

ПРЕДИКЦІЯ ДОКЛІНІЧНИХ СТАДІЙ РОЗВИТКУ ЦД 1 ТИПУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ІХ ТРИВАЛОСТІ ЗА ДЕТЕКЦІЄЮ ЗНАЧЕНЬ ОДНОЧАСНО ПІДВИЩЕНИХ ТИТРІВ ДААТ ДО ІА-2А ТА GADA ЯК КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИЙ АЛГОРИТМ ДОКЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

В.В. Попова

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

ЦД1 на сьогоднішній день є найгострішою медико-соціальною проблемою, що відноситься до пріоритетів національних програм охорони здоров'я практично всіх країн світу. Актуальна пріоритетність цієї патології призвела до зростання фундаментальних і прикладних досліджень, присвячених пошуку імунологічних маркерів схильності до ЦД1 – діабетасоційованих аутоантитіл (ДААт) до острівців Лангерганса (ОЛ).

Протягом 14 років у рамках Державної Програми "Цукровий діабет" обстежено 573 дітей і підлітків обох статей у віковому діапазоні від 7 до 15 років (середній вік – $12,34 \pm 0,82$ років). З числа обстежених 450 практично здорових дітей, 366 (81,3%) – основна група – діти та підлітки з нормоглікемією, які мали родичів, хворих на ЦД1, першого ступеня родинності, що за результатами виконаного радіоімунологічного дослідження на наявність одночасно підвищеного титру ДААт, а саме: ІАА, ІА-2А і GADA була поділена на дві великі підгрупи. ДААт-позитивну складали 94 (25,7%) дітей, критерієм включення до якої була наявність, за дворазового визначення, одночасно підвищеного титру не менше двох видів ДААт, переважно GADA і ІА-2А. ДААт-негативну групу складали 272 (74,3%) пацієнти з нормальним рівнем глікемії і з відсутністю одночасно підвищеного титру ДААт. Ще одна група з'явилася як логічне хронологічне завершення аутоімунного процесу в групі ДААт+ дітей – група дітей з дебютом ЦД1. Її склали 49 дітей (52,1%). Другу велику групу спостереження склали 123 пацієнти, хворі на ЦД1 з різним терміном тривалості й ступенем компенсації захворювання. 84 практично здорових нормоглікемічних дітей (18,7%), склали контрольну групу.

Поєднана зустрічальність і значення одночасно підвищених титрів діабетасоційованих аутоантитіл до острівцевих аутоантигенів (ІА-2А, GADA і ІАА) у різні періоди формування і розвитку цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків. Було встановлено, що при включенні в групу ДААт+ дітей у обстежених як на ранній – у 29 дітей (59,18%), так і у фінальній – у 31 дитини (63,27%) доклінічних стадіях розвитку ЦД1 найчастіше реєструвалося поєднане одночасне підвищення титрів аутоантитіл до ІА-2А і до GADA порівняно з іншими комбінаціями. Зокрема GADA і ІАА у 25 дітей (51,02%) на ранній і у 27 дітей (55,10%) на пізній доклінічній стадії розвитку ЦД1 і ДААт – ІА-2А і ІАА у 23 дітей (46,93%) на початку і у 24 дітей (48,98%) у фіналі доклінічних стадій формування захворювання. Таким чином, було встановлено превалуючу комбінацію поєданого одночасного підвищення двох видів ДААт – ІА-2А+GADA, що є найактуальнішою за частотою детекції і в наступні хронологічні періоди розвитку захворювання.

Визначення тривалості доклінічної стадії розвитку ЦД1 за детекцією значень одночасно підвищених титрів ДААт – ІА-2А та GADA. При аналізі часу клінічного дебюту ЦД1 в

49 ДААт+ пацієнтів було встановлено, що у 27 дітей (55,1%) клінічний дебют ЦД1 відбувся протягом перших 3 років з моменту першого визначення підвищених титрів ДААт, у 17 пацієнтів (34,69%) маніфестація захворювання була зареєстрована в терміни від 3 до 5 років після включення пацієнтів в групу ДААт+ дітей і у 5 дітей (10,21%) діагноз вперше виявленого ЦД1 виставлявся через 5 років після первинної одночасної детекції високих значень ІА-2А і GADA в крові ДААт+ пацієнтів. При аналізі поєднаної комбінації і значень титрів у групі ДААт+ дітей з мінімальною тривалістю доклінічної стадії ЦД1 до 3 років було визначено вірогідне превалювання тандемної комбінації ІА-2А і GADA з підвищеними титрами як на ранній, так і на фінальній стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1, відповідно, в порівнянні з аналогічними показниками, а саме ІА-2А і GADA в групі пацієнтів з дебютом ЦД1 ДААт+ пацієнтів з тривалістю преклінічної стадії ЦД1 від 3 до 5 років та у групі ДААт+ пацієнтів з вперше виявленим ЦД1, в яких латентна стадія розвитку ЦД1 тривала понад 5 років ($p < 0,05-0,001$). Таким чином, максимальні значення підвищених титрів ІА-2А і GADA визначалися в групі ДААт+ дітей як на початку, так і в фіналі доклінічної стадії розвитку ЦД1, в яких маніфестація захворювання наставала протягом перших трьох років після встановлення ДААт-позитивного статусу, що дозволяє досить точно прогнозувати час клінічного дебюту ЦД1 в ДААт+ дітей.

