

**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова**  
**Кафедра патологічної фізіології**  
**доповідь на тему:**

# **ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ТА ВПЛИВУ ЛЕПТИНУ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННИМ ГІПОТИРЕОЗОМ**

**АВТОРИ:**

**НАУКОВИЙ КЕРІВНИК: РИКАЛО НАДІЯ АНАТОЛІЇВНА (Д.МЕД.НАУК, ПРОФЕСОР )**

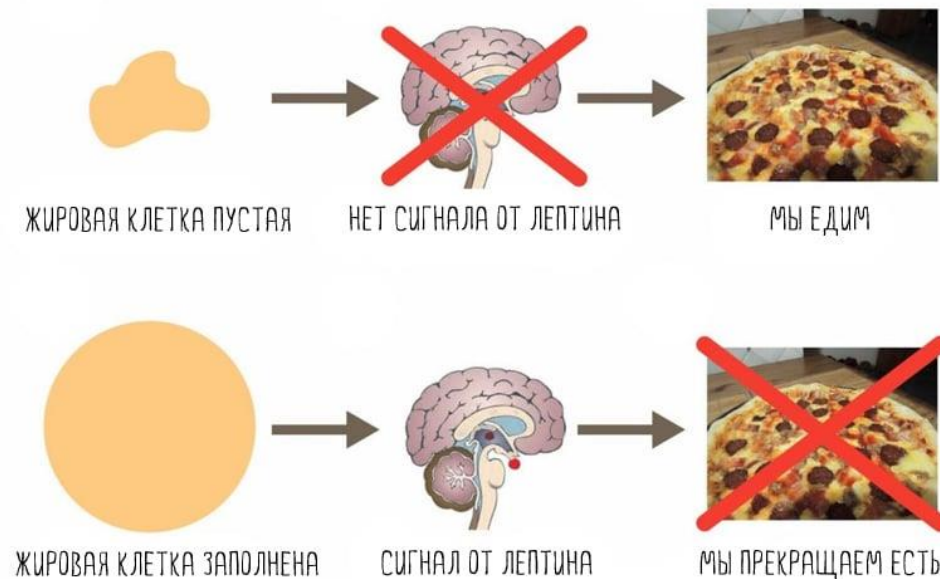
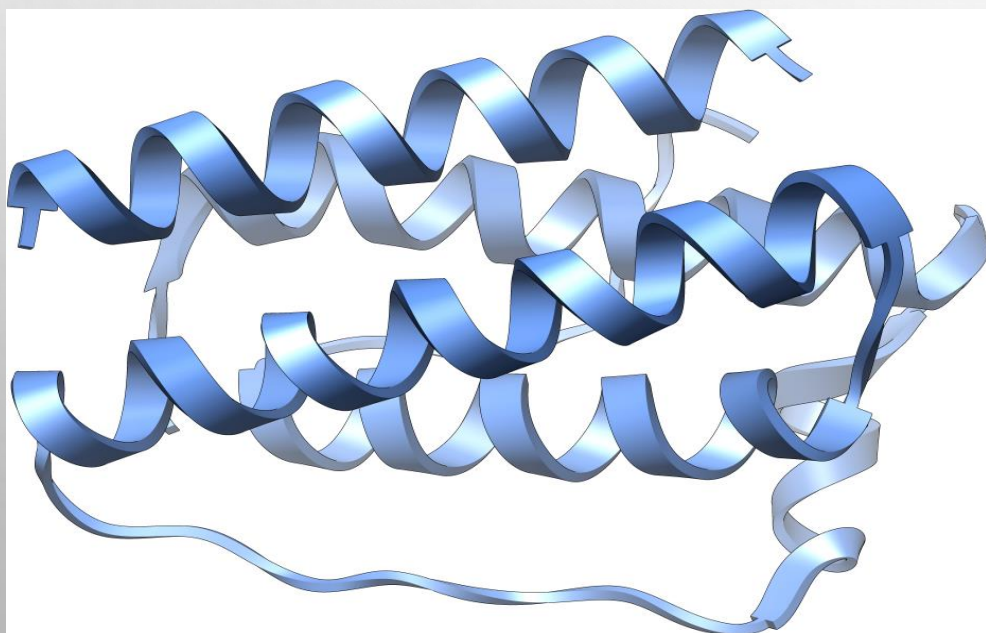
**ШЕВЧУК ТЕТЯНА ВАЛЕНТИНІВНА**

**ШЕВЧУК НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА**

**12 травня 2021 року**

# АКТУАЛЬНІСТЬ

- НА СЬОГОДНІШНІЙ ДЕНЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕПТИНУ Є НОВИМ ТА ДОСИТЬ СУЧАСНИМ МЕТОДОМ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЙ МЕТАБОЛІЧНОГО ОБМІНУ. ГОРМОН ЛЕПТИН — ЦЕ БІЛОК, ЩО СКЛАДАЄТЬСЯ ЗІ 167 АМІНОКИСЛОТНИХ ЗАЛИШКІВ ЗАГАЛЬНОЮ МОЛЕКУЛЯРНОЮ МАСОЮ 16 КДА, ЧЛЕН СІМЕЙСТВА ЦИТОКІНІВ, ЯКИЙ УТВОРЮЄТЬСЯ У ЖИРОВИХ КЛІТИНАХ І ДОНОСИТЬ ДО ЦЕНТРІВ АПЕТИТУ В ГІПОТАЛАМІЧНИХ ДІЛЯНКАХ МОЗКУ ІНФОРМАЦІЮ ПРО ЖИРОВИЙ ОБМІН І МАСУ ТІЛА (CONSIDINE R. V. ET AL., 1996).



# ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ

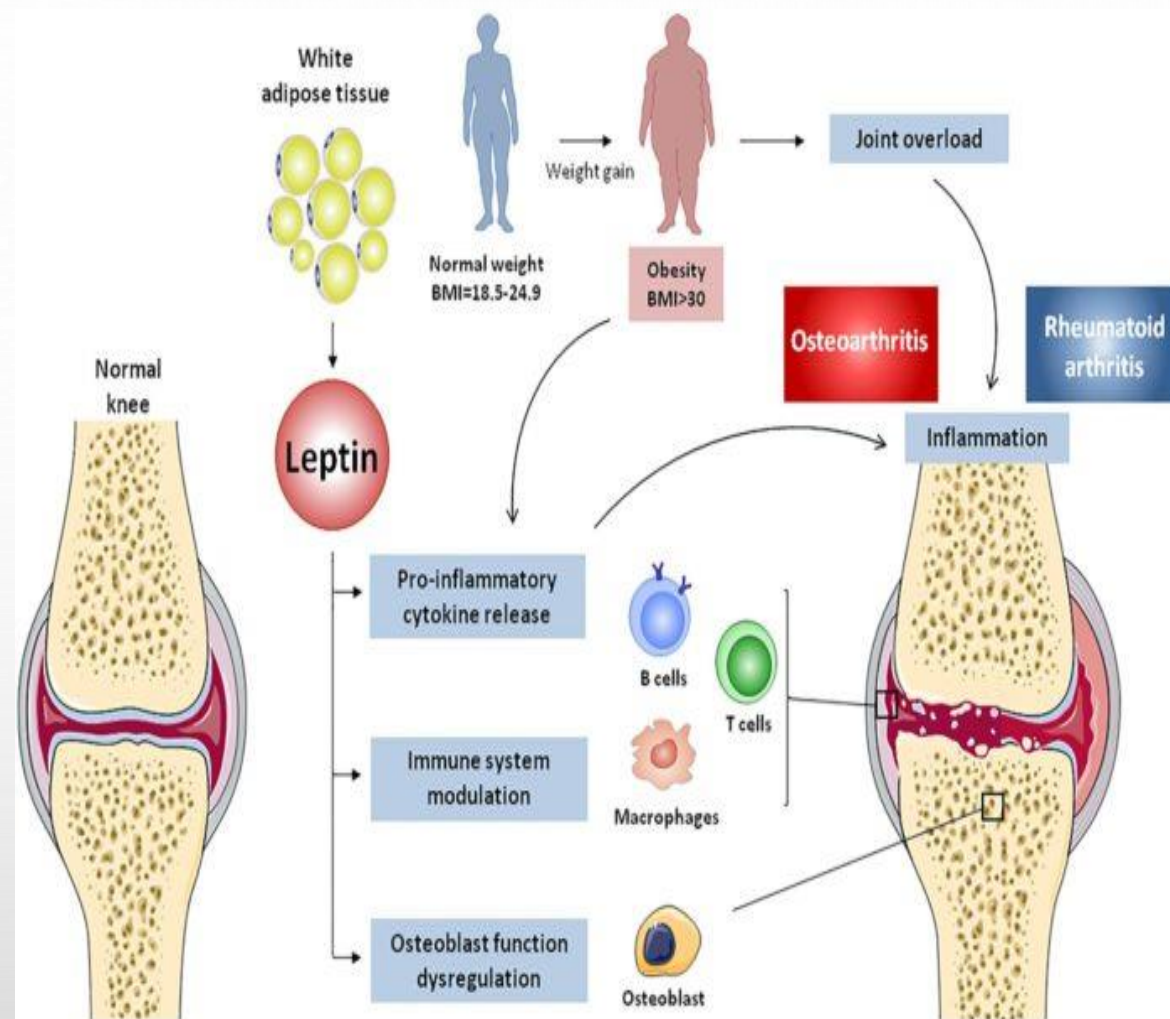
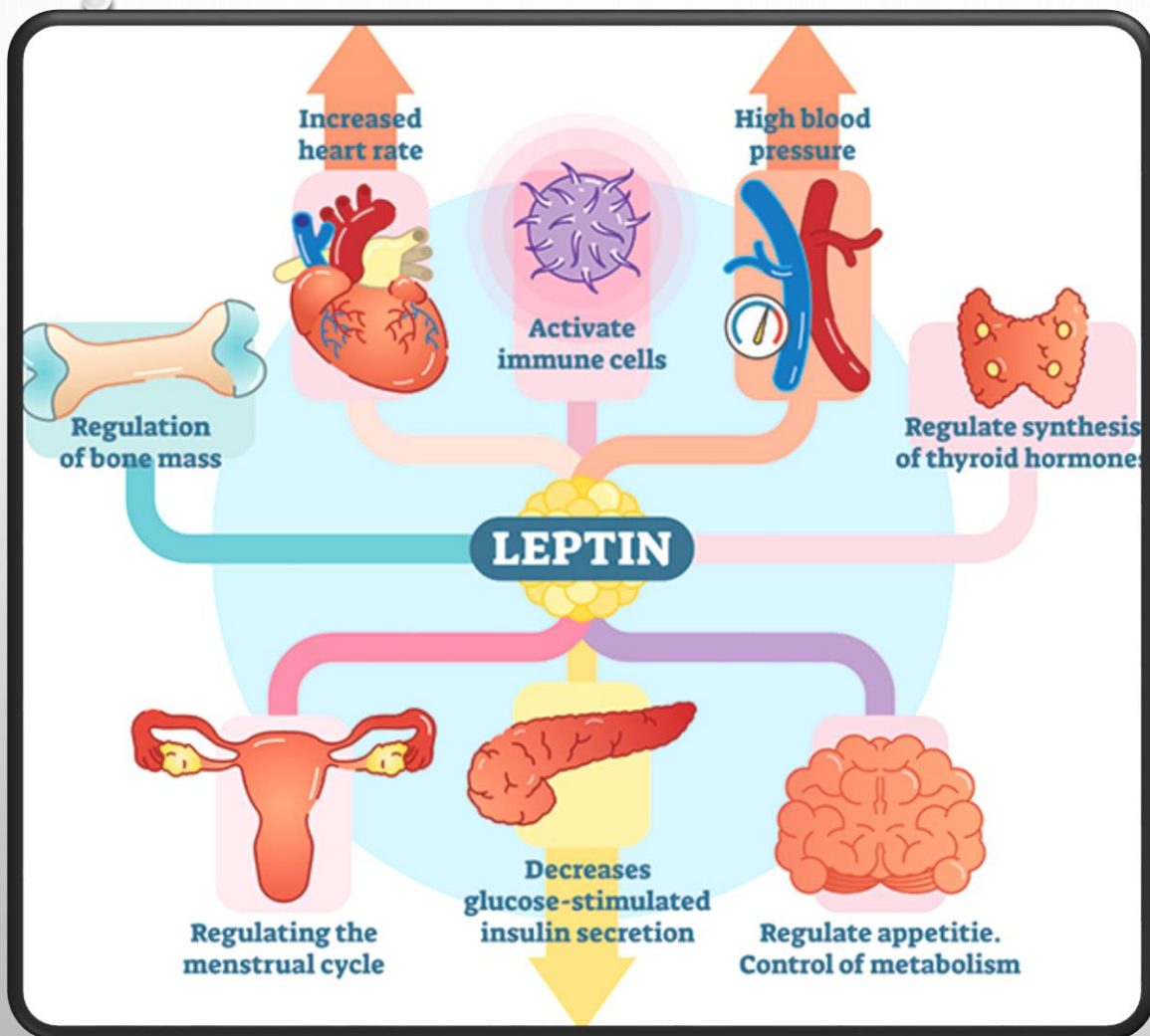


Зліва миша *ob/ob*, справа — дикий тип

- ІНТЕНСИВНЕ ВИВЧЕННЯ ЛЕПТИНУ РОЗПОЧАТО 1958 РОКУ. ІСТОРІЯ ЙОГО ВІДКРИТТЯ БАЗУВАЛАСЬ НА ЕКСПЕРИМЕНТАХ HERVEY З ПАРАБІОТИЧНИМИ ТВАРИНАМИ, ЯКОГО ЦІКАВИЛО КАРТУВАННЯ ЗОН ГІПОТАЛАМУСУ, ЩО ВІДПОВІДАЛИ ЗА РІЗНІ ФУНКЦІЇ, А ФАКТОР, ЩО СИНТЕЗУЄТЬСЯ ЖИРОВОЮ ТКАНИНОЮ, БУЛО ІДЕНТИФІКОВАНО ПАРАЛЕЛЬНО. У 1994 РОЦІ Y. ZHANG ТА СПІВАВТОРИ ІДЕНТИФІКУВАЛИ ГЕН *OB*, ЩО ВІДПОВІДАВ ЗА РОЗВИТОК ОЖИРІННЯ У МИШЕЙ *OB/OB*, ГОМОЗИГОТНИХ ЗА ЦИМ ГЕНОМ. ЙОГО НАЗВАЛИ «LEPTIN» — ФАКТОР ОЖИРІННЯ («OBESITY FACTOR»). НАЗВУ ЛЕПТИН ОТРИМАНО ВІД ГРЕЦЬКОГО СЛОВА «LEPTOS», ЩО ОЗНАЧАЄ ТОНКИЙ (СЛАБКИЙ).

