

препарату рчТТГ («Тирогену»). Останній було застосовано в 210 пацієнтів для підготовки до РІА і в 88 — для діагностичного сканування. Порівняльну характеристику способів підготовки хворих до РІА і діагностичного сканування наведено в таблиці.

Показаннями до призначення тирогену були: низька секреція ТТГ, ризик розвитку загрозливих ускладнень і клінічно явних метастазів за період гіпотиреозу, бажання пацієнта уникнути ускладнень, пов'язаних із тривалим гіпотиреозом і скоротити термін непрацездатності. У нашому дослідженні низька секреція ТТГ спостерігалася в 21 пацієнта. Ризик розвитку загрозливих ускладнень — у 78, розвиток метастазів за період гіпотиреозу — у 53. Тироген приймали 58 пацієнтів, виявивши бажання уникнути ускладнень, пов'язаних з гіпотиреозом.

У ранньому післяопераційному періоді (за 10–14 днів після операції) лікувальну дозу I^{131} (75–100 мСі) на стимуляції тирогеном (без скасування гормонотерапії) одержали 45 пацієнтів.

У всіх випадках відзначено високе нагромадження I^{131} у залишковій тканині ЩЗ і метастазах, що підтверджує ефективність стимуляції тиреоїдної тканини. При цьому рівень ТТГ до введення тирогену в усіх пацієнтів зберігався в межах норми, після введення рчТТГ, на другий день (перед лікувальною або діагностичною дозою I^{131}) відзначене підвищення від 61,02 до 210,00 мЕд/мол.

Рівень ТГ до введення рчТТГ у пацієнтів без залишкової тканини і клінічно зумовлених метастазів був у межах норми або не визначався, тоді як після введення значно підвищувався за наявності метастазів. Непрацездатність пацієнтів скорочувалася з 1,5–2 міс. до 2–3 тижнів. Побічних ефектів дії тирогену не спостерігалася.

Схема використання препарату «Тироген» у довготерміновому спостереженні за хворими із ДРЦЗ складається з кількох етапів, а саме: оцінки адекватності супресивної гормонотерапії, підбору дози L-тироксину за рівнем ТТГ і посттерапевтичного сканування на лікувальних дозах I^{131} (рис. 1).

Дотримання сучасних стандартів ведення хворих на ДРЦЗ дозволяє домогтися 10-річної і більшої виживаності в 98 % хворих, вчасно й ефективно боротися з рецидивуванням.

Використання I^{131} для лікувальних і діагностичних цілей (бажано в комплексі з ТГ-тестом) — неодмінна умова успішності лікування.

Застосування препарату «Тироген» значно прискорює і спрощує процедуру підготовки до РІА або діагностики, запобігає зростанню метастазів, скорочує період непрацездатності, пов'язаної з гіпотиреозом, перешкоджає появі загрозливих для здоров'я і життя ускладнень, дозволяє знизити опромінення здорових органів і тканин і зберегти високу якість життя.

Література

1. Ларін О.З., Черенько С.М., Горобейко М.Б., Паламарчук В.О., Кініченко В.Г. Діагностика, хірургічне та комбіноване лікування, моніторинг пацієнтів,

- хворих на рак щитоподібної залози: Метод. рекомендації МОЗ України. — К., 2004.
2. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. // *Thyroid.* — 2006. — Vol. 16. — P. 109–142.
3. Sawka A.M., Thepamongkhok K., Brouwers M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3668–3676.
4. Ларін О.С., Черенько С.М., Горобейко М.Б. // *Клін. ендокринолог. та ендокринна хірург.* — 2006. — № 4 (17) — С. 8–17.
5. Липская Е.В., Романчишен А.Ф., Колосюк В.А. // *Вестн. хірург.* — 2004. — Т. 163, № 1. — С. 11–15.
6. Матящук С., Эпштейн Е. // *Ліки України.* — 2004. — № 11. — С. 39–43.
7. Haugen B.R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3665–3667.
8. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154. — P. 787–803.
9. Pacini F., Ladenson P.W., Schlumberger M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 926–932.

