

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

# Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

**2014**

ТОМ 19, № 1  
VOLUME 19, No. 1

Науково-практичний медичний журнал  
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.  
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік

Київ  
Kyiv

# Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2014

Том 19, №1

Volume 19, No. 1

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine»

Свідоцтво про державну реєстрацію KB № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Фахова реєстрація у ВАК України: Постанова № 1-05/3 від 08.07.2009

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [ головний редактор ]

ЄФІМОВ А.С. [ заступник головного редактора з клінічної ендокринології ]

МИКОША О.С. [ заступник головного редактора з експериментальної ендокринології ]

Богданова Т.І., Боднар П.М., Большова О.В., Гульчій М.В., Караченцев Ю.І., Кваченюк А.М., Коваленко А.Є.,

Ковзун О.І., Корпачов В.В., Кравченко В.І., Ларін О.С., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Марков В.В.,

Науменко В.Г., Олійник В.А., Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Соколова Л.К.

ТАРАСЕНКО Л.В. [ відповідальний секретар ]

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів),

Кирилюк М.Л. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Нагатакі Ш. (Японія), Павлюк П.М. (Київ),

Селіванова К.Ф. (Сімферополь), Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Томас Дж. (Велика Британія),

Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Ямашіта С. (Японія)

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Адреса редакції: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,

вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96

E-mail: iem\_admi@bigmir.net

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.endokrynologia.kiev.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки

ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Рекомендовано до видання вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 21.03.2014 (протокол №6)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації.*

*Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів*

*дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: ПП Медкнига, [www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007

Керівник проекту – О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56

Відділ маркетингу – Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05

Адреса: вул. Фрунзе, 160-А, м. Київ, 04073, Україна

Тел./факс: (044) 485-15-86

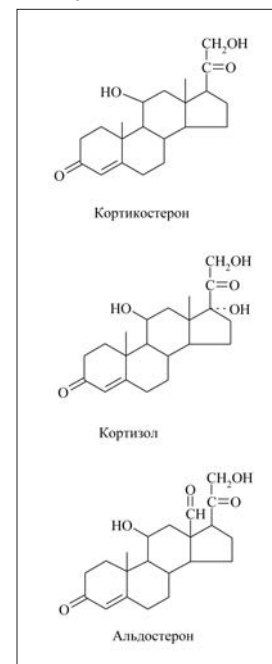
Підписано до друку 21.03.2014. Наклад 4000 прим.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2014

© Медкнига, 2014

На обкладинці:

Основні гормони  
надниркових залоз



# Вітаксон®

## Vitaxon

### НОВЕ ЖИТТЯ НЕРВОВИХ КЛІТИН

- ✓ потужна нейротропна дія<sup>1,2</sup>
- ✓ ефективне усунення болю<sup>3,4,5</sup>
- ✓ запобігає розвитку ускладнень цукрового діабету<sup>6,7</sup>



Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією по застосуванню.

#### Склад лікарського засобу:

**діючі речовини:** бенфотамін, піридоксину гідрохлорид: 1 таблетка містить бенфотамін 100 мг в перерахуванні на 100 % сухої речовини, піридоксину гідрохлориду 100 мг в перерахуванні на 100 % сухої речовини;  
**діючі речовини:** тіаміну гідрохлорид, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін;

1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду в перерахуванні на 100 % безводної речовини 50 мг, піридоксину гідрохлориду в перерахуванні на 100 % сухої речовини 50 мг, ціанокобаламіну в перерахуванні на 100 % сухої речовини 0,5 мг;

**Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група:** Вітамін В1 в комбінації з вітаміном В6. Код АТС А11Д В. Вітамін В1 у комбінації з вітаміном В6 І або В12. Код АТС А11Д В.

**Показання для застосування:** Симптоматична терапія захворювань нервової системи різного походження, в тому числі полінейропатії (діабетична, алкогольна), системні неврологічні захворювання, зумовлені до-

веденим дефіцитом вітаміну В1, В6.

Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), міалгії, корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, оперівальний лишай, параліч лицьового нерва.

**Подібні реакції:** При дуже швидкому введенні можливі системні реакції (запаморочення, нудота, притиження, брадикардія, підвищена пітливість, судороги), які швидко минають.

**Алергічні реакції:** шкірні висипання (ібо свербіж, порушення дисинія, набряк Квінке, анафілактичний шок (для ін'єкційної форми). У поодиноких випадках — підвищена пітливість, внутрішнє висипання, кропив'янка.