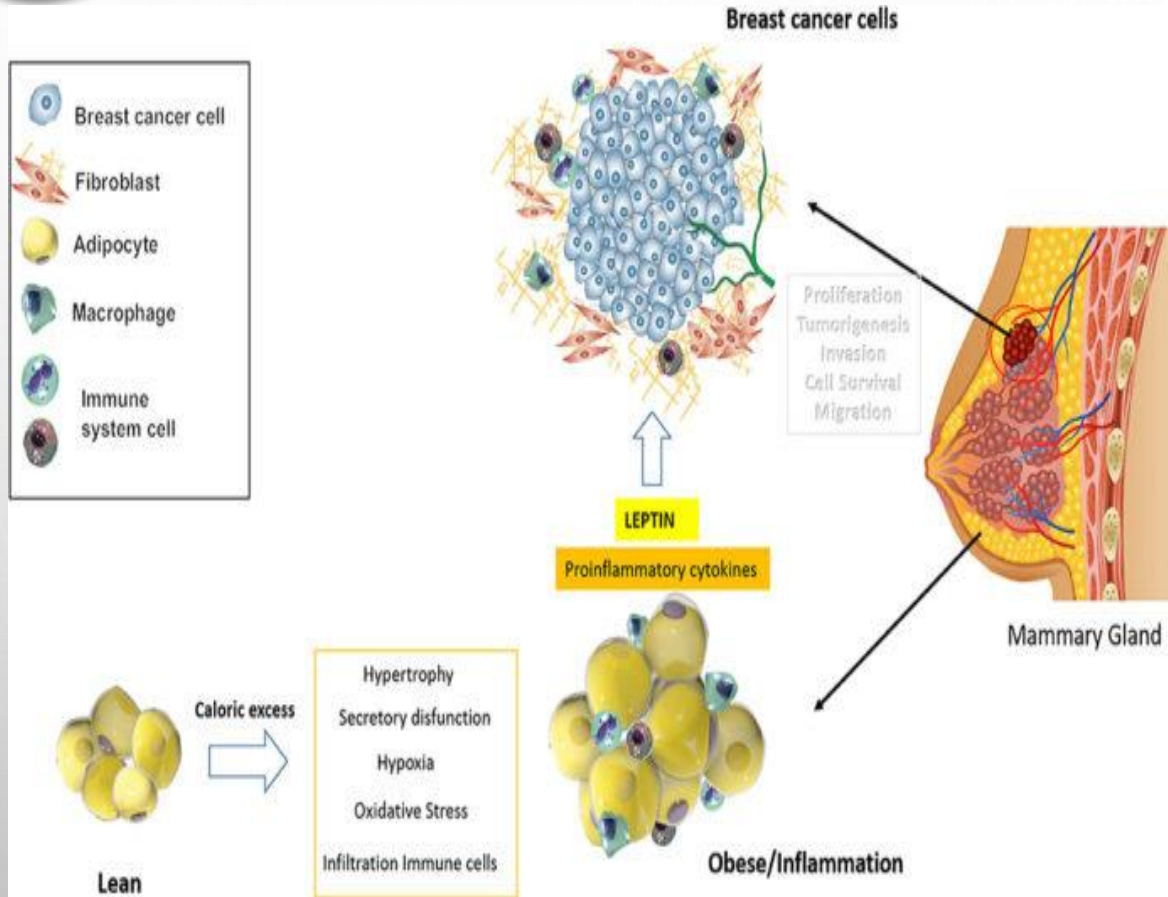


# БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

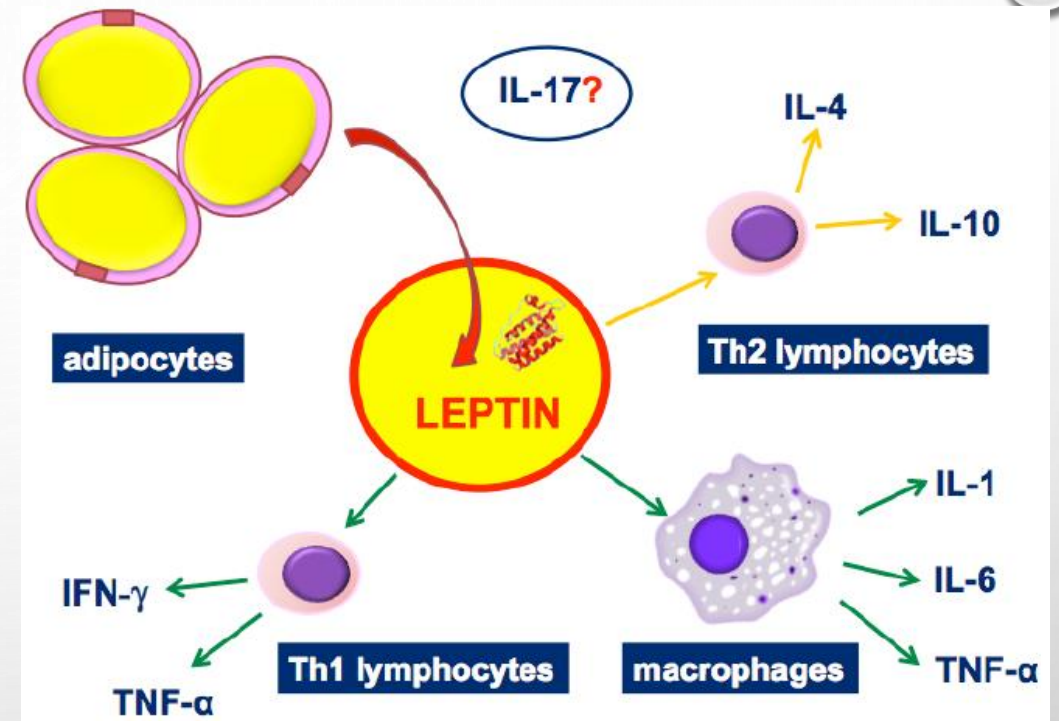


Підвищена вага тіла збільшує кількість циркулюючого лептину і сприяє зростанню імунного запалення, наприклад, при остеоартриті або ревматоїдному артриті.

# БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ



**На малюнку узагальнені механізми, що зв'язують ожиріння або надлишок жирової тканини з розвитком раку молочної залози.**



Про- і протизапальна дія лептину. Лептин виробляється в основному адипоцитами з жовтої жирової тканини. Цей білок викликає активацію макрофагів / моноцитів і збільшення вивільнення прозапальних цитокінів (ІЛ-1 і ІЛ - 6), а також через стимуляцію Th1 - лімфоцитів - продукцію ФНП-і ІФН (зелені стрілки). Прозапальна активність лептину проявляється через інгібування дії Th2 і вивільнення IL-4 і IL-10 (помаранчеві стрілки).



# ГІПОТИРЕОЗ

- ГІПОТИРЕОЗ -ПАТОЛОГІЧНИЙ СТАН, КЛІНІЧНИЙ СИНДРОМ , ЩО ВИНИКАЄ У ЛЮДИНИ ПРИ НЕДОСТАТНОСТІ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ВНАСЛІДОК ЗНИЖЕННЯ АБО ПОВНОГО ВИПАДІННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, НЕДОСТАТНІЙ ДОЗІ ТИРОКСИНУ ПРИ ЗАМІСНІЙ ТЕРАПІЇ.

Виділяють форми:

**Вроджений (первинний)**

**Набутий (вторинний)** поділяють на: первинний, вторинний, третинний і периферійний:

**первинний** гіпотиреоїдизм спостерігають при ураженні безпосередньо щитоподібної залози,

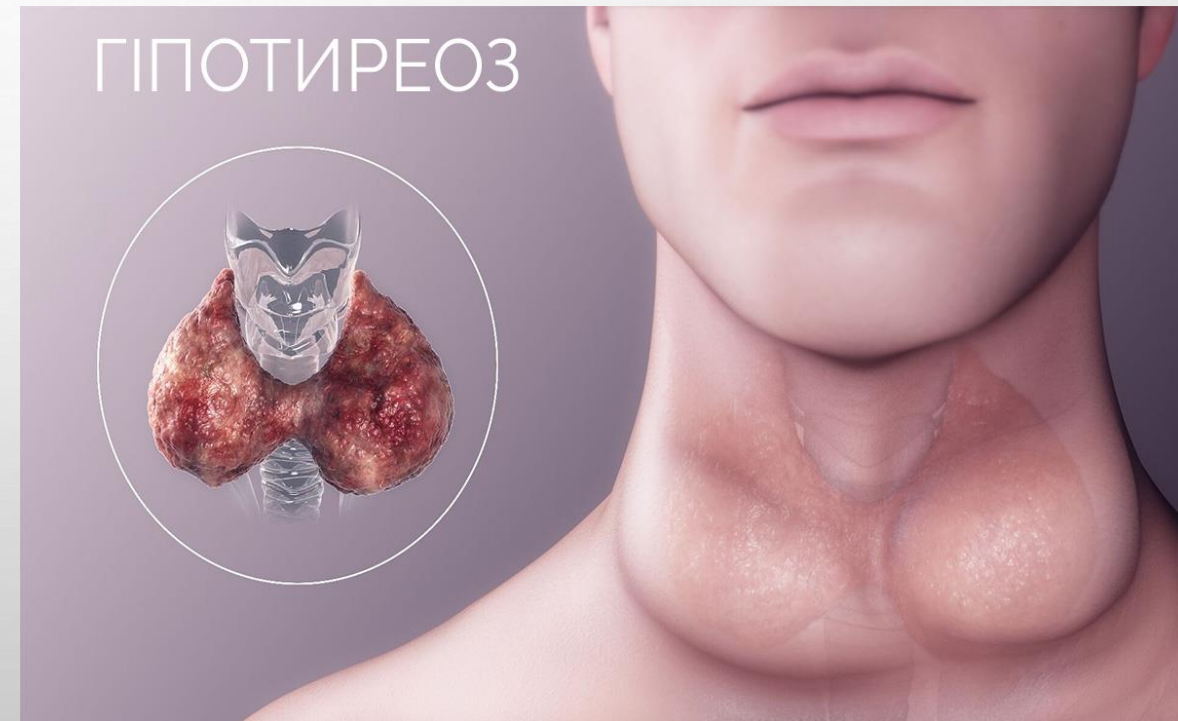
**вторинний** є наслідком пошкодження гіпофізу,

**третинний**, пов'язаний зі змінами на рівні гіпоталамічних центрів,

**периферійний** є наслідком блокади циркулюючих тиреоїдних гормонів чи резистентності тканин до них

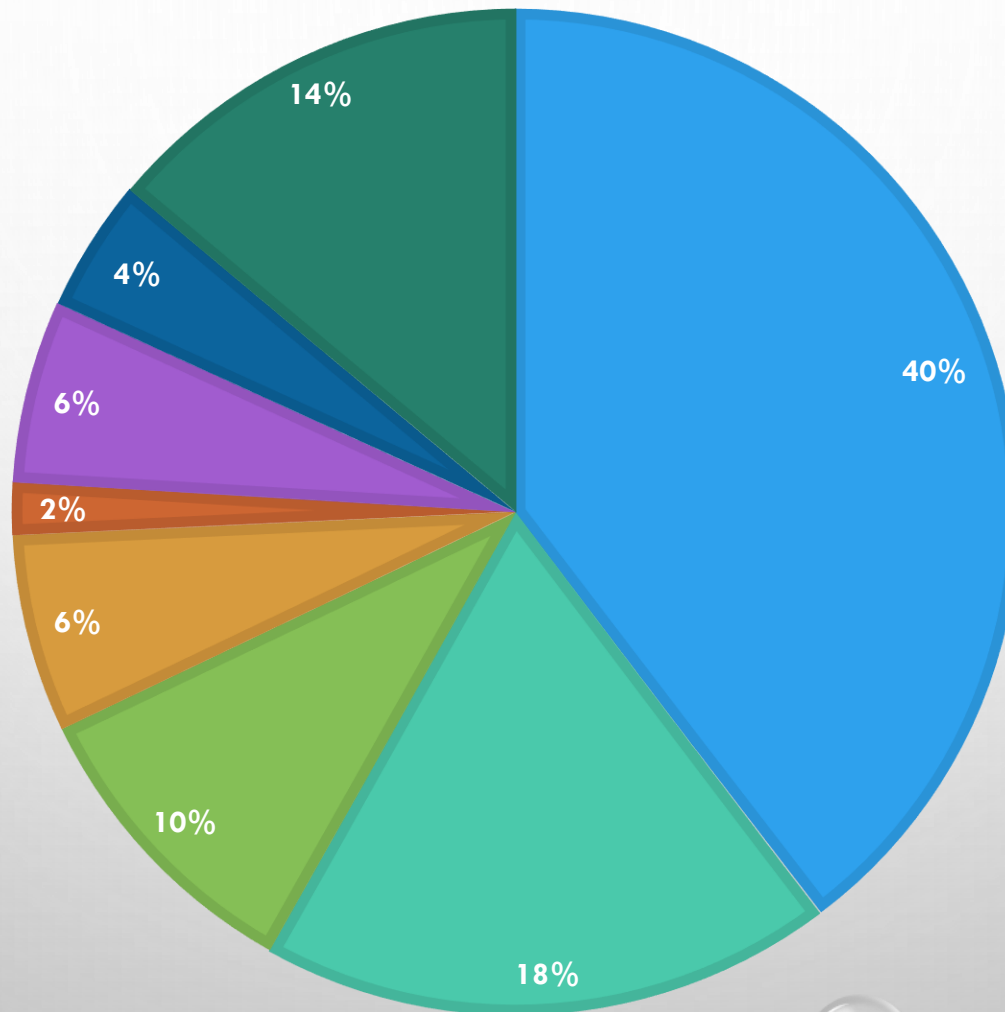
**Субклінічний гіпотиреоз**

**Транзиторний**

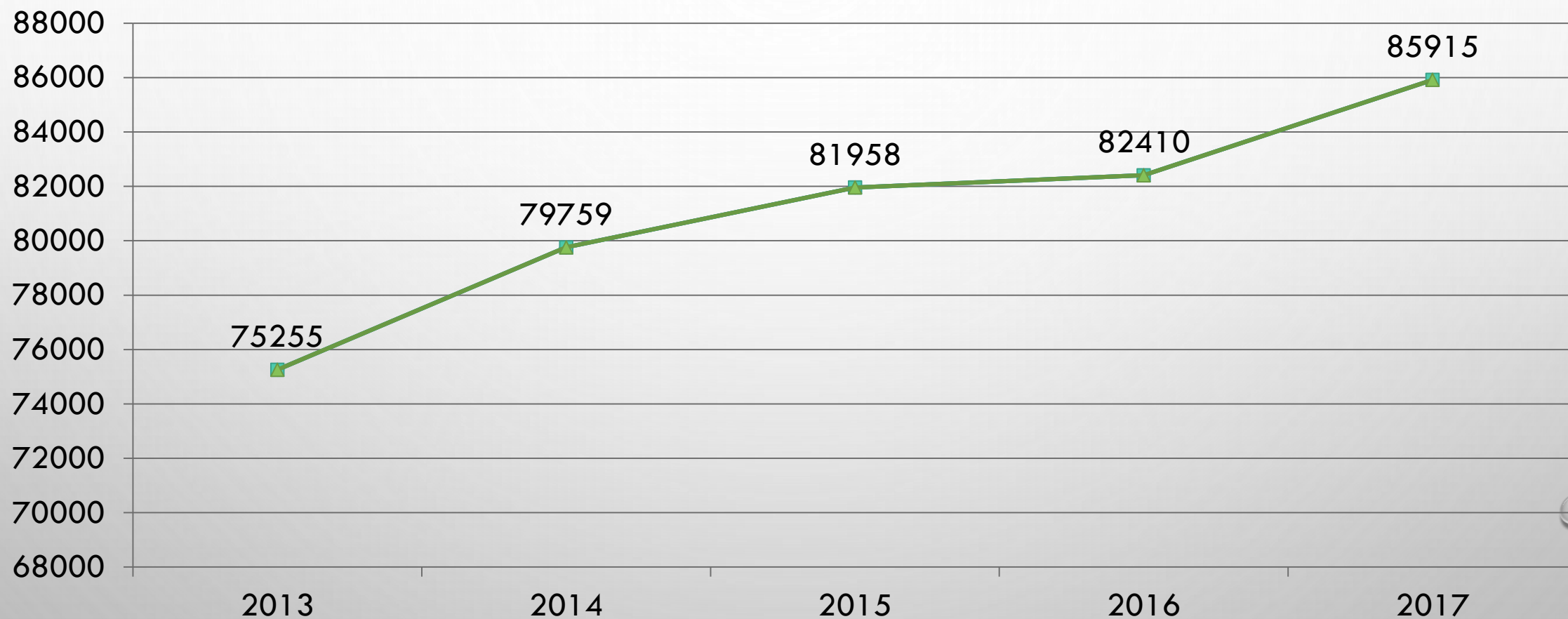


## СТРУКТУРА ХВОРИХ НА ЕНДОКРИНОПАТІЇ СТАНОМ НА 1.01.2018.

■ ЦД   ■ Зоб 1-3 ст.   ■ Вузловий зоб   ■ Гіпотиреоз   ■ Тиреотоксикоз   ■ Тиреоїдит   ■ Рак   ■ Інші