О.А. Будрейко, С.Х. Череватова, Н.В. Шляхова
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», Харків

Характеристика антитілоутворення при цукровому діабеті 1 типу в дітей та підлітків

The character of antibody-formation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Summary. The character of formation of antibodies to insulin, antigens of β -cells of the pancreas and thyroid gland in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM) was investigated with the consideration of puberty stage (according to Tanner), duration of DM and the state of compensation of carbohydrate metabolism (by glycemia, glucosuria, glycosylated hemoglobin, HbA1, parameters).

Key words: antibody formation, children, adolescents, diabetes mellitus.

Резюме. Изучен характер образования антител к инсулину, антигенам β -клеток поджелудочной железы и ткани щитовидной железы у детей и подростков, больных сахарным диабетом (СД) 1 типа, с учетом стадии пубертата (по Таннер), длительности СД и состояния компенсации углеводного обмена (по показателям гликемии, глюкозурии, гликозилированного гемоглобина — HbA1).

Ключевые слова: антителообразование, дети, подростки, сахарный диабет.

Ключові слова: антитілоутворення, діти, підлітки, цукровий діабет.

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу є переважною формою діабету у дітей та підлітків; нині його розглядають як автоімунне захворювання, основні клінічні прояви якого пов'язані з інсуліновою недостатністю через деструкцію β -клітин острівців підшлункової залози внаслідок автоімунної агресії. Це положення неодноразово підтверджувалося результатами наукових досліджень, в яких виявлений безпосередній зв'язок розвитку хвороби з наявністю антитіл до антигенів тканини підшлункової залози (глутаматдекарбоксилази — GAD, тирозинфосфатази — IA2) та інсуліну (IAA) [1, 2]. При цьому більшість авторів відзначають тенденцію до зменшення антитілоутворення щодо антигенів підшлункової залози із збільшенням тривалості діабету, пов'язуючи це із поступовим за-

туханням автоімунного процесу серед β -клітин острівців [3]. Хоча в окремих роботах, зокрема італійських дослідників, відзначається персистенція окремих видів продіабетичних антитіл у дітей з тривалістю ЦД 1 типу більше 2 років і розглядається можливість використання цього показника для оцінки ризику тяжкого перебігу хвороби [4]. При дослідженні 90 фінських дітей та підлітків з ЦД 1 типу після 10 років захворювання у двох третин досліджуваних виявлялись антитіла до одного із специфічних антигенів (GAD, IA2 або цитоплазматичний антиген β -клітин — ICA), а у 42 % пацієнтів — антитіла водночас до двох вказаних антигенів. При цьому автори відзначають переважне виявлення антитіл до GAD при значній тривалості ЦД [2].

Автоімунний характер ЦД у більшості дітей та підлітків зумовлює підвищену активність антитілоутворення і до інших органів та тканин у таких хворих, що підтверджується поєднанням ЦД 1 типу з різними автоімунними захворюваннями, серед яких перше місце посідають тиреопатії, а анти tiroїдні антитіла виявляються серед пацієнтів з діабетом значно частіше, ніж у популяції — до 50 % за даними різних авторів [5, 6]. Важливе значення в розвитку автоімунних захворювань та підтримці персистенції автоактивності взагалі відіграють імунно-гормональні взаємодії, що спричиняє тісний зв'язок цієї патології з періодом статевого дозрівання, а також переважну схильність до розвитку у осіб жіночої статі [7, 8]. Але в літературі практично не висвітлено проблему динаміки активності антитілоутворення при ЦД 1 типу залежно від стадії пубертату. Тому з урахуванням неоднозначних даних про рівень антитіл до антигенів β -клітин, інсуліну, тканини щитоподібної залози у хворих на ЦД 1 типу, особливо у дітей та підлітків, доцільним є дослідження рівнів цих показників залежно від ступеня статевої зрілості пацієнтів та тривалості діабету.

