошук асоціацій у геномі 5 хворих на акромегалію. Використана панель генотипування дозволила ідентифікувати 154 однонуклеотидні поліморфізми в генах, які були описані раніше як асоційовані з акромегалією. Один пацієнт виявився гетерозиготним за альтернативною алеллю (AG) ОНП rs33927012 гена *SDHB*. Дана альтернативна алель є надзвичайно рідкісною у світовій популяції (0,9%, в європейській популяції — 2%). Її описано як шкідливу двома аналітичними системами. Мутації гена *SDHB* призводять до структурних змін у білку *SDH* (сукцинілзалежна дегідрогеназа), який відіграє ключову роль у циклі Кребса та окисному фосфорилюванні. Даний ген є тумор-супресор геном, і його мутації спричиняють 3Р синдром (акромегалія, феохромоцитома, парагангліома). Також знайдено мутації в генах *SDHC*, *CDKN1B*, унікальні для деяких пацієнтів даної вибірки. **Висновки.** Знайдено три екзонні загрозливі та потенційно шкідливі мутації в генах *CDKN1B* і *SHDB*, які виявляються в пацієнтів з ендокринними синдромами.

**Ключові слова:** акромегалія, геном, мутації.

## Вступ

Соматичний ріст контролюється гормональною взаємодією між гіпоталамусом, гіпофізом і периферичними тканинами [1]. Гігантизм та акромегалія є рідкісними порушеннями, викликаними надмірною секрецією гормону росту — соматотропіну (СТГ) та/або його вторинного месенджера — інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1). Гігантизм виникає тоді, коли надлишок СТГ або ІЧР-1 призводить до збільшення лінійного росту кісток, зазвичай до кінця пубертатного періоду та закриття епіфізарних зон росту, й характеризується розростанням

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

*© О.Т. Олексик, Х.М. Щубелка, В.В. Волфсбергер*

коротких і плоских кісток і хрящів. У більшості випадків ці захворювання виникають унаслідок розвитку доброякісної СТГ-продукуючої аденоми гіпофіза (СТГПАГ). Захворюваність на гігантизм та акромегалію становить 8-11 випадків на 1 мільйон населення за 1 рік [2, 3]. Початок гігантизму в ранньому дитинстві та той факт, що пацієнти з гігантизмом та акромегалією часто мають схожі симптоми в родинах, дали підстави висунути гіпотезу, що гіпофіз-залежний надлишок СТГ може бути генетичним захворюванням. Дійсно, протягом останніх трьох десятиліть генетичні дослідження виявили низку генетичних дефектів, що призводять до гігантизму. Наразі відомо, що багато генів залучено до схильності до гігантизму або акромегалії, а також відомо просоматичні мутації в онкогенах або генах-супресорах пухлин, які регулюють основні сигнальні шляхи в клітинах СТГ-продукуючих аденом [4].

Ця група захворювань включає синдроми множинної ендокринної неоплазії 1-го та 4-го типів (MEN-1 і MEN-4), МакК'юна – Олбрайта (MAS), комплекс Карні (CNC), синдром 3Ps (парагангліома, феохромоцитома й аденома гіпофіза), спадкову ізольовану аденому гіпофіза (FIPA) та широко вивчається через дефекти генів, які кодують сукцинілдегідрогеназу [5, 6]. Зокрема, нещодавно описано форми родинних і спорадичних акромегалії та гігантизму, викликані мікродуплікацією на хромосомі Xq26.3 — розлад, який був названий «Х-зчепленим акрогігантизмом» (X-LAG). Існують чотири гени в дуплікованій ділянці ДНК. Один із них, *GPR101*, кодує орфанний G-протеїн-зв'язаний рецептор, який зумовлює фенотипові зміни в маленьких дітей і ріст спорадичних аденом гіпофіза, що продукують гормон росту в деяких пацієнтів з акромегалією [7]. Мутація *GNAS* — активуюча мутація в G-протеїн-стимулюючій субодиниці альфа (Gsα) у статевих клітинах є несумісною з життям; ця ж мутація в соматичних клітинах веде до гігантизму за синдрому МакК'юна – Олбрайта та акромегалії за спорадичних СТГ-продукуючих аденом гіпофіза [8]. Мутації *PRKAR1A*, що призводять до збільшення сигнальної функції АМФ, як і мутації *GNAS*, викликають гігантизм або акромегалію в складі комплексу Карні, але їх ніколи не було описано за спорадичних СТГ-продукуючих аденом гіпофіза [9]. Мутації гена *MEN1* призводять до гігантизму та/або акромегалії в складі синдрому MEN-1, рідше — до спорадичної акромегалії [10]. Мутації в циклін-залежній кіназі 1B (CDKN1B) трапляються за синдрому MEN-4 [11].Інші CDKN, які є необхідними молекулами в регулюванні клітинного циклу, росту та проліферації, мутують зрідка за MEN1/MEN4-подібного синдромного гігантизму та/або акромегалії, але не в спорадичних СТГПАГ [12]. Пацієнти з родинною ізольованою СТГ-продукуючою аденомою гіпофіза (FIPA) також можуть мати як гігантизм, так і акромегалію; у них генетичний дефект виникає в арил-вуглеводневому рецептор-взаємодіючому білку (AIP) [5].

Проте є випадки, наразі генетично не ідентифіковані за допомогою сучасних методів. До них належать не лише синдромні випадки з підвищеною продукцією СТГ [13], але й спорадичний гігантизм і, звичайно, ізольовані випадки СТГ-продукуючих аденом гіпофіза. Секвенування 50-UTR ділянки генів, які беруть участь у молекулярному патогенезі СТГПАГ, рутинно не проводиться, і, можливо, наукове товариство має розглянути доцільність цього типу дослідження для пацієнтів із гігантизмом або ранньою акромегалією, обтяженим анамнезом та/або іншими пухлинами, негативними щодо будь-яких відомих генетичних дефектів. По-друге, чинники транскрипції, мікроРНК та інші молекули, які можуть зв'язуватися з регуляторними елементами в 50-UTR ділянці *CDKN1B* або інших генів (*GNAS*, *PRKAR1A*, *MEN1*, *AIP* тощо) де-факто є кандидатами на дефекти, що можуть бути причиною акромегалії. По-третє, лабораторні дослідження в пацієнтів із СТГПАГ, негативних щодо мутацій у відомих генах, дослідження цілого геному за допомогою порівняльної геномної гібридизації (CGH — молекулярний цитогенетичний метод аналізу повторів ДНК) може бути таким же корисним, як цілковите секвенування екзонів (WES). Наприклад, CGH було важливим для ідентифікації дефектів на Х-хромосомі за синдрому X-LAG, тоді як WES не вдалося виявити причинний ген у цьому випадку [14].

Загалом описані в літературі гени, визначені як потенційно асоційовані з розвитком соматотропіном гіпофіза або комплексних синдромів із компонентом акромегалії, наведено в **таблиці 1**.

VERTE ▶

**Таблиця 1.** Гени, визначені як потенційно асоційовані з розвитком соматотропіном гіпофіза або комплексних синдромів із компонентом акромегалії

| Ген | Локація гена | Поширеність серед пухлин гіпофіза, % | Поширеність за акромегалії | Фенотипові прояви | Патологія |
|---|---|---|---|---|---|
| *AIP* | 11q13.3 | 3,6 | 50% за гомогенних за FIPA 4% за спорадичних соматотропіном | Родинна ізольована пухлина гіпофіза, молоді пацієнти; інвазійні пухлини; гірша відповідь на аналоги соматостатину | Соматотропінома |
| *MEN1* | 11q13.1 | 0,6-2,6 | 1,2% | Гіперпаратиреоз, аденоми гіпофіза, підшлункової залози, APUD-системи (MEN1) | Соматотропінома |
| *CDKN1B* | 12p13.1 | Зрідка | Зрідка | Гіперпаратиреоз, аденоми гіпофіза, підшлункової залози (MEN4) | Соматотропінома |
| *PRKAR1A* | 17q22-24 | Лише за акромегалії | 65% пацієнтів із комплексом Карні | Акромегалія, серцеві та шкірні міксоми, первинна пігментна хвороба надниркових залоз в пігментні ураження шкіри та слизових (комплекс Карні) | Соматотропінома або гіперплазія |
| *SDHx* | SDHA 5p15.33 SDHB1p36.13 SDHC1q23.3 SDHD11q23.1 | Зрідка | Зрідка | Акромегалія та параганґліома/ феохромоцитома (3P синдром) | Соматотропінома |
| GPR101 | Xq26.3 | 1.6 | 0-4,4% | Х-зчеплений акрогігантизм, дуже ранній початок гігантизму | Соматотропінома або гіперплазія |
| GNAS | 20q13.3 | Лише за акромегалії | 40% | Спорадична акромегалія або синдром МакК'юна – Олбрайта | Соматотропінома або гіперплазія |

Дослідження в даній сфері стали можливими завдяки геномним технологіям, які дозволяють цілком секвенувати людський геном (визначити послідовність нуклеодидів і, відповідно, генів) або провести генотипування (GWAS — genome-wide association study) — ідентифікувати тисячі асоціацій між генетичними варіантами та хворобами або особливостями фенотипу, а також створити карти унікальних варіантів певних генів у межах популяцій. Дана технологія є ідеальною платформою для оцінки відомих маркерів у геномі людини, що дає змогу дослідникам знайти однонуклеотидні поліморфізми (SNP) і більші структурні зміни в геномі конкретної людини або популяції загалом [15].

Підґрунтям для таких досліджень був найбільший в історії міжнародний проект у галузі біології «Геном людини», що тривав понад 10 років і дав змогу ідентифікувати послідовність нуклеотидів у геномі Homosapiens, це близько 20-25 тисяч генів, унаслідок чого було створено референтний геном людини (зразковий) [16].

Наразі в Україні дана сфера медичних досліджень перебуває в зародковому стані, і створення генетичних карт українців, надто з рідкісними хворобами, дасть можливість глибшого вивчення їх тригерів і можливостей для лікування.

**Мета дослідження** — провести повногеномний пошук асоціацій геному 5 хворих на акромегалію для виявлення відомих мутацій у генах, асоційованих із даним захворюванням, і суміжних ділянках. Створити першу референтну геномну базу пацієнтів з акромегалією української популяції для подальшого вивчення причин виникнення цієї хвороби та впровадження персоніфікованого лікування згідно з генетичним профілем.

**Новизна дослідження** — повногеномний пошук асоціацій (GWAS) серед українців зроблено вперше. Українська популяція жодного разу не брала участі в повногеномних дослідженнях, проте в усьому світі такі проекти є підґрунтям і передовою технологією встановлення причин захворювань, їх частоти в різних популяціях людей і винаходу нових методів терапії [15]. Прикладами даного типу досліджень є міжнародний проект «1000 геномів», який встановив карту генетичних варіацій у 14 світових по-

пуляціях людей [17]. Також наразі різні країни створюють національні геномні програми з метою встановлення генетичних особливостей власного народу, його походження, генетичного профілю поширених і рідкісних захворювань. Такі проекти вже існують в Ісландії, Ірландії, Англії, Японії, Фінляндії, Швеції та Голландії [18-20].

## Матеріал і методи

До дослідження включено 5 пацієнтів з акромегалією, із них 3 чоловіки та 2 жінки, які перебувають на обліку в ендокринологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака. Усі пацієнти підписали інформовану добровільну згоду на аналіз та обробку даних, отриманих у ході дослідження їхнього біологічного матеріалу. Критерієм включення була наявність встановленого, клінічно та лабораторно підтвердженого діагнозу акромегалії, підтвердженої МРТ макроаденоми гіпофіза. Критерієм виключення була наявність тяжких запальних захворювань ротової порожнини, які перешкоджали правильному забору зразка слини. Профіль пацієнтів: середній вік становив 43 роки. Із них двом пацієнтам проведено транскраніальне видалення пухлини, одному — транссфеноїдальне видалення, двох пацієнтів не оперували. Один пацієнт хворіє на цукровий діабет 2-го типу, резистентний до мультикомпонентного лікування, включаючи інсулінотерапію аналоговими формами та неконтрольовану артеріальну гіпертензію. Усі пацієнти мають активну форму акромегалії, у тому числі пооперацiйні рецидиви, та отримують терапію пролонгованими аналогами соматостатину.

Матеріалом для дослідження була слина, зібрана в стандартний контейнер із буферним розчином. Генотипування проведено за допомогою Infinium Global Screening Array-24 Kit, Illumina®. Дана технологія наразі дозволила ідентифікувати 638 466 однонуклеотидних поліморфізмів із точністю 99,9% у кожному досліджуваному геномі.

Отримані дані генотипування проаналізовано за допомогою мови програмування Python — інтерпретованої об'єктно-орієнтованої мови програмування високого рівня із суворо динамічною типізацією [21]. Дану мову програмування було застосовано в поєднанні з програмними бібліотеками PANDAS і SciPy. Частину аналізу проведено за допомогою Python PLINK — безкоштовного, часто застосовуваного, вільно доступного набору інструментів для аналізу повногеномних асоціацій [22].

## Результати та обговорення

Генотипування було вдалим у 4 пацієнтів, один зразок був неякісним за кількістю виділеної ДНК.

Використана панель генотипування дозволила ідентифікувати 154 однонуклеотидні поліморфізми в генах, скомпільованих як асоційовані з акромегалією (**табл. 2**). Із них 141 ОНП були однаковими в 4 пацієнтів і відповідали референтному геному людини.

Пацієнти різнилися за 8 варіантами нуклеотидів, причому 3 варіанти не було ідентифіковано (неточність технології). Дані порівняння наведено **в таблиці 3**.

Частоти даних варіантів у різних досліджених популяціях наведено в **таблиці 4**.

Із наведених таблиць видно, що ОНП rs34330 у гені *CDKN1B* відповідає UTR5 (нетрансльована ділянка або лідерна послідовність) — некодованому відрізку мРНК, розташованому відразу після кеп-ділянки. Ця ділянка може брати участь в ефективності трансляції. За даним ОНП два пацієнти були гомозиготними (CC) та один — гетерозиготним (CT) за альтернативною алеллю, частота якої у світі становить 66,1%, в європейській популяції — 75,0% за даними проекту«1000 геномів». Її досить висока частота може свідчити про доброякісний характер, проте потенційне функціональне її значення наразі не описано. Натомість мутації

**Таблиця 2.** Результати генотипування

| Кількість ОНП у панелі | Кількість однакових ОНП у 4 пацієнтів | Ген |
|---|---|---|
| 3 | 3 | AIP1 |
| 71 | 70 | MEN1 |
| 7 | 5 | CDKN1B |
| 0 | 0 | PRKARIA |
| 13 | 13 | PRKARIA |
| 28 | 25 | PRKARIB |
| 13 | 9 | PRKARIC |
| 17 | 16 | PRKARID |
| 2 | 0 | GPR101 |
| 0 | 0 | GNAS |

VERTE

**Таблиця 3.** Порівняльна характеристика пацієнтів за варіантами нуклеотидів

| ОНП | Позиція на хромосомі | Хромосома | Пацієнти 1 | 2 | 3 | 4 | Референтний варіант | Альтернативний варіант | Ген |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rs34330 | 12870695 | 12 | CC | CC | CT | TT | T | C | CDKN1B |
| rs2066827 | 12871099 | 12 | GG | GT | TT | TT | T | G | CDKN1B |
| rs33927012 | 17354297 | 1 | AA | AA | AA | AG | A | G | SDHB |
| rs2647158 | 17361781 | 1 | AA | AA | AA | AG | A | G | SDHB |
| rs74127632 | 161305625 | 1 | AA | AG | AA | AA | A | G | SDHC |
| rs11585941 | 161312656 | 1 | AG | AA | AA | AA | A | G | SDHC |
| rs4600063 | 161333191 | 1 | AA | AG | AA | AA | A | G | SDHC |

**Таблиця 4.** Частоти варіантів нуклеотидів у різних популяціях

| ОНП | Функція ділянки гена | Замінна амінокислота | Усереднена частота у світі згідно з 1000 геномів | Частота в європейській популяції згідно з 1000 геномів | Fathmm-MKL_coding* | MetaSVM_pred ** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| rs34330 | UTR5 | - | 0,661741 | 0,75 | - | - |
| rs2066827 | екзонна | несинонімічна | 0,359225 | 0,24 | шкідлива | потенційно шкідлива |
| rs33927012 | екзонна | несинонімічна | 0,00938498 | 0,02 | шкідлива | шкідлива |
| rs2647158 | інтронна | - | 0,236222 | 0,2 | - | - |
| rs74127632 | інтронна | - | 0,163339 | 0,05 | - | - |
| rs11585941 | інтронна | - | 0,133786 | 0,113 | - | - |
| rs4600063 | UTR3 | - | 0,16893 | 0,049 | шкідлива | потенційно шкідлива |

*Примітки: * — функціональний аналіз методом прихованих моделей Маркова — система прогнозу функціональних наслідків кодуючих і некодуючих ділянок; ** — метааналітична система методу опорних векторів для оцінки ефекту мутації.*

в гені *CDKN1B* (супресор-онкоген), який кодує білок-інгібітор циклін-залежної кінази 1B, можуть призводити до розвитку MEN4. Дана мутація потребує верифікації на функціональну здатність білка, оскільки його активність залежить від посттрансляційних змін [23].

ОНП rs2066827 у тому ж гені *CDKN1B* знаходиться в екзонній (кодуючій) ділянці. Один із 4 пацієнтів був гомозиготним за альтернативною алеллю (TT), один — гетерозиготним (GT), двоє — гомозиготними за референтною алеллю (TT). Частота альтернативної алелі у світі становить 35%, в Європі — 24% за даними проекту «1000 геномів». Вона є несинонімічною, тобто призводить до зміни амінокислоти в протеїні. Двома різними аналітичними системами її описано як шкідливу або потенційно шкідливу. Вона також потребує подальшої верифікації щодо функціонального стану білка, кодованого геном *CDKN1B*.

ОНП rs33927012 знаходиться в екзонній ділянці гена *SDHB*. Один пацієнт був гетерозиготним за альтернативною алеллю (AG), троє пацієнтів — гомозиготними за референтною алеллю. Дана альтернативна алель є надзвичайно рідкісною у світовій популяції, її частота становить 0,9%, у європейській популяції — 2% за даними проекту «1000 геномів». Її описано як шкідливу двома аналітичними системами. Мутації гена *SDHB* призводять до структурних змін у білку SDH — сукцинілдегідрогеназі, яка відіграє ключову роль у циклі Кребса та окисному фосфорилюванні. Даний ген є тумор-супресор-геном, і його мутації спричиняють 3P синдром [24]. Ця мутація в пацієнта потребує подальшого вивчення шляхом визначення активності сукцинілдегідрогенази та діагностичного пошуку наявності параганглiоми та/або феохромоцитоми, оскільки даний пацієнт хворіє на тяжку артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Також у генах *SDHB*, *SDHC* досліджують три інтронні (нетранскрибовані) мутації (див. табл. 3, 4), для яких описано частоту, але не функцію. Глибокі інтронні мутації потребують подальшого вивчення, оскільки є дані про їх зв'язок із деякими захворюваннями [25].

ОНП rs4600063 визначається в ділянці гена *SDHC*, яка відповідає за UTR-3 ділянку — нетрансльовану ділянку, розташовану після

стоп-кодону. Ці ділянки часто відповідають за регуляторні функції та пострансляційні зміни білка. Ген *SDHC* відповідає за С-субодиницю сукцинілдегідрогенази [26]. Один пацієнт був гетерозиготним(AG) за альтернативною алеллю, троє — гомозиготними за референтною. Дана мутація є абсолютно не вивченою, для неї не розраховано частоти в популяціях. Вона потребує подальшого аналізу та вивчення функціонального статусу протеїну.

## Висновки

Пацієнти зі спорадичними формами акромегалії є надзвичайно генетично гетерогенними та не мають єдиної, однакової для всіх мутації, яка б відповідала за утворення соматотропіном гіпофіза. Нам вдалося знайти три екзонні загрозливі та потенційно шкідливі мутації в генах *CDKN1B* і *SHDB*, які виявляються в пацієнтів з ендокринними синдромами. Вони потребують подальшої верифікації молекулярно-генетичними та гормональними методами, оскільки можуть свідчити, що в пацієнта з акромегалією можуть бути й інші, приховані ендокринні неоплазії (феохромоцитома, парагангліома, пухлини прищитоподібних і підшлункової залози), або він має ризик їх розвитку, що потребує поглибленого обстеження та ретельного спостереження такого пацієнта. Метод повногеномного генотипування є потужним інструментом у виявленні деяких причин рідкісних захворювань, які однозначно потребують персоніфікованого медичного підходу. Проте з огляду на лише часткове «покриття» геному в даному методі та особливості захворювання є сенс використання секвенування екзонів або повногеномного секвенування для пошуку та ідентифікації генетичної причини виникнення цих захворювань. Наразі даний вид досліджень стрімко розвивається у світі, його вартість відчутно знижується, отже, слід розглянути можливість застосування даних досліджень у рутинній медичній практиці для індивідуального та точного підходу до діагностики захворювань.

### Науково-практичне використання

Отримані дані є першою генетичною базою даних пацієнтів з акромегалією в Україні й можуть бути використаними для порівняння та розрахунків частот різних асоційованих з акромегалією мутацій у популяції українців у майбутньому.

Також виявлені в окремих пацієнтів мутації дозволять лікарям провести спрямований діагностичний пошук ознак інших ендокринних пухлин, імовірність яких є високою за наявності певних ідентифікованих мутацій.

## Список використаної літератури


1. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Erickson D, Roelfsema F, Bowers C. Lifetime regulation of growth hormone (GH) secretion. In: Handbook of Neuroendocrinology. Elsevier; 2012. Chapter 10, p. 237-57.
2. Sotos JF, Argente J. Overgrowth disorders associated with tall stature. Adv Pediatr. 2008;55:213-54.
3. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. Pituitary. 2016 Jun;19(3):262-7.
4. Xekouki P, Azevedo M, Stratakis CA. Anterior pituitary adenomas: inherited syndromes, novel genes and molecular pathways. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010 Sep 1;5(5):697-709.
5. Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. J Clin Endocrinol Metab. 2007 May;92(5):1891-6.
6. Hernández-Ramírez LC, Gabrovska P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, et al. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: prospective diagnosis in AIP mutation carriers. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Sep;100(9): E1242-54.
7. Trivellin G1, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. N Engl J Med. 2014 Dec 18;371(25):2363-74.
8. Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. Mol Cell Endocrinol. 2014 Apr 5;386 (1-2):85-91.
9. Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. Rev Endocr Metab Disord. 2008 Mar;9(1):1-11.
10. Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S, Azevedo MF, Lodish M, Martari M, et al. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. Clin Genet. 2010 Nov;78(5):457-63.
11. Marinoni I, Pellegata NS. p27kip1: a new multiple endocrine neoplasia gene? Neuroendocrinology. 2011;93(1):19-28.
12. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1826-34.
13. Mai PL, Korde L, Kramer J, Peters J, Mueller CM, Pfeiffer S, et al. A possible new syndrome with growth-hormone secreting pituitary adenoma, colonic polyposis, lipomatosis, lentigines and renal carcinoma in association with familial testicular germ cell malignancy: A case report. J Med Case Rep. 2007 Mar 28;1:9.
14. Faucz FR, Horvath AD, Azevedo MF, Levy I, Bak B, Wang Y, et al. Is IGSF1 involved in human pituitary tumor formation? Endocr Relat Cancer. 2015 Feb;22(1):47-54.
15. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. Am J Hum Genet. 2012 Jan 13;90(1):7-24.
16. Burke W, Khoury MJ, Stewart A, Zimmern RL; Bellagio Group. The path from genome-based research to population health: development of an international public health genomics network. Genet Med. 2006 Jul;8(7):451-8.
17. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012 Nov 1;491(7422):56-65.
18. Palsson G, Rabinow P. Iceland: the case of a national human genome project. Anthropol Today. 1999 Oct;15(5):14-8.


VERTE

19. Haga H, Yamada R, Ohnishi Y, Nakamura Y, Tanaka T. Gene-based SNP discovery as part of the Japanese Millennium Genome Project: identification of 190.562 genetic variations in the human genome. Single-nucleotide polymorphism. J Hum Genet. 2002;47(11):605-10.
20. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. Nat Genet. 2013 Oct;45(10):1150-9.
21. Guido van Rossum Fred L. Drake, Jr., editor. Python reference manual. 1995.
22. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. Am J Hum Genet. 2007 Sep;81(3):559-75.
23. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, van der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):3321-5.
24. Kim E, Rath EM, Tsang VH, Duff AP, Robinson BG, Church WB, et al. Structural and functional consequences of succinate dehydrogenase subunit B mutations. Endocr Relat Cancer. 2015 Jun;22(3):387-97.
25. Mendes de Almeida R, Tavares J, Martins S, Carvalho T, Enguita FJ, Brito D, et al. Whole gene sequencing identifies deep-intronic variants with potential functional impact in patients with hypertrophic cardiomyopathy. PLoS One. 2017 Aug 10;12(8): e0182946.
26. Kuersten S, Goodwin EB. The power of the 3' UTR: translational control and development. Nat Rev Genet. 2003 Aug;4(8):626-37.

## Полногеномный поиск ассоциаций у пациентов с акромегалией в украинской популяции

**О.Т. Олексик, Х.М. Щубелка, В.В. Волфсбергер**
Ужгородский национальный университет, г. Ужгород

**Резюме.** Гипофиз-зависимый избыток СТГ может быть генетическим заболеванием (в литературе описан ряд мутаций, которые приводят к изолированному избытку гормона роста) или как симптом в составе синдромного заболевания. **Цель** — провести полногеномный поиск ассоциаций генома больных акромегалией для выявления известных мутаций в генах, ассоциированных с данным заболеванием, и смежных участках. Создать первую референтную геномную базу пациентов украинской популяции с акромегалией для дальнейшего изучения причин возникновения этой болезни и внедрения персонифицированного лечения согласно с генетическим профилем. **Результаты.** Проведен полногеномный поиск ассоциаций в геноме 5 пациентов с акромегалией с целью выявления известных мутаций в генах, ассоциированных с данным заболеванием, и смежных участках. Использованная панель генотипирования позволила идентифицировать 154 однонуклеотидных полиморфизма в генах, описанных ранее как ассоциированные с акромегалией. Один пациент оказался гетерозиготен по альтернативной аллели (AG) ОНП rs33927012 гена *SDHB*. Данная альтернативная аллель является чрезвычайно редкой в мировой популяции (0,9%, в европейской популяции — 2%). Она описана как вредная двумя аналитическими системами. Мутации гена *SDHB* приводят к структурным изменениям в белке SDH (сукцинил-зависимая дегидрогеназа), который играет ключевую роль в цикле Кребса и окислительном фосфорилировании. Данный ген является тумор-супрессор геном, и его мутации вызывают 3Р синдром (акромегалия, феохромоцитома, параганглиома). Также найдены мутации в генах *SDHC*, *CDKN1B*, уникальные для некоторых пациентов из данной выборки. **Выводы.** Обнаружены три экзонные угрожающие и потенциально вредные мутации в генах *CDKN1B* и *SHDB*, которые выявляются у пациентов с эндокринными синдромами.

