

ISSN 1310-8131

Том VI / Volume VI

Книжка 2 / Number 2, 2001

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Научен секретар: Филип Куманов

Editor-in-Chief: Bojan Lozanov (Sofia)
Scientific Secretary: Philip Kumanov (Sofia)

Редакционна колегия:

А.-М. Борисова, Г. Дашев, Л. Дянков,
С. Захариева, Г. Кирилов, Д. Коев,
К. Коприварова, Ив. Мендизов,
М. Протич, Вл. Христов

Editorial Board:

А.-М. Borissova (Sofia), V. Christov (Sofia),
G. Dachev (Sofia), L. Diankov (Sofia), G. Kirilov (Sofia)
D. Koev (Sofia), K. Koprivarova (Sofia), I. Mendizov (Sofia),
M. Protich (Sofia), S. Zakharieva (Sofia)

Редакционен съвет:

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,
Г. Кирилов, Л. Коева,
Ал. Александров, М. Андреева,
Н. Овчарова, Т. Сечанов,
С. Симеонов, Ив. Цинликов

Advisory Board:

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),
L. Koeva (Varna), Al. Alexandrov (Sofia),
M. Andreeva (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

Международен научен съвет:

М. Бергер (Дюселдорф), М. Богоев (Скопие),
А. Булатов (Москва), Ф. Деланж (Брюксел),
К. Жафиол (Монпелие), А. Изидори (Рим),
С. Имамоглу (Бурса), Б. Каранфилски (Скопие),
П. Кендъл-Тейлър (Нюкасл на Тайн),
Х. Кийн (Лондон), И. Климеш (Братислава),
М. Кокулеску (Букуреш), П. Корвол (Париж),
Д. А. Кутрас (Атина), Дж. Лазарус (Кардиф),
Ж. Метелко (Загреб), Е. Нишлаг (Мюнстер),
А. Пинкера (Пиза), М. Серрано Риос (Мадрид),
Й. Фьовени (Будапеща)

International Scientific Board:

M. Berger (Düsseldorf), M. Bogoev (Skopje),
A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu (Bucharest),
P. Corvol (Paris), F. Delange (Brussels),
J. Fovenyi (Budapest), S. Imamoglu (Bursa),
A. Isidori (Rome), C. Jaffiol (Monpellier),
B. Karanfilski (Scopie), H. Keen (London),
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),
I. Klimes (Bratislava), D. A. Koutras (Athens),
J. H. Lazarus (Cardiff), Z. Metelko (Zagreb),
E. Nieschlag (Münster), A. Pinchera (Pisa),
M. Serrano Rios (Madrid)

- Списанието се индексира от:
- ExtraMed (London)
 - Elsevier Science (Amsterdam)
 - Raymon Mulford Library (Ohio)
 - Български цитатен указател

ISSN 1310-8131

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том VI, кн. 2, 2001

Съдържание

Обзори

Р. Робева, Ф. Куманов

Пролактинът и неендокринни заболявания 4

Оригинални статии

Ж. Геренова, Й. Вълков, С. Боева, К. Халачева

Диагностична и прогностична стойност на серумните нива на тиреоидните автоантитела и тиреоглобулина по време на лечението на Базедовата болест с метимазол 11

Е. Караханян, Хр. Димитров, Л. Тинчева, Б. Анави, Д. Стайков

Хипертиреотропинемия без хипотиреозидизъм: още една фамилия с рецепторна нечувствителност към тиреотропния хормон? 19

Г. Грозева, Б. Лозанов, И. Атанасова

Автоимунен полиендокринен синдром тип III – А при пациенти с тиреоидни автоимунни заболявания 24

М. Петкова, М. Боянов, М. Протич, Д. Кривошийкова, Г. Вутова

Дълготрайни ефекти на нископротеиновите диети и ACE-инхибиторите върху микроалбуминурията при нормотензивни диабетици тип 1 29

Клиничен случай

Ж. Геренова, А. Койчев, П. Койчева, Й. Вълков

Феохромоцитом, протичащ с картината на реверзибелни тежки мултиорганни увреждания 37

Указания за авторите 43

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар
<http://www.medicalnet-bg.org>

- ExtraMed (London)
- Elsevier Science (Amsterdam)
- Raymon Mulford Library (Ohio)

Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. VI, number 2, 2001

Contents

Reviews

R. Robeva, Ph. Kumanov

The Prolactin and Non-endocrine Diseases 4

Original Articles

J. Gerenova, Y. Vulkov, S. Boeva, K. Halacheva

Diagnostic and Prognostic Value of Antithyroid Antibodies and Serum Thyroglobulin Levels During Treatment of Graves' Disease with Methimazole 11

E. Karakhanian, H. Dimitrov, L. Tincheva, B. Anavi, D. Staykov

Hyperthyrotropinemia without Hypothyroidism – Report on a Family Presenting Receptor Insensitivity to Thyrotropin? 19

G. Grozeva, B. Lozanov, I. Atanassova

Autoimmune Polyglandular Syndrome Type III – A in Patients with Thyroid Autoimmune Diseases 24

M. Petkova, M. Boyanov, M. Protich, D. Krivoshiikova, G. Vutova

Long-term Effects of Dietary Protein Restriction and ACE-inhibitors on Micro-albuminuria in Normotensive Type 1 Diabetics 29

Clinical Case

J. Gerenova, A. Kojchev, P. Gojcheva, Y. Vulkov

Pheochromocytoma Running a Course Characterized by Reversible Severe Multiple Organ Failure – Case Report 37

Instructions to Authors 43

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145

Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief; Assoc. Prof. Ph. Kumanov, Scientific Secretary

<http://www.medicalnet-bg.org>

Пролактинът и неендокринни заболявания

Р. Робева, Ф. Куманов

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

The Prolactin and Non-endocrine Diseases

R. Robeva, Ph. Kumanov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
Medical University – Sofia

Резюме

Пролактинът е хормон, отговорен за лактацията и репродуктивните функции. Неговото биологично действие се медира от специфични мембранни рецептори, включени в семейството на цитокините. Слабо проучено е влиянието на хормона върху имунната система и онкогенезата. В настоящия обзор се дискутират литературни данни, показващи ролята на пролактина в генезата и развитието на някои автоимунни заболявания и тумори. Разглежда се неговото действие както на ендокринно, така и на авто- и паракринно ниво.

Изследванията показват, че промяната в концентрацията на пролактина при автоимунни заболявания, както и при неоплазми на гърдата, простатата, ректума и др., може да има диагностично и терапевтично значение.

Необходими са по-нататъшни проучва-

Abstract

Prolactin is a hormone stimulating milk secretion and reproductive function. Its biological activity is mediated by specific receptors making part of cytokine receptor family. Prolactin effect on the immune system and oncogenesis is still not well enough clarified. In this review literature data concerning the role played by prolactin in the genesis and development of some autoimmune disorders and tumors are summarized. Its action at endocrine, as well as at auto- and paracrine levels is discussed.

As shown by the results, changes in prolactin secretion against the background of autoimmune diseases and tumors involving breast, prostate, rectum etc may have both diagnostic and therapeutic implications.

Further studies along this lines are needed to clarify whether or not prolactin may be consid-

ния, за да се изясни дали пролактинът е маркер за патологични процеси или фактор за тяхното възникване и развитие с оглед потенциалното медикаментозно повлияване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: пролактин, автоимунни заболявания, цитокини рецептори, онкогенеза, рак на гърдата.

Пролактинът е аденохипофизарен хормон, свързан с лактацията и репродуктивните функции. Особено интересни са неговите ефекти върху имунната система и ролята му при някои неендокринни автоимунни заболявания – системен лупус, ревматоиден артрит. Според редица публикации той е повишен при рак на гърдата, колоректален рак и други туморни процеси. Открит обаче остава въпросът, дали се касае за фактор, от който зависи прогнозата на болестта, за маркер, който сигнализира проявите и/или за стресово покачване, което няма никаква връзка с тежестта и очаквания изход от патологичния процес.

ПРОЛАКТИНЪТ И ИМУННАТА СИСТЕМА

Човешкият пролактин е пептиден хормон, изграден от 199 аминокиселини, и се кодира от ген, локализиран в 6-ата хромозома. Той повлиява специфичен рецептор, който принадлежи към семейството на цитокинните рецептори. Дали обаче пролактинът притежава имуномодулаторните качества на другите цитокини е въпрос, на който все още не може да се отговори (23).

Първите идеи за връзка между хипофизата и имунната система се основават на факта, че тимусът атрофира след хипофизектомия. Други изследвания (Ben-Jonathan et al., 1996) показват, че мишки-джуджета, при които съществува недостиг на пролактин и растежен хормон, имат освен атрофия на тимуса и периферните лимфни органи и абнормни имунни отговори (3).

ered as a marker of pathological processes, or a factor promoting their occurrence and development with a view to undertake eventual medical treatment.

KEY WORDS: prolactin, autoimmune diseases, cytokine receptors, oncogenesis, breast cancer.

Множество автори съобщават за наличие на пролактинови рецептори у Т-лимфоцити. Според Murphy et al., 1995, в спленоцити на плъх и Т-лимфоцити от лимфен възел на мишка, както CD4+, така и CD8+ клетките експресират пролактинови рецептори, с индуциране на допълнителна експресия след активиране на клетките (18). Ядрените пролактинови рецептори играят съществена роля при интерлевкин 2-индуцирана Т-клетъчна пролиферация *in vitro*. Пролактинът индуцира експресия на рецептори за интерлевкин 2 в спленални лимфоцити. Той стимулира освобождаването на тимулин в човешки клетки и вероятно играе роля на автокринен растежен фактор за лимфоидната пролиферация. Допуска се, че ефектите на пролактина върху Т-лимфоцитите може би зависят от степента на тяхната диференциация. Недоразвити Т-клетки, неподложени на селекция, са чувствителни към активиращи сигнали, които индуцират апоптоза. Заедно с растежния хормон, който може да повлиява пролактиновите рецептори в някои случаи, пролактинът вероятно участва в регулирането на Т-клетъчното развитие. Обаче доминиращият му ефект *in vivo* се свежда до амплификация на периферните Т-клетъчни отговори. Вероятно поради това той би могъл да доведе до експанзия на автореактивен клон или да повлияе толерантността към собствените антигени чрез премахване супресията на забранени клонове. Възможно е също така участието на пролактина в автоимунни реакции да е свързано с автореактивни В-клетки, но нито една от тези хипотези не е доказана. Различни изследвания допускат участие на пролактина и растежния хормон в секре-

цията на антитела, преживяването на трансплантанти, митоген-индуцираната лимфоцитна пролиферация. Те имат значение за възрастово-обусловеното намаляване на имунните функции, антагонизирането на имunosупресивните функции на циклоспорина, стимулиране на макрофагелната активност (3).

Важно е установяването на пролактинови рецептори в човешки НК-клетки. Рецептори са доказани освен в лимфоидните тъкани също в млечната жлеза, черния дроб, бъбреците, мозъка, плексус хороидеус, надбъбречните жлези, простатата, Лангерхансовите острови, феталния бял дроб и гонадите. Рецепторната, както и пролактиновата хетерогенност позволяват огромно разнообразие от физиологични ефекти. Възможно е действието на пролактина да се осъществява чрез интермедиерни хормони. Вероятно те са аналогични на инсулиноподобния растежен фактор и са наричани условно синлактини. Ако тази хипотеза се докаже, количеството тъкани и органи, повлиявани от пролактина, ще нарасне допълнително (4).

Lupus erythematoses disseminatus

В миши модели се развива автоимунно заболяване, идентично с лупус. При женски животни, третирани с бромокриптин, анти-ДНК антителата и серумният имуноглобулин Г (IgG) намаляват, а преживяемостта се увеличава. Ако обаче се присади хипофизна тъкан, появява се преждевременна албуминурия, повишава се концентрацията на циркулиращи имунни комплекси и морталитетът се покачва (4). Високите концентрации на пролактина независимо от съпътстващите високи или ниски нива на естрогените се свързват с повишен автоимунитет при някои миши модели. Освен това повишените естрогени не стимулират лупуса, ако пролактин-повишаващият им ефект се блокира чрез бромокриптин (7).

При пациентки със системен лупус и пролактином се установява значителна корелация между плазмените нива на пролактина и титъра на анти-ДНК антителата. Това показва, че е възможно този хормон да участва в патогенезата на лупуса у някои пациенти (8). Също така повишени пролактинови нива са намерени у болни с лупус, като заболяването е с по-изразена

активност в случаите с идиопатична хиперпролактинемия в сравнение с болни, у които е диагностициран пролактином. Това подсказва възможността за екстрахипофизен източник на пролактин според Ben-Jonathan et al., 1996 (3). Продължителното лечение на ограничен брой пациенти с ниски дози бромокриптин намалява кожените промени при лупус (1).

Arthritis rheumatoides

Високи пролактинови нива са описани при системен лупус, псориазичен артрит и синдром на Reiter, но по отношение на ревматоидния артрит данните са много противоречиви (16). Преди около 40 г. Dresner описва структурни промени в аденохипофизата у болни с ревматоиден артрит (по Nagy E. et al., 1991) (20). Ben-Jonathan et al., 1996, са наблюдавали увеличени нива на пролактин при серопозитивни момичета с ювенилен ревматоиден артрит в сравнение със здрави на същата възраст (3). При повечето изследвания на болни с ревматоиден артрит обаче се наблюдават понижени стойности. При пациентите с анемия и висока ретикулоцитоза пролактиновата биоактивност е повишена, а при такива с анемия и нисък брой ретикулоцити е понижена спрямо пациенти без анемия (4). Изследванията на пълхове и данните, получени от болни с ревматоиден артрит, са съвместими с хипотезата, че у възрастни, където нивата на растежен хормон са ниски, пролактинът е главният хипофизен хормон, отговорен за поддържането на имунните и костномозъчните функции. В такъв случай неговият дефицит би довел до нарушение на имунната регулация и на костномозъчната функция – именно такива нарушения се наблюдават при ревматоиден артрит. Отдавна е известно, че бременността има силен антиревматоиден ефект. Състоянието на около 75% от пациентките с ревматоиден артрит се подобрява значително, а може да се достигне дори до пълна ремисия по време на бременност, когато пролактиновите нива се покачват прогресивно. Симптомите на болестта намаляват също по време на лутеалната фаза на менструалния цикъл, когато естрогените, пролактинът и прогестеронът са повишени (20).

Обсъжда се и хипотезата, че пролактинът и пролактиноподобните полипептиди участ-

ват като ендокринни, авто- и паракринни регулатори на синовиалните клетъчни функции. Някои изследвания подчертават важноста при ревматоиден артрит на локално произвеждания от инфилтриращите Т-лимфоцити пролактин за абераантите синовиалноклетъчни функции. Последните се повлияват от инхибитори на пролактиновото освобождаване – например бромокриптин. Той потиска пролиферацията на проинфламаторни цитокини и колагенази (19). Пролактинът и пролактиноподобните полипептиди биха могли да повлияват не само Т-клетъчната имунна реактивност, но и екзацербациите на артритните лезии чрез влияние върху синовиалните фибробласти. В синовиална тъкан на артритно болни пролактиноподобни полипептиди вероятно участват при двупосочната връзка между имуноцити и фибробласти. Както пролактинът, така и пролактиноподобните фактори биха могли да действат чрез протоонкогени и транскрипционни фактори, водещи до клетъчна пролиферация (синовиална хиперплазия, неоангиогенеза), и катаболни ензими (матриксна металопротеиназа, катепсин). В този случай те може би представляват важни регулатори на независимите от Т-клетките механизми на ставна деструкция (22).

Докато глюкокортикоидите потискат имунитета, пролактинът представлява стимулиращата връзка между невроендокринната и имунната система. Следователно по-нататъшните направления в изследванията според Neidhart et al., 1998, трябва да включват:

а) проекти за оценяване на терапията с пролактин-инхибиращи субстанции при системен лупус;

б) регулация на екстрахипофизните пролактиноподобни цитокини „пролиферини“ (например в синовията при ревматоиден артрит) и изследване ролята им при катаболни процеси (21).

ПРОЛАКТИНЪТ И ТУМОРНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Рак на гърдата

Изследванията, които разглеждат връзката между пролактина и туморните заболявания, са с много противоречиви резултати. Ролята на този хормон при карцином на гърдата се обсъжда отдавна. Според някои автори след опера-

тивно лечение нивото на пролактина се понижава, а задържането на високите му стойности се свързва с неблагоприятна прогноза. Високият плазмен пролактин се приема като рисков фактор за рак на гърдата у жени след менопауза (10). Според Mandala et al., 1999, абнормно повишените стойности се асоциират с наличие на метастази (15). Същевременно няма достатъчно данни за връзка между серумните нива на пролактина и разпространението на заболяването, а лечението с медикаменти, които потискат хипофизния пролактин, не подобрява прогнозата. От друга страна обаче, ако пролактинът е авто- или паракринен регулатор, локално продуциран от клетките на млечната жлеза, неговите ефекти могат да не зависят от серумните нива. Съществуват убедителни доказателства за ролята на локалния пролактин при развитие на мамарни тумори у животни. Експресия на пролактин и пролактиноподобни субстанции е установена и в човешки туморни клетки. Съобщава се за инхибиране на T47co (негативен по отношение естрогенни рецептори субклон) и MCF-7 мамарни туморни клетки от антипролактинови антитела (3). Пролактинова експресия в доброкачествени и злокачествени тъкани на млечна жлеза е установена чрез polymerase-chain-reaction (PCR) и in situ хибридизация, а имунореактивен пролактин е открит в няколко карциномни клетъчни линии чрез Western-анализ. Идентифицирани са и изоформи на рецептора за пролактин, но евентуалното им значение остава неизвестно. Фактът, че:

а) пролактинът се синтезира и секретира в бенигни и малигни тъкани на млечната жлеза;

б) в същите се наблюдават рецептори за него;

в) може да се установи пролиферативен отговор спрямо авто- и/или паракринен пролактин,

показва, че той има автокринно и паракринно действие спрямо малигнените туморни тъкани на млечната жлеза. Комплексът пролактин-пролактинов рецептор стимулира няколко каскади, включващи ГФ-свързващите протеини *ras* и *rac*. Активирането на тези сигнални пътища води до цитоскелетни промени и повишаване на клетъчния мотилитет. Според Maus et al., 1999, е възможно този процес да се осъществява и в чо-

вешки туморни клетки (17). Изследванията показват, че пролактинът значително увеличава миграцията на туморни клетъчни линии T47D, MCF7, MDA23 1. Стимулацията на този хормон потенцира способността на епидермалния растежен фактор да индуцира клетъчен мотилитет. Тези ефекти *in vitro* може би са свързани със способността на мамарния карцином да прогресира и метастазира *in vivo*. Следователно лечението трябва да бъде насочено към прекъсване стимулацията на туморния растеж от пролактина както на ендокринно, така и на пара-/автокринно ниво (6).

