

ФАБ-варіантами ГМЛ показало, що між ними не було істотної різниці стосовно рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів в окремих групах, як до лікування, так і після нього.

Проведений аналіз кількості первинно-резистентних форм захворювання та смертельних випадків встановив, що найбільш несприятливими варіантами захворювання є М0, М1 та М6 ГМЛ. Ці морфологічні варіанти дещо відрізнялися за значеннями вмісту ТК у сироватці крові на початку ХТ. Найвищий рівень ТК у першому гострому періоді до початку цитостатичного лікування спостерігався при М0, М1 та М6 варіантах (медіана 24,94 Од/л, 25,75 Од/л, 30,6 Од/л відповідно). Після завершення індукції ремісії контрольне дослідження вмісту ТК у сироватці крові довело, що рівень ТК знижувався при всіх морфологічних варіантах, але при М0, М1 та М6 все одно залишався істотно вищим ($p < 0,05$, критерій Тьюкі для груп, різних за обсягом). Отримані дані збігаються з результатами лікування, які свідчать, що найменша кількість позитивних результатів спостерігається саме при цих варіантах захворювання.

Отже, ТК є незалежним прогностичним фактором щодо відповіді на індукційну ХТ та важливим критерієм ефективності лікування. Чим нижчий рівень ТК на момент діагностики захворювання, тим вища ймовірність отримання клініко-гематологічної ремісії. Зниження вмісту ТК у сироватці крові після завершення ХТ до нормальних значень (0–6 Од/л), як правило, відповідає наявності досягнутої ремісії, що співвідноситься із кількістю бластних клітин у кістковому мозку менше 5 %. Коли ремісії не досягнуто, величини показників вмісту ТК хоч і знижуються, але не досягають нормальних значень. Дослідження ТК у першому гострому періоді ГМЛ дозволяє прогнозувати подальший перебіг захворювання, відповідь на індукційну ХТ та вчасно коригувати лікування.

Література

1. Broet P., Romain S., Daver A. et al. // *J.Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 2778–2787.
2. Fujiwaki R., Hata K., Nakayama K. et al. // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 99, № 3. – P. 328–335.
3. Hagberg H., Gronowitz J.S. // *Ibid.* – 2003. – Vol. 33. – P. 5–12.
4. Span P., Heuvel J., Romain S. et al. // *Anticancer Res.* – 2000. – Vol. 20, № 2A. – P. 681–687.
5. Giles F.G., Keating A., Goldstone A.H. et al. // *Haematol.* – 2002. – Vol. 73. – P. 110.
6. Luno E., Vicente J.M., Sanzo C. et al. // *Haematol. J.* – 2004. – Vol. 5, № 2. – P. 148.
7. Mizutani Y., Wada H., Yoshida O. et al. // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169, № 2. – P. 706–709.

С.І. Турчина

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

Застосування радіоімунних методів для визначення функціонального стану системи СТГ–ІРФ-1

у хлопців-підлітків із дифузним нетоксичним зобом

Radioimmune methods application to determining the functional state of STH-IGF-1 in adolescent boys with diffuse nontoxic goiter

Summary. The purpose of the study was to investigate the character of production of somatotrophic hormone (STH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in adolescent boys with diffuse nontoxic goiter (DNG).

Blood serum STH, IGF-1, thyrotropin, thyroxin, triiodothyronin, testosterone, and estradiol level were investigated in 131 boys aged 14–17 with DNG using radioimmune method with the use of Immunotech (Czech Republic) kits. The obtained findings suggest that the lowest values of basal STH and IGF-1 against a background of hypothyroidism signs are registered in the adolescents of low height and sexual development retardation. Close interrelation between STH, IGF-1 production and the level of thyroid and sexual hormones was proven.

Key words: STH-IGF-1 system, diffuse nontoxic goiter, adolescents.

Резюме. Целью исследования стало изучение характера продукции соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного ростового фактора первого типа (ИРФ-1) у мальчиков-подростков с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ).

У 131 подростка 14–17 лет с ДНЗ в сыворотке крови радиоиммунным методом с использованием наборов фирмы Immunotech (Чехия) определяли уровень СТГ, ИРФ-1, тиротропина, тироксина, трийодтиронина, тестостерона и эстрадиола. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у подростков с низким ростом и задержкой полового развития зарегистрированы наименьшие значения базального СТГ и ИРФ-1 на фоне признаков гипотиреоза. Подтверждено существование тесной взаимосвязи между продукцией СТГ, ИРФ-1, уровнями тиреоидных и половых гормонов.

