

ISSN 1310-8131

Том VI / Volume VI

Книжка 3 / Number 3, 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. Захаријева, 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. Zakharijeva (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 (Букурещ), 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)

The Journal is indexed in:

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

ISSN 1310-8131

ENDOCRINOLOGIA

том VI, кн. 3, 2001/vol. VI, number 3, 2001

Съдържание

Резюмета на оралните и постерните научни доклади

на VII национален симпозиум „Акад. И. Пенчев“

ЙОДДЕФИЦИТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА	4
Азбучник на авторите	36

Оригинални статии

Г. Грозева, И. Атанасова, Б. Лозанов: Органоспецифични антитела при пациенти с автоимунни тиреоидни заболявания и полигландуларни автоимунни синдроми	70
С. Симеонов, Д. Илиев, Н. Ботушанов, Е. Кумчев, Е. Енчев, Д. Троев, Л. Минчева, М. Павлова, Б. Нончев: Индапамид – по-добрата алтернатива на тиазидите в профилактиката и лечението на двустранната рецидивираща нефролитиаза и остеопорозата, обусловени от ренална хиперкалциурия	75
З. Обмински, Р. Ступницки, Я. Добридж, А. С. Хекни: Промени в кръвните нива на лактата след максимално физическо натоварване при жени: влияние на половите стероиди	86
Указания за авторите	91

Contents

Abstract of oral and poster communications of VII National Symposium „Acad. I. Penchev“

IODINE DEFICIENCY DISORDERS AND MALIGNANT TUMOURS OF THE THYROID	39
Autor's index	68

Original Articles

G. Grozeva, I. Atanassova, B. Lozanov: Organ-specific Antibodies in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases and Polyglandular Autoimmune Syndromes	70
S. Simeonov, D. Iliev, N. Botusharov, E. Koumchev, E. Enchev, D. Troev, L. Mincheva, M. Pavlova, B. Nonchev: Indapamide – the Better Alternative to Thiazides for the Prevention and Treatment of Recurring Bilateral Renal Calculosis and Osteoporosis Resulting from Renal Hypercalciuria	75
Z. Obminiski, R. Stupnicki, J. Dobridge, A. C. Hackney: Blood Lactate Response to Maximal Exercise in Women: Influence of Sex Steroid Hormones Levels Running Heading: Steroid Hormones and Exercise Metabolism	86
Instructions to Authors	91

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>

VII НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ „АКАД. И. ПЕНЧЕВ“
ЙОДДЕФИЦИТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ
НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА

VII NATIONAL SYMPOSIUM "ACAD. I. PENCHEV"
IODINE DEFICIENCY DISORDERS AND MALIGNANT TUMOURS
OF THE THYROID

Организационен комитет

Прегседател:

Проф. г-р Боян Лозанов

Секретар:

Д-р Русанка Ковачева

Касиер:

Д-р Александър Шинков

Членове:

Д-р А. Куртев

Д-р А. Кехайов

Доц. г-р Б. Василева

Доц. г-р Б. Младенов

Доц. г-р В. Тенев

Проф. г-р Г. Дашев

Доц. г-р Г. Кирилов

Проф. г-р Д. Коев

Г-жа Ж. Караславова

Проф. г-р И. Мендизов

Проф. г-р И. Черноземски

Доц. г-р Л. Иванова

Доц. Н. Ризов

Д-р С. Алтънкова

Доц. г-р С. Захариева

Доц. г-р Т. Хаджиева

Д-р Ц. Тимчева

Organizing Committee

President:

Prof. Bojan Lozanov

Secretary:

Russanka Kovatcheva, MD

Treasurer:

Alexander Shinkov, MD

Members:

A. Kurtev, MD

A. Kehayov, MD

Assoc. prof. B. Vassileva

Assoc. prof. B. Mladenov

Assoc. prof. V. Tenev

Prof. G. Dashev

Assoc. prof. G. Kirilov

Prof. D. Koev

J. Karaslavova

Prof. I. Mendizov

Prof. I. Chernozemski

Assoc. prof. L. Ivanova

Assoc. prof. N. Rizov

S. Altankova, MD

Assoc. prof. S. Zaharieva, MD

Assoc. prof. T. Hadjieva

Tz. Timcheva, MD

**Местен организационен
комитет - гр. Смолян**

Прегседател: г-р А. Кехайов

Зам. прегседател: г-р М. Турналиев

Секретар: г-р А. Лалов

Членове:

К. Капитанов

Б. Бекяров

Д-р Х. Георгиева

Д-р М. Тодорова

Д-р К. Гелов

Д-р М. Кубанова

А. Нинова

**Local organizing
committee - Smoljan**

Chairman: A. Kehaiov, MD

Members:

M. Turnaliev, MD

A. Lalov, MD

K. Kapitanov

B. Bekjarov

H. Georgieva, MD

M. Todorova, MD

K. Gelov, MD

M. Kubanova, MD

A. Ninova

СПОНСОРИ/OUR SPONSORS:

"Merck - Aquachim"
"GlaxoSmithKline"

"B.R.A.H.M.S."
"Genzyme"
"Servier"

"Eli Lilly"
"Amersham"
"Софарма"

Списък на научните доклади изнесени на VII национален симпозиум „Акад. Иван Пенчев“

- | | |
|--|--|
| <p>О-1 "Към трайно елиминиране на йодния дефицит: къде сме днес в началото на века" - Ф. Деланж, Б. де Беноа, Е. Претел, Дж. Т. Дън 7</p> <p>О-2 "Контрол на йодния дефицит в България в началото на 21 век" - Б. Лозанов 7</p> <p>О-3 "Йоден дефицит в Македония" - Б. Карамфилски, В. Богданова, О. Васкова, С. Лопарска, С. Мицева, С. Сестаков, С. Кузмановска 8</p> <p>О-5 "Новородени, нуждаещи се от протекция срещу йоден дефицит: предизвикателство за целия регион" - Г. Герасимов, Н. Далмия, Ф. ван дер Хаар 8</p> <p>О-6 "Национална скринингова програма за ранна диагноза и лечение на вродения хипотиреоидизъм - резултати от 8-годишното й провеждане" - И. Стоева, Л. Пенева, Е. Стефанова, А. Куртев, Д. Илиев, К. Казакова, В. Йотова, Р. Колева, Б. Василева, С. Колева, В. Деспотова 9</p> <p>О-7 "Анализ на разпределението на ТСХ от неонаталния тиреоиден скрининг (НТС) при новородени в България за периода 1997-2000" - И. Стоева, Л. Пенева, Р. Григорова, Б. Василева, С. Колева .. 10</p> <p>О-8 "Обем на щитовидната жлеза и йодна екскреция при ученици от град София в условията на системна йодна профилактика" - Р. Ковачева, Р. В. Иванова, Л. В. Иванова, Б. Лозанов, Б. Василева, А. Куртев, К. Казакова, Е. Стефанова, Д. Илиев, М. Вуков 10</p> <p>О-9 "Йодурията - средство за мониториране на ефективността на йодната профилактика" - Л. Иванова, Б. Лозанов, Р. Иванова, Б. Василева, С. Хубавешки 11</p> <p>О-10 "Йоден дефицит в Узбекистан и неговото мониториране" - Л. Нугманова, С. Исмаилов, С. Расулов, Н. Убайдулаева, М. Рахметова, Н. Насирова, Р. Исламов, 11</p> | <p>О-11 "Болезнотност от тиреоидни нарушения при деца от Беларус в зависимост от нивото на йоден дефицит на фона на радиационно въздействие от Чернобилската авария" - В. Дрозд, Т. Митюкова, Е. Давидова, Л. Харабец, Х. Молоствов, Л. Илина, Ю. Гаврилин, В. Круш, С. Шинкарев, Ж. Бико, Х. Райнер 12</p> <p>О-12 "Мониторинг на заболяванията на щитовидната жлеза през бременността" - М. Петрова, Н. Фесчиева, Л. Коева 13</p> <p>О-13 "Ефективност на профилактиката с йод, оценена на базата на честотата на гуша и йодурията при деца от първоначалното училище в град Ополно (окръг Лодз)" - А. Зигмунд, В. Коптас, Е. Сковронска-Йозвияк, Й. Викторска, М. Карбовник, А. Левински 13</p> <p>О-14 "Оптимизиране на лечението с L-Thyroxin и калиев йодид на нетоксичната дифузна струма при възрастни" - В. Томашевски, А. Зигмунд, М. Карбовник, А. Левински 14</p> <p>О-15 "Морфологични приноси към ранната диагностика на карцинома на щитовидната жлеза" - Г. Дашев 15</p> <p>О-16 "Роля на човешкия RET протоонкоген в патогенезата на папиларния и на медуларния тиреоиден карцином" - А. Люински 15</p> <p>О-17 "Диагностичен подход при болни със съмнение за карцином на щитовидната жлеза" - Р. Ковачева, Р. С. Иванова, Н. Кънев, Г. Дашев, Б. Лозанов 17</p> <p>О-18 "Ниво на тиреоглобулин в серума на здрави пациенти след въздействие върху щитовидната жлеза с радиоактивен прах при аварията в Чернобил" - С. Петренко, Н. Гомолко, А. Дауд, О. Корсаков, Н. Клемиато, В. Миненко, В. Остапенко 18</p> <p>О-19 "Лечение на карцином на щитовидната жлеза при йоден дефицит" - С. Исмаилов, Л. Нугманова, Ж. Назирходжаев, Р. Абдазова, Н. Полатова 18</p> |
|--|--|

О-21 "Епидемиология на рака на щитовидната жлеза в България" - Ш. Данон, З. Валерианова 19	О-33 "Оценка на приложението на рекомбинантен човешки TSH (rhTSH) преди радиойодтерапия на болни с метастатичен диференциран карцином на щитовидната жлеза" - Р. Ковачева, Т. Хаджиева, Г. Кирилов, Б. Лозанов 26
О-22 "Честота на тиреоидния карцином в Северна Гърция през последните 20 години" - Н. Понтикидес, А. Мосхидес, М. Караникас, М. Наум, Х. Христинис, Г. Красас 20	О-35 "Следоперативно проследяване на болни с диференциран карцином на щитовидната жлеза" - Е. Пиперкова, А. Цоневска, С. Сергиева, М. Димитрова, А. Павлова 26
О-23 "Тиреоиден карцином при пациенти на възраст 0-33 години за периода 1986-2000 г." - Б. Василева, Д. Илиев, А. Куртев, Т. Сечанов, М. Младенов, Е. Стефанова, К. Казакова 21	О-36 "Интероперативна идентификация и оценка на функционалното състояние на възвратните ларингеални нерви в тиреоидната хирургия посредством стимулационна електромиография" - Р. Димов, И. Дойков 27
О-24 "Малигнени заболявания на щитовидната жлеза в три области на Южна България за 15-годишен период (1986-2000)" - С. Симеонов, Ив. Нончев, Н. Ананощев, Л. Минчева, Д. Троев, Н. Ботушанов 21	О-37 Презентация на фирма "Genzyme": "Рекомбинантен човешки TSH (rhTSH) - нови перспективи за диагнозата и лечението на рецидивния диференциран карцином на щитовидната жлеза" - Р. Ковачева 28
О-25 "Честота на тиреоидния карцином във Варненска област" - К. Христозов, Л. Коева, Р. Ненков, С. Вичева, В. Николова, Я. Кузманов, В. Христова, С. Александров 22	ПОСТЕРНА СЕСИЯ
О-26 "Морфологични и биологични особености на злокачествените тумори на щитовидната жлеза" - Р. Иванова, П. Каранова, Г. Дашев, Т. Сечанов, Р. Пандев, Н. Кънев 22	P-1 "Тиреоидни нарушения при лица с йоден дефицит" - К. Христозов, З. Любомирова, Ю. Цонева 29
О-27 "Хирургическа тактика при лечението на карцинома на щитовидната жлеза" - Ив. Мендизов, Т. Сечанов, Г. Ганчев, Г. Дашев, Р. Пандев, М. Велков, Н. Кънев, Т. Тодоров 23	P-2 "Ехографска и цитологична диагностика на нодозната струма" - Т. Русев 29
О-28 "Оперативно лечение на карцинома на щитовидната жлеза в детска и юношеска възраст" - Т. Сечанов, Г. Ганчев, Ив. Мендизов, Г. Дашев, Н. Кънев, Ив. Пунчев 23	P-3 "Обем на щитовидната жлеза при обикновена гушавост" - М. Боянов, П. Попиванов, Н. Темелкова 30
О-29 "Хирургическо лечение при медуларен тиреоиден карцином" - Р. Пандев, Ив. Мендизов, Т. Сечанов, Г. Ганчев, П. Керанова 24	P-4 Тиреоидно-гонадни взаимоотношения" - Ф. Куманов, А. Томова, Кл. фон Вердер, Й. Шопол, Г. Брабант 30
О-30 "Рецидивна струма и карцином" - М. Велков, Т. Тодоров, Ив. Пунчев, Е. Генов 24	P-5 "Диагностична стойност на серумните концентрации на тиреоглобулина при заболявания на щитовидната жлеза" - Ж. Геренова, Д. Пенкова, С. Боева, Й. Вълков, Б. Иванова 31
О-31 "Хирургическо поведение при авансирал тиреоиден карцином" - Я. Кузманов, Р. Ненков, Р. Радев, К. Христозов 25	P-6 "Експресия на MET/HGF-Rq, пролифериращ клетъчно-ядрен антиген (PCNA) и на карциномембрионален антиген (CEA) при възлова гуша и тиреоидни тумори" - Е. Трошина, Н. Мазурина, Ф. Абдулхабирова, П. Юшков 31
О-32 "Принципът АЛАРА- нова философия в лъчелечението на диференцирания тиреоиден карцином" - Т. Хаджиева 25	P-7 "Карцином на щитовидната жлеза, съчетан с болест на Кушинг" - Б. Милчева, Р. Шигарминова, С. Захариева, М. Андреева 32

P-8	"Акромегалия и тумори на щитовидната жлеза" - Е. Начев, Р. Шигарминова, М. Орбецова, С. Захариева	32
P-9	"Преживяемост при пациенти оперирани радикално за диференциран тиреоиден карцином" - Т. Сечанов, Г. Ганчев, Ив. Мендизов, Д. Табаков	33
P-10	"Експериментално проучване на патологичните и електромиографски характеристики на най-често срещаните ятрогенни лезии на възвратните ларингеални нерви в тиреоидната хирургия" - Р. Димов, Й. Дойков	33
P-11	"Морфологична характеристика на микрокарциномите на щитовидната жлеза" - Р. Каранова, Р. Пандев, Р. Иванова, Г. Дашев, С. Петров	34
P-12	"Папиларен карцином на щитовидната жлеза - предоперативна стойност и анализ на тънкоиглената аспирационна цитология" - Р. Иванова, Р. Ковачева, Н. Кънев, Р. Б. Иванова А. Сарафова, Г. Дашев	34
P-13	"Серумни нива на тиреоглобулина при постоперативния контрол на диференцирания тиреоиден карцином" - Ж. Геренова, Д. Пенкова, С. Боева, Й. Вълков	35

О-1

Към трайно елиминиране на йодният дефицит: къде сме днес в началото на века?

Ф. Деланж, Б. де Беноа, Е. Претел,
Дж. Т. Дън

Международен съвет за контрол на йод-дефицитните заболявания – Брюксел, Белгия

Йодният дефицит е водеща причина за умствено изоставане, което може да бъде предотвратено. Доказаната стратегия за постигане на достатъчен прием на йод е йодирането на солта, използвана в земеделието, хранително-вкусовата промишленост, общественото хранене и бита. В статията се разглеждат публикуваните досега данни за програмите за трайно елиминиране на йоддефицитните заболявания и се представят нови данни от проследяването и ефекта на програмите за йодиране на солта на популационно ниво. Понастоящем 68% от домакинствата, обитаващи райони с йоден дефицит в миналото, имат достъп до йодирана сол, докато преди едно десетилетие този процент беше едва 10. Това огромно постижение, безпрецедентен успех на общественото здравеопазване в областта на незаразните заболявания, трябва да се отчита от здравната общественост, включително от тиреоидолозите. От друга страна, организаторите и спонсорите на програмите за йодиране на сол трябва да имат предвид нарастващите нужди от все по-прецизно наблюдение и контрол на качеството. Например колективната оценка на йодния прием с помощта на модела ThyroMobil при 35 223 ученици в 378 центъра в 28 страни показва, че средната йодурия в много райони, в които преди имаше йоден дефицит, значително надвишава 300 $\mu\text{g}/\text{l}$, което е твърде много и е свързано с рискове за здравето. Елиминирането на йодния дефицит е на една ръка разстояние, но са нужни още значителни усилия, за да се покрие цялото изложено на риск население и да се осигури контрол на качеството и траен ефект.

О-2

Контрол на йодния дефицит в България в началото на 21 век

Б. Лозанов

Клиничен център по ендокринология и геронтология – София

Йодният дефицит и свързаните с него здравни проблеми са един от акцентите на здравеопазването в България през последните 45 години. Същите се отнасят за около 44% от населението на страната (3,8 млн. души), живеещо в т. нар. йоддефицитни райони, главно в Западна, Южна и Централна България. След въвеждането на йодната профилактика с йодирана сол ($\text{KI } 20 \text{ mg/kg}$) през 1958 г. болестността от ендемична гушавост (ЕГ) в тези райони бе снижена четирикратно, но ендемията от ЙДЗ не беше ликвидирана. След 1994 г. бе възприета нова стратегия за йодна профилактика, съобразена със съвременните цели и изисквания на световните организации. Нейните основни параметри включват: 1) осигуряване на йодирана готварска сол при нов стандарт ($\text{KIO}_3 \text{ } 32 \text{ mg/kg}$), задължителна за цялата територия на страната, 2) стриктен контрол върху вноса и качеството на йодираната сол, 3) допълнителна суплементация с таблетки калиев йодид на бременните, кърмачките и децата в районите с доказан йоден дефицит. Очакваните резултати, отчетени в периода 1998–2000 г. на базата на клинично-ехографски изследвания при 9045 деца от 7 до 11-годишна възраст и проби за йодурия при 1628 от тях, показаха рязко подобрене на статуса: оптимален йоден прием (медиана на йодна екскреция 111,4 $\mu\text{mol}/\text{l}$, срещу 65,4 $\mu\text{mol}/\text{l}$ преди 1994 г.), както и рязко снижение на относителния дял на тиреоидните хиперплазии (в редица райони под 5%). В някои райони същият варира между 5 и 28% (средно 13%) за сметка на нискостепенните дифузни хиперплазии. Потвърждават се предимствата на ехографския метод за определяне реалния обем на щитовидната жлеза (отнесен към телесната повърхност, пола и възрастта) в сравнение с клиничното определяне, показващо значими разлики при гранични размери на жлезата

и при нискостепенни хиперплазии.

Настоящите данни, съпоставени с тези преди 1994 г., демонстрират рязко подобрение на йодния статус в рисковите групи с подчертана тенденция за ликвидиране на ендемията от ЙДЗ в цялата страна. За много райони тази цел вече е постигната. Крайната цел и трайните резултати зависят от стриктния контрол върху всички параметри от Националната програма за йодна профилактика.

О-3

Йоден дефицит в Македония

**Б. Каранфилски, В. Богданова,
О. Васкова, С. Лопарска, С. Мицева,
Г. Сестаков, С. Кузмановска**

*Институт по патофизиология и ядрена медицина,
Медицински факултет – Скопие, Македония*

Според досега публикувани данни честотата на гуша в Македония е твърде висока, като в някои райони на страната придобива ендемична форма. Във връзка с това по силата на нормативни актове от 1956 г. йодирането на солта става задължително, като за целта се използва калиев йодид в концентрация 10 mg/kg (7 mg/kg йод). Последвалите научни съобщения сочат снижаване на честотата на заболяването.

Независимо от постигнатия прогрес с течение на времето се установяват данни, че в Македония се увеличава процентът на пациенти с гуша сред население, родено след въвеждането на профилактиката с йод. Първото наблюдение е проведено в периода 1955–1996 г., при което са изследвани 11 486 ученици на възраст 7–15 години. От общия брой на изследваните 2487 са подложени на ултрасонография, а 2216 – на измерване на йодното ниво в урината. Резултатите от тиреоидна палпация показват общо увеличение на гушата от 18,7% за цялата страна, докато за отделни региони сонографията показва следните средни стойности на размера на тиреоидеята (по възраст): 6 години – 4,0 ml, 7 години – 4,1 ml, 8 години – 4,7 ml, 9 години – 5,1 ml, 10 години – 5,3 ml, 11 години – 5,9 ml, 12 години – 6,6 ml, 13 години – 7,4 ml, 14 години

– 8,2 ml. Йодната концентрация в урината в национален мащаб е 11 µg/dl. Средните стойности по региони варират от 7,9 до 19 µg/dl. В 8 от 30 общини средните стойности са под 10 µg/dl. Направи се изводът, че средна до умерена недостатъчност на йод продължава да съществува в Македония и че се налага въвеждането на нови нормативни актове в тази насока, регламентиращи, че цялата сол за употреба от хората трябва задължително да бъде йодирана с 20–30 mg йод/kg сол, и че за целта трябва да се използва само по-стабилната KIO₃.

Междувременно, в очакване на новата законова уредба относно йодиране на солта бе проведено повторно изследване през 1999 г. Отделянето на йод с урината е определено при 1142 деца и показва средна стойност в национален мащаб от 11,67 µg/dl. Въведоха се нови правила, влезли в сила през октомври 1999 г. Една година след въвеждането на новите правила, т. е. през октомври 2000 г., изследванията бяха повторени. Отделянето на йод с урината бе измерено при 1211 деца, като средната концентрация на йод в урината възлезе на 15,41 µg/dl. Изследването показва, че нововеденият режим за йодиниране на сол е високо ефективен. В началото в Македония е налице лека до умерена недостатъчност на йод, а в края на периода на наблюдение йодната концентрация е в границата на нормата.

О-5

Новородени, нуждаещи се от протекция срещу йоден дефицит: предизвикателство за целия регион

**Г. Герасимов, Н. Далмия,
Ф. ван дер Хаар**

*Регионален координатор, секция Хранене,
УНИЦЕФ – Ню Йорк, САЩ
Университет Емори, Катедра по обществено
здравеопазване – Атланта, САЩ*

Ефектът на йодна недостатъчност сред популацията се простира отвъд гушата и кретенизма. При популациите с йодна недостатъчност

е налице дефицит от 10–15% по отношение на общото разпределение на умствено ниво и образователни способности с всяко следващо поколение. Това може да се предотврати чрез универсално йодиране на солта (УИС). УНИЦЕФ/СЗО през 1993 г. реши единодушно да препоръча УИС в страните, където увреждания, дължащи се на йодна недостатъчност (УИН), представляват проблем на общественото здравеопазване. До края на 1999 г. относителната част на домакинствата, косумиращи йодирана сол, в световен мащаб се увеличава и достига над 70% (стартирайки от по-малко от 10%) в сравнение с 1990 г. В региона, включващ бившите съветски републики, Балканите и Балтика, едва 25% от трапезната сол е йодирана и е с най-нисък процент от домакинства, използващи йодирана сол, в света.

Държава	Домакинства Йодирана сол %	Годишни раждания (хил.)		
		Общо	Защитени	Незащитени
Турция	18,2 (1995)	1,424	259	1,165
Русия	30 (1992)	1,216	265	851
Узбекистан	19 (2000)	569	108	461
Украйна	4,6 (2000)	411	19	392
Казахстан	29 (1999)	207	60	147
Таджикистан	20,2 (2000)	133	27	106
Киргизстан	27,2 (1997)	109	30	80
Азербайджан	43 (2000)	115	50	66
Беларус	37	93	34	59
Грузия	8,1 (2000)	50	4	46
Молдова	33,1 (2000)	48	16	32
Босна и Херцег.	36,9 (1999)	48	18	30
Албания	56,3 (2000)	61	35	27
Югославия	73,2 (2000)	98	72	26
Армения	70 (1999)	40	28	12
Тюркмениа	90 (1999)	109	98	11
Хърватска	90 (1999)	48	43	5
Македония	100 (1994)	30	30	0
		4809	1196 (25%)	3613 (75%)

През 2000 г. в наблюдавания регион новородените са около 4,8 милиона. Установено е, че 3,6 милиона от тях се раждат в домакинства, които все още не използват йодирана сол, като по този начин оставят новородените без никаква защита срещу мозъчни увреждания. Ели-

миниране на йодния дефицит чрез универсално йодиране на солта представлява сериозно предизвикателство за страните от региона още в първите години на новото хилядолетие.

О-6

Национална скринингова програма за ранна диагностика и лечение на вродения хипотиреоидизъм – резултати от 8-годишното ѝ провеждане

И. Стоева, А. Пенева, Е. Стефанова, А. Куртев, Д. Илиев, К. Казакова, В. Йотова, Р. Колева, Б. Василева, С. Колева, В. Деспотова

СБАЛДБ ЕАД – София

Медицински университет – Варна

Окръжна болница – Стара Загора

Окръжна болница – Пловдив

Неонаталният тиреоиден скрининг (НТС) включва няколко етапа: масово пресяващо изследване на всички новородени, потвърждаване на скрининг-диагнозата, въвеждане и мониториране на субституиращо лечение с L-тироксин, преоценка на диагнозата след 2-годишна възраст. Методи: определяне на ТСХ в суха капка кръв (Delfia, cut-off 15 mU/l, Международен качествен контрол „Deutsche Gesellschaft fur Klinische Chemie“), ТСХ, T₄, тиреоглобулин в серум (Международен качествен контрол „Deutsche Gesellschaft fur Klinische Chemie“) в НТС сектора на Университетската педиатрична болница в София.

Резултати: от 1993 до 2000 г. са изследвани 476 354 новородени (NTSH Delfia), като обхващането се е увеличило от 58% (1993 г.) до 89% (1998–1999 г.), при *regal rate* 1,8% (1993 г.) и 0,13% (2000 г.). При 204 деца се установиха данни за възможен вроден хипотиреоидизъм (ВХ), честота 1:2335. Началото на субституиращата терапия достигна през 2000 г. 18 дни. До 2000 г. при 181 деца (88,7%) се уточни формата на заболяването: при 78 (43,1%) постоянен ВХ (1:4000); при 16 (8,8%) преходен ВХ;

при останалите 87 (48,1 %) персистираща хипертиреотропинемия.

Заклучение: НТС, въведена преди 8 години като българо-швейцарски проект, се утвърди в цялата страна и от 2000 г. е част от националната програма за профилактика на вродените аномалии и наследствени заболявания. Остава предизвикателството за 100% обхващане на новородените и начало на лечението до 14-ия ден от раждането. Установените хипертиреотропинемии, по-чести при ромското население, дават основание да се допуснат генетични причини (един от кандидат-гените е кодиращият рецептор за ТСХ).

Благодарност: Фондацията за деца с вродени заболявания – Цюрих, и Министерството на здравеопазването в България

О-7

Анализ на разпределението на ТСХ от неонаталния тиреоиден скрининг (НТС) при новородени в България за периода 1997–2000 г.

И. Стоева, Л. Пенева, Р. Григорова, Б. Василева, С. Колева

Специализирана болница за активно лечение на деца ЕАД „Княгиня Евдокия“ – София

Широкото разпространение на заболяванията, свързани с йоден дефицит (ЙД), налагат въвеждане на системно мониториране на ефекта от провежданата профилактика за отстраняване на ЙД. Повишената чувствителност на децата, и особено на новородените, дори към лекостепенен ЙД ги прави подходяща популация за анализ. Анализът на разпределението на стойностите на ТСХ от НТС между 3–5-ия ден след раждането се въведе през 1997 г. Това стана благодарение на използването на чувствителен метод за определяне на ТСХ в суха капка кръв (NeoTSH Delfia, чувствителност 1 mU/l). Анализирани бяха резултатите на 154 039 новородени (01.01.1997 до 31.12.2000) на възраст между 3–5 дни. През 1998 г. допълнителната йодна профилактика на бременните бе прекъсната и кон-

центрацията на ТСХ при новородените показва изместване към по-високите стойности. Данните показват наличие само на лек йоден дефицит и потвърждават бързия прогрес за елиминиране на заболяванията поради йоден дефицит като проблем на общественото здравеопазване. Повишаването на процента на новородени с концентрация на ТСХ над 5 mU/l след 1998 г. от 6,2% на 9,2% (2000 г.) е алармиращ знак. Обръща се внимание на допълнителни фактори, влияещи върху разпределението на ТСХ при новородените, например перинатално прилагане на йодсъдържащи дезинфектанти. Цялостното елиминиране на ЙД ще доведе до повишаване на ефективността на НТС поради намаляване на необходимостта от контролни изследвания при деца с преходен хипотиреоидизъм/хипертиреотропинемия. Във връзка с това се посочват предстоящите цели на българската програма НТС.

Благодарност: Фондация за деца с вродени заболявания – Цюрих, Министерство на здравеопазването в България.

О-8

Обем на щитовидната жлеза и йодна екскреция при ученици от град София в условията на системна йодна профилактика

Р. Ковачева, Р. Иванова, Л. Иванова*, Б. Лозанов, Б. Василева, А. Куртев**, К. Казакова**, Е. Стефанова**, Д. Илиев**, М. Вуков***

Клиничен център по ендокринология и геронтология – София

**НЦХМЕХ – София*

***Клиничен център по педиатрия – София*

Задължителна профилактика с йодирана сол (KIO₃ 32 mg/kg) в България се провежда от 1994 г. Преди този период честотата на ендемичната гуша, оценена палпаторно, е била средно 13–15%. Според проучванията на ICCIDD учениците на възраст 8–10 години са най-подходящата прицелна група за контрол на йодния

дефицит и последствията от него.

Цел на настоящото проучване е да се оцени йодният прием и влиянието му върху обема на щитовидната жлеза (ЩЖ) при ученици от град София 6 години след въвеждането на системна йодна профилактика с йодирана готварска сол.

Изследвани са с палпация на ЩЖ 600 деца (308 момчета, 292 момичета) на възраст 6–12 години от 10 начални столични училища. При 293 деца (148 момчета, 145 момичета) на възраст 7–10 години е извършено ехографско определяне на обема на ЩЖ по формулата $V = a \times b \times c \times 0,479$ (Brunn et al.). Измерени са ръстът и теглото за определяне на телесната повърхност (ТП) и е определена йодурията по метода на Dunn et al. (1993).

При 14,8% от всичките 600 деца е установена палпаторно струма от Ia и Ib степен. Средният обем при двата пола като функция от възрастта корелира с нормите, препоръчани от ICCIDD. Само при 2,7% (8 деца) обемът на ЩЖ е над горната граница на нормата (P_{97}) за йоддефицитни райони. Подобни са и резултатите за обема на ЩЖ, отнесен към телесната повърхност – 2,8% над P_{97} . Йодурията във всички възрастови групи е над 100 $\mu\text{g/l}$.

Тези данни показват, че йодният дефицит в Софийския регион е успешно преодолян в резултат на системната и адекватна йодна суплементация.

О-9

Йодурията – средство за мониториране на ефективността на йодната профилактика

Л. Иванова, Б. Лозанов*, Р. Иванова*, Б. Василева, С. Хубавешки***

НЦХМЕХ – София

**Клиничен център по ендокринология*

и геронтология – София

***ДУБП – София*

Йодурията е чувствителен биомаркер за хранителен прием на йод, който се прилага за мониториране ефективността на йодната про-

филактика. Той е сред най-динамичните индикатори за оценка йодния статус на популяционно ниво, които най-бързо реагират на йодна суплементация. За оценка реалния прием на йод преди и след възстановяване на националните стратегии за контрол на йодния дефицит за периода 1994–1996 г. бяха изследвани общо 1245 лица на възраст 4–17 години: 217 преди въвеждане йодирани на солта и суплементиране с йодни препарати и 1028 – след това.

Изследваните преди възстановяване на йодната профилактика деца са от два ендемични региона в страната, а проучването през 1996 г. е национално, репрезентативно и обхваща всички ендемични и неендемични региони. Медианата на йодурия на първата група е 65,4 $\mu\text{mol/l}$, с минимална екскреция 1,5 $\mu\text{mol/l}$ и максимална – 327 $\mu\text{mol/l}$. Две години след въвеждане на йодна профилактика медианата на йодурия на национално ниво се повишава на 111,4 $\mu\text{mol/l}$, без съществена разлика между ендемичните и неендемичните региони, съответно 107,0 $\mu\text{mol/l}$ и 119,5 $\mu\text{mol/l}$.

Относителният дял на лица с йодурия под долната дискриминативна стойност от 100 $\mu\text{mol/l}$ се е редуцирал от 86% през 1994 г. на 42,8% при прилагане на йодна профилактика.

Чувствителността и специфичността на йодурията поставя този показател сред най-надеждните при оценка на йодния статус на популяционни групи.

О-10

Йоден дефицит в Узбекистан и неговото мониториране

Л. Нугманова, С. Исмаилов, С. Расулов, Н. Убайдулаева, М. Рахметова, Н. Насирова, Р. Исламов

Институт по ендокринология към Министерството на здравеопазването – Узбекистан

От 1991 г. липсата на масови профилактични прегледи, както и на производство на йодирана сол доведоха до значително повишаване на йодната недостатъчност в Узбекистан. През

1998 г. е проведено проучване на йодната недостатъчност в национален мащаб, като са били изследвани над 30 000 индивиди. Проучването е проведено в съответствие с критериите на СЗО и е установено, че във всички региони на страната е налице тежка форма на йодна недостатъчност (60% гуша, < 10 µg/l йодна концентрация в урината). През миналото десетилетие общият брой на тиреоидни карциноми, както и на недиференцирания рак на тиреоидната жлеза се повишават три пъти. Мониториране на нивата сол/йод е организирано през 1998 г. – данните се отнасят до нивата, установени във фабриките, централните пазари и домакинствата. Това става възможно с помощта, получена от УНИЦЕФ – доставка на съоръжения за йодиране (5 инсталации) в големите заводи и над 15 t калиев йодид. През 1998 г. нивото на йодирана сол възлиза на 2%, през 1999 г. – 4,06%, през 2000 г. – 19,3%, и през 2001 г. – 49%, но все още нивото на йодирана сол в домакинствата през 2001 г. е едва 17%.

Нивото на йодна концентрация в урината > 100 µg/l възлиза на 0,9% при изследването, направено през 1999 г., на 14% – през 2000 г., и на 19% – през 2001 г. Обръща се внимание на редица фактори, затрудняващи осъществяването на програмата за йодиране, а именно:

- големия брой производители на сол и различните видове сол, предлагани на пазара;
- инфилтрация на вътрешността и контрабанда отвън на нейодирана сол;
- продаване на йодираната сол на високи цени в сравнение с нейодираната.

Заклучение: За осъществяване на контрол върху йодната недостатъчност в Узбекистан е необходимо активното участие на солната индустрия в страната, както и ефикасни законодателни мерки.

О-11

Болестност от тиреоидни нарушения при деца от Беларус в зависимост от нивото на йоден дефицит на фона на радиационно въздействие от Чернобилската авария

В. Дрозд, Т. Митюкова, Е. Давидова, Л. Харабец, Х. Молоствов, Л. Илина, Ю. Гаврилин*, В. Круш*, С. Шинкарев*, Ж. Бико, Х. Райнер****

Лаборатория по тиреоидология, Научен клиничен институт по радиационна медицина и ендокринология – Минск, Беларус

**Институт по биофизика на РАН – Москва, Русия*

***Клиника и поликлиника по ядрена медицина, Университет на Вюрцбург – Германия*

Изследването има за цел да установи честотата на тиреоидна патология при деца, изложени на въздействието на йонизиращи лъчения, и в момента засегнати от недостатъчност на йод, изразена в различна степен. През 1998 г., 12 години след Чернобилската авария, са проведени масови профилактични прегледи на две кохорти деца на възраст 11–14 години от района Койники (n = 328) и Браслав (контроли – n = 98). Програмата за изследвания включва палпация на тиреоидната жлеза (степени по СЗО), ултрасонографско изследване (скенер „Toshiba“ 240A), измерване на йодна концентрация (метод цериум-арсенит), измерване на серумните нива на ТСХ (тиреоид стимулиращ хормон), ФТ₃, ФТ₄, триглицериди (Тг), Аб-ТПО и Аб-Тг (използвани са RIA китове, доставени от „Brahms, Demeditec and Medipan Diagnostica“ – Германия). Тиреоидната доза на въздействие е определяна на базата на епидемиологично изследване и интервю с родителите на децата, включени в изследването. Приложен е полуемпиричен метод на определяне на дозата in utero.

Заклучение: Доказана е лека степен йодна недостатъчност при децата от Браславския ре-

гион (контроли), потвърдена от статистически значимо намалените йодни концентрации в урината и по-честото увеличаване на тиреоидната жлеза (60%), както и кистична-нодуларна гуша (3%) и увеличени Тг, ФТ₃ и ФТ₄ нива в сравнение с децата от района Койники, изложени на радиационно въздействие. При децата от Койники се открива лека степен йодна недостатъчност, като увеличение на жлезата се открива при 30% от децата, възловата гуша – при 3,7% (освен това при 10 от 12 случая се касае за твърди нодули). При сравняване на наблюдавания район с контролния не се откриват значими аномалии в тиреоидната функция, свързани с радиационното въздействие (Койники – 11%, Браслав – 8%). Независимо от това относително повисока честота на латентен хипотиреоидизъм се открива при 13% от децата, изложени на радиационно въздействие ин утеро. По отношение на автоимунните тиреоидни заболявания (АИТ) не се откриват значими разлики между двата района (Койники – 1,8%, Браслав – 2,0%). Също така не се наблюдава статистически значима корелация между тиреоидната доза и параметрите на тиреоидната функция.