**Упаковка:** По 10 таблеток у блистері. По 3 або 6 блистерів, вкритих у паку. По 2 мл в ампулі. По 5 або 10 ампул, вкритих у паку.

**Категорія відпуску:** Без рецепта. За рецептом (ін'єкційна форма).

**Назва і місце знаходження виробника:** БАТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.

**Регістраційне посвідчення:** № UA/10507/02/01 № UA/10507/01/01 від 19.10.2010 р.

1. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под редакцией Н.Н. Яков. Москва, издательство РАМН, 2008. 32 с. 2. Mooney S., Laudorf J.E. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*. 2009. T. 14. p. 329–51. 3. Dordain G., Aumaitre O., Eschaller A., Descamps A. Vitamin B12, an analgesic vitamin? *Critical examination of the literature*. *Acta Neurol Belg*. 1994 Jan-Feb; 34(1):5–11. 4. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. *Schmerz*. 1998 Apr; 20(12):136–41. 5. Применение витаминной группы В при болях в спине: новые анализы? А.Б. Данилов, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ФПО 1 МГМУ. Б. Насри Е., Ledermann H., Корпке В.: Benfotiamin in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. and Therap.* Vol. 43. 2 (2005) 71–77. Haupt E.: 4th International Symposium on Diabetic Neuropathy, Noordwijkerhout (1997).



Регістраційне посвідчення № UA/10507/02/01 від 11.10.2010 р.  
Виробник: ТОВ «Фармак», Україна, м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Тел./факс: (044) 531-96-75  
[www.farmak.ua](http://www.farmak.ua)

# Діабет? Головне призначити Діаформін SR!

- ◆ Діє *вдвічі* довше
- ◆ Переноситься *вдвічі* краще
- ◆ Кількість таблеток *вдвічі* менша



**Склад:** діюча речовина: metformin;  
1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 1000 мг;  
допоміжні речовини: кислота стеаринова, шелак, повідон (K-30), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнею стearат;  
склад плавної оболонки: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (E 171), пропіленгліколь, макрогол 6000, талок.  
**Фармакологічна група:** Таблетки пролонгованої дії.  
**Фармакотерапевтична група:** Пероральні гіпоглікемізуючі засоби. Бігуаніди. Код АТС А10В А02.

#### Клінічні характеристики.

**Показання.** Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) у дорослих при неадекватності дієтерарії (особливо у хворих, які страждають на ожиріння), як монотерапії або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або в комбінації з інсуліном.

#### Противпоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату; діабетичний кетоацидоз, прекома, кома, лактоацидоз (у т.ч. в анамнезі), дотримання гіпокалорійної дієти (менше 1000 ккал/добу); порушення функцій нирок (віренс креатиніну <60 мл/хв); гострі захворювання, що перебувають з ризиком розвитку порушень функцій нирок; депривація, тяжкі інфекційні захворювання, шок; хронічне захворювання гострих та хронічних захворювань, які можуть призвести до розвитку тяжкої гілокемії; дилатальна недостатність, серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда, шок; внутрішньочеревне введення контрастних засобів, які містять йод; лічнкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм; серйозні хірургічні втручання. Не рекомендувано застосовувати препарат особам віком від 60 років, які виконують тяжку фізичну працю, що пов'язано з підвищенням ризику розвитку у них лактоацидозу.

#### Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи.

**Моніторинг та комбінована терапія з іншими пероральними протидіабетичними засобами.**

Звичайна початкова доза становить 500 мг 1 раз на добу під час вечері.

Через 10-15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в сироватці крові. Повільне підвищення дози сприяє зняттю побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг на добу.

Збільшувати дозу необхідно на 500 мг кожного тижня, максимально – до 2000 мг. У пацієнтів, які вже лікувалися метформіном, початкова доза препарату Діаформін® SR, таблеток, з пролонгованим вивільненням, має бути еквівалентною добовій дозі таблеток метформіну з негайним вивільненням.

Якщо доза 2000 мг 1 раз на добу не дає змоги досягти належного глікемічного контролю, ця доза може бути розділена на 2 прийоми на добу: один раз зранку і один раз ввечері, під час прийому їжі.

Якщо передбачається перехід з іншого антидіабетичного препарату для перорального застосування на препарат Діаформін® SR, слід припинити застосування іншого препарату та розпочати лікування Діаформіном® SR у дозах, зазначених вище.