Ключевые слова: система СТГ–ИРФ-1, диффузный нетоксический зоб, подростки.

Ключові слова: система СТГ–ІРФ-1, дифузний нетоксичний зоб, підлітки.

Характер фізичного розвитку людини на етапах онтогенезу обумовлений взаємодією генетичних, гормональних, метаболічних, системних, тканинних, клітинних та багатьох інших факторів, серед яких ключовими є соматотропний гормон (СТГ) та інсуліноподібні ростові фактори (ІРФ). Сучасні дослідження свідчать про зміни функціонального стану системи СТГ–ІРФ протягом антенатального періоду та тісний взаємозв'язок продукції СТГ та ІРФ із статевим дозріванням [1, 2]. Доведено, що в період препубертату лінійний ріст дитини зумовлений, перш за все, дією СТГ, тироїдними гормонами та ІРФ. У період пубертату під впливом комплексної дії системи СТГ–ІРФ із статевими та тироїдними гормонами відбувається прискорення темпів лінійного росту. Тироїдні гормони посилюють синтез ГР–РГ у гіпоталамусі та збільшують кількість рецепторів на сома-

тотрофах, прискорюють експресію гена СТГ та продукцію ІРФ. Саме тому захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), які призводять до посилення, або, навпаки, зменшення продукції тироїдних гормонів, супроводжуються порушеннями фізичного розвитку дитини [3].

З огляду на тісний взаємозв'язок системи СТГ—ІРФ із тироїдними гормонами було проведено аналіз рівня СТГ та ІРФ першого типу (ІРФ-1) у хворих на дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), який є найбільш розповсюдженою патологією ЩЗ у підлітковому віці.

Метою дослідження стало визначення характеру продукції СТГ та ІРФ-1 у хлопців-підлітків із ДНЗ.

В умовах стаціонару ендокринологічного відділення ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» проведено комплексне обстеження 131 хлопця із ДНЗ віком 14–17 років.

Стан ЩЗ вивчали відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія». Фізичний розвиток (ФР) оцінювали шляхом порівняння величин основних антропометричних показників (зросту і маси тіла) з віковими нормативами за допомогою перцентильних таблиць та лінійних діаграм [4, 5]. Рівень статевого розвитку (СР) визначали за індексом маскулізації (ІМ). Характер статевого дозрівання (СД) оцінювали, зіставляючи значення ІМ та ступінь розвиненості вторинних статевих ознак в обстежених хлопців із нормативними показниками. Затримку статевого розвитку (ЗСР) діагностували в разі уповільнення темпів СР більш ніж на два роки [6, 7].

За характером СД виділено 2 групи підлітків із ДНЗ:

перша — (ДНЗ), яку склали 54 підлітки із ДНЗ та нормальним СР;

друга — (ДНЗ + ЗСР), до якої ввійшли 77 хворих із ДНЗ та ЗСР.

Контрольну групу склали 78 однолітків із нормальним об'ємом ЩЗ, фізіологічним перебігом пубертату та гармонічним ФР, які не мали хронічної соматичної патології в стадії загострення.

Вивчення гормонального статусу передбачало визначення рівня вільних фракцій тироїдних гормонів (трийодтироніну — fT_3 та тироксину — fT_4), тиреотропіну (ТТГ), статевих гормонів (тестостерону — Т, естрадіолу — E_2), СТГ та ІРФ-1 радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів Immuno-tech (Чехія).

Результати обстеження підлітків об'єднано в електронний банк даних, які математично опрацьовані за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel із визначенням основних статистичних параметрів ряду. Отримані результати наведено в тексті у вигляді ($Me (Lq; Uq)$), де Me — медіана ряду, Lq та Uq — 25-й та 75-й квартиль ряду). Проведено регресійний та кореляційний аналізи. Для оцінки вірогідності розбіжностей між ознаками застосовували критерій

Вілкоксона—Манна—Уїтні (критерій «U»), критерій «Н» (тест Крускала—Уолліса), критерій « χ^2 » (хі-квадрат).