Метою дослідження було оцінити характер антитілоутворення щодо інсуліну, антигенів β -клітин підшлункової залози та тканини щитоподібної залози у дітей та підлітків, хворих на ЦД.

У 175 дітей та підлітків (82 хлопці та 93 дівчаток), хворих на ЦД 1 типу, та у 32 здорових однолітків оцінювали значення показників антитілоутворення щодо інсуліну (IAA), β -клітин підшлункової залози (GAD і IA2) з використанням наборів для радіоімунного аналізу Immunotech (Чехія), а також до антигенів щитоподібної залози (антитіла до ТПО та тиреоглобуліну) за допомогою імуоферментного аналізу (набори ПП «Модифас», Харків).

За ступенем статевої зрілості хворі, згідно з класифікацією Tanner (1969), були віднесені до однієї з 5 груп (I група, $n = 23$, II група, $n = 40$, III група, $n = 27$, IV група, $n = 42$, V група, $n = 43$).

Стан вуглеводного обміну аналізували згідно з рівнем глікемії (середньодобовий та його добові коливання), глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Залежно від тривалості ЦД на момент обстеження

хворих дітей та підлітків було розділено на такі групи: період маніфестації хвороби (0-ва група, $n = 37$), із тривалістю ЦД від 6 міс. до 1 року (1-ша група, $n = 18$), від 1 до 5 років (2-га група, $n = 86$), від 5 до 10 років (3-тя група, $n = 61$), із тривалістю ЦД понад 10 років (4-та група, $n = 10$).

Створення бази даних та статистичне опрацювання результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS Statistics 17.0. За умови нормального розподілення даних вони наведені у вигляді середніх арифметичних значень (M) із середньоквадратичним відхиленням (σ), при відсутності нормального розподілу даних у ряді наведено величини показників медіани та кuartілів (Me ; $Uq-Lq$). Для оцінки вірогідності відмінностей використовували параметричні (ANOVA для порівняння середніх значень, p) та непараметричні методи (критерій Крускала—Уолліса для порівняння середніх значень, ρ_{K-U} , та медіанний тест, ρ_m).

Щодо активності антитілоутворення залежно від ступеня статевої зрілості дітей та підлітків з ЦД 1 типу виявлено, що рівень антитіл до глутаматдекарбоксілази не залежав від стадії пубертату, але залишався помірно підвищеним у всіх групах хворих: ((3,0 ± 3,4) Од в I групі, (7,9 ± 17,6) Од — у II, (5,1 ± 6,5) — у III, (4,9 ± 11,6) Од — у IV та (8,6 ± 16,3) у V групі за Tanner, $\rho_{K-U} > 0,1$) порівняно зі здоровими однолітками ((0,8 ± 0,1) Од, $\rho_{K-U} = 0,039$) (рис. 1). Величина показника антитіл до іншого антигену β -клітин — до тирозинфосфатази (IA2), навпаки, виявилася найбільшою в препубертатному та ранньому пубертатному віці ((3,8 ± 3,6) Од в I групі, (3,0 ± 6,5) Од — у II, (3,9 ± 5,5) — у III групі) та вірогідно знижувалася із збільшенням ступеня статевої зрілості хворих ((2,1 ± 3,5) Од у IV групі та (2,6 ± 3,5) у V за Tanner, $\rho_{K-U} = 0,049$), хоча і залишалася значно вищою за контрольні значення ((0,10 ± 0,02) Од, $\rho_{K-U} = 0,036$). Подібна тенденція спостерігалась і щодо динаміки рівня антиінсулінових антитіл, який вірогідно знижувався із зростанням ступеня статевої зрілості хворих від ((5,3 ± 9,9) Од в I групі, (5,7 ± 11,5) Од — у II, (4,0 ± 5,0) — у III групі) до ((2,8 ± 7,8) Од в IV групі та (1,7 ± 4,4) в V групі за Tanner, $\rho_{K-U} = 0,012$), також перевищуючи контрольне значення показника ((0,90 ± 0,03) Од, $\rho_{K-U} = 0,045$). Кількість же анти tiroїдних антитіл не залежала від ступеня статевої зрілості хворих на ЦД, але рівень АтТГ перевищував нормативні значення показників у всіх групах: (від 32,0; 25–110,2) мг/мл в I групі до (50,6; 25–151,9) мг/мл у V групі).