О-12

Мониторинг на заболяванията на щитовидната жлеза през бременността

М. Петрова, Н. Фесчиева*, Л. Коева

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, МУ – Варна

** Клиника по социална медицина и биостатистика, МУ – Варна*

За физиолога бременността е пролонгирано физиологично състояние, при което комбинацията от хормонални фактори и необходимостта от повишен йоден прием модифицират обмяната на щитовидната жлеза на бременната жена. За клинициста появата на гуша изисква уточняване на функционалното й състояние и адекватно лечение. За гинеколога тя крие риск от спонтанни аборти, преждевременно или мъртво раждане. За неонатолога – риск от вроден хипотиреоидизъм на новороденото.

Провеждането на скрининг за гуша и субклиничен хипо/хипертиреоидизъм очертава група на бременни с повишен риск от нарушения на щитовидната функция. Обобщените резултати от провеждане на скрининг за гуша от 1997 г. в Клиниката по ендокринология, разкриват възможността да предложим диагностичен алгоритъм за наблюдение и превенция на нарушенията в щитовидната функция на бременната жена.

О-13

Ефективност на профилактиката с йод, оценена на базата на честотата на гуша и йодурията при деца от първоначалното училище в град Опозно (окръг Лодз)

А. Зигмунд, В. Коптас, Е. Сковронска-Йозвиак, Й. Викторска, М. Карбовник, А. Левински

Категра по тиреоидология, Медицински университет – Лодз, Полша

Въз основа на резултатите от изследване на йодна недостатъчност, проведено в Полша в периода 1992–1995 г., е установено, че разпространението на заболяването на територията на Полша (включваща град Опозно и съседните райони) представлява зона на умерена ендемия на гуша с изключение на крайбрежната зона, където се наблюдава лека форма на ендемичност на гушавост. Резултатите, получени от това изследване, показват, че приложената тогава йодна профилактика, основаваща се на незадължителен модел на йодиране на солта, се оказва недостатъчно ефективна (Szybinski, *Endocrinol Pol – Polish J Endocrinol*, 1998;49:Suppl 1 to no. 3, 9-19). На 24 януари 1997 г. се въвежда задължителен модел на йодна профилактика, приложен на практика в Полша по отношение на индивидуални консуматори. Концентрацията на калиев йодид (30 ± 10 mg/kg трапезна сол) трябва да осигури добавка на йод в ежедневната консумация на сол на ниво 55–111 µg/дневно/човек.

Екип от лекари от Катедрата по тиреоидология изследва двукратно децата (възраст 6–14 години) от първоначалното училище № 1 в град Опозно (за установяване честотата на гуша и йодидна концентрация в проби от сутрешна урина) за първи път през 1994 г., т. е. по време на на регистриране на значителна йодна недостатъчност в Полша, и повторно през 1999 г., 29 месеца след въвеждане в практиката на задължителния модел за йодна профилактика. Резултатите от двете серии на изследвания позволяват да се направи оценка на ефективността на йодната профилактика до 1996 г., въз основа на модела на незадължителна консумация на йодирана сол, и след 1997 г., въз основа на задължителния модел за консумиране на йодирана сол. Серията, изследвана през 1994 г., включва 104 деца (54 момичета и 50 момчета), а тази през 1999 г. – 207 деца (104 момичета и 103 момчета). Размерът на тиреоидната жлеза е установяван чрез палпация, последвана от ултрасонографско изследване на обема на жлезата. Йодидната концентрация е измервана чрез модифициран каталитичен метод по Sandell и Kolthoff (*J Am Chem Soc*, 1934;56:1426-1442). През 1999 г. честотата на гушавост при децата възлиза на 1,4% срещу 35,3% през 1994 г. Получените резултати показват, че по време на 5-годишния период (1994–1999) йодната консумация сред изследваните деца значително се увеличава, което от своя страна води до нормализиране на показателите за честота на йодната недостатъчност и свързаните с нея увреждания (т. е. нормализиране на стойностите на йодурия), което доказва ефективността на въведената в Полша йодна профилактика.

O-14

Оптимизиране на лечението с L-Thyroxin и калиев йодид на нетоксичната дифузна струма при възрастни

**В. Томашевски, А. Зигмунд,
М. Карбовник, А. Левински**

*Катедра по тиреоидология,
Институт по ендокринология,
Медицински университет – Лодз, Полша*

Най-честата причина за поява на нетоксична струма е недостатъчност на йод. Следователно адекватната йодна добавка се явява един от най-важните елементи при терапията, предписвана на индивиди с гуша. Както неорганичният калиев йодид (KI), така и L-тироксинови препарати са източници на йод за организма (L-T₄); последните могат да предизвикат също така относително потискане на ТСХ (тироксин стимулиращ хормон) концентрацията. Целта на статията е да се изследват резултатите от лечението при случаи с нетоксична дифузна струма при възрастни индивиди. Терапията се състои в орално въвеждане на L-T₄ и KI, отделно и комбинирано. Петдесет и четири възрастни индивиди (44 жени и 10 мъже) са разпределени без подбор в три групи. Група I (11 жени и 7 мъже) получава L-T₄ в дози от 100 µg дневно, група II (17 жени и 1 мъж) е лекувана с KI в дози 130,8 µg дневно, а група III (16 жени и 2 мъже) получава комбинация от L-T₄ + KI (100 µg L-T₄ + 130,8 µg KI дневно). Терапията се провежда в продължение на 6 месеца. След това дозите се намаляват наполовина и терапията продължава още 3 месеца. В края на 9-месечното лечение медикаментозната терапия се преустановява. На 9-ия и на 12-ия месец от лечението обемът на тиреоидната жлеза намалява в сравнение с първоначалната стойност: в група I респективно с 26,9% и 12,7%; в група II – с 14,0% и 11,9%, и в група III – с 34,8% и 35,8%. Комбинираното лечение на нетоксичната дифузна гуша с L-T₄ и KI води до най-значителна редукция на обема на жлезата, с най-силно изразено потискане на ТСХ; пос-

тигнатият ефект на описаната терапия се поддържа след редуциране на дозата и дори след пълно преустановяване на приема на лекарства, въпреки че в последния случай ефектът постепенно отслабва. Лечението на гуша с L-T₄ самостоятелно редуцира обема на тиреоидеята, обаче този терапевтичен ефект намалява успоредно с намаляване на дозата, което води до рецидив на увеличение на тиреоидния обем, когато приемът на лекарството се преустанови напълно. От друга страна, въвеждането само на KI леко редуцира тиреоидния обем, но намаляване на дозата, последвано от преустановяване на лечението, води до рецидив на заболяването. Увеличено отделяне на йод с урината се наблюдава при всичките групи, което може да се обясни с реакцията на свързване на елемента в интрасистемния пул.

O-15

Морфологични приноси към ранната диагностика на карцинома на щитовидната жлеза

Г. Дашев

*Лаборатория по патоморфология,
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

Морфологичните анализи имат важно значение в диагностиката на злокачествените тумори на щитовидната жлеза. Те са свързани с използването на хистологични, имунохистохимични и морфометрични методи на изследване. На основание на 10 550 биопсии на материали от щитовидната жлеза, представени от цялата страна, става ясно, че:

- Папиларните карциноми продължават да имат все по-голямо разнообразие в морфологичната си изява.

- Фоликуларните карциноми прогресират, бързо авансират в околните тъкани и метастазират по кръвен път.

- Хъртеловият вариант на фоликуларните карциноми метастазират предимно по кръвен път.

- Медуларните карциноми са трудни за

морфологична диагноза. За тяхната диференциация е задължително прилагането на маркерна диагностика (калцитонин, СЕА и др.).

В заключение само стандартната хистологична техника не е достатъчна за прецизната диагноза на карцинома на щитовидната жлеза. Диагнозата е стабилна в съчетанието на хистологични, имунохистохимични и морфометрични методи на изследване.

O-16

Ролята на човешкия RET протоонкоген в патогенезата на папиларния (РТС) и медуларния (МТС) карцином на щитовидната жлеза

А. Левински

*Категра по тиреоидология, Медицински университет;
Клиника по ендокринология,
Полска мемориална болница; Научно-изследователски институт – Лодз, Полша*

RET протоонкогенът (пререден по време на трансфекция - ПРТ) е описан за пръв път от Takahashi et al. (Oncogene 3: 571-578, 1988) в клетки NIH 3T3 линия, трансфектирани от човешка ДНК, изолирана от Т-лимфоцитен лимфом. Този ген, локализиран в дългото рамо на хромозома 10 (локус 10q11,2) съдържа 21 екзона, разпределени върху геномен участък с размери около 60 kb.

Човешкият RET ген кодира мембрания рецептор на тирозин киназната група. Рецепторните тирозин кинази (РТК) образуват семейството на трансмембранни тирозин-специфични белтъчни кинази, които играят роля на рецептори на растежните фактори. Те функционират като молекули, предаващи сигнали, които регулират клетъчната пролиферация и диференциация. Подобно на други РТК, RET протеинът се състои от широка извънклетъчна територия, трансмембранна територия и вътреклетъчна територия.

Едва през 1996 г. стана възможно доказването, че глиално-клетъчният невротрофичен фактор (ГКНФ) представлява лиганд за RET

(Trupp et al., Nature 381: 785-793 1996). Извънклетъчната част на RET белтъка обаче не притежава място за свързване с този лиганд. За предаване на сигнали е необходима още една молекула, като тази молекула се означава е термина ГКНФ рецептор. През следващите няколко години бяха открити още три белтъка - лиганди за RET, а именно: неуртурин (NRTN), персефин (PSPN), артемин (ARTN). Структурно те наподобяват фактора ГКНФ и съвместно биват отнесени към ГКНФ семейството.

Синдромът MEN2A представлява наследствен неопластичен синдром, при който всички пациенти са засегнати от формиране на медуларен карцином на щитовидната жлеза (МТС); в около 50% от пациентите се развиват тумори на надбъбречната жлеза (медула супрареналис) (феохромцитом), докато в около 5-10% от пациентите се наблюдават хиперплазия или аденоми на паратиреоидните жлези. В общи линии аномалии в развитието не се свързват със синдрома MEN2A, но в някои фамилии се наблюдават два клинични варианта на синдрома: 1) с кожна лишейна амилоидоза - КЛА (Chabre-Loabat et al., Henry Ford Hosp. Med. J., 40: 245-248 1992) и 2) с болестта на Хиршпрунг (Romeo et al., J. Int. Med. 243: 515-520 1998).

За разлика от синдрома MEN2A синдромът MEN2B разкрива освен феохромоцитом на надбъбреците, също така и други специфични симптоми - на първо място наличие на невроми и ганглиоми (примерно мукозни невроми, често локализиращи в устните, езика и колона), както и марфано подобни характерни особености на телесна конструкция (издължени тънки крайници, нарушено съотношение в дължината между горна и долна част на тялото, често изместване на епифизите на бедрената кост и готическо небце). Много характерен е също така увеличеният брой на автономни ганглии и хиперплазията на автономните нервни влакна в чревната стена, които водят до нарушения в моториката на червата. От друга страна, хиперпаратиреоидизъм не е наблюдаван при синдрома MEN2B.

Фамилният медуларен карцином на щитовидната жлеза (FMTC) се диагностицира, когато най-малко 4 члена от семейството са засегнати от заболяването и никой от тях не показва

прояви на MEN2- симптоматика. Някои наследствени форми на МТС си остават неклассифицирани, тъй като нерядко е трудно да се реши дали в случаите на наследствен МТС без допълнителна симптоматика не се касае по-скоро за MEN 2A синдром, при който надбъбречни тумори могат да се развият впоследствие.

Мутациите, наблюдавани при MEN 2A и FMTC засягат предимно кодоните на един от петте цистеина; това са кодоните: 609, 611, 618 и 620 в ексон 10 и преди всичко кодон 634 в ексон 11 (в болшинството от случаите, т. е. около 87%). Всички известни мутации са тези с погрешна посока, водещи до заместване на цистеина с друга аминокиселина. Такива мутации се наблюдават в 85% от пациентите с FMTC и в 98% от тези с MEN2A (Eng. J. Clin. Oncol. 17: 380-393 1999).

Както в MEN2A, така и в FMTC се наблюдават случаи, при които унаследяването на МТС се съпътства от болестта на Хиршпрунг; тези случаи са неизменно свързани с мутации в кодон 618 или 620 (Romeo et al., J. Int. Med. 243:515-520 1998).

Всички изследвани случаи на MEN2B са определяни на базата RET ген мутация в кодон 918, докато всички случаи с клинически явен MEN2A синдром – на базата на поява на TGC > CGC (Cys > Arg) в кодон 634.

Докато насочените мутации или делеции/инсерции в RET гена са виновни за развитието на МТС, RET-активираните хромозомни пререждания са отключващ фактор при папиларния карцином на щитовидната жлеза (PTC). RET/PTC пререждания обаче се откриват само при някои от изследваните PTC.

Пререждания на RET гена се установяват почти изключително при PTC, но наличие на RET/PTC се открива също така при ограничен брой на случаи с тиреоиден аденом (Cinti et al., Cytogenet. Cell Genet. 88: 56-61 2000). Независимо от това установено е, че единствено при PTC активацията на RET гена е клонално явление, т. е. значимо и специфично само за този тип новообразуване на щитовидната жлеза (Viglietto et al., Oncogene 11;1207-1210 1995).

До момента са идентифицирани и описани 11 трансформиращи се форми на RET/PTC.

Всичките активирани форми на RET гена са последиствие от хромозомни пререждания, в резултат на което доменът на RET тирозин киназата се свързва с 5X окончанието на други гени.

Формите RET/PTC1, RET/PTC3 и RET/PTC4 се появяват в резултат на интрахромозомно пререждане (инвертиране на дългите рамене на хромозома 10). Тирозин киназният домен на RET гена се свързва с H4 гена (RET/PTC18) или ELE1 гена (RET/PTC3 и RET/PTC4).

Всички останали активиращи пререждания на RET протоонкогена (PTC – 2, 5, 6, 7, 8; RET/ELKS, RET/KTN, RET/PCM-1) са резултат от транслокации между хромозома 10 и различни други хромозоми.

Наличие на RET пререждания са открити само при 27% от спонтанните PTC. Най-висока честота на въпросните пререждания (60-80%) се съобщава при изследвания, при които карциноматозни тъкани са взимани от индивиди, изложени на въздействието на йонизиращи лъчения в миналото (Rabes and Klugbauer, Res. Results Cancer Res. 154: 248-263 1998).

Трябва да се отбележи, че в сравнение с новообразувания, открити в незасегнати зони (Италия), неоплазмите в радиоактивно контаминирани зони се характеризират с намалено съотношение жени/мъже, по-чести инфилтрации в заобикалящите тъкани и метастази в лимфните възли (Pacini et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 82:3563-3569 1997).

Обстоятелството, че RET/PTC се открива често в папиларни карциноми, диагностицирани след ядрената авария в Чернобил, характеризирани се с кратък латентен период, както и със значителен потенциал за прогресивно развитие, подсказват, че наличието на пререждания представлява отрицателен прогностичен фактор. И обратно, при други изследвания прережданията на RET гена са наблюдавани по-често при ограничени, бавно нарастващи и минимално агресивни папиларни карциноми (Soares et al., J. Pathol., 185: 71-78 1998).

При PTC, диагностициран всред полската популация, се наблюдава корелация между появата на RET гена пререждане и възрастта при поява на заболяването. RET/PTC пререждания най-често се откриват при пациенти с PTC, ди-

агностициран преди 21-ата година от живота, и то предимно като като RET/PTC3 пререждане (Wiench, Doctor's Thesis, Centre of Oncology, MSC Institute, Warsaw 2001, Wiench et al. Wiadomos ci Lekarskie 2001 - in press).

O-17

Диагностичен подход при болни със съмнение за карцином на щитовидната жлеза

Р. Ковачева, Р. С. Иванова, Н. Кънев, Г. Дашев, Б. Лозанов

Клиничен център по ендокринология и геронтология – София

Диференцираният тиреоиден карцином (ДТК) представлява 80–90% от новодиагностицираните ежегодно случаи на тиреоиден карцином (ТК) в Европа и САЩ. Това е една от най-успешно лечимите неоплазми, с висок процент на преживяемост – 82% на 10-ата година. От 5 до 20% от болните развиват локален или регионален рецидив, а под 5–10% – далечни метастази. Прогнозата при тези болни е в пряка зависимост както от хистологичния вариант, така и от големината на тумора при диагнозата и наличието на регионални и/или далечни метастази. Тези факти поставят на преден план проблема за ранната диагноза на ДТК.

Въз основа на нашия клиничен опит и проучвания в областта на диагностиката на ТК основна селективна роля по отношение характеристиката на възлите на щитовидната жлеза се възлага на високочестотната ехография (ВЧЕ), чиито критерии за суспекция на малигненост осигуряват в 88,5% точна диагноза.

На следващия етап се прилага тънкоиглена биопсия под ехографски контрол (ТБЕК) с оглед потвърждаване или отхвърляне на възникналата ехографски суспекция. При липса на категоричен цитологичен резултат се препоръчва повторна ТБЕК, евентуално с допълнителни имуноцитохимични изследвания. От серумните маркери най-често се изследва калцитонин при съмнение за медуларен карцином. Гама-камерната

сцинтиграфия с туморотропни маркери е с ниска чувствителност и специфичност по отношение характеристиката на тиреоидните възли. Несигурните резултати предполагат клинично проследяване и повторно прилагане на горепосочената схема след 6 месеца, ако липсват показания за хирургично лечение.

В заключение, възможностите на съвременната тиреоидна диагностика позволяват ранно откриване на ДТК, което е предпоставка за успешното му лечение и добра късна прогноза.

O-18

Ниво на тиреоглобулин в серума на здрави пациенти след въздействие върху щитовидната жлеза с радиоактивен прах при аварията в Чернобил

**С. Петренко, Н. Гомолко, А. Дауд,
О. Курсаков, Н. Клемиато, В. Миненко,
В. Остапенко**

Научен клиничен институт по радиационна медицина и ендокринология – Минск, Беларус

Ролята на серумния тиреоглобулин (ТГ) при диагностиката на тиреоиден карцином във връзка с рецидив на тумора е добре известна (M. Schlumberger, F. Pacini, 1999; C. Spencer et al., 1999). Фактори като йод-недостатъчност и маса на тиреоидната жлеза също имат отношение към серумното ТГ ниво. Ефектът на радиационно въздействие на тиреоидната жлеза върху серумните ТГ нива не е напълно изяснен (L. J. DeGroot, 1993). Цел на изследването е установяване на възможните ефекти на тиреоидното въздействие върху серумното ТГ ниво на здрави индивиди след аварията в Чернобил. Група от 4680 здрави индивиди (на възраст 15–30 години) с различни тиреоидни дози (10–1000 сГу) са включени в изследването. Контролната група се състои от 84 здрави индивиди с недоволими дози на тиреоидно въздействие (под 1 сГу). Хормоните (ТСХ и ТГ) и автоантителата срещу тиреоидеята (АВ-ТРО и АВ-ТГ) са определяни с помощта на имунолуминесцентна техника, използ-

звайки Lumi-test китове (Brahms Diagnostica GmbH – Германия). Нивото на отделяне на йод с урината се определя по метода цериум-арсенид. Дозите в тиреоидната жлеза се изчисляват по формулата на Ю. Гаврилин и др. (1991). За доказване на вероятните ефекти на тиреоидно облъчване върху серумното ТГ ниво индивидите с повишено серумно ТГ ниво (> 70 ng/l) се отделят от останалите в облъчената група. В тази група, състояща се от 30 здрави индивиди, средната стойност на серумни ТГ е значимо по-висока в сравнение с другите в облъчената група ($112,7 \pm 6,5$ ng/l срещу $11,9 \pm 0,15$ ng/l). Отделената облъчена група с повишени серумни ТГ показва значително намаление на отделянето на йод с урината в сравнение с облъчената група с нормално ТГ ниво (средно $26,0$ ng/l срещу $65,6$ ng/l). Средната тиреоидна доза в групата с повишение на ТГ в серума е по-висока, отколкото в облъчената група с нормално ТГ ниво (120 сГу спрямо 76 сГу). Контролната група показва отделяне на йод с урината $21,9$ ng/l (средна стойност), със серумно ТГ ниво $18,4 \pm 1,6$ ng/l. Обсъждат се възможните ефекти на радиационното въздействие на тиреоидеята върху серумното ТГ ниво.

Изследването е проведено на два етапа съгласно държавната научна програма, с подкрепата на проекта Vel-Am (1997–2000).

O-19

Лечение на карцином на щитовидната жлеза при йоден дефицит

**С. Исмаилов, А. Нугманова,
Ж. Назирходжаев, Р. Абдазова,
Н. Пулатова**

Институт по ендокринология към Министерството на здравеопазването – Узбекистан

Карцином на тиреоидната жлеза рядко води до фатално злокачествено заболяване, но има много индикации, според които ниският прием на йод увеличава честотата на тиреоидния рак (ТР). През последните 10 години състоянието на йодна недостатъчност в Узбекистан показва увеличение. През периода 1989–1999 г.

са оперирани 4280 пациенти, от които 335 (7,8%) са били с диагноза ТР. Чрез хистологични изследвания се открива папиларен карцином при 201 случая (60%), фоликуларен карцином – при 36 (10,7%), медуларен карцином – при 34 (10,1%), и анапластичен рак – при 64 пациенти (19,1%). Установено е също така, че карциномът на тиреоидната жлеза е 5 пъти по-чест при жените в сравнение с мъжете (294 жени – 87,7%, и 41 мъже – 12,2%). Средната възраст на пациентите при поставяне на диагнозата е 41,2 години за жените и 35,5 години за мъжете. Направено е сравнително изследване на данни от оперативното лечение за 1989 г. (при адекватен прием на йод) и 1998 г. (ограничен прием на йод). Установено е, че през 1989 г. ТР е наблюдаван при 18 от 324 пациенти (5,5%), подложени на тиреоидектомия по повод на различни диагнози. През 1998 г. обаче общият брой на операции е 506, като 58 пациенти (11,4%) са с рак на тиреоидеята. Освен това честотата на анапластичен рак се увеличава на 22,5% за 1998 г. спрямо 16,6% за 1989 г. На всички пациенти с диференциран ТР е проведена терапия с ^{131}I след тотална тиреоидектомия и е препоръчана T_4 потискаща терапия.

Следоперативни усложнения са наблюдавани при 25 случая (7,4%), 15 от които (4,4%) са с транзиторен и 4 (1,2%) – със стабилен хипопаратиреоидизъм. Всички пациенти със стабилен хипопаратиреоидизъм са лекувани чрез алотрансплантация на криоконсервирана паратиреоидна тъкан. При 6 пациенти (1,8%) се открива пареза: при 4 (1,2%) – преходна, и при 2 (0,6%) – трайна. През първия следоперативен месец няма нито един смъртен случай.

Рецидив на заболяването се регистрира при 8 пациенти (2,3%) в срок от 1–3 години, а при 20 (5,9%) – след 3 и повече години. През периода 1996–1999 г. смъртността при всичките 151 пациенти с диференциран тиреоиден рак, подложени на тиреоидектомия, е, както следва: след 6 месеца до 2 години умират 7 пациенти (4,6%), 5 от тях с белодробни и костни далечни метастази и допълнително засягане на лимфни възли (T_{3-4} , N_{2-3} , M_1) преди тиреоидектомията, и 2 умират от неизяснени причини.

О-21

Епидемиология на рака на щитовидната жлеза в България

Ш. Данон, З. Валерианова

Специализирана болница за активно лечение по онкология ЕАД – София

Ракът на щитовидната жлеза (РЩЖ) е рядко срещано заболяване в общата структура на онкологичните новообразувания, но е най-честото при злокачествените тумори на ендокринната система. Все още рисковите фактори при РЩЖ са в процес на проучване, но се предполага, че йонизиращата радиация, ендемичната гушавост, бенигнените тиреоидни лезии, хормоналните и репродуктивните фактори, храненето и наследствеността оказват своето влияние върху възникване на заболяването. Тенденциите в заболяемостта и смъртността при тази локализация показват едно стабилно ниво през последните 20 години в страната. Това е в унисон със световните данни, които отреждат средно ниво на показателите за България. При жените годишно заболяват около 140 нови случая, което представлява 1,4% от структурата на злокачествените новообразувания при тях (срещу 1,7% в световен мащаб). При мъжете новите случаи са около 50, което е съответно 0,4% от структурата (срещу 0,5% в света). РЩЖ е заболяване с благоприятна прогноза, както в страната, така и по света, поради което се установяват 4–6 пъти разлики в съотношението заболели/умрели в полза на заболяемостта. Разпределението по хистологичен вид показва, че по-благоприятните като лечебно поведение и прогноза диференцирани тумори (папиларен и фоликуларен карциноми) заемат 85,9% от всички верифицирани случаи. Тези с по-лоша прогноза, медуларен и недиференциран карцином, представляват 7,4%. Интересна е възрастовата характеристика по хистологичен вид, като папиларният и фоликуларният карциноми са най-чести при 40–50-годишните, докато медуларният и недиференцираният – при населението над 60 години. Папиларният карцином е най-често срещаният вид при всички възрастови групи, особено подчертано при младите хора до 20 години и при възрастното насе-

ление. Върху прогнозата на заболяването голямо влияние оказва стадийното разпределение на новозаболените, което показва, че локализираните форми (I + II стадий) са 62% от случаите, а тези в III + IV стадий – 28%. В сравнение със световните данни разпределението в страната е по-неблагоприятно. Ето защо наблюдаваната 5-годишна преживяемост в България е 59%, срещу 87% в САЩ.

O-22

Честота на тиреоидния карцином в Северна Гърция през последните 20 години

**Н. Понтикидес, А. Мосхидес,
М. Караникас, М. Наум,
Х. Христакис, Г. Красас**

Клиника по ендокринология и обмяна на веществата и Клиника по хирургия, Обща болница Панагия – Солун, Гърция

От 1979 г. досега в нашата болница са оперирани 2587 пациенти със заболявания на щитовидната жлеза. От тях 2173 са жени (84%), а 414 (16%) – мъже, на средна възраст $52,1 \pm 14,2$ г. (от 12 до 84). Тази бройка представлява около 9% от общия брой пациенти, прегледани за същия период в нашата тиреоидна поликлиника.

От клинична гледна точка причините за насочване на тези пациенти за операция се разпределят в пет групи: а) единичен студен възел (1009 пациенти, 39%); б) полинодозна струма (724 пациенти, 28%); в) топъл или горещ възел (414 пациенти, 16%); г) Базедова болест (285 пациенти, 11%); д) „разни заболявания“ (155 пациенти, 6%). Съотношението жени:мъже при болните с Базедова болест беше 4,2:1, а при тези с полинодозна струма – 6,9:2,1.

При 226 (8,7%) от всички болни беше установен карцином на щитовидната жлеза. От тях 173 (76,5%) бяха жени и 53 (23,5%) – мъже. При 147 (65%) се доказа папиларен карцином, при 32 (14,2%) – фоликуларен, при 21 (4,3%) – медуларен, при 16 (7,1%) – анаплас-

тичен, и при 10 (4,4%) – други типове тиреоиден карцином.

При 143 пациенти (63,3%) беше извършена тиреоидектомия, а при останалите – субтотална резекция. При 33 (14,6%) души се установиха и увеличени лимфни възли. При 14 от общо 99 тиреоидектомирани болни с доказан папиларен карцином ракът беше мултифокален, а при 10% туморът беше капсулиран. Капсула се намери и при 24 от 32 случая (75%) с фоликуларен карцином.

При 34 (43%) от 83 пациенти със субтотална резекция се наложи реоперация 1 до 3 месеца след първата операция.

При 89 болни веднага след операцията се даде лечебна доза радиоактивен йод. При 25 от тях се наложи даването на повторна доза 3 до 40 месеца след първата.

За да изясним тенденциите при рака на щитовидната жлеза, ние разделихме болните в две групи. В първата включихме болните, оперирани през първото десетилетие от периода (1979–1989), а във втората – тези от второто десетилетие (1990–2000). През първия период бяха оперирани 1304 души, а през втория – 1283. Честотата на тиреоидния карцином през първия период беше 6,4% (83 случая), а през втория – 11,1% (143 случая). Трябва да се спомене обаче, че 68% от нашите пациенти бяха тиреоидектомирани през второто десетилетие срещу 56% за първото, а и кумулативната честота на папиларния и фоликуларния карцином беше еднаква за двата периода.

Ние сравняваме нашите данни и данните за оперативните усложнения и преживяемостта със сходни данни от литературата.

O-23

Тиреоиден карцином при пациенти на възраст 0–33 години за периода 1986–2000 г.

Б. Василева, Д. Илиев, А. Куртев, Т. Сечанов*, М. Младенов, Е. Стефанова, К. Казакова**

Специализирана болница за активно лечение на детски болести – София

** Клиничен център по ендокринология и геронтология – София*

*** Катедра по радиология и рентгенология Медицински университет – София*

Известно е значението на радиацията за тиреоидната канцерогенеза, особено при децата. Като се има предвид високостепенното радиационно замърсяване на нашата страна през 1986 г., ние си поставихме за задача да определим случаите с тиреоиден карцином (ТК) по години от 1986 до 2000 г. Целта на настоящото проучване е да проверим 15 години след аварията в Чернобил, дали ТК се е увеличил, специално при лицата, които са били в детска възраст през 1986 г. За тази цел проследихме случаите с ТК от 0 до 33-годишна възраст, по години за периода 1986–2000 г. Приемаме, че първите години след аварията в Чернобил биха могли да бъдат база за сравнение със следващите. Използвахме данните от Националния раков регистър* и списъците актуализирахме с тези на оперираните в Хирургична клиника при СБАЛЕНГ ЕАД и със списъците на облъчените болни в Катедра по радиология и рентгенология, МУ – София.

Резултати: За периода 1986–2000 г. има общо 477 лица от 0 до 33-годишна възраст, заболели от ТК. Броят им варира от 18 до 44 на година, без да има ясно увеличение.

Не се установява разлика в броя на заболелите от отделните райони на страната въпреки данните за различното радиационно замърсяване. Не се установяват и промени в хистологичната структура (по данните, с които разполагаме). Въз основа на тези резултати не можем да приемем, че в България има увеличение на честотата на ТК 15 години след инцидента в Чернобил.

тотата на ТК 15 години след инцидента в Чернобил.

**Изказваме специална благодарност на доц. Ш. Данон и доц. З. Валерианова за предоставените ни данни.*

O-24

Малигнени заболявания на щитовидната жлеза в три области на Южна България за 15-годишен период (1986–2000 г.)

С. Симеонов, Ив. Нончев, Н. Ананощев, Л. Минчева, Д. Троев, Н. Ботушанов

Клиника по ендокринология, МБАЛ“Св. Георги“ ЕАД – Пловдив

Областен диспансер за онкологични заболявания със стационар ЕООД – Пловдив

Извършено е ретроспективно епидемиологично проучване на рака на щитовидната жлеза в три области на Южна България (Пловдивска, Пазарджишка, Смолянска) за период от 15 години (1986–2000 г.).

Честотата на заболяемостта от рак на щитовидната жлеза за посочения период нараства от 1,52 случая на 100 000 души население през 1986 г. до 3,14 случая през 2000 г., т. е. увеличение на честотата около 2 пъти.

За отделните области анализът на заболяемостта показва следните различия: за Пловдивска област честотата на рака на щитовидната жлеза нараства от 1,9 случая на 100 000 души през 1986 г. до 3,91 случая през 2000 г. В Пазарджишка област нарастването на честотата е от 1,2 случая на 100 000 души население до 2,23 случая през 2000 г. В Смолянска област – от 1,22 случая на 100 000 души ракът на щитовидната жлеза нараства през 2000 г. на 3,44 случая.

Разгледано е и съотношението на честотата на рака на щитовидната жлеза при мъжете и жените. От 0,81 случая на 100 000 мъже от населението в трите области заболяемостта през 2000 г. нараства на 2,02 случая. При жените съотношението е 2,8 случая на 100 000 жени

от населението през 1986 г. на 5,79 през 2000 г.

В разработката се прави опит да се прецени влиянието на предшестващи експозиции на радиация (до 2000 грея) и рискът за развитие на тиреоиден карцином (месец април 1986 г. – аварията в АЕЦ Чернобил).

O-25

Честота на тиреоидния карцином във Варненска област

**К. Христозов, Л. Коева, Р. Ненков*,
С. Вичева**, В. Николова, Я. Кузманов*,
В. Христова***, С. Александров******

Клиника по ендокринология, МУ – Варна

**Клиника по гръдна хирургия, МУ – Варна*

***Катедра по обща и клинична патология,*

МУ – Варна

****Патологично отделение,*

МБАЛ „Св. Ана“ – Варна

***** Патологично отделение,*

Военноморска болница – Варна

Разпространението на тиреоидния карцином след Чернобилската авария е актуален проблем в заболяванията на щитовидната жлеза. Целта на настоящото проучване е да се установи по оперативен материал честотата, видът и стадият на болните с карцином на щитовидната жлеза във Варненския регион за периода 1995–2000 г. и да се сравни с честотата на тиреоидния карцином преди Чернобилската авария и на 5-ата и 10-ата година след нея. Оперирани са 1167 болни с възловидна патология на щитовидната жлеза в отношение мъже/жени = 1/5,3. При 89 (7,6%) болни, от които 12 мъже и 77 жени, на средна възраст $47,3 \pm 3,4$ години (под 45 години – 42, над 45 години – 47) е установен тиреоиден карцином. Според хистологичния вид на карцинома разпределението е: папиларен (ПК), включително и смесени форми – 55 (61%), чист фоликуларен (ФК) – 20 (22,4), с отношение ПК/ФК = 2,7/1,0, онкоцитарен – 2 (2,2%), медуларен – 4 (4,4%), и недиференциран – 8 (8,9%). В 71 (79,7%) случая карциномът е солитарен възел, в 16 (17,9%) слу-

чая е сред многовъзлеза гуша, в 2 (2,2%) случая е с мултицентричен растеж. С дифузна токсична гуша в околния паренхим са 4 (4,4%) болни, а с придружаващ лимфоцитарен тиреоидит – 8 (8,9%) болни, от които 5 с папиларен, 2 с фоликуларен и 1 с недиференциран карцином. В зависимост от стадия на заболяването: в I стадий са 48 (53,9%) болни, във II – 18 (20,5%), в III – 8 (9,5%), и в IV – 15 (16,8%). Болните под 45 години са предимно с диференцирани форми на тиреоиден карцином, в I стадий на заболяването. Сравнителният анализ не показва увеличение честотата на тиреоидния карцином в годините след Чернобилската авария. Увеличено е съотношение между папиларния и фоликуларния карцином. Преобладават високо и умерено диференцираните карциноми, оперирани в ранен стадий.

O-26

Морфологични и биологични особености на злокачествените тумори на щитовидната жлеза

**Р. Иванова, П. Каранова, Г. Дашев,
Т. Сечанов*, Р. Пандев*, Н. Кънев***

Лаборатория по патоморфология

** Клиника по ендокринна хирургия*

Клиничен център по ендокринология

и геронтология – София

Цел на настоящото проучване е анализ на хистологичните видове и подвидове на злокачествените тумори на щитовидната жлеза и оценка връзката с някои биологични фактори с прогностично значение. Анализирани са 344 болни със злокачествени тиреоидни тумори, оперирани и диагностицирани за период от 5 години (1996–2000 г.). Хистологичната диагноза е поставена на срези, оцветени с ХЕ. Специални оцветявания и имунохистохимични изследвания са извършвани при необходимост. Резултати: Хистологичният анализ установи наличие на папиларен карцином при 307 болни (89,2%), фоликуларен/Хъртелов карцином – при 14 болни (4,1%), медуларен карцином – при 10 болни

(2,9%), недиференциран – при 7 (2%), метастатичен – при 4 (1,2%) и малигнен лимфом – при 2 случая (0,6%). В групата на папиларния тиреоиден карцином оценката на хистологичните му варианти показва: класически карцином при 135 (44%), микрокарцином – при 72 (24%), фоликуларен вариант – при 60 (19%) и други редки варианти, като капсулиран – при 20 случая, Хъртелов – при 8, дифузен склерозиращ – при 5, tall cell – при 3 случая, и недиференциран – при 2 случая. Тиреоидните тумори са по-чести при жените – 272 (79,1%) в сравнение с мъжете – 72 (20,9%). Средната възраст на болните е $42,0 \pm 15,3$ години (от 8 до 78 години), като 44,5% от болните са до 40-годишна възраст. Метастази в лимфните възли са диагностицирани хистологично при 125 болни (36,3%). Средният размер на туморите е $1,92 \pm 1,86$ cm (от 0,2 до 10 cm), като при 44% е с размери до 1 cm, а в други 34% – до 2 cm.