Мелатонинът, който *in vitro* блокира митогенните ефекти на тумор-стимулиращите хормони и растежни фактори като естрадиол и епидермален растежен фактор, също така инхибира и стимулиращото действие на пролактина върху MCF-7 и ZR75-1 клетки от карцином на гърдата. Изследванията показват, че мелатонинът прекъсва пролактинрецепторно-медиацията на растежен сигнал у човешки рак на гърдата. Възможно е онкостатичният ефект на мелатонина също така да бъде свързан с антагонизиране ефектите на пролактина (14).

Според Wen et al., 1999, антагонистът на пролактина hPRL-G129R инхибира туморните клетъчни линии чрез индуциране на апоптоза, като проявява по-силен ефект в комбинация с естрогенния блокер тамоксифен. Този факт може да послужи за медикаментозно лечение на рака на гърдата в бъдеще (24).

Рак на простатата

Подобни данни се съобщават и по отношение рака на простатата. Няма връзка между стойностите на серумния пролактин и риска от рак на простатата (9). Същевременно обаче са изследвани пролактинови рецептори в човешка простатна тъкан. При хиперпластични лезии експресията на рецептори не се променя в сравнение с тази у нормални епителни клетки, а при диспластични процеси е доказано значително увеличаване на пролактиновите рецептори. Същите са намалени при високостепенни карциноми. Тези изследвания показват, че пролактинът може би участва в ранните неопластични трансформации на простатата (13). Според Harty et al., 1998, има сериозни доказателства, че про-

лактинът осъществява независима от тестостерона трофична функция върху карцинома на простатата и хиперпролактинемията у такива болни корелира с лошата прогноза (11).

Колоректален карцином

Според изследване на Ilan et al., 1995, плазмените нива на пролактина са повишени при повече от половината от изследваните болни с колоректален карцином, като нивата се понижават до нормата след операция, а в 37% от пациентите пролактин се идентифицира в туморната тъкан. Последният, както и карциноембрионалният антиген, може да се използва като туморен маркер, който корелира с хистологичния строеж, стадия и прогресията на заболяването (12). Пациентите с повишени нива са в по-напреднала фаза на заболяването, отколкото тези с пониски нива, като Murphy et al., 1995, твърдят, че пролактинът е по-добър прогностичен маркер от карциноембрионалният антиген (18). Според Vaert et al., 1998, обаче ектопична продукция на пролактин е възможно да има само при някаква подгрупа ректални тумори и този хормон не може да се препоръча като туморен маркер за колоректален карцином (2).

Други видове тумори

Пролактинът също така се асоциира с други видове рак, като този на маточната шийка и на езика.

При изследване на болни с рак на езика се установява както хиперпролактинемия преди лечението, така и корелация между промените в хормона и прогресията на заболяването. Вероятно клетките на тумора произвеждат ектопичен пролактин и той се явява главен локален растежен стимулатор посредством пара- и автокринни механизми (5).

Лейомиома е доброкачествен фибромускуларен тумор на матката, при който е установена локална продукция на пролактин в значително по-големи количества, отколкото при нормален миометрален експлант. Контролът на пролактиновото отделяне в лейомиома се различава от този в хипофизата, децидуата и дори от този в здравия миометриум. Естрогените, прогестеронът и аналозите на гонадотропин-освобождаващия хормон не засягат фиброидното

пролактиново производство *in vitro*, докато лутеинизиращият хормон и тиреостимулиращият хормон го стимулират. Локалното освобождаване на пролактин, митогенен за много тъкани фактор, може да стимулира фиброидния растеж. Следователно изследването на регулацията му в лейомиома може да допринесе за намиране на нови методи за медикаментозно потискане на туморния растеж (3).

В **заключение** може да се отбележи, че ролята на пролактина по отношение някои не-ендокринни заболявания е слабо проучена. Не е ясно и мястото му в тяхната етиология. Този хормон изглежда е свързан с регулацията на имунните функции в организма, повечето данни сочат връзка между неговите стойности и активността на автоимунни заболявания като ревматоиден артрит и системен лупус. Тази хипоте-

за се подкрепя и от твърденията за благоприятно повлияване на (ограничен засега брой) пациенти с лупус след лечение с бромокриптин. Така че е много възможно пролактиновият дисбаланс в организма да е един от факторите, благоприятстващи развитието на автоимунни болести. По отношение на туморните заболявания обаче повечето данни показват неговата роля като маркер, чието повишение драстично влошава следоперативната прогноза. Особено важно е и неговото значение като паракринен регулатор в някои тумори – особено при рака на гърдата, което може да има терапевтична стойност. Така че въпросът – фактор или маркер е пролактинът, остава открит и неговото окончателно решаване е важно за диагностиката и лечението на този вид заболявания.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Alvarez-Nemegyei, J., A. Cobarrubias-Cobos, F. Escalante-Triay, J. Sosa-Munoz, J. M. Miranda, L. J. Jara. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Lupus*, 7, 1998, 414-419.
2. Baert, D., C. Matthys, J. Gillardin, L. Lepoutre, L. Thieport, J. Kaufman, C. Cuvelier, M. De Vos. Prolactin and colorectal cancer: is there a connection? *Acta Gastroenterol Belg*, 4, 1998, 407-409.
3. Ben-Jonathan, N., J. Mershon, D. Allen, R. Steinmetz. Extrapituitary Prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocrine reviews*, 17, 1996, 639-669.
4. Berczi, I. The role of Prolactin in the pathogenesis of autoimmune disease. *Endocrine pathology*, 4, 1993, 178-195.
5. Bhatawdekar, J. M., D. Patel, H. Vora, N. Shah, P. Chikhlikar, N. Ghosh. Prolactin as a local growth promoter in patients with locally advanced tongue cancer: GCRI experience. *Head Neck*, 3, 2000, 257-264.
6. Clevenger, CV, T. Plank. Prolactin as an autocrine/paracrine factor in breast tissue. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 1, 1997, 59-68.
7. Elbourne, K., D. Keisler, R. McMurry. Differential effects of estrogen and Prolactin on autoimmune disease in the NZB/NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 6, 1998, 420-427.
8. Funachi, M., S. Ikoma, H. Enomoto, M. Sugiyama, M. Ohno, K. Hamada, A. Kanamaru. Prolactin modulates the disease activity of systemic lupus erythematosus accompanied by prolactinoma. *Clin Exp Rheumatol*, 4, 1998, 479-482.
9. Gann, PH, C. Hennekens, J. Ma, C. Longcope, M.

Stampfer. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 88(16), 1996, 1118-1126.

10. Hankinson, S., W. Willett, D. Michaud, J. Manson, G. Colditz, C. Longcope, B. Rosner, F. Speizer. Plasma Prolactin levels and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 7, 1999, 629-634.

11. Horti, J., W. Figg, B. Weinberger, D. Kohler, O. Sartor. A phase II study of bromocriptine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Oncol Rep*, 5, 1998, 893-896.

12. Ilan, Y., O. Sibirsky, N. Livini, O. Gofrit, V. Barack, E. Goldin. Plasma and tumor Prolactin in colorectal cancer patients. *Digestive diseases and Sciences*, 40, 1995, 2010-2015.

13. Leav, I., F. B. Merck, K. Lee, M. Loda, M. Mandoki, J. Mcneal, S. M. Ho. Prolactin receptor expression in the developing human prostate and in hyperplastic, dysplastic, and neoplastic lesions. *Am J Pathol*, 1999, 863-870.

14. Lemus-Wilson, A., P. Kelly, D. Blask. Melatonin blocks the stimulatory effects of Prolactin on human breast cancer cell growth in culture. *Br J Cancer*, 6, 1995, 1435-1440.

15. Mandala, M., P. Lissoni, A. Ardizzoia, S. Barni, F. Rovelli, G. Confalonieri, F. Malugani, C. Moro, G. Fumagalli, L. Giani, G. Tancini. Endocrinological study of the dopaminergic regulation of Prolactin release in metastatic breast cancer. *Tumori*, 85, 1999, 494-497.

16. Mateo, L., J. Nolla, M. Bonnin, M. Navarro, D. Roig-Escofet. High serum Prolactin in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 25(11), 1998, 2077-2082.

17. Maus, M., S. Reilly, Clevenger CV. Prolactin as a chemoattractant for human breast carcinoma. *Endocrinology*, 140(11), 1999, 5447-5450.

18. Murphy, W., H. Rui, D. Longo. Effects of growth hormone and Prolactin – immune development and function. *Life Sciences*, 57, 1995, 1-14.

19. Nagafuchi, H., N. Suzuki, A. Kaneko, T. Asai, T. Sakane. Prolactin locally produced by synovium infiltrating T-lymphocytes induces excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 9, 1999, 1890-1899.
20. Nagy, E., I. Chalmers, F. Baragar, H. Friesen, I. Berczi. Prolactin deficiency in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 18, 1991, 1662-1668.
21. Neidhart, M. Prolactin in autoimmune diseases. *Proc Soc Exp Biol Med*, 4, 1998, 408-419.
22. Neidhart, M., R. Gay, S. Gay. Prolactin and prolactin-like polypeptides in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*, 5-6, 1999, 218-222.
23. Von Werder, K. *Klinische Neuroendokrinologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1998, s.49.
24. Wen, Y., C. Chen, P. Ramamoorthy, N. Chen, R. Sticca, T. Wagner. A human Prolactin antagonist, hPRL-G 129R, inhibits breast cancer cell proliferation through induction of apoptosis. *Clin Cancer Res*, 5(11), 1999, 3583-3593.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Доц. д-р Ф. Куманов
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303
тел. 987 72 01, факс 987 41 45
e-mail: phkumanov@lycos.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
Assoc. Prof. Ph. Kumanov, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria
tel 987 72 01, fax 987 41 45
e-mail: phkumanov@lycos.com

Диагностична и прогностична стойност на серумните нива на тиреоидните автоантитела и тиреоглобулина по време на лечението на Базедовата болест с метимазол

Ж. Геренова, Й. Вълков, С. Боева, К. Халачева

Първа вътрешна клиника, Катедра по вътрешни болести и Клинична лаборатория
Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

Diagnostic and Prognostic Value of Antithyroid Antibodies and Serum Thyroglobulin Levels During Treatment of Graves' Disease with Methimazole

J. Gerenova, Y. Vulkov, S. Boeva, K. Halacheva

Department of Internal Medicine, Medical Faculty
Thracian University, Stara Zagora – Bulgaria

Резюме

Цел на настоящото проучване е да се определи клиничното значение на наличието на специфични тиреоидни автоантитела и на нивото на тиреоглобулина (Тг) в серума и динамиката им през различните стадии на активност за диагнозата и прогнозата за изхода от медикаментозното лечение при пациенти с Базедова болест от района на град Стара Загора.

При 51 пациенти с Базедова болест бяха определени ТРАт, антиТПО и антиТг Ат в серума. При 39, негативни за антиТг Ат, бе измерено серумното ниво на Тг. След тиреостатичното ле-

Abstract

It is the purpose of the study to assay the clinical relevance of antithyroid antibodies presence, serum thyroglobulin (hTg) concentrations, and their changes in the course of methimazole (M) treatment in diagnosing and prognosticating Graves' disease (GD) patients from the region of Stara Zagora. Thyrotropin-receptor antibodies (TRAb), thyroid peroxidase antibodies (TPO Ab) and antibodies to thyroglobulin (TgAb) are measured in 51 hyperthyroid patients with GB. Serum hTg concentrations are also evaluated in 39 patients without TgAb.

чение, продължило 12–24 месеца, пациентите бяха разделени ретроспективно на 2 групи: група А – 25 пациенти, които остават в ремисия след тиреостатичната терапия, и група В – 26 пациенти, които рецидивират до 15-ия месец след спирането ѝ. Болните бяха изследвани преди началото на тиреостатичната терапия (IA и IB), по време – на 6-ия месец от провеждането ѝ (IIA и IIB), и 2 месеца след прекратяването ѝ (IIIA и IIIB). В активната фаза на заболяването 76,5% от изследваните пациенти са позитивни за ТРАт, 86,3% – за антиТПО, 43,1% – за антиТг Ат, и 43,6% са със серумни нива на Тг > 75 ng/ml. Не се установи статистически значима разлика между серумните нива на изследваните параметри между групи IA и IB. Статистически значимо по-висок е процентът на антиТг-позитивните пациенти в група IB. По време на тиреостатичната терапия се понижава както серумното ниво, така и дялът на позитивните пациенти за тиреоидните автоантитела и Тг, без статистическа разлика между групи IIA и IIB. Пациентите от група IIIB показват статистически значимо по-високи серумни нива на изследваните параметри спрямо група IIIA. Два месеца след спиране на лечението с метимазол анализът за наличие на клинично значими повишени нива на тиреоидните автоантитела и Тг > 75 ng/ml показва следните резултати: Тг и ТРАт имат чувствителност 60% и 42,3% и специфичност 100% и за двата. АнтиТПО Ат и антиТг Ат имат също добра специфичност, но ниска чувствителност.

В заключение, нашите данни показват, че за доказване на автоимунния характер на Базедовата болест най-голямо значение имат антиТПО Ат и ТРАт. По финансови съображения може да се използва само измерването на антиТПО Ат. Динамиката на специфичните тиреоидни автоантитела и Тг след 6-ия месец от медикаментозното лечение е различна при пациентите с рецидив и тези с ранна ремисия на заболяването. Серумните нива на Тг > 75 ng/ml и на ТРАт > 30 U/l в края на тиреостатичната терапия и след спирането ѝ са маркери за последващ рецидив на Базедовата болест.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Базедова болест, тиреоидни автоантитела, тиреоглобулин, ремисия, рецидив.

Following M treatment over 12–24 months, the patients are retrospectively distributed in two groups depending on whether or not the remission after M treatment persists. Group A – 25 cases with remission after M treatment, and group B – 26 cases presenting relapses within 15 months of its suspension. Patients are studied prior to treatment (IA, IB), at 6 months after the beginning of therapy (IIA, IIB), and 2 months after M therapy discontinuation (IIIA, IIIB).

During the active hyperthyroid stage of GD, 76,5% of the patients under study are positive for TRAb, 86,3% – for TPO Ab, and 43,1% – for TgAb; 43,6% are with serum hTg values > 75 ng/ml. There is no statistically significant difference between IA and IB groups in terms of the parameters being examined. In group IB the percentage of antiTg-positive patients is statistically significantly higher. The patients in group IIIB show statistically significantly higher serum levels of the parameters under study relative to group IIIA. Two months after suspending the antithyroid drug, serum hTg > 75 ng/ml and TRAb > 30 U/l show sensitivity 60% and 42,3% respectively, and 100% specificity for both parameters. TgAb and TPO Ab levels have good specificity, but low sensitivity.

In conclusion, the obtained data demonstrate that the presence of TRAb or TPO Ab is sufficient to confirm the autoimmune character of GD hyperthyroidism. For financial (cost-effective) reasons measurement of TPO Ab only may be used in practice. In patients presenting relapses and in those with early remission the dynamic patterns of changes in antithyroid antibodies and serum hTg after 6-month-long M therapy are different. At termination of thyrostatic therapy and after its discontinuation, the serum levels of hTg > 75 ng/ml and TRAb > 30 U/l are accepted as markers predicting GD recurrence.

KEY WORDS: Graves' disease, antithyroid antibodies, serum thyroglobulin, remission, relapse.

Базедовата болест е органоспецифично аутоимунно заболяване, свързано със синтеза основно на три типа специфични аутоантитела, насочени към тиреоидните антигени – аутоантитела, насочени към рецептора на ТТХ (ТРАт), аутоантитела срещу тиреоидната пероксидаза (антиТПО Ат), аутоантитела срещу тиреоглобулина (антиТг Ат) (6, 7, 13). Серумният тиреоглобулин (Тг) е маркер за метаболитната активност на щитовидната жлеза и е в тясна корелация с обема и тиреоидната хиперфункция, което обуславя информативността му при пациенти с Базедова болест (12). Въпреки безспорното им наличие в повишени стойности при Базедовата болест не е напълно уточнено клиничното значение на всяко едно от тях през различните стадии на активност на заболяването и прогностичната им роля. Противоречиви са данните също така за динамиката на специфичните тиреоидни аутоантитела и тиреоглобулина по време на тиреостатичното лечение на Базедовата болест (5, 9). Докато в европейските страни не е широко разпространено измерването на серумното ниво на Тг при пациентите с Базедова болест, в САЩ той е един от маркерите за последващ рецидив на заболяването (8).