Висновки:

1. Підвищення титру діабетасоційованих антитіл до острівцевих аутоантигенів – антитіл до протеїну тирозинфосфатази і антитіл до декарбоксилази глютамінової кислоти і їхня поєднана поява є найбільш значимими маркерами розвитку цукрового діабету 1 типу.

2. Було виявлено, що в 94 (26,7%) із 366 дітей з обтяженою спадковістю за не менш ніж дворазового визначення наявності в них ДААт спостерігався підвищений титр ДААт, переважно GADA і ІА-2А, в 49 (52,1%) з них від 6 міс до 10 років ($30,9 \pm 3,2$ міс) маніфестував клінічний дебют ЦД1. Із 272 (73,3%) ДААт-негативних дітей за цей же період ЦД1 розвинувся в однієї дитини, тобто в 0,8%.

3. В осіб із швидшою клінічною маніфестацією ЦД1 і тривалістю доклінічної стадії розвитку цього захворювання менше 3 років виявляється превалювання значень підвищених титрів ІА-2А і GADA як на ранній, так і на фінальній стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1 порівняно з аналогічними показниками у пацієнтів з тривалістю доклінічної стадії ЦД1 від 3 до 5 років і у пацієнтів з вперше виявленим ЦД1, в яких латентна стадія розвитку захворювання тривала понад 5 років.

ЙОДНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ, СПОЖИВАННЯ ІНШИХ ЕЛЕМЕНТІВ І СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ДОРОСЛОГО НАСЕЛЕННЯ МІСТА КИЄВА

С.В. Постол, В.І. Кравченко, І.А. Лузанчук, В.І. Красніков

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

В Україні проблема йододефіцитних захворювань у населення залишається актуальною дотепер. Дослідження, виконані протягом 1997-2011 рр., показали, що від йододефіциту страждають практично всі верстви населення не тільки в західних та північних регіонах України, але і в центральних, східних та південних. Якщо раніше нами досліджувався йодний статус у дітей, жінок репродуктивного віку та вагітних

жінок, то тепер стояло завдання дослідити стан щитоподібної залози, забезпеченість йодом та елементами магнію, мідю та цинком у дорослого населення м. Києва. Необхідність таких досліджень диктувалася тим, що саме серед людей такого віку можуть спостерігатися негативні наслідки через неконтрольоване використання препаратів йоду, в тому числі йодованої солі. Також з віком в організмі людини відбуваються зміни в синтезі тиреоїдних гормонів (ТГ), та активності обмінних процесів. У людей похилого віку ці зміни призводять до субклінічної патології щитоподібної залози (ЩЗ). При цьому слабо виражений перебіг тиреоїдної патології (ТП) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку клінічно вираженої дисфункції ЩЗ та низкою різних несприятливих змін інших клінічних показників. Проте на сьогодні невідомо чи зумовлені ці процеси тільки фізіологічними віковими змінами рівнів ТТГ при старінні, чи значний вплив мають і фактори зовнішнього середовища. Водночас недостатньо вивченим залишається питання про вплив поєднаної дії дефіциту йоду та дефіциту або надлишку деяких інших мікроелементів на виникнення тиреоїдної патології у різних верств населення України.

В осіб похилого віку на адекватну оцінку функціонального стану ЩЗ можуть впливати такі фактори як харчування, наявність певних захворювань, вживання ліків.

Для визначення рівня забезпеченості йодом та іншими мікроелементами, а також їх впливу на структурний та функціональний стан щитоподібної залози у осіб похилого віку було проведено обстеження 94 осіб, які ніколи не проходили обстеження щитоподібної залози або яким ніколи раніше не встановлювався діагноз захворювання щитоподібної залози, віком від 20 до 79 років (46 чоловіків та 48 жінок). Пацієнти також були розподілені за віком: молодше 60 років (56 осіб) та старше 60 років (38 осіб) та за отримуваною йодною профілактикою відповідно до статі та вікових груп.

В ході дослідження пацієнти проходили наступне обстеження: анкетування для визначення загального стану здоров'я пацієнта, його місцезнаходження під час аварії на ЧАЕС та отриманої на той час профілактики (прикро констатувати, що з усіх опитаних тільки двоє отримали йодну профілактику після аварії і обидва з однієї причини – робота у складі міжнародних команд) та проведення йодної профілактики (вживання йодованої солі та/або препаратів, які мають у своєму складі калію йодид); пальпаторне та ультразвукове обстеження щитоподібної залози; визначення йодурії та екскреції з сечею цинку, міді та магнію, визначення концентрації цинку у крові, а також визначення рівня тиреотропного гормону та вільного трийодтироніну.