Заклучение: Папиларният карцином е най-честият злокачествен тумор на щитовидната жлеза и показва широк морфологичен спектър. Повечето от тиреоидните карциноми (88%) са диагностицирани в ранен стадий на развитие.

O-27

Хирургическа тактика при лечението на карцинома на щитовидната жлеза

Ив. Мендизов, Т. Сечанов, Г. Ганчев, Г. Дашев, Р. Пандев, М. Велков, Н. Кънев, Т. Тодоров

*Клиника по ендокринна хирургия,
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

Споделя се опитът на Клиниката по ендокринна хирургия при хирургичното лечение на карцинома на щитовидната жлеза. За периода 1980–2000 г. в клиниката са оперирани общо 1125 болни с карцином на щитовидната жлеза, 256 мъже и 869 жени. В 85% от случаите е била извършена тиреоидектомия, включително и лимфна дисекция при налични шийни лимфни метастази, установени при 1/4 от пациенти-

те. Най-често засегнатата възрастова група е между 20 и 45 години – 44% от пациентите с най-голяма честота на папиларния карцином – 55%. Извършеното радикално хирургично лечение, включващо тиреоидектомия и щателна шийна лимфна дисекция с последваща Йод-131 терапия, обуславя относително най-добра 5 и 10-годишна преживяемост на пациентите.

O-28

Оперативно лечение на карцинома на щитовидната жлеза в детска и юношеска възраст

Т. Сечанов, Г. Ганчев, Ив. Мендизов, Г. Дашев, Н. Кънев, Ив. Пунчев

*Клиника по ендокринна хирургия,
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

За периода 1972–2000 г. в Клиниката по ендокринна хирургия са оперирани общо 67 деца и юноши на възраст до 19 години. Разделени са на два периода – през 1972–1989 г. са оперирани 26 (7 момчета и 19 момичета), а за времето от 1990 до 2000 г. са оперирани 41 (10 момчета и 31 момичета). Най-малките пациенти са две деца на 6 години – момче и момиче. Давността на заболяването при всички е варирала от 1 месец до 1 година. С налични шийни лимфни метастази са били 9 деца от първата група – 35%, и съответно 23 (56%) от втората. Най-чест е бил папиларният тиреоиден карцином – в 65% от случаите. Наличието на единични шийни лимфни метастази към момента на оперативната намеса не е утежняващ прогностичен фактор. В 95% от случаите е била извършена тиреоидектомия и лимфна дисекция, като в 70% е била приложена впоследствие лечебна доза Йод-131.

О-29

Хирургично лечение при медуларен тиреоиден карцином

Р. Пандев, Ив. Мендизов, Т. Сечанов, Г. Ганчев, П. Керанова

*Клиника по ендокринна хирургия,
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

Медуларният тиреоиден карцином е рядък малигнен тумор, произхождащ от С-клетките, секретиращ калцитонин и имащ лоша прогноза. Лимфните метастази се откриват при 53% от спорадичните и в 23% от фамилиалните МТС форми към момента на диагнозата. Радикалната хирургична намеса е единственият шанс за постигането на биохимично излекуване. Предмет на дискусия и досега е обемът на лимфната дисекция при МТС.

Пациенти и методика: От 1979 до 2001 г. 30 болни с МТС са оперирани в Клиниката по ендокринна хирургия (27 първични намеси и 12 реоперации). Тиреоидектомия е извършена при 28 пациенти, лобектомия с разширена контралатерална резекция – при 2 пациенти. Селективна лимфна дисекция е направена в 12 случая, а компартмент-ориентирана систематична лимфна дисекция – в 9 случая. Следоперативно при болните е изследвано нивото на калцитонина.

Резултати: Следоперативно 7 пациенти показват нормално ниво на калцитонина (СТ), а 20 от болните – завишено. Трима болни са починали. При 6 от общо 7 (pNo) болни е постигнат идеален биохимичен статус (ниски СТ нива). Пациентът с MEN 2B почина 7 години след първата оперативна намеса.

Заклучение: Стратегията към МТС е претърпяла промяна през наблюдавания период, като тоталната тиреоидектомия с лимфна дисекция е obligatna при всички пациенти. Преоперативното изследване на калцитонина, като рутинен подход при диференциалната диагностика на тиреоидните карциноми, би помогнало за ранното откриване на МТС в стадий без метастази.

О-30

Рецидивна струма и карцином

М. Велков, Т. Тодоров, Ив. Пунчев, Е. Генов

*Клиника по ендокринна хирургия,
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

Цел: Проучване честотата на тиреоидния карцином при нодозната рецидивна струма и анализ на приложените оперативни методи, наблюдаваните интра- и постоперативни усложнения и получените ранни и отдалечени резултати.

Материал и методи: в Клиниката по ендокринна хирургия са извършени 643 реоперации при пациенти с нодозна рецидивна еутиреоидна струма за периода 1985–1998 г., разпределени както следва: 582 жени на възраст от 14 до 81 години и 51 мъже на възраст от 11 до 69 години. Класически срединен оперативен достъп с надлъжно разделяне на късите претиреоидни мускули при мобилизиране на тиреоидния рецидив е приложен в 442 случая (68,7%), означени като първа група. Латерален достъп между стерноклеидомастоидния мускул и претиреоидните мускули е използван в 201 случая (31,3%), означени като втора група.

Резултати: в ранния постоперативен период пациентите от първа група са получили следните усложнения: рекурентна пареза в 5,6% (25 случая: 18 трайни и 7 преходни парези) и клинично изявен хипопаратиреоидизъм с ниво на калций от 1,44 до 2,01 mmol/l в 1,8% (8 болни). При пациентите от втора група пареза на рекурентния нерв е установена в 1,5% (3 случая, от които 2 перманентни и 1 преходна пареза). Преходен хипопаратиреоидизъм е настъпил в 1% (2 случая). Тиреоиден карцином е доказан в 29 случая (4,5%), от които: папиларен – 17; фоликуларен – 7; медуларен – 3; недиференциран – 1, и неврофибросарком – 1 случай.

Изводи: наличието на първичен тиреоиден карцином в 4,5% от нашия контингент, установеният при проследяването вторичен кар-

циномен рецидив в 6,9% и възникналият в 9,3% (60 пациенти) нов тиреоиден рецидив подкрепят нашата тактика за оперативно лечение на пациентите с нодозна рецидивна струма.

О-31

Хирургическо поведение при авансирал тиреоиден карцином

Я. Кузманов, Р. Ненков, Р. Радев, К. Христозов*

Клиника по гръдна хирургия, МУ – Варна

**Клиника по ендокринология, МУ – Варна*

Локално авансираният тиреоиден карцином създава не толкова диагностични проблеми, колкото поставя хирурга пред избора на правилно поведение за неговото лечение.

Цел: Проспективно са проучени приложените оперативни методи при болни с авансирал тиреоиден карцином в Клиниката по гръдна хирургия, Медицински университет – Варна.

Материал: За периода 1987–2000 г. в клиниката са оперирани 1362 болни с възловидна патология на щитовидната жлеза. При 89 болни (6,53%) е установен карцином. В 12 от случаите (13,48%) се касае за локално авансирал процес – 9 (75,5%) жени и 3 (25%) мъже. Разпределението в зависимост от хистологичния вариант е: папиларен – 7 болни (58,3%), фоликуларен – 3 болни (25%), недиференциран – 2 болни (16,7%).

Резултати: При 2 болни (16,7%) е било необходимо извършването на истмектомия с трахеостомия по витални индикации. Биопсия с оглед хистологично верифициране е извършена при 3 болни (25%), поради инфилтрация към трахея, мускули и прилежащ съдово-нервен сноп. При 7 (58,3%) от болните е извършена лобектомия на здравия дял с максимална редукция на патологично променения дял. Летален изход е настъпил при 2 (16,7%) от болните – при единия в ранния следоперативен период, а при втория вследствие на множествени метастази в

белия дроб, довели до двустранен пневмоторакс и мозъчни метастази. Всички болни са били насочени в следоперативния период за радиоiodаблация. Обсъждат се показанията и обемът на оперативно лечение при болни с авансирал тиреоиден карцином.

О-32

Принципът ALARA – нова философия в лъчелечението на диференцирания тиреоиден карцином

Т. Хаджиева

Клиничен център по нуклеарна медицина и лъчелечение, Медицински университет – София

Диференцираният карцином на щитовидната жлеза е модел за успешно мултидисциплинарно онкологично лечение с преживяемост в ранния стадий, равна с тази на нормалната популация. Радиоiodтерапията е част от комплексното лечение, осигуряващо тези резултати. Принципът на радиационната защита ALARA (as low as reasonably achievable) е създаден за здрави хора. Ние го формулирахме за целите на лъчевата терапия при онкоболни, вграждайки го като основна философия в новата ни лъчелечебна концепция. Това повиши съотношението полза/риск за пациента. Облечена в конкретни лечебни и диагностични подходи, ALARA означава: редуциране на индикациите за лечение със ¹³¹I при ранния папиларен карцином; постигане на радиоiodаблация с минимална активност; медикаментозен, диетичен и дозо-редуциращ лечебен комплекс преди и по време на лечението; удължаване на общото лечебно време чрез контрол на туморния маркер тиреоглобулин; специален лечебен и диагностичен режим за деца и юноши; минимално радиационно-инвазивен, икономически и социално целесъобразен алгоритъм за дългосрочно проследяване на болните. Всичко това осигури на нашите оздравели пациенти високо качество на живота, сравнимо с това на здрави хора.

О-33

Оценка на приложението на рекомбинантен човешки TSH (rhTSH) преди радиоiodтерапия на болни с метастатичен диференциран карцином на щитовидната жлеза

Р. Ковачева, Т. Хаджиева*, Г. Кирилов, Б. Лозанов

Клиничен център по ендокринология и геронтология – София

**Клиничен център по радиология и лъчетерапия – София*

Прилагането на rhTSH с цел повишаване серумното ниво на TSH като алтернатива на прекъсването на супресивното лечение с тиреоидни хормони (САТХ) е ефективен метод в диагностичното проследяване на болни с диференциран тиреоиден карцином (ДТК).

Цел на настоящото проучване е да анализира ефекта на rhTSH за осигуряване на екзогенна TSH стимулация преди радиоiodаблация на тиреоиден остатък или туморна тъкан при болни с метастатичен ДТК, които са имали предшестваща радиоiodтерапия. Изследвани са 9 болни – 3 жени и 6 мъже, на средна възраст 51 ± 15 години с ДТК (7 папиларни, 1 фоликуларен и 1 Хъртелов), нуждаещи се от радиоiodтерапия. При 8 от тях имаше КТ или скитиграфски данни за тиреоиден остатък, лимфни възли и/или далечни метастази. Един болен беше с инвазивен (T_4 , N_0 , M_0) папиларен карцином тип „tall cell“ и негативно диагностично целотелесно скениране (ЦТС). TSH е изследван преди и след двудневно прилагане на rhTSH. Определянето на Tg се извършваше преди аплицирането на rhTSH, на 3-ия и 6-ия месец след радиоiodтерапията. С оглед преценка на ефективността на радиоiodлечението е изследвана кинетиката на ^{131}I при 5 болни.

Средните стойности на TSH под САТХ е $0,65 \pm 0,53$ mIU/l, а след rhTSH нарастват до $146,3 \pm 50,8$ mIU/l.

Приемайки за Tg „cut off“ стойност 4

ng/ml, тиреоидна тъкан или рецидив на тумора бяха установени при 5 болни (56%). Посттерапевтичният скен (ПТС) показа: 1) допълнителни метастатични лезии при 3 болни; 2) при 4 болни еднакъв образ на диагностичния и ПТС; 3) нодулерни белодробни метастази при 1 болен с негативен образ на диагностичното ЦТС; 4) негативен образ на ПТС при 1 болен с позитивен диагностичен скен. Не са регистрирани странични ефекти на rhTSH при нито един болен.

Тези резултати показват, че rhTSH представлява надеждна алтернатива на прекъсването на САТХ за осъществяване на радиоiodаблация след ефективна екзогенна TSH стимулация при болни с рецидивен или персистиращ ДТК.

О-35

Следоперативно проследяване на болни с диференциран карцином на щитовидната жлеза

Е. Пиперкова, А. Цоневска, С. Сергиева, Д. Цингилев, М. Димитрова, А. Павлова*

Специализирана болница за активно лечение по онкология – София

**Национален център по радиобиология и радиационна защита – София*

Цел на проучването е създаване на следоперативна диагностична схема за проследяване на болни с диференциран карцином на щитовидната жлеза.

Материал и методи: За диагностициране на пълна аблация след тотална тиреоидектомия, определяне на последващото терапевтично поведение при тиреоиден остатък, рецидиви и метастази бяха проведени 286 целотелесни и прицелни сканирания със ^{131}I натриев йодит при 176 болни с тотална тиреоидектомия по повод диференциран карцином на щитовидната жлеза (ДКЩЖ) за срок от 3 години – 130 жени и 46 мъже от 20- до 60-годишна възраст. Прицелният и целотелесният скен в автоматичен режим бяха проведени на гама-камера DIACAM – Siemens, от 48 до 72 часа след перорално приемане на $185 \text{ MBq}/70 \text{ kg } ^{131}\text{I}$ и след 20-дневно

спиране на заместващата хормонална терапия с L-Thyroxin. При всички болни непосредствено преди приема на ^{131}I диагностична доза е изследвано серумното ниво на тиреоглобулин (Tg).

Резултати и изводи: При 62 болни след тиреоидектомия сцинтиграфски се установи и се визуализира тиреоиден остатък при стойности на $\text{Tg} < 5 \text{ ng/ml}$. При 14 сканирания наличието на тиреоиден остатък съответстваше на стойности на $\text{Tg} > 5 \text{ ng/ml}$, достигащи до 62 ng/ml . При 97 ^{131}I -сканирания след тотална тиреоидектомия и след радиойодаблация в динамика се установи корелация на ^{131}I -негативен скен и стойности на $\text{Tg} < 2 \text{ ng/ml}$. Повишени стойности на Tg от 4 до 69 ng/ml корелираха със ^{131}I -позитивен скен при 71 изследвания. При 19 ^{131}I -позитивни скена с лимфни (15), костни (2) и белодробни (2) метастази стойностите на Tg останаха $< 4 \text{ ng/ml}$. При 4 болни с негативен радиойоден скен и високи стойности на Tg туморотропната сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ даде възможност да се визуализират рецидиви и ^{131}I -негативни метастази.

Корелацията между серумните нива на Tg и ^{131}I целотелесното и прицелното сканиране позволява създаване на диагностична програма, съобразена с изискванията на програмата ALARA, при която изследването на Tg може да се прилага като скрининг, предхождащ и определящ необходимостта от ^{131}I сканиране. При ^{131}I -позитивните случаи и ниски стойности на Tg е целесъобразен контрол на антитела срещу Tg. Включването на туморотропна сцинтиграфия и други допълнителни изследвания е при клинична необходимост за оптимизиране на терапевтичното поведение при минимално лъчево натоварване на болните и подобряване на прогнозата.

О-36

Интраоперативна идентификация и оценка на функционалното състояние на възвратните ларингеални нерви в тиреоидната хирургия посредством стимулационна електромиография

Р. Димов, И. Дойков*

Катедра по хирургия

**Катедра по оториноларингология*

Висш медицински институт – Пловдив

Ятрогенната лезия на възвратните ларингеални нерви (ВЛН) по време на операциите на щитовидната жлеза остава основен проблем поради тежката физиологична и психическа травма за болния. Честотата им варира от 1 до 15% в зависимост от диагнозата и вида на оперативната интервенция.

Цел: Да проверим възможностите на стимулационната електромиография да служи като метод за интраоперативна профилактика на ятрогенните увреди на ВЛН.

Материал и методи: В катедрите по хирургия и оториноларингология на ВМИ – Пловдив, въведохме методика за интраоперативен мониторинг на ВЛН по време на операции върху щитовидната жлеза, основаваща се на стимулационната електромиография. За целта използвахме апарат Neurosign 100, Magstim Company Limited, Wales – UK. Като рекординг електроди използвахме два типа фабрични (иглени и повърхностни) и един вид наша модификация. Обект на изследването бяха 75 болни, оперирани в периода 1.01.2000–15.06.2001 г. Всички болни са били консултирани пред- и следоперативно от УНГ-специалист за проверка състоянието на гласните връзки.

Резултати: При всички болни бе успешно осъществена електрическата стимулация на изследваните нерви с получаването на „М“ отговор от ларингеалната мускулатура (mm. Vocalis). Контактът между отвеждащите електроди и глас-

ните връзки бе стабилен. При никой от болните не се получи парези на изследваните нерви и не постъпиха оплаквания извън обичайните от ендотрахеалната интубация.

Изводи: Нашите резултати позволяват да се направи извод, че интраоперативната стимулационна електромиография на ВАН е безопасен и сигурен метод за оценка интегритета на нервния ствол по време и в края на оперативната интервенция.

О-37

Рекомбинантен човешки TSH (rhTSH) – нови перспективи за диагнозата и лечението на рецидивния диференциран карцином на щитовидната жлеза

Р. Ковачева

Клиничен център по ендокринология и геронтология – София

Честотата на диференцирания тиреоиден карцином (ДТК) е 0,5–10/10⁵ годишно с пик в младата възраст (20–49 години). Склонността към рецидиви нараства във времето, което налага доживотно проследяване, свързано със спиране на супресивното лечение с тиреоидни хормони (САТХ) за 4–6 седмици.

RhTSH е разработен с цел да се улесни

установяването на персистиращ или рецидивен ДТК, без болният да се поставя в условията на тежък хипотиреоидизъм. Ефектът на rhTSH е проучен при над 500 болни с тиреоидектомия по отношение качеството на диагностичния целотелесен скен (ЦТС), чувствителност на Tg тест на фона на САТХ, симптоми на хипотиреоидизъм и качество на живот (КЖ). RhTSH е прилаган в доза 0,9 mg мускулно двукратно през 24 часа и трикратно през 72 часа. ДТС е извършено с 4 mCi на 48-ия час. Нивото на Tg е определяно преди rhTSH и преди ЦТС. TSH се повишава максимално на 24-ия час след последната инжекция rhTSH и остава над 25 mU/l 4 дни при двукратно и 9 дни при трикратно инжектиране. Не се установява статистически значима разлика между ЦТС след спиране на САТХ и този след rhTSH стимулация независимо от начина на приложение. Чувствителността на теста за Tg под САТХ нараства от 42,6% до 74% след rhTSH, а диагностичната му стойност се повишава до 90–94%. Симптомите на хипотиреоидизъм са пренебрежимо малко, а КЖ – статистически значимо по-високо. Най-честите странични ефекти на rhTSH – гадене (11,5%) и главоболие (7,3%), са леки и бързопреходни.

В заключение, значимото подобряване на чувствителността на Tg тест след rhTSH позволява по-селективно използване на ЦТС в хода на следоперативното проследяване на ДТК. Прилагането на rhTSH спестява симптомите на тежък хипотиреоидизъм и подобрява КЖ на болните.

P-1

Тиреоидни нарушения при лица с йоден дефицит

К. Христов, З. Любомирова,
Ю. Цонева

Частен медицински център „Сириус“ – Варна

Йодният дефицит е фактор, който води до развитието на тиреоидни нарушения, чиято тежест зависи от степента и продължителността му на въздействие. Основен клиничен критерий, използван в практиката за откриване на подобни пациенти, е установяването на гуша, особено важно сред деца и подрастващи.

Целта на настоящото проучване е да се установи честотата и спектърът на тиреоидните нарушения при лица с йоден дефицит.

Материал и методи: Изследвани са 56 лица от района на град Варна с клинични данни за нискостепенна тиреоидна хиперплазия (Ia–Ib ст. по СЗО) на възраст от 11 до 58 години (средна възраст 32,3 години). За определяне на йодурия е използван бърз тест (Merc-Darmstadt), базиран на цветно химично окисление с тристепенна скала на оцветяване: < 10, 10–30 и > 30 µg/dl. Ехографски са определени обемът и структурата на жлезата. Изследвани са свободните фракции на щитовидните хормони, тиреотропния хормон, тиреоглобулинови и микрозомални автоантитела.

Резултати: При 31 от изследваните лица се установи йодурия < 10 µg/dl. Според възрастовото разпределение от 5 изследвани под 15 години 4 (80%) са с йодурия < 10 µg/dl, от 33 на възраст 16–35 години – 17 изследвани (51%), от 17 лица на възраст 36–59 години – 9 (52%), и от 2 изследвани на възраст над 60 години един е с йодурия < 10 µg/dl. Гуша бе установена при 14 (45%) от всички случаи с йодурия < 10 µg/dl – под 15-годишна възраст при 3 (21%) и при 11 (79%) в останалите възрастови групи. Ехографски при 9 (29%) от болните се визуализира дифузна колоидна гуша, а при 2 – дифузна хипоехогенност на паренхимата. Периферните хормо-

ни при всички изследвани бяха в норма и само в 2 случая се регистрира субклиничен хипотиреоидизъм.

Изводи: Йодният дефицит е важен здравен проблем, изискващ ранно откриване и своевременно лечение както при деца, така и при възрастни.

P-2

Ехографска и цитологична диагностика на нодозната струма

Т. Русев

Клиника по ендокринология, МБАЛ – Плевен

Диагностиката на тиреоидни възли е един от честите клинични проблеми.

Целта на проучването е да се оценят ехографските и цитологичните критерии в диагностиката на нодозната струма. Изследвани са 438 пациенти с тиреоидни възли – 385 жени и 53 мъже на възраст от 17 до 81 години, средно 40,3 години. Предоперативно са осъществени ехография и тънкоиглена биопсия на щитовидната жлеза. Ехографската и цитологичната находка са съпоставени с хистологичните резултати. При ехографското изследване се установиха 276 солидни възли и 172 смесени и кистозни. С хипоехогенна структура бяха 42,7% от възлите. Цитологичната диагноза включваше 5 класа: доброкачествени възли – 71,4%, тиреоидити – 3,7%, суспектни за малигненост – 7,1%, малигнени – 5,8%, недостатъчен материал – 12,1%. При хистологичното изследване се доказаха 41 (9,3%) карцинома. Точността на цитологичното изследване бе 91%. При 78,3% от случаите на карцином ехографското изследване установи солидни възли, в 68,7% – хипоехогенни. Ехографията е метод за характеризиране на тиреоидните възли и определяне на подходящите места за биопсия. Тънкоиглената биопсия притежава висока информативност. Комбинирането на двата метода повишава диагностичните възможности.

P-3

Обем на щитовидната жлеза при обикновена гушавост

**М. Боянов, П. Попиванов,
Н. Темелкова**

*Клиника по ендокринология,
Медицински университет – София*

Ехографското изследване на обема на щитовидната жлеза е референтен метод за определяне на големината ѝ. То е особено полезно при диагностиката и наблюдението на обикновената (ендемична и спорадична) гушавост.

Цел на настоящото изследване бе да се опише разпределението на щитовидните обеми при жени с обикновена гушавост.

Пациенти и методи: Включени бяха общо 81 жени от Софийския регион (средна възраст 38 години, от 20 до 65 години) с палпаторни данни за дифузна гуша и доказан еутиреоидизъм. Обемът на щитовидната жлеза беше измерен ехографски по формулата за ротационен елипсоид. Ползвана беше собствена референтна база за нормални щитовидни обеми.

Резултати: Двадесет и една (25,9%) от общо 81 жени, при които палпаторно се прие наличие на гуша, се оказаха с нормални или горногранични ехографски обеми (< 19 ml). Средният щитовиден обем при жените с гуша бе 24,1 ml, като десният лоб беше средно с 2,7 ml по-голям от левия. Разпределението на щитовидните обеми бе дясно изтеглено.

Обсъждане: Резултатите ни показват, че палпацията има свойството да надценява граничните гуши. Обикновената гушавост обичайно се съпровожда с умерено увеличение на тиреоидния обем. Вероятно при гушавост са налице две фенотипно различаващи се популации – такава с умерено и втора с екстремно нарастване на щитовидната жлеза.

P-4

Тиреоидно-гонадни взаимоотношения

**Ф. Куманов, А. Томова,
Кл. фон Вердер**, Г. Брабант*,
И. Шопол***

*Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София
Мюнхенски* и Берлински** университет –
Германия*

Приема се, че при жени с хипертиреоидизъм има по-висока честота на стерилитет и менструални нарушения, но досега не е изяснен патологичният механизъм за това.

Хипоталамо-хипофизо-гонадната ос е изследвана при 6 здрави и 7 жени с тежка, нелекувана Базедова болест. Хормоналните профили се определяха чрез вземане на кръвни проби на всеки 10 min в продължение на 8-часов период в ранната фоликуларна фаза. Нивата на гонадотропините и на пролактина бяха измерени имунорадиометрично, концентрацията в серума на свързващия половите хормони глобулин бе определена имунофлуориметрично, а на стероидните хормони – радиоимунологично. Пулсатилитетът на лутеинизиращия хормон (ЛХ), фоликулостимулиращия хормон (ФСХ) и на пролактина бе изчислен с програмите IFMA и RIAs. Временната връзка между пулсовете в серума на ЛХ, ФСХ и пролактина бе изследвана със специфичен конкордансен анализ.

Секрецията на ЛХ бе повишена при хипертиреоидните жени. Пулсовете характеристики на секрецията на ЛХ и на ФСХ (честота, връх) у болните не се различаваха от контролите. Не се установи промяна в секретирането на пролактина. Отбелязан бе значим копулсатилитет между ЛХ и ФСХ, както и между ЛХ и пролактина.

Резултатите показват, че функцията на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос не е нарушена при хипертиреоидните жени, но секрецията на гонадотропините, по-специално на ЛХ, е повишена.

P-5

Диагностична стойност на серумните концентрации на тиреоглобулина при заболявания на щитовидната жлеза

**Ж. Геренова, С. Боева*,
Д. Пенкова*, Б. Иванова*, Й. Вълков**

*Катедра по вътрешни болести
и клинична лаборатория,*

Медицински факултет – Стара Загора

** Радиоимунологична лаборатория,*

Онкологичен диспансер – Стара Загора

Цел на настоящото проучване е да се установи диагностичната стойност на серумните нива на тиреоглобулина (Тг) (ng/ml) при различни тиреоидни заболявания и възможността за употреба в рутинната клинична практика. Серумният Тг (ng/ml) бе измерван с луминесцентно-имунологичен метод. Изследвани бяха 25 здрави контролни лица; пациенти с дифузна струма ($n = 15$); с нодозна струма, преди оперативно лечение ($n = 14$); с активна Базедова болест и 2 месеца след спиране на тиреостатичното лечение ($n = 39$), с токсичен аденом ($n = 3$); със субакутен тиреоидит ($n = 6$). Серумните концентрации на Тг (ng/ml) – mean \pm SE, при здравите контроли са $10,4 \pm 1,98$ (3,7–26,2) ng/ml; при дифузна струма – $36,12 \pm 11,47$ ng/ml; нодозна струма ($n = 11$) – $18,93 \pm 5,62$ ng/ml; недиференциран тиреоиден карцином ($n = 2$) – $6,5 \pm 4,6$ ng/ml; диференциран тиреоиден карцином ($n = 1$) – 397 ng/ml; субакутен тиреоидит – $57,63 \pm 3,36$ ng/ml; токсичен аденом – $65,4 \pm 26,44$ ng/ml. При Базедова болест, активен стадий: с тиреоиден обем < 40 ml серумните нива на Тг са $77,91 \pm 15,2$ ng/ml, с тиреоиден обем > 40 ml – $98,61 \pm 22,69$ ng/ml; 2 месеца след спиране на лечението, Базедова болест с последващ рецидив: с тиреоиден обем < 40 ml – $80,84 \pm 23,39$ ng/ml, с тиреоиден обем > 40 ml – $73,18 \pm 11,8$ ng/ml; с ремисия – $18,9 \pm 5,1$ ng/ml. При контролите и пациентите с дифузна струма се установи висока корелационна зависимост между тиреоидния обем, измерван в милилитри, и се-

румното ниво на Тг (ng/ml) ($r = 0,98$, $p < 0,05$). В заключение, най-високи серумни нива на Тг (ng/ml) се наблюдават при диференцирания тиреоиден карцином и при активна и рецидивираща Базедова болест. В тези случаи серумният Тг може да се използва като диагностичен и прогностичен критерий.

P-6

Експресия на Met/HGF-R, пролифериращ клетъчно-ядрен антиген (PCNA) и на карциноембрионален антиген (CEA) при възлова гуша и тиреоидни тумори

**Е. Трошина, Н. Мазурина,
Ф. Абдулхабирова, П. Юшков**

*Руски научноизследователски център
по ендокринология – Москва, Русия*

Целите на изследването включват оценка на PCNA и CEA като фактори на пролиферация при възловата гуша, определяне на критериите за риск от злокачественост и лечение на пациентите въз основа на цитологични данни от тънкоиглена аспирация. Използван е имунохистохимичен метод на авидин-биотин имунопероксидазна реакция с моноклонално антитяло срещу PCNA (фирма „Dako Corporation“) и срещу CEA (фирма „Sigma“). Използвани са срезове, фиксирани във формалин и включени в парафин, от 41 пациенти (6 мъже и 35 жени на възраст от 17 до 72 години) с тиреоидно възелче. Хистологичните изследвания на нодуларна гуша показват 120 огнища с липсваща пролиферация на тиреоидни клетки, 146 огнища с активна пролиферация, 194 огнища с аденоматози, 98 огнища с лека или средно проявена дисплазия и 89 – с тежка дисплазия. Най-силно проявена експресия на PCNA и CEA в тиреоидните възелчета се открива в огнищата с тежка дисплазия, което корелира с експресията на PCNA и CEA в аденокарциноматозни тъкани ($p = ns$).

Met/HGF-R експресия е изследвана в 163

случая с тиреоидни карциноми (129 папиларни, 21 фоликуларни, 13 анапластични). Изследването включва също така тъкани от 49 тиреоидни аденома и 50 колоидални нодуларни гуши. Мет експресията е оценявана чрез полуколичествена имунохистохимична техника, определяйки както пропорцията, така и интензивността на оцветените клетки, и изчисляване на общия резултат. Мет не се открива в нормална тиреоидна тъкан и колоидна гуша, но се проявява на различни нива при повечето папиларни карциноми. Статистическият анализ на Мет експресията и някои клинични характеристики (моно- и мултивариантен Кокс анализ) показват, че отрицателната/ниска Мет експресия е свързана с висок риск от далечни метастази ($p = 0,0036$), както и с експресия на PCNA и CEA ($p = 0,002$).

Заклучения:

1. Мет/HGF-R, PCNA и CEA експресията е типична за папиларен карцином на тиреоидната жлеза.

2. Тиреоидно възелче с тежка дисплазия може да сочи за голям риск от злокачественост. Откриването на огнища с висока експресия на PCNA и CEA при нодуларна гуша чрез цитологично изследване е основание да се препоръчва оперативното ѝ лечение.

P-7

Карцином на щитовидната жлеза, съчетан с болест на Кушинг

**Б. Милчева, Р. Шигарминова,
С. Захариева, М. Андреева**

*Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

Съчетанието на диференцирания карцином на щитовидната жлеза (папиларен, фоликуларен) с тумор на друга ендокринна жлеза е рядко. Тиреоиден карцином се съчетава с феохромоцитом и паратиреоиден аденом в рамките на множествена ендокринна неоплазия тип 2. Представяме два случая на болест на Кушинг с едновременно развитие на карцином на щитовидната жлеза.

Изследвани са пациентките:

Т. И. В. – жена на 24 години. В детска възраст е доказан фоликуларен карцином на щитовидната жлеза и е извършена тиреоидектомия, последвана от лечение с Йод-131 в доза 75 mCi и заместителна терапия с L-Тироксин. След период от 14 години се установяват клинични, хормонални и компютъртомографски данни за болест на Кушинг в резултат на АКТХ секретиращ аденом на хипофизата. След проведена транссфеноидална аденомектомия е постигната трайна ремисия на болестта на Кушинг. Не е установен рецидив. На фона на трайна ремисия на болестта на Кушинг и на адекватна супресивна терапия с L-Тироксин болната забременява и ражда нормално.

А. С. С. – жена на 54 години. На 38-годишна възраст е установена болест на Кушинг, извършена е левостранна адреналектомия, последвана от транссфеноидална аденомектомия и телегаматерапия. Една година след облъчването се доказва папиларен карцином на щитовидната жлеза, развил се на фона на струма на Хашимото с голяма давност. Извършена е тиреоидектомия. Болната е в добро състояние на фона на супресивна терапия.

Разгледаните случаи представляват интерес като рядко съчетание на карцином на щитовидната жлеза с болестта на Кушинг.

P-8

Акромегалия и тумори на щитовидната жлеза

**Е. Начев, Р. Шигарминова,
М. Орбецова, С. Захариева**

*Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

Повишената секреция на растежния хормон (РХ) увеличава риска от неоплазии (бенигни и малигнени), в частност и на щитовидната жлеза. Цел на настоящото проучване е да установи честотата на нодозните струми при пациенти с акромегалия, в това число и малигнени, тиреоидната функция и взаимозависимостите на нивото на РХ, давността на заболяването и изследваните показатели на щитовидната функция.

Проследени са 60 болни с акромегалия

– 10 мъже на средна възраст $46,7 \pm 11,6$ години и 50 жени на средна възраст $48,7 \pm 9,9$ години с продължителност на заболяването $5,9 \pm 5,2$ години. Активност на основното заболяване е установена при 13 болни. При 56 болни е извършена транссфеноидална аденомектомия, като 17 от тях са подложени допълнително на телегаматерapia. Ехографското изследване на щитовидната жлеза визуализира нодозни струми при 34 болни (56,6%), като при трима е доказан интраоперативно тиреоиден карцином. Проследени са серумните концентрации на РХ и тиреотропния хормон, както и свободните фракции на тиреоидните хормони.

Проучването потвърждава високата честота на туморните образувания в щитовидната жлеза и предлага ехографското изследване да бъде задължителен елемент от периодичния контрол при болните с акромегалия.

P-9

Преживяемост при пациенти, оперирани радикално за диференциран тиреоиден карцином

**Т. Сечанов, Г. Ганчев,
Ив. Мендизов, Д. Табаков**

*Клиника по ендокринна хирургия,
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

Представени са данни за преживяемостта на 560 пациенти с диференциран (папиларен и фоликуларен) тиреоиден карцином, оперирани през периода 1980–1994 г. Разглеждат се следните фактори, влияещи на прогнозата: стадий на развитие на туморния процес, хистология, възраст и пол на пациентите. При пациенти с папиларен тиреоиден карцином се наблюдава най-добра – 5, 10, 15 години преживяемост, съответно в 98%, 84% и 74%. Пациентите с фоликуларен тиреоиден карцином имат съответно 86%, 64% и 48% преживяемост. Основен фактор се явява локалният туморен растеж и наличните шийни лимфни метастази, което влошава прогнозата, особено при пациентите в по-напредналата възрастова група.

P-10

Експериментално проучване на патоанатомичните и електромиографските характеристики на най-често срещаните ятрогенни лезии на възвратните ларингеални нерви в тиреоидната хирургия

Р. Димов, И. Дойков*

Категра по специална хирургия

**Категра по оториноларингология*

Висш медицински институт – Пловдив

Въпреки технологичния и методологичния прогрес в тиреоидната хирургия ятрогенните лезии на възвратните ларингеални нерви (ВЛН) остават едно от най-тежките и често срещани усложнения. В зависимост от обема на оперативната интервенция и вида на заболяването неговата честота възлиза на 1–12% от случаите.

Цел: Да установим в експериментален модел вида на невралната лезия и възможностите на стимулационната ЕМГ за непосредствена интраоперативна оценка функцията на ВЛН при най-често засягащите ги хирургични травми.

Материал и методи: Като материал за нашето проучване използвахме 10 кучета от мъжки пол със средно тегло 15 kg, клинично здрави и обезпаразитени, съобразени с международния протокол от изисквания към опитните животни и третирани според международната харта за хуманно отношение.

За патоанатомичното верифициране на вида на невралната лезия използвахме оцветяване на увредените участъци със „Судан-III“ за миелина и „Билшовски“ за неврофибрилите. За изпълнение на интраоперативната електромиография използвахме апарат „Neurosign-100“, на фирмата „Magstim Company Limited“, Wales, UK.

Резултати: При всички модели на интраоперативна хирургична травма на нервния ствол получихме „неуротмезис“ тип нервна увреда.

Електромиографското изследване на засегнатия участък показва пълно прекъсване на импулсната проводимост още в момента на настъпване на увредата.

Извод: Болшинството от хирургичните травми на ВЛН водят до тежка степен на увреда на нервното влакно с пълно прекъсване на функционалната му активност от момента на травмата. Най-ефективната мярка за борба с това усложнение е неговата профилактика.