**Ключевые слова:** акромегалия, геном, мутации.

## Genome wide search for associations in patients with acromegaly in the Ukrainian population

**O.T. Oleksyk, K.M. Shchubelka, W.W. Wolfsberger**
Uzhhorod National University

**Abstract.** Pituitary-dependent excess of GH may be a genetic disease, the literature describes a number of mutations that lead to an isolated excess of growth hormone, or as a symptom in a syndromic disease. **The goal** is to conduct a genome-wide search for associations of the patients with acromegaly genome to identify known mutations in the genes associated with this disease in adjacent sites. Create the first reference genomic base of Ukrainian patients with acromegaly to further study the causes of this disease and the introduction of personalized treatment in accordance with the genetic profile. **Results**. This article presents the results of a genome-wide search of the genome of 5 patients with acromegaly. The genotyping panel we used allowed us to identify 154 single-nucleotide polymorphisms in the genes that were previously described as associated with acromegaly. One patient is heterozygous for the alternative allele (AG) of SNPs rs33927012 of *SDHB* gene. This alternative allele is extremely rare in the world population (0.9%, in the European population — 2%). It is described as harmful by two analytical systems. Mutations in the SDHB gene lead to structural changes in the SDH protein (succinyl-dependent dehydrogenase), which plays a key role in the Krebs cycle and oxidative phosphorylation. This gene is a tumor suppressor gene and its mutations cause 3P syndrome (acromegaly, pheochromocytoma, paraganglioma). We also found mutations in the genes *SDHC*, *CDKN1B* unique to some patients from this sample. **Conclusion**. Three exon threatening and potentially harmful mutations were found in the genes *CDKN1B* and *SHDB*, which are detected in patients with endocrine syndromes.

**Keywords**: acromegaly, genome, mutations.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.153

# Актуальні питання стану та тенденції розвитку дослідницьких робіт за напрямком «Дитяча діабетологія»

**М.Л. Водолажський[1], Т.П. Сидоренко[2], Т.В. Фоміна[1], Т.В. Кошман[1]**

[1] ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків
[2] Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

**Резюме. Мета** — вдосконалення науково-інформаційного забезпечення фахівців галузі охорони здоров'я дітей і підлітків за напрямком «Дитяча ендокринологія». **Матеріал і методи.** Дослідження проводили за даними бази рефератів звітів науково-дослідних (39) і дисертаційних робіт (79), які проведено в Україні 2001-2017 рр. з актуальних питань дитячої ендокринології, з використанням семантичного, інформаційного, наукометричного, бібліографічного, патентного, статистичного методів. Для вивчення інформованості лікарів щодо наукового продукту, створеного за напрямком «Дитяча ендокринологія», використано розроблений авторами опитувальник. **Результати.** У статті наведено дані про розвиток дослідницького процесу за напрямками дитячої ендокринології протягом тривалого терміну (2001-2017 рр.). Визначено кількісні показники збільшення проведення науково-дослідних і дисертаційних робіт, їх тематичну спрямованість, обсяг і структуру створеного наукового продукту, його використання фахівцями з дитячої ендокринології. **Висновки.** В Україні стабільно здійснюється дослідницький процес за актуальними напрямками дитячої ендокринології, у тому числі діабетології, створюється відповідний інформаційний та інноваційний ресурс, основним змістом якого є: вдосконалення ранньої діагностики цукрового діабету, визначення чинників ризику його виникнення в дітей і підлітків, розробка терапії згідно з протоколами лікування цього контингенту хворих, удосконалення диспансерного нагляду, навчання хворих на цукровий діабет принципам самоконтролю, реабілітація дітей і підлітків у санаторно-курортних умовах. Надзвичайно важливим є подальший розвиток наукометричних досліджень за напрямком дитячої ендокринології для вибору перспективних і пріоритетних досліджень, моніторинг дослідницьких розробок і науково-технічної продукції для вдосконалення впровадження результатів досліджень у практику дитячих ендокринологів, оптимізації їх науково-інформаційного забезпечення.

**Ключові слова:** дитяча ендокринологія, дослідницькі роботи, діабетологія, діти та підлітки.

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», пр. Ювілейний, 52А, м. Харків, 61153, Україна. E-mail: iozdpn@gmail.com.

*© М.Л. Водолажський, Т.П. Сидоренко, Т.В. Фоміна, Т.В. Кошман*

VERTE

Підставою для проведення профілактичних, лікувальних і реабілітаційних програм медичного супроводу дітей і підлітків, які хворіють на цукровий діабет, є рекомендації ВООЗ [1], які ретельно викладено на відповідному сайті в Глобальному докладі (who.inf) і Програмі із цукрового діабету [1].

Програму ВООЗ стосовно діабету спрямовано на профілактику, мінімізацію виникнення ускладнень цього захворювання та підвищення якості життя хворих. Метою Програми є поліпшення здоров'я пацієнтів шляхом здійснення ефективних заходів з епіднадзору, профілактики та лікування діабету та його ускладнень, надто в країнах із низьким і середнім рівнем розвитку. Для досягнення цієї мети особливу увагу в документах приділено таким основним заходам: спостереження за розробкою та прийняттям погоджених на міжнародному рівні стандартів діагностики та лікування діабету та його ускладнень, проведення досліджень чинників ризику його виникнення тощо [1].

В Україні проблемам ендокринних захворювань у дітей і підлітків приділяється багато уваги. За даними науковців ДУ «ІОЗДП НАМН», відсоток дослідницьких робіт із питань дитячої ендокринології дорівнює 12,75% у загальній структурі досліджень проблем охорони здоров'я підростаючого покоління. Частка дисертаційних робіт з актуальних проблем цукрового діабету серед цього масиву документів становить 59,49%. Також зафіксовано зростання показників поширюваності цукрового діабету серед дітей і підлітків у середньому на 2,5% за рік. За прогнозом багатьох учених, показники даної патології серед цього контингенту населення в країні з часом будуть зростати та досягнуть 10,8% у структурі захворюваності [2-6].

Для підвищення якості медичного забезпечення хворих на цукровий діабет на етапах первинної та вторинної медико-санітарної допомоги розроблено низку нормативно-правових документів, що окреслюють компетенції всіх фахівців, які беруть участь у лікувально-реабілітаційних заходах для цих хворих. В їх числі: національні стандарти лікування та реабілітації (протоколи лікування, відповідні накази МОЗ України), а саме: протокол надання медичної допомоги в галузі медицини «Дитяча ендокринологія» («Цукровий діабет 1-го типу», «Цукровий діабет 2-го типу», «Хронічні ускладнення цукрового діабету», «Діабетична нефропатія», «Діабетична ретинопатія», «Діабетична невропатія», «Санаторно-курортне лікування дітей, хворих на цукровий діабет», додаток до Наказу МОЗ № 364 від 28.05.2009 «Клінічний протокол санаторно-курортного лікування«), які опубліковані на відповідних сайтах МОЗ.

За результатами інформаційно-аналітичного аналізу публікацій з актуальних проблем медичного забезпечення дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет, встановлено, що більшу їх частину присвячено питанням розробки нових медичних технологій лікування цієї патології серед дитячого та підліткового контингенту: створення нових лікарських засобів, впровадження високотехнологічних методів (інсулінових помп), розробка методів контролю вмісту глюкози в крові [7-9].

Активно досліджуються та обговорюються питання відновного лікування дітей і підлітків із цукровим діабетом в умовах санаторних закладів. Ще одним із тематичних напрямків публікацій з актуальних проблем медичного забезпечення цих пацієнтів є їх медико-соціальна реабілітація, яка передбачає соціальну підтримку родини, психологічний супровід, заняття в школах самоконтролю цукрового діабету. Особлива увага дослідників приділяється запобіганню розвитку ускладнень цієї хвороби та пропаганді здорового способу життя [10-12].

Водночас є доцільним ретельніше дослідити стан і тенденції розвитку дослідницького процесу із цих питань в Україні.

**Мета роботи** — вдосконалення науково-інформаційного забезпечення фахівців галузі охорони здоров'я дітей і підлітків за напрямком «Дитяча діабетологія».

## Матеріал і методи

Дослідження проводили за даними бази рефератів звітів науково-дослідних і дисертаційних робіт (за спеціальностями 14.01.14 «Ендокринологія» та 14.01.10 «Педіатрія«), зареєстрованих в УкрІНТЕІ 2001-2017 роками. Відбір документів здійснювали за ключовими словами та словосполученнями: дитяча ендокринологія, цукровий діабет, патологія щитоподібної залози, фізичний і статевий розвиток, ожиріння, школярі, діти та підлітки. Усього відібрано 39 рефератів звітів науково-дослідних

робіт (НДР) і 79 рефератів дисертаційних робіт (ДР), проведених в Україні в досліджуваний період. Аналіз інформаційних та інноваційних ресурсів дослідницьких робіт, наданих в облікових картках, проводили за допомогою семантичного, інформаційного, наукометричного, бібліографічного, патентного, статистичного методів.

Для вивчення інформованості лікарів щодо наукового продукту, створеного за напрямком «Дитяча ендокринологія», використано розроблений авторами опитувальник. Анкету створено як інструмент для дослідження ступеня впровадження нових медичних технологій, що стосуються діагностики, лікування, профілактики та реабілітації дітей і підлітків з ендокринною патологією. Вона містить 18 розділів. Окрім паспортних і професійних даних, є 10 питань щодо використання інформаційного та інноваційного ресурсів: комунікаційних каналів передачі, шляхів впровадження, форм зв'язку науковців із лікарями, можливостей комерційних видів трансферу. Опитувальник пройшов апробацію серед лікарів-ендокринологів (50) поліклінік, ендокринологічних клінічних відділень науково-дослідних інститутів, ендокринологічних диспансерів із семи областей України. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми SPSS Statistics v17.0.

## Результати та обговорення

Аналіз обсягу дослідницьких робіт (НДР і ДР), проведених в Україні 2001-2017 роками за тематичними напрямками дитячої ендокринології, свідчить про збільшення кількості НДР за напрямками дитячої ендокринології в 1,5 раза (**табл.**). Також відзначено збільшення кількості ДР за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія» у 2,5 раза та за спеціальністю 14.01.14 «Ендокринологія». Відсоток досліджень у цьому напрямку в структурі усіх дослідницьких робіт із питань охорони здоров'я дітей і підлітків дорівнює 12,75%. За результатами інформаційного аналізу відсоток досліджень ДР з актуальних проблем цукрового діабету становив 59,49%. Важливо відзначити, що за тематичними напрямками дитячої ендокринології в цей період виконувалось дисертаційних досліджень майже однакова кількість за спеціальностями 14.01.10 і 14.01.14 (табл.).

**Таблиця.** Обсяг дослідницьких робіт, проведених в Україні 2001-2017 роками за тематичними напрямками дитячої ендокринології

| Види дослідницьких робіт | Роки дослідження | | | | | | Усього | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2001-2005 | | 2006-2010 | | 2011-2017 | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| НДР | 10 | 25,64 | 14 | 35,90 | 15 | 38,50 | 39 | 100 |
| ДР за спеціальністю 14.01.10 | 8 | 19,00 | 14 | 33,30 | 20 | 47,61 | 42 | 100 |
| ДР за спеціальністю 14.01.14 | 8 | 21,67 | 8 | 21,67 | 21 | 56,75 | 37 | 100 |

Аналіз тематичної спрямованості дослідницьких робіт дозволив визначити відсоток досліджень, присвячених актуальним питанням дитячої діабетології.

Тематичну спрямованість дослідницьких робіт (НДР і ДР) наведно на **рис. 1.**

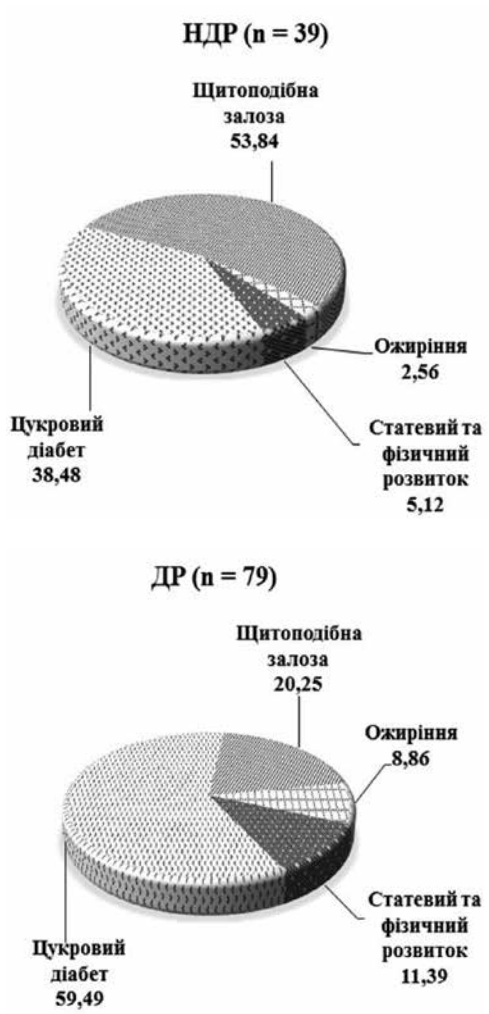



**Рис. 1.** Структура тематичних напрямків наукових робіт, проведених в Україні 2001-2017 роками в дитячій ендокринології (%).

VERTE

У досліджуваний період (2001-2017 рр.) найбільше виконувалось ДР із проблем цукрового діабету та патології щитоподібної залози як за спеціальністю 14.01.14 «Ендокринологія», так і за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія». Важливо відзначити, що тематика ДР виходить за межі вузьких питань суто дитячої ендокринології, що свідчить про інтерес дослідників до проблем коморбідності патологічних станів. Тому кількість ДР виявилася дещо вищою, ніж НДР.

Проведено кількісний аналіз первинних наукових документів, які формують інформаційні та інноваційні ресурси наукових досліджень із питань цукрового діабету (**рис. 2**). Він показав, що в структурі інформаційних документів за всі роки спостереження (2001-2017 рр.) тези доповідей посідають першу рангову позицію, статті — другу позицію, книжкові видання — третю позицію. У структурі інноваційних ресурсів перше місце посіли патенти на винаходи та корисні моделі, друге — методичні рекомендації, третє — авторські свідоцтва на наукові праці, комп'ютерні програми та бази даних.

Результати опитування фахівців щодо використання наукового продукту, створеного в дитячій ендокринології (**рис. 3**), свідчить, що найбільший попит серед них сьогодні мають: методичні рекомендації; далі йдуть підручники, посібники, довідники та покажчики; клінічні протоколи/стандарти, настанови діагностики, лікування, реабілітації; статті у вітчизняних наукових виданнях, довідники, покажчики. Далі, у порядку зменшення значущості наукових комунікацій для фахівців, йдуть: інформаційні листи, статті в зарубіжних наукових виданнях; монографії, оглядова інформація; Інформаційний бюлетень нововведень НАМН України та Реєстр галузевих нововведень МОЗ України (Перелік наукової та науково-технічної продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я МОЗ України). Найменше фахівці використовують «Збірник рефератів дисертацій, НДР і ДКР» та описи патентів.

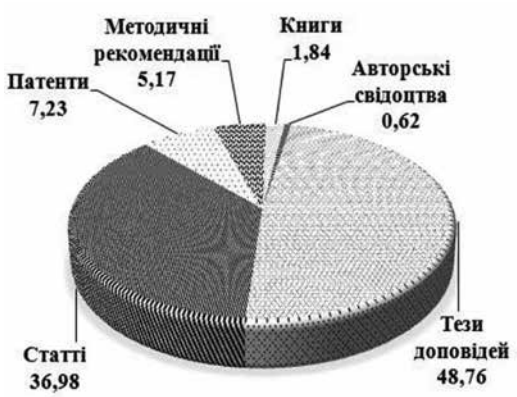



**Рис. 2.** Кількісні показники інформаційних та інноваційних ресурсів, створених за результатами НДР 2001-2017 роками за напрямками дитячої ендокринології (%).

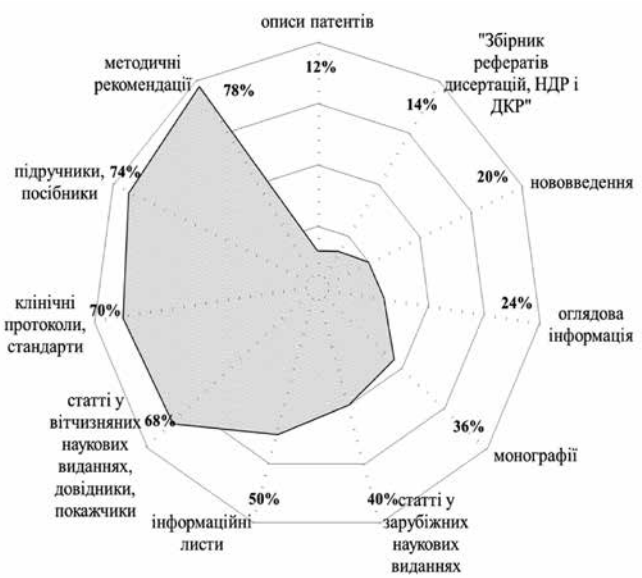



**Рис. 3.** Структура та ступінь використання в роботі фахівців наукової продукції, створеної за результатами дослідницьких робіт.

Також за результатами опитування фахівців з'ясовано суттєве збільшення значущості для них безперервної медичної освіти для підвищення власної кваліфікації та наукових ресурсів мережі Інтернет.

## Висновки

1. В Україні стабільно проводяться дослідження за актуальними напрямками дитячої ендокринології, у тому числі діабетології, зафіксовано збільшення їх кількості.
2. Основним змістом створеного інформаційного та інноваційного ресурсів дослідницьких робіт є: вдосконалення ранньої діагностики цукрового діабету, визначення чинників ризику його виникнення в дітей і підлітків, розробка терапії згідно з протоколами лікування цього контингенту хворих, удосконалення диспансерного нагляду, навчання хворих на цукровий діабет принципам самоконтролю, реабілітація дітей і підлітків у санаторно-курортних умовах.

3. Результати опитування фахівців свідчать про активне використання наукового продукту, створеного в дитячій ендокринології.
4. Надзвичайно важливим є подальший розвиток наукометричних досліджень за напрямком дитячої ендокринології для вибору перспективних і пріоритетних досліджень, моніторинг дослідницьких розробок і науково-технічної продукції для вдосконалення впровадження результатів досліджень у практику дитячих ендокринологів, оптимізації їх науково-інформаційного забезпечення.

Конфлікт інтересів відсутній.

## Список використаної літератури


1. Глобальный доклад по диабету. 2018. [Internet]. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf?ua=1. (Global report on diabetes).
2. Лук'янихін ВО. та ін. Екологічно-орієнтовані стратегії управління соціально-економічним розвитком території: звіт про НДР (заключний). Суми: СумДУ, 2014:144. (Luk'yanykhin VO. Ecologically oriented strategies for management of socio-economic development of the territory: the report on the research scientific work (final)).
3. Лисак ВП, Ковальова ОМ, Похилько ВІ, Черевко ІГ. Тренди поширеності та захворюваності на цукровий діабет Полтавської області за 2008-2014 рр. Здоров'я населення: тенденція та прогноз. 2015;3(35):20-3. (Lysak VP, Koval'ova OM, Pokhyl'ko VI, Cherevko IH. Trends in the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the Poltava region for 2008-2014. Public health: trend and forecast).
4. Маньковський БМ, Ткаченко ВІ. Результати впровадження уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу. Ендокринологія. 2014;19(4):323. (Man'kovs'kyy BM, Tkachenko VI. Results of the implementation of the unified clinical protocol for the provision of medical care to patients with type 2 diabetes).
5. Фастовець ММ. Цукровий діабет I типу у дітей: фактори, які провокують його виникнення (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2016;1(2):28-33. (Fastovets MM. Type I diabetes in children: factors provoking its occurrence (literary review)).
6. Морозов ОВ, Будрейко ОА. Оцінка фізичної активності у здорових та хворих на цукровий діабет дітей і підлітків (огляд літератури та власні дані). Проблеми ендокринної патології. 2013;4:78-87. (Morozov OV, Budreyko OA. Assessment of physical activity in healthy and diabetic children and adolescents (review and own results)).
7. Тронько МД. Пріоритетні питання діабетології в Україні на сучасному етапі та шляхи їх вирішення. 2016. [Internet]. http://iem.net.ua/endocrinology_task. (Tron'ko MD. Priority issues of diabetology in Ukraine at the present stage and ways of their solution).
8. Сахарный диабет: обеспечение пациентов в Европе. Что нужно изменить Украине? Еженедельник «Аптека». [Internet]. 2014.48(969). https://www.apteka.ua/article/315273. (Diabetes mellitus: providing patients in Europe. What should Ukraine change?).
9. Алимова ИЛ. Достижения и проблемы клинической практики детской диабетологии. Российский вестник диабетологии и педиатрии. 2013;2:4-11.(Alimova IL. Achievements and problems in pediatric clinical diabetology practice).
10. Кириллова ЕА. Когнитивно-поведенческая терапия в системе медико-психологической помощи подросткам, страдающим сахарным диабетом. Ендокринологія. 2014;19(4):303-04. (Kirillova EA. Cognitive-behavioral therapy in the system of medical and psychological assistance to adolescents suffering from diabetes).
11. Чумак СО, Будрейко ОА. Оцінка досвіду структурованого навчання хворих дітей і підлітків у школі цукрового діабету. Ендокринологія. 2014;19(4):362-63.(Chumak SO, Budreyko OA. Evaluation of the experience of structured training of sick children and adolescents in a school of diabetes mellitus).
12. Чумак СО, Цилюрик СМ. Особливості знань щодо своєї хвороби в дітей дошкільного та молодшого шкільного віку з цукровим діабетом 1 типу. Ендокринологія. 2014;19(4):364. (Chumak SO, Tsylyuryk SM. Peculiarities of knowledge in children of preschool and junior school age with type 1 diabetes with respect to their illness).


*(Надійшла до редакції 04.06.2019 р.)*

## Актуальные вопросы состояния и тенденции развития исследовательских работ по направлению «Детская диабетология»

**М.Л. Водолажский, Т.П. Сидоренко, Т.В. Фомина, Т.В. Кошман**

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной медицинской академии наук Украины», г. Харьков

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**Резюме. Цель** — совершенствование научно-информационного обеспечения специалистов отрасли охраны здоровья детей и подростков в направлении «Детская эндокринология». **Материал и методы.** Исследование проводено по данным базы рефератов отчетов научно-исследовательских (39) и диссертационных работ (79), проведенных в Украине в 2001-2017 гг. по актуальным вопросам детской эндокринологии, с использованием семантического, информационного, наукометрического, библиографического, патентного, статистического методов. Для изучения информированности врачей о научном продукте, созданном в направлении «Детская эндокринология», использован разработанный авторами опросник. **Результаты.** В статье приведены данные о развитии исследовательского процесса в направлениях детской эндокринологии в течение длительного периода (2001-2017 гг.). Определены показатели увеличения количества научно-исследовательских и диссертационных работ, их тематическая направленность, объем и структура созданного научного продукта, его использование специалистами детской эндокринологии. **Выводы.** В Украине стабильно осуществляется исследовательский процесс по актуальным направлениям детской эндокринологии, в том числе диабетологии, создается соответствующий информационный и инновационный ресурс, основным содержанием которого являются: совершенствование ранней диагностики сахарного диабета, определение факторов риска его возникновения у детей и подростков, разработка терапии согласно протоколам лечения этого контингента больных, совершенствование диспансерного наблюдения, обучение больных сахарным диабетом принципам самоконтроля, реабилитация детей и подростков в санаторно-курортных условиях. Чрезвычайно важным является дальнейшее развитие наукометрических исследований по направлению детской эн-

VERTE ▶

докринологии для выбора перспективных и приоритетных исследований, мониторинг исследовательских разработок и научно-технической продукции для совершенствования внедрения результатов исследований в практику детских эндокринологов, оптимизации их научно-информационного обеспечения.

**Ключевые слова:** детская эндокринология, исследовательские работы, диабетология, дети и подростки.

## Urgent issues of the state and trends of the development of research works in pediatric diabetology direction

**M.L. Vodolazhsky, T.P. Sidorenko, T.V. Fomina, T.V. Koshman**

State Institution «Institute of Health Protection of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv
V.N. Karazin Kharkiv National University

**Abstract. The objective** is to improve the scientific and informational support of specialists in the field of health care for children and adolescents in Pediatric Endocrinology direction. **Material and methods.** The study was carried out according to the base of the abstracts of research (39) and dissertation papers (79), conducted in Ukraine in 2001-2017 on topical issues of pediatric endocrinology on the basis of the use of semantic, informational, scientometric, bibliographic, patent and statistical methods. To study the awareness of physicians about the scientific product, created in Pediatric Endocrinology direction, the questionnaire developed by the authors was used. **Results and discussion.** The article presents data on the development of the research process in pediatric endocrinology direction over a long period (2001-2017). The quantitative indicators of the increase of scientific research and dissertation papers, their thematic orientation, volume and structure of the created scientific product, its use by specialists in pediatric endocrinology are shown. **Conclusions.** The results of the study indicate that the research process in Ukraine is consistently carried out in urgent directions of pediatric endocrinology, including diabetology, an appropriate information and innovation resource is being created, the main content of which is: improving the early diagnosis of diabetes, identifying risk factors for its occurrence in children and adolescents, the development of therapy according to the treatment protocols of this contingent of patients, the improvement of dispensary observation, training patients with diabetes on self-control principles, rehabilitation of children and adolescents in sanatorium conditions. Extremely important is the further development of scientometric study in the direction of pediatric endocrinology for the selection of promising and priority studies, monitoring of research developments and scientific and technical products to improve the implementation of research results in the practice of pediatric endocrinologists, optimizing their scientific information support.

**Keywords:** pediatric endocrinology, research paper, diabetology, children and adolescents.

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.159

# Молекулярно-генетичні механізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (частина 2)

**Б.Б. Гуда,**
**В.М. Пушкарьов,**
**А.Є. Коваленко,**
**В.В. Пушкарьов,**
**О.І. Ковзун,**
**М.Д. Тронько**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** У частині 2 огляду аналізуються нові дані щодо патогенезу медулярного та анапластичного раку — найагресивніших типів злоякісних пухлин щитоподібної залози. Значна увага приділяється механізмам епітеліально-мезенхімального переходу та утворення метастазів, ролі мікрооточення пухлин і запальних процесів у патогенезі. Зроблено також акцент на епігенетичних змінах, які призводять до виникнення та прогресування пухлин щитоподібної залози, зокрема метилюванні ДНК і гістонів, експресії мікроРНК.
**Ключові слова:** щитоподібна залоза, медулярний рак, анапластичний рак, метилювання, мікроРНК.

**Медулярна карцинома (МТС)**

Родинні випадки РТС, FTC та АТС трапляються зрідка, лише в 5% пацієнтів (переважно в пацієнтів із РТС). МТС, навпаки, успадковується як автосомно-домінантна ознака у 25% хворих, тоді як близько 75% випадків МТС є спорадичними [1].