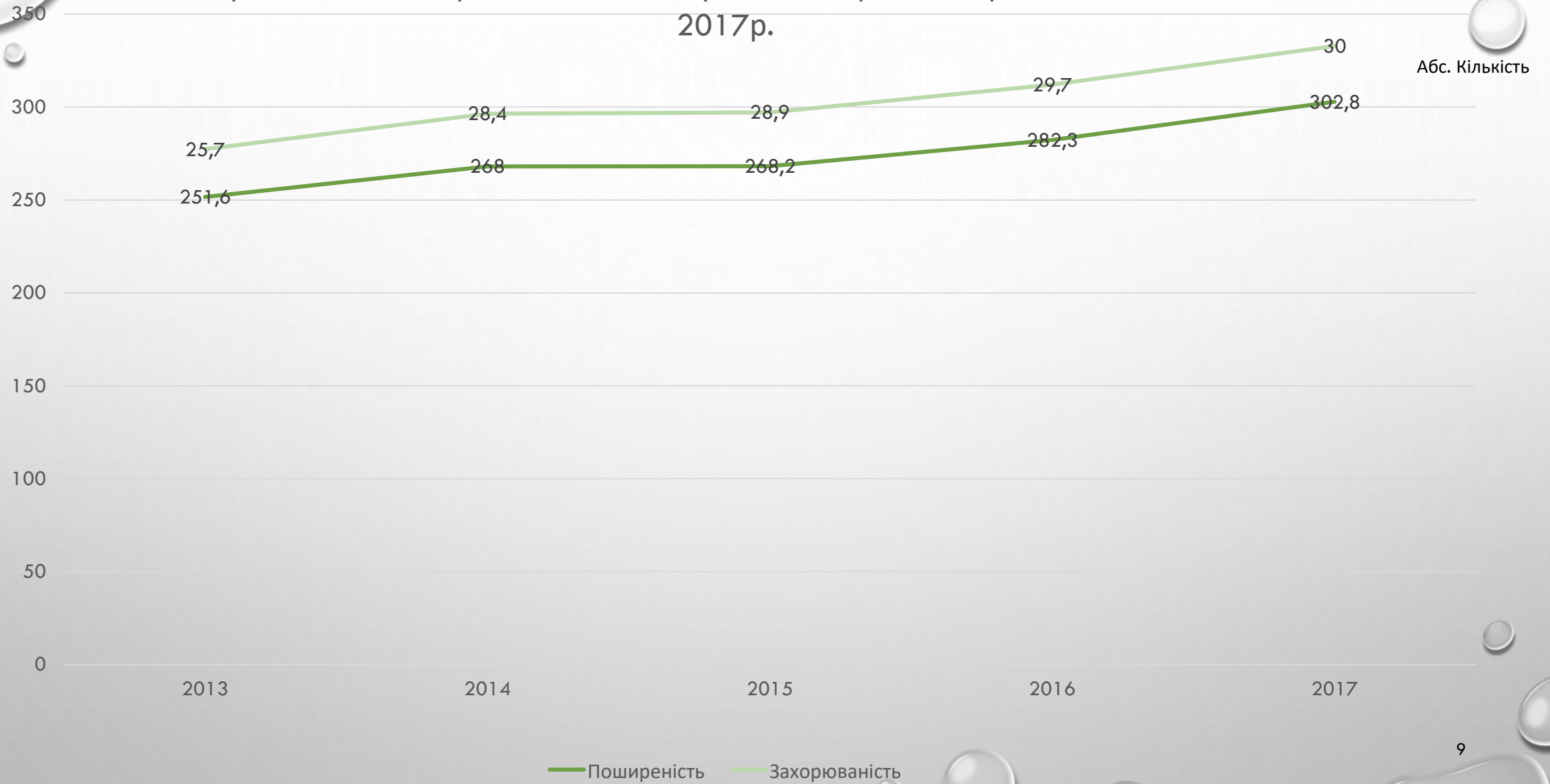


**Кількість випадків післяопераційного гіпотиреозу серед дорослого населення в Україні (2013-2017 р.) Абс.кількість**

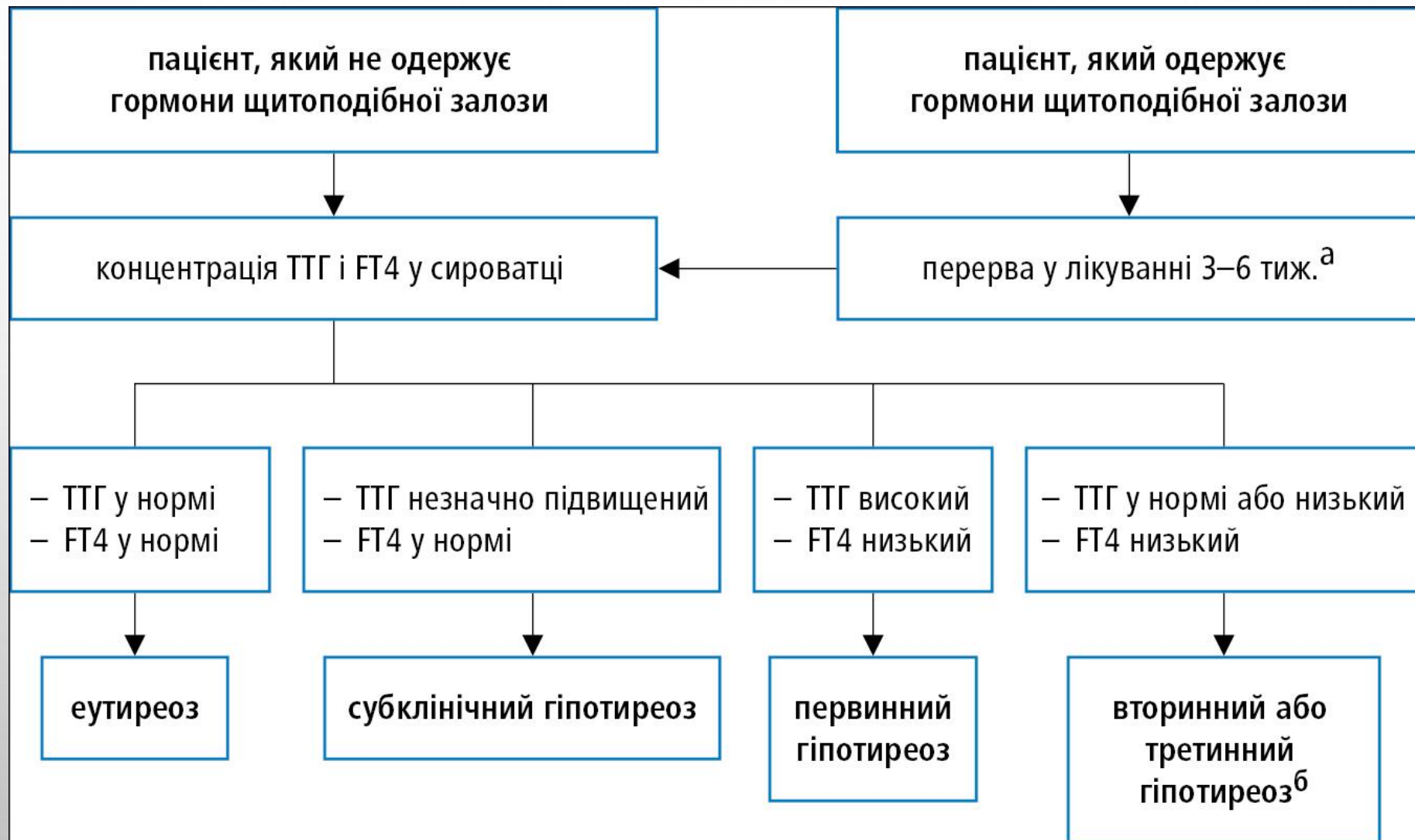




# Поширеність та захворюваність на набутий гіпотиреоз в Україні станом на 2013-2017р.



# АЛГОРИТМ ВИЯВЛЕННЯ ГІПОТИРЕОЗУ



<sup>а</sup> Якщо діагноз гіпотиреозу сумнівний

<sup>б</sup> Інколи для диференційної діагностики цих станів та первинного гіпотиреозу придатний тест з ТРГ.

# КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ

1. При первинному гіпотирозі щитоподібна залоза рідко пальпується, хоча можлива наявність щільного зобу. При вторинному гіпотирозі щитоподібна залоза частіше збільшена

2. бліде, одутле, маскоподібне обличчя з вузькими очними щілинами, риси обличчя грубі, крупні, потовщені.

3. Шкіра бліда, холодна, суха.

4. периорбітальні набряки, набряки повік, гідростатичні набряки на кінцівках.

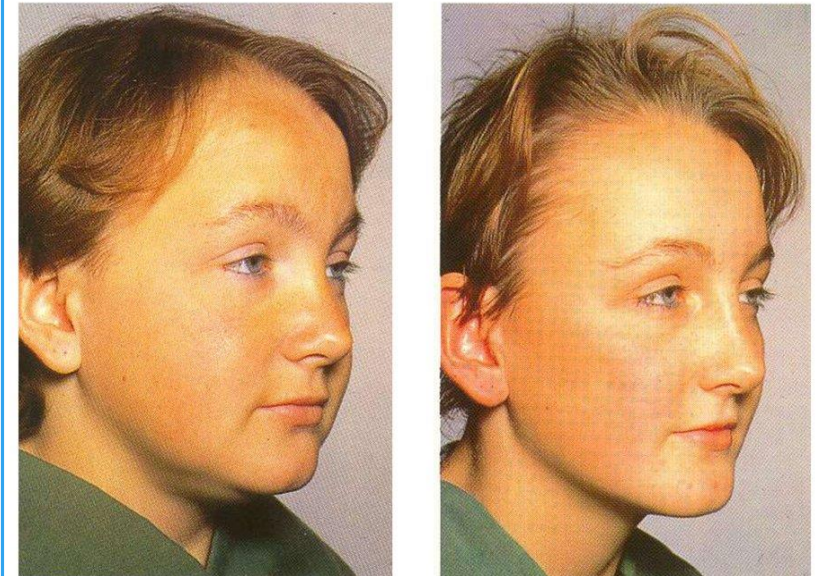
5. псевдогіпертрофія м'язів, міастенічний і міотонічний синдром

6. порушення функції черепномозкових нервів, рухові й чутливі розлади, парестезії, невралгії, поява патологічних рефлексів, анізорефлексія

7. Загальні симптоми: збільшення маси тіла, загальна слабкість, втомлюваність і зниження переносимості фізичного навантаження, сонливість, загальна загальмованість (психомоторна і мовна), відчуття холоду, мерзлякуватість.

8. Кретинізм у маленьких дітей, мікседема у дорослих.

9. Карликовість у дітей





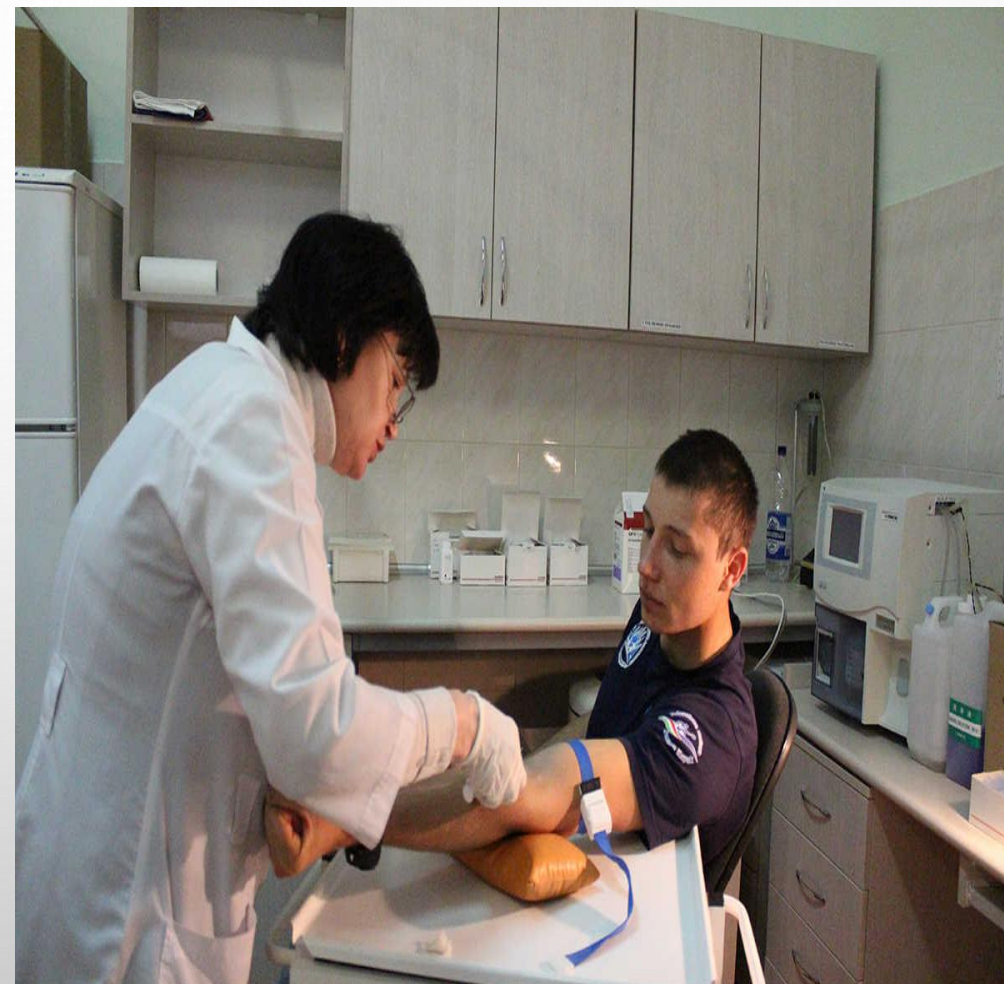
**МЕТА:**

ОЦІНИТИ ВМІСТ ЛЕПТИНУ КРОВІ ТА ЙОГО  
КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ З ІНШИМИ ГОРМОНАМИ У  
ПАЦІЄНТІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ



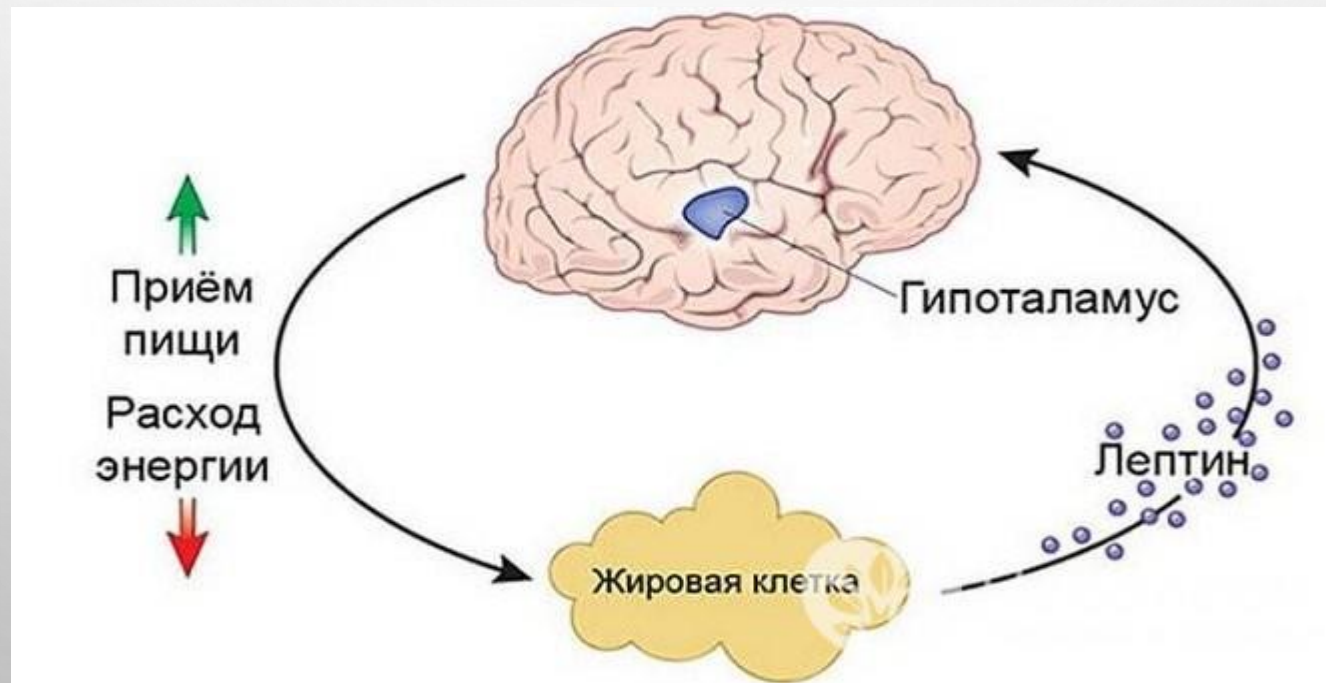
# МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

- У ДОСЛІДЖЕННЯ БУЛО ВКЛЮЧЕНО 48 ПАЦІЄНТІВ У ВІЦІ 27-72 РОКІВ , ЯКІ БУЛИ ПОДІЛЕНІ НА ДВІ ГРУПИ : 1-ША-14 ЧОЛОВІКІВ ТА 14 ЖІНОК З ПЕРВИННИМ ГІПОТИРЕОЗОМ( СЕРЕДНЄ АРИФМЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТТГ У ДОСЛІДЖЕНОЇ ГРУПИ -68,63 МКМО/МЛ , ВТ4 – 0,34 НГ/ДЛ ) НОРМА ТТГ У КРОВІ СТАНОВИТЬ 0,34-5,6 МКМО/МЛ ТА НОРМА ВІЛЬНОГО ТИРОКСИНУ 0,54-1,24 НГ/ДЛ . 2-ГА ГРУПА (10 ЧОЛОВІКІВ ТА 10 ЖІНОК) КОНТРОЛЬНА ГРУПА З НОРМАЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ( СЕРЕДНЄ АРИФМЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТТГ У ДОСЛІДЖЕНОЇ ГРУПИ -1,57 МКМО/МЛ , ВТ4 – 0,76 НГ/ДЛ). УСІ ПАЦІЄНТИ Є ЖИТЕЛЯМИ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА ЗВЕРНУЛИСЬ З ДІАГНОЗОМ ПЕРВИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ ВПЕРШЕ. КРІМ СТАНДАРТНИХ ОБСТЕЖЕНЬ БУЛО ПРОВЕДЕНО ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ТИРЕОТРОПІНУ, ВІЛЬНОГО ТИРОКСИНУ, ТРИЙОДТИРОНІНУ ТА ЛЕПТИНУ ЗА ДОПОМОГОЮ ТВЕРДОФАЗНОГО ІМУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛІЗУ НА БАЗІ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНОЇ ЛАБОРАТОРІЇ “ВІННИЦЬКОГО ОБЛАСНОГО КЛІНІЧНОГО ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОГО ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ЦЕНТРУ” ЗА ДОПОМОГОЮ ОБЛАДНАННЯ ПРОВІДНИХ ФІРМ.