Індивідуальний аналіз величин основних антропометричних показників у хлопців із ДНЗ, які перебували в ендокринологічному відділенні інституту, дозволив встановити, що лише 29 % обстежених мали гармонічний ФР. У половини хворих був діагностований низький зріст (ЗТР), у 19% — дефіцит маси тіла (ДМТ) і лише в окремих випадках (2 %) — надлишкова маса тіла (НМТ). Слід зазначити, що характер ФР у підлітків із ДНЗ залежав від перебігу пубертату. В групі із ДНЗ вірогідно частіше реєстрували гармонічний ФР, ніж у групі ДНЗ + ЗСР (44 проти 2 %, $\rho\chi^2 > 0,05$). Проте у хлопців із ДНЗ + ЗСР частіше відбувалася ЗТР, яка у переважної кількості обстежених поєднувалася із ДМТ (88 проти 39 %, $\rho\chi^2 > 0,05$). Ізольований дефіцит маси тіла і надлишкову масу тіла реєстрували в обох групах з однаковою частотою (рис. 1).

Визначення базальної концентрації СТГ та ІРФ-1 у хлопців із ДНЗ свідчить про великий діапазон коливань рівнів показників. Згідно з даними, наведеними на рис. 2, найменші значення базального СТГ зареєстровано у хлопців із ДНЗ + ЗСР (1,45 (0,5; 3,5) МО/л).

У підлітків із ДНЗ та нормальним СР базальний рівень гормону практично не відрізнявся від контрольних значень показників (2,15 (1,0; 7,15) МО/л) та склав 2,1 (1,4; 8,4) МО/л.

З метою визначення резервних можливостей соматотрофів була проведена проба із агоністом α_2 -адренорецепторів — клонідином, який стимулює продукцію ГР—РГ. Клонідин (клофелін) вводили *per os* у дозі 0,15 мг/м². Рівень СТГ вивчали на 60-й та 90-й хвилині після введення клонідину. Достатнім вважали підвищення концентрації СТГ більш ніж 15,0 МО/л. Проведення індивідуального аналізу результатів стимуляційної проби визначило вірогідне зростання рівня СТГ на 60-й хвилині у 30 % обстежених та на 90-й — у 26 %. У 44,7 % обстежених не визначено достатнього збільшення продукції СТГ. Серед підлітків із недостатньою стимуляційною активністю соматотрофів практично всі мали низький зріст, у 47 % була діагностована ЗСР.

Результати вивчення рівня ІРФ-1 у хлопців із ДНЗ свідчать про велику розбіжність отриманих значень показників, від 20,0 до 520,0 нг/мл. Незважаючи на відсутність вірогідних загальних відмінностей по групах показників, зареєстровано зменшення рівня ІРФ-1 в обох групах хворих на ДНЗ, особливо в групі ДНЗ + ЗСР (див. рис. 2). Враховуючи той факт, що серед підлітків із ДНЗ значна кількість обстежених мала дисгармонічний ФР, переважно завдяки ЗТР та ДМТ, проведено аналіз продукції СТГ та ІРФ-1 залежно від характеру ФР (рис. 3). Було встановлено, що у хлопців, хворих на ДНЗ, незалежно від пере-