Цел на настоящото проучване е да се определи клиничното значение на наличието на специфични тиреоидни аутоантитела и на нивото на Тг в серума и динамиката им през различните стадии на активност за диагнозата и прогнозата за изхода от медикаментозното лечение при пациенти с Базедова болест от района на град Стара Загора.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

При 51 пациенти с Базедова болест – 41 жени и 10 мъже, на възраст 13–73 години (средна възраст $40,63 \pm 10,21$ години), бяха определени ТРАт, антиТПО и антиТг Ат в серума. При 39 пациенти, негативни за антиТг Ат, бе измерено серумното ниво на Тг. Диагнозата Базедова болест се постави на основата на повишените серумни нива на тиреоидните хормони (FT_3 , FT_4), при супресия на ТТХ ($TTX < 0,35 \mu UI/ml$), повишени нива на ТРАт и дифузна хипоехогенна структура на щитовидната жлеза. Лечението се провеждаше с метимазол (без добавяне на L-

thyroxine) в начална дневна дозировка 30–40 mg дневно, която се понижаваше според нивата на тиреоидните хормони. Тиреостатичното лечение е прекратявано след двукратно нормални стойности на нивото на ТТХ, през 3-месечен интервал, но не по-рано от 12-ия месец от началото на лечението или независимо от стойността му 18–24 месеца от започването му. Пациентите бяха разделени ретроспективно на 2 групи: група А – 25 пациенти, които остават в ремисия след тиреостатичната терапия, и група В – 26 пациенти, които рецидивират до 15-ия месец след спирането ѝ. Болните бяха изследвани преди началото на тиреостатичната терапия (IA и IB), по време – на 6-ия месец от провеждането ѝ (IIA и IIB), и 2 месеца след прекратяването ѝ (IIIA и IIIB).

Тридесет здрави доброволци без анамнеза за тиреоидни заболявания, подбрани по пол и възраст, близки до тези на изследваните пациенти, служеха за контроли.

Серумните нива на свободния T_4 (FT_4), свободния T_3 (FT_3), сензитивния ТТХ бяха измервани с твърдофазов сандвичев имунохемилюминисцентен метод, с готови набори на фирма Chiron Diagnostics Co, USA, на апарат ACS:180. Нормални стойности: $FT_4 = 11,5-23,2 \text{ pmol/l}$; интракоефициент на вариация $CV < 5,5\%$ и общ $CV < 6,61\%$; $FT_3 = 3,5-6,5 \text{ pmol/l}$; интракоефициент на вариация $CV < 3,8\%$ и общ $CV < 6,2\%$; $cTTX = 0,35-5,5 \mu UI/ml$; интракоефициент на вариация $CV < 10,7\%$ и общ $CV < 15,8\%$.

Тиреоглобулин в серума (сТг) беше изследван с твърдофазов, сандвичев метод, имунохемилюминисцентно, с готови набори LIA-mat Thyroglobulin на фирма Byk Sangtec Diagnostica GmbH & Co, KG, Germany. Интра- и интеркоефициент на вариация (CV) – 4,2–6% и 5–9,1% съответно. Поради възможността тиреоидните аутоантитела да интерферират с измерването на тиреоглобулина беше извършван специфичен тест за потвърждение.

На контролната група средните стойности ($mean \pm SD$) са $12,57 \pm 2,30 \text{ ng/ml}$; медиана – $11,4 \text{ ng/ml}$. За нормални стойности приехме до 20 ng/ml . За патологично повишени приехме стойности над 75 ng/ml (поради наличие на стойности до 75 ng/ml и при други тиреоидни заболявания – субакутен тиреоидит, дифузна и но-

дозна струма – непубликувани наши резултати).

Тиреотропин-рецепторни антитела в серума (ТРАт) бяха изследвани с радиолиганден метод, с готови набори TR-AB, съдържащи като радиоактивен маркер говежди ¹²⁵I-ТТХ на фирма CIS bio international, France. Методът за определяне на циркулиращите ТТХ-рецепторни автоантитела се основава на следния принцип – отчитане на инхибиращия им ефект върху свързването на ТТХ с неговите рецептори върху тиреоидните мембрани – т. нар. инхибиращи свързването на тиреотропина имуноглобулини (ТСИИ). При него се отчита конкурентното изместване на ¹²⁵I-ТТХ от наличните тиреотропин-рецепторни антитела в серума на пациента. Интра- и интеркоефициент на вариация (CV) – 3,9-5,9% и 6,3–6,8% съответно.

В нашата контролна група средните стойности (mean ± SD) са 4,74 ± 2,26 U/ml; медиана – 5,18 U/ml. За нормални стойности приемме до 11 U/ml.

Антитиреопероксидазни антитела (антиТПО) в серума бяха изследвани с имуноензимна техника (ELISA), с готови набори, съдържащи

жащи плаки, натоварени с пречистена тиреоидна пероксидаза, на фирма The Binding Site LTD, England. Интра- и интеркоефициент на вариация (CV) – 5,1–7,5% и 3,4–6,8% съответно.

В нашата контролна група средните стойности (mean ± SD) са 90 ± 30,62 U/ml; медиана – 83,5 U/ml. За нормални стойности приемме до 182 U/ml.

Антитиреоглобулинови антитела (антиТг) в серума бяха изследвани с имуноензимна техника (ELISA), с готови набори, съдържащи плаки, натоварени с пречистен Тг, на фирма The Binding Site LTD, England. Интра- и интеркоефициент на вариация (CV) – 3,9-5,1% и 3,1-5,4% съответно.

В нашата контролна група средните стойности (mean ± SD) са 62,6 ± 44,45 IU/ml; медиана – 72,5 IU/ml. За нормални стойности приемме до 196 IU/ml.

Китовете бяха използвани, като са спазени стриктно методичните указания на производителя. Всички проби на пациентите, здравите контроли, позитивната и негативната контрола и калибраторите бяха пускани като дубликати.

Таблица 1. Промени в серумните нива на специфичните тиреоидни автоантитела и тиреоглобулина при болни с Базедова болест, изследвани преди тиреостатичната терапия (I), по време – 6-и месец (II), и 2 месеца след прекратяването ѝ (III). Стойностите са изразени като медиана (минимална-максимална стойност).

Table 1. Changes in serum levels of antithyroid autoantibodies and thyroglobulin in patients with Graves' disease before treatment (I), six months after treatment started (II) and two months after treatment stopped (III). All results are expressed as median (minimum-maximum).

Параметри Parameters	Пациенти с ремисия Група А Patients in remission Group A	Пациенти с рецидив Група В Patients with relapse Group B	р
ТПО Ат/ТРО-Ab (U/ml)	n = 25	n = 26	
I	229 (164-576)	315 (99-2682)	0,16
II	204 (113-445)	188 (102-651)	0,78
III	151 (32-1511)	314 (129-32 356)	< 0,001*
Тг Ат/Tg-Ab (IU/ml)	n = 25	n = 26	
I	111 (57-346)	206 (15-2700)	0,17
II	78 (15-174)	81 (32-350)	0,82
III	51 (15-1783)	176,5 (15-8170)	0,035*
ТРАт/TrAb (U/l)	n = 25	n = 26	
I	69 (2,5-199,4)	57 (1,6-152,2)	0,45
II	4,5 (0,5-54,1)	2,9 (0,5-57)	0,84
III	2,4 (0,5-25)	17,3 (1-165)	< 0,001*
Тг/hTg (ng/ml)	n = 19	n = 20	
I	59,1 (15-273)	60,8 (15-129,3)	0,79
II	67,7 (10-161)	48,5 (12-73,2)	0,88
III	7,3 (5-47,7)	76,1 (14-99)	0,04*

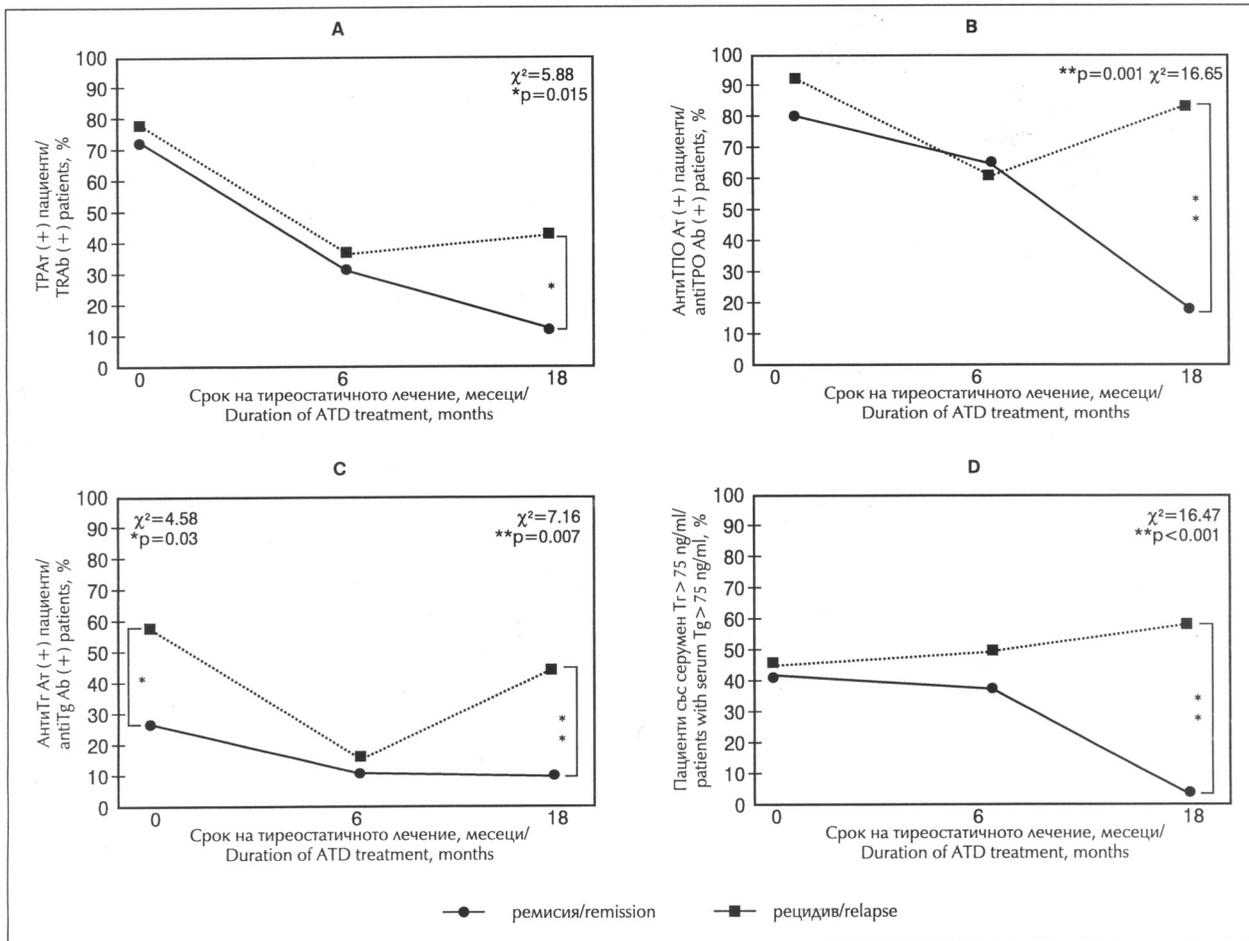
Статистически анализ. Използвана бе дескриптивна статистика, непараметрични анализи – χ^2 и Mann-Whitney U-тестът. Статистическа достоверност е приемана при $p < 0,05$. Прогностичната стойност на изследваните параметри е определена с формулите за чувствителност, специфичност, предсказваща стойност на положителните и отрицателните резултати.

РЕЗУЛТАТИ

На таблица 1 са представени стойностите на тиреоидните автоантитела и на Тг при изследваните болни с Базедова болест през различните стадии на активност на заболяването. Не се установи статистически значима разлика меж-

ду серумните нива на изследваните параметри между групи IA и IB. По време на тиреостатичната терапия се понижава серумното ниво на тиреоидните автоантитела и Тг без статистическа разлика между групи IIA и IIB. Пациентите от група IIIB показват статистически значимо по-високи серумни нива на изследваните параметри спрямо група IIIA.

На фиг. 1 е изобразен относителният дял на позитивните за ТРАт (1А), за антиТПО Ат (1В), за антиТг Ат (1С), със серумно ниво на Тг > 75 ng/ml (1D) при групите пациенти с ремисия и с рецидив на Базедовата болест. В активната фаза на заболяването 76,5% от изследваните пациенти са позитивни за ТРАт, 86,3% – за антиТПО Ат, 43,1% – за антиТг Ат, и 43,6% са със серумни



Фиг. 1. Относителен дял на позитивните за ТРАт (1А), за антиТПО Ат (1В), за антиТг Ат (1С), със серумно ниво на Тг > 75 ng/ml (1D) по време на тиреостатичното лечение с метимазол при групите пациенти с ремисия и с рецидив на Базедовата болест.

Fig. 1. Percentage of TRAb-positive (1A), TPO Ab-positive (1B), Tg Ab-positive (1C) and with serum hTg > 75 ng/ml (1D) Graves' disease patients, during the methimazole treatment, in groups with early remission and with relapse of hyperthyroidism.

нива на Тг > 75 ng/ml (87,2% са с по-високи стойности на серумния Тг спрямо здравите контроли). Статистически значимо по-висок е процентът на антиТг-позитивните пациенти в група ІВ. По време на лечението с метимазол се понижава дялът на позитивните пациенти за тиреоидните автоантитела и Тг, без статистическа разлика между групи ІА и ІВ. Пациентите от група ІІВ показват статистически значимо по-висок относителен дял на пациентите, позитивни за изследваните параметри спрямо група ІІА.

Анализирахме прогностичната стойност на наличието на силно повишени серумни нива на тиреоидните автоантитела и Тг при пациентите с Базедова болест след спиране на тиреостатичното лечение (ТПО Ат > 600 U/ml; ТРАт > 30 U/l; Тг Ат > 600 IU/ml; Тг > 75 ng/ml). На таблица 2 са представени чувствителността, специфичността, положителната и отрицателната предсказваща стойност на изследваните параметри 2 месеца след спиране на тиреостатичната терапия.

Установихме следните корелационни зависимости – наличие на статистически значима силна връзка между серумните нива на антиТПО

с антиТг Ат ($r = 0,91$, $p < 0,05$). Серумните нива на ТРАт корелират със серумното ниво на Тг, като в активната фаза на заболяването (група І) корелационната зависимост е $r = 0,52$ ($p < 0,05$), а при спиране на лечението (група ІІІ) $r = 0,6$ ($p < 0,05$). В активната фаза на заболяването установихме корелация на серумните нива на Тг с тиреоидния обем ($r = 0,4$, $p < 0,05$), след спирането му в група ІІІ корелационната връзка е най-силна ($r = 0,88$, $p < 0,05$).

ОБСЪЖДАНЕ

В активната фаза на заболяването 76,5% от изследваните пациенти са позитивни за ТРАт и 86,3% – за антиТПО Ат, без статистически значима разлика както между нивото на повишените антитела, така и между дела на пациентите, които рецидивират след прекратяване на тиреостатичния курс, и тези, които остават в еутиреоидно състояние до 12-ия месец от спирането на лечението. Следователно, по тези параметри в активната фаза на заболяването не може да се направи прогноза за изхода на лечението с метимазол.

Таблица 2. Рецидив на хипертиреозидизъм при пациенти с Базедова болест след терапия с метимазол. Параметрите са изследвани 2 месеца след прекратяване на лечението.

Table 2. Relapse of hyperthyroidism in patients with Graves' disease after methimazole therapy. Parameters are evaluated two months after discontinuation of treatment.

Параметри Parameters	Рецидивирали пациенти Relapsed patients		p	Чувствителност Sensitivity	Специфичност Specificity	Позитивна предсказваща стойност Positive predictive value	Негативна предсказваща стойност Negative predictive value
	n	%					
ТПО Ат/ ТРО Ab (U/ml)							
> 600	9/10	90	$\chi^2 = 7,58$ 0,0059	34,6	96	90	58,5
≤ 600	17/41	41,5					
ТРАт/ТРАb (U/l)							
> 30	11/11	100	$\chi^2 = 13,5$ 0,0002	42,3	100	100	62,5
≤ 30	15/40	37,5					
Тг Ат/ ТгAb (IU/ml)							
> 600	8/10	80	$\chi^2 = 4,19$ 0,04	30,8	92	80	56,1
≤ 600	18/41	38,9					
Тг/hTg (ng/ml) n = 39							
> 75	12/12	100	$\chi^2 = 22,4$ 0,0000	60	100	100	70,4
≤ 75	8/27	29,6					

Нашите резултати, както и установената от Paschke et al. по-висока корелация на микрозомалните Ат спрямо ТРАт със степента на интратиреоидна лимфоцитна инфилтрация, показват, че за доказване на автоимунния характер на хипертиреоидизма може да се използва наличието на антиТПО Ат или ТРАт (10). Поради тези факти в ежедневната практика при диагностицирането на Базедовата болест може да се измерва само нивото на антиТПО Ат.

В хода на тиреостатичното лечение се понижава нивото на специфичните тиреоидни автоантитела и Тг, както и на дела на позитивните пациенти и в двете групи изследвани болни. Този факт според нас подкрепя становището за имunosупресивното действие на по-високите дози метимазол (11).

Интересна е динамиката на тиреоидните автоантитела и Тг след 6-ия месец от медикаментозното лечение. В групата пациенти, задържащи еутиреоидно състояние след тиреостатичния курс, продължава да спада делът на позитивните пациенти и нивото на антителата и Тг. В групата, която рецидивира въпреки поддържането на еутиреоидно състояние с тиреостатичната дозировка, делът на позитивните пациенти и нивото на тиреоидните Ат и Тг нараства отново. В края на медикаментозния курс и след прекратяването му статистически е значима разликата в тези показатели между пациентите с ремисия и рецидив на Базедовата болест. Този факт

подкрепя тезата за значението на високото ниво на тиреоидните Ат и Тг като маркери за имунологична активност на заболяването (1-4). Нивото им в края на тиреостатичния курс и след прекратяването му може да се използва за прогнозиране на изхода от лечението.

Нашите резултати показват значението на динамиката на тиреоидните Ат и Тг в хода на тиреостатичното лечение. Близки до тези данни са тези на Michelangeli et al. за информативността на промените на нивата на ТРАт по време на лечението с метимазол (9). Изследваните специфични тиреоидни Ат и Тг показват успоредна динамика в хода на тиреостатичната терапия, което доказва наличието на имунологична връзка между тях.

В заключение, данните от настоящото проучване показват, че за доказване на автоимунния характер на Базедовата болест най-голямо значение имат антиТПО Ат и ТРАт. По финансови съображения може да се използва само измерването на антиТПО Ат.

Динамиката на специфичните тиреоидни автоантитела и Тг след 6-ия месец от медикаментозното лечение е различна при пациентите с рецидив и тези с ранна ремисия на заболяването.