У випадках спадкової МТС можуть бути задіяними інші органи (прищитоподібні та надниркові залози), що спричиняє синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го типу (MEN2), який поділяється на три підтипи відповідно до фенотипу — MEN2A, MEN2B і родинна медулярна карцинома ЩЗ (FMTC). MEN2A характеризується зв'язком МТС із феохромоцитомою або аденомами прищитоподібної залози. Із MEN2B пов'язано лише феохромоцитому, але синдром характеризується наявністю слизових невром і типовим марфаноїдним габітусом. На відміну від цього, FMTC характеризується лише МТС і відсутністю зв'язків з іншими ендокринними пухлинами або неендокринними проявами [2, 3].

Проведено багато досліджень, аби з'ясувати генетичні зміни, пов'язані з патогенезом раку

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pushkarev.vm@gmail.com

*© Б.Б. Гуда, В.М. Пушкарьов, А.Є. Коваленко, В.В. Пушкарьов, О.І. Ковзун, М.Д. Тронько*

VERTE

щитоподібної залози (ЩЗ). З усіх генів, що відіграють роль у пухлинних процесах ЩЗ, найчастіше виявляється протонокоген RET, оскільки він бере участь у розвитку і PTC, і MTC, які за ембріональним походженням є різними пухлинами. RET характеризується різними механізмами дії в цих двох гістотипах. У PTC ген зазвичай активується через перегрупування хромосом (*RET*/PTC), тоді як у MTC активація визначається зародковою лінією або соматичними мутаціями [3].

Медулярний тиреоїдний рак, на відміну від попередніх типів карцином, розвивається з парафолікулярних С-клітин, що секретують кальцитонін, і становить 3-12% від усіх видів раку ЩЗ [4]. Гістологічними особливостями цього виду карциноми є наявність трабекул, папіл. Трапляється в спорадичній або родинній формах (75-80% і 20-25% відповідно) і є властивим для MEN2A, MEN2B і родинної не-MEN MTC (FMTC). Причини його виникнення на генетичному рівні менше досліджено, ніж такі FTC і PTC. Точкові зародкові мутації в гені *RET* (хромосома 10q11.2) ідентифіковано в більшості пацієнтів із MEN2A, MEN2B, і вони вважаються первинною генетичною причиною хвороби. Соматичні мутації в гені *RET* відзначали в 40-50% спорадичних MTC [5]. Дослідження мутацій у ДНК мітохондрій показало, що для FMTC/MEN2 характерним є високий відсоток трансверсивних мутацій — 81,5% проти 18,5% у спорадичних MTC. Мутації змінюють дихальну функцію мітохондрій [5]. Припускається, що мутації мтДНК можуть бути залученими до малігнізації тканини ЩЗ. Нещодавно показано, що додатковим чинником канцерогенезу на тлі мутованого RET можуть бути соматичні мутації в гені, що кодує $P18^{INK4C}$, один із важливих супресорів клітинного циклу. Такі мутації пригнічують функцію та знижують стабільність цього супресора й можуть провокувати розвиток MTC [6].

Прогноз для медулярної карциноми ЩЗ є менш сприятливим, ніж для папілярної та фолікулярної, а рецидиви та застарілі форми MTC практично не піддаються лікуванню.

**Анапластичний рак (ATC)**

Понад 90% диференційованих пухлин ЩЗ характеризуються сприятливим прогнозом. І навпаки, рідкісні форми раку — медулярний рак із парафолікулярних С-клітин, карцинома з клітин Гюртле, лімфома ЩЗ, карцинома зі сквамозних клітин і, надто, анапластичний рак характеризуються значно гіршими прогнозом і відсотком виживання [7, 8].

Анапластичний (низькодиференційований) рак ЩЗ має солідну будову. Становить близько 1-5% від усіх злоякісних новоутворень ЩЗ, натомість є причиною понад 50% смертей від усіх видів раку ЩЗ. Прогноз захворювання є вкрай несприятливим [9]. Медіана виживання становить 4 місяці (цей показник не поліпшується впродовж останніх 50 років) унаслідок неконтрольованого системного метастазування [10].

На відміну від клітин диференційованого раку ЩЗ (PTC і FTC), клітини ATC не зберігають жодних біологічних особливостей або функцій нормальних фолікулярних клітин, таких як поглинання йоду, синтез тиреоглобулінів і залежність від ТТГ [11].

ATC часто походить зі ЩЗ із відхиленнями від норми. Так, хронічний зоб зареєстровано в понад 80% пацієнтів, а в деяких пацієнтів виявили DTC, пов'язаний з ATC [11]. Хронічний автоімунний тиреоїдит (AIT) також часто супроводжується злоякісним перетворенням тканини ЩЗ [12]. Прогресію до ATC зв'язували з багатостадійним процесом дедиференціювання, який починається з попереднього ґенезу DTC (**рис.**). Ця гіпотеза підтверджується тим, що мутації B-Raf і Ras, що трапляються приблизно в 60% і 12% PTC відповідно, виявляються з більшою частотою в ATC, які містять ділянки DTC [13, 14]. Тому

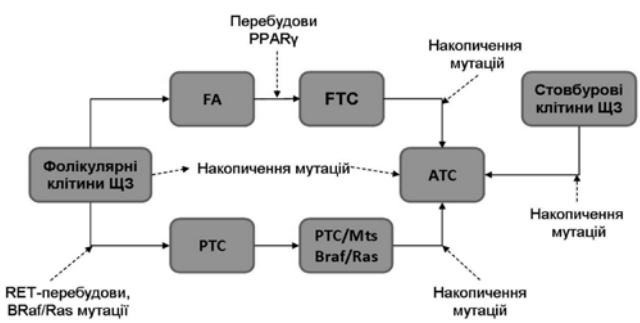



**Рис.** Основні гіпотези щодо походження ATC [8]: пряма малігнізація фолікулярних клітин щитоподібної залози (найменш імовірний сценарій, зумовлений низькою проліферативною активністю тиреоцитів); подальша дедиференціація DTC (PTC і FTC), що несуть BRAF і RAS мутації, але без перебудов RET/PTC і PAX8/PPARγ; трансформація стовбурових клітин у ракові стовбурові клітини, що дають початок ATC.

процес дедиференціації може бути зумовлений ступінчастим накопиченням соматичних мутацій у генах, пов'язаних із канцерогенезом, зокрема в *TP53* і генах, що кодують чинники сигнального шляху PI3K/Akt [15]. Проте наявність чистих випадків АТС свідчить про можливість прямої трансформації нормальної фолікулярної клітини в цілком недиференційовану ракову клітину [11].

У багатоступінчастому канцерогенезі клітини АТС генеруються безпосередньо з тиреоцитів через різноманітні пошкодження їх геномів і набуття здатності до необмеженої проліферації, інвазії та метастазування. Але оскільки тиреоцити зрідка діляться в дорослих, здається малоймовірним, що після кількох поділів вони набувають усіх цих злоякісних ознак. Головною проблемою класичної моделі багатоступінчастого канцерогенезу є те, що анапластичні карциноми, що описуються як похідні від диференційованих карцином за рахунок накопичення мутацій, не містять генетичних змін, які часто спостерігаються в DTC. Перебудови *RET*/PTC і PAX8/PPARγ спостерігаються з високою частотою в DTC, але не виявляються в АТС [16].

Модель раку, пов'язана зі стовбуровими клітинами (CSC — cancer stem cells), припускає, що невелика кількість клітин у пухлині є відповідальними за стійкість до променевої та хіміотерапії, а також за перебіг хвороби з рецидивами та метастазами. Така модель, що може пояснити агресивну поведінку деяких видів раку ЩЗ, розвиток рецидивів раку та метастазів після операції, а також стійкість деяких видів раку ЩЗ до терапії, передбачає участь CSC [17, 18]. Це узгоджується з моделлю канцерогенезу ЩЗ із фетальних клітин, яка припускає, що стовбурові клітини дають початок безпосередньо як добре диференційованим, так і недиференційованим карциномам ЩЗ (рис.) [16].

АТС можна розділити на три молекулярні групи: B-Raf, Ras і пухлини з рецидивуючими мутаціями в генах *NF1*, *MTOR* та в родині MutL-гомологічних генів, відповідальних за репарацію помилково спарених основ ДНК, що призводить до гіпермутаційного фенотипу [19].

Мутації B-Raf V600E і Ras залишаються основними онкогенними чинниками агресивної карциноми ЩЗ, але в АТС відзначено додаткові мутації.

Мутації *TP53* (до 59%), промотора *TERT* (зворотна транскриптаза теломерази) (до 73%), *EIF1AX* (X-linked eukaryotic translation initiation factor 1A), а також зміни в сигнальному шляху PIK3CA/Akt/mTOR (*PIK3CA, PTEN, PIK3C2G, PIK3CG, PIK3C3, PIK3R1, PIK3R2, Akt3, TSC1, TSC2, mTOR*), комплексі ремоделювання нуклеосом SWI-SNF (*ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID5B, SMARCB1, PBRM1, ATRX*), генів репарації ДНК (*MSH2, MSH6, MLH1*) і гістонових метилтрансфераз (*KMT2A, KMT2C, KMT2D, SETD2*) присутні з більшою частотою в недиференційованих карциномах ЩЗ [20]. *EIF1AX* — ген, пов'язаний з евкаріотичними чинниками ініціації трансляції, асоціюється з прогресуванням від FTC до АТС, оскільки мутації *EIF1AX* тісно пов'язано з мутаціями Ras. Мутації в сигнальному шляху WNT, що включають *CTNNB1* (β-катенін), *APC* та *AXIN1*, трапляються в АТС із меншою частотою — від 3% до 4,5%. β-катенін відіграє в клітині подвійну роль. З одного боку, він бере участь у формуванні міжклітинних контактів, з іншого — залучений до регуляції клітинної проліферації та інвазійних процесів через трансактивацію різних генів, таких як c-Myc, цикліну D1, фібронектину та генів металопротеїназ [19, 21].

В АТС ідентифіковано також нові молекулярні зміни, такі як мутації в гені, що кодує ізоцитратдегідрогеназу-1 (IDH1), і двоточкові мутації в гені *ALK*, Leu1198Phe (c.3592C>T) і Gly1201Glu (c.3602G>A) [11]. Проте їх роль у канцерогенезі АТС наразі не з'ясовано.

Встановлено, що в досліджених пухлинах присутні 16 генів, пов'язаних із раком, які зазвичай не визнаються як фактори, що визначають злоякісні новоутворення ЩЗ. Деякі із цих мутацій присутні в багатьох зразках і сильно корелюють із нетиреоїдними злоякісними новоутвореннями — *NF1, mTOR, ERBB2, DAXX, MLL2* і *NOTCH2* [19].

Такі генетичні зміни, як CNA (copy number alternations), є звичайними та поширеними в розвинених карциномах ЩЗ, надто в АТС. Більшість CNA пов'язано зі специфічними типами пухлин і різними мутаціями генів канцерогенезу [21].

Спостерігалось також зниження експресії гена CBX7, продукт якого відіграє ще не визначену роль у трансформації ЩЗ. Характерно, що

VERTE ▶

зниження його експресії було пропорційним ступеню малігнізації тканини, і мав місце градієнт від фолікулярної аденоми до анапластичного раку. У післячорнобильських пухлинах відзначено кореляцію між делеціями в хромосомі 22q13.1, де розташовано ген CBX7, і погіршенням прогнозу захворювання [22].

Аналіз експресії генів матричними методами в недиференційованих карциномах ЩЗ показав активацію генів, пов'язаних із МАРК-сигнальним шляхом, TGF-β-каскадом, клітинним циклом, полімеризацією актину, фокальною адгезією та рухливістю клітин [23]. Автори надто відзначали активацію матриксних металопротеїназ і сімейства генів колагену.

Лікування АТС, згідно з останніми рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації, передбачає оперативне втручання, променеву та хіміотерапію [11, 24, 25]. В АТС відбувається активація мітогенних та ангіогенних сигнальних шляхів, і передклінічні дослідження показали, що пригнічення ключових кіназ у цих шляхах може справляти протипухлинний ефект [26-29]. Отже, крім традиційних методів лікування, певні перспективи має нова молекулярно-таргетна терапія. Такі препарати часто є інгібіторами рецепторних тирозинкіназ, і деякі з них протестовано в клінічних випробуваннях II та III фаз із демонстрацією досить обнадійливих результатів [30]. Але наразі уніфікованого лікування АТС, що поліпшувало б загальне виживання, не існує.

**Епітеліально-мезенхімальний перехід і метастази пухлин щитоподібної залози**

***ЕМТ* і метастази**. ЕМТ було вперше визначено як процес диференціації на початку ембріогенного морфогенезу. Це скоординований молекулярний і клітинний процес зниження клітинної адгезії, апікально-базолатеральної полярності, епітеліальних маркерів і надбання мобільності, веретеноподібної форми клітин і мезенхімальних маркерів [31]. Процес ЕМТ вказує на потенційний механізм, який посилює відділення ракових клітин від первинних пухлин [31]. Крім того, TGF-β-, RTK/Ras-, Wnt-, Notch-, Hedgehog- і NF-κB-залежні сигнальні шляхи та автокринні чинники беруть участь у процесі ЕМТ [32]. Трансформуючий чинник росту h (TGF-h), члени родини епідермального чинника росту (EGF), чинники росту фібробластів (FGF), чинник росту гепатоцитів (HGF) і інсуліноподібний чинник росту (IGF) можуть індукувати ЕМТ автокринним або паракринним шляхом [32]. Крім того, мікроРНК-200 відіграє ключову роль в EGF/EGFR-опосередкованій інвазії клітин ЩЗ і в ЕМТ *in vitro* [33].

Е-кадгерин, один із контролерів епітеліального фенотипу, також бере участь в ЕМТ. Знижувальну регуляцію Е-кадгерину продемонстровано на тлі ЕМТ та утворення метастазів. Метилювання ДНК промотора гена Е-кадгерину, *CDH1*, змінюється на різних стадіях метастатичного процесу [34]. Доведено, що ЕМТ відіграє важливу роль у міграції ракових клітин ЩЗ. Рівень експресії Е-кадгерину може бути пов'язаний із дедиференціюванням, прогресією та метастазуванням карцином ЩЗ. Експресія Е-кадгерину є значно нижчою в РТС із метастазами в лімфатичних вузлах, ніж без таких. Припускають, що експресія гена та посттранскрипційний контроль рівня Е-кадгерину можуть бути порушеними в пухлинах ЩЗ людини. Віментин, мезенхімальний клітинний маркер, часто надекспресовано в метастатичних РТС [34]. Отже, тісна перехресна взаємодія між онкоген-активованими сигнальними шляхами та ЕМТ-пов'язаними механізмами зумовлює агресивність і метастазування раку ЩЗ.

Регресійний аналіз підтверджує наявність сильного зв'язку між CXCR4, B-Raf і ступенем неопластичної інфільтрації. Одержані дані чітко вказують, що експресія рецептора хемокіну, індукована онкогенною активацією, є основною детермінантою локального поширення пухлинних клітин. Ці спостереження відповідають результатам праць, які демонструють зв'язок між мутацією B-Raf та інвазійністю пухлини. Дані вказують на те, що експресія CXCR4 і статус мутації B-Raf можуть провокувати агресивніший фенотип РТС, зокрема посилювати поширення пухлини за межі ЩЗ [35].

Агресивність карцином ЩЗ корелює з посиленим ангіогенезом, а також експресією рецепторів: VEGF — VEGFR, чинника росту тромбоцитів (PDGF) — PDGFR, FGF — FGFR, EGF — EGFR і HGF — c-Met (що стимулює або інгібує ангіогенез) [36]. VEGF і його основний рецептор VEGFR-2 надекспресуються в DTC і залучені до посилення агресивності та про-

гресування пухлини. Розробка препаратів, які мають своїми мішенями VEGF, є перспективним терапевтичним підходом до лікування раку ЩЗ [37].

***Супресори метастазування пухлин ЩЗ***. Гени-супресори кодують білки, які пригнічують метастазування, не впливаючи на злоякісну трансформацію тканини. Показано, що експресію супресорів метастазування пригнічено в метастатичних пухлинних клітинах порівняно з такою в онкогенних, але не метастатичних пухлинних клітинах. Ідентифіковано понад двадцять генів-супресорів [38]. Визначення механізмів утворення метастатичних супресорів може мати потенційне терапевтичне значення.

Ідентифіковано цілу низку генів, які кодують чинники, що пригнічують метастази, у тому числі *NM23*, *CAD1*, *MKK4*, *KAI-1 (CD82)*, *TXNP*, *CRSP3*, *BRMS1*, *KiSS-1* тощо. Деякі із цих генів досліджено в пухлинах ЩЗ — *NM23*, *CAD1*, *KAI-1*, *KiSS-1*, *GPR54* і *RCAN1-4*. Інвазійні та метастатичні пухлини характеризуються зниженою регуляцією *NM23*, *CAD1* і *KAI-1*. *KAI-1* є відомим метастатичним геном-супресором, локалізованим у людини на хромосомі 11p11.2, який спочатку був ідентифікований у пухлинах передміхурової залози. Експресію *KAI-1* пригнічено в прогресуючій PTC із метастазами в лімфатичних вузлах і в її анапластичній трансформації [34].

Використання моноклональних антитіл для дослідження NM23-H1 у пацієнтів із фолікулярною карциномою показало вірогідний зворотний зв'язок між метастазуванням та експресією продукту *NM23-H1*. Імунореактивність білка NM23-H1 зворотно пов'язано з метастатичним потенціалом пухлин і смертністю пацієнтів із FTC. Виявили також, що кількість NM23-H1 у метастатичній тканині лімфатичних вузлів є нижчою, ніж у первинній пухлині диференційованого раку ЩЗ [34]. Метастин (кісспептин — продукт гена *KiSS-1*) описано як інгібітор метастазів у лініях клітин меланоми та карциноми молочної залози. Показано, що GPR54 (heptahelical G protein-coupled receptor), рецептор кісспептину, надекспресується в PTC, але зрідка експресується в FTC, оскільки папілярний рак ЩЗ із меншою частотою розвиває віддалені метастази, ніж фолікулярний [34].

**Вплив мікрооточення пухлини**

Необхідно відзначити вплив мікрооточення (ніші) пухлини, що визначає її утворення та, надто, розвиток. Накопичується дедалі більше даних щодо ролі стромального мікросередовища, яке впливає на розвиток пухлинних клітин, визначає різні стадії прогресування раку, у тому числі метастазування пухлинних клітин і регуляцію поведінки трансформованих клітин [34]. Незважаючи на те, що пухлинні клітини є джерелом метастазування, нові дані свідчать, що нормальні клітини організму в межах мікрооточення пухлини також відіграють критичну роль у зміні метастатичної поведінки [39]. Вплив мікросередовища опосередковується головним чином через двоспрямовані взаємодії між епітеліальними пухлинними клітинами та сусідніми клітинами строми — ендотеліальними та імунними [34]. Взаємодія включає адгезію, протеоліз, міграцію, механізми захисту від імунної системи, лімфо-/ангіогенезу, виживання та хомінгу до органів-мішеней.

Інфільтрація лімфоцитів зазвичай спостерігається в PTC, надто з *RET*/PTC-перебудовами. Запалення пов'язано з розвитком і прогнозом PTC [40]. Припускають, що на розмір пухлини та локальне метастазування впливають конкретні види інфільтрованих лімфоцитів [41].

Поодинокі ракові клітини або невеликі кластери ракових клітин можуть виділяти екзосоми та мікровезикули, модифікуючи сусідні тканини для посилення адгезії пухлинних клітин [39]. Пухлина секретує великі мікровезикули, що походять із плазматичної мембрани, які несуть матриксні металопротеїнази. Мікровезикули можуть допомагати міграції пухлинних клітин у межах солідної тканини [42]. Екзосоми, що несуть білки, ліпіди та РНК, опосередковують міжклітинну комунікацію різних типів клітин і функціонують у фізіологічному стані та на тлі патології [42]. Пухлинні екзосоми можуть брати участь у метастатичній дисемінації пухлинних клітин шляхом модифікації клітин-попередників кісткового мозку та сприяння їх міграції в ділянки майбутніх метастазів шляхом безпосереднього посіву в лімфатичних вузлах, що дренують пухлину перед міграцією самих пухлинних клітин, або шляхом посилення локальної мобільності пухлинних клітин за до-

VERTE ▶

помогою комплексної взаємодії з оточуючими фібробластами. Екзосоми з культивованих пухлинних клітин гліобластоми містять кілька ангіогенних пептидів і РНК, які можуть бути перенесеними та трансльованими в реципієнтах — ендотеліальних клітинах мікросудин мозку. Екзосоми також можуть посилювати ангіогенез, а потім — поширення злоякісної пухлини [43, 44].

Можлива участь мікрооточення в канцерогенезі ЩЗ ґрунтується на спостереженнях, за якими хронічний автоімунний тиреоїдит (AIT) часто супроводжується злоякісною трансформацією тканини ЩЗ. Тобто, PTC ліпше розвивається у випадку співіснування в залозі клітин з онкогенними мутаціями й AIT. Порушення тканинного гомеостазу через хронічне запалення може створити умови для проліферації клітин, які мають спонтанну *RET*/PTC-перебудову [40]. Тут важливо відзначити роль NF-κB, ефекти якого пов'язано з гальмуванням апоптозу, активацією проліферації клітин, прогресією пухлин, їх інвазійністю, а також стійкістю до опромінення та хіміотерапії. Важливо також відзначити, що опромінення активує сигнальний каскад NF-κB [8], а отже, й захисні системи пухлинної клітини. У карциномах ЩЗ спостерігається конститутивна активація NF-κB і значно збільшується кількість мРНК і білка субодиниці чинника — p65 порівняно з такою в нормальних клітинах, що підтверджує участь NF-κB у ґенезі раку ЩЗ [45, 46]. *RET*/PTC-перебудови, а також мутації B-Raf і Ras ініціюють MAPK-каскад, який, у свою чергу, призводить до активації NF-κB та опосередкованих онкогенами прогресії й агресивної поведінки PTC [14, 47]. Показано також, що в клітинах папілярного раку ЩЗ людини мутація B-Raf-V600E активує не лише MAPK, але й сигнальний шлях NF-κB, який спричиняє стійкість до апоптозу та посилення інвазійного потенціалу клітин [48]. Встановлено зворотний зв'язок між NF-κB і Raf — пригнічення активності чинника специфічними інгібіторами інактивує Raf [49]. Є дані, що *RET*/PTC3-перебудова може також активувати канонічний шлях NF-κB через стабілізацію NF-κB-індукуючої кінази (NIK) у PTC [50]. Злиття генів PAX8-PPARγ унаслідок хромосомної транслокації призводить до втрати здатності PPARγ пригнічувати активацію NF-κB і визначає активацію цикліну D1, який репресує проапоптотичні чинники [45] й ініціює старт клітинного циклу. Генетичне тло *RET*/PTC3 пов'язано із секрецією прозапальних медіаторів, у тому числі GM-CSF і MCP-1, контрольованих NF-κB, і пригнічує вроджений імунітет проти раку. Запальний процес хронічно активує NF-κB, що у свою чергу, стимулює експресію цитокінів, хемокінів, чинників росту та каскадів протеаз, що веде до ініціації, прогресування пухлин і забезпечує нішу для злоякісної трансформації. Вважається, що каскад NF-κB є перспективною терапевтичною мішенню в лікуванні раку ЩЗ [45].

**Епігенетичні зміни в карциномах щитоподібної залози**

Крім відомих генетичних змін, пов'язаних із розвитком раку ЩЗ, низка генів змінюють рівень експресії, що не пов'язано з мутаціями, перебудовами або ампліфікаціями, а є результатом порушення епігенетичної регуляції. Такі порушення можуть бути прогностичними маркерами, а в деяких випадках гени використовували як біомаркери злоякісності. До них належать: *CITED1*, *LGAL S3*, що кодує галектин-3, а також гени, що кодують високомолекулярні цитокератини та CK19, CD44V6, CD57 і білок невідомої структури та функції, який розпізнається антитілом HBME-1 [51]. Низка досліджень показали, що підвищена регуляція цих біомаркерів і зниження рівня регуляції CD56 можна використовувати, аби розрізнити злоякісні та доброякісні пухлини [51, 52]. Крім того, профілі таких біомаркерів мають прогностичну цінність, оскільки деякі із цих змін, такі як експресія HBME-1, CK19 і галектину-3, передбачають агресивність карциноми та утворення метастазів [53].

Регулятори клітинного циклу, які епігенетично модифікуються в пухлинах ЩЗ, також мають прогностичну цінність. Експресія p27 знижується в PTC із метастазами в лімфатичних вузлах, а цикліну D1 — підвищується в цих пухлинах без ознак ампліфікації гена [53]. Експресія p27 частково залежить від PTEN-опосередкованої деградації регулятора циклу, протоонкогена Skp2, яка інгібується вітаміном D [54].

Фібронектин — ще один біомаркер, ідентифікований у ранніх дослідженнях профілів експресії генів у пухлинах ЩЗ, він може свідчити про можливість локальних інвазій.

Він епігенетично контролюється PTEN і може бути модульований вітаміном D і MAGE-A, який також експресується в агресивніших пухлинах. Експресія фібронектину апрегулюється в інвазійних та агресивних видах раку ЩЗ, але ефект його дії ще не визначено. Так, є дані, що фібронектин посилює проліферацію та інвазію клітин, але інші дослідження показали, що фібронектин підвищує адгезію та знижує проліферацію [55]. Можливо, епігенетична апрегуляція є компенсаторним явищем, реакцією на модуляцію фібронектином прогресії пухлини.

Іншим геном, експресія якого змінюється в карциномах ЩЗ, є *CEACAM1*. Продукт цього гена має ознаки, що вказують на його можливі онкогенні або онкосупресивні функції. У пухлинах ЩЗ експресія білка CEACAM1 визначається в невеликих папілярних карциномах із залученням лімфатичних вузлів, і було показано, що він посилює інвазійність, але гальмує проліферацію. CEACAM1 також є мішенню вітаміну D, що пригнічує його експресію та дію як ефектора інвазійності, але не проліферації, яка опосередковується рецепторами IGF-1 та інсуліну. Остеопонтин, який, як вважають, залучений до дії CD44v6 і CEACAM1, також апрегулюється в агресивних PTC [56]. Встановлено також потенційне прогностичне значення експресії ERβ у класичних PTC. Надекспресія ERβ у PTC корелює з екстратиреоїдним поширенням і метастазуванням у лімфатичні вузли. Чинники, що регулюють це, не визначено, але є дані, що агресивнішою поведінка раку ЩЗ є під час вагітності, водночас відзначено агресивнішу клінічну поведінку DTC у чоловіків порівняно з такою в жінок [53].