Отримані результати свідчать про легкий ступінь йодного дефіциту в усіх вікових групах – 91,48 мкг/л. У чоловіків медіана йодурії становила 113,64 мкг/л, у жінок – 73,2 мкг/л.

Нормальний рівень йодурії спостерігався у 45% пацієнтів віком до 60 років та у 19,4% пацієнтів віком старше 60 років. Медіана йодурії у пацієнтів віком до 60 років становила 119 мкг/л, а у пацієнтів віком старше 60 років – 66,065 мкг/л.

У пацієнтів, що отримували йодну профілактику (постійне вживання йодованої солі), йодурія ($n = 40$) становила 132,5 мкг/л на противагу тим, хто йодної профілактики не отримував ($n = 54$) і показник йодурії у яких становив 77,19 мкг/л. Що стосується структурного стану ЩЗ, то у віковій групі від 60 до 79 років розповсюдженість структурної патології щитоподібної залози становила 40,3% всіх обстежених: дифузний зоб – 6,5%, вузловий зоб – 14,21% та змішаний зоб – 19,56%. У чоловіків дифузний зоб спостерігався у 22,2% обстежених, вузловий зоб – у 2,8%, змішаний зоб – у 11,1%. У жінок ці показники становили 11,76%, 12,5% та 12,5% відповідно. Рівень ТТГ та fT_3 був нор-

мальним в усіх обстежених в усіх вікових та статевих групах, що можна пояснити критеріями відбору пацієнтів для обстеження, за якими відбиралися пацієнти без заздалегідь відомих захворювань щитоподібної залози. Крім цього, спостерігалась зворотна кореляція між рівнем ТТГ та об'ємом щитоподібної залози, а також між показниками йодурії та об'ємом щитоподібної залози.

Важливе значення в регуляції ферментативних процесів у ЩЗ надається цинку. Медіана концентрації цинку в плазмі крові становила 720 мкг/л (мінімальне значення – 450 мкг/л, максимальне – 1 065 мкг/л). Медіана виділення цинку з сечею становила 460 мкг/л (мінімальне значення 80 мкг/л, максимальне – 1 260 мкг/л). Ці показники знаходяться у межах нормальних значень. Також нормальними були показники екскреції з сечею магнію та міді – медіана становила 8990 та 400 мкг/л відповідно.

Отже, отримані дані дозволяють зробити висновки про легкий ступінь дефіциту йоду серед дорослого населення міста Києва, який посилюється у старшій віковій групі. Також у старшій віковій групі частіше виявлялися випадки дифузного зоба. Залежності виникнення зоба від рівня цинку в крові та сечі не виявлено. Основним чинником розвитку дифузного зоба у дорослого населення слід визнати дефіцит йоду.

ПОЛИМОРФИЗМ 174 G > C ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А. Почерняев¹, Д. Лыткин², Н. Козак², Л. Атраментова^{1,2},
Н. Красова¹, М. Горшунская³, Ю. Опалейко¹,
Т. Тыжненко¹, В. Полторак¹

¹Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
НАМН Украины;

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина;

³Харьковская медицинская академия последипломного образования

Сахарный диабет (СД) 2 типа и кардиоваскулярные заболевания являются наиболее многочисленными в группе так называемых «болезней цивилизации», поэтому поиск их маркеров и кандидатных генов – актуальная задача медицинской генетики и эндокринологии. В связи с этим, активно изучается ген интерлейкина-6 (IL-6), локализованный в 7p21. Показано, что полиморфизм G>C, расположенный в промоторной области гена IL-6 в положении -174, вовлечен в патогенез ряда хронических заболеваний, включая артрит, ишемическую болезнь сердца и СД. Популяционные исследования показали, что частоты аллелей и генотипов по полиморфному сайту 174 G>C имеют существенные отличия между расовыми и этническими группами. Значение однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) -174 G>C гена IL-6 (rs1800795) и его связей в развитии ишемической болезни сердца и СД 2 типа неодинаково в различных популяциях. Целью нашего исследования стало изучение ассоциации ОНП -174G>C гена IL-6 с СД 2 типа в харьковской популяции.

ОНП -174G>C гена IL-6 исследовали у больных СД 2 типа (м/ж = 33/27) и контрольных лиц (м/ж = 26/23). ДНК выделили из лейкоцитов при помощи ионообменной смолы Челекс-100. Однонуклеотидную замену гуанина на цитозин в 174 положении регуляторной области гена определили путём амплификации в полимеразной цепной реакции. Использовали прямую (174F: TGACTTCAGCTTTACTCTTTGT) и обратную (174R: AATAGGTTTTGAGGGCCATG) праймеры. Рестрикцию продуктов амплификации провели с помощью эн-