**Комбінації з інсуліном.**

Метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованого лікування для досягнення покращеного контролю глюкози в крові. Звичайна початкова доза препарату Діаформін® SR, таблеток з пролонгованим вивільненням, дорівнює 500 мг один раз на добу, тоді ж дозу інсуліну підбирають, виходячи з вимірних значень рівня глюкози крові.

У пацієнтів літнього віку можливе погіршення функцій нирок, тому дозу метформіну

необхідно підбирати на основі оцінки функцій нирок, яку слід регулярно контролювати.

#### Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначається як дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100), < 1/100, нечасто (≥ 1/1000), < 1/1000, рідко (≥ 1/10000), < 1/10000 і дуже рідко (< 1/10000), включаючи окремі повідомлення.

З боку травного тракту: часто – нудота, блювання, металевий присмак у роті, відсутність апетиту, метеоризм, діарея, біль у животі. Ці симптоми виникають особливо часто на початку лікування і, як правило, зникають самостійно. Дані симптоми зменшуються при призначенні антацидів, поїдних атропіну або спазмолітиків. Щоб уникнути розвитку цих побічних ефектів, рекомендується призначати Діаформін® SR під час або наприкінці прийому їжі 2-3 рази на день. Якщо диспепсичні симптоми постійні, лікування Діаформіном® SR слід припинити.

З боку обміну речовинами: дуже рідко – молочнокислий ацидоз (потребує відміни лікування); при тривалому ліуванні – гіповітаміноз B12 (потребує вжиття вітамінів).

З боку нервової системи: часто – порушення смаку.

З боку системи кровоотворення: в окремих випадках – мегалобластна анемія.

З боку гепатобіліярної системи: окремі повідомлення – зниження показників функції печінки, медикаментозний гепатит, які невелиються при відміні метформіну.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко – шкірне висипання, свербіж, акроціаноз.

При деяких станах прийом цих ліків підвищує ймовірність розвитку лактоацидозу.

Ймовірність розвитку лактоацидозу може зрости у випадку передозування.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** БАТ «Фармак».



БАТ «Фармак» 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63, тел.: (044) 531-96-76

Дана інформація призначена виключно для медичних та фармацевтичних працівників.

Рп. МЗЗ України Діаформін SR 500 мг – UA/11857/01/01, Діаформін SR 1000 мг – UA/11857/01/02.

## ЗМІСТ/ TABLE OF CONTENTS

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Прогностичні чинники медулярної карциноми щитоподібної залози  
*А.М. Кваченюк, Д.В. Рейзін*
- 11 Effect of docetaxel and human beta-defensin-2 on proliferation of anaplastic thyroid carcinoma KTC-2 cells  
*O.L. Gerashchenko, O.V. Zhuravel, V.V. Pushkarev, M.A. Soldatkina, V.M. Pushkarev, P.V. Pogrebnoy*
- 16 Органозберігаючі операції при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози  
*І.Р. Янчій, М.Ю. Болгов, Т.І. Богданова*
- 20 Характеристика узлової тиреоидной и паратиреоидной патологии при профилактическом ультразвуковом обследовании щитовидной железы  
*С.В. Чернишов, І.Ю. Бережна, С.Л. Шляхтич, О.В. Боженко, О.Ю. Рощева*
- 25 Показники динамічної енцефалоангіосцинтиграфії в чоловіків із віковим гіпогонадізмом, хворих на цукровий діабет 2 типу  
*Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький, Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко, В.В. Марков, В.Н.Славнов, І.І. Складанна*
- 30 Вплив комбінованого лікування хворих із цукровим діабетом 2 типу та ішемічною хворобою серця на показники ліпідного обміну та антропометрії  
*З.О. Шаєнко*
- 35 Применение метформина у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек  
*Л.К. Соколова*
- 38 Возможности применения фитопрепарата Арфа® Комби в лечении сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе  
*А.А. Александров*