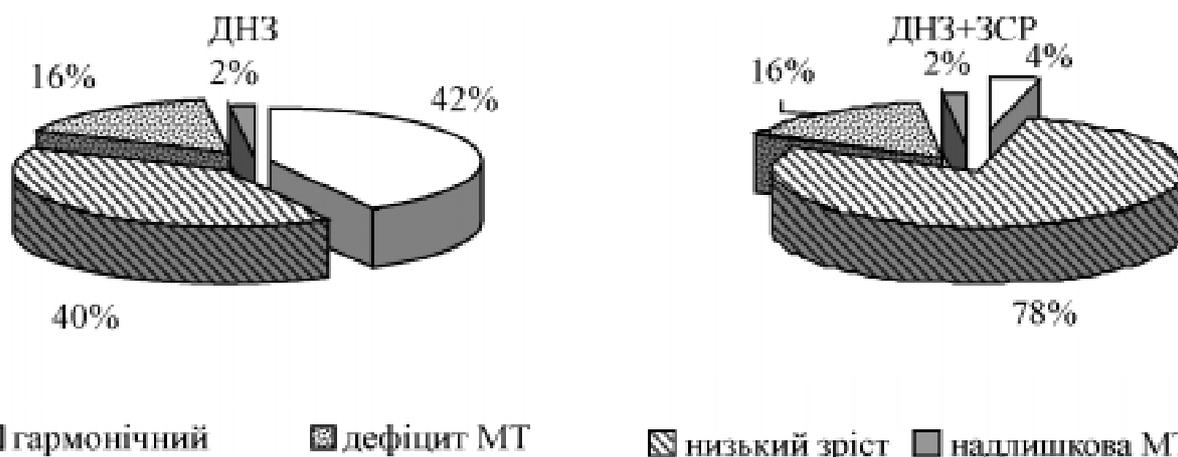


Рис. 1. Характер фізичного розвитку у підлітків із ДНЗ та ДНЗ + ЗСР

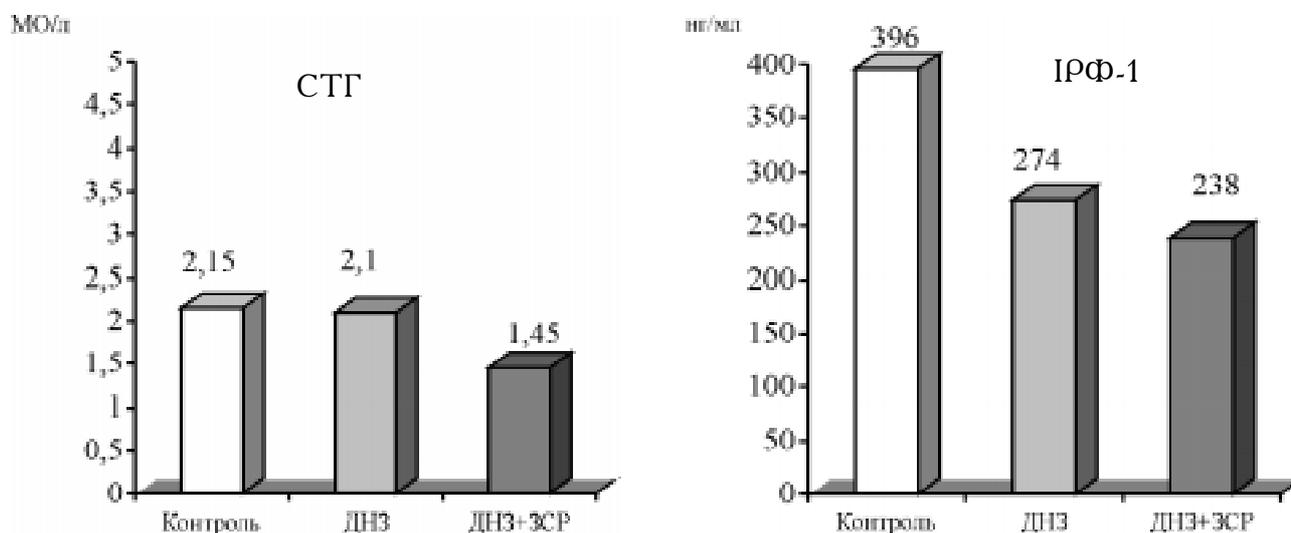


Рис. 2. Значення показників рівня СТГ та ІРФ-1 у хлопців основної групи та групи порівняння

Примітка. Тут і далі * $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей відносно контролю