P-11

Морфологична характеристика на микрокарциномите на щитовидната жлеза

П. Каранова, Р. Пандев*, Р. Иванова, Г. Дашев, С. Петров**

*Лаборатория по патоморфология,
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

** Клиника по ендокринна хирургия,
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

*** Отделение по патологоанатомия и хистоморфология, МБАЛ „Св. Анна“ АД – София*

Цел на настоящото проучване е морфологична характеристика на микрокарциномите на щитовидната жлеза за период от 3 години (1998–2000 г.).

Материал и методи: На ретроспективен биопсичен материал от резекционна хистология са извършени хистотипизиране и морфометрия на лезиите. Изследването е извършено на криокът и на трайни препарати при максимални изисквания и изработените срези са микроскопирани на малко увеличение в серия. Хистологичният вариант е определен на голямо увеличение с прецизиране на особеностите на епитела и стромата. Получените данни са обработени статистически с вариационен и корелационен анализ.

Резултати: Изследвани са 210 карцинома на щитовидната жлеза. От тях окултните карциноми са 47 (22,7%). Не се намира статисти-

ческа разлика в броя им през отделните години ($p > 0,05$). Най-честият хистологичен вариант е папиларният склерозиращ вариант на микрокарцинома. При 1 случай (2,1 %) се наблюдава метастаза в шиен лимфен възел. Най-често придружаващата морфология на околния паренхим на щитовидната жлеза е нодозна фоликуларна струма.

Заключение: Микрокарциномите са честа и нередко случайна находка в резекционен материал на щитовидната жлеза. Настоящото изследване е актуално по отношение на диагностичирането на ранните фази на карциномите.

P-12

Папиларен карцином на щитовидната жлеза – предоперативна стойност и анализ на тънкоиглената аспирационна цитология

Р. Иванова, Р. Ковачева*, Н. Кънев, Р. Б. Иванова*, А. Сарафова*, Г. Дашев**

*Лаборатория по патоморфология
* Отделение за заболявания на щитовидната жлеза и минералния обмен*

*** Клиника по ендокринна хирургия
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – София*

Цел на проучването е оценка на диагностичната точност и особености на тънкоиглената аспирационна цитология (ТАЦ) на папиларния карцином. За период от 5 години (1996–2000 г.) 110 болни с ТАЦ – при 64 с диагноза папиларен карцином (позитивна) и при 46 със суспекция за папиларен карцином (суспектни) са оперирани и хистологично верифицирани. ТАБ при всички болни е проведена под ехографски контрол на суспектни тиреоидни лезии. Цитонамазките са оцветени по MGG метод и е оценена честотата на определени цитологични показатели.

Резултати: От болните с позитивна цитология при 61 (95 %) диагнозата е потвърдена хистологично и при 3 случая е негативна (фалшиво позитивна). От болните със суспектна цитология

хистологично се установява папиларен карцином в 34 случая (75%) и при 12 болни – нодозна фоликуларна струма. Анализът на всички случаи с хистологично доказан папиларен карцином ($n = 95$) показва: среден размер на тумора $1,64 \pm 1,69$ cm, като при 48,4% туморът е с размери до 1 cm; хистологичните видове на папиларния карцином са класически при 45 (46%), микрокарцином – при 39 (40%), фоликуларен вариант – при 8, дифузен склерозиращ – при 2, и tall cell – при 1 случай; наличие на метастази в лимфните възли – при 36 случая (38%). Оценката на отделните цитологични параметри показва, че целуларитетът, папиларните ламели, вътреядрените включвания и ядрените инвагинации имат най-голяма честота в цитонамазките на хистологично доказаните папиларни карциноми.

Заклучение: ТАБ и цитология е много ефективен и чувствителен метод за предоперативна диагноза на папиларния карцином, особено на малките тиреоидни лезии.

P-13

Серумни нива на тиреоглобулина при постоперативния контрол на диференцирания тиреоиден карцином

**Ж. Геренова, Д. Пенкова*,
С. Боева*, Й. Вълков**

*Катедра по вътрешни болести
и клинична лаборатория,*

Медицински факултет – Стара Загора

** Радиоимунологична лаборатория,*

Онкологичен диспансер – Стара Загора

Цел на настоящото проучване е да се изследват серумните нива на тиреоглобулина (Тг)

(ng/ml) при пациенти с диференциран тиреоиден карцином след тотална тиреоидектомия. Успоредно с изследването на серумния Тг се извършваше целотелесно скениране на гама-камера Dyna Camera Picker (или Genesys Epic ADAC) на 48-ия и 72-ия час след перорално аплициране на 3–5 mCi ^{131}I . Серумните концентрации на Тг (ng/ml) се изследваха с имунохемилюминесцентен метод, с китове LIA-mat Thyroglobulin, ВУК–Германия. При 25 здрави контроли средните стойности на Тг са $10,4 \pm 1,98$ ng/ml ($3,7$ – $26,2$ ng/ml). Деветдесет и шест пациенти с диференциран тиреоиден карцином бяха изследвани след 21-дневно прекъсване на супресивната терапия с тиреоидни хормони. Седемдесет от тях бяха без данни за тиреоиден остатъчен паренхим и метастази, като при 5 (7%) бяха установени нива на Тг > 5 ng/ml, средна стойност $4,26 \pm 2,41$ ng/ml. Двадесет и трима пациенти бяха с данни за тиреоиден остатък, като при 1 (4,3%), серумните нива на Тг бяха недоловими, а при 17 (73,9%) те бяха > 5 ng/ml, средна стойност $38,2 \pm 19,5$ ng/ml. Трима бяха с данни за метастази в щийните лимфни възли, средна стойност $188,2 \pm 114,4$ ng/ml. Двадесет и четири пациенти бяха изследвани на фона на провежданата супресивна терапия с L-thyroxine. Шестнадесет от тях бяха без данни за тиреоиден остатъчен паренхим, с недоловими серумни нива на Тг, средна стойност $0,6 \pm 0,04$ ng/ml. Осем бяха с данни за остатъчна тиреоидна тъкан и с доловими серумни нива, средна стойност $24 \pm 9,7$ ng/ml.

В заключение, серумните нива на Тг (ng/ml) при концентрации над 5 ng/ml след прекъсване и при доловими нива при провеждана супресивна терапия с тиреоидни хормони са високо информативен показател за наличие остатъчен тиреоиден паренхим и метастази при пациентите с диференциран тиреоиден карцином.

АЗБУЧЕН УКАЗАТЕЛ НА АВТОРИТЕ

- Абдулкарибова Ф., Р-6
Абдазова Р., О-19
Александров С., О-25
Ананоцев Н., О-24
Андреева М., Р-7
Бико Дж., О-11
Богданова В., О-3
Боева С., Р-5, Р-13
Ботушанов Н., О-24
Боянов М., Р-3
Брабант Г., Р-4
Валерианова З., О-21
Ван дер Хаар Ф., О-5
Василева Б., О-6, О-7, О-8, О-9, О-23
Васкова О., О-3
Велков М., О-27, О-30
Викторска Дж., О-13
Вичева С., О-25
Вуков М., О-8
Вълков Й., Р-5, Р-13
Гаврилин Ю., О-11
Ганчев Г., О-27, О-28, О-29, Р-9
Генов Е., О-30
Герасимов Г., О-5
Геренова Ж., Р-5, Р-13
Гомолко Н., О-18
Григорова Р., О-7
Давидова Е., О-11
Далмая Н., О-5
Данон Ш., О-21
Дауд А., О-18
Дашев Г., О-15, О-17, О-26, О-27, О-28,
Р-11, Р-12
Де Беноа Б., О-1
Деланж Ф., О-1
Деспотова В., О-6
Димитрова М., О-35
Димов Р., О-36, Р-10
Дойков И., О-36, Р-10
Дрозд В., О-11
Дън Дж. Т., О-1
Захариева С., Р-7, Р-8
Зигмунт А., О-13, О-14
Иванова Б., Р-5
Иванова Л. В., О-8, О-9
Иванова Р., Р-11, Р-12
Иванова Р. Б., О-8, О-9, О-17, О-26,
Р-11, Р-12
Илиев Д., О-6, О-8, О-23
Илина Л., О-11
Ислямов Р., О-10
Исмаилов С., О-10, О-19
Йотова В., О-6
Казакова К., О-6, О-8, О-23
Караникас М., О-22
Каранова П., О-26, О-29, Р-11
Каранфилски Б., О-3
Карбовник М., О-13, О-14
Кирилов Г., О-33
Клемиато Н., О-18
Ковачева Р., О-8, О-17, О-33, О-37, Р-12
Коева Л., О-12, О-25
Колева Р., О-6
Колева С., О-6, О-7
Коптас В., О-13
Красас Г., О-22
Круш В., О-11
Кузманов Я., О-25, О-31
Кузмановска С., О-3
Куманов Ф., Р-4
Корсаков О., О-18
Куртев А., О-6, О-8, О-23
Кънев Н., О-17, О-26, О-27, О-28, Р-12
Левински А., О-13, О-14, О-16
Лозанов Б., О-2, О-8, О-9, О-17, О-33
Лопарска С., О-3
Любомирова З., Р-1
Мазурина Н., Р-6
Мендизов Ив., О-27, О-28, О-29, Р-9
Милчева Б., Р-7

Миненко Б., О-18
Минчева Л., О-24
Митюкова Т., О-11
Мичева С., О-3
Младенов М., О-23
Молоствов Х., О-11
Москидес А., О-22
Назиркоджаев Дж., О-19
Назирова Н., О-10
Наум М., О-22
Начев Е., Р-8
Ненков Р., О-25, О-31
Николова В., О-25
Нончев И., О-24
Нугманова Л., О-10, О-19
Орбецова М., Р-8
Остапенко В., О-18
Павлова А., О-35
Пандев Р., О-26, О-27, О-29, Р-11
Пенева Л., О-6, О-7
Пенкова Д., Р-5, Р-13
Петренко С., О-18
Петров С., Р-11
Петрова М., О-12
Пиперкова Е., О-35
Понтикидес Н., О-22
Попиванов П., Р-3
Претел Е., О-1
Пулатова Н., О-19
Пунчев И., О-28, О-30
Радев Р., О-31
Разулов С., О-10
Райнерс Хр., О-11
Рахметова М., О-10

Русев Т., Р-2
Сарафова А., Р-12
Сергиева С., О-35
Сестаков Дж., О-3
Сечанов Т., О-23, О-26, О-27, О-28,
О-29, Р-9
Симеонов С., О-24
Сковронска-Йозвиак Е., О-13
Стефанова Е., О-8, О-23
Стоева И., О-6, О-7
Табакков Д., Р-9
Темелкова Н., Р-3
Тодоров Т., О-27, О-30
Томашевски В., О-14
Томова А., Р-4
Троев Д., О-24
Трошина Е., Р-6
Убайдулаева Н., О-10
Фесчиева Н., О-12
Фон Вердер К., Р-4
Хаджиева Т., О-32, О-33
Харабец Л., О-11
Христакис Х., О-22
Христова В., О-25
Христозов К., О-25, О-31, Р-1
Хубавешки С., О-9
Цингилев Д., О-35
Цонева Ю., Р-1
Цоневска А., О-35
Шигарминова Р., Р-7, Р-8
Шинкарев С., О-11
Шопол Й., Р-4
Юшков П., Р-6

Защо досега хората с диабет, лекувани с инсулин, не можеха да се хранят когато пожелаят?



При употреба на човешки инсулини хората с диабет трябва да чакат поне 30 мин преди да започнат да се хранят.

Защото нямаше Humalog!



Humalog®
insulin lispro

**свободата на Вашите пациенти да го прилагат
непосредствено преди или след хранене.**



Humalog се прилага по лекарско предписание.
За пълна информация Eli Lilly (Suisse) S.A.
София, бул. "Драган Цанков" 36, тел.: 9161 35 00, 9161 31 81, 971 33 97

Lilly

Вече наличен само в пълнители от 3 ml / ког НЗОК АF 046

List of Oral and Poster Communications of VII National Symposium „Acad. Ivan Pentchev“

- O-1 "Towards the Sustainable Elimination of IDD: Where We Stand at the Turn of the Century" - F. Delange, B. de Benoist, E. Pretell, J. T. Dunn 41
- O-2 Control of Iodine Deficiency in Bulgaria towards the 21st Century" - B. Lozanov 41
- O-3 "Iodine Deficiency in Macedonia" - B. Karanfilski, V. Bogdanova, O. Vaskova, S. Loparska, S. Micheva, Gj. Sestakov, S. Kuzmanovska 42
- O-5 Newborns Yet to Be Protected From the Iodine Deficiency: a Challenge For the Region" - G. Gerasimov, N. Dalmiya, F. van den Haar 42
- O-6 "Results of the 8 Years Implementation of the Bulgarian National Screening Program for Early Diagnosis and Treatment of Congenital Hypothyroidism" - I. Stoeva, L. Peneva, E. Stefanova, A. Kurtev, D. Iliev, K. Kazakova, V. Iotova, R. Koleva, B. Vassileva, S. Koleva, G. Mladenova 43
- O-7 "Analysis of the TSH Distribution from the Neonatal Thyroid Screening (NTS) in Bulgaria, 1997-2000" - I. Stoeva, S. Koleva, R. Grigorova, B. Vassileva, L. Peneva 44
- O-8 "Thyroid Volume and Urinary Iodine in Bulgarian School Children from Sofia Region with Regular Iodine Supplementation" - R. Kovatcheva, R. B. Ivanova, L. V. Ivanova, B. Lozanov, B. Vassileva, A. Kurtev, K. Kazakova, E. Stephanova, D. Iliev, M. Vukov 44
- O-9 "Ioduria in the Monitoring of Efficiency of IDD Prevention" - L. Ivanova, B. Lozanov, R. B. Ivanova, B. Vassileva, S. Hubaveshki 45
- O-10 "Iodine Deficiency in Uzbekistan and its Monitoring" - L. Nugmanova, S. I. Ismailov, S.F. Rasulov, N.V. Ubaydullaeva, M. Rahmetova, N. Nasirova, R. Islamov 45
- O-11 "Prevalence of Thyroid Disorders in Children of Belarus Depending on a Level of Iodine Deficiency and Presence of a Radiation Exposure due to Chernobyl Accident" - V. Drozd, T. Mityukova, E. Davidova, L. Harabets, H. Molostvov, L. Ilina, Yu. Gavrilin, V. Khrusch, S. Shinkarev, J. Biko, Chr. Reiners 46
- O-12 "Monitoring of Thyroid Status during Pregnancy" - M. Petrova, N. Feschieva, L. Koeva 46
- O-13 "Iodine Prophylaxis Efficiency Evaluated on the Basis of Goiter Incidence and urine Iodide Concentrations in Children from the Primary School in Opoczno Town (the Lodz Voivodshpt) - A. Zygmunt, W. Koptas, E. Skowronska-Jozwiak, J. Wiktorska, M. Karbovnik, A. Lewinski 47
- O-14 "Optimization of Treatment with L-Thyroxine and Potassium Iodide of Non-Toxic Diffuse Goiter in Adults" - W. Tomaszewski, A. Zygmunt, M. Karbovnik, A. Lewinski 47
- O-15 "Morphological Contributions to the Early Diagnosis of the Carcinoma of the Thyroid Gland" - G. Dashev 48
- O-16 "Involvement of Human RET Protooncogene in the Pathogenesis of Papillary Thyroid Carcinoma (PTS) and Medullary Thyroid Carcinoma (MTS)" - A. Lewinski 48
- O-17 "Diagnostic Strategy in Patients Suspicious for Thyroid Cancer" - R. Kovatcheva, R. Ivanova, N. Kanev, G. Dashev, B. Lozanov 50
- O-18 "Serum Thyroglobulin Level after the Thyroid Gland Exposure in Healthy Patients Affected by Chernobyl Fallout" - S. Petrenko, N. Gomolko, A. Daud, O. Kursakov, N. Klemiato, V. Minenko, V. Ostapenko 51
- O-19 "The Management of Thyroid Carcinoma in Iodine Deficiency" - S.I. Ismailov, L. Nugmanova, J. Nasirkhodjaev, R. Abdazova, N. Pulatova 51
- O-21 "Epidemiology of Thyroid Cancer in Bulgaria" - Sh. Danon, Z. Valerianova 52
- O-22 „The Incidence of Thyroid Cancer during the Last 20 Years in a Busy Thyroid Clinic in Northern Greece" - N. Pontikides, A. Moschides, M. Karanikas, M. Naoum, Ch. Christakis, G. Krassas 52
- O-23 "Thyroid Cancer in Patients Aged 0-33 Years in Bulgaria for the Period 1986-2000" - B. Vassileva, D. Iliev, A. Kurtev, T. Sechanov, M. Mladenov, E. Stefanova, K. Kazakova 53

O-24 "Malignant Thyroid Neoplasms in Three Regions of South Bulgaria" - S. Simeonov, I. Nontchev, N. Ananoshtev, L. Mincheva, D. Troev, N. Botusharov	54	POSTER SESSION	
O-25 "Incidence of Thyroid Carcinoma in Varna Region" - K. Hristozov, L. Koeva, R. Nenkov, S. Vitcheva, V. Nikolova, J. Kouzmanov, V. Hristova, S. Alexandrov	54	P-1 "Thyroid Disturbances in Patients with Iodine Deficiency" - K. Hristozov, Z. Loubomirova, Yu. Tzoneva	61
O-26 "Morphological and Biologic Features of the Malignant Tumors of the Thyroid Gland" - R. Ivanova, P. Karanova, G. Dashev, T. Setchanov, R. Pandev, N. Kanev	55	P-2 "Ultrasonography and Fine Needle Biopsy in the evaluation of Thyroid Nodules" - T. Russev	61
O-27 "Surgical Tactic in the Treatment of Thyroid Cancer" - I. Mendizov, T. Setchanov, G. Ganchev, G. Dashev, R. Pandev, M. Velkov, N. Kanev, T. Todorov	55	P-3 "Thyroid Volume in Simple Goiter" - M. Boyanov, P. Popivanov, N. Temelkova	62
O-28 "Surgical Treatment of Thyroid Carcinoma in Infancy and Adolescence" - T. Setchanov, G. Ganchev, I. Mendizov, G. Dashev, N. Kanev, I. Punchev	56	P-4 "Thyroid - Gonadal Relationships" - Ph. Kumanov, A. Tomova, K. von Werder, G. Brabant, J. Schopohl	62
O-29 "Surgical Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma" - R. Pandev, I. Mendizov, T. Setchanov, G. Ganchev, P. Karanova	56	P-5 "Serum Thyroglobulin concentrations in Different thyroid Diseases" - J. Gerenova, S. Boeva, D. Penkova, B. Ivanova, Y. Valkov	63
O-30 "Reccurent Nodular Goiter and Carcinoma" - M. Velkov, T. Todorov, I. Punchev, E. Genov	56	P-6 "Expression Met/HGF-Rq, Proliferating Cell Nuclear antigen (PCNA) and of Carcinoembrionic Antigen (CEA) in Nodule Goiter and Thyroid Tumours" - E. Throshina, N. Mazurina, F. Abdoulkharibova, P. Yushkov	63
O-31 "Surgical Treatment of Advanced Thyroid Carcinoma" - J. Kouzmanov, R. Nenkov, R. Radev, K. Hristozov ..	57	P-7 "Thyroid Carcinoma in Combination with Cushing Disease" - B. Miltcheva, R. Shigarminova, S. Zaharieva, M. Andreeva	64
O-32 "ALARA Principle - a New Phylosophy in Radiology for Differentiated Thyroid Cancer" - T. Hadjieva	57	P-8 "Acromegaly and Thyroid Cancer" - E. Natchev, R. Shigarminova, M. Orbetzova, S. Zaharieva	64
O-33 "Estimation of Recombinant Human TSH (rh TSH) Stimulation Before ¹³¹ I - Therapy of Patients with Methastatic Differenciated Thyroid Cancer" - R. Kovacheva, T. Hadjieva, G. Kirilov, B. Lozanov	58	P-9 "Survival Rates of Patients Radically Operated on for Differentiated Thyroid Cancer" - T. Setchanov, G. Ganchev, I. Mendizov, D. Tabakov	65
O-35 "Post-Surgical Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer"- E. Piperkova, A. Tzonevska, S. Sergieva, D. Tzingilev, M. Dimitrova, A. Pavlova	58	P-10 "Experimental Study of Pathologic and Electromyographic Signs of the Most Frequent Jatrogenic Injury of the Recurrent Laryngeal Nerves in Thyroid Surgery" - R. Dimov, I. Doikov	65
O-36 "Interoperative Identification and Assessment of Functional Integrity of the Recurrent Laryngeal Nerves during Thyroid Surgery by Stimulation Electromyography" - R. Dimov, I. Doikov	59	P-11 "Morphological Characteristics of the Microcarcinomas of the Thyroid Gland" - P. Karanova, R. Pandev, R. Ivanova, R. B. Ivanova, G. Dashev, S. Petrov	65
O-37 PRESENTATION OF "GENSYME" COMPANY: "Recombinant Human TSH (rh TSH) - new Perspectives in Diagnosis and Treatment of Recurrent Differentiated Thyroid Cancer" - R. Kovacheva	59	P-12 "Papillary Thyroid Carcinoma - Preoperative Accuracy and Analysis of the Fine Needle Aspiration Cytology" - R. Ivanova, R. Kovacheva, N. Kanev, R. B. Ivanova, A. Sarafova, G. Dashev	66
		P-13 "Serum Thyroglobulin in the Follow-up of Patients with Differentiated Carcinomas of the Thyroid" - J. Gerenova, D. Penkova, S. Boeva, Y. Valkov	66

O-1

Towards the Sustainable Elimination of IDD: Where We Stand at the Turn of the Century

**F. Delange, B. de Benoist,
E. Pretell, J. T. Dunn**

International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders – Brussels, Belgium

Iodine deficiency is the leading cause of preventable mental retardation. Universal salt iodization (USI), calling for all salt used in agriculture, food processing, catering and household to be iodized is the agreed strategy for achieving iodine sufficiency. This report reviews published information on programs for the sustainable elimination of the iodine deficiency disorders and reports new data on monitoring and impact of salt iodization programs at the population level. Currently, 68% of households from areas of the world with previous iodine deficiency have access to iodized salt, compared to less than 10% a decade ago. This great achievement, a public health success unprecedented in the field of noncommunicable diseases, must be better recognized by the health sector, including thyroidologists. On the other hand, the managers and sponsors of programs of iodized salt must appreciate the continuing need for greatly improved monitoring and quality control. For example, partnership evaluation of iodine nutrition using the ThyroMobil model in 35 223 school children at 378 sites of 28 countries has shown that many previously iodine deficient parts of the world now have median urinary iodine concentrations well above 300 µg/l, which is excessive and carries the risk of adverse health consequences. The elimination of iodine deficiency is within reach but major additional efforts are required to cover the whole population at risk and to ensure quality control and sustainability.

O-2

Control of Iodine Deficiency in Bulgaria towards the 21st Century

B. Lozanov

*Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia*

Iodine deficiency and IDD represent a problem of accent for the health institutions in Bulgaria for the last 45 years. It concerns 3,8 million P about 44% of the country population living in iodine deficient areas. Iodine supplementation implemented since 1958 with iodized table salt (KI 20 mg/kg) reduced the prevalence of endemic goiter (EG) about 4 times but did not eliminate the endemia mainly because of insufficient control of iodine intake. The new IDD prevention program accepted by the Government decree in 1994 included: mandatory nationwide iodizing of all table salt with a new standard (KIO₃ 32 mg/kg), strict monitoring system for salt testing, additional supplementation (tabl. KI) of pregnant and lactating women and children in I-deficient regions. The effects were evaluated between 1998-2001 by representative clinical and US examination of 9045 school children aged 7-11 and 1628 urine samples for urinary iodine excretion (UIE). Data obtained revealed a dramatic improvement of iodine status: median of iodine excretion of 111,4 µmol/l vs 65,4 µmol/l in 1994/96, no values below 20 µmol/l and less than 15% of samples between 20 and 50 µmol/l. The prevalence of EG in many regions decreased below 5% within several years, in others it varied between 5 and 28% (13% at mean), predominantly on account of the low grade goiters (gr. I-A). It was confirmed the priority of US measurement of thyroid volume (related to age, sex and BSA) in comparison to the clinical evaluation which showed in many cases a significant difference to the real goiter size.

The current data compared to those before 1998 constitute a dramatic improvement in the status of iodine nutrition among the risk Bulgarian

population with the expectance for IDD elimination in the whole country. This goal is already achieved for many regions. The long-term results depend on the strict control of all parameters of the National program.

O-3

Iodine Deficiency in Macedonia

**B. Karanfiski, V. Bogdanova, O. Vaskova,
S. Loparska, S. Miceva, Gj. Sestakov,
S. Kuzmanovska**

*Institute of Pathophysiology and Nuclear Medicine,
Medical Faculty – Skopje, Macedonia*

Available data from the past have indicated a high incidence of goiter in Macedonia, in some areas in endemic form. Due to these reasons, according to the laws of 1956, iodination of salt became mandatory, using potassium iodide in a concentration of 10 mg/kg (7 mg/kg iodine). Subsequent reports showed a decrease in goiter prevalence.

Despite this progress after many years, evidence of iodine deficiency in Macedonia persisted, as shown by a high goiter rate in the population born after the introduction of iodine prophylaxis. A first survey was conducted in 1995-1996. We examined 11 486 school children, aged 7-15. Of the total examined, 2487 were selected for ultrasonography, and 2216 for urine iodine measurement. The results of thyroid palpation showed an overall goiter prevalence of 18,7% for the whole country, while for different municipalities it varied between 7,8 and 29%. Ultrasound gave the following median values for thyroid size, by age: 6 yrs – 4 ml, 7 – 4,1, 8 – 4,7, 9 – 5,1, 10 – 5,3, 11 – 5,9, 12 – 6,6, 13 – 7,4, 14 – 8,2. Urinary iodine concentration showed a national median of 11 µg/dl. Medians by municipalities ranged from 7,9 to 19 µg/dl. Eight of 30 municipalities had medians of less than 10 µg/dl. We concluded that mild to moderate iodine deficiency continues to exist in Macedonia, and that new legal regulation should be introduced, which will order that all salt for human use should be iodinated with 20-30 mg io-

dine per kg salt, and that for iodination of salt only the more stable KIO_3 should be used. In the meantime, while expecting the new legislature for salt iodination, a new survey was performed in 1999. Urinary iodine excretion was determined in 1142 children and showed a national median of 11,67 µg/dl. New regulations were instituted and became effective in October 1999. One year after the introduction of new regulations, in October 2000, a new survey was performed again. Urinary iodine excretion was determined in 1211 children. The median for urinary iodine concentration was 15,41 µg/dl.

Our study shows that the new regime for salt iodination was highly effective. Macedonia started with mild to moderate iodine deficiency and has progressed to iodine sufficiency.

O-5

Newborns yet to Be Protected from Iodine Deficiency: a Challenge for the Region

**G. Gerasimov, N. Dalmiya,
F. van der Haar**

*1CC1DD Regional Coordinator. Nutrition Section.
UNICEF. NY. Emory
University School of Public Health – Atlanta, USA*

Effects of iodine deficiency in a population extend beyond goiter and cretinism. In populations with iodine deficiency, a deficit of some 10-15% is seen of the entire distribution of mental and learning ability of each next generation. This can be prevented by Universal Salt Iodization (USI). UNICEF/WHO in 1993 agreed upon recommending USI in countries where iodine deficiency disorders (IDD) are a public health problem. By the end of 1999, the proportion of households consuming iodized salt in the world improved to more than 70% (from less than 10%) in 1990. With only 25% of the edible salt iodized, the CEE/CIS/Baltic region has the lowest ratio of households using iodized salt (table) in the world.

COUNTRY	Household Salt Iodized %	Annual births in thousands		
		Total	protected	unpro- tected
1. Turkey	18.2 (1995)	1.424	259	1.165
2. Russia	30 (1992)	1.216	265	851
3. Uzbekistan	19 (2000)	569	108	461
4. Ukraine	4.6 (2000)	411	19	392
5. Kazakhstan	29 (1999)	207	60	147
6. Tajikistan	20.2 (2000)	133	27	106
7. Kyrgyzstan	27.2 (1997)	109	30	80
8. Azerbaijan	43 (2000)	115	50	66
9. Belarus	37	93	34	59
10. Georgia	8.1 (2000)	50	4	46
11. Moldova	33.1 (2000)	48	16	32
12. B & H	36.9 (1999)	48	18	30
13. Albania	56.3 (2000)	61	35	27
14. Yugoslavia	73.2 (2000)	98	72	26
15. Armenia	70 (1999)	40	28	12
16. Turkmenia	90 (1999)	109	98	11
17. Croatia	90 (1999)	48	43	5
18. Macedonia	100 (1994)	30	30	0
		4809	1196 (25%)	3613 (75%)

Some 4,8 million newborns entered the world in this region in the year 2000. It is estimated that 3,6 million of these took place in households not yet using iodized salt, leaving their newborns without protection against the brain damage. The elimination of iodine deficiency through USI is a major challenge for the countries of the region during the first years of new millennium.

O-6

Results of the 8-years Implementation of the Bulgarian National Screening Program for Early Diagnosis and Treatment of Congenital Hypothyroidism

I. Stoeva, L. Peneva, E. Stefanova, A. Kurtev, D. Iliev, K. Kazakova, V. Iotova, R. Koleva, B. Vassileva, S. Koleva, G. Mladenova

University Pediatric Hospital – Sofia

Medical University – Varna

Regional Hospital – Stara Zagora

The Neonatal Thyroid Screening (NTS) Program includes several steps: mass screening of all newborns in the country, confirmation of the screening results, introduction and monitoring of the substituting treatment with L-Thyroxin and re-evaluation of the diagnosis after 2 years of age.

Methods: Determination of TSH in dried blood spots (Delfia, cut-off 15 mU/l, international quality control „Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie“), TSH, T₄, serum thyroglobulin were performed in the NTS Screening Sector of the University Pediatric Hospital in Sofia.

Results: A total number of 476 354 newborns (NTSH Delfia) were screened from 1993 till 2000. Coverage increased from 58% (1993) to 89% (1998–1999). The recall rate dropped down from 1,8% (1993) to 0,13% (2000). Suspected congenital hypothyroidism (CH) was diagnosed in 204 children (incidence 1:2335). The start of treatment reached 18 days on the average in 2000. Until 2000 diagnosis was reevaluated in 181 (87%) children; 78 (43,1%) had permanent CH (incidence 1:4000); 16 (8,8%) P transient CH; the rest 87 (48,1%) had persistent hyperthyreotropinemia.

Conclusion: The NTS Program, introduced 8 years ago as a Bulgarian-Swiss project, is recognized throughout the country. From 2000 on it is a part of the whole National Program for Prevention of Congenital Malformations and Hereditary Diseases. Remaining challenges: 100% coverage of the newborns and start of the treatment not later

than the 14th day of life. The more frequent persistent hyperthyrotropinemia among children of gypsy origin make reasonable the assumption of genetic etiology. The TSH receptor gene is a possible candidate for mutations, causing hyperthyrotropinemia.

Acknowledgements: Foundation of children with congenital disorders – Zurich, Ministry of Health, Bulgaria.

O-7

Analysis of the TSH Distribution from the Neonatal Thyroid Screening (NTS) in Bulgaria, 1997–2000

I. Stoeva, S. Koleva, R. Grigorova, B. Vassileva, L. Peneva

University Pediatric Hospital – Sofia

The remarkable prevalence of iodine deficiency disorders (IDD) worldwide requires introduction of systematic monitoring of the effect of the implemented prevention programs for the elimination of iodine deficiency.

The high sensitivity of children, especially newborns, to even mild iodine deficiency, make them a target population for analysis. The study of TSH distribution between the 3rd and 5th postnatal day in Bulgarian newborns was introduced in 1997. This was made possible because of the usage of a sensitive TSH method (NeoTSH Delfia, sensitivity 1 mU/l). The results of 154 039 newborns, tested between 3rd and 5th day of life between 01.01.1997 till 31.12.2000, were analyzed. In 1998 the additional iodine supplementation in pregnant women was stopped and the TSH distribution showed a shift to higher values. The data indicate only mild iodine deficiency and confirm the fast progress towards elimination of iodine deficiency disorders as a public health problem. The increasing percentage of newborns with TSH above 5 mU/l (6,2% in 1998 vs. 9,2% in 2000) is an alarming sign.

Additional factors, influencing the TSH distribution like the usage of iodine containing disinfectants perinatally, are discussed. Complete elimination of iodine deficiency will increase the efficacy of the neonatal thyroid screening because of

diminishing the number of the necessary control hormonal investigations in newborns with transient congenital hypothyroidism/hyperthyrotropinaemia. In this connection future goals of the Bulgarian neonatal thyroid screening program are pointed out (presented).

Acknowledgements: Foundation of children with congenital disorders – Zurich, Ministry of Health, Bulgaria.

O-8

Thyroid Volume and Urinary Iodine in Bulgarian School Children from Sofia's Region with Regular Iodine Supplementation

R. Kovatcheva, R. Ivanova, L. Ivanova*, B. Lozanov, B. Vassileva, A. Kurtev**, K. Kazakova**, E. Stefanova**, D. Iliev**, M. Vukov***

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology – Sofia

**National Center of Hygiene – Sofia*

***Clinical Center of Pediatrics – Sofia*

The regular use of iodized salt (KI₀₃, 32 mg/kg) in Bulgaria started in 1994. The frequency of endemic goiter estimated by palpation before this period was 13-15%. According to WHO/UNICEF/ICCIDD schoolchildren, particularly those aged 8-10 years, are one of the best target groups for surveillance of iodine deficiency disorders.

The aim of this study was to evaluate the current status of iodine nutrition and its effect on thyroid gland volume of schoolchildren in the city of Sofia 6 years after the introduction of regular iodine supplementation.

600 children (1308 boys and 292 girls) aged 6-12 years, from 10 primary schools in Sofia were examined by palpation of the thyroid gland. Thyroid volume, body surface area (BSA) and iodine excretion were measured in 293 of them (148 boys and 145 girls), aged 7-10 years. Ultrasonography of the thyroid was performed by two investigators, equipped with Aloka portable unit and 7,5 MHz probe. The urinary iodine determinations were

performed by the method of Durin et al. (1993).

In 14,8% of all children (600) there was goiter 1a and 1b degree as estimated by palpation. The median thyroid volume as function of age in the whole group was comparable with those of WHO/ICCIDD references. There were only 8 children (2,7%) with greater volume than the upper limit of normal (P_{97}). Similar is the percent (2,8%) of volumes above P_{97} as function of BSA. The urinary iodine concentration in all age groups was over 100 $\mu\text{g/l}$.

These data show that the iodine deficiency in the region of Sofia is eliminated because of the adequate iodine supply.

O-9

Ioduria in the Monitoring Efficiency of IDD Prevention

L. Ivanova, B. Lozanov*, R. Ivanova*, B. Vassileva, S. Hubaveshki***

*National Center of Hygiene,
Medical Ecology and Nutrition – Sofia*

**Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia*

***Clinical Center of Pediatrics – Sofia*

Urinary iodine level is a good biomarker of dietary iodine intake and provides an adequate assessment of population's iodine status. Ioduria is strongly recommended as evaluation criteria for IDD prevention programme progress.

A survey on 1245 children, aged 4-17 years was conducted in the period 1994-1996 aiming to evaluate the population iodine intake before and after implementation of the national strategies for IDD control. The first group of 217 children from two endemic regions were examined before the introduction of salt iodisation and a national representative group, of 1028 children in both endemic and non-endemic regions – after the introduction of universal salt iodisation.

The median of ioduria before the implementation of salt iodisation was 65,4 $\mu\text{mol/l}$, with minimum level of 1,5 $\mu\text{mol/l}$ and maximum – 327 $\mu\text{mol/l}$. Two years after the beginning of iodine prophylactics the level of ioduria at national level was increased to 111,4 $\mu\text{mol/l}$, without any significant differences between endemic and non-

endemic regions -107,0 $\mu\text{mol/l}$ resp. 119,5 $\mu\text{mol/l}$. For the same time period the proportion of subjects with ioduria below the cut-off of 100 $\mu\text{mol/l}$ was reduced from 86% in 1994 to 42,8% in 1996.

Analysis of ioduria of high risk population groups is an adequate, sensitive and dynamic indicator for the monitoring of iodine deficiency disorders.

O-10

Iodine Deficiency in Uzbekistan and its Monitoring

**L. B. Nugmanova, S. I. Ismailov,
S. F. Rasulov, N. B. Ubaydullaeva,
M. Rahmetova, N. Nasirova, R. Islamov**

Institute of Endocrinology

Ministry of Health of Republic of Uzbekistan

Since 1991 the absence of massive prophylactic works P production of iodized salt brought to considerable rise of IDD in Uzbekistan. In 1998 IDD survey was carried out throughout Uzbekistan and more then 30 000 people were examined. The study was done according to WHO criteria and it was found that all regions of the country had severe IDD (60% of goiter, < 10 $\mu\text{g/l}$ urinary iodine concentration). For the passed decade the total number of thyroid carcinoma has risen 3 times and nondifferentiated thyroid cancer as well. Since 1998 monitoring of salt-iodine levels has been organized – from factory level, major markets and households. Thanks to UNICEF, which supplied major factories by iodination equipment (5 installations) and more then 15 tons of potassium iodide. In 1998 the level of iodated salt was in 2%, in 1999 – 4,06% – in 2000 – 19,3%, in 2001 – 49%, but still the level of iodized salt in household in 2001 was 17%.