## ORIGINAL PAPERS

- 5 Prognostic factors of medullary thyroid carcinoma  
*A.N. Kvachenyuk, D.V. Reizin*
- 11 Effect of docetaxel and human beta-defensin-2 on proliferation of anaplastic thyroid carcinoma KTC-2 cells  
*O.L. Gerashchenko, O.V. Zhuravel, V.V. Pushkarev, M.A. Soldatkina, V.M. Pushkarev, P.V. Pogrebnoy*
- 16 Organ-preserving surgeries in highly differentiated thyroid carcinomas  
*I.R. Yanchiy, M.Yu. Bolgov, T.I. Bogdanova*
- 20 Characteristics of nodular thyroid and parathyroid pathology in the routine ultrasound examination of the thyroid gland  
*S.V. Chernyshov, I.Yu. Berezhnaya, S.L. Shlyakhtich, O.V. Bozhenko, O.Yu. Roshcheva*
- 25 Indices of dynamic encephaloangioscintigraphy in men with type 2 diabetes mellitus with age-related hypogonadism  
*Ye.V. Luchitsky, V.Ye. Luchitsky, G.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, V.V. Markov, V.N. Slavnov, I.I. Skladanna*
- 30 Effect of combined treatment of patients with type 2 diabetes and coronary heart disease on lipid metabolism and anthropometric data  
*Z.A. Shaenko*
- 35 Metformin use in diabetic patients with chronic renal disease  
*L.K. Sokolova*
- 38 Capability for use Arfa® Combi phytopreparation in the treatment of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance  
*A.A. Aleksandrov*

## ЗМІСТ/ TABLE OF CONTENTS

### ОГЛЯДИ

- 44 Субклинический гиперкортицизм (обзор литературы и собственные наблюдения)  
*Н.А. Кравчун, Л.Г. Полозова*
- 52 Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 2 типа: клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения основного заболевания и его осложнений  
*И.П. Пастер, Н.Д. Тронько*

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 65 Особливості клінічного перебігу соматотропної недостатності, що виникла в дитячому віці, у молодих дорослих  
*О.В. Большова, О.А. Вишнеvsька, О.Я. Самсон, Т.О. Ткачова*

### КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

- 70 Акромегалия. Современные подходы к диагностике и лечению  
*М.Л. Кирилюк*

- 81 **Новини**  
85 **Ювілеї**  
88 **Передплата**

### REVIEWS

- 44 Subclinical hypercortisolism (literature review and own observations)  
*N.A. Kravchun, L.G. Polozova*
- 52 Advances of regenerative medicine in the therapy of type 2 diabetes mellitus: clinical trials in the use of stem cells for the therapy of main disease and its complications  
*I.P. Pasteur, M.D. Tronko*

### CLINICAL CASE

- 65 Peculiar properties of clinical course of somatotrophic deficiency appeared in childhood in young adults  
*O.V. Bolshova, O.A. Vyshnevskaya, O.Ya. Samson, T.O. Tkachova*

### CLINICAL LECTURE

- 70 Acromegalia. Contemporary approaches to diagnosis and treatment  
*M.L. Kiriliuk*

- 81 **News**  
85 **Yubilees**  
88 **Subscription**

# №1 ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ

ИНСУЛИН №1 в мире<sup>1</sup>

БОЛЕЕ 10 ЛЕТ доказанной  
эффективности  
и изученной безопасности<sup>2-7</sup>

10 ЛЕТ успешного применения  
В УКРАИНЕ<sup>8</sup>

**КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО. ДЛЯ ВАС И ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ.**

1. IMS Q2 2013. 2. Gerstein H.C. et al. Diabet Med 2006; 23:736-42. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care 2006; 29:554-9. 4. Aschner P. et al. Lancet 2012; 379:2262-9. 5. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia 2006; 49:442-51. 6. Riddle M.C. et al. Diabetes Care 2003; 26:3080-6. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol Ther 2008; 10:121-7. 8. Ларин А.С., Юзвенко Т.Ю., Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2013, №4. — С. 1-9.

Инструкция по медицинскому применению препарата ЛАНТУС® (LANTUS®), изменения утверждены Приказом МЗ Украины № 396 от 18.05.2013 года.

Регистрационное свидетельство в Украине № UA/6531/01/01. Приказ МЗ Украины № 373 от 23.05.2012 года (ЛАНТУС®).