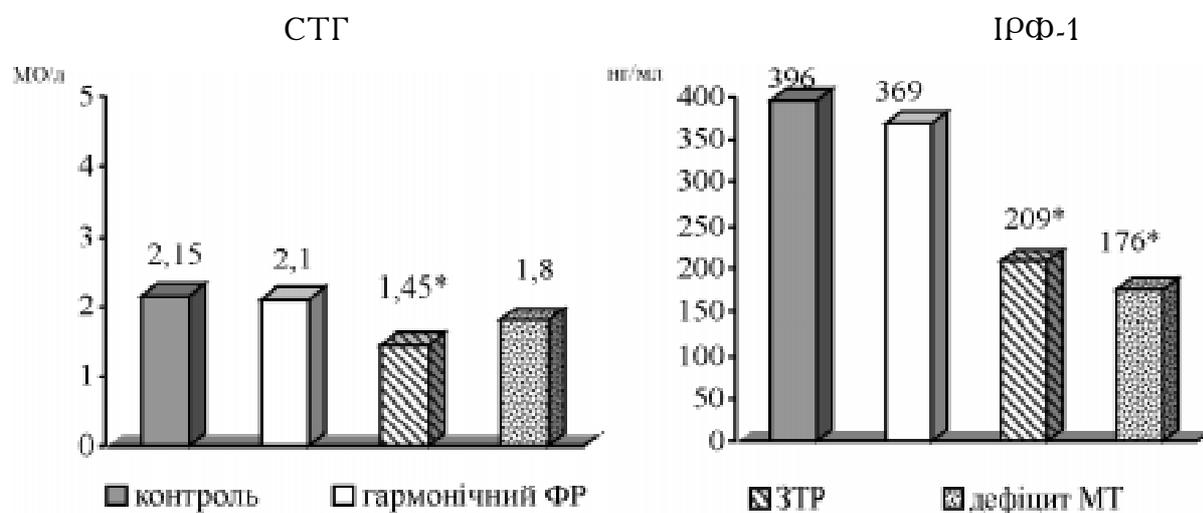


Рис. 3. Значення показників рівня СТГ та ІРФ-1 у хлопців основної групи залежно від характеру фізичного розвитку

бігу пубертату, затримка росту супроводжується зниженням концентрації СТГ (ЗТР — 1,45 (0,70; 1,40) МО/л, $\rho_u < 0,05$) та ІРФ-1 (209,0 (148,0; 448,0) нг/мл, $\rho_u < 0,05$). У підлітків із ДМТ також зареєстровано зменшення рівня ІРФ-1 ((176,0 (98,0; 254,0) нг/мл, $\rho_u < 0,05$) при нормальних або помірно знижених величинах показників базального СТГ (1,8 (0,83; 14,3) МО/л).

Зіставлення величин показників тироїдного профілю у підлітків із різним характером ФР доводить, що підлітки із ЗТР мають найменші значення fT_4 (14,3 (12,4; 16,3) пмоль/л, $\rho_H < 0,05$) та найбільші — ТТГ (2,5 (1,5; 4,0) мМО/л і співвідношення ТТГ/ fT_4 (0,21 (1,0; 0,29) у.о., $\rho_H < 0,05$), які вірогідно відрізняються від значень, отриманих у підлітків із гармонічним ФР (fT_4 — 15,5 (14,5; 17,8) пмоль/л, $\rho_u < 0,05$, ТТГ (2,1 (1,4; 3,0) мМО/л, $\rho_u < 0,05$, ТТГ/ fT_4 (0,13 (0,09; 0,18) у.о., $\rho_u < 0,05$). При проведенні індивідуального аналізу визначено, що у хлопців із ЗТР, незалежно від перебігу пубертату, частіше, ніж у підлітків із гармонічним ФР, реєстрували підвищений рівень ТТГ ($> 4,0$ мМО/л) — 23 % проти 7 %, $\rho\chi^2 > 0,05$, та значення ТТГ/ $fT_4 > 0,29$ у.о. (19 % проти 2 %, $\rho\chi^2 > 0,05$). Доведено також, що в групі хлопців із ДНЗ + ЗСР відсоток хворих із рівнями ТТГ/ $fT_4 > 0,29$ у.о. значно перевищував кількість підлітків у групі ДНЗ (21 % проти 5 %, $\rho\chi^2 > 0,05$), що збігається з отриманими раніше даними про формування тироїдної дисфункції у підлітків із ЗСР та ДНЗ [8].

Отримані результати дозволяють припустити, що зменшення продукції СТГ та ІРФ-1 може бути зумовлено формуванням гіпотиреозу, ознаки якого найбільш притаманні хворим із ЗТР та ЗСР.

За допомогою кореляційного та регресійного аналізу було вивчено характер взаємовідношень між рівнями антропометричних та гормональних показників. Проведення покрокової регресійної процедури дозволило встановити, що величини зросту та маси тіла у підлітків, хворих на ДНЗ, найбільш тісно пов'язані із рівнями тироїдних гормонів та ІРФ-1 (зріст = $2,7 fT_4 + 18,1 fT_3 + 0,1$ ІРФ-1, $R^2 = 96,5$ %, $\rho = 0,01$; маса тіла = $6,5 fT_3 + 0,1$ ІРФ-1, $R^2 = 93,7$ %, $\rho = 0,01$). Підтверджено також вплив тироїдних та статевих гормонів на продукцію СТГ та ІРФ-1. Проте характер побудованих регресійних моделей залежав від ФР та перебігу пубертату. Так, у підлітків із гармонічним ФР рівні показників СТГ пов'язані, перш за все, із E_2 (СТГ = $40,2 E_2$, $R^2 = 44,7$ %, $\rho = 0,1$), а ІРФ-1 — із fT_4 (ІРФ-1 = $28,7 fT_4$, $R^2 = 96,9$ %, $\rho = 0,01$). У підлітків із низьким зростом зареєстровано вплив fT_3 на СТГ (СТГ = $0,8 fT_3$, $R^2 = 37,0$ %, $\rho = 0,01$) та статевих гормонів на ІРФ-1 (ІРФ-1 = $4,5 T + 1210,9 E_2$, $R^2 = 83,0$ %, $\rho = 0,01$).