The level of urinary iodine concentrations > 100 $\mu\text{g/l}$ was 0,9% of examined in 1999; 14% – in 2000 and 19% – in 2001. There are some constraints hampering iodization programmes:

- multiplicity of salt production sites and diversity of types of salt in the market;
- internal infiltration and external contraband of uniodized salt;

- iodized salt sold at a higher price than uniodized.

We conclude that for IDD control in Uzbekistan salt industry participation is needed which should be supported by effective legislation.

O-11

Prevalence of Thyroid Disorders in Children of Belarus Depending on a Level of Iodine Deficiency and Presence of a Radiation Exposure due to Chernobyl Accident

V. Drozd, T. Mityukova, E. Davidova, L. Harabets, H. Molostvov, L. Ilyina, Yu. Gavrilin*, V. Khrusch*, S. Shinkarev*, J. Biko, Chr. Reiners****

Laboratory of Thyroidology. Research and Clinical Institute of Radiation Medicine and Endocrinology – Minsk, Belarus

**Institute of Biophysics of RAS – Moscow, Russia*

***Clinic and Polyclinic of Nuclear Medicine, Wuerzburg University – Germany*

The study was aimed at the investigation of frequency of thyroid pathology in children exposed to radiation and living now in conditions of different iodine deficiency.

Subjects and methods. We screened in 1998, 12 years after the Chernobyl accident, two cohorts of children aged 11–14 years in Khoyniki region (n = 328) and Braslav (control) region (n = 98). The screening program included palpation of thyroid (WHO grades), ultrasound examination (scanner Toshiba 240A with 7,5 MHz probe), measurement of iodine concentration (Cerium-Arsenit method), detection of TSH, FT₃, FT₄, Tg, Ab-TPO and AB-Tg levels in serum (RIA-kits by BRAHMS, DEMEDITEC and MEDIPAN DIAGNOSTICA – Germany). Thyroid dose was assessed on the basis of the epidemiological investigation and interview of parents of examined children. A semi empirical model of dose assessment in utero was applied.

Conclusion. Mild iodine deficiency was

revealed in children of Braslav control region that was confirmed by significant low iodine concentrations in urine and high frequency of thyroid enlargement (60%) as well as cystic-nodular goiter (3%) and increased Tg, FT₃, FT₄ levels as compared to those from the exposed Khoyniki region. There was only a slight iodine deficiency in children from Khoyniki, where thyroid enlargement was detected in 30% of the children, nodular goiter – 3,7% (moreover, 10 out of 12 were solid nodes). Comparing the study region to the control region no significant abnormalities of thyroid function possibly related to radiation exposure could be detected (Khoyniki -11% and Braslav – 8%). However, the relatively higher frequency of latent hypothyroidism was observed in 13% of children exposed in utero. Concerning autoimmune thyroid diseases, no significant differences of the incidences of AIT were detected in both regions (1,8% – Khoyniki and 2,0% – Braslav). Significant correlation of thyroid doses with parameters of thyroid function was not observed.

O-12

Monitoring of Thyroid Condition during Pregnancy

M. Petrova, N. Feschieva*, L. Koeva

Clinic of Endocrinology and metabolic disease

**Clinic of social medicine and biostatistic, Medical University – Varna*

For a physiologist pregnancy is a prolonged physiological state in which hormonal-related factors and the necessity of higher iodine intake combine and modify thyroid economy. For a clinician a newly developed goiter means defining its functional state and adequate treatment. For a gynecologist goiter means spontaneous abortion risks, premature or still birth. For a neonatologist it hides risk of congenital hypothyroidism of the baby. Goiter screening and subclinical hypo/hyperthyroidism defines a group of pregnant women of higher thyroid dysfunctional risk. Summarize results from goiter screening carried out since 1997 in the Clinic of Endocrinology reveal an opportunity of offering diagnostic algorithm for monitoring and prevention of thyroid impairment of pregnant women.

O-13

Iodine Prophylaxis Efficacy, Evaluated on the Basis of Goitre Incidence and Urine Iodide Concentrations in Children from the Primary School in Opoczno Town (the Lodz Voivodship)

**A. Zygmunt, W. Koptas,
E. Skowronska-Jozwiak, J. Wiktorska,
M. Karbownik, A. Lewinski**

*Department of Thyroidology,
Medical University – Lodz, Poland*

Following the results of studies on iodine deficiency, carried out in Poland during the years 1992–1995, it was found that the prevailing territory of Poland (including Opoczno Town and the neighbouring countryside) was the area of moderate goitre endemia, except the seaside zone, where mild goitre endemia was observed. The results obtained in that time indicated that the then implemented iodine prophylaxis, based on a non-obligatory model of salt iodization, was not fully effective (Szybinski, *Endokrynol Pol – Polish J Endocrinol* 1998; 49: Suppl 1 to no. 3, 9-19). On January 24, 1997, an obligatory model of iodine prophylaxis was introduced and implemented in Poland for individual consumers. The concentration of potassium iodide (30 ± 10 mg/kg of kitchen salt) was to ensure iodine supplementation in daily salt consumption at the level of 55–111 $\mu\text{g/day/person}$. A team of physicians from the Department of Thyroidology twice examined children (6–14 yrs) from the Primary School No. 1 in Opoczno Town (for the incidence of goitre and iodide concentration in morning urine samples); for the first time in 1994, i.e., at the time of observed significant iodine deficit in Poland, then, for the second time in 1999, i.e., after 29 months from the implementation of the obligatory model of iodine prophylaxis. The results of the two examination series allowed to evaluate the effectiveness of iodine prophylaxis till the year 1996, based on the model of non-obligatory consumption of iodized salt, and the other approach, based on the obligatory model of iodized

salt consumption and initiated in 1997. The examination series in 1994 included 104 children (54 girls and 50 boys), while 207 children (104 girls and 103 boys) were examined in 1999. The size of the thyroid gland was assessed by palpation, followed by ultrasonographic examination of the gland volume. Iodide concentrations were measured by a modified catalytic method, acc. to Sandell and Kolthoff (*J Am Chem Soc*, 1934;56:1426-1442). The incidence of goitre among children in 1999 was 1,4% vs. 35,3% observed in 1994. The obtained results indicate that during the period of five years (1994–1999) iodine consumption by the examined children significantly increased, resulting in a normalization of the incidence indices of iodine deficiency disorders (e.g., normalization of ioduria values) and providing evidence for the efficacy of the implemented iodine prophylaxis in Poland.

O-14

Optimization of Treatment with L-thyroxine and Potassium Iodide of Non-toxic Diffuse Goitre in Adults

**W. Tomaszewski, A. Zygmunt,
M. Karbownik, A. Lewinski**

*Department of Thyroidology, Institute
of Endocrinology, Medical University – Lodz, Poland*

The most frequent cause of non-toxic goitre formation is iodine deficiency; therefore, appropriate iodine supplementation is one of the most important elements of the therapy administered to persons with goitre. Both inorganic kalium iodide (KI) and L-thyroxine preparations (L-T₄) are sources of iodine for the organism; the latter can also induce a relative suppression of TSH concentration. The goal of the paper was an evaluation of therapy outcome in cases of non-toxic diffuse goitre in adults. The therapy consisted in an oral administration of L-T₄ and KI, separately or jointly. Fifty-four (54) adult persons (44 women and 10 men) were randomly divided into 3 groups. Group I (11 women and 7 men) received L-T₄ in doses of 100 $\mu\text{g/d}$. Group II (17 women and 1 man) was treated with KI in doses of 130,8 $\mu\text{g/d}$. Group III (16

women and 2 men) received jointly L-T₄ and KI (100 µg L-T₄ + 130,8 µg KI/d). The therapy was continued for 6 months. Then, the doses of administered preparations were reduced by 50% and the therapy was continued for subsequent 3 months. Following 9 months of the therapy, the drugs were withdrawn. At the 9th and the 12th month of therapy, the thyroid volume decreased vs. the initial value by 26,9% and 12,7%, respectively, in Group I, by 14,0% and 11,9%, respectively, in Group II, and by 34,8% and 35,8%, respectively in Group III. A combined treatment of non-toxic diffuse goitre with L-T₄ and KI provides the highest reduction of the gland volume, with the strongest suppression of endogenous TSH; the obtained effect of such therapy is maintained after dose reduction and even after a complete drug withdrawal, although, in the latter case, it is gradually weaker and weaker. The treatment of goitre with L-T₄ alone reduces the thyroid volume, this therapeutic effect diminishing, however, when the dose is decreased, leading to recurrence of thyroid volume enlargement when the drug is discontinued. In turn, an administration of KI alone slightly reduces the thyroid volume, however, the dose reduction, followed by therapy discontinuation, results in recurrence of the disease. An enhanced excretion of urinary iodine was observed in all the groups, what may have been associated with the complementation of the intrasystemic pool of this element.

O-15

Morphological Contributions to the Early Diagnosis of the Carcinoma of the Thyroid Gland

G. Dashev

*Laboratory of Pathomorphology,
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia*

Morphological analyses have been of great importance for the diagnosis of malignant tumors of the thyroid gland. They are connected with the application of histological, immunohistochemical and morphometric methods of investigation. On the

base of 10 500 biopsies from thyroid gland lesions, presented from the entire country it may be pointed that:

- Papillary thyroid carcinomas continued to show great variety of their morphological appearance.

- Follicular thyroid carcinomas show their ability to progress, invading the surrounding tissues and metastasize hematogeneously

- Hurthle variant of the follicular thyroid carcinomas also show capacity to metastasize mainly hematogeneously.

- Medullary carcinomas are difficult for morphological diagnosis. For their differentiation the application of marker diagnostics is mandatory (calcitonin, CEA and others).

In conclusion the standard histological technique is not sufficient for the precise diagnosis of the thyroid carcinomas. The diagnosis is firmness in the combination of histological, immunohistochemical and morphometric methods of investigations.

O-16

Involvement of the Human RET Protooncogene in the Pathogenesis of Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) and Medullary Thyroid Carcinoma (MTC)

A. Lewinski

*Department of Thyroidology, Institute of
Endocrinology, Medical University of Lodz; Clinic of
Endocrinology, Polish Mother's Memorial Hospital –
Research Institute – Lodz, Poland*

The RET (REarranged during Transfection) protooncogene was originally described by Takahashi et al. (Oncogene 3: 571-578; 1988) in cells of NIH 3T3 line, transfected by human DNA, isolated from a T lymphocyte-derived lymphoma. This gene, localized in long arm of chromosome 10 (10q11.2 locus), contains 21 exons, distributed on a genomic area of about 60 kb in size.

The human RET gene encodes the membrane receptor of the tyrosine kinase group. Receptor tyrosine kinases (RTK) constitute a family of

transmembrane tyrosine-specific protein kinases, playing the role of receptors for growth factors. They function as molecules, transmitting the signals regulating cellular proliferation and differentiation. Similarly as other RTK, RET protein consists of a large extracellular domain, a transmembrane domain, and an intracellular domain.

Only in 1996 was it possible to establish that the glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) is the ligand for RET (Trupp et al., *Nature* 381: 785-793; 1996). The extracellular part of RET protein does not, however, have any binding site for this ligand. One more molecule is necessary for signal transmission, the molecule being referred to as GDNF receptor α or GFR- α . Subsequent years have brought about discoveries of three other proteins, being ligands for RET: neurturine (NRTN), persephine (PSPN), artemine (ARTN). They are structurally similar to the GDNF factor and jointly referred to as GDNF family.

The MEN 2A syndrome is an inherited neoplastic syndrome, in which all the patients are affected by medullary thyroid carcinoma (MTC) formation; in about 50% of the patients tumours of the adrenal medulla develop (pheochromocytoma), while in about 5–10% of patients – hyperplasia or adenomas of the parathyroid glands are observed. In general, no developmental abnormalities are associated with the MEN 2A syndrome, however, in certain families two clinical variants of this syndrome can be observed: 1) with cutaneous lichen amyloidosis, CLA (Chabre-Loabat et al., *Henry Ford Hosp. Med. J.* 40: 245-248; 1992), 2) with Hirschsprung's disease (Romeo et al., *J. Int. Med.* 243: 515-520; 1998).

Unlike the MEN 2A syndrome, the MEN 2B syndrome reveals – except MTC and pheochromocytomas of the adrenals – other specific symptoms, first of all, the presence of neuromas and gangliomas (e.g., mucous neuromas, often localised on the lips, the tongue, and in the colon), as well as marfanoid features of body build (long, thin extremities, disturbed ratio of length between the lower and the upper part of the body, frequent dislocations of epiphyses of the femoral bone, gothic palate). A very characteristic is also the increased number of autonomic ganglia and the hyperplasia of autonomic nerve fibres in the intestinal wall, what leads to disturbances of intestinal motor activity. In turn, no hyperparathyroidism is observed in the

MEN 2B syndrome.

The familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) is diagnosed, if – at least – four family members are affected by the disease and none of them demonstrates any other symptoms of MEN 2. Some of inherited forms of MTC remain unclassified because, fairly often, it is difficult to decide, whether in case of inherited MTC without other symptoms, it is rather not the MEN 2A syndrome in which adrenal tumours may occur later on.

The mutations observed in MEN 2A and FMTC involve mainly the codons of one of the five cysteines; these are the codons: 609, 611, 618, and 620 in exon 10, and – above all – codon 634 in exon 11 (the majority of cases, i.e., about 87%). All the known mutations are the missense mutations, leading to a replacement of cysteine by another amino acid. These mutations are observed in 85% of patients with FMTC and in 98% of patients with MEN 2A (Eng, *J. Clin. Oncol.* 17: 380-393; 1999).

Both in MEN 2A and FMTC, cases are observed in which the inheritance of MTC is accompanied by Hirschsprung's disease; the cases are always associated with mutations in codon 618 or 620 (Romeo et al., *J. Int. Med.* 243: 515-520; 1998).

All the studied cases of MEN 2B were determined by an occurrence of RET gene mutation in codon 918, while all the cases of clinically overt MEN 2A syndrome – by an occurrence of TGC > CGC (Cys > Arg) in codon 634.

While either point mutations or deletions/insertions within RET gene are responsible for the development of MTC, RET-activating chromosomal rearrangements are the initiating factor in papillary thyroid carcinoma (PTC). RET/PTC rearrangements are, however, found only in some of studied PTC.

Rearrangements of RET gene were found almost exclusively in PTC, however, the presence of RET/PTC was also revealed in a small number of thyroid adenoma cases (Cinti et al., *Cytogenet. Cell Genet.* 88: 56-61; 2000). Nevertheless, it was established only in PTC that the activation of RET gene is a clonal phenomenon, i.e., significant and specific for this type of thyroid neoplasm (Viglietto et al., *Oncogene* 11: 1207-1210; 1995).

So far, 11 transforming forms of RET/PTC have been identified and described. All the activated forms of RET gene are a consequence of chro-

mosomal rearrangements, in result of which, the domain of RET tyrosine kinase binds with the 5X ending of other genes.

The RET/PTC1, RET/PTC3 and RET/PTC4 forms appear in result of an intrachromosomal rearrangement (an inversion in the long arms of chromosome 10). The TK domain of RET gene binds with H4 gene (RET/PTC1) or ELE1 gene (RET/PTC3 and RET/PTC4).

All the other activating rearrangements of RET protooncogene (RET/PTC2, 5, 6, 7, 8; RET/ELKS, RET/KTN1, RET/PCM-1 result from translocations between chromosome 10 and different other chromosomes.

The presence of RET rearrangements has been found only in 27% of spontaneous PTC. The highest incidence of rearrangements in question (60–80%) was observed in the studies in which carcinomatous tissues were collected from persons exposed in the past to ionising radiation (Rabes and Klugbauer, *Res. Results Cancer Res.* 154: 248-263; 1998).

It is noteworthy that – in comparison with the neoplasms found in the unaffected areas (Italy) – the neoplasms from the radioactively contaminated areas are characterised by a lower ratio of the female to male sex, more frequent infiltrations into surrounding tissues and metastases to lymph nodes (Pacini et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 3563-3569; 1997).

The fact that RET/PTC is often found in papillary carcinomas diagnosed after the Chernobyl nuclear accident, which are characterised by short latency period and a large potential of progression, may suggest that the presence of rearrangements is a negative prognostic factor. In contrast, in other studies, the rearrangements of RET gene were more frequently observed in small, slowly growing, and minimally aggressive papillary carcinomas (Soares et al., *J. Pathol.* 185: 71-78; 1998).

In PTC, diagnosed in the Polish population, a correlation is observed between the occurrence of RET gene rearrangement and the age of disease onset. The RET/PTC rearrangements are most often found in patients with PTC diagnosed before the 21 year of life, and mainly as RET/PTC3 rearrangement (Wiench, Doctor's Thesis, Centre of Oncology, MSC Institute, Warsaw 2001; Wiench et al. *Wiadomosci Lekarskie* 2001, in press).

O-17

Diagnostic Strategy in Patients Suspicious for Thyroid Cancer

R. Kovatcheva, R. S. Ivanova, N. Kanev,
G. Dashev, B. Lozanov

*Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia*

Well-differentiated thyroid cancer (DTC) accounts for 80% to 90% of the new cases diagnosed each year in Europe and the United States. It is among the most curable neoplasms with an overall survival rate of 82% at 10 years. During follow-up, 5% to 20% of patients develop local or regional recurrences and < 5% to 10%, distant metastases. The outcome of these patients is highly dependent on the histological subtype, the size and extent of neoplastic foci when detected.

These special characteristics of DTC suggest the importance of its early diagnostic. On the basis of our and foreign clinical experience and studies in the diagnosis of DTC, we propose the following diagnostic strategy: 1) High-resolution ultrasonography (HR USG) is the first-line examination that has to select suspicious thyroid nodules for fine-needle biopsy (FNB). The percent of correct diagnosis using the data of HR USG is 88,5 for both malignant and benign lesions. 2) Ultrasound (US)-guided FNB and cytology have to confirm or reject the suspicion on HR USG. 3) If the cytology is non-diagnostic, repeated FNB, eventually with immunocytochemistry are necessary. When medullary carcinoma is suspected, the circulating calcitonin has to be measured. Thyroid scintigraphy provides no information on the nature of cold nodules. 4) In dubious cases, FNB may be repeated after 6 months, if surgery is not indicated.

In conclusion, the contemporary diagnostic procedures allow an early diagnosis of the DTC, which is a precondition for successive treatment and good long-term prognosis.

O-18

Serum Thyroglobulin Level after the Thyroid Gland Exposure in Healthy Patients Affected by Chernobyl Fallout

S. V. Petrenko, N. N. Gomolko, A. I. Daud, O. V. Kursakov, N. V. Klemiato, V. F. Minenko, V. A. Ostapenko

Research Clinical Institute of Radiation Medicine and Endocrinology – Minsk, Belarus.

The role of the serum thyroglobulin (TG) in diagnostic procedures of thyroid carcinoma for tumor recurrence is well known (Schlumberger M. and Pacini F., 1999; Spencer C. et al., 1999). Such factors as iodine deficiency and thyroid gland mass are also affect on the serum TG level. The effects produced by the thyroid exposure on the serum TG level are less known (DeGroot L. J., 1993). The aim of this study was to investigate the possible effects of the thyroid exposure on the serum TG level after Chernobyl accident in healthy people. 4680 healthy persons (15–30 years old) with different thyroid doses (10 1000 cGy) were included in this survey. The control group consists of 84 healthy persons with undetectable doses to thyroid (less than 1 cGy). The hormones (TSH and TG) and autoantibodies to thyroid (AB-TPO and AB-TG) were determined by immunoluminescence technique using the Lumi-test kits (B-R-A-H-M-S Diagnostica GmbH (Federal Republic of Germany). The urine iodine excretion level was determined by cerium-arsenite method. The thyroid gland doses were calculated according Gavrilin Yr. et al., 1991. To find out the possible effects of the thyroid irradiation on the serum TG level, the group of persons with elevated serum TG (> 70 ng/l) were extracted from rest irradiated group. In this group consisting of 30 healthy persons the serum TG mean was significantly higher than in the rest irradiated group ($112,7 \pm 6,5$ ng/l vs. $11,9 \pm 0,15$ ng/l, respectively). The selected irradiated group with elevated serum TG has the significantly decreased the urine iodine excretion than the irradiated group with the normal TG level (median 26,0 ng/l vs. 65,6 ng/l, respectively). The median of thyroid dose in the group

with elevated serum TG was higher than in irradiated group with normal TG level (120 cGy vs. 76 cGy, respectively). Control group had iodine excretion 21,9 ng/l (as median) and the serum TG level was $18,4 \pm 1,6$ ng/l. The possible effects of the thyroid exposure on the serum TG level are discussed.

Acknowledgment: This study was done in a frame of the two stages of the State Scientific Program of Ministry of Emergency Situation (for 1991–1995 and 1996–2000) of Belarus and due to support of Bel-Am Project (1997–2000).

O-19

The Management of Thyroid Carcinoma in Iodine Deficiency

S. I. Ismailov, L. B. Nugmanova, J. B. Nasirkhodjaev, R. B. Abdazova, N. Pulatova

Institute of Endocrinology of Ministry of Health of Republic of Uzbekistan

Carcinoma of the thyroid gland is a rare cause of fatal malignant disease, but there are a lot of indications that low iodine intake increases the rate of thyroid cancer (TC). During the last decade the iodine deficiency has developed in Uzbekistan. During this period of 1989 and 1999 years 4280 patients were operated, among them 335 (7,8%) had a TC diagnosis. By histological examination the papillary carcinoma was found in 201 patients (60,0%), follicular carcinoma – in 36 (10,7%) patients, the medullary carcinoma – in 34 patients (10,1%) and anaplastic cancer – in 64 patients (19,1%). It was found, that carcinoma of the thyroid was five times more common in females than in males (294 female; 87,7% and 41 male; 12,2%). The mean ages of patients at diagnosis were 41,2 years for women and 35,5 years for men. We compared surgical treatment data obtained for 1989 (adevated iodine intake) with 1998 (restricted iodine intake). It was found, that during 1989 year TC was observed in 18 (5,5%) among 324 patients, who underwent thyroidectomy with different diagnosis. But during 1998 year the total number of operations were 506 and 58 (11,4%) patients had

a TC. Also, the rate of anaplastic cancer increased 22,5 % for 1998 versus 16,6 % for 1989. All patients with differentiated TC had underwent I-131 therapy after total thyroidectomy and recommended T_4 suppressive therapy. Postoperative complications we observed in 25 (7,4%) patients. 15 (4,4%) of them had a transient and 4 (1,2%) patients had a stable hypoparathyroidism. All patients with stable hypoparathyroidism were treated by allotransplantation of cryoconserved parathyroid tissue. In 6 (1,8%) patients was found paresis of recurrent nerve: 4 (1,2%) had a transient and 2 (0,6%) had a stable one. Nobody died during or for 1 month after surgery.

The recurrence of disease was observed in 8 (2,3%) patients during 1–3 years and in 20 (5,9%) – after 3 years and more. The rate of mortality during 1996–1999 years in all of 151 patients, whose underwent thyroidectomy with differentiated thyroid cancer. From 6 months to 2 years 7 patients (4,6%) died: 5 of them had lung and bone distant metastases and additional regional lymph node involvement (T_{3-4}, N_{2-3}, M_1) before the initial thyroidectomy and 2 patients P reasons of death are unknown.

O-21

Epidemiology of Thyroid Cancer in Bulgaria

Sh. Danon, Z. Valerianova

National Oncological Centre – Sofia

Thyroid cancer is rare disease in the structure of all neoplasms in Bulgaria but is the most common among the cancers of the endocrine system. Until now the causes of thyroid cancer remain relatively obscure, but the role of ionizing radiation, iodine and endemic goiter, benign thyroid nodules, hormonal and reproductive variables, diet intake and family predisposition have implicated. The trends of incidence and mortality show a stable level during the last 20 years. The trends in Bulgaria are similar to those in the other countries and it takes intermediate position in the world. There are about 140 new cases with thyroid cancer per year in females, which is 1,4% in the structure of malignant diseases among them. The number of the new case among males is 50, which pre-

sents 0,4% of the structure. The thyroid cancer is a favorable localisation and the incidence rates are 4 to 6 times higher then that for mortality. The distribution by morphology type shows that differentiated cancers (papillary and follicular) take 85,95% of all histology verified cases. Those with poor prognosis as medullary and undifferentiated carcinomas represent 7,4% of thyroid malignancies. The mean age at diagnosis is mid-forties to fifties for papillary and follicular carcinomas, and sixties for anaplastic and medullary carcinoma. Papillary cancer is most common among all age groups, especially young people until 20 and elderly people. The distribution by stage shows that localized forms are 62% of all thyroid cancer and those in III and IV stage – 28%. This distribution is more unfavorable in Bulgaria compare to the other countries. That is why the observed 5-year survival in Bulgaria is 59% vs. 87% in U.S.

O-22

The Incidence of Thyroid Cancer in Northern Greece During the Last 20 Years

N. Pontikides, A. Moschides,
M. Karanikas, M. Naoum,
Ch. Christakis, G. E Krassas

Department of Endocrinology and Metabolism &
Department of Surgery, Panagia General Hospital
Thessaloniki, Greece

Since 1979, 2587 patients with thyroid diseases underwent thyroid surgery in our hospital. From those, 2173 were females (84%) and 414 males (16%), mean age $52,1 \pm 14,2$ yrs (range 12–84). These patients represent approximately the 9% of the total new patients, which were seen at the same period in our out-patient thyroid clinic.

From clinical point of view, the causes for which these patients were referred for surgery, are grouped in 5 categories: a) single cold nodule (SCN) = 1009 patients (39%); b) multinodular goiter (MNG) = 724 patients (28%); c) warm or toxic nodule (TN) = 414 patients (16%); d) Graves' disease (GD) = 285 patients (11%) and finally 155 patients (6%) were operated on for „miscellaneous“ reasons. The female:male ratio was smaller in GD

(4,2:1) and greater in MNG (6,9:2,1).

From the total number of patients 226 were diagnosed to have thyroid cancer (8,7%). One hundred seventy three (76,5%) were females and 53 (23,5%) were males. From those, 147 (65%) had papillary, 32 (14,2%) follicular, 21 (4,3%) medullary, 16(7,1%) anaplastic and 10 (4,4%) other types of thyroid carcinoma.

One hundred forty three patients (63,3%) underwent total thyroidectomy while the rest subtotal. In 33 (14,6%) patients enlarged lymph nodes were also found. In 14 out of 99 patients who underwent total thyroidectomy and proved to be papillary cancer, the carcinoma was multifocal, while in 10% of cases capsule was found. Similar capsule was found in 24 out of 32 cases (75%) with follicular carcinoma.

Thirty-four out of 83 patients (43%) who underwent less than total thyroidectomy, were re-operated on, 1-3 months after the first operation.

Eighty-nine patients received radioactive iodine therapeutically immediately after their operation. Twenty-five of those had a supplementary dose 3-40 months after the first one.

In order to investigate the trends of thyroid cancer, we divided our patients in 2 groups. The first consisted from patients who underwent surgery during the first decade (1979-1989) and the second during the second decade (1990-2000). In the first decade 1304 patients underwent thyroidectomy, while in the second 1283. The incidence of thyroid cancer in the first decade was 6,4% (83 cases) while in the second decade 11,1% (143 cases). However, it has to be mentioned that 68% of our patients underwent total thyroidectomy during the second decade in comparison with 56% of the first decade and also that the accumulative incidence of papillary and follicular carcinoma was similar between the 2 decades.

We compare our data and also data concerning surgical complications and survival incident with similar presented in the literature, so far.

O-23

Thyroid Cancer in Patients Aged 0–33 yrs in Bulgaria for the Period 1986–2000

**B. Vassileva, D. Iliev, A. Kurtev,
T. Setchanov*, M. Mladenov**,
E. Stefanova, K. Kazakova**

*Specialized Hospital for Active Treatment
of Paediatric Diseases*

**Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia*

***Department of Radiology, Medical University –
Sofia*

The impact of radiation on the thyroid cancerogenesis is a well-known fact, especially in children. Having in mind the high-dose radiation in our country in 1986 we estimated the yearly incidence of thyroid cancer (TC) between 1986 and 2000. The aim of our study is to define if the incidence of TC has raised among people who had been children in 1986, 15 years after the Chernobyl catastrophe. We followed yearly all cases with TC aged 0–33 years for the period 1986–2000. We assume the first years after Chernobyl can serve as a basis of comparison to the years thereafter. We have used the data of The National Cancer Register*, Specialized Hospital for Active Treatment of Endocrinology, Nephrology and Gerontology (Division of Surgery) and Department of Radiology (Medical University, Sofia).

Results: 477 patients with TC aged 0–33 years have been registered for the period 1986–2000. The exact number varies yearly between 18 and 44 without any marked increase.

No difference in the number of patients from different regions in the country has been registered in spite of the data for different regional radioactivity. No changes have been found concerning the histology of the tumour (according to the data available). Based on these results we cannot presume there is an increase in the frequency of TC in Bulgaria 15 years after the Chernobyl accident.

**Acknowledgment: We are specially thankful to Assoc. Prof. S. Danon and Assoc. Prof. Z. Valerianova for the data committed.*

O-24

Malignant Thyroid Neoplasm in Three Regions of Southern Bulgaria for a Period of Fifteen Years (1986–2000)

**S. Simeonov, Iv. Nontchev,
N. Ananoshtev, L. Mintcheva,
D. Troev, N. Botushanov**

MBAL „Saint George“ – Plovdiv

Department of Endocrinology

Regional Dispensary for Malignant Diseases – Plovdiv

We have performed a retrospective, epidemiological study on the prevalence of the thyroid carcinoma in three regions of Southern Bulgaria – Plovdiv, Pazardjik, Smolian, for a period of 15 years (from 1986 to 2000).

The incidence of the thyroid cancer for this period increases from 1,52 cases per 100 000 people in 1986 to 3,14 cases in year 2000, so the number of cases has doubled.

For each region the analysis of the prevalence shows the following differences: for the region of Plovdiv the frequency of thyroid cancer increases from 1,9 cases per 100 000 people to 3,91 in year 2000. In the region of Pazardjik the increase is from 1,2 cases to 2,23 in year 2000. For the region of Smolian – from 1,22 cases per 100 000 people in 1986 to 3,44 in year 2000.

We have also analyzed the relationship between the prevalence of the thyroid carcinoma in men and women: from 0,81 per 100 000 males with thyroid cancer for the population of the three regions, the morbidity increases to 2,02 in year 2000. For the female individuals our data shows increase from 2,8 cases per 100 000 females reported in 1986 to 5,79 in year 2000.

In the study, we try to assess the impact of previous irradiation (up to 2000 Gy) and the risk of developing malignant thyroid neoplasm (April 1986 – accident in the power plant Chernobyl).

O-25

Incidence of Thyroid Carcinoma in Varna Region

**K. Hristozov, L. Koeva, R. Nenkov*,
S. Vitcheva**, V. Nikolova,
J. Kouzmanov*, V. Hristova***,
S. Alexandov******

Department of Endocrinology,

Medical University – Varna

**Department of Surgical Diseases,*

Medical University – Varna

***Department of General and Clinical Pathology,*

Medical University – Varna

****Pathology Ward, Regional Hospital – Varna*

*****Pathology Ward, Naval Hospital – Varna*

The dissemination of thyroid carcinoma following the Chernobyl disaster is a topical problem in thyroid glandular diseases. It is well known that Northeastern Bulgaria is one of the regions subject to ionizing radiation in May 1986. The purpose of the present study is to establish by histological material the incidence, type and stage of thyroid carcinoma patients for the period 1995–2000 and to compare then with thyroid carcinoma frequencies before Chernobyl disaster, in the fifth year and in the tenth year after it. Operations were performed on 1167 patients with nodular pathology of the thyroid gland with men/women ratio 1:5,3. Thyroid carcinoma was found in 89 (7,6%) of the patients, from whom 12 men and 77 women at average age 46,8 (42 under 45 and 47 above 45).

According to the histological type of the carcinoma the distribution is as follows: papillary (PTC) – 55 (61%), follicular (FTC) – 20 (22,4%), medullary – 4 (4,4%) and non-differentiated – 8 (8,9%).

The carcinoma was a solitary node in 71 patients (79,7%), it was among struma nodosa in 16 (17,9%) and had multifocal growth in 2 patients (2,2%). Thyrotoxicosis (struma diffusa toxica in the surrounding parenchyma) was found in 4 (4,4%) patients, while concomittant Hashimoto's thyreoiditis was found in 8 (8,9%) patients, from whom 5 had papillary, 2 – follicular and 1 – non-differentiated carcinoma.

Depending on the stage of the disease: 48 (53,9%) of the patients were in the first stage, 18 (20,5%) were in the second stage, 8 (9,5%) were in the third stage and 15 (16,8%) were in the fourth stage. The patients under 45 years had predominantly differentiated forms of thyroid carcinoma in the first stage of the disease. The comparative analysis does not show an increase of thyroid carcinoma frequency after Chernobyl disaster. The ratio PTC/FTC is 2,7:1 and the well differentiated and moderately well differentiated carcinomas operated in early stage are predominate.

O-26

Morphological and Biologic Features of the Malignant Tumors of the Thyroid Gland

R. Ivanova, P. Karanova, G. Dashev, T. Setchanov*, R. Pandev*, N. Kanev*

Laboratory of Pathomorphology

**Clinic of Endocrine surgery*

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology – Sofia

The aim of this study was to analyse the histological types and subtypes of the malignant tumors of the thyroid gland and to evaluate the connection with some biologic factors with prognostic significance. The analysis was done in 344 patients with malignant thyroid lesions, operated and morphologically diagnosed for a period of 5 yrs (1996–2000 yrs). The histological diagnosis was performed on H&E stained slides. Special stains and immunohistochemical investigations were done whenever required. Results: The histological analysis showed: papillary carcinoma in 307 pts (89,2%), follicular/Hurthle carcinoma in 14 pts (4,1%), medullary carcinoma in 10 pts (2,9%), undifferentiated – in 7 (2%), metastatic carcinoma – in 4 (1,2%) and malignant lymphoma – in 2 (0,6%). In the group of the papillary carcinoma the evaluation of its' histological variants showed: classical type in 135 pts (44%), microcarcinoma – in 72 (24%), follicular variant – in 60 (19%) and other rare variants as encapsulated type in 20 cases, Hurthle type – in 8 cases, sclerosing diffuse in 5 pts, tall cell type in 3 cases and undifferentiated type in 2 cases. Thy-

roid cancer was more common in females – 272 (79,1%) than in males – 72 (20,9%). The mean age of the patients was $42,0 \pm 15,3$ yrs (from 8 to 78 yrs.) and $1,92 \pm 1,86$ – 44,5% of the patients were up to 40 years old. Lymph nodes metastases were diagnosed histologically in 125 pts (36,3%). The mean tumor size was $1,92 \pm 1,86$ cm and in 44% the tumor was with diameter up to 1 cm and in other 34% – up to 2 cm.

Conclusions: Papillary carcinoma was the most frequent thyroid carcinoma with a broad morphological spectrum. Most thyroid carcinomas (88%) were diagnosed in an early stage of their growth.

O-27

Surgical tactic in the treatment of thyroid cancer

I. Mendizov, T. Setchanov, G. Ganchev, G. Dashev, R. Pandev, M. Velkov, N. Kanev, T. Todorov

Clinic of Endocrine Surgery,

Clinical Center of Endocrinology

and Gerontology – Sofia

We present the experience in the treatment of thyroid carcinoma in the Clinic of Endocrine Surgery. For the period from 1980 to 2000 a total number of 1125 patients were operated on for thyroid cancer in our clinic, 256 males and 869 females. In 85% of the cases a total thyroidectomy was performed, combined with a cervical dissection if lymph node metastases exist – we founded them in – of our patients. The most engaged age group is between 20 and 45 years – 44% of the patients (55% with papillary thyroid cancer). The performed radical surgical treatment, which includes total thyroidectomy and meticulous cervical lymph nodes dissection, and the consequent ^{131}I therapy ensure the best survival rates at 5 and 10 years.

O-28

Surgical treatment of thyroid carcinoma in infancy and adolescence

T. Setchanov, G. Ganchev, I. Mendizov, G. Dashev, N. Kanev, I. Punchev

*Clinic of Endocrine Surgery,
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia*

For the period from 1972 to 2000 year a total of 67 children and teenagers up to 19 years old were operated on in the Clinic of Endocrine Surgery, divided in two series: between 1972 and 1989 were operated on 26 (19 girls and 7 boys) and between 1990 and 2000 were operated on 41 (31 girls and 10 boys). The youngest patients were two 6 years old children, a girl and a boy. The history of the disease ranged from one month to one year. Lymph node metastases at the time of surgery were present in 9 children from the first group (35%) and in 23 (53%) from the second. The most common was the papillary thyroid cancer, founded in 65% of the cases. The presence of lymph node metastases at the time of surgery did not aggravate the prognosis. In 95% of the cases a total thyroidectomy and cervical lymph nodes dissection was done. An additional postoperative ¹³¹I therapy was administrated in 70% of the patients.