**Состав\*** Действующее вещество: инсулин гларгин; 1 мл раствора для инъекций содержит 3,6378 мг инсулина гларгина, эквивалентного 100 единицам инсулина гларгина.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

**Фармакотерапевтическая группа.** Инсулины и аналоги длительного действия для инъекций. Код АТС А10АЕ04.  
**Фармакологические свойства\*.** Инсулин гларгин разработан как аналог человеческого инсулина, который имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Важнейшим действием инсулина, в том числе инсулина гларгина, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают уровень глюкозы в крови за счет ее потребления периферическими тканями, в частности скелетными мышцами и жировой тканью, а также угнетения образования глюкозы в печени. Инсулин угнетает липолиз в адипоцитах и протеолиз, одновременно усиливает синтез белка.

**Показания.** Сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или какому-либо вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.

**Способ применения и дозы\*.** Препарат вводят один раз в день в любое время суток, но всегда в одно и то же время. Режим дозирования инсулина Лантус® (доза и время введения) должны подбираться индивидуально. Лантус® вводится подкожно, нельзя вводить препарат внутривенно. Сила действия выражается в единицах, данные единицы используются только для препарата Лантус® и отличаются от МЕ или единиц, в которых выражается сила действия других аналогов инсулина.

**Побочное действие\*.** Гипогликемия, как правило, является наиболее частой побочной реакцией во время инсулинотерапии. Метаболические и алиментарные расстройства. Очень часто ( $\geq 1/10$ ): гипогликемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ): липогилертрофия. Нечасто ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ): липодатрофия. Нарушения общего состояния и реакции в месте введения. Часто ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ): реакции в месте инъекционного введения препарата. Редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ): отек. Нарушения иммунной системы. Редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ): аллергические реакции. Расстройство органа зрения. Редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ): нарушения зрения, ретинопатия.

**Упаковка\*.** 3 мл раствора (100 Ед./мл) в картридже, 5 картриджей в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.



\*Информация подана сокращенно.

Перед использованием препарата обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений, врачей и фармацевтических работников, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике исключительно для специалистов здравоохранения.

000 «Санофи-Авентис Украина».


Киев, 01033, ул. Жилианская, 48-50а,

тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01.

www.sanofi.ua

# Дуглимакс® – зручна інновація!



 Виробник:  
ТОВ «Кусум Фарм»  
м. Суми  
тел.: 0(44) 495 82 88  
*Kusum* www.kusumpharm.com

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

**ДУГЛИМАКС®.** Реєстраційне посвідчення № UA/12474/01/01, № UA/12474/01/02. **Склад:** діючі речовини: metformin hydrochloride, glimepiride; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (продовженої дії) 500 мг та глімепіриду 1 мг або метформіну гідрохлориду (продовженої дії) 500 мг та глімепіриду 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС A10B D02. **Показання.** Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет II типу: якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном. **Протипоказання.** Інсулінзалежний цукровий діабет I типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду. **Побічні реакції.** Виходячи з досвіду застосування препарату Дуглимакс® та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату: **молочнокислий ацидоз:** див. розділ «Особливості застосування»; **гіпоглікемія:** див. розділ «Особливості застосування». **Порушення з боку органів зору:** під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

УДК 616.441-006.6-07-08

# Прогностичні чинники медулярної карциноми щитоподібної залози

А.М. Кваченюк<sup>1</sup>,  
Д.В. Рейзін<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;

<sup>2</sup> Київська міська клінічна лікарня № 8

**Резюме.** На основі даних історій хвороби пацієнтів із медулярною карциномою щитоподібної залози, що лікувалися в період з 1979 по 2012 рр., із застосуванням методу Каплана-Мейера встановлено, що спорадична форма хвороби та чоловіча стать пацієнтів є негативними прогностичними чинниками захворювання. Останнє важливо для хворих зі спорадичною формою медулярного раку, оскільки стать не має прогностичної цінності для пацієнтів зі спадковими формами хвороби. Наявність метастазів у регіонарні лімфовузли чи віддалених метастазів є несприятливим прогностичним чинником, а аналіз значимості тяжкості перебігу хвороби показав, що приналежність пацієнтів до чоловічої статі також є негативним чинником щодо прогнозування. При визначенні тактики хірургічного лікування необхідно враховувати розмір пухлини: наявність карциноми розміром понад 2 см (навіть за доведеної відсутності метастазування) збільшує летальність та зменшує виживаність хворих із медулярним раком щитоподібної залози.