Активність антитілоутворення щодо антигенів β -клітин у хворих на ЦД 1 типу поступово знижувалася із зростанням його тривалості, більш помітно до тирозинфосфатази (IA2) — від (6,5 ± 9,1) Од в період маніфестації хвороби до (4,8 ± 9,2) Од при тривалості 6–12 міс., (3,6 ± 4,6) Од — при тривалості 1–5 років, (1,9 ± 2,2) Од — 5–10 років та (1,3 ± 1,2) Од при тривалості більше 10 років,

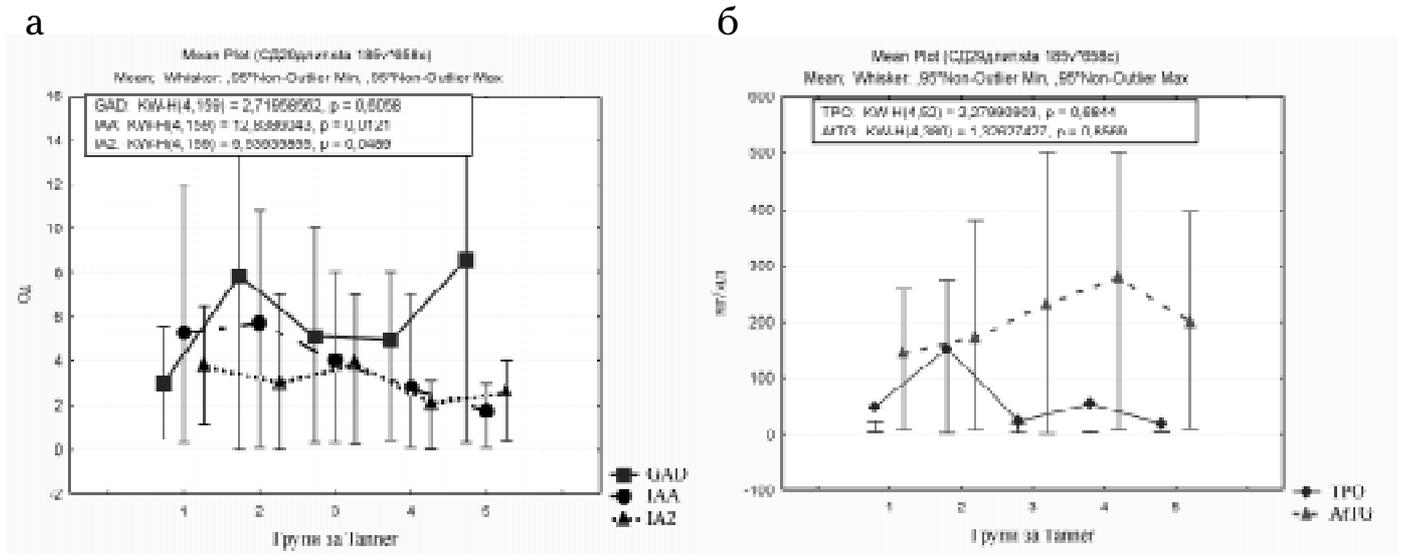


Рис. 1. Рівень антитілоутворення залежно від стадії пубертату в дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу: а — антитіла до β -клітин; б — анти tiroїдні антитіла