***Метилювання ДНК і білків.*** Порушення метилювання генів є епігенетичною ознакою злоякісних пухлин людини, у тому числі й пухлин ЩЗ. Метилювання, як правило, інгібує ген, коли відбувається в ділянці промотора. Встановлено, що мутацію B-Raf V600E пов'язано з гіперметилюванням кількох генів пухлинних супресорів, включаючи TIMP3 (тканинний інгібітор металопротеїназ 3), SLC5A8, DAPK1 (death-associated protein kinase 1) і RARB (retinoic acid receptor-β) 70. Мікроерей-дослідження метилювання ДНК у клітинах PTC виявило широке гіперметилюванням генів по всьому геному, яке керується сигналінгом B-Raf V600E. У цій же праці виявили в геномі велику кількість гіпометильованих генів, що призводить до їх надекспресії й також контролюється B-Raf V600E. Гіперметильовані або гіпометильовані гени відіграють важливу роль у метаболізмі та функціонуванні клітин. Отже, зміни в метилюванні генів, поєднані з B-Raf V600E та, імовірно, з іншими онкопротеїнами, є важливим епігенетичним механізмом у канцерогенезі ЩЗ [14, 57].

Метилювання промотора PTEN часто спостерігається в FTC та ATC, що призводить до зупинки експресії PTEN. Метилювання PTEN пов'язано з генетичними змінами шляху PI3K/Akt у пухлинах ЩЗ, включаючи мутації різних ізоформ Ras, мутації та ампліфікації PIK3CA та мутації PTEN [57]. Це узгоджується з моделлю, за якою аберантна активація шляху PI3K/Akt, зумовлена активуючими генетичними змінами, викликає порушення метилювання, а отже, «мовчання» гена PTEN, що, у свою чергу, призводить до неспроможності гальмувати передачу сигналу PI3K/Akt, створюючи петлю позитивного зворотного зв'язку, яка підсилює активність цього каскаду [57].

RasAL1, білок, що активує GTPазу Ras (RasGAP), було виявлено як основний пухлинний супресор у пухлинах ЩЗ. RasGAP активує внутрішню GTPазу Ras, яка гідролізує GTP, перетворюючи активний GTP-зв'язаний Ras на неактивний GDP-зв'язаний Ras, що припиняє передачу сигналу Ras. Вважалося, що мутації *Ras* — єдиний генетичний механізм активації Ras у пухлинах ЩЗ. Дослідження, що виявили генетичні та епігенетичні зміни, які інактивують *RasAL1*, визначили новий важливий генетичний механізм активації Ras. Виявлено, що серед великої кількості досліджених генів RasGAP лише *RasAL1* цілком метильовано та пригнічено в клітинах раку ЩЗ, що свідчить про унікальну та надто важливу роль цього гена в канцерогенезі ЩЗ [58]. Rap1 (Ras-proximate-1, або Ras-related protein1) є іншою GTPазою, яка діє як онкоген, подібно до Ras. Він регулюється Rap1 GTPаза-активуючим білком — Rap1GAP. Цей інгібуючий ген пригнічено в PTC, але статус метилювання цього гена невідомий. Метилювання супресора Ras — RasSF1A свідчить про зміни на епігенетичному рівні та є найбільш раннім

VERTE

проявом патогенетичних процесів у ЩЗ. Метилювання NOR1A й експресія B-Raf характеризує PTC й ATC [59].

Інший ген, який апрегулюється в пухлинах ЩЗ через гіпометилювання промотора, — SERPINB5, кодує білок родини серпінів (serine protease inhibitor) — маспін (mammary serine protease inhibitor), пухлинний супресор. Він відносно зрідка виявляється в диференційованих раках ЩЗ, є більш характерною рисою для процесу дедиференціації, що є досить дивним для пухлинних супресорів. Подібно до фібронектину, парадоксальна регуляція цього гена може відображати компенсаторну відповідь. Інші онкогенні чинники, які регулюються метилюванням, включають INSL4, що належить до сімейства інсуліну/IGF; DPPA2, ген плюрипотентності; TCL1B і NOTCH4 [60].

Метилювання ДНК, що пригнічує транскрипцію генів, є поширеною подією. За ракових захворювань переважно гальмується експресія генів пухлинних супресорів. У пухлинах ЩЗ метилювання ДНК ідентифіковано в поєднанні зі зниженням експресії генів-супресорів пухлин, а також специфічних для тканин чинників диференціювання. Диференційований рак ЩЗ експресує TTF-1 (Thyroid Transcription Factor 1), який кодується геном *NKX2-1* (*NK2 homeobox 1*). Цей ген даун-регулюється метилюванням ДНК, а також модифікацією гістону H3 у менш диференційованих карциномах ЩЗ [61].

Інгібітори клітинного циклу $p27^{KIP1}$ і $p16^{INK4A}$, p14 (ARF) і білок ретинобластоми (pRb1) є супресорами пухлин, які даун-регулюються в деяких диференційованих раках ЩЗ. Метилювання промоторів кодуючих їх генів є потенційним чинником, що зумовлює їх знижену регуляцію [62]. Проте рівень p27 головним чином регулюється деградацією білка.

Зародкову мутацію *PTEN* пов'язано із синдромом хамартоми (у тому числі із синдромами Баннаян – Райлі – Рувалькаба та Коудена), що характеризується новоутвореннями в ЩЗ та іншими пухлинами. Хоча мутації не трапляються в спорадичних пухлинах, описано метилювання ДНК, яке викликає «мовчання» гена *PTEN* у спорадичних FA, PTC і FTC.

Ген *RasSF1A* кодує протеїн, який є гомологічним до ефекторного білка Ras. Він пов'язаний із модуляцією сигналінгу Ras і пригнічується метилюванням у FA, FTC і FVPTC, які мають мутації Ras або Ras-подібні профілі експресії, але не змінюється в PTC із сигналінгом через шлях B-Raf [54].

DAPK (Death-associated protein kinase) — серин/треонінова кіназа, що сприяє апоптозу, індукованому чинником некрозу пухлини, через взаємодію з білком, що зв'язується з убіквітин-лігазою DIP-1 (DAPK-interacting protein). Ген, який кодує цей пухлинний супресор, метилюється в пухлинах ЩЗ і також корелює з їх агресивністю. REC8, специфічний для мейозу ген, пригнічується PI3K шляхом гіперметилювання. Гіперметилювання REC8 пов'язано з поганим прогнозом у карциномах ЩЗ, включаючи їх прогресію та смерть пацієнта [63]. Ген, що кодує DACT (Dishevelled-associated antagonist of β-catenin), інгібітор сигнального каскаду WNT, пригнічується в PTC шляхом метилювання промотора [64]. Тканинний інгібітор металопротеїнази (TIMP) інгібує інвазійність, ангіогенез і метастазування. Цей ген гіперметильовано в пухлинах ЩЗ, і метилювання корелює з агресивністю пухлини. E-кадгерин, кодований геном *CDH1*, інтенсивно експресується в нормальних фолікулярних клітинах ЩЗ, тоді як у диференційованих карциномах ЩЗ зниження експресії цієї молекули адгезії провокує агресивну поведінку пухлин. «Мовчання» гена E-кадгерину через метилювання промотора — важливий механізм для цієї даун-регуляції. FGFR є супресором пухлин та епігенетично пригнічується в пухлинах ЩЗ через метилювання острівців CpG. Підвищення регуляції цього гена призводить до пригнічення сигналінгу B-Raf, що знижує інвазійність клітин раку ЩЗ. Інші гени, «мовчання» яких пов'язано з дерегуляцією метилюванням у пухлинах ЩЗ, включають потенційні гени супресорів пухлини *ADAMTS8, HOXB4, ZIC1* і *KISS1R*, а також *HIST1H3J, POU4F2, SHOX2, PHKG2, TLX3, HOXA7* і гени, що кодують WT1 (Wilms tumor 1) [60, 65]. Дослідження в мережі TCGA (The Cancer Genome Atlas) визначили, що Ras-подібні пухлини мають низький рівень білків фібронектину, VHL, CHK2 і високу експресію білків клаудіну-7, TIGAR і BRCA2 [13]. Пухлини розділено на два кластери метилювання: один типовий для нормальної ЩЗ, а інший характеризується гіперметилюванням острівців CpG.

B-Raf-подібні пухлини також розділено на два кластери метилювання з однією групою, яку класифіковано як висококлітиноподібну, що включає більшу частину висококлітинних варіантів пухлин. Ця група мала найнижчу диференціацію ЩЗ і була пов'язаною з більш розвиненою стадією пухлини та підвищеним ризиком, а також практично цілком перекривалась специфічним патерном експресії мікроРНК [54].

***Зміни експресії мікроРНК у пухлинах ЩЗ.*** МікроРНК — короткі некодуючі РНК, 19-23 нуклеотидів, які опосередковують «мовчання» генів на посттранскрипційному рівні за рахунок деградації таргетних мРНК або блокування трансляції. Кожна мікроРНК може мати кілька мішеней, з якими вона зв'язується за допомогою компліментарних послідовностей. Функціонуючи як онкогени або пухлинні супресори, мікроРНК впливають на онкогенез, оскільки беруть участь у регуляції багатьох генів, залучених до малігнізації тканин [66]. У декількох працях аналізували експресію мікроРНК у пухлинах ЩЗ та оцінювали їх можливу роль у процесі канцерогенезу. Багато мікроРНК було ідентифіковано як дерегульовані в неоплазіях ЩЗ [67]. Дослідження (із залученням понад 800 пацієнтів) [68] рівня експресії мікроРНК-21, -34b, -130b, -135b, -146b, -151, -181b, -199b-5p, -221, -222, -22 451, -623, -1271, -2861 і let-7e виявили вірогідну асоціацію з принаймні однією рисою агресивної поведінки пухлин, що не включала мутації B-Raf V600E, яка зараз не вважається визнаним показником агресивності [69]. Найбільш диференційно експресуються в PTC мікроРНК-146b, -221, -187, -30d і -155, рівень яких підвищується [70]. Порівняльний аналіз біопсійних зразків від двадцяти пацієнтів із PTC показав 95% чутливість мікроРНК-221 у виявленні PTC [71]. Це підтверджується іншими даними про підвищення регуляції мікроРНК-146b і мікроРНК-221/222 у диференційованих раках ЩЗ [72]. Обидва сімейства мікроРНК регулюються NFκB [67], що свідчить про участь цього чинника в патогенезі раку ЩЗ. Кластер мікроРНК-221/222 на X-хромосомі відомий як регулятор клітинного циклу та апоптозу в руслі MAPK-каскаду, включаючи пригнічення p27. Іншою мішенню є TIMP3 [72]. Рівні мікроРНК-221/222 було пов'язано зі стійкістю до лікування, рецидивами, гіршим прогнозом та агресивністю новоутворень [67]. Сімейство мікроРНК-146a/b бере участь у кровотворенні, імуномодуляції та запаленні. Ці гомологічні мікроРНК, що кодуються на хромосомах 5 і 10 відповідно, також регулюють клітинний цикл, апоптоз та EMT у різних злоякісних новоутвореннях. Рівень мікроРНК-146 не змінюється в доброякісних пухлинах ЩЗ, але зростає в PTC, FVPTC і FTC [73]. МікроРНК-146b пригнічує рецептор тиреоїдного гормону бета-23 (THRB), SMAD4, ZNFR3 та IRAK1 (IL-1 receptor-associated kinase 1), посилюючи проліферацію, інвазійність та EMT [72, 74, 75]. У більшості праць її визначено як предиктор агресивності пухлин, і за її експресією можна розрізняти агресивні B-Raf V600E мутантні PTC від неагресивних. Роль мікроРНК-146b у регуляції експресії рецептора ретиноєвої кислоти (RAR)-β, Pax8 і NIS [76, 77] дає нове розуміння механізмів дедиференціації раку ЩЗ. МікроРНК-155, рівень якої підвищується в PTC, має своєю мішенню APC і пригнічує сигналінг WNT/бета-катенін [78]. МікроРНК, рівень яких знижується в агресивних пухлинах, включають мікроРНК-1, -16, -21, -34b, -130b, -613. Виявлено, що мікроРНК-34b і мікроРНК-1 націлено на Met, і зниження їх вмісту пов'язано з більшими рівнями експресії білка Met, які спостерігаються в агресивних PTC. Даун-регуляцію мікроРНК-16 і мікроРНК-613 пов'язано зі зміненою експресією ITAG2 і FN1 у більш агресивних PTC [72]. Зниження рівня мікроРНК-21 у PTC призводить до пригнічення PTEN, а також THRB може діяти через зміни експресії супресора пухлини PDCD4 (Programmed cell death protein 4) [67, 79]. МікроРНК-181 може функціонувати і як онкоген, і як пухлинний супресор через ще невідомі механізми. МікроРНК let-7 є пухлинним супресором, мішенню якого є шлях MAPK у багатьох пухлинах, включаючи карциноми ЩЗ. Цікаво, що let-7 також залучено до регуляції мікроРНК-181 [67]. Суттєве зниження експресії мікроРНК-30d, -125b, -26a, -30a-5p порівняно з нормальною тканиною є характерною ознакою ATC [80], що, напевно, відіграє важливу роль у трансформації клітин ЩЗ.

Одинадцять мікроРНК ідентифіковано як маркери інвазійності та метастазування

VERTE

РТС. МікроРНК-146b суттєво надекспресовано в РТС з екстратиреоїдними інвазіями та пов'язано з пухлинами високого ризику з мутацією B-Raf. Експресія мікроРНК-146b є незалежним чинником ризику для поганого прогнозу в РТС разом із цервікальними метастазами в лімфатичних вузлах.

Отже, визначення дерегульованих мікроРНК може мати прогностичне значення в РТС, але це потребує додаткових досліджень.

## Висновки

Знання тонких біохімічних механізмів, що призводять до малігнізації тканини ЩЗ, дає можливість розробляти нові підходи до лікування неоперабельних і стійких до радіойоду форм раку.

1. Пошук ефективних інгібіторів рецепторних і вільних цитоплазматичних тирозинкіназ і пов'язаних із ними сигнальних каскадів — це один із перспективних напрямів, пов'язаний із визначенням можливостей пригнічення або інактивації білка Ras, який у багатьох випадках є ключовим чинником, що визначає трансформацію клітини. Насамперед це інгібітори фарнезилтрансферази (мануміцин А) — ферменту, який бере участь в іммобілізації Ras на мембранах, що приводить до активації цього чинника. Вже одержані та використовуються в передклінічних дослідженнях інгібітори Raf-кіназ та ERK.
2. Іншим важливим напрямом є пошук та вдосконалення блокаторів клітинного циклу — таких, як, наприклад, інгібітор циклін-залежних кіназ росковітин, а також сполук, що пригнічують синтез ДНК.
3. Перспективним є пригнічення метастазування та ангіогенезу з використанням інгібіторів рецепторів ростового чинника ендотелію судин та інших ростових чинників.
4. Необхідні подальші дослідження відомих і розробка нових інгібіторів сигнального каскаду PI3K — PDK, Akt, mTOR, p70S6K.
5. Актуальним є пошук і застосування ефективних інгібіторів: метилювання ДНК (decitabine), деацетилази гістонів (вальпроєва кислота), топоізомерази (irinotecan), циклооксигенази-2 (celecoxib), білків теплового шоку та протеосом (bortezomib).
6. Дає обнадійливі результати використання протипухлинних сполук загальної дії: антимітотичних сполук (таксани) та сполук, що пошкоджують ДНК (цисплатин, іонізуюча радіація). Значна кількість вказаних вище інгібіторів вже використовується зараз або проходить II і III стадії клінічних досліджень, і це, разом із традиційними методами лікування раку ЩЗ, має дати позитивні результати щодо терапії як диференційованих карцином, так і, надто, анапластичного раку та МТС.

Подальші дослідження, що використовують весь арсенал сучасних методів молекулярної генетики та біології, дозволять розширити спектр біологічних маркерів канцерогенезу ЩЗ, з'ясувати тонкі механізми радіаційного впливу на тканину залози та закласти фундамент для розробки нових методів таргетної терапії.

## Список використаної літератури

1. Lodish MB, Stratakis CA. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2008;8:625-32.
2. Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. Best Pract Res. Clin Endocrinol Metab. 2010;24:371-87.
3. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(4):192-202.
4. Roman S, Mehta P. Sosa JA. Medullary thyroid cancer: early detection and noveltreatments. Curr Opin Oncol. 2009;21(1):5-10.
5. Abu-Amero KK, AlzahraniAS, Zou1 M, Shi Y. Association of mitochondrial DNA transversion mutations with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. Oncogene. 2006;25:677-84.
6. Van Veelen W, Klompmaker R, Gloerich M, van Gasteren CJ, Kalkhoven E, Berger R, et al. P18 is a tumor suppressor gene involved in human medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma development. Int J Cancer. 2009;124(2):339-45.
7. PushkarevVM, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular-genetic mechanisms of malignant thyroid tumors formation.J AMN Ukraine. 2009;15(1):116-27.
8. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda BB, Tronko MD. Biochemical aspects of the combined use of taxanes, irradiation and other antineoplastic agents for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. Ukr Biochem J. 2018;90(5):5-19.
9. Pstrag N, Ziemnicka K, Bluyssenand H, Wesoly J. Thyroid cancers of follicular origin in a genomic light: in-depth overview of common and unique molecular marker candidates. Mol Cancer. 2018;17:116.
10. Smallridge R, Marlow L, Copland J. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. Endocr Relat Cancer. 2009;16(1):17-44.
11. Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(11):644-60.
12. Tronko ND, Pushkarev VM. Thirty years after the Chernobyl accident: Molecular genetic mechanisms of carcinogenesis of the thyroid gland. Cytol Genet. 2016;50(6):366-71.
13. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014;159(3):676-90.

14. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nat Rev Cancer. 2013;13(3):184-99.
15. Charles RP, Silva J, Iezza G, PhillipsWA, McMahon M. Activating BRAF and PIK3CA mutations cooperate to promote anaplastic thyroid carcinogenesis. Mol Cancer Res. 2014;12(7):979-86.
16. Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: a modified theory based on recent evidence. Endocr J. 2014;61(4):311-20.
17. Guo Z, Hardin H, Lloyd RV. Cancer stem-like cells and thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2014;21(5):285-300.
18. Hardin H, Zhang R, Helein H, Buehler D, Guo Z, Lloyd RV. The evolving concept of cancer stem-like cells in thyroid cancer and other solid tumors. Lab Invest. 2017;97(10):1142-51.
19. Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, Brown TC, Stenman A, Healy JM, et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. Hum Mol Genet. 2015;24(8):2318-29.
20. Xu B, Ghossein R. Genomic landscape of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. Endocr Pathol. 2016;27(3):205-12.
21. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest. 2016;126(3):1052-66.
22. Pallante P, Federico A, BerlingieriMT, Bianco M, Ferraro A, Forzati F, et al. Loss of the CBX7 Gene expression correlates with a highly malignant phenotype in thyroid cancer. Cancer Res. 2008;68(16):6770-8.
23. Montero-Conde C, Martin-Campos JM, Lerma E, Gimenez G, Martínez-Guitarte JL, Combalía N, et al. Molecular profiling related to poor prognosis in thyroid carcinoma. Combining gene expression data and biological information.Oncogene. 2008;27(11):1554-61.
24. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VO, Tronko MD, Yamashita S. Effects of Paclitaxel and combination of the drug with radiation therapy in an in vivo model of anaplastic thyroid carcinoma. Exp. Oncol. 2011;33(1):24-7.
25. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Biochemical effects of combined action of γ-irradiation and paclitaxel on anaplastic thyroid cancer cells. Ukr Biokhim Zh. 2013;85(1):51-61.
26. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Namba H, Kurebayashi J, Tronko MD, Yamashita S. Molecular mechanisms of the effects of low concentrations of taxol in anaplastic thyroid cancer cells. Endocrinology. 2004;147(7):3143-52.
27. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD, Popadiuk ID, Yamashita S. Differential effects of low and high doses of taxol in anaplastic thyroid cancer cells: possible implication of the Pin1 prolyl isomerase. Exp. Oncol. 2008;30(3):190-4.
28. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Yamashita S, Kovzun OI, Popadiuk ID, Pushkarev VV, Tronko MD. Effects of low and high concentrations of antitumour drug taxol in anaplastic thyroid cancer cells. Exp. Oncol. 2009;31(1):16-21.
29. Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The effect of the combined action of roscovitine and paclitaxel on the apoptotic and cell cycle regulatory mechanisms in colon and anaplastic thyroid cancer cells. ISRN Biochemistry. 2012;2012(826305):1-6.
30. Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(10):617-24.
31. Tsuji T, Ibaragi S, Hu GF. Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis. Cancer Res. 2009;69(18):7135-9.
32. Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. Curr Opin Cell Biol. 2005;17(5):548-58.
33. Zhang Z, Liu ZB, Ren WM, Ye XG, Zhang YY. The miR-200 family regulates the epithelial-mesenchymal transition induced by EGF/EGFR in anaplastic thyroid cancer cells. Int J Mol Med. 2012;30(4):856-62.
34. Xie J, Fan Y, Zhang X. Molecular mechanisms in differentiated thyroid cancer. Front Biosci Landmark. 2016;21:119-29.
35. Torregrossa L, Giannini R, Borrelli N, Sensi E, Melillo RM, Leocata P, et al. CXCR4 expression correlates with the degree of tumor infiltration and BRAF status in papillary thyroid carcinomas. Mod Patho. 2012;25(1):46-55.
36. Tan A, Xia N, Gao F, Mo Z, Cao Y. Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;3: CD007958.
37. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. Gland Surg. 2018;7(Suppl 1):S19-29.
38. Horak CE, Lee JH, Marshall JC, Shreeve SM, Steeg PS. The role of metastasis suppressor genes in metastatic dormancy. APMIS. 2008;116(7-8):586-601.
39. Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. Semin Cancer Biol. 2011;21(2):139-46.
40. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. Mol Cell Endocrinol. 2010;321(1):94-102.
41. French JD, Weber ZJ, Fretwell DL, Said S, Klopper JP, Haugen BR. Tumor-associated lymphocytes and increased FoxP3+ regulatory T cell frequency correlate with more aggressive papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2325-33.
42. Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annu Rev Cell Dev Biol. 2014;30:255-89.
43. Hood JL, San RS, Wickline SA. Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis. Cancer Res. 2011;71(11):3792-801.
44. Luga V, Zhang L, Viloria-Petit AM, Ogunjimi AA, Inanlou MR. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration. Cell. 2012;151(7):1542-56.
45. Li X, Abdel-Mageed AB, Mondal D, Kandil E. The nuclear factor kappa-B signalling pathway as a therapeutic target against thyroid cancers. Thyroid. 2013;23(2):209-18.
46. Giuliani C, Bucci I, Napolitano G. The role of the transcription factor Nuclear Factor-kappa B in thyroid autoimmunity and cancer. Front Endocrinol. 2018;9:471.
47. Spitschak A, Meier C, Kowtharapu B, Engelmann D, Pützer BM. MiR-182 promotes cancer invasion by linking RET oncogene activated NF-κB to loss of the HES1/Notch1 regulatory circuit. Mol Cancer. 2017;16(1):24.
48. Palona I, Namba H, Mitsutake N, Starenki D, Podtcheko A, Sedliarou I, et al. BRAFV600E promotes invasiveness of thyroid cancer cells through nuclear factor kappaB activation. Endocrinology. 2006;147(12):5699-707.
49. Pushkarev VV, Starenki DV, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Inhibitor of the transcription factor NF-κB, DHMEQ, enhances the effect of paclitaxel on cells of anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. Ukr Biochem J.2015;87(3):33-44.
50. Neely RJ, Brose MS, Gray CM, McCorkell KA, Leibowitz JM, Ma C, et al. The RET/PTC3 oncogene activates classical NF-κB by stabilizing NIK.Oncogene. 2011;30(1):87-96.
51. Prasad ML, PellegataNS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. Mod Pathol. 2005;18(1):48-57.
52. Dunderovic D, Lipkovski JM, Boricic I, Soldatovic I, Bozic V, Cvejic D, et al. Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. Diagn. Pathol. 2015;10:196.
53. Cheng S, Liu W, Mercado M, Ezzat S. Asa SL. Expression of the melanoma-associated antigen is associated with progression of human thyroid cancer. EndocrRelat Cancer. 2009;16(2):455-66.
54. Asa SL, Ezzat S. The epigenetic landscape of differentiated thyroid cancer. Mol Cell Endocrinol. 2018;469:3-10.
55. Sponziello M, Rosignolo F, Celano M, Maggisano V, Pecce V, De Rose RF, et al. Fibronectin-1 expression is increased in aggressive thyroid cancer and favors the migration and invasion of cancer cells. Mol Cell Endocrinol. 2016;431:123-32.
56. Liu W, Guo M, Ezzat S, Asa SL. Vitamin D inhibits CEACAM1 to promote insulin/IGF-I receptor signaling without compromising anti-proliferative action. Lab Invest. 2011;91(1):147-56.
57. Hou P, Ji M, Xing M. Association of PTEN gene methylation with genetic alterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in thyroid tumors. Cancer. 2008; 113(9):2440-7.
58. Xing M. RASAL1 in thyroid cancer: promise from a new friend. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3619-21.
59. Nakamura N, Carney JA, Jin L. RASSF1A and NORE1A methylation and BRAFV600E mutations in thyroid tumors. Lab Invest. 2005;85(9):1065-75.