**Ключові слова:** медулярна карцинома щитоподібної залози, виживаність хворих, чинники прогнозу.

Як свідчить практика, при уважному розгляді практично кожен з клініко-морфологічних характеристик пухлин щитоподібної залози можна розцінювати як прогностичний чинник. При цьому наявність їх у конкретного хворого в різному сполученні та кількості створює подекуди значні труднощі для прогнозування. На цей час в якості основних прогностичних критеріїв прийняті, крім біологічних ознак пухлини, також демографічні (вік та стать хворих) та об'єм лікування (тип опе-

рації, медикаментозна терапія). Перші дві групи є незалежними прогностичними чинниками; остання – такою, що регулюється.

Сама по собі медулярна карцинома внаслідок більшої агресивності є прогностично несприятливою порівняно з диференційованими формами раку щитоподібної залози. Для пухлин цього гістологічного типу суттєвими моментами є її генез, розмір і розповсюдженість, наявність метастазів як регіонарних, так і віддалених, ряд гістологічних та біохімічних характеристик, стать і вік пацієнтів. При цьому, зважаючи на те, що радикальність лікування є єдиним інструментом, що дозволяє лікарю впливати на перебіг хвороби та ступінь вилікування пацієнтів, тактику та об'єм оперативного втручання необхідно узгоджувати,

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

## Оригінальні дослідження

зокрема, і з цими численними характеристиками, які можуть надати інформацію про можливий прогноз захворювання.

Аналіз даних, які наведені в літературі, свідчить, що виживаність пацієнтів із медулярною карциномою щитоподібної залози коливається в широких межах: 5-ти річна – від 51% до 97%, 10-15-ти річна – від 32% до 88%, 20-ти річна – від 30% до 72% [1]. При цьому існують протилежні думки щодо значення віку та статі хворих. Так, одні роблять висновок про негативний вплив віку на результати лікування [2,3], інші – що він не відіграє значної ролі [4]. Стать пацієнтів, як вважають, є менш суттєвим, ніж вік, прогностичним чинником, проте одні автори наводять дані, що рівень 10-річної виживаності в чоловіків у 2 рази вищий, ніж у жінок [5,6], інші – що виживаність серед жінок більша як впродовж 5, так і 10 років [7,8]. Раніше ми встановили, що старший вік хворих жінок на момент встановлення діагнозу негативно впливає на перебіг захворювання [9].

Важливе прогностичне значення приділяють приналежності медулярної карциноми до групи спорадичних чи спадкових. Ризик несприятливих наслідків підвищується в ряду: сімейний рак, рак у складі МЕН-2А, спорадичний, у складі МЕН-2В [10-12]. Низка авторів наголошують, що саме спадкові форми медулярної карциноми мають кращий прогноз [13,14]. Проте при окремому співставленні зі стадією захворювання чи при проведенні мультиваріантного аналізу ці дані підтверджуються не завжди [2,3]. Як показали наші дослідження, летальність серед хворих на спорадичну форму медулярної карциноми у 2,5 рази перевищує таку при спадкових формах хвороби [9], що суттєво відрізняється від даних, які отримані іншими дослідниками при аналізі віддалених результатів хірургічних втручань з приводу медулярного раку щитоподібної залози [15].

Прогноз захворювання за різної тактики хірургічного втручання залишається вельми ускладненим, зважаючи на дискусійність питання щодо необхідності часткової чи повної дисекції шийних лімфовузлів. У ретроспективних дослідженнях ми встановили, що смертність пацієнтів за різної тактики операції може суттєво різнитись: від 7,4% при проведенні тиреоїдектомії та центральної лімфодисекції шиї до 48,9% при тиреоїдектомії та боковій дисекції шиї. Смертність хворих при проведенні тиреоїдектомії, гемитиреоїдектомії чи тиреоїдектомії з центральною та боковою дисекцією шиї займає середні значення. При цьому суттєвим є розмір пухлини медулярної карциноми: смерт-

ність хворих із пухлинами розміром до 2 см у 1,5-15 разів нижча, ніж за пухлин більшого розміру з урахуванням характеру операції [16].

Отже спірність даних щодо цінності тих чи інших прогностичних чинників медулярної карциноми обумовила мету роботи, а саме: дослідження рівня кумулятивної виживаності пацієнтів із медулярною карциномою щитоподібної залози з урахуванням їх статі, генезу та об'єму пухлини, наявності її метастазів, а також тактики хірургічного лікування.

### Матеріали та методи

Проаналізовано дані історій хвороби 226 хворих із медулярною карциномою ШЗ, які лікувалися в хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в період з 1979 р. по 2012 р. (включно). Серед хворих, що увійшли до когорти, було 160 жінок, у 40 пацієнтів діагностовано спадкові форми хвороби.