O-29

Surgical treatment of Medullary Thyroid Carcinoma

R. Pandev, I. Mendisov, T. Setchanov, G. Ganchev, P. Karanova

*Clinic of Endocrine Surgery,
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia*

Background: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is an uncommon malignant tumor developed from C-cells and secreting calcitonin in large excess with a poor prognosis. Lymph node metastases occur in 53% of sporadic MTC and 28% of hereditary MTC at initial diagnosis. Radical sur-

gery is the only approach which offers biochemical cure, but the extent of lymph node surgery in MTC is highly controversial issue.

Patients and Methods: From 1979 to 2001 30 MTC patients were operated in our clinic (27 initial operations and 12 reoperations). Total thyroidectomy underwent 28 patients, near – total 2 patients. A selective lymphadenectomy (berry picking) was performed in 12 MTC cases, and compartment-oriented systematic lymphadenectomy was performed in 9 MTC cases. After surgery calcitonin level were assessed.

Results: We found postoperative normal calcitonin (CT) level in 7 patients and elevated CT level in 20 patients (three patients died). Six from seven (pNo) patients achieved biochemical cure (two of them FMTC). After reoperation CT normalization was found in one case. One MEN 2B patient died 7 years after primary operation.

Conclusion: The management of MTC has changed during the study period with total thyroidectomy recommended as the primary procedure for all patients. The preoperative determination of basal CT level could be helpful in differential diagnosis of nodular goiter to detect MTC in an early stage without metastases.

O-30

Recurrent nodular goiter and carcinoma

M. Velkov, T. Todorov, Iv. Punchev, E. Genov

*Clinic of Endocrine Surgery,
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia*

Background: to investigate the frequency of the unexpected thyroid carcinoma in the recurrent goiter, to analyse the observed intra and postoperative complications based on the applied operative methods, and the obtained early and distant postoperative results.

Methods: for the period 1985–1998 in the Clinic of Endocrine Surgery were performed 643 reoperations by patients with nodular recurrent goiter, distributed as following: 582 females, aged 14–81 and 51 males, aged 11–69. In 442 cases (68,7%) was applied medial approach – Group I

and in 201 cases (31,3%) – lateral operative approach by the mobilizing of the thyroid recurrence – Group II.

Results: in the early postoperative period were established the following complications in Group I: clinical hypoparathyroidism in 8 patients (1,8%) with calcium level from 1,44 – 2,01 mmol/l and recurrent nerve paralysis in 25 patients (5,8%), including: 18 permanent and 7 transient cases. In the Group II the Rate of the RLN – Parlysy was 1,5% (3 Patients: 2 permanent and 1 transient). Transient Hypoparathyroidism was found in 1% (2 Patients). Thyroid carcinoma was found in 29 cases, including: papillary – 17; follicular – 7; medullary – 3; undifferentiated – 1 and neurofibrosarcoma – 1 case.

Conclusions: the established in 29 patients (4,5%) thyroid carcinoma, the primary carcinoma recurrence in 7% and the appeared in 60 cases (9,3%) new recurrence of the basic thyroid disease supported our tactic for operative treatment in all patients with nodular recurrent goiter.

O-31

Surgical Treatment of the Advanced Thyroid Carcinoma

**J. Kuzmanov, R. Nenkov,
R. Radev, K. Hristosov***

Clinic of Thoracic Surgery, Medical University – Varna

**Clinic of Endocrinology, Medical University – Varna*

In general, the locally advanced thyroid carcinoma raises before the surgeon not diagnostic but more often the problem of choice for appropriate surgical treatment.

Aim of the study: The applied surgical procedures in the treatment of patients with advanced thyroid carcinoma in the Clinic of Thoracic Surgery, Medical University, Varna for fourteen years period are consecutively studied.

Material. For the period from 1987 to 2000 year 1362 patients with nodular pathology of the thyroid gland were operated on. In 89 patients (6,53%) thyroid carcinoma was diagnosed, in 12 (13,48%) of which the process was locally advanced – 9 (75%) females and 3 (25%) males. The distribution according to the histologic type was as follows: papillary – 7 patients (58,3%), follicu-

lar – 3 patients (25%) and nondifferentiated – 2 patients (16,7%).

Results: In two cases (16,7%), isthmectomy with tracheostomy were performed for vital indications. Biopsy alone with histopathologic verification was undertaken in 3 cases (25%) with direct invasion to the trachea, muscles and nerves. Seven patients (58,3%) underwent lobectomy of the unimpaired lobe with maximal reduction of the invaded one. Lethal outcome occurred in two patients (16,7%): the first – in the early postoperative period and the second – as a result of multiple metastases in the lungs with bilateral pneumothorax and in the brain. All patients were directed to the Radiology Department, National Oncologic Center for postoperative radioiodablation.

The indications and the extent of the surgical treatment in patients with advanced thyroid carcinoma are discussed.

O-32

ALARA Principle – the new Philosophy in Radiotherapy for Differentiated Thyroid Cancer

T. Hadiieva

Clinical Centre for Nuclear Medicine

and Radiotherapy, Medical University – Sofia

Differentiated thyroid cancer (DTC) is a model for successful multimodality treatment in oncology, offering a long-term survival for patients with early DTC that is similar to the survival of healthy population. Radioiodine treatment is a part of multidisciplinary management. ALARA (as low as reasonably achievable) is a principle created in radiation protection to limit their radiation of healthy cohorts. The author has formulated ALARA principle de novo for the radiotherapeutic purpose and has build it as a new philosophy in the updated treatment concept to increase the benefit and risk ratio. Implementation of ALARA philosophy optimizes radioiodine ablation (RIA) and radioiodine therapy (RIT). We complete the ablation of thyroid remnant administrating minimal radioiodine activity using drug, diet and dose-reducing treatment regime. Tumour control in advanced cases

was accomplished with lesser mean activity that before ALARA application; overall treatment time has been prolonged by means of thyroglobuline dynamics as a marker for tumour involution. The follow-up algorithm was modernized with the intention of increase diagnostic and economical efficacy and to diminish the radiation burden for patients. As a final accomplishment, we assessed that quality of life for cured patients is quite similar to quality of life of healthy controls.

O-33

Estimation of Recombinant Human TSH (rhTSH) Stimulation before ¹³¹I-therapy of Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Cancer

R. Kovatcheva, T. Hadjieva*,

G. Kirilov, B. Lozanov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology – Sofia

**Clinical Center of Nuclear Medicine and Radiotherapy – Sofia*

The use of rhTSH to increase serum levels of TSH as an alternative to discontinuation of thyroid hormones has proven to be an effective tool in the diagnostic follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC).

The aim of our study was to analyze the effect of rhTSH in providing TSH stimulation for radioablation of thyroid remnant and malignant thyroid tissue in patients with metastatic DTC, who have undergone previous radioiodine therapy. Nine patients (3 women and 6 men), mean age 51 ± 15 years, with DTC (7 papillary, 1 follicular and 1 Hurthic-cell), requiring radioiodine treatment were studied. Eight of them had positive CT or whole body scan (WBS) for thyroid remnant, lymph nodes and/or distant metastases. One patient was with invasive (T_4 , N_0 , M_0) tall cell papillary cancer and negative diagnostic WBS. TSH was measured before and after two days of rhTSH injection. Tg measurements were performed before rhTSH, 3 and 6 months after radioiodine treatment. The radioiodine kinetics was measured in 5 patients to assess the effectiveness of radioiodine therapy.

TSH level under L-T₄ therapy was $0,65 \pm 0,53$ mIU/l and after rhTSH administration increased to $146,3 \pm 50,8$ mIU/l. Based on a cut off Tg level of 4 ng/ml thyroid tissue or cancer was detected under thyroid hormone therapy in 5 patients (56%). The post-therapy WBS showed: 1) additional metastatic lesions in 3 patients, 2) similar image as the diagnostic WBS in 4 patients (3 positive and 1 negative scan), 3) lung nodular metastases in one patient with negative diagnostic WBS, 4) negative image in one patient with positive diagnostic WBS. No adverse events were reported among the 9 patients.

The results suggest that rhTSH offers a promising alternative to thyroid hormone withdrawal to allow ablative radioiodine therapy after effective TSH stimulation in patients with recurrent or persistent DTC.

O-35

Post-surgical Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer

E. Piperkova, A. Tzonevska, S. Sergieva, D. Tzingilev, M. Dimitrova, A. Pavlova*

Specialised Hospital for Active Treatment in Oncology – Sofia

**National Centre for Radiobiology and Radiation Protection – Sofia*

It is the purpose of the study to create a post-surgical diagnostic schedule for follow-up of the patients with differentiated thyroid cancer (DTC).

Materials and methods: There were obtained 286 diagnostic iodine-131 whole body scans (WBS) and regional neck and chest images in 176 patients who underwent a total thyroidectomy for DTC, prospectively for 3 years; 130 female and 46 male; aged from 20 to 60 years, in order to estimate the effect of iodine ablation, to determine the therapeutic strategy if remnants, recurrences and metastasis are present.

The WBS and regional images were performed using gamma-camera DIACAM-Siemens, 48-72 hr after the administration of 185 MBq/70 kg ¹³¹I and after withdrawal of the L-Thyroxine re-

placement therapy for 20 days. Serum Tg was measured just before the administration of the ^{131}I in all patients.

Results and conclusions: We obtained thyroid remnant scintigraphically in 62 patients with Tg values < 5 ng/ml. In 14 WBS the thyroid remnant corresponded to Tg values > 5 ng/ml, up to 62 ng/ml. ^{131}I WB negative scan correlated with Tg < 2 ng/ml in 97 patients after total thyroidectomy and iodine ablation. Elevated Tg values from 4 to 69 ng/ml correlated with ^{131}I positive scan in 71 images. In 19 ^{131}I positive scans with lymph node (15), bone (2) and lung (2) metastasis the Tg values were < 4 ng/ml. In 4 patients with negative iodine scan and high Tg values the $^{99\text{mTc-MIBI}}$ visualised the iodine negative recurrences and metastasis.

The diagnostic strategy, in accordance with ALARA principle is allowed to be created by correlation between Tg serum levels and ^{131}I WBS and regional images, in which the measurement of Tg may be used as screening test, preceding and determining the ^{131}I scan necessity. In case of ^{131}I positive scan and normal Tg values it is advisable the control of Tg antibodies. The application of tumor tracers and additional investigations is useful in order to optimise the therapeutic strategy and to improve the prognosis of these patients achieving minimal radiation burden.

O-36

Intraoperative Identification and Assessment of Functional Integrity of the Recurrent Laryngeal Nerves during Thyroid Surgery by Stimulation Electromyography

R. Dimov, I. Doikov*

III-rd Surgical Clinic, Department of General Surgery

**Department of ENT Disease*

Higher Medical School – Plovdiv

The iatrogenic injury of the recurrent laryngeal nerves during the operations of the thyroid gland remains one of the main problems affecting postoperative treatment and costeffectiveness of the

thyroid surgery. According to leading authors in the medical literature this complication affects about 1 to 12% of the patients underwent thyroid surgery and depends on kind of operation, diagnosis, surgical skills and experience.

Aim: To investigate the ability of stimulation electromyography as a method for intraoperative preservation of laryngeal nerves.

Material and methods: The authors have analyzed localization and identification of RLN in 75 patients who underwent thyroid surgery between 01.01.2000 and 15.06.2001 at III-rd Surgical Clinic, Department of General Surgery and Department of ENT, Higher Medical School, Plovdiv, Bulgaria. The nerve integrity monitor Neurosign 100 and specially designed EMG electrodes of Magstim Company Limited, Wales, UK was used. The patients were pre- and postoperatively checked for vocal fold paralysis by ENT specialist.

Results: In all patients stimulation electromyography of the recurrent laryngeal nerves was successful used to locate, identify and evaluate the integrity of the nerves during and at the end of the operations. No postoperative recurrent laryngeal nerve damage was detected clinically.

Conclusions: Results indicate that the identification of the RLN by electromyography is a safe, effective and simple method for electrophysiologic monitoring during thyroid surgery. This method allows the assessment of neural integrity at the end of the procedure.

O-37

Recombinant Human TSH (rhTSH) – New Perspectives in Diagnosis and Treatment of Recurrent Differentiated Thyroid Cancer

R. Kovatcheva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology – Sofia

The annual incidence rate of differentiated thyroid cancer (DTC) through out the world ranges from 0,5 to 10 cases per 105 people. The highest incidence is between the ages of 20 and 49 years.

The course is relatively benign, but the propensity for recurrence, with or without metastases, increases over time and mandates life-long follow-up, which necessitates thyroid hormone suppression therapy (THST) withdrawal for 4 to 6 weeks prior to scanning. RhTSH has been developed to facilitate monitoring for persistent or recurrent DTC, avoiding the hypothyroid symptoms and signs seen with the withdrawal of THST. The effects and safety of rhTSH was studied on over 500 patients in comparing the image quality of the diagnostic whole body scan (WBS) to those after THST withdrawal, the sensitivity of Tg testing on THST, symptoms of hypothyroidism and quality of life (QL).

RhTSH was given intramuscularly at a dose of 0,9 mg two consecutive days or 3 times every third day. Blood draw for a Tg test was obtained and WBS with 4 mCi ¹³¹I was performed 3 days after the last injection rhTSH. Maximal serum TSH concentration were seen 24 hours after the final

dose of rhTSH in both dosage regimens and remained above 25 mU/l for 4 (with 2 doses) to 9 (with 3 doses) days. There were no statistically significant differences between the withdrawal and rhTSH WBS for both dose regimens. The sensitivity rate of Tg testing on THST rose from 42,6% to 74% after rhTSH stimulation ($p < 0,01$) and the detection rate increased significantly to the range of 90 to 94%. The symptoms of hypothyroidism were significantly fewer and the QL score – significantly better. The two most common adverse effects – nausea (11,5%) and headache (7,3%) were usually transient and mild in severity.

In conclusion, the use of rhTSH in conjunction with Tg testing on THST may help to avoid the unnecessary WBS in the follow-up of patients with DTC. Additionally, rhTSH also eliminates the debilitating effects of hypothyroidism and improves the QL of thyroid cancer patients.

P-1

Thyroid Disturbances in Patients with Iodine Deficiency

K. Hristozov, Z. Loubomirova, Y. Tzoneva

Private Medical Center „Sirius“ – Varna

Iodine deficiency is a factor that leads to the development of thyroid disturbances which degree depends from the duration and heaviness of the exposure. The principle method used in practice for determination of such patients is the discovery of goiter, especially among children and adolescent.

Aim of the present study was to assess the frequency and spectrum of thyroid disturbances in patients with iodine deficiency.

Subjects and methods: 56 patients from Varna region with clinical low degree thyroid hyperplastic goiter (1a-1b according to WHO) at age ranging from 11 to 58 years (mean age 32,3 y) were enrolled. For the determination of ioduria was used fast test (Merok-Darmstadt) based on color chemical oxidation with three degrees of evaluation: < 10 , $10-30$ and > 30 $\mu\text{g}/\text{dl}$. With ultrasonography was determined the volume and the structure of the goiter. In addition free T_3 , T_4 , TTH, thyroglobuline and microsomal autoantibodies were measured.

Results: 31 of the patients have had ioduria < 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. The age adjustment showed that from 5 of the patients aging under 15 y., 4 (80%) are with ioduria < 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, from 33 of the patients aging 16-35 y., 17 (51%), from 17 aging 36-59 y. – 9 (52%) and 2 aging over 60 y. have ioduria < 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Goiter was determined in 14 (45%) from all cases with ioduria < 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, in the age under 15 in 3 cases (21%) and in 11 (79%) in rest of the age groups. The ultrasonography showed colloid goiter in 9 (29%) and in 2 hypoechogenicity of the structure. Hormonal investigations were normal in all cases and only in two of them a subclinical hypothyroidism was measured.

Conclusions: Iodine deficiency is a common health problem requiring early detection and appropriate treatment in childhood and older age.

P-2

Ultrasonography and Fine Needle Biopsy in the Evaluation of Thyroid Nodules

T. Russev

Clinic of Endocrinology, MHAT – Pleven

The assessment of the thyroid nodule represents a frequent clinical problem. The aim of the study was to assess sonographical and cytological criteria in the diagnosis of nodular goitre.

Methods: 438 patient with thyroid nodules were studied. The age of the patients ranged from 17 to 81 years with a median of 40,3 years. Male/female ratio was 53/358. Thyroid sonography and fine needle biopsy with cytological examination before the operation were compared with pathohistological analysis made after the extirpation of the goitre.

Results: Regarding the results, the sonographical examination showed the following aspects: solid nodules – 276 cases, mixed and cystic nodules – 172 cases. Hypoechoic nodules were present in 42,7% of patients investigated. Cytologic diagnosis included: begin lesions – 71,4%, thyroiditis – 3,7%, suspicious malign – 7,1%, malignant lesions – 5,8%, inadequate specimen – 12,1%. Final postoperative histopathological diagnosis confirm carcinomas in 41 (9,3%) of the patients. The accuracy of fine needle biopsy was 91%. Sonographical pattern observes that 68,7% of the malignant lesions were hypoechoic; most of the lesions – 78,3% were solid.

Conclusions: Ultrasonography is a useful test for characterization of thyroid nodules and selection of appropriate areas for biopsy. Fine needle biopsy is an important diagnose method whit high accuracy. Combination of ultrasound and biopsy improves the pathways to diagnosis.

P-3

Thyroid Volume in Simple Goiter

M. Boyanov, P. Popivanov, N. Temelkova

*Endocrinology Clinic, Int. Dept.,
Medical University – Sofia*

Ultrasound volumetry of the thyroid has become the reference method for thyroid size determination. It is very useful in the diagnosis and observation of simple (endemic and sporadic) goiter.

The aim of this study was to describe the thyroid volume distribution in women with simple non-toxic goiters.

Patients and methods. 81 females from the Sofia region (mean age 38 yrs; range 20-65 yrs) with palpatory diffuse goiter and euthyroidism were included. The thyroid volume was measured by sonography and calculated according to the ellipsoid formula. We used our own reference database for normal thyroid volumes.

Results. 21 (25,9%) of all 81 women with suspected goiter by palpation had normal or high-normal thyroid volumes (< 19 ml). Mean thyroid volume in the goitrous females was 24,1 ml and the right thyroid lobe was by a mean of 2,7 ml larger than the left. The thyroid volume distribution was skewed to the right.

Discussion. Our results show that palpation tends to overestimate high-normal glands. Simple goiter is usually accompanied by a moderate thyroid volume increase. There might be two phenotypically different populations in simple goiter – one with moderate, and a second one with excessive thyroid volume growth.

P-4

Thyroid-Gonadal Relationships

**Ph. Kumanov, A. Tomova,
K. von Werder**, G. Brabant*,
J. Schopohl***

*Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia
University of Munich* and Berlin**, Germany*

Hyperthyroidism has been postulated to be associated with higher infertility rates and menstrual disturbances, but no conclusive pathophysiological mechanism has been established.

The hypothalamic-pituitary-gonadal axis was investigated in 6 female healthy volunteers and in 7 female patients with severe, untreated Graves' disease. Hormone profiles were developed by blood sampling every 10 min for an 8 hour period in the early follicular phase. Gonadotrophin and prolactin levels were measured using immunoradiometric assays, while sex-hormone binding globulin concentrations were determined with an IFMA and steroid hormones with standard RIAs. The pulsatility of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and prolactin was calculated using the programs Pulsar, Cluster and Desade. The temporal relationship of serum LH, FSH and prolactin pulses was investigated using specific concordance analysis.

LH-secretion was increased in the hyperthyroid patients. Pulsatile characteristics of LH- and FSH-secretion (frequency, peak shape) in patients were not different from controls. No change in prolactin secretion was shown. Significant copulsatility was found between LH and FSH, and LH and prolactin.

The results indicate that the function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis is not impaired in hyperthyroid patients, but gonadotrophin secretion, especially of LH, is increased.

P-5

Serum Thyroglobulin Concentrations in Different Thyroid Diseases

J. Gerenova, S. Boeva*, D. Penkova*, B. Ivanova*, Y. Valkov

*Department of Medicine Interne,
Medical Faculty – Stara Zagora*

**Department of Nuclear Medicine,
Oncological Center – Stara Zagora*

Aim of this study was to determine serum levels of thyroglobulin (hTg) (ng/ml) in different thyroid diseases and to evaluate their possibility to support routine diagnostics. Measurements of serum hTg (ng/ml) were performed using a specific Luminescence-Immunoassay. We studied 25 healthy controls; patients with diffuse goiter (n = 15); with nodular goiter (n = 14) – all underwent surgery, in 3 cases carcinoma were detected; with hyperthyroid Graves' disease (GD) and after methimazole withdrawal (n = 39); with toxic adenoma (n = 3); with subacute thyroiditis (n = 6). The mean \pm SE concentration of serum hTg in control subjects was $10,4 \pm 1,98$ (3,7–26,2) ng/ml; in patients with diffuse goiter – $36,12 \pm 11,47$ ng/ml; with nodular goiter – $18,93 \pm 5,62$ ng/ml (n = 11); with undifferentiated thyroid carcinoma (n = 2) – $6,5 \pm 4,6$ ng/ml; with untreated differentiated thyroid carcinoma (n = 1) – 397 ng/ml with subacute thyroiditis – $57,63 \pm 3,36$ ng/ml; with toxic adenoma $65,4 \pm 26,44$ ng/ml. In hyperthyroid GD patients with thyroid volume < 40 ml serum levels of hTg were $77,91 \pm 15,2$ ng/ml, with thyroid volume > 40 ml – $98,61 \pm 22,69$ ng/ml. Two months after methimazole withdrawal serum levels of hTg were in GD patients with relapse and thyroid volume < 40 ml – $80,84 \pm 23,39$ ng/ml, with thyroid volume > 40 ml – $73,18 \pm 11,8$ ng/ml; with remission – $18,9 \pm 5,1$ ng/ml. We found a statistically significant correlation between thyroid volume (ml) and hTg levels in control subjects and patients with diffuse goiter ($r=0,98$, $p<0,05$). In conclusion, higher serum levels of hTg (ng/ml) were observed in untreated differentiated thyroid carcinoma and hyperthyroid and relapsing GD after methimazole withdrawal. Serum hTg levels in these

thyroid disorders may be used as diagnostic and prognostic marker.

P-6

Expression Met/HGF-R, Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Nodule Goiter and Thyroid Tumors

E. Troshina, N. Mazurina,
F. Abdoulkhabirova, P. Yushkov

Endocrinology Center, Moscow – Russia.

The aims of the study were PCNA and CEA detection like factors of proliferation in nodule goiter, determination of malignancy risk criteria and management of patients according fine-needle aspiration cytology data. We used immunohistochemically method of avidin-biotin immunoperoxidase reaction with monoclonal antibody direct against PCNA (firm „Dako Corporation“) and against CEA (firm „Sigma“). Formalin fixed, paraffin wax sections of 41 patients (6 men, 35 women, in age from 17 to 72 year) with thyroid nodule. Histological examinations of nodule goiters were revealed: 120 focuses with absence of thyrocytes proliferation, 146 focuses with active proliferation, 194 focuses with adenomatous, 98 focuses with mild and mean dysplasia and 89 with severe dysplasia. The highest expression of PCNA and CEA in thyroid nodules has been in focuses with severe dysplasia, what was correlated with expression of PCNA and CEA in adenocarcinoma tissues ($p = ns$).

Met/HGF-R expression was studied in 163 cases of thyroid carcinomas (129 papillary, 21 follicular, 13 anaplastic). Tissues of 49 thyroid adenomas and 50 colloid nodular goiters were also studied. Met expression was evaluated by semiquantitative immunohistochemistry, measuring both the proportion and the intensity of stained cells and calculating a total score. Met was not detected in normal thyroid tissue and colloid goiter, but was expressed at various levels in most papillary carcinomas. Statistical analysis of Met expression and some clinical characteristics (mono- and

multivariate Cox analysis) revealed that negative/low Met expression is associated with high risk of distant metastases ($p = 0,0036$) and with expression of PCNA and CEA ($p = 0,002$).

Conclusions:

1. Met/HGF-R, PCNA and CEA expression are typical for papillary thyroid carcinoma.
2. Thyroid nodule with severe dysplasia can have high malignancy risk. Detection of focuses with high expression of PCNA and CEA in nodule goiter by cytological examination permits to recommend its surgical.

P-7

Thyroid Carcinoma in Combination with Cushing Disease

B. Mitcheva, R. Shigarminova, S. Zacharieva, M. Andreeva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology – Sofia

The combination of differentiated thyroid carcinoma (papillary, follicular) with a tumor of another endocrine gland is rarely occurring. The combination of a thyroid carcinoma with pheochromocytoma and parathyroid adenoma is well known as a MEH Type 2. Two cases of Cushing disease with simultaneous development of thyroid carcinoma are presented.

The following patients were examined:

T.I.V., female, 24 years old. In the early childhood a follicular carcinoma was confirmed. A thyroidectomy was performed, followed by an iodine 131 (doses 75mCi) treatment and substituted L-Thyroxin treatment.

After a period of fourteen years a clinical, hormonal and computer tomography data for Cushing disease were obtained as a result of ACTH secreted adenoma glandule hypophyseus. A significant remission regarding Cushing disease was achieved after a transsphenoidal adenomectomy. No recidive of the Cushing disease was found. Under the conditions of a steady remission of Cushing disease plus an appropriate L-Thyroxin suppression therapy in addition, the patient got pregnant and gave a birth of a normal child.

A.C.C., female, 54 years old. A Cushing disease was confirmed at age of 38. A left side adrenalectomy was applied, followed by a transsphenoidal adenomectomy and telegammacrapy. An year later a papillary thyroid carcinoma was proved, grown up on the base of Hashimoto struma. A thyroidectomy was performed. The patient mentioned above was found to be in good conditions under the suppression therapy applied.

The cases considered could be of great interest as a rare combination between a thyroid carcinoma and the Cushing disease.

P-8

Acromegaly and Thyroid Cancer

E. Natchev, R. Shigarminova, M. Orbetzova, S. Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology – Sofia

Growth hormone (GH) oversecretion increases the risk of benign and malignant neoplasms and in particular the development of thyroid cancer. The aim of the present study was to establish the incidence of nodular goiter in patients with acromegaly including malignant tumours, to assess the thyroid function and to estimate the interrelationship between GH levels, duration of the disease and investigated thyroid parameters.

Sixty acromegalic patients – 10 males of mean age $46,7 \pm 11,6$ years and 50 females of mean age $48,7 \pm 9,9$ years were followed-up. The mean duration of the disease was $5,9 \pm 5,2$ years. The disease was active in 13 of the patients. Transsphenoidal adenomectomy was performed in 56 patients and 17 of them were additionally treated with telegammatherapy. Ultrasound investigation of thyroid gland revealed nodular goiter in 34 patients (56,6%). Thyroid cancer was confirmed in 3 patients intraoperatively. Serum levels of GH, TSH and free fractions of thyroid hormones were determined.

Our study confirmed the high incidence of tumour processes in thyroid gland and recommends the thyroid ultrasound as an obligatory part of periodical follow-up in patients with acromegaly.

P9

Survival Rates in Patients Radically Operated on for Differentiated Thyroid Cancer

**T. Setchanov, G. Ganchev,
I. Mendizov, D. Tabakov**

*Clinic of Endocrine Surgery, Clinical Center of
Endocrinology and Gerontology – Sofia*

The survival rates for 560 patients operated on for differentiated (papillary and follicular) thyroid cancer between 1980 and 1994 are analyzed and presented. The histology, the stage of the tumor, the age and sex of the patients are discussed as factors affecting the prognosis. In patients with papillary thyroid cancer the best survival rates at 5, 10 and 15 years are observed, respectively 98%, 84% and 74%. The patients with follicular thyroid cancer have corresponding survival rates of 86%, 64% and 48%. The principal factors influencing the poorest prognosis are the local tumor growth and the presence of cervical lymph nodes metastases, especially in the group of more advanced aged patients.

P10

Experimental Study of Patologic and Electromyographic Signs of the Most Frequent Iatrogenic Injury of the Recurrent Laryngeal Nerves in Thyroid Surgery.

R. Dimov, I. Doikov*

*III-rd Surgical Clinic, Department of General Surgery
*Department of ENT Disease
Higher Medical School – Plovdiv*

Although new technology and methodology the iatrogenic injury of the recurrent laryngeal nerves during the operations of the thyroid gland remains one of the main problems affecting post-operative treatment and costeffectiveness of the thyroid surgery. According to leading authors in the

medical literature this complication affects about 1 to 12% of the patients underwent thyroid surgery and depends on kind of operation, diagnosis, surgical skills and experience.

Aim: The aim of the study is finding of neural and electromyographic changes of the recurrent laryngeal nerves during the most frequent iatrogenic injury in experimental model.

Material and methods: As a material of the study we used 10 dogs according to the rules of experimental medicine. For histology investigation of the myelin sheath we use „Sudan-III“ and for nerve fibers „Bilshovsky“. Intraoperative electromyography was performed by „Neurosign-100“, of „Magstim Company Limited“, Wales, UK.

Results: All types of surgical trauma of the nerves leads to „neurotmesis“ changes. Electromyography reveals a full stop of the nerve conduction velocity.

Conclusion: Most of the iatrogenic injury heavily destroy nerve fibers with stop of the nerve conduction velocity since the trauma. The most efficient profilactic of this complication is its prevention.

P-11

Morphological Characteristics of the Microcarcinomas of the Thyroid Gland

**P. Karanova, R. Pandev*, R. Ivanova,
G. Dashev, S. Petrov****

*Laboratory of Pathomorphology, Clinical Center of
Endocrinology and Gerontology – Sofia*

**Clinic of Endocrine Surgery, Clinical Center of
Endocrinology and Gerontology – Sofia*

***Department of Pathoanatomy and*

Histomorphology,

Multiprofile Hospital „St. Anna“ – Sofia

The aim of this study is to assess the morphological features of the thyroid microcarcinomas for the period of 3 years (1998–2000 yrs)

Material and methods: Histotyping and morphometry of the thyroid lesions is done using retrospective biopsy material from thyroid resections. The investigations are carried on frozen and

deparaffin-embedded sections in maximum requirements. The sections are investigated microscopically on low-power field in series. The histological variants are evaluated on high-power field, reporting the features of the epithelium and the stroma. The results are worked statistically by variance and correlation analyses.

Results: Investigation of 210 thyroid carcinomas is done – occult carcinomas are found in 47 cases (22,7%). Among the isolated years there is no difference in the number of occult carcinomas ($p > 0,05$). The most frequent histological variant of the microcarcinomas is the papillary sclerosing type. Only in 1 case (2,1%) lymph node metastasis is found. The most often morphology of the surrounding thyroid tissue is nodular goitre.

Conclusions: Microcarcinomas are often and not rarely occasional finding in the resection materials of the thyroid gland. This study is actual in respect of the early diagnosis of thyroid carcinomas.

P-12

Papillary Thyroid Carcinoma – Preoperative Accuracy and Analysis of the Fine Needle Aspiration Cytology

R. Ivanova, R. Kovatcheva*, N. Kanev,
R. B. Ivanova*, A. Sarafova*, G. Dashev**

Laboratory of Pathomorphology

**Department of Thyroid Diseases and Mineral Exchange*

***Clinic of Endocrine Surgery*

*Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology – Sofia*

The aim of this study is evaluation of the diagnostic accuracy and the features the fine-needle aspiration cytology (FNC) of the papillary thyroid carcinoma. For a period of 5 years (1996–2000 yr.) 110 patients with FNC – 64 with diagnosis of papillary carcinoma (positive) and 46 with suspicion of papillary carcinoma (suspicious) were operated and histologically correlated. In all patients FNA was performed with echographic control of the suspicious thyroid lesions. The cytologic smears were stained according MGG method and the frequency of different cytologic parameters was evalu-

ated. Results: From the patients with positive cytology in 61 pts (95%) the diagnosis was proved histologically and in 3 cases the diagnosis was negative for cancer (false-positive cytologically). From the patients with suspicious cytology histological diagnosis was papillary carcinoma in 34 cases (75%) and in the rest 12 cases – nodular goitre. The analysis of all cases with histologically proved papillary carcinoma ($n = 95$) showed: the mean tumor size was $1,64 \pm 1,69$ cm and in 48,4% the tumor was with diameter up to 1 cm; the histological types of the papillary carcinomas were – classical in 45 (46%), microcarcinoma – in 39 (40%), follicular variant – in 8 cases, sclerosing diffuse variant – in 2 and tall cell in 1 case; lymph node metastases were present in 36 cases (38%). The evaluation for the presence of the individual cytologic parameters showed that the cellularity, papillary clusters, intranuclear inclusions and nuclear grooves were found most frequently on the cytologic smears of the cases with histologically proved papillary carcinomas.

Conclusions: FNA and cytology are effective and sensitive tool for a preoperative diagnosis of papillary thyroid carcinoma, especially of small thyroid lesions.

P-13

Serum Thyroglobulin in the Follow-up of Patients with Differentiated Carcinomas of the Thyroid

**J. Gerenova, D. Penkova*,
S. Boeva*, Y. Valkov**

*Department of Medicine Interne,
Medical Faculty – Stara Zagora*

**Department of Nuclear Medicine,
Oncological Center – Stara Zagora*

Aim of this study was to evaluate the serum levels of thyroglobulin (hTg) in the follow-up of patients with differentiated carcinomas of the thyroid, after total thyroidectomy. In all patients whole body scan were performed on a gamma camera Dyna Camera Picker (or Genesys Epic ADAC) at 48 and 72 hrs after ^{131}I administration 3–5 mCi. Measurements of serum hTg were assessed using a

specific Luminescence-Immunoassay with kits LIA-mat Thyroglobulin, BYK-Germany. The mean \pm SE concentration of serum hTg in 25 control healthy subjects was $10,4 \pm 1,98$ ng/ml (range 3,7-26,2 ng/ml). 96 patients with differentiated thyroid carcinoma were studied 21 days after withdrawal of thyroxine treatment. 70 of patients were without thyroid remnants or metastases, but in 5 (7%) of them the levels of hTg were > 5 ng/ml, mean \pm SE – $4,26 \pm 2,41$ ng/ml. 23 were with residual thyroid tissue, only in one patient (4,3%) serum levels of thyroglobulin were indetectable, while in 17 (73,9%) serum concentrations were > 5 ng/ml, mean \pm SE – $38,2 \pm 19,5$ ng/ml. 3 patients were

with lymph-node metastases, mean \pm SE – $188,2 \pm 114,4$ ng/ml. 24 patients were investigated during thyroxine treatment. 16 patients were with no evidence of thyroid residue; in all serum levels of hTg were < 1 ng/ml, mean \pm SE – $0,6 \pm 0,04$ ng/ml. 8 were with thyroid remnants and serum hTg concentrations were > 1 ng/ml, mean \pm SE – $24,0 \pm 9,7$ ng/ml.

In conclusion, serum levels of hTg in follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma is excellent indicator of thyroid residual tissue or metastases in detectable concentrations during thyroxine treatment and higher than 5 ng per milliliter after medical withdrawal.