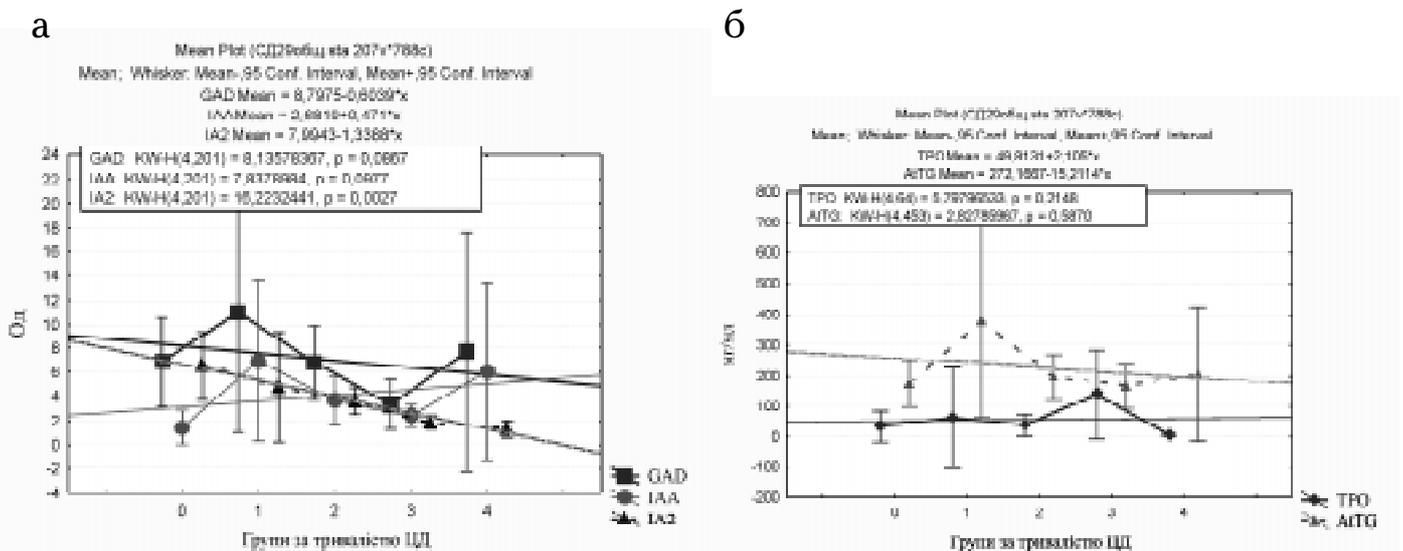


Рис. 2. Рівень антитілоутворення залежно від тривалості ЦД 1 типу у дітей та підлітків: а — антитіла до β -клітин; б — анти tiroїдні антитіла

$\rho_{K-U} = 0,003$ (рис. 2). Рівень антитіл до глутамат-декарбоксилази у хворих відзначався значними коливаннями, залишався досить високим протягом тривалого часу і його зниження було практично непомітним, лише мало тенденцію до вірогідності (($6,9 \pm 11,8$) Од в період маніфестації ЦД, ($11,0 \pm 20,2$) Од при його тривалості 6–12 міс., ($6,8 \pm 13,3$) Од — 1–5 років, ($3,2 \pm 7,6$) Од — 5–10 років та ($7,7 \pm 17,2$) Од понад 10 років, $\rho_{K-U} = 0,087$).

Кількість антитіл до інсуліну (IAA) протягом тривалої інсулінотерапії у досліджуваних хворих поступово збільшувалась, але незначною мірою і лише з тенденцією до вірогідності (($1,4 \pm 4,6$) Од у період маніфестації ЦД, ($6,9 \pm 13,3$) Од при його тривалості

6–12 міс., ($3,7 \pm 8,3$) Од при тривалості 1–5 років, ($2,4 \pm 3,5$) Од при тривалості 5–10 років та ($6,1 \pm 12,6$) Од — понад 10 років, $\rho_{K-U} = 0,098$).