VERTE

60. Rodriguez-Rodero S, Fernandez AF, Fernandez-Morera JL, Castro-Santos P, Bayon GF, Ferrero C, et al. DNA methylation signatures identify biologically distinct thyroid cancer subtypes. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(7):2811-21.
61. Kondo T, Nakazawa T, Ma D, Niu D, Mochizuki K, Kawasaki T, et al. Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. Lab Invest. 2009;89(7):791-9.
62. Ishida E, Nakamura M, Shimada K, Higuchi T, Takatsu K, Yane K, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ishida%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12149142 Shimada K. DNA hypermethylation status of multiple genes in papillary thyroid carcinomas. Pathobiology.2007;74(6):344-52.
63. Liu D, Shen X, Zhu G, Xing M. REC8 is a novel tumor suppressor gene epigenetically robustly targeted by the PI3K pathway in thyroid cancer. Oncotarget. 2015;6(36):39211-24.
64. Zhao Z, Herman JG, Brock MV, Sheng J, Zhang M, Liu B, et al. Methylation of DACT2 promotes papillary thyroid cancer metastasis by activating Wnt signaling. PLoS ONE. 2014;9:e112336.
65. Mancikova V, Buj R, Castelblanco E, Inglada-Perez L, Diez A, de Cubas AA, et al. DNA methylation profiling of well-differentiated thyroid cancer uncovers markers of recurrence free survival. Int J Cancer. 2014;135(3):598-610.
66. Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. Annu Rev Pathol. 2014;9:287-314.
67. Pallante P, Battista S, Pierantoni GM, Fusco A. Deregulation of microRNA expression in thyroid neoplasias. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(2):88-101.
68. Aragon HP, Weng CH, Khawaja HT, Nagarajan N, Schneider EB, Umbricht CB, et al. MicroRNA expression and association with clinicopathologic features in papillary thyroid cancer: a systematic review. Thyroid 2015;25(12):1322-9.
69. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(1):264-74.
70. Zhang X, Mao H, Lv Z. MicroRNA role in thyroid cancer pathogenesis. Front Biosci (Landmark Ed). 2013;18:734-9.
71. Mazeh H, Mizrahi I, Halle D, Ilyayev N, Stojadinovic A. Development of a microRNA-based molecular assay for the detection of papillary thyroid carcinoma in aspiration biopsy samples. Thyroid. 2011;21(2):111-8.
72. Yang Z, Yuan Z, Fan Y, Deng X, Zheng Q. Integrated analyses of microRNA and mRNA expression profiles in aggressive papillary thyroid carcinoma. Mol Med Rep. 2013;8(5):1353-8.
73. Guo Z, Hardin H, Montemayor-Garcia C, Asioli S, Righi A, Maletta F, et al. In situ hybridization analysis of miR-146b-5p and miR-21 in thyroid nodules: diagnostic implications. Endocrine Pathology. 2015;26(2):157-63.
74. Chou CK, Chi SY, Huang CH, Chou FF, Huang CC, Liu RT, et al. IRAK1, a target of miR-146b, reduces cell aggressiveness of human papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4357-66.
75. Lima CR, Geraldo MV, Fuziwara CS, Kimura ET, Santos MF. MiRNA-146b-5p upregulates migration and invasion of different papillary thyroid carcinoma cells. BMC Cancer. 2016;16:108.
76. Czajka AA, Wojcicka A, Kubiak A, Kotlarek M, Bakula-Zalewska E, Koperski L, et al. Family of microRNA-146 regulates RARbeta in papillary thyroid carcinoma. PLoS ONE. 2016;11:e0151968.
77. Riesco-Eizaguirre G, Wert-Lamas L, Perales-Paton J, Sastre-Perona A, Fernandez LP, Santisteban P. The miR-146b-3p/PAX8/NIS regulatory circuit modulates the differentiation phenotype and function of thyroid cells during carcinogenesis. Cancer Research. 2015;75(19):4119-30.
78. Zhang X, Li M, Zuo K, Li D, Ye M, Ding L, et al. Upregulated miR-155 in papillary thyroid carcinoma promotes tumor growth by targeting APC and activating Wnt/beta-catenin signaling. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):E1305-13.
79. Zhang J, Yang Y, Liu Y, Fan Y, Liu Z, Wang X, et al. MicroRNA-21 regulates biological behaviors in papillary thyroid carcinoma by targeting programmed cell death 4. J Surg Res. 2014;189(1):68-74.
80. Visone R, Pallante P, Vecchione A, Cirombella R, Ferracin M, Ferraro A, et al. Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas. Oncogene. 2007;26(54):7590-5.

*(Надійшла до редакції 06.05.2019 р.)*

## Молекулярно-генетические механизмы патогенеза злокачественных опухолей щитовидной железы (часть 2)

**Б.Б. Гуда, В.М. Пушкарев, А.Е. Коваленко, В.В. Пушкарев, Е.И. Ковзун, Н.Д. Тронько**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В части 2 обзора анализируются новые данные по патогенезу медуллярного и анапластического рака — наиболее агрессивных типов злокачественных опухолей щитовидной железы. Значительное внимание уделяется механизмам эпителиально-мезенхимального перехода и образования метастазов, роли микроокружения опухолей и воспалительных процессов в патогенезе. Сделан также акцент на эпигенетических изменениях, которые приводят к возникновению и прогрессированию опухолей щитовидной железы, в частности метилировании ДНК и гистонов, экспрессии микроРНК.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, медуллярный рак, анапластичний рак, метилирование, микроРНК.

## Molecular-genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumor (Part 2)

**B.B. Guda, V.M. Pushkarev, A.E. Kovalenko, V.V. Pushkarev, O.I. Kovzun, M.D. Tronko**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine»

**Abstract.** Part 2 of the review analyzes new data on the pathogenesis of medullary and anaplastic cancers, the most aggressive types of thyroid malignant tumors. Considerable attention is paid to the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and the formation of metastases, the role of the microenvironment of tumors and inflammatory processes in the pathogenesis. Emphasis is also placed on epigenetic changes that lead to the generation and progression of thyroid tumors, in particular, DNA and histone methylation, miRNA expression.

**Keywords:** thyroid gland, medullary cancer, anaplastic cancer, methylation, miRNA.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.171

# Еректильна дисфункція як предиктор ризику розвитку серцево-судинних захворювань у чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу

**М.Д. Тронько, Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький, Л.К. Соколова, Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко, І.І. Складанна, Ю.Б. Бельчіна**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** В огляді проаналізовано роль еректильної дисфункції (ЕД) у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, як одного з ранніх маркерів розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Висвітлено сучасні погляди на порушення функції ендотелію як спільного субстрату, що становить підґрунтя розвитку як ЕД, так і ССЗ.

**Ключові слова:** еректильна дисфункція, серцево-судинні захворювання, чоловік, цукровий діабет 2-го типу.

Еректильна дисфункція (ЕД) є поширеним захворюванням у чоловіків і негативно впливає на якість їх життя та міжособистісне благополуччя в сім'ї. У тривалих дослідженнях встановлено, що поширеність ЕД серед чоловіків становить 32-80% залежно від віку [1]. ЕД насамперед розвивається в чоловіків старших вікових груп, для яких, за даними деяких досліджень, може бути маркером підвищеного ризику смерті. Для цієї популяції чоловіків підтримка статевого життя є важливим аспектом якості життя. У більшості випадків ЕД маніфестує у віці 40-50 років, після 60 років вірогідно зростають її частота та тяжкість [2]. У нещодавно проведених дослідженнях встановлено, що частота ЕД серед чоловіків віком 45-59 років і понад 60 років була в 6,5 і 7 разів вищою порівняно з такою серед осіб віком до 45 років [3]. Також за результатами обстеження 1705 чоловіків старших вікових груп (понад 70 років), проведеного 2005-2007 роками та 2014 року (n=958), поширеність ЕД становила 64% і 80% [4], що свідчить про зростання частоти ЕД.

Одним із перших досліджень поширеності ЕД у загальній популяції чоловіків було Масачусет-

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

*© М.Д. Тронько, Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький, Л.К. Соколова, Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко, І.І. Складанна, Ю.Б. Бельчіна*

VERTE

ське дослідження старіння чоловіків (MMAS), за даними якого частота ЕД становила 52% серед чоловіків 40-79 років, причому помірна ЕД спостерігалася у 25,2% випадків, мінімальна — у 17,2% і тяжка — у 9,6% спостережень [5]. ЕД було діагностовано у 28% чоловіків із цукровим діабетом (ЦД), у 9% — із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і в 15% — із гіпертонічною хворобою (ГХ). За даними MMAS, у 35% чоловіків 40-70 років діагностовано помірну до тяжкої форму ЕД [6], що підтвердило зростання тяжкості ЕД із віком і наявністю коморбідних станів. Цілковиту імпотенцію відзначено у 28% чоловіків із ЦД, тоді як у загальній популяції чоловіків її виявлено лише в 9,6% спостережень. Вважають, що ЕД розвивається в близько 40% випадків серед чоловіків із ЦД і в до 30% — серед чоловіків із ССЗ [5]. Тобто, ЕД асоційовано зі старінням чоловічого організму та коморбідними станами: ЦД2, артеріальною гіпертензією (АГ), вісцерально-абдомінальним ожирінням (ВО), ССЗ [7]. Аналіз даних літератури засвідчив високу частоту ЕД серед чоловіків із ЦД2 типу і коморбідними станами, причому вона може бути передвісником розвитку ССЗ у цій популяції високого ризику [1].

Встановлено, що на тлі ЦД ЕД розвивається на декілька років раніше, ніж у загальній популяції, та перебігає тяжче. У чоловіків із ЦД ризик розвитку ЕД у 3 рази вищий, ніж у загальній популяції [5]. Залежно від тяжкості та тривалості ЦД2, наявності коморбідних станів частота ЕД коливається від 20% до 90% [8-11]. Прогнозують зростання числа хворих на ЦД у США до 2050 р. до 29 млн, що буде супроводжуватися зростанням кількості чоловіків з ЕД [12]. Американською асоціацією андрологів проаналізовано дані 28 млн чоловіків, що були відібрані для множинного регресійного аналізу, когорту з ЕД (9 285 000 чол.) і 1,5 млн осіб без ЕД і визначено, що ЕД є предиктором розвитку ЦД2 та нерідко може бути першим симптомом ЦД2 і виявляється на декілька місяців раніше, ніж маніфестують симптоми діабету.

До того ж вважають, що ЕД є високопревалентною в чоловіків із ЦД2 і раннім клінічним показником («сторожовим симптомом») у пацієнтів із ССЗ [13, 14]. За результатами обстеження 422 чоловіків, хворих на ЦД, ЕД було діагностовано у 85,5% випадків, причому вік і тривалість ЦД були вірогідними предикторами розвитку ЕД. Тобто, частота ЕД значною мірою корелює із ССЗ, ЦД2 і метаболічним синдромом, що підтверджено в тривалих дослідженнях [1, 15, 16]. За даними проведених клінічних досліджень і ретроспективного аналізу, ЕД може фактично передувати появі цих станів у багатьох чоловіків [17, 18], що було також визнано консенсусною групою експертів Другого Прінстонського консенсусу з питань сексуальної дисфункції та кардіального ризику.

MMAS було також одним із перших досліджень, що засвідчили асоціацію між чинниками ризику ССЗ та ЕД [5], оскільки після ад'юнктування віку ЕД корелювала з наявністю захворювань серця, АГ, ЦД2, курінням, дисліпідемією. Встановлено, що ССЗ є джерелом значної захворюваності та смертності, незважаючи на успіхи в профілактиці, діагностиці та лікуванні [19]. Нові глобальні та регіональні прогнози смертності та тягаря хвороб із 2002 до 2030 року визначили, що ІХС і цереброваскулярні захворювання були найчастішими причинами смерті у світі 2002 року та залишатимуться головними причинами смерті 2030 року [20]. Тому рання діагностика цих захворювань ще перед появою клінічних симптомів є важливою з огляду на можливість вчасного призначення лікування.

У розвитку ЕД і ССЗ беруть участь спільні патофізіологічні механізми, які часто співіснують [21]. Незалежні чинники ризику для ЕД і серцево-судинних захворювань є добре відомими — вік, куріння, ЦД, гіпертензія, дисліпідемія, депресія, ожиріння та малорухомий спосіб життя [22, 23]. Показано, що одні й ті самі чинники ризику розвитку захворювань коронарних артерій є також чинниками ризику розвитку ЕД [24]. Проте незалежно від встановлених традиційних чинників ризику розвитку ССЗ, ЕД вірогідно асоціюється зі збільшенням випадків ССЗ. Системний огляд і метааналіз когортних досліджень (92 757 пацієнтів) засвідчив, що в пацієнтів з ЕД порівняно з пацієнтами без ЕД підвищено ризик розвитку загальних ССЗ на 44%, інфаркту міокарда — на 62% і цереброваскулярних подій — на 39% [25]. За даними обстеження 1 067 чоловіків віком 40-70 років із ЦД2 і відсутністю ССЗ на початку дослідження встановлено, що ЕД вірогідно асоціюється зі збільшенням випадків ССЗ [26].

Ступінь ЕД сильно корелює з тяжкістю ССЗ, і нещодавні дослідження припускають, що ЕД

може розглядатися як предиктор їх маніфестації у хворих з асимптомними ССЗ [14, 16, 27]. Отримано переконливі докази, що ССЗ та ЕД мають спільну етіологію та патофізіологію, і найбільш поширеним й основним механізмом, що становить підґрунтя ССЗ та ЕД, є ендотеліальна дисфункція [13, 28]. Збільшення числа пацієнтів із чинниками ризику ССЗ відбувається паралельно із загальносвітовим зростанням поширеності ЕД [29-31]. Вважають, що як ендотеліальне захворювання ЕД дуже часто є показником органних та/або судинних ускладнень і погіршення основного захворювання.

Наразі вважають, що ЕД у більшості чоловіків є судинною патологією, підґрунтя якої становить ендотеліальна дисфункція [32-34]. Ендотеліальна дисфункція є одним із найбільш ранніх проявів атеросклеротичного захворювання судин і виявляється в пошкоджених судинах раніше, ніж зниження кровобігу, зумовлене атеросклеротичними бляшками [24]. ЕД часто передує ССЗ і часто присутня в чоловіків із наявними ССЗ, і це наводить на думку, що чоловік з ЕД і відсутністю будь-яких симптомів ССЗ є пацієнтом із серцевою або судинною патологією доти, поки не підтверджено протилежне, а чоловік із наявним ССЗ має бути рутинно обстежений щодо стану його еректильної функції [35].

Клітини гладеньких м'язів судин релаксують і розширяються під дією цГМФ, який регулюється звільненням оксиду азоту в ендотелії у відповідь на такі стимули, як зростання вираженості стресу на тлі підвищеного кровобігу та стимуляції мускаринових рецепторів [32, 36]. Ендотеліальна дисфункція супроводжується порушенням продукції оксиду азоту, що запобігає розслабленню та розширенню судинної тканини, що вистилає артеріоли [32, 37]. Дослідження в 30 чоловіків з ЕД і відсутністю структурних і функціональних порушень судинного ложа, які становлять підґрунтя клінічно встановлених ССЗ, засвідчили, що в них було знижено пік швидкості систолічного кровобігу (28 м/с vs >35 м/с у контролі), зменшено показник вазодилатації brachial artery flow-mediated (1,3% vs 2,4%) і вазодилататорну відповідь на приймання нітрогліцерину (13% vs 18%) [38]. Ці дослідження підтвердили наявність дефектів периферичних судин, асоційованих з ендотелій-залежною та ендотелій-незалежною вазодилатацією. Отже, дисфункція ендотелію є маркером захворювання периферичних судин перед їх клінічною діагностикою [39].

Перші повідомлення, що ЕД може бути маркером асимптомних випадків захворювання коронарних артерій (ЗКА), з'явилися 2001 року [40, 41]. У подальшому ЕД було ідентифіковано як предиктор ЗКА у 2/3 випадків з інтервалом у часі 2-3 роки для ІХС та інсульту [42, 43].

У ретроспективному аналізі даних обстеження 9 457 чоловіків встановлено, що ЕД була сильним маркером майбутніх СС подій і асоціювалася з більшим показником ризику, ніж куріння, дисліпідемія або ІМ, у родинному анамнезі [44]. Обстежували чоловіків, в яких в анамнезі не було ІМ, хронічної серцевої недостатності, стенокардії, аритмії, інсульту. Дана популяція була більш здоровою, активною й освіченішою в плані розвитку ризику ССЗ, ніж загальна популяція. Випадок ЕД визначали як перше повідомлення про ЕД будь-якого ступеня. Для оцінки асоціації між ЕД і ССЗ використовували пропорційні ризики регресійної моделі. Встановлено вірогідний зв'язок між інцидентом ЕД і наступною стенокардією після коваріантного коригування, але ризик інсульту не був вірогідним. Інцидент ЕД було пов'язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику 1,25 (95% ДІ 1,02-1,53; p=0,04) для наступних серцево-судинних подій (ІМ, інсульт, стенокардія або хронічна серцева недостатність). Нескоригований ризик інциденту серцево-судинних подій у чоловіків без ЕД на початку дослідження становив 0,015 на людину в рік проти 0,024 на людину в рік для тих, у кого була ЕД. Отже, наявність ЕД надає унікальну можливість для первинної профілактики в усіх чоловіків з або без явних чинників ризику серцево-судинних подій і має спонукати до обстеження та втручання для виявлення серцево-судинних чинників ризику.

В іншому дослідженні ЕД передувала ІМ у 64% пацієнтів [45]. Дослідження частоти ЕД у групі чоловіків з ангіографічно доведеним ЗКА (133 пацієнти) та 127 пацієнтів без ішемії засвідчили наявність ЕД у 33,8% випадків серед перших і в 4,7% — серед других [46]. Автори констатують, що ЕД жорстко незалежно асоційовано з ангіографічно доведеним ЗКА в чоловіків із ЦД2. ЕД спостерігали в пацієнтів із ЦД2 у 8 разів частіше, ніж у чоловіків із відсутністю безсимптомного ЗКА.

VERTE ▶

У ретроспективному дослідженні аналіз даних 12 825 пацієнтів з ЕД і 12 825 чоловіків без ЕД засвідчив, що в чоловіків з ЕД через 1 рік ІМ діагностувався у 2 рази частіше після корекції на вік, куріння, ожиріння, приймання серцево-судинних препаратів [47].

Проведені недавно дослідження припускають тісний зв'язок між ЕД та атеросклерозом, що дає можливість вважати ЕД клінічним маркером коронарних, периферичних і церебросудинних захворювань [48, 49].

Зв'язок між ЕД і ССЗ може бути зумовлений багатьма спільними чинниками. Частота ЕД була вищою серед чоловіків із ЦД2 й асимптомним, але ангіографічно доведеним ЗКА, ніж у чоловіків лише з діабетом. Наявність ЕД пов'зано з 14,8-кратним збільшенням ризику розвитку ІХС, і вона була найбільш ефективним предиктором серед інших традиційних чинників ризику ССЗ [49]. В іншому дослідженні понад половину обстежених із ЦД2 з ангіографічними ознаками ІХС мали симптоми ЕД перед розвитком симптомів стенокардії [50]. Ці знахідки підтримують ідею, що ЕД може бути сурогатним маркером майбутнього ЗКА, хоча потенційні дані відсутні. За оцінками показника ризику Framingham, приблизно у чверті чоловіків середнього віку розвивається ЗКА в межах 12 років [51]. У цьому дослідженні з медіаною спостереження 4,4 року китайських чоловіків із ЦД2 та ЕД встановлено показник подій ЗКА щорічно 20/1000 людино-років. Це свідчить про 1,6-кратно підвищений ризик порівняно з таким для чоловіків без ЕД. Важливо, що ризик асоціації між ЕД і новими подіями ЗКА залишався вірогідним після коригування на інші чинники. Крім того, жоден з обстежених не мав раніше ССЗ, і даний факт підтримує положення, що ЕД є раннім маркером ІХС у чоловіків із ЦД2. Тому отримані результати доводять необхідність включення обстеження на ЕД у комплекс заходів з оцінки СС ризику [52]. Припускають, що мікроциркуляція в статевому члені може порушуватися на початку розвитку метаболічних і гемодинамічних порушень, таких як гіперглікемія, дисліпідемія, гіпертензія, оксидативний стрес тощо. Це призводить до ендотеліальної дисфункції та розвитку ЕД, яка характеризується затримкою в часі до досягнення максимальної ерекції, зниженням ригідності та здатності підтримувати ерекцію. У таких пацієнтів аналогічні патологічні процеси можна очікувати і в інших ділянках циркуляції. Порушена ендотелій-залежна і незалежна вазодилатація присутня в пацієнтів із ЦД та ЕД і передує розвитку явного ЗКА [28, 53]. Хоча незалежним предиктором нового початку хвороби коронарних судин є приймання антигіпертензивних препаратів, ЕД залишається незалежним предиктором на підставі результатів Cox регресійного аналізу. Отримані результати переконливо свідчать, що ЕД є сурогатним маркером для майбутнього ЗКА. З огляду на це симптоми ЕД необхідно активно виявляти та використовувати для ідентифікації пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних подій.

Припущення, що ЕД є незалежним проспективним маркером ССЗ, недавно було підтверджено результатами тривалого популяційного дослідження в когорті, яка включала 1 248 чоловіків без ССЗ, серед яких 22,8% мали ослаблену та 8,7% — значно ослаблену еректильну ригідність [54]. Дані щодо серцево-судинних чинників ризику на базовому рівні було використано для розрахунку ризику Framingham: 0,14 і 0,18 відповідно vs 0,12 у чоловіків із нормальними. Результати показали, що в 7 945 людино-років відбулося 58 серцево-судинних подій. Співвідношення ризику становило 1,6 (95% ДІ 1,2-2,3) для зниження еректильної ригідності та 2,6 (95% ДІ 1,3-5,2) для значного зменшення еректильної ригідності, а це свідчить, що наявність ЕД є сильним індикатором серцево-судинних подій незалежно від класичних чинників ризику.

Результати ретроспективного дослідження серед когорти з 12 825 чоловіків з ЕД і периферичними судинними захворюваннями також дозволяють припустити, що ЕД може бути маркером для ССЗ із ризиком ставати більш визначеним зі збільшенням віку [47].

Чоловіки із ЦД є схильними до розвитку серцево-судинних ускладнень. Асоціацію між ЕД і вперше виявленою ІХС було документально підтверджено в недавньому дослідженні [55]. У проспективному аналізі великої когорти (2 306) чоловіків, які не мали клінічних ознак ССЗ, зазначено, що у 26,7% випадків була наявною ЕД на початку дослідження, і частота ЗКА була вищою, ніж серед чоловіків без ЕД (19,7 на 1000 людино-років, 95% ДІ 14,3-25,2 vs 9,5 на 1000 людино-років, 95% ДІ 7,4-11,7). Чоловіки, в яких розвивалося ЗКА, були старшими та мали

більшу частоту ЕД і мікросудинних ускладнень. Автори постулюють, що присутність ЕД у чоловіків із ЦД2 без клінічно явного ССЗ є предиктором розвитку нових ССЗ [55].

ЕД також сильно корелює з ІХС. Обстежували 300 послідовних пацієнтів із гострим болем у грудній клітці та документально підтвердженою ангіографічно ІХС за допомогою інтерв'ю для оцінки медичного та сексуального анамнезу. Результати показали, що 49% пацієнтів з ІХС також мали ЕД. Крім того, майже в 70% випадків симптоми ЕД передували симптомам ЗКА [56].

Інше дослідження серед 40 пацієнтів з ІХС показало вірогідну кореляцію між ЕД і числом коронарних судин, задіяних в ішемії. Пацієнти з хворобою 1 судини мали більше ($p<0,04$) і більш стійкі ерекції ($p<0,007$), ніж чоловіки із захворюванням 2 або 3 судин [57].

Попри вищезгадані кореляції між ЕД та ІХС у пацієнтів з ЕД без клінічно виявленої ІХС зрідка мають місце супутні симптоми ЗКА, тоді як пацієнти із ЗКА, як відомо, часто мають симптоми ЕД [14]. В одному з досліджень встановлено кореляцію високого ступеня ЕД із німою ішемією міокарда та ІХС у чоловіків із неускладненим ЦД2. Цікаво, що, хоча поліморфізм аполіпопротеїну (а), куріння, мікроальбумінурія, ЛПВЩ-Х і ЛПНЩ-Х було значно пов'язано з безсимптомним ЗКА в цьому дослідженні, ЕД виявилася найбільш ефективним предиктором скритого ІМ [49].

ЕД може передувати гострому коронарному синдрому [56], оскільки гіпотеза розривів асимптоматичних багатих ліпідами бляшок підтримує гіпотезу діаметра артерій та ролі ЕД як вікна можливостей для попередження наступних ССЗ подій, включаючи смерть.

Тестостеронова недостатність часто асоціюється із ЦД2, коморбідними захворюваннями та ЕД, що необхідно враховувати в обстеженні таких пацієнтів [58].

Кілька досліджень показали, що ЕД асоціюється з маркерами та медіаторами субклінічного запалення та ендотеліальної активації, підкреслюючи потенціал зв'язку ЕД/ССЗ, але не прояснюючи наявність ранньої хвороби бляшок [59]. Тоді стрес-тестування відіграє роль у встановленні серцево-судинної безпеки статевої активності, наприклад після ІМ або коронарної ангіопластики, субклінічна бляшка може не бути виявленою. Це, очевидно, важливо, оскільки ЕД є предиктором гострих коронарних синдромів і смерті від будь-яких причин, які в 60% випадків не є асоційованими з попередніми серцевими симптомами [25]. Тому оцінка субклінічних (>5%) бляшок має велике значення, надто в молодих чоловіків із проміжним ризиком [60].

Отже, результати аналізу даних великої когорти чоловіків із ЦД2 переконливо свідчать, що ЕД є сурогатним маркером для майбутнього захворювання коронарних судин серця та периферичних, судин головного мозку, а також гіпертонії та ЦД, надто підкреслюючи ризик асоціації між ЕД і можливим початком розвитку ЗКА. ЕД може бути маркером ендотеліальної дисфункції.

Оскільки ЕД і ССЗ є явно пов'язаними, усі чоловіки з ЕД мають підлягати ретельному медичному обстеженню, включаючи кардіологічне. З точки зору серцево-судинних перспектив медичне обстеження має включати визначення АТ, рівня глюкози натще, глікованого гемоглобіну, ліпідного профілю, обводу талії, тиреоїдної функції та тестостерону [61, 62]. Симптоми ЕД необхідно активно виявляти з метою виділення групи ризику ССЗ та ініціювати цілеспрямовані зміни способу життя для зниження ризиків. ЕД часто передує ССЗ і також нерідко присутня в чоловіків із діагностованими ССЗ, і це наводить на думку, що чоловіка з ЕД і відсутністю будь-яких симптомів ССЗ слід розглядати як пацієнта із серцевою або судинною патологією доти, поки не підтверджено протилежне, а чоловіка з наявним ССЗ слід обов'язково опитувати про стан його еректильної функції. Скринінг і діагностика ЕД може мати суттєве значення для первинної профілактики, оскільки є простим, недорогим й альтернативним дослідженню біомаркерів серцево-судинних подій підходом. Наявність ЕД підвищує ризик розвитку серцево-судинних подій, передуючи діагностиці клінічно явних ССЗ на 2-5 років і забезпечуючи вікно часу для більш ранньої діагностики та лікування, що може бути корисним з точки зору прогнозу. Крім того, ЕД є сильним прогностичним чинником смертності в чоловіків із ССЗ.