У групі підлітків із ДНЗ та нормальним СР концентрація СТГ пов'язана із рівнем E_2 (СТГ = $31,3 E_2$, $R^2 = 36,6$ %, $\rho = 0,05$), а ІРФ-1 — з тироїдними гормонами та Т (ІРФ-1 = $28,7 fT_4 - 60,8 fT_3 + 5,3 T$, $R^2 = 89,4$ %, $\rho = 0,01$). У групі хворих на ДНЗ+ЗСР

рівень СТГ та ІРФ-1 взаємозв'язаний зі статевими гормонами (СТГ = $0,2 T$, $R^2 = 67,0$ %, $\rho = 0,01$ та ІРФ-1 = $1696,20 E_2$, $R^2 = 86,7$ %, $\rho = 0,01$).

Таким чином, проведене дослідження свідчить про високий ризик формування гіпотиреозу у підлітків, хворих на ДНЗ, та його негативний вплив на функціональний стан системи СТГ–ІРФ-1 і соматостатевий розвиток. В свою чергу, ЗСР сформована на фоні ДНЗ, характеризується зменшенням продукції статевих гормонів в умовах зниження функціональної активності тироїдної системи, що зумовлює зменшення рівня СТГ та ІРФ-1 та збільшення кількості підлітків із ЗСР, в яких діагностовано дисгармонічний ФР, переважно через низький зріст.

Наведені дані свідчать про необхідність поглибленого обстеження дітей та підлітків із дисгармонічним фізичним розвитком з метою раннього виявлення патології щитоподібної залози, щоб запобігти формуванню тироїдної недостатності та своєчасно призначити патогенетичну терапію.

Отже, значення показників базального рівня СТГ та ІРФ-1 у підлітків із ДНЗ коливаються в широких межах та відрізняються у хворих із різним характером перебігу пубертату та фізичного розвитку. Проведення стимуляційної проби із клонідином визначило зниження активності соматотрофів у 45 % обстежених, переважна кількість яких мали дисгармонічний фізичний розвиток через низький зріст.

У групі підлітків із ЗТР зменшення базального рівня СТГ та ІРФ-1 поєднувалося із формуванням ознак субклінічного гіпотиреозу, про що свідчить зниження рівня fT_4 на фоні підвищення ТТГ і співвідношення ТТГ/ fT_4 .

Наявність тісного взаємозв'язку між функціональним станом системи СТГ–ІРФ-1, тироїдними і статевими гормонами підтверджено результатами регресійного аналізу. При цьому характер побудованих моделей залежав від перебігу пубертату та фізичного розвитку обстежених.

Література

1. Blum W.F., Albertsson-Wikland K., Rosberg S., Ranke M.B. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 76. – P. 1610–1616.
2. Argente J., Barrios V., Pozo J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 77. – P. 1522–1528.
3. *Болезни щитовидной железы. Пер. с англ. / Под ред. Л.И. Бравермана.* – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
4. *Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».* – К., 2006. – 94 с.
5. *Лінійні діаграми для оцінки фізичного розвитку школярів: метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ».* – Харків, 2002. – 24 с.
6. Плехова О.І., Даніленко Г.М. *Вікові нормативи у дитячій ендокринології // Сучасні проблеми ендокринологічної допомоги дітям: матеріали наук.-практ. конф.* – Харків, 2003. – С. 98–99.
7. Плехова Е.И. и др. *Задержка полового развития мальчиков* – М.: Знание, 2000. – 112 с.
8. *Радиоиммунные методы в диагностике гормональных изменений у мальчиков-подростков с задержкой полового развития и диффузным увеличением щитовидной железы [Текст] / Е.И. Плехова, С.И. Турчина, А.В. Косовцова, С.Х. Череватова // УРЖ.* – 2007. – Т. XV, вип. 2. – С. 274–277.