Серумните нива на Тг > 75 ng/ml и на ТРАт > 30 U/l в края на тиреостатичната терапия и след спирането ѝ са маркери за последващ рецидив на Базедовата болест.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Геренова, Ж., К. Халачева, И. Манолова. Определене и клинично значение на автоантитела при Базедова болест. *Годишен сборник ИМАБ*, 3, 1997, 1, 39-41.
2. Лозанов, Б., Г. Кирилов, Р. Иванова, С. Хубавешки. Влияние на тиреостатичното лечение върху циркулиращите тиреотропинрецепторни антитела при Базедова болест. *Вътрешни болести*, 29, 1990, 3, 79-84.
3. Лозанов, Б. Върху ролята на патогенетичните фактори в клиничната изява на Базедовата болест и ендокринната офталмопатия. Докторска дисертация, МА, София, 1992, 148-168.
4. Aizawa, T., M. Ishihara, Y. Koizumi, K. Hashizume, N. Takasu, T. Yamada, I. Kobayashi, T. Watanabe, Z. Shimizu. Serum thyroglobulin concentration as an indicator for assessing thyroid stimulation in patients with Graves' disease during antithyroid drug therapy. *The Amer J Med*, 1990, 89, 175-180.
5. Hasse-Lazar, K., B. Jarzab, A. Podwinski, J. Waler, K. Sprzaczkowska, G. Bula, J. Skrzypek. TSH-receptor antibodies in thyroid diseases. *Pol Arch Med Wewn*, 97, 1997, Mar, 3, 239-251.
6. Kraem, Z. The measurement of antithyroid autoantibodies in the diagnosis and management of thyroid autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*, 16, 1998, 219-225.
7. McKenzie, J. M., M. Zakarija. Antibodies in autoimmune thyroid disease. In: Werner and Ingbar's „The Thyroid: a fundamental and clinical text“, 7th ed. (Eds. L. Braverman and R. Utiger). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, 416-432.
8. Mechanick, J. I., T. F. Davis. Medical management of hyperthyroidism: theoretical and practical aspects. In: Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy (Eds. S. A. Falk). Raven Press, New York, 1990, 197-232.
9. Michelangeli, V., C. Poon, J. Taft, H. Newnham, D. Topliss, P. Colman. The prognostic value of thyrotropinreceptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid*, 8, 1998, 2, 119-124.
10. Paschke, R., M. Vogg, S. Swillens, K. H. Usadei. Correlation of microsomal antibodies with the intensity of the intrathyroidal autoimmune process in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 1993, 4, 939-943.
11. Volpe, R. Evidence that immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling: a review. *Thyroid*, 4, 1994, 2, 217-223.
12. Volpe, R. Rational use of thyroid function tests. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 34, 1997, 5, 405-438.
13. Weetman, A. P., A. M. McGregor. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocrine Reviews*, 15, 1994, 6, 788-830.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Ж. Геренова
Първа вътрешна клиника
Медицински факултет
Тракийски университет
Стара Загора

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

J. Gerenova, M.D.
Department of Internal Medicine
Medical Faculty
Thracian University
Stara Zagora, Bulgaria

Хипертиреотропинемия без хипотиреоидизъм: още една фамилия с рецепторна нечувствителност към тиреотропния хормон?

Е. Караханян, Хр. Димитров, Л. Тинчева, Б. Анави*, Д. Стайков*

Висш медицински институт – Пловдив

Катедра по педиатрия

*Катедра по обща и клинична патология

Hyperthyrotropinemia without Hypothyroidism – Report on a Family Presenting Receptor Insensitivity to Thyrotropin?

E. Karakhanian, H. Dimitrov, L. Tincheva, B. Anavi*, D. Staykov*

Higher Medical Institute – Plovdiv

Department of Pediatrics

*Department of General and Clinical Pathology

Резюме

Неонаталният скрининг за вроден хипотиреоидизъм позволи да бъдат открити необичайни форми на отклонения в нивото на тиреоидните (T_3 и T_4) и на тиреотропния (TSH) хормони. Хипертиреотропинемията при нормални концентрации на T_3 и T_4 рядко е установявана при новородени. Най-често тя се приема за проява на субклиничен хипотиреоидизъм, дължащ се на лекостепенни ензимни дефекти или на ектопия на щитовидната жлеза. В последните 5 години се появиха съобщения за съществуване на

Abstract

Mass screening examination of neonates for congenital hypothyroidism contributes greatly to detect uncommon patterns of deviation in the level of thyroid (T_3 and T_4) and thyrotropic (TSH) hormones. Hyperthyrotropinemia at normal T_3 and T_4 concentrations is not infrequently found in neonates, usually interpreted as an expression of subclinical hypothyroidism attributable to slight degree enzymatic defects, or thyroid gland ectopia. In the last five years, reports have been published on resistance to TSH, becoming manifest with euthy-

резистентност към TSH, която се извява с еутиреоидна хипертиреотропинемия.

Представяме първото наблюдение в нашата страна на еутиреоидна хипертиреотропинемия, установена при 7 члена от две поколения на една фамилия. При едно от децата са намерени очни аномалии, а при четирима от пациентите е налице идиопатична артериална калциноза. Повод за откриването им са резултатите от неонаталния скрининг за хипотиреоидизъм при деца с високи нива на TSH, при нормални FT₃ и FT₄. Хипертиреотропинемията персистира и в по-късна възраст: същите промени се установяват и при двама от предшестващото поколение.

Допуска се възможността да се касае за TSH резистентност, дължаща се на рецепторна нечувствителност. Тя може да бъде свързана с мутация на гена, който регулира рецепторите на TSH и обуславя хипертиреотропинемия при нормална топика и функция на щитовидната жлеза.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: фамилна хипертиреотропинемия, тиреоидни хормони, резистентност към TSH.

Неонаталният скрининг за вроден хипотиреоидизъм позволи откриването на необичайни форми на отклонения в нивото на тиреоидните и на тиреотропния хормон. Хипертиреотропинемия при нормални концентрации на тиреоидните хормони се установявана нерядко при новородени и най-често се приема за проява на субклиничен хипотиреоидизъм, дължащ се на лекостепенни ензимни дефекти или на ектопия на щитовидната жлеза. В последните 5 години се появиха съобщения за съществуване на резистентност към тиреотропния хормон, която се извява с еутиреоидна хипертиреотропинемия.

Представяме фамилия от ромски произход с хипертиреотропинемия без хипотиреоидизъм, установена при 7 нейни члена от две поколения (5 деца и 2 възрастни). Не е намерена кръвнородствена връзка между родителите.

Случай 1 (Ана): Дете на 2 години и 9

roid hyperthyrotropinemia.

This is a report on the first observation of euthyroid hyperthyrotropinemia in this country, documented in seven members from two generations in a single family. In one of the children there are ocular anomalies, and in four – idiopathic arterial calcinosis. The results of neonatal screening for hypothyroidism among children with elevated TSH levels at normal FT₃ and FT₄ prompted the detection of anomalies. It is of interest to note that hyperthyrotropinemia persists in rather advanced age: analogical changes are likewise discovered in two members of the preceding generation.

The assumption is warranted that it is a matter of TSH resistance due to receptor insensitivity. The latter may be related to mutation of the gene responsible for regulation of TSH receptors, and conditions hyperthyrotropinemia development in case of normal location and function of the thyroid gland.

KEY WORDS: familial hyperthyrotropinemia, thyroid hormones, resistance to TSH.

месеца, родено от трета бременност с неизвестен термин, с тегло 2200 g и ръст 46 cm. Фамилна анамнеза: братче, починало на възраст 4 месеца и 11 дни, с данни за фиброеластоза, сърдечна недостатъчност, пневмония. Неонаталният скрининг посочва високи серумни нива на TSH (76 mIU/l). Предписана е заместителна хормонална терапия, която не е била приложена от родителите. Постъпва в клиниката по повод на остро респираторно заболяване в много тежко състояние, с данни за дихателна и тежка сърдечно-съдова недостатъчност и артериална хипертензия до 150 mm Hg за систоличното и 100 mm Hg на диастоличното налягане. Ехографското изследване на бъбреците установява медуларна калциноза. Калцификати са намерени и в слезката. Находката е потвърдена и при компютър-томографското изследване. Калций – 2,38 mmol/l, фосфор – 1,43 mmol/l, общ белтък – 67 g/l, ал-

бумин – 47 g/l, нормални стойности. Показателите на физическото развитие са под нормите за възрастта: ръст – 78 cm, SDS – 2,5 тегло – 7500 g. SDS – 4 (родителите са с нисък ръст). Костната възраст отговаря на 1 година и 3 месеца. Няма други клинични данни за хипотиреоидизъм. Серумните концентрации на тиреоидните хормони са нормални: T_4 – 121 pmol/l (норма 58-154 pmol/l); T_3 – 1,34 pmol/l (норма 1,2-3,0 pmol/l), но на тиреотропния хормон са високи – TSH е 22 mIU/l (норма 0,3-3,0 mIU/l). Холестеролът е нормален (5,3 mmol/l). Ехографията и скитиграфията на щитовидна жлеза с Tc-99m посочват щитовидна жлеза с нормална топка и големина.

Прие се, че се касае за субклиничен хипотиреоидизъм, нефрокалциноза, артериална хипертензия, дилатативна кардиомиопатия и ендокардиална фиброеластоза, водещи до сърдечна недостатъчност. Въпреки интензивното лечение детето завърши летално.

При обдукцията (А 56/1999 г.) е диагностицирана генерализирана едроогнищна калциноза по вътрешната еластична мембрана на артериите от мускулен тип, съчетана със субинтимална пролиферация. На места се намират разкъсвания на ендотела. Засегнати са коронарните съдове, тиреоидните, бъбречните, белодробните артерии и артериални съдове в слезката, надбъбреците, щитовидна жлеза и лимфен възел. Наред с това – ендомиокардна фиброеластоза с масивни слединфарктни цикатрикси в миокарда на лявата камера и огнищни некрози с малка давност. Калцификати се намират и в кардиомиоцити в периферията на цикатриксите. Изследваната паращитовидна жлеза е с нормален строеж.

Случай 2 (Исус): Една година по-късно в клиниката постъпи по-малкото братче на починалото дете, на 9-месечна възраст. Родено е от четвърта нормално протекла бременност с телесна маса 2600 g и ръст 49 cm. При неонаталния скрининг е открито високо серумно ниво на TSH. Не е лекувано. Развивало се добре, но с чести респираторни заболявания. При приемането: дихателна и сърдечно-съдова недостатъчност с данни за миокардиопатия, потвърдена чрез ехокардиография. Лявата коронарна артерия е уплътнена, с хиперехогеност и неравност по хода ѝ. Просветът ѝ се стеснява бързо. Ехо-

рафски бъбреците са с уголемени размери (особено левия), със силно изразена нефрокалциноза. Артериално налягане: 100–115/60–70 mm Hg. Детето е с хипотрофия – телесна маса 5500 g и ръст 65 cm. Костната възраст отговаря на календарната. Серумното ниво на FT_4 е нормално – 13,60 pmol/l (норма 9,14–23,80 pmol/l), а на TSH – силно повишено над 100 mIU/l (при норма 0,490–4,670 mIU/l). При проведения TRH тест е установен нормален отговор на TSH: базалното ниво на TSH е 20,78 mIU/l, на 30-ата минута след стимулация с TRH стойностите са 88,45 mIU/l, а на 60-ата минута – 28,72 mIU/l. Холестерол в норма – 5,2 mmol/l. Нормални нива на протеините и на белтъчните фракции в серума, както и на Ca и P в серума и в урината. Ехографски щитовидната жлеза е с нормална топка и размери за възрастта, с увеличена ехогенност и уплътнени съдове (вероятни калцификати). При се, че се касае за артериална калциноза, водеща до хипоксия и на щитовидната жлеза, с евентуално наличие на субклиничен хипотиреоидизъм.

Идентичността на отклоненията при двете деца от семейството наложи допълнително изследване на цялата фамилия и близките родственици.

Случай 3 (Мария): По-голямата сестра на двете деца, на възраст 4 години 8 месеца, с висока стойност на TSH, установена при неонаталния скрининг, с изоставане във физическото и костното развитие (телесна маса 13 400 g и ръст 90 cm, костната възраст отговаря на 2 години и 6 месеца). Лекостепенна умствена ретардация – $IQ \approx 50$. Начална артериална хипертензия: 110–120/70–75 mm Hg. Детето има конвергиращ страбизъм с дегенерация на макулата на двете очи. Щитовидна жлеза в норма. FT_4 – 14,36 pmol/l (норма 9,14–23,80 pmol/l), високо TSH – 13,618 mIU/l (норма 0,490–4,670 mIU/l).

Случай 4 (Ангелина): При изследването на родителите се доказаха отклонения при майката (25-годишна жена с нисък ръст – 144 cm, и телесна маса – 38 kg, с лекостепенно умствено изоставане – $IQ \approx 50$). Ехографски: единични калцификати в левия бъбрек. Щитовидна жлеза – без органични отклонения. FT_4 – 14,87 pmol/l, FT_3 – 3,25 pmol/l (в норма), а TSH – 6,670 mIU/l, е повишен.

Бащата е с нисък ръст, слаб, но здрав (с

нормални тиреоидни и тиреотропен хормони, без данни за артериална калциноза).

Въз основа на получените резултати бе направен извод за предаване на отклоненията чрез майката, поради което се извърши и генеалогичен анализ на нейния род. Майката има една сестра и пет братя (общо седем деца на видимо здрави родители).

При най-големия брат на майката, **Огнян (вуйчо, случай 5)**, на 35 години, бе установена нефрокалциноза и високо ниво на TSH – 9,566 mIU/l, при нормални FT₄ и FT₃. Две от неговите пет деца, момчета на 6 години (**Златан**) и на 3 години (**Боян**) (**първи братовчеди, случаи 6 и 7**), са установени високи нива на TSH от неонаталния скрининг. Шестгодишното момче е с доказана епилепсия и тежка умствена изостаналост – IQ ≈ 28, холестерол – 3,4 mmol/l, йонизиран Са – 1,28 mmol/l, нормална калциурия, общ белтък и албумин. Не са намерени калцификати. Тиреоидни хормони: FT₄ – 13,11 pmol/l, в норма, при висок TSH – 40,736 mIU/l. По-малкото братче е клинично здраво, с нормални биохимични показатели, но с високо ниво на TSH – над 100 mIU/l, и нормален FT₄ – 11,02 pmol/l.

Серумните концентрации на тиреотропния и на тиреоидните хормони са изследвани при хоспитализацията им. Останалите членове на фамилията са без оплаквания, клинично здрави.

ОБСЪЖДАНЕ

В представената фамилия са засегнати майката и трите ѝ деца, при които са установени високи нива на тиреотропен хормон без данни за хипотиреоидизъм. Освен това при две от децата, при майката и вуйчото е налице и артериална калциноза. Две от неговите деца също имат хипертиреотропинемия без хипотиреоидизъм.

Тиреотропният хормон (TSH) е хормонът, който контролира растежа на щитовидната жлеза, метаболизма и функцията ѝ за синтез и секреция на тиреоидни хормони. Тези ефекти се извършват посредством свързване с TSH рецептори (TSHR), локализирани върху плазмената мембрана на тиреоидните фоликуларни клетки. Рецепторът на тиреотропния хормон (TSH) заедно с рецепторите на лутеотропния (LH) и фо-

ликулостимулиращия хормон (FSH) принадлежат към специфичната фамилия на G-протеин-свързани рецептори. Нарушенията в свързването на хормона вероятно са резултат от структурни промени в рецепторите, които активират G-протеините. Тъй като TSHR е отговорен за първото стъпало от въздействието на TSH, то мутациите в TSHR гена могат да причинят дисфункции в тиреоцита. Дефектите в този ген могат да засегнат транскрипцията, трансляцията или протеинната структура на клетката, което води до нарушения в синтеза, мембранната локализация, свързването или отговора към хормона. Изолирането на човешкия TSHR даде възможност да се разкрият отклоненията в тези процеси на молекулярно ниво (4).

Неотдавна бе описан синдром на резистентност към тиреотропния хормон (TSHR): намалена чувствителност към TSH с еутиреоидна хипертиреотропинемия, при нормална топика, размери и структура на щитовидната жлеза. Липсата на прояви на хипотиреоидизъм при този синдром се дължи на мутации в TSHR ген, с редуциране на неговата функция. Това отклонение обикновено се открива още в първите дни след раждането, при скрининга за вроден хипотиреоидизъм. От 1995 г. досега са описани 11 фамилии с резистентност към TSH, дължаща се на рецепторна нечувствителност. Първите съобщения на Sunthorntherparaku et al. през 1995 г. (5) и на Roux et al. през 1996 г. (2) са върху 13 пациенти от осем фамилии, при които е доказана мутация в екзон 6 на TSH рецепторния ген (TSHR). Установено е автозомно-рецесивен тип унаследяване на дефекта. През 1997 г. Xie et al. (6) описват резистентност към тиреотропния хормон (RTSH) при три фамилии, от които при две е налице доминантен тип унаследяване. При тях не са намерени отклонения в TSHR ген. При това циркулиращият TSH е с нормална биоактивност. Авторите приемат, че резистентността към тиреотропния хормон може да бъде проява на няколко различни генетични дефекта.

Нормалната по размери, структура и местоположение щитовидна жлеза и нормалните нива на тиреоидните хормони при всички наблюдавани от нас пациенти с висока серумна концентрация на TSH насочват към резистентност към тиреотропния хормон. Най-вероятно тя се

дължи на рецепторна нечувствителност, свързана с мутация на гена, който регулира рецепторите за TSH. Потвърждението на тази хипотеза налага допълнителни изследвания на генно и молекулярно ниво. Не би могло да се изключи и редукция в експресията на рецептора за TSH или да се касае за биологично неактивен TSH.