Антитілоутворення щодо тканини щитоподібної залози у хворих дітей та підлітків практично не змінювалось залежно від тривалості ЦД 1 типу, однак, середній рівень антитіл до тиреоглобуліну, як і залежно від ступеня статевої зрілості вірогідно перевищував значення показників здорових однолітків (від (51,0; 25,0–189,0) мг/мл в період маніфестації хвороби до (36,1; 25,0–55,2) мг/мл при її тривалості понад 10 років).

Очевидно, анти tiroїдні антитіла є специфічними маркерами саме tiroїдної патології і не залежать від

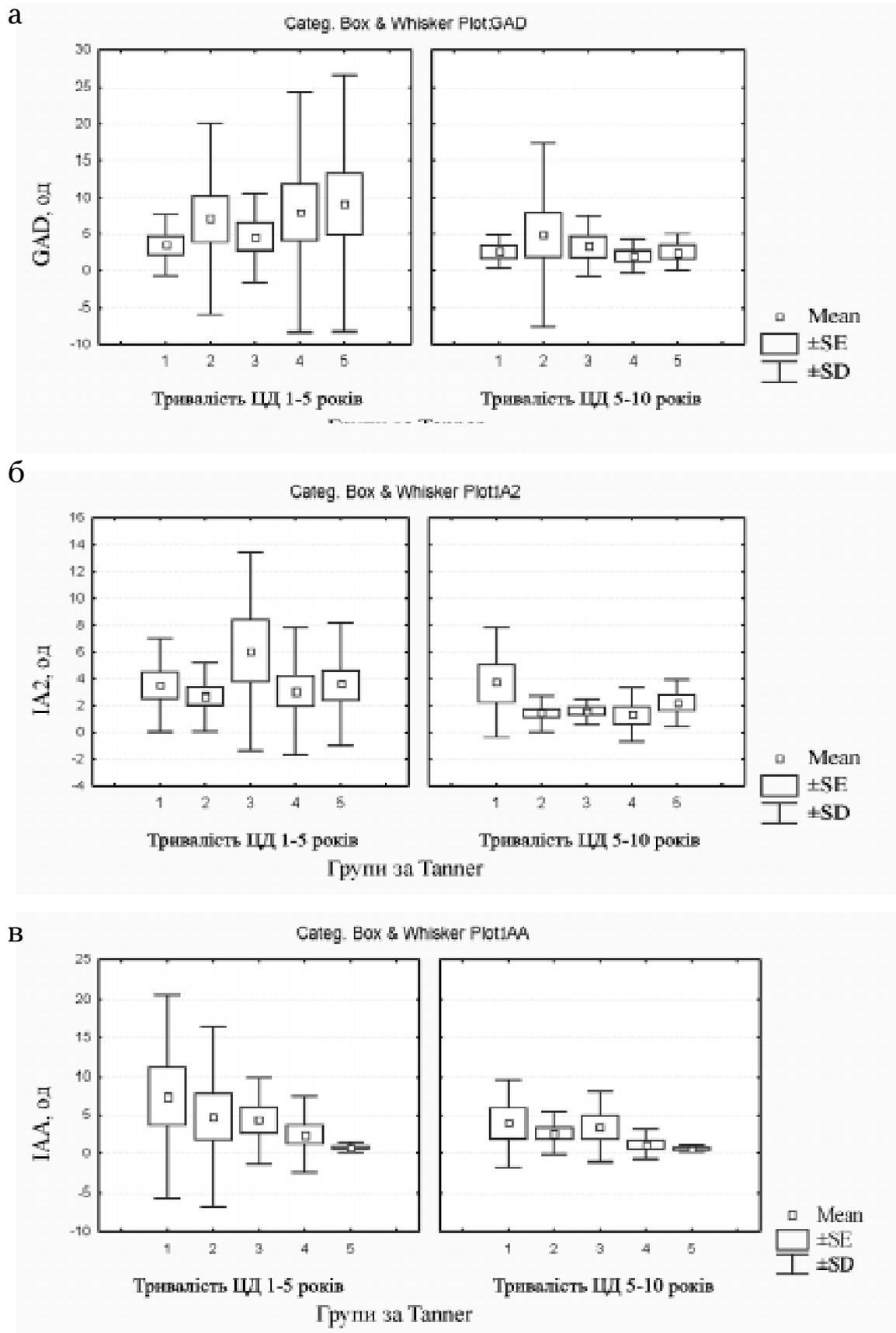


Рис. 3. Рівень антитілоутворення залежно від ступеня статевої зрілості дітей та підлітків з однаковою тривалістю ЦД (1–5 років та 5–10 років): а – GAD; б – IA2; в – IAA

тривалості ЦД та періоду пубертату, але підвищений рівень АтТГ може відбивати загальну тенденцію до підсилення антитілоутворення при ЦД 1 типу у дітей та підлітків.

Отримані дані про динаміку рівня антитіл до антигенів β -клітин та інсуліну залежно від стадії пубертату та тривалості хвороби виявилися дещо суперечливими щодо показника ІАА, величина якого незначно зростала протягом часу після маніфестації ЦД 1 типу і знижувалася зі зростанням ступеня статевої зрілості. У зв'язку з цим проведений аналіз антитілоутворення щодо антигенів β -клітин та інсуліну залежно від стадії пубертату у хворих в однаковою тривалістю ЦД (рис. 3).

Встановлено, що при тривалості ЦД 1–5 років рівень антиінсулінових антитіл був найвищим у досліджуваних препубертатного та раннього пубертатного віку ($(7,4 \pm 13,5)$ Од у I групі, $(4,8 \pm 11,7)$ Од у II групі та $(4,4 \pm 5,6)$ Од у III