## Список використаної літератури


1. Colson MH, Cuzin B, Faix A, Grellet L., Huyghes E. Current epidemiology of erectile dysfunction, an update. Sexologies. 2018 Jan; 27(1): e7-e13.
2. Rosen RC, Wing R, Schneider S, Gendrano N3rd. Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors. Urol Clin North Am. 2005 Nov;32(4):403-17.
3. Walle B, Lebeta KR, Fita YP, Abdissa HL. Prevalence of erectile


VERTE

dysfunction and associated factors among diabetic men attending the diabetic clinic at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia, 2016. BMC Res Notes. 2018 Feb 15;11(1):130-5.
4. Hsu B, Hirani V, Naganathan V, Blyth FM, Le Couteur DG, Seibel MJ, et al. Sexual function and mortality in older men: the concord health and ageing in men project. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017 Apr 1;72(4):520-7.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994 Jan;151(1):54-61.
6. Shabsigh R. Obesity, metabolic syndrome and sexual dysfunction. J Sex Med. 2006; 3(Suppl 5):345-6.
7. Jackson G. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. Arab J Urol. 2013 Sep; 11(3): 212-6.
8. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. Am J Med. 2007 Feb;120(2):151-7.
9. Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, Nanjo K, Kawamori R, Iwamoto Y., et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Japanese diabetics. Diabetes Res Clin Pract. 2005 Oct;70(1):81-9.
10. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, Glasser DB, Mittleman MA, Rimm EB, et al. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. Diabetes Care. 2002 Aug;25(8):1458-63.
11. Лучицький ЄВ, Качура ОВ. Еректильна дисфункція у чоловіків, хворих на цукровий діабет. Ендокринологія. 2001;6(1):121-3. (Luchyts'kyy YeV, Kachura OV. Erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. Endokrynolohiya. 2001;6(1):121-3).
12. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. Diabetes Care. 2001 Nov;24(11):1936-40.
13. Wylie K. Erectile dysfunction. Adv Psychosom Med. 2008;29:33-49.
14. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. Am J Cardiol. 2005 Dec 26;96(12B):19M-23M.
15. Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. Int J Impot Res. 2010 May-Jun;22(3):204-9.
16. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. J Sex Med. 2006 Jan;3(1):28-36; discussion 36.
17. Billups KL, Bank AJ, Padma-Nathan H, Katz S, Williams R. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the minority health institute expert advisory panel. J Sex Med. 2005 Jan;2(1):40-50; discussion 50-2.
18. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. JAMA. 2005 Dec 21;294(23):2996-3002.
19. American Heart Association. Statistics Statistical Fact Sheet-Populations 2007 update: International Cardiovascular Disease. http://www.americanheart.org/ downloadable/heart/.
20. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006 Nov;3(11): e442.
21. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham Risk Score? J Am Coll Cardiol. 2010 Jan 26;55(4): 350-6.
22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206-52.
23. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol. 2000 Feb;163(2):460-3.
24. Kloner RA. Erectile dysfunction and cardiovascular risk factors. In: Kloner R A (ed.). Contemporary cardilogy: heart disease and erectile dysfunction. Totova (NJ): Humana Press. 2004; 39-49.
25. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013 Jan 1;6(1):99-109.
26. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham Risk Score? J Am Coll Cardiol. 2010 Jan 26; 55(4): 350-6.
27. El-Sakka AI. Association of risk factors and medical comorbidities with male sexual dysfunctions. J Sex Med. 2007 Nov;4(6):1691-700.
28. Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2004 Jan 21;43(2):179-84.
29. Esposito K, Giugliano F, Martedì E, Feola G, Marfella R, D'Armiento M, Giugliano D. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2005 May;28(5):1201-3.
30. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. J Am Coll Cardiol. 2004 Apr 21;43(8):1405-11.
31. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int. 1999 Jul;84(1):50-6.
32. Miner MM, Kuritzky L. Erectile dysfunction: a sentinel marker for cardiovascular disease in primary care. Cleve Clin J Med. 2007 May;74 Suppl 3: S30-7.
33. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MA. Vascular risk factors and erectile dysfunction. BJU Int. 2001 Jun;87(9):838-45.
34. Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart. 2003 Mar;89(3):251-3.
35. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, Sleight P, Probstfield J, Gao P, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE i Ntolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. Circulation. 2010 Mar 30;121(12):1439-46.
36. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000 Jun 15;342(24):1802-13.
37. De Angelis L, Marfella MA, Siniscalchi M, Marino L, Nappo F, Giugliano F, et al. Erectile and endothelial dysfunction in type II diabetes: apossiblelink. Diabetologia. 2001 Diabetologia. Sep;44(9):1155-60.
38. KaiserD.K., BillupsK., MasonC. etal. Impaired brachial artery endothelium dependent and independent vasodilatation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. J. Am.Coll.Cardiol. 2004. — Vol.43. — P. 179-84.
39. Kloner RA. Erectile dysfunction in the cardiac patient. Compr Ther. 2004 Spring;30(1):50-4. Kolodny L. Erectile dysfunction and vascular disease: what is the connection? Postgrad Med. 2003 Oct;114(4):30-4, 39-40.
40. O'Kane PD, Jackson G. Erectile dysfunction: is there silent obstructive coronary disease? Int J Clin Pract. 2001 Apr;55(3):219-20.
41. Kirby M, Jackson G, Betteridge J, Friedli K. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? Int J Clin Pract. 2001 Nov;55(9):614-8.
42. Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Lieber MM, et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. Mayo Clin Proc. 2009 Feb;84(2):108-13.
43. Hodges LD, Kirby M, Solanki J, O'Donnell J, Brodie DA. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Int J Clin Pract 2007;61:2019-25.
44. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. JAMA. 2005;294(23):2996-3002.
45. Billups KL. Endothelial dysfunction as common link between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Curr Sex Health Reports. 2004 Dec;1(4):137-41.
46. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, et al. Relationship between erectile dysfunction and

silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. Circulat. 2004;110 (1):22-6.
47. Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. Int J Impot Res. 2004; 16:350-3.
48. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. J Am Coll Cardiol. 2004 Apr;43(8):1405-11.
49. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. Circulation. 2004 Jul 6;110(1):22-6.
50. Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographi coronary artery disease. Am J Cardiol. 2003 Jan; 91(2):230-1.
51. Speel TG, van Langen H, Meuleman EJH. The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction. J Eur Urol. 2003 Sep;44(3):366-71.
52. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. TheTask Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2007 Jan;28(1):88-136.
53. Yavuzgil O, Altay B, Zoghi M, Gürgün C, Kayikçioğlu M, Kültürsay H. Endothelial function in patients with vasculo genicerectile dysfunction. Int J Cardiol. 2005;103 (1):19-26.
54. Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL, Bernsen RM, Deckers JW, Dohle GR, Thomas S. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. Int J Inpot Res. 2008 Jun-Feb;20(1):92-9.
55. Ma RC, So WY, Yang X, Yu LW, Kong AP, Ko GT, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol. 2008 May;51(21):2045-50.
56. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol. 2003 Sep;44(3):360-4.
57. Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? Int J Impot Res. 1997 Sep;9(3):123-6.
58. Jackson G. Testosterone deficiency syndrome (TDS) and the heart. Eur Heart J. 2010 Jun;31(12):1436-7.
59. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vasiliadou C, Alexopoulos N, et al. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. Eur Heart J. 2006 Nov; 27(22):2640-8.
60. Miner M, Seftel AD, Nehra A, Ganz P, Kloner RA, Montorsi P, et al. Prognostic utility of erectile dysfunction for cardiovascular disease in younger men and those with diabetes. Am Heart J. 2012 Jul; 164(1):21-8.
61. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al. Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc. 2012 Aug;87(8):766-78.
62. Jackson G, Boon N, Eardley I, Kirby M, Dean J, Hackett G, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. Int J Clin Pract. 2010 Jun;64(7):848-57.

*(Надійшла до редакції 15.02.2019 р.)*

## Эректильная дисфункция как предиктор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа

**Н.Д. Тронько, Е.В. Лучицкий, В.Е. Лучицкий, Л.К. Соколова, А.Г. Зубкова, В.М. Рыбальченко, И.И. Складанная, Ю.Б. Бельчина**
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В обзоре проанализирована роль эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа, как одного из ранних маркеров развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Освещены современные взгляды на нарушение функции эндотелия как общего субстрата, который лежит в основе развития как ЭД, так и ССЗ.

**Ключевые слова**: эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, мужчина, сахарный диабет 2-го типа.

## Erectile dysfunction as a predictor of the risk of developing cardiovascular disease in men with type 2 diabetes mellitus

**M.D. Tronko, Ye.V. Luchytsksy, V.Ye. Luchytsksy, L.K. Sokolova, G.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna, Yu.B. Belchina**
SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine»

**Abstract.** The review analyzed the role of erectile dysfunction (ED) in men who have type 2 diabetes mellitus as one of the early markers of cardiovascular disease (CVD). The contemporary views were discussed on endothelial function disorders, as common substrate underlying in the development of both ED and CVD.

**Keywords:** erectile dysfunction, cardiovascular diseases, man, type 2 diabetes mellitus.

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.178

# Селен и здоровье человека

**О.В. Раков, В.А. Музь**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В обзоре дана характеристика основных путей метаболизма селена в организме человека. Показано, что основной биологической ролью селена у эукариот является его участие в синтезе и регуляции активности ряда ферментов (глутатионпероксидаз, селензависимой пероксидазы, белков семейств селенопротеинов P и W,5`-йодотирониндейодиназ, тиоредоксинредуктазы). В последние годы эндокринологи Украины стали активно назначать препараты селена при любых проблемах со щитовидной железой. Мы не являемся сторонниками такого лечения, а считаем необходимым назначение селеносодержащих препаратов только при исходно низком содержании селена в организме человека. Правильность этого мнения находит свое подтверждение и в ряде статей зарубежной литературы. В обзоре авторы сделали попытку обобщить научно обоснованную информацию о том, когда нужно принимать селен, а когда нет, и почему возникла такая практика в принципе.

**Ключевые слова:** селен, селенодефицит, селенопротеины, глутататионпероксидазы, дейодиназы.

Селен входит в состав селенопротеинов, которые обладают широким спектром политропных эффектов, от антиоксидантного до противовоспалительного, а также участвует в синтезе активного гормона щитовидной железы. Низкое содержание селена в организме человека может ассоциироваться с повышенным риском смерти, снижением иммунитета, возникновением ряда заболеваний щитовидной железы, бесплодием (как у мужчин, так и у женщин), рядом психоэмоциональных расстройств [1]. В литературе имеется ряд научных работ, указывающих на благоприятное влияние добавок селена в пищу на некоторые заболевания, включая болезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит [2], но результаты этих исследований противоречивы. Очевидно, польза от добавки селена будет только в случае его нехватки в организме. Нельзя забывать о токсичности селена и о возможном развитии сахарного диабета 2-го типа у лиц, принимающих препараты, содержащие селен, с изначально удовлетворительным содержанием данного минерала в сыворотке крови [3].

На сегодняшний день селен (Se) остается мало изученным микроэлементом, который проявляет как токсические, так и эссенциальные свойства. Согласно современным данным, дефицит селена характерен для ряда стран, в том числе и для некоторых регионов Украины [1-4]. Расчет содержания селена в основных компонентах диеты на территории бывшего СССР показал, что основным источником селена для жителей Украины и стран постсоветского пространства яв-

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

*© О.В. Раков, В.А. Музь*

ляются зерновые культуры. Показательно, что доля поступления селена с продуктами переработки зерна в Украине существенно выше, чем в США и Финляндии, где его основным источником для человека является мясо [5, 6].

Поступление Se в организм с зерновыми продуктами может составлять 62% от его общего количества [7]. В Украине низкие концентрации Se в пшеничной муке зарегистрированы в северных и северно-западных областях, которые входят в состав Полесья и имеют кислые и сильно увлажненные грунты с низкой биодоступностью селена. Так, содержание селена в пшеничной муке из Волынской области составляет 65±8 мкг/кг, Сумской — 64,7±7 мкг/кг, Киевской — 78,8±8 мкг/кг. На юге Украины, в Одесской области, содержание селена в некоторых образцах пшеничной муки превышает 400 мкг/кг [8].

Нельзя забывать об антропогенном влиянии, которое связанно в частности с повышенной оксидатной нагрузкой, что может играть важную роль в обеспеченности селеном жителей страны. Так, эпидемиологические исследования обеспеченности селеном г. Славутич показали, что только в этом регионе из всех стран СНГ отмечены случаи селенодефицита (уровень селена в плазме менее 50 мкг/л), определяющего многократное возрастание риска возникновения и развития кардиологических [9] и онкологических заболеваний [10].

Рекомендуемое суточное потребление Se составляет 60 мкг/день для женщин и 70 мкг/день для мужчин [10].

**История открытия**

Se, 34-й элемент Периодической системы, электронный и химический аналог серы, был открыт в 1817 г. шведским химиком Й.Я. Берцелиусом. Его название происходит от греческого «σελήνη — Selene», означающего «луна». По своим свойствам он похож на теллур, открытый в 1782 г. М.Г. Клапротом. В природе Se встречается как в органических (селенометионин и селеноцистеин), так и в неорганических соединениях (селенит и селенат) [3]. Эссенциальность селена в питании человека была впервые установлена в 1957 г. Г. Миллсом после открытия селенозависимой глутатионпероксидазы (GSHPx) при изучении катаболизма гемоглобина в эритроцитах [11].

**Природные источники селена**

Селен — весьма редкий элемент, содержание которого в земной коре составляет $1{,}4\times10^{-5}$% по массе [10].

Невысокие концентрации Se обнаруживаются в дерново-подзолистых почвах, а наиболее высокие — в торфяно-болотных, глинистых почвах. Поскольку концентрация селена в почве широко варьирует в разных регионах, выделяют селенодефицитные районы (содержание селена в почве, а следовательно, и в пищевых продуктах, выращенных на ней, ниже нормы) и с нормальным содержанием селена [12]. Почти 90% селена человек получает с растительной и животной пищей и лишь 10% — с водой. Концентрация селена в озерных водах составляет 0,1-0,8 мкг/л, в речных — 0,2 мкг/л [13].

**Физиология и метаболизм селена**

В естественных условиях селен поступает в организм человека и животных главным образом в виде селеносодержащих аминокислот — селенометионина (Se-Met) и селеноцистеина (Se-Cys) растительного происхождения [14].

Усвоение растворимых форм на 80-100% происходит в пищеварительном тракте, причем наиболее активное всасывание селена происходит в двенадцатиперстной кишке, в меньшей степени — в тощей и подвздошной [2]. Тем не менее, роль органической и неорганической форм Se в организме различна [10].

Селенат и селенит — анионы, поступающие в организм, быстро восстанавливаются ферментативным путем [15] до селеноводорода, присутствующего при физиологических значениях pH в основном в виде гидроселенид-аниона (HSe). Необходимым кофактором данного процесса является восстановленный глутатион (GAH), причем предполагается, что в качестве интермедиата образуется селеноглутатион (GS-Se-SG). Небольшие количества селенит-аниона могут также, по-видимому, восстанавливаться до ноль-валентного селена под действием аскорбиновой кислоты [16].

Некоторое количество образующегося селеноводорода соединяется с селен-связывающими и транспортными белками за счет ковалентных связей, образуя лабильный пул селена [17]. Избыточные количества селеноводорода медленно подвергаются фермента-

VERTE

тивному метилированию с последовательным образованием метилгидроселенида (селеносодержащий аналог метанола), диметилселенида и катиона триметилселенония. Эти соединения селена экскретируются с мочой [18], а диметилселенид — также и с потом [10]. Процесс метилирования производных селеноводорода обратим.

Строго определенное количество селена, входящего в состав пула селеноводорода, через стадию селенофосфата [19] включается в высокоспецифический процесс синтеза селен-специфических селенопротеинов (Sec), таких как глутатионпероксидазы — GSH-Px (восемь изоформ), селенопротеины P, W, T, M и 5`-йодотиронин дейодиназа, тиоредоксинредуктаза (три изоформы) [20-22].

Соединения неорганического селена обладают низким порогом токсичности ввиду ограниченных возможностей утилизации их главного токсического метаболита — аниона гидроселенида. Неорганический селен в организме человека и животных может включаться в селеноцистеин, но никогда не включается в селенометионин [23]. При потреблении в пищу растительных селенопротеинов селенометионин всасывается и ассимилируется организмом [24].

Ввиду большого сходства физико-химических свойств метионина и селенометионина последний способен замещать первый в белках, включаясь по специфическому для метионина трансляционному механизму [25]. Селен тем больше включается в белки, чем больше количество остатков Met и Cys имеется в их первичной последовательности, а количество включаемого Se-Met в большой степени зависит не только от количества поступающего с пищей Se-Met, но и метионина. На основании этих данных сделан вывод, что Se-Met является хорошим источником селена для синтеза специфических селенопротеинов только тогда, когда организм нормально обеспечен серой в форме метионина. Процессы включения Se-Met в тканевые белки и высвобождение их при протеолизе протекают медленно. При нормальной обеспеченности селеном человека общее количество селена в его теле составляет 10-14 мг, а количество селена в лабильном метаболическом пуле (Se-специфические селенопротеины + селенит + селеноводород и его производные) равно 3,5-6,5 мг. Остальной селен в виде селенометионина и селеноцистеина содержится в тканевых белках [25]. Таким образом, можно предположить, что при потреблении избытка Se-Met величина последнего пула (консервативное депо селена в организме) может быть еще большей. По всей видимости, гораздо меньшая токсичность Se-Met в сравнении с селенитом при пероральном поступлении связана с этим обстоятельством [26].

Включение Se-Cys в тканевые белки зависит от обеспеченности организма серой так же, как и включение Se-Met [27]. В тех случаях, когда уровень селена низок (менее 0,5 мкг/кг) или неадекватен при повышенной физиологической потребности (при беременности и лактации) [28], или если организм плохо обеспечен метионином, эффективность добавки неорганического селена будет выше, чем Se-Met, так как последний в этих условиях относительно больше включается в тканевые белки, т.е. используется с позиции синтеза GSH-Px «не по назначению» [23]. Тксичность Se-Met (органического селена) гораздо ниже, чем неорганического, то есть гораздо меньше опасности его передозировки при приеме в составе селеносодержащих биологически активных добавках (БАД). Именно по этой причине большинство авторов рекомендуют селенометионин и селеносодержащие растительные белки как предпочтительную форму снабжения организма селеном в профилактических целях [1].

**Селенопротеины**

В последние годы идентифицированы 30 селенопротеинов человека, которые кодируются 25 соответствующими генами [29], за счет чего селен может участвовать в поддержании окислительного баланса клетки, регуляции клеточного роста, ингибировании апоптоза и метаболизме тиреоидных гормонов (дейодиназы) [30].

**Глутатионпероксидаза (GPx)** является первым протеином, в каталитическом центре которого был обнаружен селеноцистеин и на примере которого впервые показано участие Se в создании системы защиты клетки против действия свободных радикалов. GPx содержится почти во всех клетках животных, основная доля фермента находится в цитозоле — около 70%, в митохондриях млекопитающих содержится 20-30% [31].

По структуре GPx является гомотетрамером. Каждая субъединица обладает массой 19 кДа и содержит один атом селена, связанный с цистеиновыми остатками (находится в составе остатка аминокислоты — селеноцистеина). Селеноцистеин добавляется в растущую полипептидную цепь во время трансляции стоп-кодона UGA (обычно UGA является стоп-кодоном). При недостатке селена активность антиоксидантной защиты снижается. Активность GPx повышается при патологических состояниях, таких как диабет, болезнь Кешана, ангиокардиопатии, катаракта [32].

**Дейодиназы**

Семейство селенсодержащих оксидоредуктаз представлено 3 типами йодтиронин дейодиназ (D1, D2, D3), которые катализируют активацию (D1 и D2) и инактивацию (D3) тироксина ($T_4$) с образованием активного трийодтиронина ($T_3$) и реверсивного $T_3$ ($rT_3$) в реакциях дейодирования [21]. Дейодиназы обладают тканевой и органной специфичностью, которая определяется их различной локализацией и функциями в тканях и органах человека. Так, D1 главным образом экспрессирована в печени, почках, щитовидной железе (ЩЖ) и гипофизе; D2 — в ЩЖ, сердце, центральной нервной системе (ЦНС), гипофизе, скелетной мускулатуре, бурой жировой ткани и плаценте; D3 — в беременной матке, плаценте, печени, головном мозге и коже эмбриона [33]. Все упомянутые тканевые дейодиназы являются специфическими селеноэнзимами, в состав которых входит селеноцистеин. Роль селена в функционировании тканевых дейодиназ подчеркивает тесную связь обмена этого микроэлемента с обменом йода [34].

**Селен и патология щитовидной железы**

ЩЖ — это орган с наибольшим содержанием селена (0,2-2 мкг на 1 грамм ткани), который является основным «хранилищем» селенопротеинов [35]. Данные селенопротеины выполняют важную роль — защищают ткани организма от вредных свободных радикалов (выполняют антиоксидантную функцию). В процессе выработки тиреоидных гормонов выделяются свободные радикалы. Также Se входит в состав дейодиназ, которые нужны для превращения св. $T_3$ в св. $T_4$ [36]. Для исследования значения Se в функционировании ЩЖ, Q. Wu и соавт. [37] отобрали 6 152 человека по региону проживания. Из них 3 038 жили в регионе с адекватным содержанием Se в питании, а 3 114 — в регионе с дефицитом этого микроэлемента (в два раза меньше по сравнению с нормой). Авторы обнаружили, что в регионах с низким содержанием Se значительно чаще встречались манифестный и субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит и зоб. В другом исследовании [38] также подтверждено, что у людей с дефицитом Se чаще развивались узлы в ЩЖ и зоб.

**Селен и аутоиммунный тиреоидит (АИТ)**

О пользе приема препаратов Se при АИТ в настоящее время однозначного мнения нет. На сегодняшний день достоверно известно, что прием Se помогает уменьшить титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО) и антител к тиреоглобулину (АТТГ), но непосредственно на функцию ЩЖ никак не влияет. Когда пациенты с АИТ принимали 200 мкг Se, у них снижался титр АТПО на 40% от начала приема препарата и на 55% через 6 месяцев. Для сравнения — у тех, кто не принимал препараты селена, уровень АТПО уменьшался только на 10-27% [39].

Некоторые авторы [40] показали, что прием препаратов Se по-разному снижает концентрацию АТПО у тех, кто принимает или не принимает левотироксин. Так, было выяснено, что у пациентов, принимающих левотироксин, уровень АТПО и сыворотке крови снижался на протяжении 12 месяцев, а у обследуемых, не принимающих левотироксин, снижение уровня АТПО наблюдалось только на протяжении 3 месяцев. В другом исследовании авторы отмечают, что у больных, принимающих препараты селена без левотироксина, не было выявлено никаких улучшений уровня ТТГ, качества жизни или структурных изменений ЩЖ по данным ультразвукового исследования [41].

Не рекомендуется принимать препараты Se лицам, не имеющим его дефицита. Но если у человека есть недостаток селена в организме, то его необходимо восполнять, несмотря на наличие или отсутствия у него АИТ [1].

По данным мета-анализа показано отсутствие влияния приема препаратов селена на функцию ЩЖ, улучшение общего самочувствия и качества жизни пациентов [42].

**Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса-Базедова**

ДТЗ на сегодняшний день является единственным заболеванием, в случае которого

VERTE

Se помогает контролировать тиреотоксикоз при совместном приеме с тиреостатическими препаратами, правда в этом случае специалисты рекомендуют добавлять селен только тем, у кого есть документально подтвержденный дефицит Se. В настоящее время продолжается исследование GRASS, которое должно ответить на вопросы, позволит ли добавление селена к терапии болезни Грейвса ускорить достижение эутиреоза, снизить риск рецидива заболевания, улучшить качество жизни больных [43-47].

Имеется сообщение о том, что Se улучшает зрительную функцию при легкой и умеренно выраженной эндокринной офтальмопатии [48]. Хотя данных явно недостаточно, международная организация EUGOGO, опираясь на это исследование, включила селен в свои рекомендации по лечению эндокринной офтальмопатии легкой степени [49]. Это важно, т. к. для тяжелых форм офтальмопатии разработана схема лечения с применением глюкокортикоидов, а для легких форм, которые иногда значительно ухудшают качество жизни больного, ранее не предлагалось какого-либо лечения, а только наблюдение.

Согласно результатам крупного исследования, проведенного Европейской группой по изучению офтальмопатии при болезни Грейвса (European Group On Graves Orbitopathy — EUGOGO) [49], прием 200 мкг селена в сутки в течение 6 месяцев оказывал значительно более эффективное действие в лечении офтальмопатии, чем пентоксифиллин и плацебо. По результатам исследования, улучшение в состоянии глаз отмечалось у 61% принимавших селен, у 35% принимавших пентоксифиллин и у 36% принимавших плацебо.

**Селен и иммунная система**

Недостаток селена может непосредственно участвовать в иммунопатогенезе многих заболеваний, характеризующихся как иммунодефицитными, так иммунопрогрессивными явлениями. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) как непременный атрибут экстремальных состояний может вызвать неблагоприятные метаболические, энергетические и пластические эффекты. Вместе с тем, усиление ПОЛ снижает потенциал иммунной реактивности. В с связи с этим факторы, обеспечивающие нейтрализацию перекисной дегидратации липидов, являются универсальными и надежными средствами повышения адаптационных возможностей организма. К одному из таких существенных факторов можно отнести достаточное содержание Se в организме [50].

Селен необходим для нормального функционирования иммунной системы — как клеточного, так и гуморального звена: он стимулирует функцию естественных киллеров, повышает продукцию интерлейкина-1 и интерлейкина-2, подавляет гиперчувствительность немедленного типа и гиперчувствительность замедленного типа, модулирует фагоцитарную функцию полиморфноядерных лейкоцитов, потенцирует функцию естественных киллеров и антителогенез [51], оказывает антиапоптогенный и радиопротекторный эффекты, блокирует транскрипцию вирусов, в том числе вируса СПИД [10].

**Селен и беременность**

Во время беременности прием селена может улучшать функцию ЩЖ. Так, в исследовании J. Mao и соавт. [52] женщины с легким или умеренно выраженным дефицитом йода принимали препараты селена по 60 мкг в день на 12-14-й неделе беременности. По итогам исследования, уровень АТПО у них не уменьшился, а функция ЩЗ по непонятной причине немного улучшилась.

В другом довольно крупном исследовании [53], в котором участвовали 2 143 беременные женщины с АИТ и нормальным уровнем гормонов ЩЖ, у 169 уровни АТПО в сыворотке крови были повышены. Этих женщин разделили на 2 группы: в первой (n=77) женщины принимали селенометионин по 200 мкг/сут., во второй (n=74) — плацебо. По итогам исследования у женщин, принимавших селен, отмечено уменьшение прогрессирования АИТ после родов. У них уменьшились титры АТПО, улучшилась структура ЩЖ по данным УЗИ, а также реже нарушалась функция ЩЖ после родов и реже встречался гипотиреоз.

**Селен и рак**

Концентрация селена в сыворотке крови ниже 45 мкг/л является предрасполагающим фактором развития онкозаболеваний. Селен обладает канцеропротекторным действием из-за избирательного накопления в опухолевых клетках, причем его концентрация в жиз-

неспособной опухоли в 5-10 раз выше, чем в некротизированной. Накапливаясь в опухолевых клетках, селен оказывает непосредственное токсическое действие на них. Дополнительный прием селена в селенодефицитном регионе способствует профилактике онкологических заболеваний, а при лечении больных некоторыми противоопухолевыми препаратами уменьшает их токсический эффект на почки и угнетающее действие на костный мозг [54]. Имеются данные, что Se вовлечен в процесс канцерогенеза, и его низкий уровень может повышать риск развития тиреоидного рака [36]. В нескольких исследованиях изучалась ассоциация рака и низкого уровня селена в крови и моче. Было выявлено, что частота рака при дефиците селена возрастает. Мета-анализ 8 исследований с участием более чем 1 200 пациентов, у которых изучали связь уровня некоторых микроэлементов (селена, меди и магния) с раком ЩЖ (РЩЖ), показал, что пациенты с РЩЖ имеют сниженный уровень селена, магния и повышенный уровень меди по сравнению со здоровыми людьми, составлявшими группу контроля [55]. J. Jonklaas и соавт. По результатам обследования 65 больных, подвергшихся тиреоидэктомии по поводу РЩЖ и узлового зоба, подтвердили, что недостаток селена ассоциируется с высокой степенью риска возникновения рака. Точные механизмы воздействия дефицита селена на развитие рака пока неизвестны, но предполагается, что недостаток селеноэнзимов приводит к увеличению количества свободных радикалов, принимающих участие в канцерогенезе и прогрессировании заболевания [56].