Мутацията на TSHR може да засегне рецепторите на другите хормони от същата подфамилия (LH и FSH), което се изявява с промени във фенотипа като псевдохермафродитизъм у момче, а при по-леки форми – микропенис (1). При тази генна мутация се допуска съществуването и на генни мутации, свързани с други G-протеин рецептори, като тази на рецепторите на калциевата чувствителност, на рецепторите на паратиреоидния хормон и на вазопресиновия рецептор. Yokoro et al. (7) съобщават за асоциация на хипертиреотропинемия с псевдохипопаратиреоидизъм тип 1. Във връзка с тази възможност бе изследван калциево-фосфорният обмен при всич-

ки и неколккратно при единия от нашите пациенти с хипертиреотропинемия и гърчове, приети за епилептични. Отклонения в серумните нива на калция и фосфора не са намерени.

Описани са случаи на неонатално установена хипертропинемия, съчетана с други вродени малформации (3). Такава комбинация се установи при нашия трети случай (Мария). Съчетанието на хипертиреотропинемията с артериална калциноза при няколко от нашите случаи поставя въпроса за общност в механизмите на тяхното възникване.

В заключение, логично е да се приеме, че в описаната фамилия съществува автозомно-доминантен генетичен дефект. Най-вероятно се касае за мутации в TSH-рецепторния ген, които се проявяват с рецепторна резистентност към тиреотропния хормон. За доказване на тази хипотеза са необходими допълнителни генетични изследвания.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Biebermann, H., T. Schonenberg, M. Krude, G. Schultz, Th. Gudermann, A. Gruters. Mutation of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 10, 347-380.
2. De Roux, N., M. Misrahi, R. Brauner et al. Four families with loss of function of the thyreotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81, 12, 4229-4235.
3. Dakley, G. A., T. Muir, M. Ray, R. W. Girdwood, R. Kennedy, M. D. Donaldson. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. *J Pediatr*, 1999, 134, 2, 252-253.
4. Levin, M. A. Resistance to TSH in patients with normal TSH receptors. Where do we turn where „Sutton's Law" Proves False? *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 12, 3930-3932.
5. Sunthorntheprarakui, T., M. E. Gottschaik, Y. Hayashi, S. Refetoft. Resistance to TSH caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl Med*, 1995, 332, 155-160.
6. Xie, J., S. Pannain, J. Pohlenz et al. Resistance to

thyrotropin (TSH) in three families is not associated with mutations in the TSH receptor or TSH. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 12, 3933-3940.

7. Jokoro, S., M. Matsuo, T. Ohtsuka, T. Ohzeki. Hypertyrotropinemia in a neonate with normal thyroid hormone levels; the earliest diagnostic clue for pseudohypoparathyroidism. *Biol neonate*, 1990, 59, 2, 69-72.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р Ексапет Караханян, д.м.н.
ул. „Скопие" 66, ап. 3, Пловдив 4000
e-mail: jambo@mbox.digsys.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Exapet Karakhanian, DMSc
66, Skopie str., app. 3
4000 Plovdiv, Bulgaria
e-mail: jambo@mbox.digsys.bg

Автоимунен полиендокринен синдром тип III – А при пациенти с тиреоидни аутоимунни заболявания

Г. Грозева, Б. Лозанов, И. Атанасова

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

Autoimmune Polyglandular Syndrome Type III – A in Patients with Thyroid Autoimmune Diseases

G. Grozeva, B. Lozanov, I. Atanassova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University – Sofia

Резюме

Автоимунният полиендокринен синдром тип III – А (АПС III – А) представлява съчетание на аутоимунна тиреоидна болест (АТБ) и захарен диабет тип 1. Целта на настоящото проучване беше да се проучат клиничните характеристики и особеностите на протичане на АТБ и захарния диабет като компоненти на АПС III – А. Изследвани бяха 24 болни с АТБ и захарен диабет тип 1 (21 жени и 3 мъже, средна възраст $41,2 \pm 7$ години), като 8 имаха Базедова болест и 16 – тиреоидит на Хашимото. Ние установихме, че при пациенти с АПС III – А по-често се засяга женският пол, като съотношението жени:мъже е 7:1. Пиковата честота на изява на заболяванията, участващи в синдрома, е между 30 и 40 години. Аутоимунният хипертиреозидизъм предшества захарния диабет в болшинството от случаите (90%), докато еутиреоидните и

Abstract

Autoimmune polyendocrine syndrome type III-A (APS III-A) represents a constellation of autoimmune thyroid disease (ATD) and diabetes mellitus type 1. The aim of the study is to gain better insight into the characteristic features and clinical course of ATD and diabetes mellitus as components of APS III-A. Twenty-four patients presenting ATD + diabetes mellitus type 1 (21 women and 3 men at mean age $41,2 \pm 7$ years) – 8 with Graves' disease and 16 with Hashimoto's thyroiditis – are covered by the study. There is a markedly expressed predominance of the female gender among APS III-A patients (7-to-1 female-to-male ratio). The peak incidence in terms of manifestation of the conditions making part of the syndrome is recorded in the age group 30 to 40 years. In most instances (90%) autoimmune hyperthyroidism precedes diabetes mellitus, whereas euthyroid and hypothyroid forms

хипотиреоидните форми на тиреоидита на Хашимото обикновено последват диабета. Първото клинично манифестирано заболяване в АПС III – А има по-тежко протичане от второто, което се извява в по-късна възраст. Автоимунните ендокринни заболявания обикновено се предшества от неендокринни – витилиго и/или алопеция, които могат да се считат като клиничен маркер за развитие на АПС в бъдеще. Нашите данни показваха, че АТБ и захарният диабет тип 1 като компоненти на АПС III – А имат редица клинични особености и специфика на изява, различни от тези на диабета и АТБ, протичащи самостоятелно.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: автоимунен полиендокринен синдром, автоимунни тиреоидни заболявания, захарен диабет.

Автоимунните полиендокринни синдроми (АПС), първоначално описани от Neufeld, Maclaren и Blizzard, включват три основни клинични констелации в зависимост от асоциираните заболявания (3, 12).

АПС III – А, който представлява съчетание на автоимунна тиреоидна болест (АТБ) и захарен диабет тип 1, е относително по-чест в клиничната практика в сравнение с останалите форми. Редица доказателства, базирани на хистологични, имуногенетични и фамилни проучвания, показват, че АТБ и захарният диабет тип 1 имат сходни патогенетични механизми, които са взаимно свързани (6). Когато тези заболявания протичат едновременно в един и същи индивид, те имат определени характеристики и специфичност на изява, различни от тези при самостоятелното им протичане.

Целта на настоящата работа бе да се проучат клиничните характеристики и особеностите на протичане на АТБ и на захарния диабет като компоненти на АПС III – А.

of Hashimoto's thyroiditis usually succeed diabetes. The earliest clinically expressed condition in APS III-A runs a much severer course compared to the ensuing diseases which become manifest at an older age. Autoimmune endocrinopathies are usually preceded by non-endocrine diseases – vitiligo and/or alopecia – which may be considered as a clinical marker of impending APS development. As shown by the obtained results, ATD and diabetes mellitus type 1, as components of APS III-A, exhibit a number of clinical features and specificity of expression at variance from the ones in diabetes and ATD running an independent course.

KEY WORDS: autoimmune polyendocrine syndromes, autoimmune thyroid disease, diabetes mellitus.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани бяха 24 болни с АТБ и захарен диабет тип 1 (21 жени и 3 мъже) на средна възраст $41,2 \pm 7$ години. Осем от болните бяха с Базедова болест и 16 с тиреоидит на Хашимото (7 – Хашитоксикоза, 4 – еутиреоидна форма на тиреоидит на Хашимото, 5 – спонтанен хипотиреоидизъм). Захарният диабет бе диагностициран на средна възраст 32,8 години и имаше средна давност 8,5 години (1–17 години). Седем болни имаха и неендокринни автоимунни заболявания – витилиго, алопеция, автоимунна тромбоцитопения. За прецизиране на диагнозата бяха използвани клинични, хормонални, ехографски, имунологични и цитологични критерии. Тиреоидни микрозомални антители, тиреоглобулинови, инсулинови антители бяха изследвани по модифицирани имуноензимни методи (13, 4, 8). GAD-65 антители се определяха по ELISA с готови набори на фирмата Boehringer – Roche.

РЕЗУЛТАТИ

АТБ се изявява като първи компонент на АПС III – А в 10 болни (41,6 %) на средна възраст 31,8 години. АТБ предшества захарния диабет (ЗД) средно с 8 години. Базедовата болест се диагностицира преди захарния диабет в 62,5% от случаите (5/8) и след него в 37,5% (3/8). Тиреодитът на Хашимото се манифестира преди диабета в 31,2% (5/16) и след него в 68,7% (11/16). Хашитоксикозата се диагностицира преди захарния диабет в 57,1% (4/7), а еутиреоидните и хипотиреоидните форми на тиреодита на Хашимото – след диабета в 88,8% (8/9).

Когато АТБ предшества захарния диабет, тя протича с хипертиреоидизъм в 90% (9/10) от случаите (като 5/9 случая са с Базедова болест, а 4/9 са с Хашитоксикоза), а когато се изявява след диабета, в 42,8% (6/14) протича с хипертиреоидизъм. Автоимунният хипертиреоидизъм (n = 15) има хронично рецидивиращ ход при половината от случаите (8/15), като при 6 от тях (75%) се касае за Базедова болест (фиг. 1).

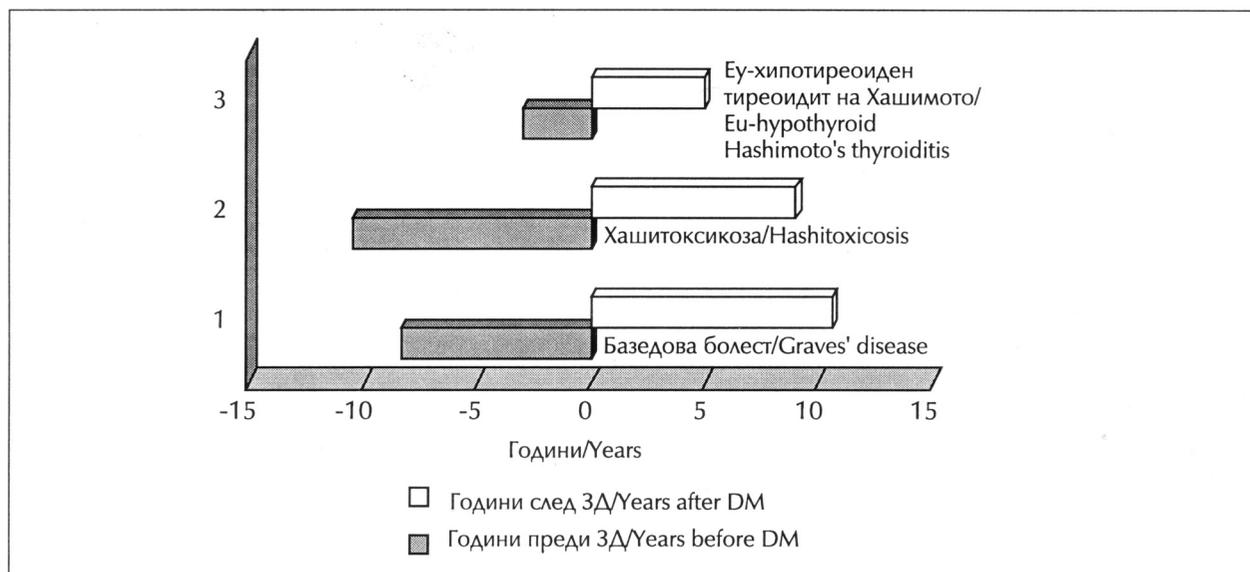
Захарният диабет се изявява преди АТБ в 58,3% (14/24) и след нея – в 41,8% (10/24). Захарният диабет като първи компонент на АПС III – А се диагностицира на средна възраст 27,3 години и предшества АТБ средно с 8,9 години. В 58,3% (10/24) от случаите има остро начало и

прояви на кетоацидоза, а в 33,3% (8/24) – без данни за кетоацидоза.

При 6 болни (жени) диабетът се изявява на средна възраст 46,8 години, като при 3 от тях е открит случайно, а при останалите – при наличие на типични клинични и лабораторни данни (в 1 случай – и данни за кетоацидоза). При 5 от тези пациентки се установиха повишени титри на GAD-65 антитела, а при 1 – позитивни инсулинови антитела, без да е провеждано инсулиново лечение. Въз основа на клиничните и имунологичните показатели диабетът в тези случаи бе класифициран като Latent autoimmune diabetes of adults (LADA).

При 18 болни (75%) диабетът имаше стабилен ход на протичане, като такъв ход имаха и пациентите с LADA диабет. Когато захарният диабет се изявява като първи компонент на АПС III – А, има стабилен ход на протичане в 57%, а когато се манифестира след АТБ – в 90% от случаите. При 13 болни (54,2%) липсват усложнения на диабета, като средната му давност бе 3 години. Съдово-дегенеративни усложнения се наблюдават при останалите 45,8% със средна давност над 17 години.

При 7 болни са налице неендокринни аутоимунни заболявания – витилиго, алопеция, идиопатична тромбоцитопения, които се изявяват преди ендокринните нарушения средно със 7,7 години.



Фиг. 1. Изява на АТБ спрямо захарния диабет тип 1.

Fig. 1. ATD manifestation relative to diabetes mellitus type 1.

ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на данните показва, че при АПС III – А женският пол се засяга много често, като съотношението жени:мъже бе 7:1. Gray et al. съобщават подобно съотношение – 6,4:1, посочвайки, че с напредване на възрастта на откриване на диабета разликите между двата пола стават по-отчетливи (5, 6). В изследваната от нас група средната възраст, при която се манифестират АТБ и захарният диабет като елементи на АПС III – А, беше съответно 33,2 и 32,8 години, което е в съответствие с данните на Neufeld и сътр., че пиковата честота на тези заболявания е между 30 и 40 години (9). Gray et al. също установяват по-висока възраст на изява на захарния диабет (36 години), протичащ едновременно с АТБ, в сравнение с характерната възраст за общата популация на захарния диабет тип 1 – под 25 години (6). След като установихме, че интервалът между двата компонента на АПС III – А е приблизително 8,5–10 години, то това е минималният период, през който трябва да бъдат проследени пациентите между 30 и 40-годишна възраст (особено жени) с изявена АТБ или захарен диабет, с оглед риска от развитие на АПС.

Нашите данни показаха също, че тиреоидитът на Хашимото е два пъти по-чест от Базедовата болест в АПС III – А. Автоимунният хипертиреоидизъм се манифестира преди диабета в 90% от случаите, докато еутиреоидните и хипотиреоидните форми на тиреоидита на Хашимото последват диабета в 88,8% от случаите. Подобни резултати посочва Papadopoulos (10). Riley също потвърждава, че хипотиреоидизмът по-често последва захарния диабет, когато последният се манифестира преди 20-годишна възраст (12). Ние установихме, че интервалът между АТБ и диабета при хипертиреоидните пациенти е 9 години, а при хипотиреоидните – 5

години. Други автори посочват по-къси интервали (6). При анализ на клиничния ход на заболяванията в АПС III – А прави впечатление, че първото клинично манифестирано заболяване в синдрома има по-тежко протичане от следващото, изявяващо се на по-късна възраст. Така например, когато захарният диабет е първи компонент на АПС – III А, същият има лабилен ход на протичане в половината от случаите и обратно – когато се изяви като втори компонент на синдрома (в по-късна възраст), има стабилно протичане и липса на тежки усложнения в 90% от случаите. В литературата се посочват подобни данни за обратна корелация между възрастта на изява и тежестта на диабета, асоцииран с АТБ. Такава връзка е описана и при диабет, протичащ в съчетание с Адисонова болест (2, 6).

Двадесет и пет процента от изследваните от нас пациенти с АТБ и захарен диабет имаха характеристики на LADA диабет, доказан с позитивни GAD-65 антитела. Повишената честота на антитела срещу β -клетката при болни с АТБ (над 50%) и захарен диабет, независимо от клиничното му протичане, налага насочено търсене на автоимунен диабет.

При част от проучената група пациенти (29,1%) бяха налице асоциирани неендокринни автоимунни нарушения (алопеция и витилиго), които са се изявили преди клиничната манифестация на ендокринното заболяване. Това показва, че пациенти с витилиго или алопеция трябва да бъдат скринирани за латентно протичащи ендокринни нарушения.

Нашите данни показват, че АТБ и захарният диабет тип 1 като компоненти на един полиендокринен автоимунен синдром имат редица особености и специфика на изява, които се различават от тези на диабета и АТБ, протичащи самостоятелно, и чието задълбочено познаване би имало важно клинично значение.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Baker, J. R. Autoimmune endocrine diseases. *JAMA*, 1997, Dec 10, 278 (22), 1931-1937.
2. Betterle, C., M. Volpato, A. N. Greggio, F. Pressoto. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1996, 9, Supp 1, 113-123.
3. Deftos, L., B. D. Caterwood. Failure of multiple endocrine glands. *Basic and Clinical Endocrinology*, 3th ed. 1994, 731-740.
4. Goodburn, R., D. L. Williams, V. Marks. A simple micro – ELISA method for the assay of antithyroglobulin autoantibodies in human serum. *J Clin Pathol*, 34, 1981, 1026-1031.
5. Gray R., D. Borse, J. Seth, R. Herd, N. Brown, B. Clake. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, 50, 1034-1037.
6. Gray, R., R. Herd, B. Clarke. The clinical feature of diabetes with coexisting autoimmune thyroid disease. *Diabetologia*, 1981, 20, 602-606.
7. Muir, A., D. Schatz, N. Maclaren. Polyglandular failure syndromes. In: *Endocrinology* (Ed. L. De Groot). W. S. Saunders Co, Philadelphia, 1995, 3013-3024.
8. Nell, L. J., V. J. Vitra, J. W. Thomas. Application of a rapid enzyme – linked immunosorbent microassay (ELISA) to study human anti-insulin antibody. *Diabetes*, 1985, January, 34.
9. Neufeld, M., N. Maklaren, R. Blizzard. Autoimmune polyglandular syndrome. *Pediatr Ann*, 1980, 9, 154-163.
10. Papadopoulos, K., B. Hallengren. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease. *Acta Endocrinol*, 1990, 122, 4, 472-478.
11. Pressoto, F., C. Betterle. IDDM a constellation of autoimmune disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1997, 10 (5), 455-469.
12. Riley, W. J. Autoimmune polyglandular syndromes. *Horm Res*, 1992, 38 (suppl. 2), 9-15.
13. Schardt, C. W., S. M. McLachlan, J. Mattherson, B. Rees. An enzyme – linked immunoassay for thyroid microsomal antibodies. *J Immunol Meth*, 55, 1982, 155-168.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Д-р Г. Грозева
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д.Груев“ № 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
G. Grozeva, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruiev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Дълготрайни ефекти на нископротеиновите диети и АСЕ-инхибиторите върху микроалбуминурията при нормотензивни диабетици тип 1

М. Петкова, М. Боянов*, М. Протич*, Д. Кривошийкиова, Г. Вутова

Диагностично-консултативен център „Св. Лука“ – София

*Клиника по ендокринология, Александровска болница – София

Long-term Effects of Dietary Protein Restriction and ACE-inhibitors on Micro-albuminuria in Normotensive Type 1 Diabetics

M. Petkova, M. Boyanov*, M. Protich*, D. Krivoshiikova, G. Vutova

Diagnostic and Consultative Center „St. Luka“ – Sofia

*Clinic of Endocrinology, Alexandrov's Hospital – Sofia

Резюме

Установено е, че при диабетици със захарен диабет тип 1 и микроалбуминурия (МА) намаленият прием на белтъци намалява повишената гломерулна филтрация и албуминурията независимо от гликемичния контрол и артериалното налягане. АСЕ-инхибиторите също забавят прогресията на диабетната бъбречна увреда и увеличаването на МА в нормотензивни диабетици.