LIST OF AUTHORS

- Abdazova R., O-19
Abdoulkharibova F., P-6
Alexandrov S., O-25
Ananoshtev N., O-24
Andreeva M., P-7
Biko J., O-11
Boeva S., P-5, P-13
Bogdanova V., O-3
Botushanov N., O-24
Boyanov M., P-3
Brabant G., P-4
Christakis Ch., O-22
Dalmiya N., O-5
Danon Sh., O-21
Dashev G., O-15, O-17, O-26, O-27, O-28, P-11, P-12
Daud A., O-18
Davidova E., O-11
De Benoist B., O-1
Delange F., O-1
Dimitrova M., O-35
Dimov R., O-36, P-10
Doikov I., O-36, P-10
Drozd V., O-11
Dunn J. T., O-1
Feschieva N., O-12
Ganchev G., O-27, O-28, O-29, P-9
Gavrilin Yu., O-11
Genov E., O-30
Gerasimov G., O-5
Gerenova J., P-5, P-13
Gomolko N., O-18
Grigorova R., O-7
Hadjieva T., O-32, O-33
Harabets L., O-11
Hristova V., O-25
Hristozov K., O-25, O-31, P-1
Hubaveshki S., O-9
Iliev D., O-6, O-8, O-23
Ilina L., O-11
Iotova V., O-6
Islamov R., O-10
Ismailov S., O-10, O-19
Ivanova B., P-5
Ivanova L. V., O-8, O-9
Ivanova R., P-11, P-12
Ivanova R. B., O-8, O-9, O-17, O-26, P-11, P-12
Kanev N., O-17, O-26, O-27, O-28, P-12
Karanfilski B., O-3
Karanikas M., O-22
Karanova P., O-26, O-29, P-11
Karbownik M., O-13, O-14
Kazakova K., O-6, O-8, O-23
Khrusch V., O-11
Kirilov G., O-33
Klemiato N., O-18
Koeva L., O-12, O-25
Koleva R., O-6
Koleva S., O-6, O-7
Koptas W., O-13
Kousmanov J., O-25, O-31
Kovatcheva R., O-8, O-17, O-33, O-37, P-12
Krassas G., O-22
Kumanov Ph., P-4
Kursakov O., O-18
Kurtev A., O-6, O-8, O-23
Kuzmanovska S., O-3
Lewinski A., O-13, O-14, O-16
Loparska S., O-3
Loubomirova Z., P-1
Lozanov B., O-2, O-8, O-9, O-17, O-33
Mazurina N., P-6
Mendizov I., O-27, O-28, O-29, P-9
Micheva S., O-3
Milcheva B., P-7
Minenko V., O-18
Mintcheva L., O-24
Mityukova T., O-11
Mladenov M., O-23
Mladenova G., O-6
Molostvov H., O-11

Moschides A., O-22
Nachev E., P-8
Naoum M., O-22
Nasirkhodjaev J., O-19
Nasirova N., O-10
Nenkov R., O-25, O-31
Nikolova V., O-25
Nontchev I., O-24
Nugmanova L., O-10, O-19
Orbetzova M., P-8
Ostapenko V., O-18
Pandev R., O-26, O-27, O-29, P-11
Pavlova A., O-35
Peneva L., O-6, O-7
Penkova D., P-5, P-13
Petrenko S., O-18
Petrov S., P-11
Petrova M., O-12
Piperkova E., O-35
Pontitides N., O-22
Popivanov P., P-3
Pretell E., O-1
Pulatova N., O-19
Punchev I., O-28, O-30
Radev R., O-31
Rahmetova M., O-10
Rasulov S., O-10
Reiners Chr., O-11
Russev T., P-2
Sarafova A., P-12
Schopohl J., P-4
Sergieva S., O-35
Sestakov Gj., O-3
Setchanov T., O-23, O-26, O-27, O-28,
O-29, P-9
Shigarminova R., P-7, P-8
Shinkarev S., O-11
Simeonov S., O-24
Skowronska-Jozwiak E., O-13
Stefanova E., O-6, O-8, O-23
Stoeva I., O-6, O-7
Tabakov D., P-9
Temelkova N., P-3
Throshina E., P-6
Todorov T., O-27, O-30
Tomaszewski W., O-14
Tomova A., P-4
Troev D., O-24
Tzingilev D., O-35
Tzoneva Yu., P-1
Tzonevska A., O-35
Ubaydullaeva N., O-10
Valerianova Z., O-21
Valkov Y., P-5, P-13
Van der Haar F., O-5
Vaskova O., O-3
Vassileva B., O-6, O-7, O-8, O-9, O-23
Velkov M., O-27, O-30
Vitcheva S., O-25
Von Werder K., P-4
Vukov M., O-8
Wiktorska J., O-13
Yushkov P., P-6
Zacharieva S., P-7, P-8
Zygmunt A., O-13, O-14

Органоспецифични антитела при пациенти с автоимунни тиреоидни заболявания и полигландуларни автоимунни синдроми

Г. Грозева, И. Атанасова, Б. Лозанов

*Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София*

Organ-specific Antibodies in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases and Polyglandular Autoimmune Syndromes

G. Grozeva, I. Atanassova, B. Lozanov

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
Medical University – Sofia*

РЕЗЮМЕ

Автоимунните полиендокринни синдроми – АПС (APS, PGA), описани от Blizzard, Maclaren и Neufeld като съчетание на различни автоимунни заболявания, стават все по-често срещани в клиничната практика. Специфичните автоантитела представляват серологичен маркер за поставяне на диагнозата.

Целта на настоящото изследване беше да се проучи честотата и диагностичната стойност на органоспецифичните автоантитела към панкреасни, надбъбречнокорови и париетално-клетъчни антигени при автоимунни тиреоидни заболявания (АТБ), които са компонент на АПС. Изследвани бяха 51 болни с Базедова болест и тиреоидит на Хашимото (42 жени и 9 мъже, средна възраст 45 ± 13 години), разделени в 3

ABSTRACT

Autoimmune polyendocrine syndromes (APS, PGA) originally defined by Blizzard, Maclaren and Neufeld as a constellation of various autoimmune diseases became more frequent in the clinical practice. The specific autoantibodies are the main serologic markers for diagnosing APS.

The aim of this study was to establish the frequency and clinical relevance of organ-specific antibodies against islets, adrenal and parietal-cell antigens in patients with autoimmune thyroid disease (ATD) as components of APS. We studied 51 pts with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis (42f and 9m, mean age 45 ± 13 y) divided into 3 groups according to the APS type (ATD and diabetes mellitus type I – $n=22$; ATD and Addison's disease – $n=7$; ATD and vitiligo/alopecia –

групи според типа на АПС: I група (АТБ и захарен диабет тип 1) – n = 22; II група (АТБ и Адисонова болест) – n = 7; III група (АТБ и витилиго/алопеция) – n = 22. Резултатите бяха сравнени с контролна група здрави лица (n = 100). За определяне на антителата (тиреоглобулинови, микрозомални, инсулинови, ГАД65 и парието-гастрални) бяха използвани имуноензимни методи, а индиректна имунофлуоресценция – за надбъбречните антитела. Резултатите показаха, че 12 (54,5%) от болните с АТБ и захарен диабет тип 1 (АПС IIIA) имат антитела срещу антигени на бета-клетката, като при 6 от тях диабетът се изяснява като LADA (Latent onset Autoimmune Diabetes of the Adults). Висока честота на антипанкреасните и надбъбречните антитела (съответно 25 и 50%) се установи в групата с АПС тип IIIC, без манифестен диабет или Адисонова болест към момента на изследването. Париетално-клетъчните антитела бяха позитивни в трите изследвани групи (съответно 78, 71 и 58% срещу 1,8% в контролната група), като само при 30% от изследваните имаше данни за хроничен гастрит. Получените данни показват, че значителен процент от болните с АТБ имат съчетани субклинични нарушения в ендокринния имунитет, изискващи динамично проследяване с оглед риска за клиничната им изява в по-късен етап. Това е валидно и за болните с прояви на витилиго и/или алопеция (АПС тип IIIC).

КЛЮЧОВИ ДУМИ: автоимунни тиреоидни заболявания, ГАД65-антитела, инсулинови антитела, надбъбречни антитела, парието-гастрални антитела, полиендокринен автоимунитет.

Автоимунните полиендокринни синдроми (АПС), описани от Blizzard, Maclaren и Neufeld, включват три основни клинични констелации в зависимост от асоциираните заболявания и типа на унаследяване. Докато АПС тип I и II са сравнително добре дефинирани, то АПС тип III, включващ съчетание на автоимунни тиреоидни заболявания (АТБ) със захарен диабет или пернициозна анемия, витилиго, алопеция,

n = 22), as well as 100 healthy controls. Thyroid antibodies (TgAb, TMAb), β -cell specific antibodies (GAD65-Ab, Insulin Ab), perietal-cell (PcAb) were measured by ELISA, and adrenal antibodies (AAb), by indirect IF. The data obtained showed that 12 (54,5%) pts with ATD and diabetes (APS type IIIA) were β -cell Ab positive but 6 of them started as LADA (Latent Onset Autoimmune Diabetes of Adults). The frequency of Ab-positivity against β -cell and adrenal antigens (27% and 50% resp.) was significantly higher in 22 pts with APS type IIIC all of them without manifested diabetes or Addison's disease. Pc-Abs were positive in all groups (58–78% vs. 1,8% in controls) but only 30% of pts had chronic gastritis. Our data show that a significant percentage of ATD-patients reveal the multiple associated subclinical abnormalities of endocrine autoimmunity which required the follow up in respect to the risk of their clinical manifestation in a later stage of disease. This holds true also for patients with vitiligo and/or alopecia areata (APS type IIIC).

KEYWORDS: autoimmune thyroid disease, GAD65 autoantibodies, insulin autoantibodies, adrenal autoantibodies, polyendocrine autoimmunity.

евентуално други органоспецифични заболявания, е най-неизяснената група. Автоимунната природа на отделните компоненти на АПС се доказва от наличието на лимфоцитна инфилтрация в засегнатите жлези, специфичните антитела в серума, клетъчните имунни дефекти, както и от асоциацията с HLA гените. Автоантителата към различни ендокринни и неендокринни структури представляват важен диагностичен маркер за

автоимунитет, както и за откриване на рискови за автоимунни болести индивиди.

Цел на настоящото проучване бе да се проучи честотата и диагностичната стойност на органоспецифичните автоантитела към панкреасни, надбъбречнокорови и париетално-клетъчни антигени при пациенти с автоимунни тиреоидни заболявания като компонент на АПС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Бяха изследвани 51 болни с АТБ (42 жени и 9 мъже) на средна възраст 45 ± 13 години, които разделихме в 3 групи според вида на АПС:

I група: АТБ и захарен диабет (АПС тип IIIA) – 22 болни;

II група: АТБ и Адисонова болест (АПС тип II) – 7 болни;

III група: АТБ и витилиго/алопеция (АПС тип IIIC) – 22 болни.

Средната възраст на болните при изява на АТБ е $37,7 \pm 4,0$ години (най-ниска възраст – 10 години, най-висока – 61 години). Десет болни имаха повече от 2 манифестни автоимунни заболявания към момента на изследването. Двадесет и девет (56,8%) от пациентите бяха с хипертиреоидизъм (19 с Базедова болест и 10 с хашитоксикоза), 17 (33,3%) – с еутиреоиден, и 5 (9,8%) – с хипотиреоиден стадий на тиреоидита на Хашимото.

За прецизиране диагнозата на АТБ бяха използвани клинични, хормонални, имунологични, ехографски и цитологични критерии. Получените данни бяха съпоставени с тези на контролна група здрави лица.

Тиреоидните микрозомални (МАТ), тиреоглобулиновите (ТАТ), инсулиновите (ИАА) ан-

титела в серума бяха изследвани по модифицирани имуноензимни методи – модификация по R. Goodburn за ТАТ (8), модификация по C. W. Schwardt (16) за МАТ и модификация по L. J. Nell (13) за ИАА. ГАД65-антителата и париетогастралните (ПГА) антитела се определяха по ELISA с готови набори на фирмата Boehringer-Roche, а надбъбречнокоровите антитела (НБА) – чрез индиректна имуофлуоресценция. За позитивни се приемаха следните стойности при $x \pm 2SD$: ТАТ > 1:200, МАТ > 1:200, ГАД65А > 1500 U/I, ИАА – $I_p > 2$, ПГА > 10 U/I, НБА (+). Провеждани бяха следните функционални изследвания: тиреоидни хормони (FT_3 , FT_4 , TSH), орален ГТТ и/или кръвноразхарни профили, определяне на плазмен кортизол и АКТХ в 8 часа, свободен кортизол, 17-кето- и хидроксистероиди в 24-часова урина, при част от болните – тест за функционални резерви на надбъбречната кора.

РЕЗУЛТАТИ

Установихме висока честота на ТАТ и МАТ в трите изследвани групи (таблица 1). ГАД65-антителата бяха позитивни при 54,5% от пациентите с АТБ и захарен диабет, който при 16 болни протича като тип 1, а при 6 болни се манифестира като тип LADA (чувствителност на предикцията – $SPV = 54,5\%$). Средната давност на захарния диабет при ГАД положителните болни бе 6,58 години, а при ГАД отрицателните – 15 години. Висока честота на ГАД65 или на инсулиновите антитела бе установена и в групата на АПС IIIC (АТБ и витилиго/алопеция), като анти тяло позитивните пациенти нямаха клинично изявен захарен диабет или данни за нарушен въгле-

Таблица 1. Органоспецифични антитела при пациенти с АТБ и АПС
Table 1. Antibody positivity in patients with ATD and APS

Групи Groups	ТАТ/МАТ Tg/TM-Ab	ГАД65/ИАА GAD65/IAb	НБА AAb	ПГА PcAb
АТБ + ЗД 1/АТД + DM 1 (n = 22)	20 (91%)	12 (54,5%)	10 (45%)	11/14 (78%)
АТБ + Адисонова болест/АТД + Addison's (n = 7)	4 (57%)	0	6 (85%)	5/7 (71%)
АТБ + витилиго/алопеция/АТД + vitiligo/alopecia (n = 22)	18 (82%)	6 (27%)	11 (50%)	7/12 (58%)
Контроли/Controls (n = 100)	7,3%	6,8%	30%	1,8%

хидратен толеранс (специфичност на предикцията SpPV = 91 и 81,8% съответно). Позитивност към НБА бе отчетена във всички изследвани групи (45–50%), като в най-висок процент е в групата с Адисонова болест – 85% (чувствителност на предикцията SPV = 85,7%). ПГА също бяха позитивни в трите изследвани групи (58–78% срещу 1,8% в контролите), като при 30% от болните имаше данни за хроничен гастрит (специфичност на предикцията SpPV = 54,9%).

ОБСЪЖДАНЕ

Данните от проведеното проучване показват, че 54,5% (12/22) от пациентите с АТБ и захарен диабет са ГАД65-антитяло позитивни (SPV – 54,5%). При 6 (6/22 – 27%) от антитяло позитивните болни захарният диабет се изяснява като LADA и е в комбинация с неендокринни автоимунни заболявания (витилиго/алопеция). По-чести са микроваскуларните и невропатните усложнения на захарния диабет при ГАД65 отрицателните диабетици в сравнение с ГАД65 позитивните, което съответства на давността на диабета (15 срещу 6,58 години).

Особено внимание заслужава групата АПС IIIС, при която в 27% от случаите има положителни ГАД65 или инсулинови антитела без манифестен диабет или нарушен въглехидратен толеранс. Динамичното проследяване на тези пациенти би дало възможност за оценка на прогностичната стойност на имунологичните маркери. Рискът от поява на диабет обаче силно зависи от комбинацията от антитела (ГАД65, ИАА, ИА-2) и броя на положителните (11).

По литературни данни надбъбречните антитела се установяват в 45–75% от пациентите с Адисонова болест, особено в първите 5 години от изявата на заболяването (5, 15). Високият процент на тези антитела при изследваните от нас групи – АПС тип IIIА и IIIС, без клинично манифестирана надбъбречнокорова недостатъчност, съответства на повишен риск от хипокортицизъм. W. J. Riley отбелязва, че над 50% от асимптоматичните лица с позитивни надбъбречни антитела развиват адренална недостатъчност за период от 3 до 5 години (15). Активното търсене на латентни нарушения при тези лица би дало възможност за определяне прогностичната стойност на този имунологичен показател, както и за ранно откриване на Адисоновата болест.

Съчетанието на пернициозна анемия и АТБ е описано още през 1962 г. от Irvine et al. Литературните данни сочат, че париетално-клетъчни антитела се установяват при над 20% от пациентите с АТБ, при над 10% от захарния диабет тип 1, при около 4% от болните с Адисонова болест (5). Точната честота на изявилите атрофичен гастрит и пернициозна анемия обаче не е установена. Високата честота на париетално-клетъчни антитела в трите изследвани от нас групи (58–78%) позволява те да бъдат разглеждани като маркер за полигландуларен автоимунитет.

Получените данни показват, че значителен процент от болните с АТБ имат съчетани субклинични нарушения в ендокринния автоимунитет, изискващи динамично проследяване с оглед риска за клиничната им изява в по-късен етап. Това е валидно и за болните с прояви на витилиго и/или алопеция (АПС тип IIIС).

КНИГОПИС/ REFERENCES

1. Асланова, Н., М. Карапеева, И. Атанасова, Ст. Тодорова, Р. Иванова, Л. Даковска, Рад. Иванова, Г. Чавраков, Е. Иванова. Микроиммуноензимни методи за определяне на тиреоглобулинови и микрозомални антитела в серум на болни с автоимунен тиреоидит. V Национален конгрес по ендокринология, 18–20.10.1995, Варна.
2. Атанасова, И., К. Коприварова, Н. Асланова, М. Карапеева, М. Константинова, Р. Савова, Д. Попова. Честота на ГАД65 и инсулинови антитела при деца с новооткрит захарен диабет тип 1. V Национален симпозиум по ендокринология „Акад. Иван Пенчев“, 3–5.06.1999, Плевен.
3. Baker, J. R. Autoimmune endocrine diseases. *JAMA*, 1997, Dec 10, 278 (22), 1931-1937.
4. 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.
5. Deftos, L., B. D. Caterwood. Failure of multiple endocrine glands. *Basic and Clinical Endocrinology*, 3th ed., 1994, 731-740.
6. Eisenbarth, G. S., E. Simone. Chronic autoimmunity in type 1 diabetes. *Horm Metab Res*, 1992, 28 (7), 332-336.
7. Falorni, A., S. Laureti, C. L. Wanderwale. 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease. *Clin Exp Immunol*, 1997, 107 (2), 371-376.
8. 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.
9. Gorus, F. K., P. Goubert, C. Semakula, C. Vandewalle, J. De Schepper. IA-2 autoantibodies complement GAD65 – autoantibodies in new onset diabetes and help predict impending diabetes in the siblings. *Diabetologia*, 1997, 40 (1), 95-99.
10. Hahl, J., T. Simell, J. Ilonen, M. Knip. Costs of predicting IDDM. *Diabetologia*, 1998, 41, 79-85.
11. Leslie, R. D., M. A. Atkinson, L. Notkins. Autoantigens IA2 and GAD in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 1999, 42, 3-14.
12. Muir, A., D. Schatz, N. Maclaren. Polyglandular failure syndromes. In *Endocrinology* (Ed. L. De Groot). W. S. Saunders Co, Philadelphia, 1995, 3013-3024.
13. 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.
14. Pressoto, F., C. Betterle. IDDM a constellation of autoimmune disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1997, 10 (5), 455-469.
15. Riley, W. J. Autoimmune polyglandular syndromes. *Horm Res*, 1992, 38 (suppl.2), 9-15.
16. 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. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Индапамид – по-добрата алтернатива на тиазидите в профилактиката и лечението на двустранната рецидивираща нефролитиаза и остеопорозата, обусловени от ренална хиперкалциурия

С. Симеонов, Д. Илиев, Н. Ботушанов, Е. Кумчев*, Е. Енчев, Д. Троев, Л. Минчева, М. Павлова, Б. Нончев

Клиника по ендокринология и обмяна на веществата, ВМИ – Пловдив

**Клиника по нефрология и хемодиализа, ВМИ – Пловдив*

Indapamide – the Better Alternative to Thiazides for the Prevention and Treatment of Recurring Bilateral Renal Calculosis and Osteoporosis Resulting from Renal Hypercalciuria

S. Simeonov, D. Iliev, N. Botusharov, E. Koumchev*, E. Enchev, D. Troev, L. Mincheva, M. Pavlova, B. Nonchev

Clinic of Endocrinology and Metabolism, Higher Medical Institute - Plovdiv

**Clinic of Nephrology and Haemodialysis, Higher Medical Institute - Plovdiv*

РЕЗЮМЕ

Тиазидните диуретици и индапамидът (ИНД) имат еднопосочни ефекти върху уринната екскреция на електролити. Хипокалциуричното действие на ИНД обаче е малко известно. Целта на проучването бе да се оценят и сравнят ефектите на хидрохлортиазида (ХХТ) и ИНД върху калциурията при нефролитиаза с ренална хи-

ABSTRACT

Thiazide diuretics and indapamide (IND) have similar effects upon urine excretion of electrolytes. Little is known about the hypocalciuric effect of indapamide. The aim of the study is to evaluate and compare the effects of hydrochlorthiazide (HHT) and IND on urine excretion of calcium in patients with recurring renal

перкалциурия, довела до остеопороза. През първия етап на проучването 20 пациенти са третирани по 10 дни последователно с ХХТ 12,5 mg, 25 mg, 50 mg и ИНД 2,5 mg/24 h. Наблюдава се дозозависим ефект от ХХТ. Резултатът от ИНД 2,5 mg е почти идентичен на този от 50 mg ХХТ и по-изразен спрямо 25 mg и 12,5 mg. Вторият етап включва сравнение на ефекта за 6-месечен период на ИНД 2,5 mg (20 пациенти), ХХТ 25 mg (28) и ХХТ 12,5 mg (12). Най-ниска и устойчива калциурия е постигната с ИНД 2,5 mg – $x \pm SD = 0,052 \pm 0,012$ mmol/kg/24 h. Сравнително добри са резултатите с ХХТ 25 mg – $x \pm SD = 0,076 \pm 0,01$ mmol/kg/24 h, но тук са отчетени нежелани странични прояви – хипокалиемия, хипергликемия, хиперурикемия и хиперлиппротеинемия, които отсъстват при лечение с ИНД. Ниските дози ХХТ (12,5 mg/24 h) се оказали метаболитно неутрални, но хипокалциуричният им ефект е незадоволителен.

В литературата няма данни за прилагане на ИНД при остеопороза. Повлияването на костната минерална плътност от 6-месечен лечебен курс на 20 пациенти с ХХТ 25 mg и 11 с ИНД 2,5 mg се отчете с LUNAR DPXA – X-ray bone densitometer. Ефектът при двете групи е съизмерим, почти еднакъв, като се отчете статистически значимо подобрене ($p < 0,05$). ИНД се препоръчва като по-добра и безвредна алтернатива на тиазидите при лечението на реналната хиперкалциурия при нефролитиаза. Резултатите от настоящото проучване дават основание за прилагане на ИНД и при остеопороза.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хиперкалциурия, нефролитиаза, индапамид, тиазид, остеопороза.

Тиазидните диуретици доскоро бяха медикаменти на първи избор при редица болестни състояния. Най-популярно е приложението им при артериална хипертония, вкл. в напреднала възраст, сърдечна недостатъчност, обемно натоварване при бъбречни и чернодробни заболявания (39). Освен това е доказана ефектив-

ността им в профилактиката на нефролитиазата, независимо от отсъствието или наличието на хиперкалциурия (ХКУ) (39). Това е резултат на хипокалциуричния ефект на тиазидите, особено при пациенти с ренална хиперкалциурия (РХКУ), наблюдавана по-често у мъже, където калциевата уринна екскреция не се повлиява, респ. ко-

KEY WORDS: hypercalciuria, nephrolithiasis, indapamide, thiazide, osteoporosis.

ригира от диета (22, 24, 42). Повече от 20 години това нарушение в калциевия метаболизъм се лекува и профилактира с хидрохлортиазид (ХХТ) в дози от 25 до 50 mg дневно (22, 24, 42). Интересен, но малко проучен факт е високата честота на ХКУ при пациенти с хипертонична болест. С. Quereda et al. установяват това съчетание при 35% сред неподбрана популация пациенти с есенциална хипертония срещу 2% в контролна група и изтъква, че прилагането на тиазиди намалява литогенния риск при хипертоници (33). Хипокалциуричен ефект на тиазидите се установява и експериментално при хипертонични плъхове (15). Поради намаляване на ХКУ и позитивизиране на калциевия баланс тиазидите намираща място и в профилактиката и лечението на остеопорозата въобще (39) и в частност при мъже, където често е причинена от РХКУ. При продължителен прием на тиазидите обаче се наблюдават опасни дозозависими странични ефекти като нарушен глюкозен толеранс до клинична изява на диабет, хиперлипидемия, хиперурикемия до провокиране на подагрозен пристъп, хипокалиемия и др. (1, 24, 25, 31).

Индапамид (ИНД) (Tertensif на „Servier“) представлява индолово производно на хлорсулфонамида и е химично различен от тиазидите по това, че има една сулфонамидна група и няма тиазиден пръстен, но е фармакологично сходен с тях, тъй като мястото му на действие в нефрона е същото, което обяснява редица еднопосочни ефекти (27). Антихипертензивното му действие е резултат освен на бъбречен, и на директен съдов ефект и е по-изразено от това на другите диуретици поради неговата липофилност, позволяваща проникване в съдовата стена (8, 27). С изключение на известна тенденция към хипокалиемия и хиперурикемия, но в референтни стойности, ИНД няма горепосочените вредни ефекти на тиазидите (1, 5, 6, 14, 20, 21, 24, 31, 37, 38, 44). Описани са единични случаи на значимо покачване на гликемията при диабетични, както и хипокалиемия с хипонатриемия (7, 13, 26, 37). Не са отбелязани обаче никакви странични ефекти върху липидите, дори се наблюдава покачване на HDL-холестерола, както и нормализиране на липидния профил след преминаване от ХХТ на лечение с ИНД (1, 2). Установени са и други допълнителни полезни ефекти на ИНД. Той потиска тромбоцитната агрега-

ция, има антиоксидантен ефект (включително потиска индуцираната от хидроксилните радикали липидна пероксидация), при пациенти с диабетна нефропатия понижава микропротеинурията в степен, сравнима с каптоприл, повишава простаглицлиновата синтеза (активиране на простаглицлинсинтетазата), понижава синтеза на тромбосан А2 (4, 12, 34, 40). ИНД 2,5 mg е използван при централен инсипиден диабет, като и в този случай повтаря антидиуретичния ефект на ХХТ, съпоставим на доза 50–75 mg, но без странични прояви (44). Поради всичко това ИНД широко се прилага най-вече като хипотензивно средство и постепенно измества тиазидите.

Влиянието на ИНД върху калциурията обаче е почти неизвестно. Досега само в няколко проучвания се съобщава за хипокалциуричния му ефект (5, 6, 14, 20, 24). За първи път през 1984 г. Н. Danielsen et al. (10) съобщават за хипокалциуричен ефект на ИНД без промяна в калциемията при пациенти с артериална хипертония. Досегашните резултати по отношение редуциране на калциурията показват, че ИНД 2,5 mg е поне еднакво ефективен с ХХТ 50 mg дневно (24). Данни за приложение на ИНД при остеопороза отсъстват в литературата.

Цел. Имайки предвид еднопосочните ефекти на тиазидите и индапамида, но различни по отношение на страничните прояви, наблюдавани и при ниски дози тиазиди, решихме да се прецени може ли последните да бъдат изместени от безвредния индапамид при профилактиката и лечението на рецидивиращата нефролитиаза, обусловена от ренална хиперкалциурия и последваща остеопороза.

Задачите на настоящото проучване бяха в няколко насоки: 1) Оценка на хипокалциуричния ефект на ИНД при болни с РХКУ и рецидивираща нефролитиаза; 2) Сравняване на ефекта на ИНД 2,5 mg спрямо различни дози ХХТ; 3) Успоредно отчитане на странични прояви при двата медикамента; 4) Проучване на ефекта на ИНД 2,5 mg върху костната минерална плътност (BMD) при остеопороза в резултат на РХКУ.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Първият етап от проучването се осъществи при 20 пациенти, от които 14 мъже и 6 жени на средна възраст от 28 до 63 години ($x = 42,5$

г.) и средно телесно тегло 72,2 kg с РХКУ. Сигурна ХКУ приемахме, когато средноаритметичната стойност на калциурията от 3 последователни денонощия е над 0,1 mmol/kg/24 h. РХКУ се разграничи от чревно-абсорбтивната ХКУ чрез 10-дневна хипокалциева диета (изключване на млякото и млечните произведения) и тест с перорален прием на 1000 mg калций. В проучването не са включени пациенти с бъбречна недостатъчност, тубулна ацидоза, подагра, захарен диабет, установена друга причина за ХКУ (първичен хиперпаратиреоидизъм, чревно-абсорбтивна хиперкалциурия, неоплазии с костни метастази, миелом и др.), терапия с бета-блокери и/или калциеви антагонисти.

Пациентите се третираха по 10 дни последователно с ХХТ – 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, и ИНД 2,5 mg с определяне на калциурията изходно и на 10-ия ден. Всеки един от тези 10-дневни терапевтични периоди се предшестваха от 10-дневен “въвеждащ” период, целящ “изчистване” на пациентите от предхождащото лечение. През цялото време те бяха на обичайния си хранителен и питеен режим.

За проследяване на продължителния редуциращ калциурията ефект, както и на страничните прояви, се отчетоха и сравниха резултатите от 6-месечен период на лечение с ХХТ 12,5 mg (I група от 12 пациенти), ХХТ 25 mg (II група – 28 пациенти) и ИНД 2,5 mg (III група – 20 пациенти).

При 31 от пациентите с денситометрично установена остеопороза (20 на лечение с 25 mg ХХТ и 11 с 2,5 mg ИНД) се проследи и сравни ефектът на тези медикаменти върху BMD за период от 6 месеца.

По стандартни методики са определени серумен калций, калий, фосфор, холестерол, триглицериди, пикочна киселина, креатинин, алкална фосфатаза, кръвна захар на гладно и постпрандиална кръвна захар 2 часа след хранене, 24-часова уринна екскреция на калций, фосфор, креатинин.

BMD е определена по метода на двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия на апарат LUNAR DPXA – X-ray bone densitometer Version 1.15. Измервана е BMD на лумбални прешлени. Резултатите се представят чрез BMD L_2-L_4 (g/cm²) и общоприетите стандартни отклонения спрямо средностатистическите норми за

съответната възраст, пол, тегло, етнос и пикова костна маса у млади (Z и T score).

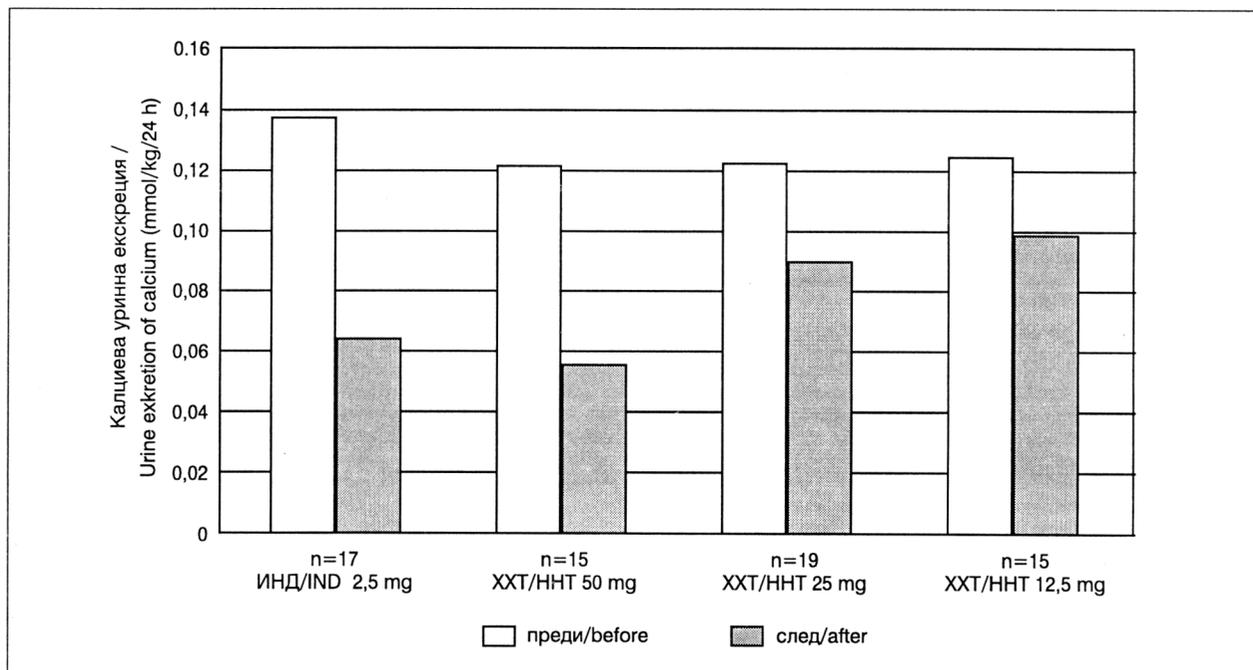
Получените резултати са обработени по метода на значимост на разликите по Student-Fisher. Средният процент на промяна е изчислен по формулата:

$$\text{Средна \% промяна} = \frac{\text{изходна стойност} - \text{стойност след лечение}}{\text{стойност след лечение}} \times 100$$

РЕЗУЛТАТИ

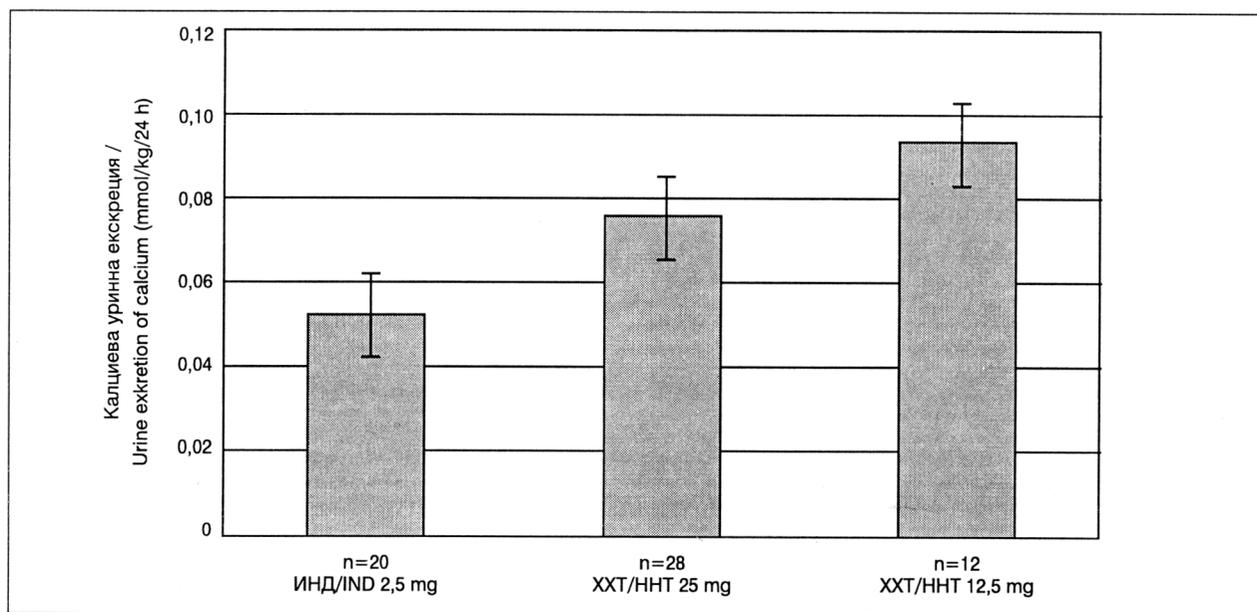
На фиг. 1 графично са представени резултатите от повлияването на денонощната калциева уринна екскреция от 10-дневното приложение на ИНД 2,5 mg и различните дози ХХТ (50 mg, 25 mg, 12,5 mg). Приемът на ИНД при 17 пациенти е снижил калциурията от x (SD) = $0,138 \pm 0,027$ mmol/kg/24 h на $0,063 \pm 0,01$ mmol/kg/24 h. Почти идентичен резултат се отчете и от прилагането на висока доза ХХТ 50 mg/24 h при 15 пациенти – от $0,121 \pm 0,012$ mmol/kg/24 h калциурията спадна на $0,055 \pm 0,019$ mmol/kg/24 h. Статистическата достоверност и при двата случая е много висока ($p < 0,001$). Средната хипокалциурична процентна промяна също е еднаква (119,1% за ИНД и 120% за ХХТ 50 mg). Умереното дозиране на ХХТ (25 mg/24 h) при 19 пациенти също показва високодостоверно понижение на калциурията от $0,122 \pm 0,022$ mmol/kg/24 h на $0,089 \pm 0,015$ mmol/kg/24 h ($p < 0,001$). Средната процентна промяна обаче се оказва много по-ниска (37%). При двама пациенти (10,5%) не беше постигната нормокалциурия под 0,1 mmol/kg/24 h. Прилагането на ниски дози ХХТ (12,5 mg/24 h) в по-слаба степен снижава калциурията от $0,124 \pm 0,017$ mmol/kg/24 h на $0,099 \pm 0,021$ mmol/kg/24 h ($p < 0,01$), а средната процентна промяна е само 25,2%, като 6 от 15 пациенти (40%) останаха леко хиперкалциурични, т. е. калциевата екскреция при тях не спадна под 0,1 mmol/kg/24 h.