Слишком низкое употребление Se ассоциировалось с высокой заболеваемостью раком прямой кишки, толстой кишки, яичников, молочной железы, предстательной железы и легких [57]. Экспрессия нескольких селенопротеинов с противовоспалительными и антиоксидантными эффектами, индуцированными неорганическим Se, принимаемым в оптимальных дозах, может помочь предотвратить канцерогенез печени [54]. Если при раке печени к комплексному лечению добавить природный селен, продолжительность жизни больного увеличивается до 4-5 лет, в противном случае она составляет не больше 1 года [56, 58].

**Селен и сердечнососудистые заболевания**

Уровни Se широко используются в качестве биомаркера для заболеваний, связанных с окислительным стрессом [58].

Выявлена четкая взаимосвязь между уровнем селена в крови и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). У людей с низким показателем содержания селена эта болезнь проявляется в 70 раз чаще.

Дефицит селена является фактором риска развития коронарных заболеваний, особенно в случаях сочетания дефицита селена с дефицитом витамина Е. Витамин Е и селен снижают концентрацию холестерола в тканях сосудов, замедляя развитие атеросклероза [59, 60].

В присутствии оптимального количества селена в организме синтезируется важный кофермент Q10, который защищает сердечную мышцу от кислородной недостаточности и помогает мышце сердца восстановиться после инфаркта [60]. Отмечено, что возникновение сердечно-сосудистых заболеваний связано с низкими уровнями селена, которые приводят к неоптимальной активности GPx, и существует обратная связь между концентрациями селена и частотой ИБС. Однако проанализированные обсервационные исследования имели неопределенную достоверность [61]. Поэтому нет четкой картины того, являются ли уровни селена в сыворотке крови надежным биомаркером в развитии или мониторинге сердечнососудистых заболеваний. Имеющиеся данные остаются неубедительными и отчасти противоречивыми.

**Селен и сахарный диабет**

Сложное соотношение и U-образная взаимосвязь между дозой Se и заболеванием также продемонстрированы при сахарном диабете 2-го типа. Эпидемиологические исследования показали, что у людей с более высоким уровнем Se в ногтях на пальцах ног снижается риск развития сахарного диабета 2-го типа [62]. Однако избыточная экспрессия селенопротеинов и селенометаболитов, участвующих в метаболизме углеводов на уровне избыточного питания, повышает риск развития сахарного диабета 2-го типа [63].

В плацебо-контролируемое исследовании с участием более 1 200 человек показано, что препараты селена не снижают риска развития сахарного диабета 2-го типа, более того, способны даже увеличить его [32].

VERTE

### Селен и функция мозга

На функцию мозга уровень селена влияет как положительно, так и отрицательно. Селен не только является антиоксидантом для клеток мозга, но и участвует в передаче сигналов нейронов [64]. Снижение активности селенопротеинов определяет неврологические расстройства и нарушение когнитивных функций [65]. Селен и селенопротеин P защищают мозг от болезни Альцгеймера [66]. Однако избыток селена является нейротоксичным и может вызывать летаргию и боковой амиотрофический склероз [67, 68]. Неорганические формы селена участвуют в развитии легкого нарушения когнитивных функций при деменции при болезни Альцгеймера [69].

### Выводы

Дефицит Se — не болезнь, а важный фактор потери здоровья, который уменьшает силу сопротивления организма заболеваниям, ухудшает качество жизни, снижает социальную и экономическую продуктивность, повышает риск заболеваемости сердечнососудистыми, онкологическими, аутоиммунными, инфекционными и другими заболеваниями.

Оптимальная концентрация Se, достигаемая с помощью сбалансированного питания или, в случае его недостатка в организме, приемом пищевых добавок, может быть хорошей предпосылкой не только для предотвращения заболеваний ЩЖ, но и поддержания общего состояния здоровья.

В проспективных исследованиях показано преимущество более высокого содержания селена над более низким у человека в отношении риска возникновения рака предстательной железы, легких, мочевого пузыря, колоректального рака.

На сегодняшний день добавление препаратов Se в терапию при легкой или умеренно выраженной эндокринной офтальмопатии является полезным, хотя научно обоснованных данных недостаточно. Предпочтение отдается назначению органического селена (селенометионина).

Авторы выражают благодарность врачу-терапевту центральной поликлиники ВМУ СБ Украины Раковой В.В. за поддержку и помощь в написании статьи.

### Список использованной литературы


1. Valea A, Georgescu CE. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. Hormones (Athens). 2018 Jun;17(2):183-96.
2. Гончарова ОА. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований). Ендокринологія. 2014;19(2):149-55.
3. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. Endocrine. 2015 Apr;48(3):756-75.
4. Кравченко ВІ, Осадців ОІ, Андрусишина ІМ. Дослідження впливу дефіциту селену на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області. Ендокринологія. 2012;17(3):7-12.
5. Stoffaneller R, Morse NL. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. Nutrients. 2015 Feb;7(3):1494-537.
6. Alfthan G, Eurola M, Ekholm P, Venäläinen ER, Root T, Korkalainen K, et al. Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population. J Trace Elem Med Biol. 2015;31:142-7.
7. Голубкина НФ, Скальный АВ, Соколов ЯА, Щелкунов ЛФ. Селен в медицине и экологии. М: Издательство КМК, 2002; 156 с.
8. Щелкунов ЛФ, Голубкина НА, Корзун ВН, Дудкин МС. Проблема микроэлемента селена в южном регионе Украины. Гігієна населених місць. 2002;40:223-31.
9. Tanguy S, Grauzam S, de Leiris J, Boucher F. Impact of dietary selenium intake on cardiac health: experimental approaches and human studies. Mol Nutr Food Res. 2012 Jul;56(7):1106-21.
10. Rayman MP. Selenium and human health. Lancet. 2012 Mar;379(9822):1256-68.
11. Mills GC. Hemoglobin catabolism. I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. J Biol Chem. 1957 Nov;229(1):189-97.
12. Решетник ЛА, Парфенова ЕО. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 1999;18(3):16-22.
13. Решетник ЛА, Парфенова ЕО. Селен и здоровье человека. Рос. Педиатр. журнал. 2000;2:41-4.
14. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. Int J Endocrinol. 2017;2017:1297658.
15. Davis CD. Selenium supplementation and cancer prevention. Curr Nutr Rep. 2012 Mar;1(1):16-23.
16. Pallud S, Lennon AM, Ramauge M, Gavaret JM, Croteau W, Pierre M, et al. Expression of the type II iodothyronine deiodinase in cultured rat astrocytes is selenium-dependent. J Biol Chem. 1997 Jul;272(29):18104-10.
17. Janghorbani M, Mooers CS, Smith MA, Hazell T, Blanock K, Ting BT. Correlation between the size of the selenite-exchangeable metabolic pool and total body or liver selenium in rats. J Nutr. 1991 Mar;121(3):345-54.
18. Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet. 2000 Jul 15;356(9225):233-41.
19. Birringer M, Pilawa S, Flohé L. Trends in selenium biochemistry. Nat Prod Rep. 2002 Dec;19(6):693-718.
20. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, Gladyshev VN. Characterization of mammalian selenoproteomes. Science. 2003 May;300(5624):1439-43.
21. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of the thyroid hormone action // J Clin Invest. 2006 Oct;116(10):2571-9.
22. Bates JM, Spate VL, Morris JS, ST. Germain DL, Galton VA. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development. Endocrinology 2000 Jul; 141(7):2490-500.
23. Гмошинский ИВ, Мазо ВК, Тутельян ВА, Хотимченко СА. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнидеятельности. Экология моря. 2000; 54:5-19.
24. Тутельян ВА, Княжев ВА, Хотимченко СА, Голубкина НА, Кушлинский НЕ, Соколов ЯА. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: Издательство РАМН, 2002; 224 с.
25. Schrauzer GN. Selenomethionine and selenium yeast: appropriate

forms of selenium for use in infant formulas and nutritiona lsupplements. J Med Foods. 1998; 1:201-6.
26. Hatfield DL, Berry MJ, Gladyshev VN. (Eds.). Selenium: its molecular biology and role in human health. Springer Science + Business Media, 2012; 598 p.
27. Deagen JT, Butler JA, Beilstein MA, Whanger PD. Effects of dietary selenite, selenocystine and selenomethionine on selenocysteine lyase and glutathione peroxidase activities and on selenium levels in rat tissues. J Nutr. 1987 Jan;117(1):91-8.
28. Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, Collings R, Ford D, Hesketh JE, Hurst R. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal. 2011 Apr;14(7):1337-83.
29. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. Molecules. 2013 Mar;18(3):3292-311.
30. Hatfield DL, Tsuji PA, Carlson BA, Gladyshev VN. Selenium and selenocysteine: roles in cancer, health, and development. Trends Biochem Sci. 2014 Mar;39(3):112-20.
31. Гудков С.В., Брусков В.И., Куликов А.В., Шарапов М.Г., Куликов Д.А., Молочков А.В. БИОАНТИОКСИДАНТЫ (ЧАСТЬ 2). Альманах клинической медицины. 2014;1(31):65-9.
32. Jablonska E, Vinceti M. Selenium and Human Health: Witnessing a Copernican Revolution? J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2015;33(3):328-68.
33. Шабалина ЕА, Моргунова ТБ, Орлова СВ, Фадеев ВВ. Селен и щитовидная железа. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010;7(2):7-18.
34. Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. Am J Clin Nutr. 2010 May;91(5):1484-91.
35. Skowrońska-Jóźwiak E. The effect of selenium on thyroid physiology and pathology. Thyroid Res. 2015; 8(Suppl 1): A23.
36. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Feb;78(2):155-64.
37. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4037-47.
38. Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hög A, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. Eur J Endocrinol. 2011 Apr;164(4):585-90.
39. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, Ganotakis ES. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2007 Jul;17(7):609-12.
40. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2016 Dec;26(12):1681-92.
41. Winther KH, Wichman JEM, Bonnema SJ, Hegedüs L. Insufficient documentation for clinical efficacy of selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis, based on a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017; 55(2): 376-85.
42. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. Thyroid. 2010 Oct;20(10):1163-73.
43. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, Cramon P, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014 Apr 9;15:115.
44. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E. A 2016 Italian survey about the clinical use of selenium in thyroid disease. Eur Thyroid J. 2016 Sep;5(3):164-70.
45. Marinò M, Dottore GR, Leo M, Marcocci C. Mechanistic Pathways of Selenium in the Treatment of Graves' Disease and Graves' Orbitopathy. Horm Metab Res. 2018 Dec;50(12):887-93.
46. Marinò M, Marcocci C, Vitti P, Chiovato L, Bartalena L. Selenium in the treatment of thyroid diseases. Eur Thyroid J. 2017 Apr; 6(2): 113-4.
47. Watt T, Cramon P, Bjorner JB, Bonnema SJ, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, et al. Selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism (the GRASS trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2013 Apr 30;14:119.
48. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. N Engl J Med. 2011 May;364(20):1920-31.
49. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al.The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016 Mar;5(1):9-26.
50. Собуров КА, Казыбекова АА, Захаров ГА. Влияние содержания селена на состояние иммунитета и окислительного гомеостаза у горных популяциий центрального Тянь-Шаня. Вестник ТГУ. 2016;21(6): 2290-9.
51. Krivosheeva EM, Fefelova E. Immunoprotective effects of pharmacological substances and plant selenium in experimental shortage of selenium. Current advances in microbiology and immunology. 2012;9(1):25.
52. Mao J, Pop VJ, Bath SC, Vader HL, Redman CW, Rayman MP. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. Eur J Nutr. 2016 Feb;55(1):55-61.
53. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Apr;92(4):1263-8.
54. Steinbrenner H, Speckmann B, Sies H. Toward understanding success and failures in the use of selenium for cancer prevention. Antioxid Redox Signal. 2013 Jul; 19(2): 181-91.
55. Shen F, Cai WS, Li JL, Feng Z, Cao J, Xu B. The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. Biol Trace Elem Res. 2015 Oct;167(2):225-35.
56. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentration in patient with thyroid cancer. Thyroid. 2013 Sep;23(9):1079-86.
57. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, et al. Selenium for preventing cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jan 29;1: CD005195.
58. Schomburg L, Hughes DJ. The missing link? The potential role of selenium in the development of liver cancer and significance for the general population. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;11(8):707-9.
59. Jin RC, Mahoney CE, Anderson LC, Ottaviano F, Croce K, Leopold JA, et al. Glutathione peroxidase-3 deficiency promotes platelet-dependent thrombosis in vivo. Circulation. 2011 May;123(18):1963-73.
60. Joseph J. Selenium and cardiometabolic health: Inconclusive yet intriguing evidence. Am J Med Sci. 2013 Sep;346(3):216-20.
61. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1): CD009671.
62. Park K, Rimm EB, Siscovick DS, Spiegelman D, Manson JE, Morris JS, et al. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. Diabetes Care. 2012 Jul;35(7):1544-51.
63. Rayman MP, Stranges S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: Can we make sense of it? Free Radic Biol Med. 2013 Dec;65:1557-64.
64. Solovyev ND. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. J Inorg Biochem. 2015 Dec;153:1-12.
65. Pillai R, Uyehara-Lock JH, Bellinger FP. Selenium and selenoprotein function in brain disorders. IUBMB Life. 2014 Apr;66(4):229-39.
66. Solovyev N, Drobyshev E., Bjørklund G., Dubrovskii Y., Lysiuk R., Rayman M.P. Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: Is there a link? Free Radic Biol Med. 2018 Nov1;127:124-33.
67. Vinceti M., Mandrioli J., Borella P., Michalke B., Tsatsakis A., Finkelstein Y. Selenium neurotoxicity in humans: bridging laboratory and epidemiologic studies. Toxicol Lett. 2014 Oct;230(2):295-303.
68. Constantinescu-Aruxandei D, Frîncu RM, Capră L, Oancea F. Selenium Analysis and Speciation in Dietary Supplements Based on Next-Generation Selenium Ingredients. Nutrients. 2018;10(10):1466. Nutrients. 2018 Oct 9;10(10): E1466.

VERTE

69. Vinceti M, Chiari A, Eichmüller M, Rothman KJ, Filippini T, Malagoli C, et al. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. Alzheimers Res Ther. 2017 Dec 19;9(1):100.

*(Надійшла до редакції 06.05.2019 р.)*

## Селен і здоров'я людини

**О.В. Раков, В.А. Музь**
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В огляді охарактеризовано основні шляхи метаболізму селену в організмі людини. Показано, що основна біологічна роль селену в евкаріот — його участь у синтезі та регуляції активності низки ферментів (глутатіонпероксидаз, селенозалежної пероксидази, білків родини селенопротеїнів P і W, 5`-йодотироніндейодиназ, тіоредоксинредуктази). Останніми роками ендокринологи України стали активно призначати препарати селену за будь-яких проблем зі щитоподібною залозою. Ми не є прихильниками такого лікування, а вважаємо за необхідне призначати препарати селену лише в разі початкового низького вмісту селену в організмі. Правильність цієї думки знаходить своє підтвердження і в низці статей зарубіжних авторів. Ми спробували узагальнити науково обґрунтовану інформацію про те, коли варто приймати селен, а коли не варто, і чому виникла така практика в принципі.

**Ключові слова:** селен, селенодефіцит, селенопротеїни, глутататіонпероксидази, дейодинази.

## Celenium and human health

**O.V. Rakov, V.A. Muz**
SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine»

The review provides a description of the main pathways for selenium metabolism in humans. It has been shown that the main biological role of selenium in eukaryotes is its participation in the synthesis and regulation of the activity of a number of enzymes (glutathione peroxidase, selenium dependent peroxidase, neutrophils, proteins of the family of selenoproteins P and W, 5'-iodo-thyronindeionidase, thyroredoxin reductase). In recent years, Ukraine's endocrinologists have been actively prescribing selenium supplements for any problems with thyroid gland. We are not advocates of such treatment, and we consider it necessary to prescribe selenium-containing drugs only in the case of initial low selenium content in the human body. The correctness of this view is confirmed by a number of articles by foreign authors. We tried to summarize scientifically based information about when to take selenium, and when not, and why there was this practice in principle.

**Keywords:** selenium, seleniumdeficiency, selenoproteins, glutathioneperoxidase, deiodinase.

Лекції

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.187

# Забытые имена и первые операции по поводу зоба в Украине

**С.И. Рыбаков**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Последняя четверть XIX столетия характеризовалась сдержанным отношением хирургов к операциям по поводу зоба. Они выполнялись редко, обычно при больших размерах железы с симптомами расстройств дыхания и глотания («удушающий зоб»). Лишь немногочисленные выдающиеся хирургии — Н.А. Вельяминов, А.А. Бобров, Н.В. Склифосовский, располагали опытом нескольких десятков операций по поводу спорадического или эндемического, многоузлового, гипер- или гипотиреоидного зоба с компрессионным синдромом. Большинство же хирургов, даже известные профессора, оперировали единичных подобных больных. Первые же операции по поводу тиреотоксического зоба в России начали проводить уже на рубеже XIX-XX ст. И.Д. Сарычев (1893, Москва) [1, 2], Н.М. Волкович (1894, Киев) [3, 4], Н.А. Вельяминов (1897, Петербург) [5].

В Украине первая документированная операция по поводу «удушающего» узлового зоба с нарушениями дыхания и глотания была выполнена в Киеве в 1842 г. выдающимся хирургом, профессором Владимиром Александровичем Караваевым (1811-1892) [6], учеником великого Н.И. Пирогова. Будучи выпускником Казанского университета, он окончил курс в Петербургской медико-хирургической академии, затем обучение в Профессорском институте в Дерпте и на протяжении 50 лет трудился в Киеве в качестве руководителя хирургической клиники и декана медицинского факультета Университета Св. Владимира, снискав славу одного из основоположников отечественной хирургии. Им были успешно выполнены десятки тысяч операций, особое внимание он уделял офтальмологии [7, 8].

В последующие годы история почти не сохранила имен отдельных смельчаков-хирургов, предпринимавших вмешательства на щитовидной железе, т.к. большинство больных погибали во время операции от кровотечения или шока, а в послеоперационный период — от инфекции. Отсутствие совершенного обезболивания, инструментария, способов борьбы с инфекцией являлось сдерживающим моментом на пути развития этого направления хирургии. На этом фоне заслуживает упоминания имя профессора А.Д. Павловского, заведующего кафедрой хирургической патологии медицинского факультета Киевского университета им. Св. Владимира. В 1887 г. в сообщении «Материалы к вопросу об экстирпации зоба в России» [9] он собрал сведения о

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

© С.И. Рыбаков

VERTE

15 вмешательствах на щитовидной железе. Из них два с благополучным исходом были выполнены им лично. Автор выразил сожаление, что подобные операции в России еще редко выполняются, тогда как на Западе такие хирурги, как T. Kocher, J. Reverden, располагают опытом нескольких тысяч вмешательств.

П.И. Тихов (1899) [10] в выступлении на VII съезде Общества русских врачей отметил, что до 1880 г. в России было выполнено 9 операций по поводу зоба. Речь идет, очевидно, о документированных, описанных в литературе, т.к. в действительности их выполнялось больше, но не намного. К 1899 г. эта цифра возросла до 400. В 1904 г. Н.Ф. Лежнев в докторской диссертации «Зоб в России» [3] сообщил сведения уже о 575 операциях на щитовидной железе, выполненных в различных регионах России; из них 106 были проведены в факультетской хирургической клинике Московского университета, руководимой профессором А.А. Бобровым. В этой клинике начали оперировать по поводу зоба в 1882 г., и к 1896 г. количество операций достигло 13 [11, 12]. Второй из выполненных в этот период следует считать операцию в петербургской клинике профессора Н.А. Вельяминова. В этой клинике (правда, по более поздним сообщениям) к 1909 г. было проведено 76 вмешательств по поводу различных форм зоба, а первая операция была сделана в 1886 г. [5, 13]. В материалах указанных двух ведущих клиник был представлен детальный анализ тиреоидной патологии с позиций того времени: основные формы зоба, показания для операции, техника оперативных вмешательств, исходы и осложнения [13]. Большинство операций выполнялись по поводу узловых/многоузловых форм зоба с компрессионным синдромом, изредка — по косметическим показаниям.

Довольно редко в настоящее время упоминается об опыте тиреоидной хирургии нашего земляка, уроженца Херсонской губернии, выдающегося хирурга Н.В. Склифосовского, который вырос в Одессе, где и работал после окончания Московского университета в течение 11 лет хирургом городской больницы и 6 лет был председателем Общества одесских врачей. Н.В. Склифосовский сделал огромный вклад в развитие полостной абдоминальной хирургии, военно-полевой хирургии, травматологии, асептики и антисептики. Одним из первых в России он начал оперировать на щитовидной железе. Всего им было выполнено 29 операций по поводу различных форм зоба. Он сконструировал оригинальный аппарат для общего обезболивания и впервые выполнил операции на щитовидной железе под местной анестезией с использованием кокаина [8, 14, 15]. К сожалению, не удалось установить, сколько операций им было проведено в период работы в Одессе и Киеве и сколько — в Петербурге и Москве. Тем не менее есть все основания считать Н.В. Склифосовского выдающимся украинским хирургом, а не только российским, тенденции к чему просматриваются в последнее время.

Сведения об операциях по поводу тиреотоксического зоба были немногочисленны. В 1893 г. в Москве главный врач Старо-Екатерининской больницы И.Д. Сарычев [1, 2] у 27-летней больной базедовой болезнью с большим зобом, экзофтальмом, тахикардией, одышкой произвел операцию «экзентерации зоба» — вскрытие трех кист в щитовидной железе и подшивание их краев к коже. После операции наступило улучшение. Подобное вмешательство вряд ли следует рассматривать как патогенетически обоснованное, а скорее как паллиативное. Очевидно, приоритетной следует считать операцию по поводу тиреотоксического зоба, проведенную заведующим хирургическим отделением Александровской больницы в Киеве Н.М. Волковичем. 18 мая 1894 г. он выполнил первую в России успешную резекцию щитовидной железы у 18-летней пациентки, страдавшей болезнью Базедова. Зоб был «величиной с два кулака». Операцию больная перенесла благополучно [3, 4, 14]. Ранее считалось, что первым операцию по поводу тиреотоксического зоба провел Н.А. Вельяминов в 1896 г. Однако сотрудником его клиники было установлено, что у оперированной больной был гипотиреоидный зоб, а первую операцию по поводу базедовой болезни он сделал в 1897 г. [5]. В целом данные об операциях на щитовидной железе в последней четверти XIX ст. в Украине очень скудны. Встречались упоминания имен немногих хирургов — К.М. Сапежко (Одесса–Киев), Н.А. Щеголева, В.Л. Покотило (Одесса), Ф.Ю. Розе (Харьков), которые оперировали

на щитовидной железе, но детальное описание патологии, характеристики операций, результаты, как правило, отсутствовали.

На этом фоне заслуживает внимания одна из первых немногочисленных операций в Украине по поводу многоузлового зоба с выраженным компрессионным синдромом, выполненная в 1884 г. в Киеве известным тогда, но почти забытым ныне, профессором Федором Карловичем Борнгауптом (1842-1905). Интерес к этой операции усиливается тем, что она впервые была описана в статье «К вопросу об экстирпации зоба» [16] тогда еще молодым хирургом, а впоследствии одним из корифеев украинской хирургии Н.М. Волковичем. Эта работа была опубликована в журнале «Хирургический вестник» № 1 за 1885 г., издаваемом за собственные средства известным петербургским хирургом, профессором Н.А. Вельяминовым.

ХИРУРГИЧЕСКІЙ ВѢСТНИКЪ

ЕЖЕМѢСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛЪ

ПОДЪ РЕДАКЦІЕЙ

Н. А. Вельяминова.

Годъ I.

Январь 1885 г.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ

Типографія Н. А. Лебедева. Невскій просп., д. № 8.

1885.

В этот период Н.М. Волкович после окончания в 1882 г. медицинского факультета Киевского университета Св. Владимира работал ординатором хирургического отделения недавно построенной киевской Александровской городской больницы, которое являлось базой кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Университета. Эту кафедру с 1883 г. возглавлял профессор Ф.К. Борнгаупт. Здесь Н.М. Волкович прошел путь от рядового ординатора до заведующего отделением, а в последующем, с 1903 г. руководителя кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Киевского университета Св. Владимира. Его исследования в области общей хирургии, отоларингологии, травматологии, нейрохирургии, урологии, гинекологии получили мировое признание [14, 17-19].

Во вступительной части вышеназванной статьи Н.М. Волкович указывает, что до последнего времени хирурги избегали экстирпации зоба не потому, что «физиологи не придавали существенного значения наличию щитовидной железы», а из-за опасности самих операций. Они нередко сопровождались массивным кровотечением, послеоперационной инфекцией, которые служили причинами смертельных исходов. Однако благодаря введению антисептики и росту мастерства хирургов такие операции стали проводить чаще. Как оказалось, не менее тяжелыми были последствия удаления железы в виде «разного рода серьезных расстройств организма, очевидно, находящихся в связи с ее удалением (гипотиреоз!); и тогда только хирурги убедились, что щитовидная железа не такой маловажный орган, чтобы мог быть удален без ущерба для организма».

Далее автор сообщает, что 18 января 1884 г. в клинику поступила женщина 38 лет, родом из Волынской губернии Дубенского уезда (регион зобной эндемии), у которой был «большой висящий зоб, развившийся с 18 лет». В течение последних 10 лет опухоль на шее стала расти, преимущественно левая половина. Больная исхудала, ослабела. При осмотре — пациентка пониженного питания, «малокровна». «Вся передняя поверхность шеи занята опухолью величиной несколько больше кулака, состоящею из трех частей, из коих средняя простирается от перстневидного хряща до грудины и переходит с обеих сторон в две боковые доли в виде отдельных рогов — левую, большую, внизу заходящую за грудину и простирающуюся вверх до уровня нижней челюсти, и правую — меньшую, занимающую нижнюю область шеи». Поверхность опухоли гладкая, консистенция упругая, подвижность ограничена. Пульсация сонной артерии слева

VERTE

не определяется. Щитовидный хрящ смещен вправо. При ларингоскопии отмечено косое положение голосовой щели. Слизистая оболочка гортани не изменена. Голова наклонена влево, лицо повернуто вправо. На внутренней поверхности левого плеча определяются расширенные, подкожные вены (v.v. basilica, cephalica) и расширенные подкожные вены шеи. Больная страдает одышкой, дыхание и глотание затруднены, что, «по всей вероятности, обусловливалось сжатием дыхательного горла опухолью». «На основании всего изложенного был диагностирован эндемический зоб, который вследствие давления на дыхательное горло и угрожал опасностью жизни, почему и решено было сделать экстирпацию его». Считали, что риск операции повышен, т.к. наличие расширенных вен левого плеча, передней поверхности груди и шеи свидетельствовало о возможном распространении опухоли в средостение.