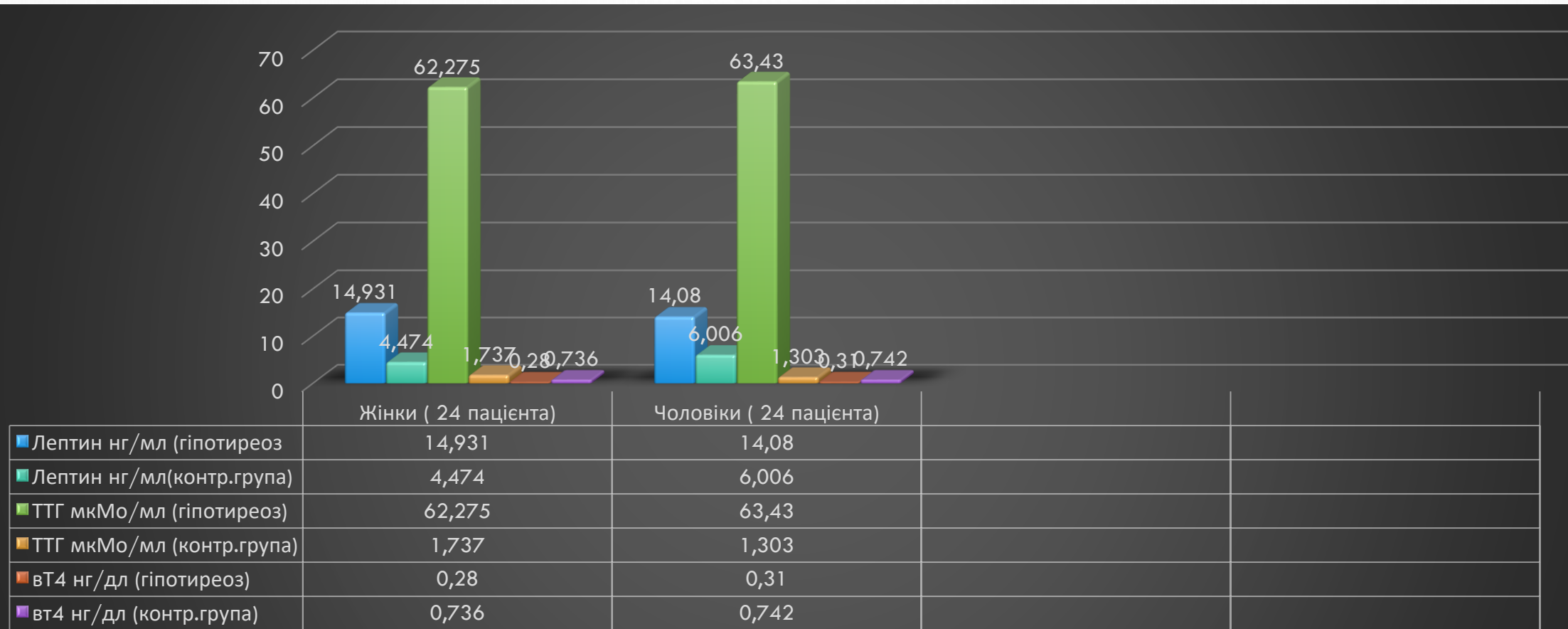
# РЕЗУЛЬТАТИ

- ВПЛИВ ТТГ НА РЕЦЕПТОРИ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ВИКЛИКАЄ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ПРЕАДИПОЦИТІВ В АДИПОЦИТИ, ЩО, СВОЄЮ ЧЕРГОЮ, СТИМУЛЮЄ АДИПОГЕНЕЗ ТА ВИДІЛЕННЯ АДИПОЦИТОКІНІВ, ЗОКРЕМА ЛЕПТИНУ . ЛЕПТИН НЕ ТІЛЬКИ РЕГУЛЮЄ ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ГОМЕОСТАЗ, ІНФОРМУЮЧИ ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ ПРО ЗАПАСИ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ, ВІН ТАКОЖ ВИСТУПАЄ ВАЖЛИВИМ НЕЙРОЕНДОКРИННИМ РЕГУЛЯТОРОМ ВІСІ ГІПОТАЛАМУС-ГІПОФІЗ-ЩЗ, РЕГУЛЮЮЧИ ЕКСПРЕСІЮ ГЕНУ ТИРЕОТРОПІН-РИЛІЗІНГ ГОРМОНУ (ТРГ) В ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНИХ ЯДРАХ ГІПОТАЛАМУСА. ТОМУ ПІДВИЩЕННЯ ЛЕПТИНУ ВИКЛИКАЄ СТИМУЛЯЦІЮ СЕКРЕЦІЇ ТИРОЛІБЕРИНУ, ЩО ВЕДЕ ДО ЗРОСТАННЯ РІВНЯ ТТГ ПРИ НОРМАЛЬНОМУ ЧИ ДЕЩО ПІДВИЩЕНОМУ РІВНІ ТРИЙОДТИРОНІНУ (Т3) ТА Т4 .



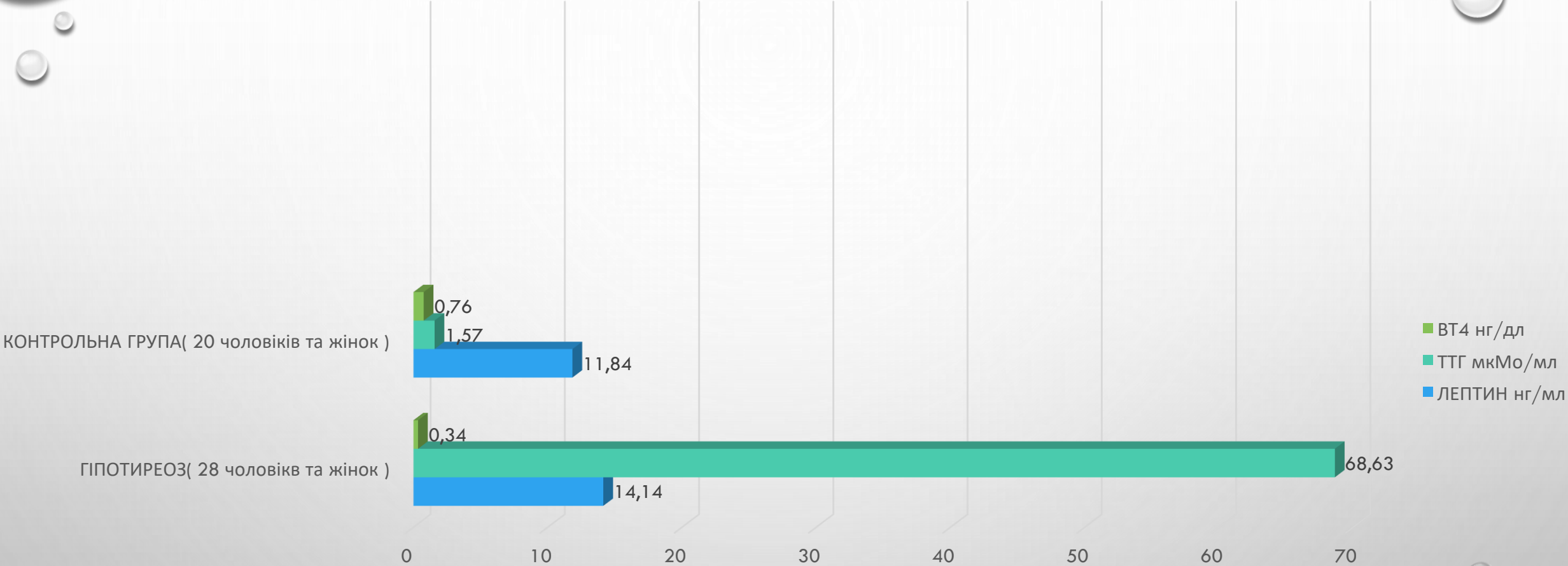


# ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНІВ У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК ОБОХ ГРУП



■ Лептин нг/мл (гіпотиреоз)   
 ■ Лептин нг/мл(контр.група)   
 ■ ТТГ мкМо/мл (гіпотиреоз)   
 ■ ТТГ мкМо/мл (контр.група)   
 ■ вТ4 нг/дл (гіпотиреоз)   
 ■ вт4 нг/дл (контр.група)

# РЕЗУЛЬТАТИ



	ГІПОТИРЕОЗ ( 28 чоловіків та жінок )	КОНТРОЛЬНА ГРУПА ( 20 чоловіків та жінок )	
■ BT4 нг/дл	0,34	0,76	
■ TTG мкМо/мл	68,63	1,57	
■ ЛЕПТИН нг/мл	14,14	11,84	

# ВИСНОВКИ

- У ПЕРШОЇ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ГРУПИ СПОСТЕРІГІЄТЬСЯ ГІПОТИРЕОЗ (ТТГ  $-68,63 \pm 30,52$  , ВТ4  $-0,34 \pm 0,03$  ) . КОНТРОЛЬНА ГРУПА МАЛА НОРМАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ГОРМОНІВ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ( ТТГ  $-1,57 \pm 0,81$  , ВТ4  $-0,76 \pm 0,09$  ) . ДОСТОВІРНІСТЬ РІЗНИЦІ ( $P=0.000000$ ) НОРМА ЛЕПТИНУ У ЖІНОК :  $2,05-5,63$  НГ/МЛ , У ЧОЛОВІКІВ  $2,0-5,6$  НГ/МЛ. ВИЯВИЛИ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВМІСТУ ЛЕПТИНУ ВІД СТАТІ : У ЖІНОК РІВЕНЬ ЛЕПТИНУ У 2 РАЗИ ВИЩИЙ, НІЖ У ЧОЛОВІКІВ (HISKEY M. S. ET AL., 1997). ЦЕ МОЖНА ПОЯСНИТИ БІЛЬШИМ РІВНЕМ ПІДШКІРНОГО ЖИРУ У ЖІНОК, ДЕ ВІДБУВАЄТЬСЯ СИНТЕЗ ЛЕПТИНУ (ROSENBAUM M., LEIBEL R. L., 1999; ANIMA R. S., FLIER J. S., 2000). ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЯ СПОСТЕРІГАЛАСЯ У 1 І 2 ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ, ОДНАК У ХВОРИХ З ГІПОТИРЕОЗОМ ПОКАЗНИКИ ЗНАЧНО ВИЩІ ЗА КОНТРОЛЬНУ ГРУПУ ( $14,14 \pm 6,59$  У ГРУПІ ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ТА  $11,84 \pm 2,34$  У КОНТРОЛЬНІЙ ГРУПІ). СПОСТЕРІГАЛАСЯ ДОСТОВІРНА РІЗНИЦЯ З ПОХИБКОЮ У  $P=0.05$ .
- ОТЖЕ, ПІД ЧАС ПРОВЕДЕНОГО АНАЛІЗУ МОЖНА ЗРОБИТИ ВИСНОВОК, ЩО РІВЕНЬ ЛЕПТИНУ КРОВІ МАЄ КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ З ТИРЕОТРОПНИМ ГОРМОНОМ , ЩО СВІДЧИТЬ ПРО МОДУЛЮЮЧУ РОЛЬ ВМІСТУ ЛЕПТИНУ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ . ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЯ СПОСТЕРІГАЄТЬСЯ САМЕ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ , ОДНАК ПИТАННЯ РОЗВИТКУ ОКРЕМИХ КЛІНІЧНИХ НАСЛІДКІВ ЙОГО ДІЇ ПОТРЕБУЮТЬ ПОДАЛЬШИХ СЕРЬОЗНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.



# ДЯКУЮ ЗА УВАГУ !

## PATHOPHYSIOLOGY