Настоящото рандомизирано изследване имаше за цел да оцени ефекта на 3-годишна бедна на белтъци диета и лечение с АСЕ-инхибитор

Abstract

Protein intake restriction in type 1 diabetes patients with microalbuminuria (MA) has been found to reduce elevated glomerular filtration rate and albuminuria regardless of glycemic control and blood pressure. ACE inhibitors given to normotensive individuals also account for delayed progress of diabetic renal damage and blunted increases in MA.

A randomized parallel study is conducted to evaluate the effect of 3-year-long protein restriction and ACE inhibitor treatment on MA in normotensive type 1 diabetes patients. Twenty-four

върху МА при нормотензивни пациенти със захарен диабет тип 1. Двадесет и четири диабетци (10 мъже и 14 жени) бяха рандомизирани на нископротеинова диета (група 1), АСЕ-инхибитор (група 2) или интензивно инсулиново лечение (група 3). Средната възраст на пациентите бе $40,5 \pm 8,1$, $42,8 \pm 8,1$ и $45,8 \pm 13,0$ години съответно в групи 1, 2 и 3. Продължителността на диабета в трите групи беше съответно $16,5 \pm 8,3$, $15,5 \pm 4,6$ и $16,6 \pm 8,2$ години.

Хранителният прием беше оценяван въз основа на 24-часови хранителни записи и съобщаваният белтъчен прием беше верифициран с изследване на уринния уреен азот.

След 36 месеца наблюдение белтъчният прием в трите групи (1, 2 и 3) беше съответно $0,75$, $0,92$ и $0,89$ g/kg телесно тегло. Албуминната екскреция в края на изследването бе $94,5$, $72,0$ и $83,0$ $\mu\text{g}/\text{min}$ за всяка от трите групи – без значими разлики помежду им. Артериалното налягане остана стабилно за целия период. Гликемичният контрол, оценен с HbA_{1c} , в трите групи беше съответно $9,46 \pm 2,0$, $9,7 \pm 2,3$ и $8,2 \pm 1,3$ %.

Пациентите съобщаваха за достатъчно намаление на белтъчния прием, но то не доведе до значимо намаление на МА. Изглежда, че нашите пациенти не можеха да спазват предписваната диета за дълго време.

Нашите резултати подкрепят хипотезата, че АСЕ-инхибиторите намаляват МА независимо от гликемичния контрол.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: микроалбуминурия, ограничение на белтъците, АСЕ-инхибитори, захарен диабет тип 1, нормотония.

Диабетната нефропатия (ДН) е едно от тежките усложнения на захарния диабет тип 1 (3). При него протеинурията е асоциирана с повишена смъртност поради терминална бъбречна недостатъчност и сърдечно-съдови инциденти (4). През 1992 г. от хемодиализа в Европа са имали нужда 7900 диабетци, а свързаните с нея разноски са надхвърлили 222 млн. щатски долара (3).

Диабетната нефропатия по определение

diabetics (10 men and 14 women) are randomly selected, and distributed in groups as follows: low protein diet (group 1), given ACE inhibitor (2), or intensive insulin regimen (3). The mean age of the patients is: $40,5 \pm 8,1$, $42,2 \pm 8,1$, and $45,8 \pm 13,0$ years, respectively for group 1, 2 and 3.

Food intake is assayed by 24-hour diet recalls, with the reported protein intake validated by urine urea nitrogen.

After 36-month observation, reported protein intake is $0,75$ g/kg bw in group 1, $0,92$ g/kg bw in group 2, and $0,89$ g/kg bw in group 3. Albumin excretion rate at endpoint: $94,5$ $\mu\text{g}/\text{min}$, $72,0$ $\mu\text{g}/\text{min}$, and $83,0$ $\mu\text{g}/\text{min}$ for the three groups, respectively – without any significant differences between the groups. Blood pressure remains stable throughout the study period. Glycemic control, evaluated by HbA_{1c} level: $9,46 \pm 2,0$ %, $9,7 \pm 2,3$ %, and $8,2 \pm 1,3$ % respectively, for the three groups.

The patients reported a sufficient reduction of protein intake, but it failed to result in a significant MA reduction. Presumably, the patients being examined were unable to comply with the diet prescribed for a continuous period of time.

The obtained results are in support of the hypothesis that ACE inhibitors reduce MA independently of glycemic control.

KEY WORDS: microalbuminuria, protein restriction, ACE inhibitors, diabetes mellitus type 1, normotension.

представлява трайно повишение на албуминовата екскреция над 300 mg за 24 часа при отсъствие на каквито и да е било клинични или лабораторни отклонения, предполагащи инфекция на пикочо-половите пътища или друго бъбречно заболяване. Освен това клиничният синдром включва хипертония и прогресиращо намаление на бъбречната функция (8).

Досега не е известен показател, който да предскаже възможната поява на ДН при паци-

ентите със захарен диабет тип 1 (1, 5). Като чувствителни индикатори за повишен риск се сочат хипертонията или нарушеният трансмембранен транспорт на натрия (4). Тютюнопушенето се разглежда като независим рисков фактор (1). Някои автори смятат, че мъжете са изложени на по-висок риск от жените (5).

Доказана е връзката между метаболитния контрол на диабета и последващите усложнения, включително ДН (8, 11). При диабетичите с незадоволителен контрол първото десетилетие от изявата на диабета се характеризира с гломерулна хиперфилтрация и бъбречна хипертрофия. В последващите 10 години обикновено се развива микроалбуминурия, която по-късно преминава в изявена протеинурия.

Важна терапевтична възможност е оптимизирането на метаболитния контрол (11). Въвеждането на антихипертензивно средство е друга важна мярка (12). Тези медикаменти се прилагат също и при нормотензивни пациенти (2, 9).

Цел на проучването бе за 3-годишен период да се изследва ефектът на нископротеиновите диети и АСЕ-инхибиторите върху уринната екскреция на албумин при пациенти със захарен диабет тип 1.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Изследването обхваща 24 пациенти със захарен диабет тип 1 с изява преди 35-годишна възраст. При лицата под 35-годишна възраст артериалното налягане беше под 145/90 mm Hg, а

при тези над тази възраст – под 160/95 mm Hg. Изходните данни на пациентите са показани в таблица 1.

Приложени бяха следните изключващи критерии:

- повишен серумен креатинин;
- наличие на друго бъбречно, стомашно-чревно, ендокринно, чернодробно или системно заболяване;
- налична остра бъбречна инфекция (микробиологично изследване);
- съпътстващо антихипертензивно лечение или такова с нестероидни противовъзпалителни средства (с изключение на ниски дози ацетилсал).

Пациентите бяха подбрани със сходна възраст, продължителност на диабета, индекс на телесна маса (BMI) и артериално налягане.

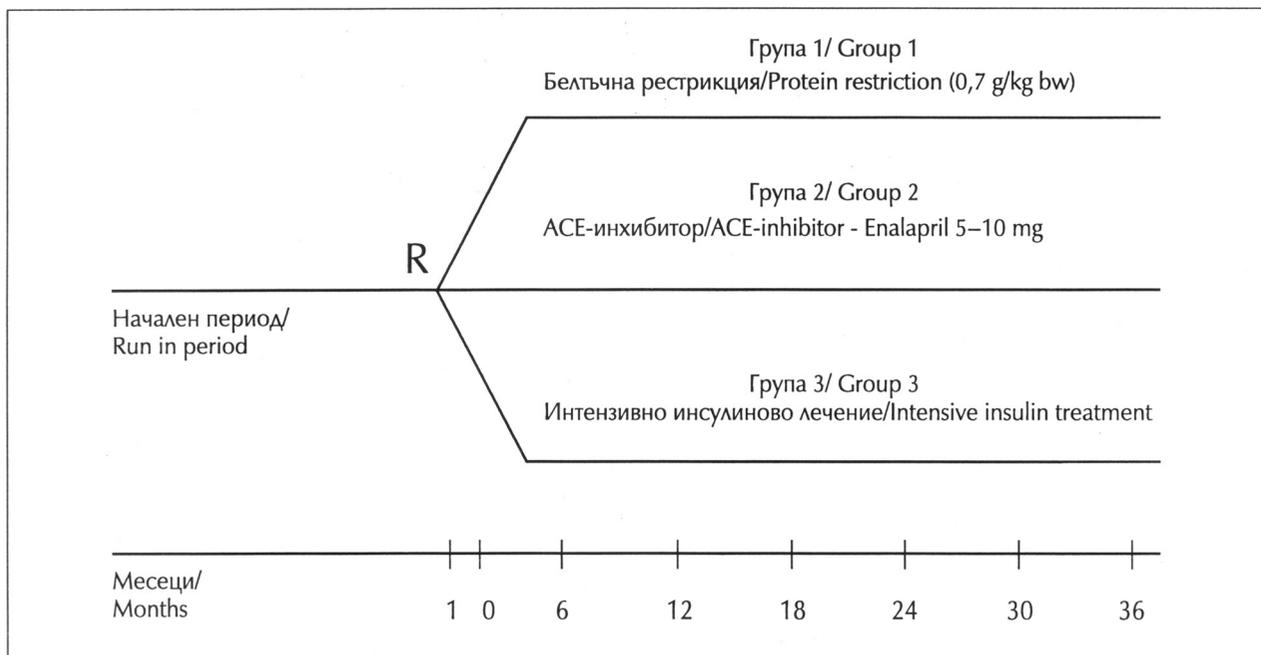
След 3-седмичен въвеждащ период, в който се извършиха началните изследвания, при всички пациенти бяха приложени интензивни схеми на инсулинолечение. Едновременно с това те бяха рандомизирани в 3 групи и започнаха нископротеинова диета (група 1) или лечение с АСЕ-инхибитор (група 2), например Enalapril 5 mg един път дневно.

Всички пациенти дадоха писмено информирано съгласие. Биохимичните изследвания се провеждаха на всеки 6 месеца. Пациентите на нископротеинови диети бяха специално обучени и получиха индивидуализирани диетични препоръки.

Дизайнът на изследването е показан на

Таблица 1. Клинични данни на нормотензивните диабетичи тип 1 с МА (дадени са средни стойности \pm стандартни грешки).
Table 1. Clinical characteristics of the included normotensive type 1 diabetes patients with MA (means \pm SD are given).

	Група 1/Group 1	Група 2/Group 2	Група 3/Group 3
Брой пациенти/Number of patients	8	7	9
Мъже/жени/Males/females	4/4	3/4	4/5
Възраст (години)/Age (years)	40,55 \pm 18,1	42,16 \pm 18,1	45,8 \pm 13,1
Продължителност на диабета (години)/ Diabetes duration (years)	16,55 \pm 8,33	15,5 \pm 4,6	16,55 \pm 8,20
BMI (kg/m ²)	23,12 \pm 1,87	22,74 \pm 2,28	22,85 \pm 2,46
Инсулинова доза/Insulin dose (UI/kg)	0,74	0,62	0,64



Фиг. 1. Дизайн на изследването.
Fig. 1. Study design.

фиг. 1.

Измерването на артериалното налягане се извършваше с живачен сфигмоманометър след 10-минутен покой. В статистическия анализ се включи средната стойност от две поредни измервания.

Скринингът за микроалбуминурия (МА) се основаваше на имунотурбодиметричен метод, оценяващ абсорбцията на светлината от разтвор, съдържащ суспензия антиген-антитяло (Microalb, Amer, Bayer Diagnostics, Германия). Използван беше автоматичен анализатор (Cobas Mira, Hofmann-La-Roche, Wien, Австрия). МА беше дефинирана като уринна екскреция на албумин между 20 и 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ в най-малко 2 от 3 порции първа сутрешна урина.

Гликираният хемоглобин A_{1c} се измерваше с имунотурбодиметрия на HbA_{1c} и колориметрия на Hb, като тяхното съотношение се измерваше в проценти.

Пациентите на нископротеинови диети получиха индивидуалния си диетичен план в началото на изследването и той се обсъждаше на всеки 6 месеца. Приемът на белтъци се определяше от автоматизирана компютърна система. Използвани бяха следните съотношения: 56%

въглехидрати, 30% мазнини и 14% белтъци (0,7 g/kg телесно тегло). Пациентите представяха на всеки 6 месеца тридневен запис на консумираните храни и напитки в 2 работни и един почивен ден. От тях се изчисляваше белтъчният прием. Истинският прием се оценяваше в зависимост от 24-часовата уринна екскреция на азотни тела (U_{unV}). Ползвана беше следната формула:

Истински прием (g) = $U_{unV} + NUN$,
 където NUN (g) = $0,031 \times \text{телесно тегло (kg)}$. По този начин белтъчният прием в грамове бе равен на 6,25 по истинския прием (по 11).

Хранителният прием бе оценен в началото на изследването, както и на 24-ия и 36-ия месец за групи 2 и 3.

Измерен бе креатининовият клирънс. Урейнният азот бе измерван по модифициран ензимен колориметричен метод (Randox Labs, Великобритания). Общият серумен холестерол, HDL-холестеролът и триглицеридите бяха измерени по ензимни колориметрични методи (Hofmann-La-Roche, Wien, Австрия).

Статистическа обработка. Данните са представени със средни стойности и стандартни грешки, като статистическа значимост беше

Таблица 2. Хранителен прием.
Table 2. Nutritional intake.

Хранителни параметри/ Nutritional parameters	В началото/ Baseline	24-и месец/ Month 24	36-и месец/ Month 36
Енергиен прием/ Energy intake (kcal/day)			
Група 1/Group 1	1831 ± 122,5	1446 ± 358	1603 ± 82
Група 2/Group 2		1952 ± 925	1680 ± 185
Група 3/Group 3		1635 ± 351	1523 ± 225
Протеини (% от калоража)/ Total protein (% of energy)			
Група 1/Group 1	19 ± 3,2	17,0 ± 2,9	14,0 ± 2,0
Група 2/Group 2		17,7 ± 3,3	15,0 ± 4,2
Група 3/Group 3		17,5 ± 3,8	16,4 ± 5,4
Мазнини (% от калоража)/ Total fat (% of energy)			
Група 1/Group 1	40,0 ± 3,2	33,0 ± 2,1	31,3 ± 3,2
Група 2/Group 2		36,6 ± 6,6	29,4 ± 4,5
Група 3/Group 3		35,2 ± 11,3	38,1 ± 4,8
Въглехидрати (% от калоража)/ Total carbohydrate (% of energy)			
Група 1/Group 1	43,0 ± 5,3	50,0 ± 2,3	54,5 ± 1,5
Група 2/Group 2		45,7 ± 7,5	55,6 ± 6,3
Група 3/Group 3		47,3 ± 11,5	44,2 ± 7,8

приемана при $p < 0,05$. Прилаган беше тестът на Mann-Whitney. Корелационните коефициенти бяха определени с линеен регресионен анализ. Използван бе статистически пакет Statgraf.

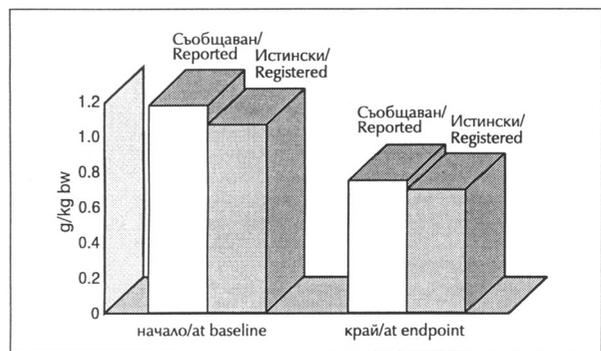
РЕЗУЛТАТИ

На 36-ия месец различията между групи 2 и 3 бяха статистически значими по отношение на дневния енергиен прием, общия прием на мазнини и въглехидрати. На 24-ия и 36-ия ме-

сец приемът на белтъци и мазнини в група 1 беше значимо понижен в сравнение с изходния (таблица 2).

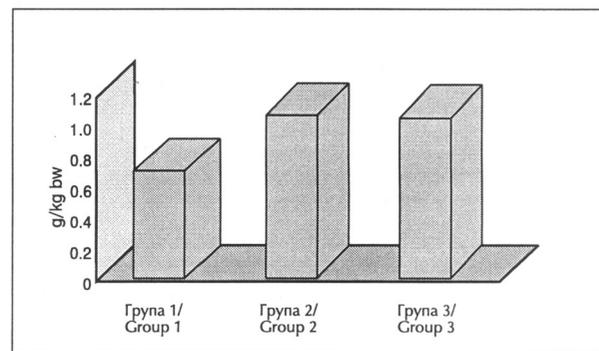
При направеното сравнение между съобщавания и истинския прием на белтъци в група 1 не се откриха значими разлики – нито в началото ($1,18 \pm 0,51$ спрямо $1,05 \pm 0,49$ g/kg телесно тегло), нито на 36-ия месец ($0,75 \pm 0,05$ спрямо $0,78 \pm 0,1$ g/kg телесно тегло) (фиг. 2).