21 января 1884 г. больная была оперирована профессором Ф.К. Борнгауптом. Обращает на себя внимание тщательность описания хода и отдельных деталей операции и всех находок. Был выполнен доступ в виде «...двух разрезов вдоль передних краев кивательных мышц, сходящихся дугообразно у основания грудины. Образовавшийся языкообразный лоскут вместе с поверхностной мускулатурой отсепарован кверху. Обнажена фасция, покрывающая опухоль в виде капсулы. Обе растянутые кивательные мышцы частично отсепарованы и отведены кзади. Капсула надрезана дугообразно, и опухоль вылущалась внутри капсулы большею частью пальцами. Все пучки, входящие в опухоль и заключающие в себе главные сосуды железы, перерезывались между двумя лигатурами. Кровотечение было незначительно. Только при освобождении части опухоли, заходящей за ключицу, из глубины грудной клетки показалось обильное венозное кровотечение, которое было остановлено прижатием губками и пальцами до окончательного вылущения опухоли». После удаления опухоли раневая полость имела значительные размеры, распространялась за ключицу. На дне раны были видны дыхательные движения верхушки левого легкого, пальпаторно определялась пульсация крупных сосудов средостения; трахея была сдавлена с боков в виде сабельных ножен. Был удален дополнительный изолированный узел под правой кивательной мышцей. После окончательной остановки кровотечения правая часть разреза была зашита серебряными швами, полость слева заполнена йодоформной марлей, и наложены редкие швы. Описание макропрепарата — удаленная опухоль состояла из трех узлов: левый самый большой, овальной формы, приплюснут с боков, размерами 8,5×7,5×5,0 см. Фиброзным перешейком он соединяется с узлом правой доли, шарообразной формы, диаметром в 7,0 см. Между ними имеется вертикальная впадина, в которой проходила трахея. Третий изолированный узел располагался позади правой доли железы. При микроскопическом исследовании признаков злокачественности не обнаружено. Вторая часть статьи посвящена подробному описанию морфологии удаленного зоба и некоторым соображениям относительно патофизиологических процессов в железе.

Возвращаясь к описанию больной, автор отмечает, что в ранний послеоперационный период отмечалось непродолжительное повышение температуры до 38-38,5° С, скудное гнойное отделяемое из раны. Общее состояние больной не улучшилось. Она стала «слабее и малокровнее», чем до операции. На 5-е сутки возникли признаки тетании (гипопаратиреоз!). Они проявлялись парестезиями, локальными тоническими судорогами отдельных групп мышц (лица, рук, ног, спины), 8 февраля случился распространенный тяжелый приступ тонических судорог. Автор квалифицированно и подробно описывает картину послеоперационного гипопаратиреоза. Больная была выписана 16 марта. К этому времени «...полость раны почти выполнилась, оставался неглубокий кармашек, прикрываемый сверху утолщенною кожей. В окружности раны — небольшая экзема». Шея приняла нормальную конфигурацию. Дыхание и глотание свободное. При ларингоскопии нарушений связочного аппарата не наблюдалось, голос был ясный. Оставались периодические, нерезко выраженные тонические судороги мышц спины, сгибателей пальцев рук.

В конце апреля Н.М. Волкович осмотрел больную. Он обнаружил обширную подживающую экзему, характеризующуюся симметричным распространением по телу (нижние

конечности, живот, спина, верхние конечности, грудные железы, окружность раны). «Кожа везде представлялась несколько опухшей, через что больная имела вид пополневшей». Сохранялись периодические легкие тонические судороги и парестезии верхних конечностей. Наблюдалось стеснение дыхания, умеренная охриплость голоса. Больная резко ослаблена, апатична, лицо амимично, с тупым выражением. Память ослаблена. В целом описание укладывалось в картину послеоперационных гипотиреоза и гипопаратиреоза. В начале мая больная поступила в клинику и умерла через несколько дней. При вскрытии шеи и грудной полости был обнаружен свищ с гнойным отделяемым в области зажившей раны, незначительное размягчение хрящей трахеи, в бронхах — слизисто-гнойная жидкость, легкие отечны, сердце без особенностей.

Анализ клинического течения послеоперационного периода приводит автора к выводу, что все наблюдаемые расстройства и смерть больной были, безусловно, связаны с экстирпацией щитовидной железы. Ее состояние определялось как cachexiae strumiprivae, описанное многими авторами, которые им цитируются. Практическое значение данного случая, по его мнению, заключается в том, «...что он, представляя самую гибельную форму cachexiae strumiprivae, еще более, чем все прежние наблюдения, заставляет остерегаться полной экстирпации зоба, так как последняя сама по себе может вызвать расстройства, быстро ведущие к смерти». Н.М. Волкович выражает полное согласие с цитируемыми авторами, которые рекомендуют при этой операции оставлять небольшую часть железы. Таким образом, у больной диагноз может звучать так: многоузловой эндемический зоб, гипотиреоз, компрессионный синдром. Экстирпация щитовидной железы сопровождалась развитием гипопаратиреоза и прогрессирующего тяжелого гипотиреоза, что обусловило неблагоприятный исход.

Н.М. Волкович подчеркивает, что больную оперировал руководитель клиники профессор Ф.К. Борнгаупт, а он имел возможность наблюдать ее до и после операции и описал в журнале.

Здесь будет уместно обратиться к личности известного в то время украинского хирурга, профессора Федора Карловича Борнгаупта [14, 20-22]. Ф.К. Борнгаупт родился в Риге, в семье преподавателей. После окончания гимназии он обучался на медицинском факультете Дерптского университета, который окончил в 1867 г. и в том же году защитил диссертацию на звание доктора медицины на тему «Исследование развития урогенитального синуса у щенка». До 1870 г. занимался частной практикой в Санкт-Петербурге, в Псковской и Оренбургской губерниях, а затем работал в Медицинском училище в Верхнеуральске (Башкирия) и с 1873 г. — старшим врачом Оренбургской городской больницы. Участвовал в Русско-Турецкой войне 1877-1878 гг. на Закавказском фронте в качестве старшего ординатора-хирурга 51-го Военно-временного госпиталя. В 1879 г. был командирован за границу для изучения анатомии и хирургии в Берлине, Лондоне, Париже и, вернувшись в 1882 г., был назначен консультантом Тифлисского военного госпиталя.

С 24 мая 1883 г. по решению Совета Киевского университета Св. Владимира Ф.К. Борнгаупт возглавил кафедру госпитальной хирургии на базе хирургического отделения Александровской больницы. По свидетельству Н.М. Волковича, в Киеве во всей полноте раскрылся талант профессора Ф.К. Борнгаупта как клинициста, хирурга, педагога. Его лекции отличались четкостью и последовательностью изложения, глубиной клинического мышления и эрудицией, блестящей формой предоставления материала. Профессор, помимо детального анализа характера и особенностей течения различных форм хирургической патологии, придавал большое значение патологоанатомическому исследованию всех материалов, полученных во время операции. Его отличала высокая хирургическая техника, логическое клиническое мышление, доброжелательное и внимательное отношение к сотрудникам и пациентам. В Киеве редкие консилиумы сложных хирургических больных обходились без его участия. «Многоопытный Борнгаупт» — называли его коллеги. Еще одна интересная деталь — он был одним из лечащих врачей Леси Украинки. Его ученик Н.М. Волкович писал: «Я познал через него расцвет современной хирургии».

VERTE

Профессор Ф.К. Борнгаупт был активным сторонником асептики и антисептики и широко внедрял ее в клинику. Из его научно-практических разработок следует отметить предложенную радикальную операцию по поводу рака прямой кишки, оригинальный шов мочевого пузыря, способ резекции верхней челюсти. Широкой популярностью пользовалось изданное им в 1990 г. «Руководство по хирургической патологии и терапии» в двух томах, ряд работ по военно-полевой хирургии, истории хирургии. Профессор Ф.К. Борнгаупт был основателем одной из хирургических школ в Украине. В числе его учеников следует упомянуть имена Н.М. Волковича, М.Г. Черняховского, Р.Р. Вредена, К.М. Сапежко, которые со временем стали выдающимися учеными, высококвалифицированными хирургами. Кстати, профессор подсказал Н.М. Волковичу тему диссертации, посвященной риносклероме, и курировал ее в процессе выполнения. Следует упомянуть о его общественной деятельности. Он был основателем и многолетним председателем Киевского общества врачей по борьбе с заразными болезнями, участником ряда международных и российских хирургических съездов. Имел ряд орденов и медалей.

Жизнь Ф.К. Борнгаупта состояла не только из научной деятельности, многочисленных операций, консилиумов и пр. Были в ней свои радости и огорчения, неприятные и, пожалуй, драматические события. Об одном из них ниже. Ф.К. Борнгаупт в 1887-1878 гг. участвовал в Русско-Турецкой войне. Вместе с ним в армии находилась в качестве сестры милосердия его жена Е.М. Борнгаупт. В том же госпитале служил недавно выпущенный врач Н.А. Вельяминов. Эпидемиологическая обстановка в зоне военных действий была неблагоприятной, и оба хирурга заболели сыпным тифом. Супруга Ф.К. Борнгаупта самоотверженно ухаживала за ними обоими и полюбила Н.А. Вельяминова. Когда они выздоровели, она поставила об этом в известность своего мужа. Ф.К. Борнгаупт, будучи порядочным человеком, не возражал и дал жене развод. Она вышла замуж за Н.А. Вельяминова, прожила с ним многие годы, была надежной помощницей, работала секретарем в созданном им журнале.

В 1903 г. Ф.К. Борнгаупт подал в отставку, «...дабы освободить место молодым дарованиям», как он написал в своем заявлении. Преемником явился его ученик Н.М. Волкович, избранный Советом Университета на пост заведующего кафедрой госпитальной хирургии. К сожалению, последние годы жизни профессора Ф.К. Борнгаупта протекали в стесненных материальных условиях, при отсутствии поддержки со стороны администрации Университета. Он болел туберкулезом легких и умер 10 марта 1905 г. Похоронен профессор Ф.К. Борнгаупт вместе с дочерью на Аскольдовой могиле под одним мраморным памятником, проект которого он сам разработал при жизни.

Таким образом, развитие хирургии в Украине в конце XIX века двигалось примерно тем же путем, что и в России. Сохранились имена немногих пионеров данного направления, сведения о порой сложных операциях, новых идеях. Перед историками медицины стоит задача пополнить список этих первопроходцев, подробнее выяснить географию хирургии щитовидной железы в Украине, определить научный вклад отечественных хирургов в изучение патологии щитовидной железы и разработку методов ее хирургического лечения.

## Список использованной литературы

1. Икавиц ЭК. К этиологии зоба. Летопись русской хирургии. 1896; кн 1: 33-79. (Ikavits EK. To the etiology of goiter. Letopis' russkoy khirurgii. 1896; kn 1: 33-79).
2. Федорюк ЮА. Первая в России струмэктомия при базедовой болезни / История хирургии в 2018 году: События и лица. Сборник материалов студенческой монотематической конференции с международным участием. Оренбург, 2018;166-7. (Fedoryuk YuA. Russia's first strumectomy in case of basal disease / History of surgery in 2018: Events and faces. Sbornik materialov studencheskoy monotematicheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem. Orenburg, 2018;166-7).
3. Лежнев НВ. Зоб в России. Москва: Тип. М. Борисенко, 1904;341 с. (Lezhnev NV. Goiter in Russia. Moskva: Tip. M. Borisenko, 1904;341s.).
4. Развитие хирургии эндокринных органов в Украинской ССР за 50 лет. В кн.: Эндокринопатии и лечение их гормонами. Киев: Здоров'я, 1968; вып. 4:33-53. (The development of surgery of the endocrine organs in the Ukrainian SSR for 50 years. V kn.: Endokrinopatii i lecheniye ikh gormonami. Kiyev: Zdorov'ya, 1968; vyp. 4:33-53).
5. Доґаткин ЕК. Материалы къ клинике зоба и его оперативному лечению по данным академической хирургической клиники профессора Н.А. Вельяминова. Дисс. ... докт. медицины. СПБ, 1909;128 с. (Dogatkin EC. Materials for the goiter clinic and its operative treatment according to the data of the academic surgical clinic of professor N.A. Velyaminov. Diss. ... dokt. meditsiny. SPB, 1909;128 s.).
6. Караваев ВА. Ведомость об операциях, сделанных профессором хирургии Караваевым в г. Киеве с 1 января 1842 г. по 1 июня того же года. Друг здравия, приложение к журналу. 1843:55-6, 65-6. (Karavayev VA. Statement of operations performed by professor of surgery Karavayev in Kiev from January 1, 1842 to

June 1 of the same year. Drug zdraviya, prilozheniye k zhurnalu. 1843; 55-6, 65-6).
7. Коломийченко МИ. Выдающийся деятель отечественной хирургии Владимир Афанасьевич Караваев (К 150-летию со дня рождения). Хирургия. 1962;3:131-4. (Kolomiychenko MI. An outstanding figure of domestic surgery, Vladimir Afanasyevich Karavayev (On the 150th anniversary of his birth). Khirurgiya. 1962; 3: 131-4.).
8. Мирский МБ. Хирургия от древности до современности. Москва: Наука, 2000;796 с. (Mirskiy MB. Surgery from antiquity to modern times. Moskva: Nauka, 2000; 796 s.).
9. Павловский АД. Материалы к вопросу об экстирпации зоба. Медицинское обозрение. 1887;85-6. (Pavlovskiy AD. Materials to the issue of extirpation of goiter. Meditsinskoye obozreniye. 1887; 85-6.).
10. Тихов ПИ. Материалы къ статистикъ оперативного лечения зоба. Дневник VII съезда Общества русских врачей. 1899; Пр. 14:322-8. (Tikhov PI. Materials for surgical treatment of goiter. Dnevnik VII s'yezda Obshchestva russkikh vrachey. 1899; Pr. 14:322-8).
11. Киселев ПЕ. Материалы к хирургическому лечению зоба. Дневник VI съезда Общества русских врачей. 1896; Пр. 10:18-20. (Kyselev PE. Materials for the surgical treatment of goiter. Dnevnyk VI s'yezda Obshchestva russkykh vrachey. 1896; Pr. 10:18-20).
12. Бобров АА. Зоб и его лечение. I Съезд российских хирургов, Москва 28-30 декабря 1900 г. Москва, 1901;55-63. (Bobrov AA. Goiter and his treatment. I S'yezd rossyyskykh khyrurhov, Moskva 28-30 dekabrya 1900 h. Moskva, 1901;55-63).
13. Седов ВМ, Мирчук КК. К вопросу об истории становления хирургии щитовидной железы в России. Вестник хирургии. 2014;1:107-10. (Sedov VM, Myrchuk KK. On the question of the history of the formation of thyroid gland surgery in Russia. Vestnyk khyrurhyy. 2014;1:107-10).
14. Братусь ВД, Фомін ПД. Сторінки виникнення й розвитку хірургії в Україні. Хірургічні школи. Кафедри хірургії (до 165-річчя НМУ). Тернопіль: ТДМУ Медкнига, 2005; 247 с. (Bratus' VD, Fomin PD. Pages of the emergence and development of surgery in Ukraine. Surgical Schools. Departments of Surgery (to the 165th anniversary of the NMU). Ternopil': TDMU Medknyha, 2005; 247 s.).
15. Левченко ІМ. Розвиток хірургічної науки в медичних товариствах України в кінці XIX — на початку XX ст. Virtus. 2017;16:164-8. (Levchenko IM. The development of surgical science in medical societies of Ukraine in the late nineteenth and early twentieth centuries. Virtus. 2017; 16: 164-8).
16. Волкович НМ. К вопросу об экстирпации зоба. Хирургический вестник. 1885;1:29-45. (Volkovich NM. On the problem of extirpation of goiter. Khirurgicheskiy vestnik. 1885;1:29-45).
17. Кнопов МШ, Тарануха ВК. Профессор Н.М. Волкович. К 150-летию со дня рождения. Хирургия. 2008;12:80-2. (Knopov MSh, Taranukha VK. Professor N.M. Volkovich. To the 150th anniversary of the birth. Khirurgiya. 2008; 12: 80-2).
18. Митин ЮВ. Жизнь и деятельность академика АН Украины, заслуженного профессора Николая Маркияновича Волковича (К 150-летию со дня рождения). Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2009;3:86-9. (Mitin YuV. The life and work of the Academician of the Academy of Sciences of Ukraine, Professor Emeritus Nikolai Markiyanovich Volkovich (To the 150th anniversary of his birth). Zhurnal vushnykh, nosovykh í gorlovykh khvorob. 2009; 3: 86-9).
19. Курыгин АА, Семенов ВВ. Профессор Николай Маркиянович Волкович (1858-1928). Вестник хирургии. 2017;1:10-3. (Kurygin AA, Semenov VV. Professor Nikolai Markianovich Volkovich (1858-1928). Vestnik khirurgii. 2017;1:10-3).
20. Борнгаупт ФК. Энциклопедический словарь. СПб.: Изд. Ф.А. Брокгауз и И.Е. Ефрон, 1890-1907; 82. (ред. И.В. Андреевский, К.К. Арсеньев). (Borngaupt FK. Encyclopedic Dictionary. SPb.: Izd. F.A. Brokgauz i I. Ye. Yefron, 1890-1907; 82. (red. I.V. Andreyevskiy, K.K. Arsen'yev).
21. Быховский ГБ. Профессор Федор Карлович Борнгаупт. Воспоминания. Новый хирургический архив. 1928;3:16-9. (Bykhovskiy GB. Professor Fedor Karlovich Bornaupt. Memories. Novyy khirurgicheskiy arkhiv. 1928;3:16-9).
22. Аронов ГУ. Легенды и были киевской медицины (люди, факты, события, документы). Новости медицины и фармации. 2011;17 (386). (Aronov GU. State University Legends and true stories of Kiev medicine (people, facts, events, documents). Novosti meditsiny i farmatsii. 2011;17 (386).

*(Надійшла до редакції 18.06.2019 р.)*

Актуальна інформація

# IX З'ЇЗД ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ

***Вельмишановні колеги!***

***Маємо честь запросити Вас взяти участь у роботі IX з'їзду ендокринологів України, присвяченого 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,***

який, згідно з Додатком до Постанови Верховної Ради України від 18 грудня 2018 року № 2654-VIII «Про відзначення пам'ятних дат і ювілеїв у 2019 році», відзначається на державному рівні.

У м. Харків 1919 року за ініціативою видатного вченого — академіка В.Я. Данилевського було засновано Органо-терапевтичний інститут, який натепер носить його ім'я. На той час Інститут був першою в СРСР спеціалізованою ендокринологічною науковою установою. За віковий проміжок часу існування Інституту створено десятки наукових шкіл, відомих і за межами України — з діабетології, патофізіології ендокринних залоз, хроноендокринології, репродуктивної та хірургічної ендокринології, створено сотні нових діагностичних і лікувальних технологій, деякі з розробок й досі не мають прямих світових аналогів.

**З'їзд буде проходити 19-22 листопада 2019 р. у м. Харкові**

Про час та місце проведення заходу буде повідомлено пізніше.

Захід внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2019 році», затвердженого МОЗ і НАМН України (стор. 7, п. 11), і на нього розповсюджується Наказ МОЗ України, НАМН України від 23.06.2017 р. № 699/41, згідно з яким дане запрошення є підставою для відрядження.

**Тематика з'їзду**

За науковою програмою з'їзду планується розглянути актуальні питання експериментальної та клінічної ендокринології, а саме:

- фундаментальні аспекти сучасної ендокринології
- новітні інноваційні технології в профілактиці і лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань
- епідеміологія та патогенез цукрового діабету та його ускладнень
- цукровий діабет і серцево-судинні захворювання
- неврологічні та судинні ускладнення цукрового діабету
- нецукровий діабет
- поліендокринопатії
- патологія щитоподібної залози
- орфанні захворювання
- дитяча ендокринологія
- репродуктивна ендокринологія
- ендокринна хірургія
- ожиріння та метаболічний синдром
- нейроендокринологія

У рамках з'їзду планується розглянути питання організації ендокринологічної служби в Україні, підготовки кадрів; обговорити заходи поліпшення ранньої діагностики ендокринопатій, доступності надання спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню тощо.

**Організатори проведення з'їзду ендокринологів**

Асоціація ендокринологів України
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Контактні телефони оргкомітету: (057) 700-45-39, 700-45-42; тел./факс: (057) 700-45-38.
Відповідальна особа – Козаков Олександр Вікторович, моб. тел. +38 (067) 571-86-00.
З повагою, оргкомітет.

# Пам'яті Будрейко Олени Анатоліївни

12 грудня 2018 року на 51-му році життя після тяжкої хвороби пішла з життя талановитий учений, доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» Будрейко Олена Анатоліївна.

Олена Анатоліївна народилася 17 лютого 1968 року в родині лікарів та успішно продовжила лікарську династію. По закінченні педіатричного факультету Харківського медичного інституту з відзнакою 1990 року О.А. Будрейко протягом 28 років працювала в ГУ «ІОЗДП НАМН». Вона пройшла шлях від молодшого наукового співробітника відділення ендокринології до заступника директора з наукової роботи, 1999 року захистила кандидатську, а 2011 — докторську дисертації. З 2010 року очолювала відділення ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМН», а з 2015 року виконувала обов'язки заступника директора з наукової роботи ДУ «ІОЗДП НАМН», із 2017 року працювала в групі експертів МОЗ України з питань «Ендокринологія, дитяча ендокринологія»; була головним редактором журналу «Український журнал дитячої ендокринології».

О.А. Будрейко — автор понад 300 наукових праць, монографій і підручників, патентів і методичних рекомендацій. Результати її робіт представлено на наукових форумах не лише в Україні, а й на міжнародних конференціях і конгресах під егідою Європейського товариства дитячої ендокринології (ESPE) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD).

Олена Анатоліївна поєднувала в собі якості талановитого вченого, блискучого клініциста, успішного та вдумливого керівника, що дозволяло їй органічно поєднувати наукову, клінічну, педагогічну й організаційну діяльність. Як душевно щедра та чуйна людина, Олена Анатоліївна користувалася не лише заслуженою повагою, але й щирою любов'ю співробітників, учнів і пацієнтів.

Передчасна смерть О.А. Будрейко – це непоправна втрата для всього медичного співтовариства України.

Світла пам'ять про Олену Анатоліївну назавжди збережеться в серцях близьких, колег, друзів і пацієнтів. Висловлюємо глибокі співчуття рідним і близьким.

Актуальна інформація

Media.med

**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!**

Компанія "МЕДІАМЕД" - організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться восени 2019 року!

Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2019 році МОЗ і НАМН України»

**Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ» СУЧАСНА ОНКОПРОКТОЛОГІЯ**

**6 вересня м. Кам'янець-Подільський**

Хмельницький обласний онкологічний диспансер
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку
Департамент охорони здоров'я Хмельницької обласної державної адміністрації

**Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ІНФЕКТОЛОГІЇ. МЕДИЦИНА ПОДОРОЖЕЙ»**

**До 100 річчя з дня народження професора Сокол О.С.**

**9 жовтня м. Київ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»**

**10-11 жовтня м. Київ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

**Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА І ПРАКТИКА»**

**1 листопада м. Харків**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, kафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії

**Науково-практична конференція з міжнароднооучастю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ»**

**14 листопада м. Київ**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

**ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ**

+38 097 632-03-63 E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua @mediamedconferences

# XX НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

**25-27 вересня 2019 р.**

**м. Київ**

*Місце проведення:*
*НСК «Олімпійський»*
*вул. Велика Васильківська, 55*
*метро Олімпійська, Палац спорту*

## Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

### Форма участі

Усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези

### Правила оформлення тез

**1.** Тези оформляються на 1 стор. (А4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова українська, російська, англійська.

**2.** Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилось наукове дослідження, місто.

**3.** Текст тез повинен включати: мету дослідження; методи дослідження; отримані висновки, результати (усі абревіатури повинні мати розшифровку).

**4.** Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу **orgmetod2017@gmail.com**. В одному файлі повинні міститися одні тези. Ім'я файла, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи.

Наприклад: **ЗавгороднійВІДніпро1** для першої роботи і **ЗавгороднійВІДніпро2** для другої роботи. Ім'я файла задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

**Увага!** Разом з тезами обов'язково прислати в тому ж файлі інформацію про авторів (Назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом.

Обов'язково вказати чи бажаєте ви зробити стендову доповідь.

Тези приймаються до 21 травня 2019 р. включно за електронною адресою: **orgmetod2017@gmail.com** (з приміткою – *на XX Національний конгрес кардіологів України* – тези доповідей або стендова доповідь).

**До уваги авторів:** всі медичні препарати, вказані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

### Конкурс молодих вчених (усні доповіді)

Тези усних доповідей для розгляду оргкомітетом подаються до 21.05.2019 р. з поміткою *«На конкурс молодих вчених» XX Національний конгрес кардіологів України*. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу **orgmetod2017@gmail.com**

http://www.medkniga.kiev.ua GO

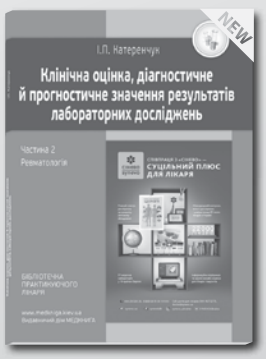
**Катеренчук І.П.**

## Клінічна оцінка, діагностичне й прогностичне значення результатів лабораторних досліджень.

**Частина 2. Ревматологія.**

У практичному посібнику наведено сучасні дані з використання лабораторних методів дослідження в ревматологічній практиці. Проведено клінічну оцінку лабораторних методів дослідження з точки зору їх діагностичного та прогностичного значення.

Доцільність використання нових лабораторних показників аргументується результатами багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень. Детально аргументується клінічне значення сучасних імунологічних методів у ревматології.




**Швед М.І., Левицька Л.В.**

## Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом

У монографії узагальнено дані літератури та результати власних клінічних спостережень щодо загальних принципів та методів реабілітації хворих, які перенесли гострий коронарний синдром, неускладнений або ускладнений інфаркт міокарда.

Особлива увага приділяється методикам індивідуальної кардіореабілітації залежно від функціонального класу, супутньої патології та власного фізичного ресурсу пацієнта.

Важливою практично-орієнтованою складовою книги є додатки, в яких подається основний реабілітаційний ресурс.

| | |
|---|---|
| Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудиус П.Г. | NEW |
| Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки. Журавльова Л.В., Огнєва О.В., Журавльова А.К. | NEW |
| Хронічна постінфарктна аневризма серця. Солєйко О.В., Солейко Л.П. | NEW |
| Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И. | NEW |
| Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Свінціцький А.С. | |
| Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. Кайдашев И.П. | |
| Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П. | |

## Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу

Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
   - **«Практикуючий лікар»**
   - **«Акушерство. Гінекологія. Генетика»**
   - **«Ендокринологія»**
   - **«Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського**
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР | Журнал НЕВРОЛОГІЇ ім. Б.М. Маньковського | Акушерство Гінекологія Генетика | Ендокринологія ENDOKRYNOLOGIA