групі), вірогідно знижуючись із зростанням ступеня статевої зрілості ($(2,5 \pm 4,9)$ Од у IV групі та $(0,8 \pm 0,7)$ Од у V групі за Таннер, $r_{K-U} = 0,039$). Ці зміни повторювались і при більшій тривалості хвороби, але при нижчих рівнях показників ($(4,0 \pm 5,6)$ Од у I групі, $(2,6 \pm 2,8)$ Од у II групі та $(3,5 \pm 4,5)$ Од у III групі) порівняно з $(1,2 \pm 1,9)$ Од у IV групі та $(0,6 \pm 0,5)$ Од у V групі за Таннер, $r_{K-U} = 0,043$).

Щодо рівня GAD, то він дійсно відрізнявся значними коливаннями і досить високими величинами, особливо в період пубертату ($(7,0 \pm 13,0)$ Од — у II, $(4,6 \pm 6,0)$ Од — у III, $(7,9 \pm 16,3)$ Од — у IV групі та $(9,1 \pm 17,4)$ Од — у V групі за Таннер) порівняно з величиною показника I групи ($(3,4 \pm 4,2)$ Од, $r_{K-U} = 0,057$). Однак ці зміни були характерними переважно для раннього періоду хвороби (1–5 років), а при збільшенні її тривалості (5–10 років) підвищення рівня GAD зберігалось лише в II–III групах ($(4,9 \pm 12,6)$ Од у II групі, $(3,2 \pm 4,1)$ Од — у III) при нижчих його величинах узагалі ($(2,5 \pm 2,3)$ Од у I групі, $(2,0 \pm 2,3)$ Од у IV групі та $(2,5 \pm 0,9)$ Од у V групі).

Рівень ІА2 при тривалості ЦД 1–5 років меншою мірою залежав від стадії пубертату, але в III групі відзначалось його підвищення до $(6,1 \pm 7,4)$ Од порівняно зі значеннями показників інших груп ($(3,6 \pm 3,5)$ Од — у I групі, $(2,7 \pm 2,6)$ Од — у II, $(3,1 \pm 4,7)$ Од — у IV та $(3,6 \pm 4,6)$ Од — у V групі за Таннер, $r_{K-U} = 0,068$). При більшій тривалості хвороби рівень ІА2 узагалі був нижчим та не залежав від ступеня статевої зрілості хворих.