Приемът на белтъци в група 1 ($0,75$ g/kg телесно тегло) беше значимо по-нисък от този в



Фиг. 2. Съобщен и установен белтъчен прием в началото и в края на изследването в група 1.

Fig. 2. Reported and real protein intake at baseline and at endpoint in group 1.



Фиг. 3. Белтъчен прием в различните групи в края на изследването.

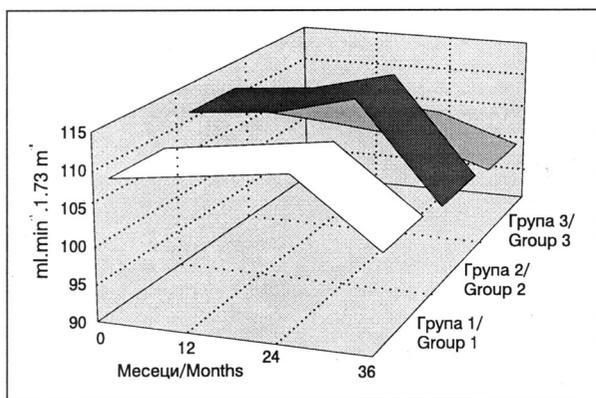
Fig. 3. Protein intake in the different groups at endpoint.

Таблица 3. Скорост на албуминова екскреция ($\mu\text{g}/\text{min}$).
Table 3. Albumin excretion rate ($\mu\text{g}/\text{min}$).

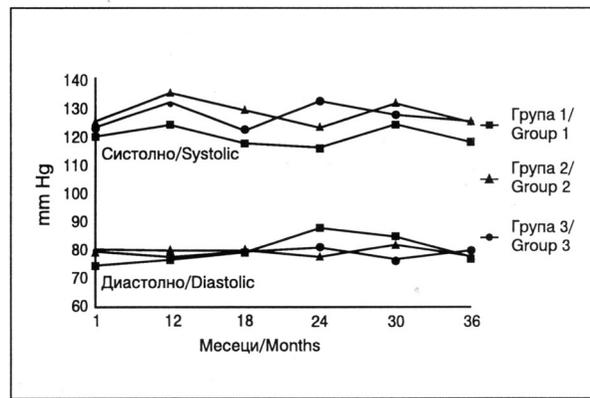
Точка на наблюдение Observation point	Група 1/Group 1 (n = 8)		Група 2/Group 2 (n = 7)		Група 3/Group 3 (n = 9)	
	Mean \pm SD	Median	Mean \pm SD	Median	Mean \pm SD	Median
начало/at baseline	178,40 \pm 58,3	121	180,80 \pm 39,26	120	182,40 \pm 62,40	132
6-и месец/at month 6	184,35 \pm 43,80	84	82,30 \pm 58,50	82	184,90 \pm 80,40	121
12-и месец/at month 12	53,37 \pm 29,30	29	44,50 \pm 18,30	90	172,50 \pm 76,30	84
18-и месец/at month 18	120,50 \pm 46,10	36	106,5 \pm 16,6	35,5	205,40 \pm 101,3	47,3
24-и месец/at month 24	183,90 \pm 89,30	76,5	61,40 \pm 50,20	58,5	119,40 \pm 109,4	85
30-и месец/at month 30	137,25 \pm 63,35	35	92,14 \pm 74,3	38	126,44 \pm 66,93	102
36-и месец/at month 36	196,62 \pm 86,0	94,5	240,70 \pm 112,1	72	102,44 \pm 80,46	83

Таблица 4. Липиден профил и HbA_{1c}.
Table 4. Lipid profile and HbA_{1c}.

Параметър/Parameter	Начало/ Baseline	12-и месец/ Month 12	24-и месец/ Month 24	36-и месец/ Month 36
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)				
Група 1/Group 1	5,10 \pm 1,80	5,09 \pm 1,85	4,98 \pm 1,47	5,06 \pm 2,30
Група 2/Group 2	5,10 \pm 1,40	5,45 \pm 1,33	4,62 \pm 0,53	4,40 \pm 1,90
Група 3/Group 3	5,85 \pm 1,90	6,08 \pm 2,18	3,84 \pm 1,54	5,30 \pm 2,10
HDL-холестерол/ HDL-cholesterol (mmol/l)				
Група 1/Group 1	1,39 \pm 0,39	1,18 \pm 0,23	1,42 \pm 0,35	1,10 \pm 0,50
Група 2/Group 2	1,58 \pm 1,00	1,34 \pm 0,43	1,19 \pm 0,37	1,10 \pm 0,30
Група 3/Group 3	1,31 \pm 0,46	1,17 \pm 0,26	1,33 \pm 0,31	1,30 \pm 0,60
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)				
Група 1/Group 1	1,03 \pm 0,47	1,18 \pm 0,73	1,21 \pm 0,77	1,35 \pm 0,60
Група 2/Group 2	1,40 \pm 0,43	0,98 \pm 0,55	1,11 \pm 0,50	0,89 \pm 0,10
Група 3/Group 3	1,30 \pm 0,90	1,37 \pm 0,92	1,27 \pm 0,86	1,40 \pm 0,70
HbA_{1c} (%)				
Група 1/Group 1	8,90 \pm 2,20	9,40 \pm 2,07	9,40 \pm 2,07	8,21 \pm 2,60
Група 2/Group 2	9,80 \pm 1,70	10,30 \pm 2,80	10,3 \pm 2,50	9,50 \pm 2,30
Група 3/Group 3	9,30 \pm 2,45	8,50 \pm 1,12	9,27 \pm 2,60	9,70 \pm 1,30



Фиг. 4. Среден кратининов клирънс (ml/min) по време на изследването.
Fig. 4. Mean GFR (ml/min) during the study.



Фиг. 5. Средни стойности на артериалното налягане по време на изследването.
Fig. 5. Blood pressure mean values during the study.

група 2 (1,09 g/kg телесно тегло, $p < 0,001$) и група 3 (1,07 g/kg телесно тегло, $p < 0,05$) (фиг. 3).

До 30-ия месец албуминовата екскреция беше по-ниска в групата на ACE-инхибитор (група 2), сравнена с групи 1 и 3, но разликата не беше статистически значима (таблица 3). Учудващ беше високият коефициент на дисперсия. Това наложи да се ползват и стойностите на медианата.

В края на изследването креатининовият клирънс бе леко понижен във всички групи без налична разлика между тях (фиг. 4).

И в трите групи не бе наблюдавана промяна на средното систолно или диастолично налягане по време на изследването (фиг. 5).

В края на изследването гликираният хемоглобин A_{1c} на група 1 беше по-нисък от този на група 2 и 3 ($p < 0,001$).

Корелацията между HbA_{1c} и креатининовия клирънс бе значима в групата на нископротеинова диета ($r = 0,7$, $p = 0,05$), както и в група 3 ($r = 0,78$, $p = 0,02$), докато в групата с ACE-инхибитор такава не можа да се установи.

По отношение на липидните профили в края на изследването не бяха установени значими разлики между групите (таблица 4).

ОБСЪЖДАНЕ

Смята се, че метаболитните последствия от хипергликемията – повишено производство на сорбитол, недостиг на миоинозитол и активиране на протеинкиназа C, са фактори, водещи до вазодилатация в бъбреците и хиперфилтрация. Ранните гликозилирани продукти също участват в патогенезата на гломерулната хиперфилтрация (6). Допуска се, че те намаляват съпротивлението на *vas afferens*.

Високият белтъчен прием и последващата екскреция на аминокиселини водят до гломерулна хиперфилтрация и бъбречна увреда (3,10). Освен това циркулиращите и локалните хормони – системата ренин-ангиотензин-алдостерон, катехоламини, простагландини, натриуретични пептиди, епидермален растежен фактор и кинини, също са намесени в ранните хемодинамични промени при диабет. Днес мултифакторната генеза на ДН се смята за доказана, но редица въпроси се нуждаят от допълни-

телни изследвания. Все още не е ясно защо например само 35 % от диабетичите със захарен диабет тип 1 развиват ДН. Така или иначе МА е ранен индикатор за терапевтична намеса.

Едно от най-големите проспективни проучвания, изследването DCCT, доказа положителния ефект на строгия метаболитен контрол върху хроничните усложнения, например 39 % подобрене на МА (8).

В нашето изследване сме се опитали да оценим ефекта на трите терапевтични намеси – подобрен метаболитен контрол, ограничаване на белтъчния прием и приложение на ACE-инхибитори.

Гликемичният контрол на нашите пациенти беше незадоволителен както в началото, така и в края на изследването. Нивата на гликирания хемоглобин бяха по-високи в пациентите на ACE-инхибитор. Това вероятно се дължи на тяхната демотивация за спазване на строга диета. Те са приемали и най-големите количества белтък (0,92 g/kg). Те обаче са имали най-ниска албуминова екскреция. ACE-инхибиторите са снижили албуминовата екскреция независимо от степента на метаболитен контрол. В подобно проучване Weidmann et al. (12) са установили намаление с 37 %. Известно е, че ACE-инхибиторите потискат гломерулната хиперфилтрация, мезангиалната пролиферация и интерстициалната фиброза (9). Използването на дихидропиридинови все още е дискуссионен въпрос (7). За да изключим ролята върху МА и гломерулната филтрация на подобреното артериално налягане, подбрахме само нормотензивни пациенти. Нашите резултати показват ефект на ACE-инхибиторите върху МА, който е независим от артериалното налягане и приема на протеини.

Ограниченият белтъчен прием е друга възможна терапевтична алтернатива при лечението на пациенти със захарен диабет тип 1 и МА. Нископротеиновата диета намалява гломерулната хиперфилтрация и албуминурията независимо от гликемичния контрол и артериалното налягане (2). Степента на ограничаване все още е дискуссионен въпрос. Ние приложихме препоръките на EASD за дневен белтъчен прием под 0,8 g/kg телесно тегло и под 15 % от общия калораж (10). Намалението на белтъчния прием в група 1 достигна 30,1 % след 36 месеца, но то-

ва не повлия значимо албуминовата екскреция. Ефектът беше значим само след края на първата година.

Тези резултати се дължат на лошия комплайънс на пациентите и на обстоятелството, че записите на хранителния прием са били правени за едно денонощие.

Пациентите, които останаха на нископротеинови диети, имаха най-добър гликемичен контрол. Техният HbA_{1c}, който беше 8,2% в края на изследването, бе значително по-нисък от този на групата, получаваща АСЕ-инхибитори.

Забележка: Настоящата работа беше подпомогната финансово от грант на Националната научна фондация, Министерство на науката и висшето образование на Република България.

ИЗВОДИ

И трите терапевтични интервенции имаха сходен ефект върху албуминовата екскреция при нормотензивни диабетици тип 1 и забавиха прогресията на МА до изявена албуминурия. Изглежда, че нашите пациенти не можеха да спазват строга диета за дълъг период от време. В групата, лекувана с АСЕ-инхибитори, албуминовата екскреция намаля средно с 12,2% и изглежда, че артериалното налягане и метаболитният контрол нямат участие в този ефект.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Christiansen, J. S. Cigarette smoking and prevalence of microalbuminuria in juvenile-onset insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1978, 1, 3, 146-149.
2. Dullaart, R. P., B. J. Beusekamp, S. Meijer et al. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropaty and hypertension. *Diabetes care*, 1993, 16, 2, 483-492.
3. Henk, J., G. Bilo, G. C. Viberti. Diabetic nephropathy. *Weezenlanden Series*, 1994, 2., Suppl. 3-13.
4. Macmahon, S., R. Peto, J. Cutler et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990, 335, 8692, 765-774.
5. Pirart, J. Diabetes mellitus and degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diab Metab*, 1977, 3, 2, 97-107.
6. Sabbatini, M., G. Sansone, F. Ucello et al. Early glycosylation products induce glomerular hyperfiltration in normal rats. *Kidney Int*, 1992, 42, 4, 875-881.
7. Schnack, C., M. Capek, M. Banyai et al. Long-term treatment with nifedipine reduces urinary albumin excretion and glomerular filtration rate in normotensive type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Acta diabetol*, 1994, 31, 1, 14-18.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 1993, 329, 14, 977-986.
9. The Microalbuminuria Captopril Study Group.

Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, 1996, 39, 5, 587-593.

10. Toeller, M., A. Buyken, G. Heitkamp et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complication Study. *Diabetes*, 1997, 40, 10, 1219-1226.

11. Wang, P. H., J. Lau, C. T. Chaliners. Meta-analysis of the effects of intensive blood glucose control on late complications. *Lancet*, 1993, 341, 8856, 1306-1309.

12. Weidmann, P., M. Schneider, L. Bohlen et al. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetes nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10, Suppl 9, 39-45.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОДЕНЦИЯ

Д-р Михаил Боянов
Клиника по ендокринология
Александровска болница
ул. „Св. Георги Софийски“ 1
София 1431
e-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mihail Boyanov, MD
Endocrinology Clinic
Alexandrov's University Hospital
1, Sv. Georgi Sofijski Str.
1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

Феохромоцитом, протичащ с картината на реверзибелни тежки мултиорганни увреждания

Ж. Геренова, А. Койчев, П. Койчева, Й. Вълков
Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет,
Тракийски университет – Стара Загора

Pheochromocytoma Running a Course Characterized by Reversible Severe Multiple Organ Failure – Case Report

J. Gerenova, A. Kojchev, P. Gojcheva, Y. Vulkov
Department of Internal Medicine, Medical Faculty,
Thracian University – Stara Zagora

Резюме

Представя се мъж на 46 години, приет в клиниката в критично състояние при поредна хипертонична криза, с картината на тежък белодробен оток от некардиогенен и кардиогенен тип и остра бъбречна недостатъчност (ОБН) поради рабдомиолиза, дължаща се на катехоламин-медираната вазоконстрикция и исхемия на скелетната мускулатура. Повишените нива на амилазата, произхождаща от увредения белодробен ендотел, и абдоминалната болка имитират остър панкреатит.

След активни реанимационни меропри-

Abstract

This is a report on a male patient aged 46 years, admitted to the clinic in a critical condition against the background of consecutive hypertonic attack, presenting the picture of serious pulmonary edema of noncardiogenic and cardiogenic type and acute renal failure (ARF) from rhabdomyolysis due to catecholamine-mediated vasoconstriction and ischemia of skeletal muscles. The elevated amylase levels, attributable to pulmonary endothelium damage and abdominal pain mimic acute pancreatitis. Following active resuscitation measures and conservative therapeutic approach, the functions of

ятия и консервативно лечение функциите на дишанелната, сърдечно-съдовата система, бъбреците, панкреаса и отклоненията в електролитното и АКР бяха напълно възстановени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: феохромоцитом, мултиорганни увреждания.

Феохромоцитомът е сравнително рядко ендокринно заболяване, към чиято диагноза най-често насочват наличието на артериална хипертония с периодични хипертонични кризи, съпроводени с богата нервно-вегетативна симптоматика (2). При част от случаите тези хипертонични кризи и катехоламиновият ексцес могат да доведат до тежки мултиорганни увреждания, които застрашават живота на пациентите.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Ц. Г. Р. на 46 години, и. з. 8551/1999 г.

Постъпва с анамнестични данни за силно главоболие с нервно-вегетативна симптоматика, горно-диспептичен синдром, тежък задух, слабост и болки по мускулите на крайниците. От 2 години е с чести хипертонични кризи. През 1998 г. с КАТ е диагностициран феохромоцитом на десния надбъбрек, но отказал оперативно лечение. 1986 г. – опериран по повод стомашна язва; 1991 г. – холецистектомия поради калкулозен холецистит и холедохолитиаза.

От обективния статус: Мъж с ортопнея, ДЧ – 40/min. Кожа – бледа, със студена пот, акроцианоза. Двустранна мидриаза. Ясен белодробен тон, леко скъсен в основите. Двустранно везикуларно дишане с удължен експириум, разнокалибрени влажни хрипове. Ритмична сърдечна дейност – 120/min. Ясни сърдечни тонове. АКН – 220/120 mm Hg, 150/90 mm Hg (при лечение) с ортостатизъм. Корем – неболезнен. Черен дроб – на 2-3 cm под ребрената дъга по ДМКЛ; слезка – б.о.; сукусио реналис – двустр. отр., анурия.

respiratory and cardiovascular systems, kidneys, pancreas, and deviations in electrolyte and CPK blood levels are completely restored and returned to normal.

When pheochromocytoma is diagnosed, it should be promptly operated to preclude the aforementioned life-threatening complications.

KEY WORDS: pheochromocytoma, multiple organ failure.

От изследванията:

Кръвна картина: СVE – 26 mm/h. Hb – 132; 86 g/l. Leuc – $19,9 \times 10^9$. ДКК-St – 42%; Sg 49%; Ly – 8%; Мо – 1%; Leuc – $12,3 \times 10^9$. ДКК – норма.

Биохимия: Глюк. – 25,3; 4,6 mmol/l. Урея – 46,59; 8,2 mmol/l. Креатинин – 1627; 133 $\mu\text{mol/l}$ (н. – до 133 $\mu\text{mol/l}$). K^+ – 4,1; 6,5 mmol/l. Na^+ , Ca^{++} – общ, йониз. – норма. ГОТ – 1106; 209; 28 U/l (н. – до 39 U/l). ГПТ – 722; 23 U/l (н. – до 40 U/l). ЛДХ – 3349; 381 U/l (н. – до 470 U/l). КФК – от 8944 до 81 U/l (н. – до 195 U/l). КФК-MB – от 887 до 13 U/l (н. – до 25 U/l). Пик. к-на – 687 $\mu\text{mol/l}$. α -амилаза – от 3723 до 258 U/l (н. – до 220 U/l). Липаза – 352 U/l (н. – до 190 U/l). Общ белтък – 48; 84 g/l. Алб. – 25; 43 g/l увеличени α_1 - и α_2 -гл.; контр. – в норма.