Резултатите от 6-месечното проследяване на хипокалциуричния ефект са графично представени на фиг. 2. Най-ниска калциурия е постигната от лечение с ИНД 2,5 mg при 20 пациенти ($0,052 \pm 0,012$ mmol/kg/24 h). С прило-



Фиг. 1. Денонощна калциева уринна екскреция преди и след 10-дневно приложение на ИНД 2,5 mg, ХХТ 50 mg, ХХТ 25 mg и ХХТ 12,5 mg при пациенти с РХКУ и нефролитиаза

Fig. 1. Overnight urine excretion of calcium before and after 10 days of treatment with IND 2,5 mg, HHT 50 mg, HHT 25 mg or HHT 12,5 mg in patients with RHCU and renal calculus



Фиг. 2. Нива на денонощната калциева уринна екскреция след 6-месечно третиране с ИНД 2,5 mg, ХХТ 25 mg и ХХТ 12,5 mg при пациенти с РХКУ и нефролитиаза

Fig. 2. Overnight urine excretion of calcium after 6 months of treatment with IND 2,5 mg, HHT 25 mg or HHT 12,5 mg in patients with RHCU and renal calculus

Таблица 1. Биохимични показатели в хода на лечение с ХХТ 12,5 mg/24 h при пациенти с РХКУ и рецидивираща нефролитиоза
Table 1. Laboratory endpoints during the course of treatment with HHT 12,5 mg/ 24 h in patients with RHCU and recurring calculosis

Показатели Endpoints	n	Преди At baseline		След 6 месеца After 6 months		P	t
		x	SD	x	SD		
Кръвна захар на гладно/ Fasting blood glucose (mmol/l)	12	4,52	0,68	4,61	0,72	N.S.	0,32
Кръвна захар 2 h след хранване/ 2 h postprandial blood glucose (mmol/l)	12	6,84	0,44	7,23	0,51	N.S.	2,009
Пикочна киселина/ Uric acid (μmol/l)	11	284,2	28,6	315,8	34,5	< 0,05	2,34
Серумен калий/ Serum potassium (mmol/l)	12	4,48	0,28	4,12	0,26	< 0,01	3,26
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)	10	4,98	0,68	5,32	0,59	N.S.	1,2
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	10	2,06	0,22	2,21	0,16	N.S.	1,74

Таблица 2. Биохимични показатели в хода на лечение с ХХТ 25 mg/24 h при пациенти с РХКУ и рецидивираща нефролитиоза
Table 2. Laboratory endpoints during the course of treatment with HHT 25 mg/ 24 h in patients with RHCU and recurring calculosis

Показатели Endpoints	n	Преди At baseline		След 6 месеца After 6 months		P	t
		x	SD	x	SD		
Кръвна захар на гладно/ Fasting blood glucose (mmol/l)	28	4,48	0,82	5,08	0,74	< 0,01	2,87
Кръвна захар 2 h след хранване/ 2 h postprandial blood glucose (mmol/l)	28	6,7	0,59	7,9	0,62	< 0,001	7,4
Пикочна киселина Uric acid (μmol/l)	22	271,6	24,8	385,7	31,3	< 0,001	16,56
Серумен калий/ Serum potassium (mmol/l)	28	4,53	0,24	3,91	0,22	< 0,001	10,0
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)	24	5,02	0,77	6,24	0,64	< 0,001	5,95
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	24	1,82	0,23	2,37	0,18	< 0,001	9,22
Алкална фосфатаза/ Alkaline phosphatase (IU/l)	22	265,8	28,6	184,2	26,9	< 0,001	9,71

жението на 25 mg/24 h ХХТ при 28 пациенти също се наблюдава сравнително добър нормокалциуричен ефект ($0,076 \pm 0,019$ mmol/kg/24 h), докато в групата от 12 пациенти, лекувани с ниска доза от 12,5 mg/24 h ефектът е незадоволителен (калциурията при тях е $0,094 \pm 0,011$ mmol/kg/24 h), като 50% от пациентите са с горногра-

нични стойности.

Поради описаните в литературата изразени странични прояви при продължително лечение с високи дози (50 mg/24 h) ХХТ ние не си позволихме назначаването им за 6-месечен период. Очакваните отклонения в гликемията, калиемията, урикемията, холестеролемиата и триг-

Таблица 3. Биохимични показатели в хода на лечение с ИНД 2,5 mg/24 h при пациенти с РХКУ и рецидивираща нефролитиоза
Table 3. Laboratory endpoints during the course of treatment with IND 2,5 mg/ 24 h in patients with RHCU and recurring calculosis

Показатели Endpoints	n	Преди At baseline		След 6 месеца After 6 months		P	t
		x	SD	x	SD		
Кръвна захар на гладно/ Fasting blood glucose (mmol/l)	14	4,54	0,58	4,58	0,71	N.S.	0,08
Кръвна захар 2 h след нахранване/ 2 h postprandial blood glucose (mmol/l)	14	6,72	0,48	6,78	0,65	N.S.	0,3
Пикочна киселина/ Uric acid μ mol/l	14	295,4	27,3	308,2	26,8	N.S.	1,25
Серумен калий/ Serum potassium (mmol/l)	14	4,52	0,34	4,18	0,41	N.S.	0,99
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)	14	5,12	0,69	4,96	0,57	N.S.	0,7
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	14	1,98	0,35	2,01	0,18	N.S.	0,4
Алкална фосфатаза/ Alkaline phosphatase (IU/l)	14	273,5	22,4	189,6	20,8	<0,001	10,2

Таблица 4. Ефект от 6-месечното лечение на 20 пациенти с остеопороза, РХКУ и нефролитиоза с ХХТ 25 mg и на 11 с ИНД 2,5 mg
Table 4. The effect of 6 month treatment with ННТ 25 mg/24 h (n = 20 patients) or with IND 2,5 mg/24 h (n = 11 patients) on patients with osteoporosis, RHCU and renal calculosis

Показател Endpoint		Изходна стойност At baseline x \pm SD	Стойност след 6-месечно лечение After 6 month treatment x \pm SD	P	t
BMD					
L ₂ -L ₄ (g/cm ²)	ХХТ/ННТ	0,794 \pm 0,058	0,839 \pm 0,063	<0,05	2,35
	ИНД/IND	0,751 \pm 0,044	0,796 \pm 0,051	<0,05	2,22
Z-score ^a	ХХТ/ННТ	-2,09 \pm 0,62	-1,61 \pm 0,68	<0,05	2,33
	ИНД/IND	-2,39 \pm 0,45	-1,93 \pm 0,52	<0,05	2,22
T-score ^b	ХХТ/ННТ	-3,38 \pm 0,64	-2,84 \pm 0,71	<0,02	2,53
	ИНД/IND	-3,76 \pm 0,52	-3,27 \pm 0,55	<0,05	2,15

^a Стойност на стандартното отклонение спрямо средните норми при контроли, подбрани по пол, възраст, тегло и етнос/
 Standart deviation values versus mean values of healthy controls matched for sex, age, body weight and ethnic origin

^b Стойност на стандартното отклонение спрямо средната стойност за млади/Standart deviation values versus the mean value for young adults

лицидемията бяха мониторирани при трите групи пациенти на лечение с 12,5 mg ХХТ, 25 mg ХХТ и 2,5 mg ИНД, като резултатите са представени на таблици 1, 2 и 3. Проследяване на серумния калций (общ и йонизиран) не показва отклонения от референтните граници при нито един от проучваните пациенти.

Резултатите от 6-месечното третиране на 20 пациенти с 25 mg ХХТ и на 11 с 2,5 mg ИНД по отношение ефекта им при остеопороза са представени на таблица 4. Двете групи са сходни по изходни характеристики. За 6-месечния период BMD достоверно се подобрява (p < 0,05) при всички наблюдавани пациенти в почти ед-

наква степен. Между групата, лекувана с ХХТ 25 mg, и тази с ИНД 2,5 mg не се установява статистически достоверна разлика, т. е. ефектът и на двата медикамента в тези дози и за този период е равностоен.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от първия етап на проучването ни дават основание да приемем, че редуциращият ефект на 2,5 mg/24 h ИНД по отношение на калциевата уринна екскреция е еднакъв с ефекта от 50 mg/24 h ХХТ и по-изразен от този при умерени и ниски дози ХХТ (25 mg и 12,5 mg). Хипокалциуричният ефект на ИНД се задържа устойчиво и при продължително приемане на медикамента, като пациентите са с нормална калциурия през целия 6-месечен период на наблюдение. Нашите резултати съвпадат с тези на други автори (24), макар че данните са оскъдни. Приложението на умерени и ниски дози ХХТ също води до понижаване на калциурията, но при част от тези пациенти не се постига устойчива, сигурна нормокалциурия. Това се установява както при краткотрайния, така и при продължителния прием, особено на ниските дози ХХТ. Проучването за 6-месечен период показва, че 2,5 mg/24 h ИНД има статистически достоверно ($p < 0,001$) по-изразен хипокалциуричен ефект спрямо лечението с 25 mg ХХТ и още по-голяма разлика спрямо доза от 12,5 mg ХХТ.

Интимният механизъм на хипокалциуричния тиазиден ефект, въпреки предложените хипотези, не е напълно разгадан, още повече че са възможни и промени в рецепторната чувствителност, влияещи върху взаимодействието на хормоните, отговарящи за калциево-фосфорната обмяна, и в тези случаи получените резултати не винаги отговарят на теоретичните допускания (9). Допуска се централен метаболитен ефект на витамин D системата и за първичен дефект се приема патологично повишената синтеза на калцитриол, довеждаща до супресия на паратхормона, последвана от ХКУ. Хипокалциуричният ефект на тиазидите се обяснява с редуциране на калцитриола и активиране действието на паратхормона (9). Механизмът на хипокалциуричното действие на ИНД засега е неизвестен и е обект на бъдещи проучвания.

Проследяването на някои биохимични

показатели при групата, лекувана с ниски дози ХХТ (12,5 mg/24 h), не показва значителни отклонения от нормата. След 6-месечно лечение достоверно се снижава серумният калий и се покачва урикемията, а статистически недостоверно се завишават нивата на кръвната захар, холестерола и триглицеридите, но средните им стойности не излизат извън референтните граници (таблица 1). Не се е налагал допълнителен прием на калиеви препарати. Тази относителна метаболитна безвредност, както и ниската цена на тиазидите, са основание и понастоящем да имат широко приложение в ниски дози за лечение на хипертонията, най-вече като един от основните компоненти на комбинираната хипотензивна терапия. Независимо от това прилагането им при подагра, захарен диабет и хиперлипидемия се смята за противопоказано. В тези ниски, сравнително метаболитно неутрални дози обаче ХХТ има незадоволителен и несигурен хипокалциуричен ефект (фиг. 1 и 2). Наблюдаваният понадежден хипокалциуричен ефект при умерените дози от 25 mg/24 h ХХТ (фиг. 1 и 2) се съпровожда от значителни странични прояви след 6-месечен прием. Достоверно се повишава гликемията и се снижава калиемията. Средните стойности на холестерола и триглицеридите са леко над референтните граници, урикемията е горногранична (таблица 2). При 8 пациенти се установиха стойности на пикочната киселина над 410 $\mu\text{mol/l}$, а при 2 – клинична изява на подагрозен артрит, което наложи спиране приема на ХХТ.

При групата, лекувана с 2,5 mg ИНД, не се установиха патологични отклонения в стойностите на мониторираните биохимични показатели (таблица 3), т. е. и след продължителен прием ИНД се оказва метаболитно неутрален. Подобни резултати са наблюдавани от повечето автори при множество проучвания (1, 5, 6, 14, 20, 21, 24, 31, 37, 38, 44). Въпреки по-ниската цена на тиазидите съобщаваните странични прояви при едно продължително поддържащо лечение налагат замяната им с ИНД.

От друга страна, добре известен е хипоцитратуричният ефект на тиазидите и може да се очаква незадоволителен клиничен отговор по отношение литогенезата въпреки положителния ефект върху ХКУ, което е налагало успоредното приемане на цитрати (24, 28, 29). При лечение с ИНД в доза 2,5 mg/24 h не се установява хи-

поцитратуричен ефект (24). Това още повече ни дава основание да предпочетем ИНД пред ХХТ за профилактика и лечение на пациентите с рецидивираща нефролитиаза на базата на ХКУ.

Освен като литогенен фактор РХКУ има за последица и остеопороза, обусловена от отрицателния калциев баланс (3, 11, 16, 17, 18, 19, 31, 36, 42, 43). От друга страна, при остеопороза с друга етиология се установява ХКУ, така че причинно-следствената връзка между калциурия, нефролитиаза и остеопороза е несъмнена и двупосочна (3, 11, 16). Това има пряко отношение към лечебното ни поведение. На практика установяването на ХКУ и нефролитиаза се приема като основание за назначаване на хипокалциева диета, а от друга страна, една диагностицирана остеопороза най-често се третира с калций и витамин D. И в двата случая може да има нежелани последици: в първия – индуциране на остеопороза или утежняване на съществуваща такава, а във втория – неповлияване на остеопорозата и предизвикване на бъбречно-каменна болест – стимулиране на литогенезата (32, 35). Ето защо преди назначаване лечение за остеопороза е необходимо определяне на калциевата уринна екскреция и при установяване на ХКУ – уточняване на типа ѝ. Ако се касае за РХКУ, калциевите препарати са не само ненужни, но и вредни. Рационалното лечение за тези пациенти е диуретик с хипокалциуричен ефект (23, 41). Резултатите от нашето проучване

показват, че ИНД 2,5 mg/24 h има ефект върху BMD, съизмерим с ХХТ 25 mg/24 h. Литературни данни за прилагане на ИНД при остеопороза няма. Страничните прояви на ХХТ 25 mg/24 h ни дават основание да предложим заменянето му с ИНД за лечение и на остеопороза. Изхождайки от по-надеждния хипокалциуричен ефект на ИНД, има основание да се очакват и по-добри резултати със ИНД, но това би се доказало при по-обширни и продължителни проучвания. Логично е ИНД да има място като компонент в лечебните схеми и при други типове остеопороза (постменопаузална и др.), особено при пациенти с повишено артериално налягане, като това вероятно ще редуцира дозата на калциевите препарати.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Засега може с убеденост да се препоръча заменянето на ХХТ с ИНД при лечението на РХКУ и профилактиката на последиците ѝ – рецидивиращата, двустранна калциева нефролитиаза и остеопороза. Индапамидът е по-добрата, по-безвредна и по-полезна алтернатива на тиазидите. Установената при множество проучвания, включително и от нас, метаболитна безвредност на индапамида обаче не освобождава от задължението да се проследяват калиемията, урикемията и гликемията при дълготрайно приложение на медикамента.

КИТОПИС/REFERENCES

1. Ames, R. P. A comparison of blood lipid and blood pressure response during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol*, 1996, Feb, 77 (6), 12b-16b.
2. Aubert, I., F. Djian, J. Rouffy. Beneficial effects of indapamide on lipoproteins and apoproteins in ambulatory hypertensive patients. *Am J Cardiol*, 1990, 2, 65 (17), 77H-80H.
3. Audran, M., P. Bataille, S. L. Sebert et al. La densité osseuse dans l'hypercalciurie idiopathiques l'homme. Etude par absorbtion métrique biphotonique, tomographie et histomorphométrie. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 58, 1991, 11, 747-750.
4. Bataillard, A., P. Schiavi, J. Sassard. Pharmacological properties of indapamide. Rational for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37, Suppl 1, 7-12.
5. Borghi, L., G. Elia, M. R. Trapassi, E. Melloni, F. Amato, F. Barbaresi, A. Novarini. Acute effect of indapamide on urine calcium excretion in nephrolithiasis and human essential hypertension. *Pharmacology*, 1988, 36 (5), 348-355.
6. Borghi, L., T. Meschi, A. Guerra, A. Novarini. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic indapamide in preventing calcium stone recurrences. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 22 Suppl 6, S78-86.
7. Chan, T. Y. Indapamide – induced severe hyponatremia and hypokalemia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 22 Suppl 6, S57-63.
8. Conner, C. S. Indapamide: a unique diuretic? *Drug Intell Clin Pharm*, 1983, 17 (12), 898-899.
9. D'Angelo, A., L. Calo, S. Cantaro, S. Giannini. Calcitropic hormones and nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab*, 1997, 23(3-6), 269-272.
10. Danielsen, H., E. B. Pedersen, E. S. Spencer. Effect of indapamide on the rennin-aldosterone urinary excretion of potassium and calcium in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*, 1984, 18 (2), 229-231.
11. Daragon, A., M. Dhib, J. P. Morin et al. Hypercalciurie idiopathique et densité osseuse. *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1992, 59 (1), 229-231.
12. Delbarre, B., G. Delbarre, A. Feger. Role of prostaglandins in the mechanism of action of indapamide. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1990, 83(8), 1209-1212.
13. De Ortiz, H., De Quattro, E. Stephanian, V. De Quattro. Long term effectiveness of indapamide in hypertension; neural, renin and metabolic responses. *Clin Exp Hypertens*, 1983, 5 (5), 665-672.
14. Elis, G. F., L. Borghi, F. Barbaresi, E. Melloni, F. Amato, M. Trapassi, R. Quarantelli. Changes in the urine composition induced by indapamide in subjects with recurrent calcic calculosis: a positive alternative to thiazide diuretics. *Ann Ital Med Int*, 1987, 2 (2), 94-99.
15. Fanestil, D., D. Vaughn, L. Ma, R. Hyde, Printz. Thiazide diuretics normalize urinary calcium in spontaneously hypertensive male rats. *Kidney Int*, 1997, Apr, 51(4), 1018-1021.
16. Heinberg, I., L. Martini, V. Szejnfeld. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol*, 1994, 42 (3), 175-182.
17. Kelepouris, N., K. Harper, F. Gannon et al. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med*, 1995, 123(6), 452-460.
18. Kocian, J. Hypercalciuria. *Vnitř Lek*, 1992, 38(7), 672-677.
19. Legrand, E., F. Le Levier, D. Chappard et al. Osteoporoses masculines. *Rev Prat*, 1994, 44(12), 1563-1568.
20. Lemieux, G. Treatment of idiopathic hypercalciuria with indapamide. *CMAJ*, 1989, 15, 135(2), 119-121.
21. Leonetti, G., A. Papelli, A. Salvetti, L. Scapellato. Long term effects of indapamide: final results of a two-year Italian Multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1990, 65, 67-71.
22. Leppla, D., R. Browne, C. Pack. Effect of amiloride with or without hydrochlorothiazide on urinary calcium and saturation of calcium salts. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57, 920-924.
23. Marcelli, C. Les osteoporoses secondaires. *Rev Prat*, 1995, 45(9), 1125-1132.
24. Martins, M., A. Meyers, N. Whalley, L. Marqolius, M. Buys. Indapamide (Natrix): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic Hypercalciuria. *Br J Urol*, 1996, 78(2), 176-180.
25. McKenny, J., R. Goodman, Wright, N. J. Rifal, D. Aucock, M. King. The effect of low dose hydrochlorothiazide < blood pressure, serum potassium and lipoproteins. *Pharmacotherapy*, 1986, 6, 179-184.
26. Meggali, M., G. Bertola, G. Torchio, M. Bocchia. 2 clinical cases of hypopotassemia during treatment with indapamide. *Recenti Prog Med*, 1989, 80(2), 72-75.
27. Mroczek, W. J. Indapamide: clinical pharmacology, therapeutic efficacy in Hypertension, and adverse effects. *Pharmacotherapy*, 1983, 3, 61-67.
28. Nicar, M., R. Peterson, C. Pak. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. *J Urol*, 1984, 131, 430-433.
29. Pak, C. Y., R. Peterson, K. Sakhaee, C. Fuller, G. Preminger, J. Reisch. Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide – unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am J Med*, 1985, 79(3), 284-288.
30. Peris, P., N. Guanabes, A. Monegal et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol*, 1995, 34(10), 936-941.
31. Plante, G., D. Dessurault. Hypertension in elderly patients. A comparative study between indapamide and hydrochlorothiazide. *Am J Med*, 1988, Jan 29, 84(1B), 98-103.
32. Pumarino, H. Osteoporosis in a man with idiopathic hypercalciuria, renal variety, treated with a hypocalcic diet. *Rev Med Chil*, 1990, 118(4), 437-440.
33. Quereda, C., L. Orte, J. Sabater, Navarro, J. Villafuella, J. Ortumo. Urinary calcium excretion in treated and untreated essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*, 1996 Jul, 7(7), 1058-1065.
34. Rendu, F., C. Bachelot, D. Molle, J. Caen, D. Guez. Indapamide inhibits human platelet aggregation in vitro: comparison with hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 22 Suppl 6, S57-63.

35. Reusz, G. Idiopathic Hypercalciuria in childhood. *Orv Hetil*, 1998, Dec 6, 139(49), 2957-2962.
36. Ringe, J., A. Dorst. Osteoporos Bei mannem. Pathogenese und Kliniche. Einteilung bei Fallen. *Dutsch Med Wochenschr*, 1994, 119(27), 943-947.
37. Roux, P., H. Courtois. Blood sugar regulation during treatment with indapamide in hypertensive diabetics. *Postgrad Med J*, 1981, 57 Suppl 1, 70-72.
38. Soltero, I., I. Fuenmayor, A. Colmenares. Long-term use of indapamide in arterial Hypertension. A retrospective study. *Current Therapeutic Res*, 1989, 46, 153-162.
39. Suarez-Fernandez, C. Thiazid diuretics and calcium metabolism: role in renal litiazis and osteoporosis. *An Med Interna*, 1996, Aug, 3(8), 401-406.
40. Uehara, Y., Y. Kawabata, H. Shirahase, K. Wada, Y. Hashizume, S. Morishita, A. Numade, J. Iwai. Oxygen radical scavengers and renal protection by indapamide diuretic in salt-induced hypertension of Dahl strain rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 22 Suppl 6, S42-46.
41. Wong, C., K. Pun, S. Tam et al. Idiopathic hypercalciuria causing osteoporosis and Hypocalciemia. *Nephron*, 1992, 61(2), 224-226.
42. Yendt, E., M. Cohammin. Prevantion of calcium stones with thiazides. *Kidney Int*, 1978, 13, 348-355.
43. Zerwekh, J., K. Sakae, N. Breslau et al. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Ostopor Int*, 1992, 2, 128-134.
44. Zhou, Z., H. Luo, W. Tang. Clinical trial of indapamide in the management of central diabetes insipidus. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chin*, 1994, 33(10), 661-662.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р С. Симеонов
Клиника по ендокринология – ВМИ
ул. „Васил Априлов“ № 15 А,
Пловдив 4000

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ass. Prof. S. Simeonov, MD
Clinic of Endocrinology –
Medical University
15 A, Vassil Aprilov Str,
4000 Plovdiv, Bulgaria

Blood Lactate Response to Maximal Exercise in Women: Influence of Sex Steroid Hormones Levels

Z. Obminiski, R. Stupnicki*, J. Dobridge**, A. C. Hackney**

Institute of Sport, Warsaw – Poland

**Biometry Department, University-Academy of Physical Education, Warsaw – Poland*

***Endocrine Section – Applied Physiology Laboratory, University of North Carolina – USA*

Running Heading: Steroid Hormones and Exercise Metabolism

Промени в кръвните нива на лактата след максимално физическо натоварване при жени: влияние на половите стероиди

З. Обминиски, Р. Ступници*, Я. Добридж**, А. С. Хекни**

Спортен институт, Варшава – Полша

**Отдел по биометрия при Академията за физическо обучение, Варшава – Полша*

***Секция по ендокринология при Университета на Северна Каролина – САЩ*

РЕЗЮМЕ

Целта на проучването е да се установят евентуални разлики в отговора на кръвния лактат след физическо натоварване при жени с високо ниво на циркулиращите естрогени и прогестини в сравнение с този при жени с ниски хормонални нива. Изследвани са 20 здрави жени – атлетки, провели максимално натоварване (VELOEROMETRIA), водещо до промяна на кръвното ниво на лактата. Изследваната група е разделена на две подгрупи – с високи и ниски серумни концентрации на половите стероиди, ка-

Abstract

It is the purpose of the study to find out whether or not differences exist in blood lactate response of women with a high female sex steroid hormone status (circulating estrogens and progestins) versus low female sex steroid hormone status. Twenty healthy female athletes performed maximal cycle ergometry exercise testing to provoke a change in blood lactate concentration. The athletes were divided into a HIGH and LOW hormonal concentration grouping and lactate responses compared to ANCOVA analysis. Results re-

то лактатният отговор при всяка от тях е анализиран по метода ANCOVA. Получените резултати показват, че лактатният отговор след натоварване при подгрупата с високи стероиди ($11,34 \pm 0,48$ mM/l; mean \pm SD) е сигнификантно по-нисък от този при подгрупата с ниски нива на стероидите ($12,81 \pm 0,34$ mM/l, $p = 0,036$). Установява се висока корелационна зависимост между хормоналния статус и лактатните нива след физическо натоварване (Spearman $\rho = -0,464$; $p = 0,039$). Получените данни дават основание да се приеме, че в случаите с високи нива на естрогените и прогестините концентрациите на серумния лактат са значимо пониски. В практически аспект е важно, че мониторирането на лактата в кръвта представлява надежден метод за определяне на интензитета на натоварване при жени – атлетки, които имат запазен менструален цикъл. От ендокринологична гледна точка настоящите данни демонстрират известния факт, че женските полови хормони имат допълнителни ефекти освен тези върху репродуктивните функции на здрави жени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: естроген, прогестерон, човешко постижение

INTRODUCTION

Lactate is a product of the anaerobic glycolytic energy production pathway and the accumulation of blood lactate is proportional to the anaerobiosis of the skeletal muscle tissue. In several sporting activities, blood lactate is used to monitor the effort and intensity of exercise. For example, in swimming the blood lactate response to a set of 200-m swim bouts is commonly used to prescribe the exercise intensity (i.e., swim speed) for subsequent training cycles. When using any physiological measure in this fashion, it is important that the parameters' response to exercise be reliable and not highly variable. The usage of blood lactate, as an indice of exercise intensity-training, has been advocated by some scientists because of its reliability as a measurement (11).

This notwithstanding, lactate production

vealed that the post exercise lactate response in the HIGH group ($11,34 \pm 0,48$ mM/l; Mean \pm SD) was significantly less than in the LOW group ($12,81 \pm 0,34$ mM/l, $p = 0,036$). Correlation analysis indicated the hormonal state (HIGH vs. LOW) and the overall lactate concentrations of the subjects in response to exercise were well correlated (Spearman $\rho = -0,464$; $p = 0,039$). This suggests that as subject's hormonal concentrations were elevated their lactate concentrations were lower. From practical viewpoint, the present findings imply that blood lactate monitoring may be a reliable technique to assess exercise intensity in eumenorrheic female athletes. For endocrinologists, the findings further demonstrate that sex steroid hormones have influences beyond that of just regulating reproduction in healthy women.

KEY WORDS: Estrogen, progesterone, human performance.

and accumulation inside of the muscle and blood are affected by some physiologic factors, which impact upon the reliability of the measurement. In female athletes, lactate response is thought to be influenced by female sex steroid hormone levels (i.e., estrogens and progestins concentration). Jurkowski et al. (7) and McCracken et al. (9) have shown that the blood lactate response to an exercise workload is lower when sex steroid levels are high (e.g. in the luteal of the menstrual cycle) than when they are low (follicular phase of the menstrual cycle). The mechanism bringing about these response differences are thought to be due primarily to estrogens (principally, estradiol- β -17).

Specifically, estrogens are thought to act as a promoter of lipolytic actions, which in turn suppress glucose metabolism and thus lactate production. A series of animal and human based studies strongly support this hypothesis (1, 8, 9, 12).

To date the number of studies examining the lactate response to exercise in women when they are experiencing fluctuations in their sex steroid levels has been limited; and, not all findings are in agreement with those noted previously. Since lactate, is an important blood marker used in sports, and with the number of female athletes becoming greater each year; it was felt that additional work examining the lactate response of women when their sex hormones varied was warranted. The specific purpose of this study was to see if differences exist in the blood lactate response of women during a high female sex steroid hormone status (circulating estrogens, progestins) versus low female sex steroid hormone status.

METHODS

Subjects. Twenty young, health female athletes volunteered to participate in this study. All were competitive athletes who were involved with daily exercise training. All subjects gave consent for participation in agreement with the Helsinki Accords. Their physical characteristics (range) were: age 20–27, height 162–178 cm, and weight 52,7–75,3 kg.

Exercise Testing. Each subject reported to the laboratory for a standardized cycle ergometer maximal exercise test. This was conducted on an electrical braked ergometer and involved a graded incremental protocol that has been described in detail elsewhere (10). The subjects reported at a standardized time (\approx 12:00 h) and were asked to eat a normal, well-balanced diet for the 24 hr leading up to the exercise test. They were also asked to not exercise intensively for the 24-hr period prior to the test.

After reporting to the laboratory and resting quietly for several minutes a resting blood sample was taken, then the exercise test began, and 3-min after terminating the test another blood sample was taken (blood analysis described below).

Attempts were made to get each of the athletes to report to the laboratory at the approximate mid-point of each phase of their menstrual cycle, in that way, subjects would perform testing in the follicular (low sex steroids – estrogens, progestins) phase of their cycle and the luteal (high sex steroids – estrogens, progestins) phase of their cycle.

Blood Analysis. Blood samples were all treated

appropriately to allow viable biochemical analysis later. Specimens were analyzed for plasma protein, lactate, estradiol- β -17, and progesterone concentrations using standardize colormetric and radioimmunoassay procedures, respectively.

Statistical Analysis. The data analysis involved a 2 x 2 analyses (ANOVA) of variance and covariance (ANCOVA). Main factors within the design were sex steroid hormonal level (low and high) and time (before and after exercise). Post hoc testing involved the Tukey HSD procedure. Significance was set at an alpha level equal to 0,05.

RESULTS

Hormones. Resting blood specimens of the subjects confirmed that subjects were in differing points in their menstrual cycle and exhibited fluctuating estrogen – progesterone concentrations. Specifically, 13 athletes displayed follicular phase hormonal profiles (estradiol – $331,38 \pm 72,59$ pg/ml; progesterone – $2,49 \pm 0,24$ ng/ml; mean \pm SD; denoted LOW hormonal concentration group) and 7 displayed luteal phase profiles (estradiol – $465,42 \pm 77,36$ pg/ml; progesterone – $34,01 \pm 8,17$ ng/ml; HIGH hormonal concentration group). Physical characteristics and training backgrounds were not different between the groups.

Exercise Response. The maximal cycle ergometer test resulted in $1,55 \pm 0,06$ kJ/kg work output ($n = 20$) for subjects. When these results were analyzed based upon the subjects being in a high versus low sex steroid hormone concentrations, no significant group differences were observed (LOW – $1,49 \pm 0,25$ kJ/kg, HIGH – $1,64 \pm 0,21$ kJ/kg; mean \pm SD).

Lactate concentrations increased significantly ($p < 0,01$) in response to the exercise test (Rest – $1,74 \pm 0,40$ mM/l vs. $12,31 \pm 1,29$ mM/l; mean \pm SD, $n = 20$). The resting lactate as well as exercise work performed varied between the LOW and HIGH groups (although, not significantly). Nonetheless, these variables were used as covariates in the ANCOVA analysis in examining the lactate responses between the groups. This analysis revealed that the post exercise lactate response in the HIGH group ($11,34 \pm 0,48$ mM/l) was significantly less than in the LOW group ($12,81 \pm 0,34$ mM/l, $p = 0,036$).

Correlation analysis was performed between the hormonal state (HIGH vs. LOW) and the overall lactate concentrations of the subjects in response to exercise. The Spearman coefficient was significant for this relationship ($\rho = -0,464$; $p = 0,039$) indicating that as subject's hormonal concentrations were elevated their lactate concentrations were lower.

Plasma protein (PP) was analyzed to evaluate plasma volume shifts and its influence upon lactate responses. A significant increase ($p < 0,05$) in PP occurred suggesting a plasma volume reduction occurred during the exercise. However, no between group differences ($p > 0,90$) were observed (LOW $7,34 \pm 0,09$ to $7,61 \pm 0,09$ g/dl and HIGH $7,34 \pm 0,12$ to $7,61 \pm 0,11$ g/dl; [Mean \pm SD] for rest and post-exercise, respectively). The lack of PP differences between the subject groupings suggest the degree of hemoconcentration in response to exercise was similar regardless of the hormonal status.

DISCUSSION

These findings support the notion that the changes in blood lactate response to exercise are affected by the circulating sex steroid concentrations of women. Thus, if women are eumenorrheic and exhibit normal hormonal variations in sex steroids across their menstrual cycle, then a standard exercise bout could produce varying lactate. Jukowski et al. (7) and McCracken et al. (9) each found similar responses for peak lactate following exhaustive exercise in women whom exhibited high and low sex steroids levels. Furthermore, Berend et al. (2) found submaximal lactate responses to exercise varied according to circulating steroid hormone in a like manner to the present findings.

In contrast, the present findings are in direct opposition to those of DeSouza et al. (4) and Dombovy et al. (5) who reported no sex steroid effects on the lactate responses to exercise. The reason for the differences between the studies is uncertain, although it is most likely due to the experimental protocols employed. That is, for example, in the case where no effects were observed it is

possible that the researchers did not rigorously control their subjects concerning: (a) activities prior to experimental sessions (e.g., diet, physical activity) and (b) the determination of sex steroid hormonal status was not directly assessed but only approximated (i.e., subjects being asked which phase of their menstrual cycle they were in).

The exact physiologic mechanism producing the lactate differences observed can not be discerned exactly from the present data. Carbohydrate substrate in-availability does not seem a likely reason as the subjects were asked to report to the laboratory in a well-fed state and to have exercised intentionally the day before. Furthermore, existing research has shown that resting muscle glycogen is higher when sex steroid hormones are elevated in women (6). A more probable explanation is a preferential metabolism of lipid as an energy substrate initially during the exercise, which in turn results in a reduction in the carbohydrate metabolized. Estrogens are associated with enhanced lipolysis in both animals and humans during exercise (1, 3, 6, 8, 12). This effect of estrogen is thought to be direct and indirect in nature. Directly estrogens are known to enhance activation of hormone-sensitive lipoprotein lipase, the adipose enzyme responsible for accelerating lipid mobilization into the blood (1, 3). Indirectly, elevated estrogens are associated with increased circulating cortisol and growth hormone levels – these hormones in-turn further enhance lipid mobilization and the use of lipolysis as a source of energy substrate (3, 11). Thus, we speculate that our reduced lactate responses are a consequence of an estrogen mediated enhanced lipid metabolism during the condition of elevated female sex steroid hormones. This speculation is supported, although weakly, by the correlation analysis findings of a significant negative relationship between sex steroid hormone status and lactate responses.

From a practical perspective, the present findings suggest that blood lactate monitoring may be a questionable technique to assess exercise intensity in eumenorrheic women athletes. For endocrinologists, the findings further demonstrate that sex steroid hormones have influences beyond that of just regulating reproduction in the female.

Acknowledgements: The authors wish to thank Dr. Ewa Szczepanowska of the Poznan, Poland AWF for her assistance in the review and preparation of this manuscript.

КИГОПИС/REFERENCES

1. Ahmed-Sorour, H., C. J. Bailey. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis: glycogen formation and gluconeogenesis. *Ann Nutr Metab*, 25, 1981, 208-212.
2. Berend, J. Z., M. Brammeier, N. Jones, S. Holliman, A. C. Hackney. Effect of the menstrual cycle phase and diet on blood lactate response to exercise. *Biol Sport*, 11, 1994, 241-248.
3. Bunt, J. Metabolic actions of estradiol: significance for acute and chronic exercise. *Med Sci Sport Exerc.*, 22, 1990, 286-290.
4. DeSouza, M. J., M. S. Maguire, K. R. Rubin, C. M. Maresh. Effects of menstrual phase and amenorrhea on exercise performance in runners. *Med Sci Sport Exerc*, 22, 1990, 575-580.
5. Dombovy, M. L, H. W. Bonekat, T. J. Williams, B. A. Staats. Exercise performance and ventilatory responses to menstrual cycle. *Med Sci Sport Exerc*, 19, 1987, 111-117.
6. Hackney, A. C. Influence of oestrogen on muscle glycogen utilization during exercise. *Acta Physiol Scand*, 167, 1999, 273-274.
7. Jurkowski, J. E., N. L. Jones, C. J. Toews, J. R. Sutton. Effects of menstrual cycle on blood lactate, O₂ delivery, and performance during exercise. *J Appl Physiol*, 51, 1493-1499.
8. Kendrick, Z. V., G. S. Ellis. Effects of estradiol on tissue metabolism and lipid availability in exercised male rats. *J Appl Physiol*, 71, 1991, 1694-1699.
9. McCracken, M, B. Ainsworth, A. C. Hackney. Effects of the menstrual cycle phase on the blood lactate responses to exercise. *Eur J Appl Physiol*, 69, 1994, 174-175.
10. Obminski, Z., R. Stupnicki, J. Elias, D. Sitkowski, K. Klukowski. Changes in salivary cortisol in elite boxers following laboratory exercises and fights. *Biol Sport*, 10, 1993, 83-88.
11. Viru, A. Adaptation in Sport Training, pp 1-19. CRC Press, Boca Raton, USA, 1995.
12. Wenz, M., J. Z. Berend, N. A. Lynch, S. Cnapell, A. C. Hackney. Substrate oxidation at rest and during exercise: effects of menstrual cycle phase and diet composition. *J Physiol Pharm*, 48, 1997, 851-860.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. A. C. Hackney
Applied Physiology Laboratory
CB # 8700 - Fetzer Building
Chapel Hill, NC 27599-8700
USA
Email: thackney@med.unc.edu
Fax: 919-962-0489

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. Списание то 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 cm), 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 фамилното име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамилното 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 дружество
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
Прегледна подготовка: "БЕТАПРИНТ"
Печат: "График - К"

Editor-in-chief: Prof. B. Lozanov
Scientific secretary:
Assoc. prof. Ph. Kumanov
Style editor: Bagra Delcheva
English editor: Krikor Melixetian
Art director: Rumén Ninov
Prepress: Betaprint
Printed by: Graphic - K

Каталожен
номер 938

АБОНАМЕНТ
за списание „Ендокринология“ - 2002 г.
(том. 7, 4 книжки)

Списанието се индексира от водещите агенции за научна медицинска литература в Европа и САЩ

Цена за едногодишен абонамент - 20 лв.

Абонамент се извършва във всички станции на Български пощи.
Абонаментната кампания се открива на 1 октомври 2001 г.

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>