Отже, зі збільшенням тривалості ЦД рівень специфічних продіабетичних антитіл узагалі зменшується, однак рівень антитіл до GAD відрізняється більшими індивідуальними коливаннями та досить високими величинами, особливо в період пубертату.

Продукція антиіроїдних антитіл не залежить від тривалості ЦД 1 типу та ступеня статевої зрілості хворих дітей і підлітків.

Література

1. Трофименко В.Ф., Злобина Е.В., Лебедев Н.В. и др. // Пробл. эндокринологии. – 1994. – Т. 40, № 2. – С. 18–21.
2. Savola K., Sabbah E., Kulmala P. et al. // Diabetol. – 1998. – Vol. 41, № 11. – P. 1293–1297.
3. Elkadhi A., Khelifi N., Abid A. et al. // Tunis Med. – 2002. – Vol. 80, № 5. – P. 281–285.
4. Zanone M.M., Catalfamo E., Pietropaolo S.L. et al. // Metab. – 2003. – Vol. 52, № 1. – P. 25–29.
5. Mantovani R.M., Mantovani L.M., Dias V.M. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 20, № 6. – P. 669–675.
6. Karavanaki K., Kakleas K., Paschali E. et al. // Horm. Res. – 2009. – Vol. 71, № 4. – P. 201–206.
7. Leposavic G., Perisic M. // Neuroimmunomodulat. – 2008. – Vol. 15, № 4–6. – P. 290–322.
8. Ahmed S.A., Hissong B.D., Verthelyi D. et al. // Environ. Health Perspect. – 1999. – Vol. 107, № 10. – Suppl. 5. – P. 681–686.

Т.С. Введенська, С.Х. Череватова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», Харків

Морфофункціональні та гуморальні особливості серця в дівчаток із розладами менструальної функції

Morphofunctional and humoral peculiarities of the heart in girls with menstrual function disorders

Summary. One hundred teen-age girls with menstrual function disorders were examined with the purpose to reveal morphofunctional peculiarities of the heart and its humoral supply. Echocardiographic and Dopplerometric parameters of the heart were analyzed. Immunoradiological method was used to analyze the parameters of activity of renin-angiotensin II-aldosterone system, blood serum estradiol and testosterone concentration. Frequent disorders of the cardiovascular system in girls with MFD suggest connective tissue dysplasia and are responsible for dysplastic cardiomyopathy. It was established that in girls with MFD intracardiac blood flow disorders occur against a background of increased level of angiotensin II and reduced estradiol concentration.

Key words: adolescents, menstrual function disorders, connective tissue dysplasia, Doppler investigation of the heart and small vessels, estrogens.

Резюме. С целью выявления морфофункциональных особенностей сердца и его гуморального обеспечения обследовано 100 девушек-подростков с расстройствами менструальной функции (РМФ). Анализировали эхокардиографические и доплерометрические показатели сердца. С использованием радиоиммунологического метода оценивали показатели активности системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон, концентрации в сыворотке крови эстрадиола и тестостерона. Частые нарушения сердечно-сосудистой системы у девушек с РМФ свидетельствуют о дисплазии соединительной ткани и обуславливают диспластическую кардиомиопатию. Установлено, что у девушек с РМФ нарушения внутрисердечной гемодинамики протекают на фоне повышения уровня ангиотензина II и снижения концентрации эстрадиола.

Ключевые слова: подростки, нарушения менструальной функции, дисплазия соединительной ткани, доплерография сердца и мелких сосудов, эстрогены.

Ключові слова: підлітки, порушення менструальної функції, дисплазія сполучної тканини, доплерографія серця та дрібних судин, естрогени.

Сучасною особливістю стану репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків є поширення патології становлення менструального циклу, що зумовлює ризик репродуктивних порушень у дорослому житті.