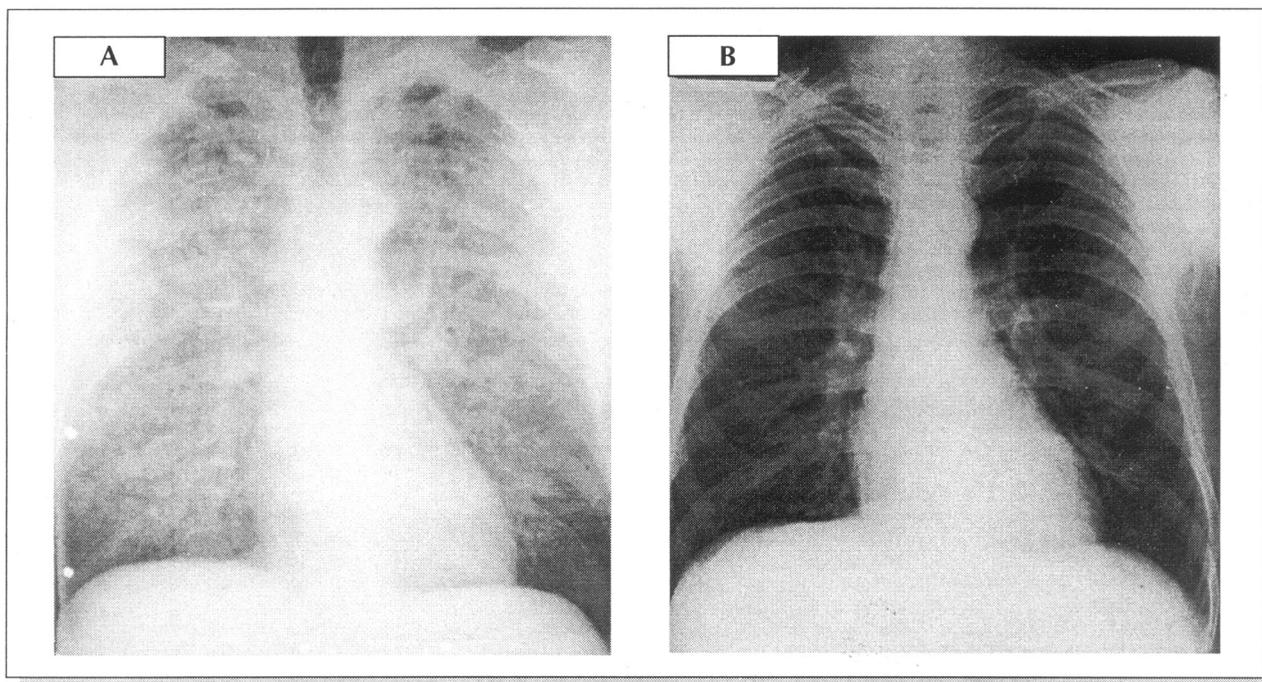
Урина: отн. т. – 1015; протеинурия – 0,84 g/24 h; α -амилаза – 240 U/l (н. – до 1000 U/l). Метаболити на катехоламините в урината: бадемена к-на – 561,28 mg/l; контр. – 120,4 mg/l (н. – 160-200 mg/l); фенилглиоксалова к-на – 84,7 mg/l; контр. – 14,8 mg/l (н. – до 30 mg/l).

Плеврален пунктат: 1000 ml; албумин – 55,5 g/l.

КГА: Декомпенсирана метаболитна ацидоза, хипоксемия, компенсаторна хипокапния; контр. – норма.

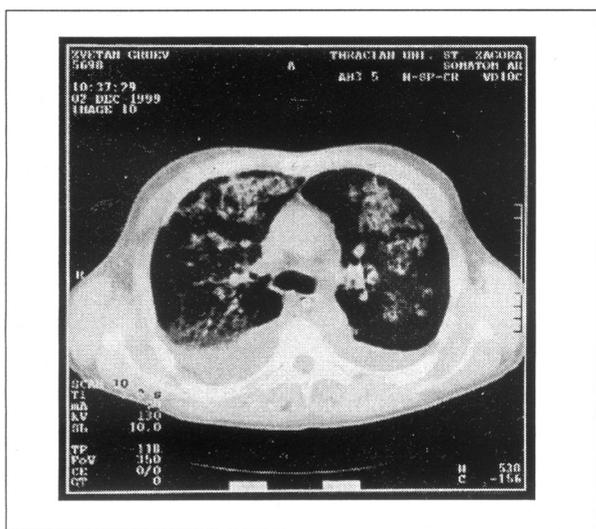
Рентгенография на бял дроб: фиг. 1 – А и В. ЕКГ: син. ритъм, индиф. тип, негативни Т-вълни в I, II, AVL, V4-V6. Контр. – в норма.

ЕхоКГ: МК – с нормална морфология. Доплер данни за лекостепенна диастолна дисфункция и регургитация I ст. ЛП – 47/50 mm. АК-ТДР – 44 mm, EF – 50%. Септум и ЗСЛК –



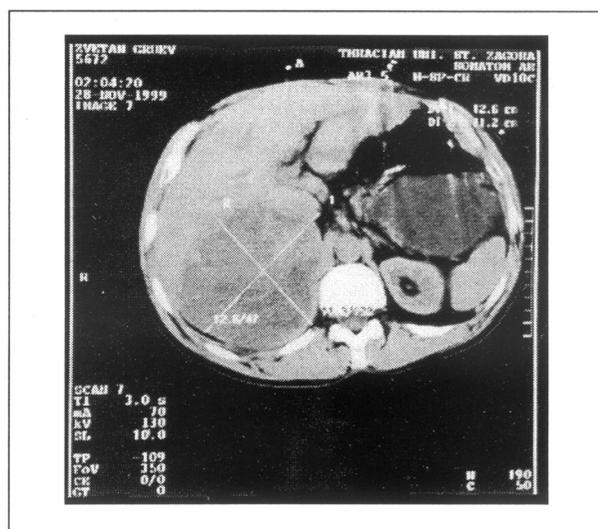
Фиг. 1. А (преди лечението) – данни за белодробен едем. **В** (след лечението) – усилен белодробен рисунок и повишена прозрачност двустранно.

Fig. 1. A (before treatment) – X-rays show diffuse signs of pulmonary edema. **B** (after treatment) – diffuse hypertranslucency of the lung fields.



Фиг. 2. КАТ на бял дроб – множество петнисти сенки, перибронхиално и интраалвеоларно; двустранно – малки плеврални изливи. В медиастинума – лимфни възли с размер до 0,9 cm – единични.

Fig. 2. CT scan of the lung shows multiple opacities and bilateral small pleural effusions. The lymph nodes in the mediastinum are up to 0,9 cm.



Фиг. 3. КАТ на коремни органи – в gl. suprarenalis към горен полюс на десен бъбрек формация с размери 11,2/10,8 cm.

Fig. 3. CT scan of the abdomen shows a tumor measuring 11,2/10,8 cm near the right gl. suprarenalis.

11-11,5 mm. Аберентна хорда. Ао клапа – дегенеративно променена. Десни кухини ДП – 52 mm надд. размер; ДК стена – 7 mm. Перикард – без излив.

Фундоскопия: Angiopathia ret. hypertonica.

Абдоминална ехография: Черен дроб – избутан от солидно, окръглено, капсулирано, нехомогенно (с аехогенни участъци) образуване с размери 11 cm, без видими промени в паренхимата на черния дроб. Жлъчен мехур – хирургично отстранен. Панкреас – не се вижда поради лош УЗ прозорец. Бъбреци – б. о.

Венозна урография: Голяма туморна формация, припокриваща десен горен бъбречен полюс.

КАТ на бял дроб и корем: Тумор на дясната надбъбречна жлеза с прорастване към десен бъбрек. Съмнение за белодробни метастази. Двустранен плеврален излив (фиг. 2 и фиг. 3).

След активно реанимационно лечение функцията на дихателната, сърдечно-съдовата система и бъбреците, отклоненията в електролитното и КАС бяха напълно възстановени.

Оперативно – доброкачествен феохромоцитом на дясната надбъбречна жлеза, 12 cm в диаметър (операция № 718/10.04.2000 г.; хистол. резултат № 2061/10.04.2000 г.).

ОБСЪЖДАНЕ

Тежката мултиорганна недостатъчност наложи разширено диференциално-диагностично обсъждане. Пълното възстановяване на отклоненията потвърждава функционалния им ха-

рактер като последица от катехоламиновия ексцес. Всяко от тези усложнения може да бъде фатално за пациента. От описаните от Sardesai et al. 6 случая с белодробен едем, дължащ се на фокална миокардна некроза, 5 екзетират (6).

Некардиогенният белодробен едем се дължи на увредения белодробен ендотел и повишения венозен тонус (3). В представения от нас случай в подкрепа за наличието на катехоламин-индуцирана миокардиодистрофия са наличните ЕКГ промени в съчетание с повишена активност на аминотрансферазите и ЛДХ (1). Плевралният излив с високо белтъчно съдържание се дължи вероятно на повишения пермеабилитет поради увредения ендотел. Повишените нива на амилазата, произхождаща от увредения белодробен ендотел, може да имитират остър панкреатит (5). В 15–20% от пациентите с феохромоцитом се среща като придружаващо заболяване холелитиаза, което успоредно със силно повишените нива на амилазата води до погрешна диагноза остър панкреатит.

При изследвания от нас пациент липсват ехографски и КАТ данни за остър панкреатит и нивото на амилазата в урината е нормално. Изключително високите серумни нива на КФК потвърждават наличието на рабдомиолиза, дължаща се на катехоламин-медираната вазоконстрикция и исхемия на скелетната мускулатура. Тя води до ОБН, която може да бъде бързо преодоляна с няколко хемодиализни сеанса (4, 7).

След поставянето на диагнозата феохромоцитом е необходимо оперирането му в най-бързи срокове, за да се избягнат тези усложнения, застрашаващи живота на пациента.

КНИГОПИС / REFERENCES

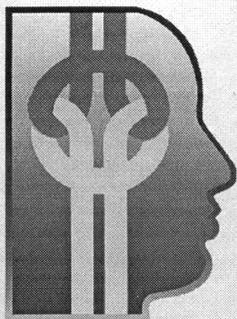
1. Левина, Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Медицина, Москва, 1989.
2. Мендизов, И. Хиперфункция на надбъбречната медула – феохромоцитом. В: Ендокринология (Под ред. Б. Лозанов). Тилия, София, 2000.
3. De Leeuw, P. W., F. L. Waltman, W. H. Birkenhager. Noncardiogenic pulmonary edema as the sole manifestation of pheochromocytoma. *Hypertension*, 1986, 8, 810-812.
4. Mjahed, K., M. Benghalem, A. Bourguia, et al. Post-operative rhabdomyolysis following surgery of a pheochromocytoma. *Cah Anesthesiol*, 40, 1992, 6, 421-423.
5. Perrier, N. A., J. A. van Heerden, D. J. Wilson, M. A. Warner. Malignant pheochromocytoma masquerading as acute pancreatitis – a rare but potentially lethal occurrence. *Mayo Clin Proc*, 69, 1994, 4, 366-370.
6. Sardesai, S. H., A. J. Monrant, Y. Sivathandon, et al. Pheochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure. *Br Heart J*, 63, 1990, 4, 234-237.
7. Shemin, D., P. S. Cohn, S. B. Zipin. Pheochromocytoma presenting as rhabdomyolysis and acute myoglobinurinic renal failure. *Arch Intern Med*, 150, 1990, 11, 2384-2385.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Д-р Ж. Геренова
Първа вътрешна клиника
Медицински факултет
Тракийски университет
Стара Загора

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
J. Gerenova, M.D.
Department of Internal Medicine
Medical Faculty
Thracian University
Stara Zagora, Bulgaria

БЪЛГАРИЯ

Далноворо



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ - СНМД
СЕКЦИЯ "ТИРЕОИДОЛОГИЯ"



НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ "АКАД. ИВАН ПЕНЧЕВ"

"ЙОДДЕФИЦИТНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ И
ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ
ТУМОРИ НА
ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА"

19 - 21 СЕПТЕМВРИ 2001

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия:

Специализирана болница за активно лечение
по ендокринология, нефрология и геронтология
„Акад. Иван Пенчев“
Проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia – Bulgaria
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145

Списание „Ендокринология“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Списанието излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите и в таблиците се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чужди автори, се поместват на английски с цялостен или подбран превод на български.

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишещата машина или компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 см), 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница).

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници – за казуистичните съобщения, 4 страници – за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници – за рецен-

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology “Endocrinologia” is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research articles, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, correspondence and announcements for scientific events (congresses, symposia, etc) in all fields of clinical endocrinology. The journal is published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the names of the authors and institutions as well as the legends of illustrations (figures and tables) are printed in Bulgarian and English. The papers from abroad are published “in extenso” in English, with complete or selected translation in Bulgarian, provided by the Editorial board.

The manuscripts should be submitted in two printed copies, on standard A4 sheets (21/30 cm), double spaced, 60 characters per line, 30 lines per standard page.

The size of each paper should not exceed 10 pages for original research articles, 12 pages for reviews, 3 pages for case reports, 2 pages for short communications, 4 pages for discussions or correspondence on scientific events on medical books or chronicles. The references or illustrations are included in this size (two 9x13 cm figures, photographs, tables or diagrams are considered as one standard page).

зии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25–30 машинописни реда).

Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната хипотеза и целта на разработката, използваните методи, най-важните резултати и заключения. Ключовите думи (до 5), съобразени с "Medline", трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

а) заглавие, имена на авторите (собствено име и фамилия), название на научната организация или лечебното заведение, в което те работят. При повече от едно заведение имената на същите и на съответните автори се маркират с цифри или звездички;

б) същите данни на английски език се изписват под българския текст.

Забележка: при статии от чужди автори българският текст следва английския. Точният превод от английски на български се осигурява от редакцията. Това се отнася и за останалите текстове, включително резюметата на български.

Основен текст на статията

Оригиналните статии задължително трябва да имат следната структура: увод, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение или изводи.

Методиките следва да бъдат подробно описани (включително видът и фирмата производител на използваните реактиви и апаратура). Същото се отнася и за статистическите методи.

Тези изисквания не важат за обзорите и другите видове публикации. В текста се допускат само официално приетите международни съкращения; при използване на други съкращения те трябва да бъдат изрично посочени в текста. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите вътре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгописа.

The abstracts are not included in the size of the paper and should be submitted on a separate page with 3 to 5 key words at the end of the abstract. They should reflect the most essential topics of the article, including the objectives and hypothesis of the research work, the procedures, the main findings and the principal conclusions. The abstracts should not exceed one standard typewritten page of 200 words.

The basic structure of the manuscripts should meet the following requirements:

Title page

The title of the article, forename, middle initials (if any) and family name of each author; institutional affiliation; name of department(s) and institutions to which the work should be attributed, address and fax number of the corresponding author.

Text of the article

The original research reports should have the following structure: introduction (states the aim, summarizes the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, statistical methods), results, discussion, conclusions (should be linked with the aims of the study, but unqualified statements not completely supported by research data should be avoided). These requirements are not valid for the other types of manuscripts. Only officially recognized abbreviations should be used, all others should be explained in the text. Units should be used according to the International System of Units (S.I. units). Numbers to bibliographical references should be used according to their enumeration in the reference list.

Illustrations

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text (one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Ara-

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист-опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и положението (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблиците данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилиното име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамилиното име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

Примери:

Статия от списание:

1. McLachlan, S., M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070–1074.

bic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials followed by family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it has been published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, first and last page. Chapters of books should be cited in the same way, the full name of the chapter first, followed by "In:", full title of the book, editors, publisher, town, year, first and final page number of the cited chapter.

Examples:

Reference to a journal article:

1. McLachlan, S., M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070–1074.

Reference to a book chapter:

2. Delange, F. Endemic Cretinism. In: "The Thyroid" Eds. L. Braveman and R. Utiger, Lippincott Co., Philadelphia, 1991, 942-955.

Submission of manuscripts

The original and one copy of the complete manuscript are submitted together with a covering letter granting the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been published previously elsewhere and signed by the first author. The Editors will not be responsible for damages or loss of the papers submitted. Papers returned to the authors for revision and not received back in 60 days it shall be treated

Глава (раздел) от книга:

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: The Thyroid (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942–955.

Адрес за кореспонденция с авторите

Той се дава в края на всяка статия и съдържа всички необходими данни (вкл. пощенски код) на български език за един от авторите, който отговаря за кореспонденцията.

Всички ръкописи трябва да се изпращат с придружително писмо, подписано от авторите, с което потвърждават съгласието си за отпечатване в сп. "Ендокринология". В писмото трябва да бъде отбелязано, че материалът не е бил отпечатван в други научни списания у нас и в чужбина. Ръкописи не се връщат.

Всички материали за списанието се изпращат на посочения адрес на редакцията.

as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board:
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str.
1303 Sofia, BULGARIA
Prof. B. Lozanov (Editor-in-chief)
or Assoc. Prof. Ph. Kumanov
(Scientific Secretary)

Доверете се на традицията

- **навременна, достоверна и компетентна информация за динамичните процеси в медицината и в здравеопазването**

Абонирайте се за

ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на специалистите
в медицината*

И през 2001 година

- **отново 52 броя**
- **отново за 26 лева**

Абонаменти се извършват във всички пощенски станции в страната
(каталожен номер 833),
чрез частни разпространителски фирми и в редакцията.

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



**Списание
на Българското сдружение
по ендокринология
към СНМД в България
Journal
of Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)**

**Главен редактор
Проф. Боян Лозанов**

**Научен секретар
Доц. Филип Куманов**

**Стилов редактор
Багра Делчева**

**Редактор на английски
Крикор Меликсетян**

**Отговорен редактор
Румен Нинов**

**Първа корица
и графичен дизайн
Румен Нинов**