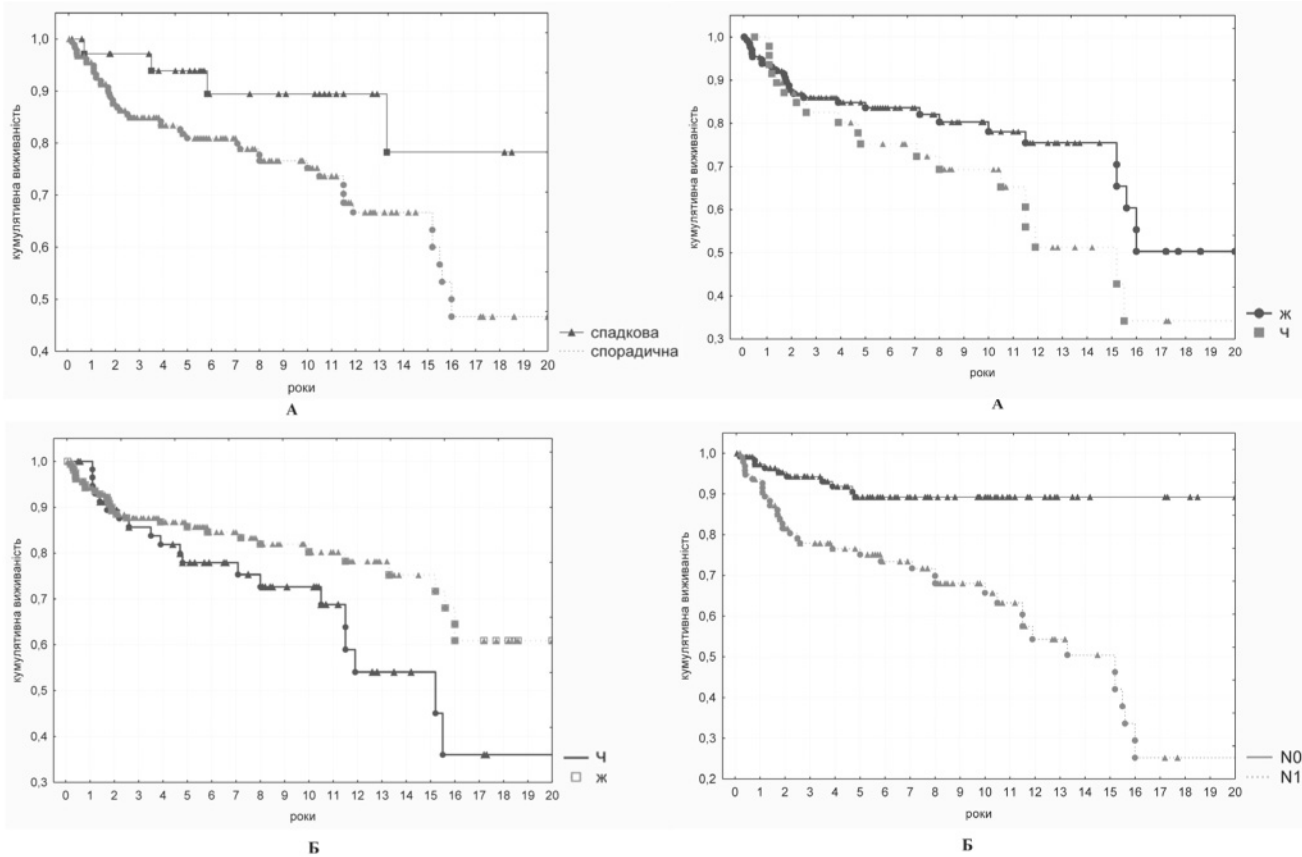
Побудову кривих кумулятивної виживаності проводили за методом Каплана-Мейєра. У зв'язку з тим, що різні групи хворих, які аналізували, включають пацієнтів, прооперованих у різні роки, тобто тривалість спостереження за ними суттєво різниться (від декількох місяців до 33 років), функцію виживаності розраховували лише для 2-20-річного терміну. При порівнянні показників виживаності в групах застосовували непараметричний Log-rank тест. Статистичні розрахунки виконані з використанням пакету комп'ютерних програм «Statistica 7 by StatSoft, Inc.». Критичний рівень значимості приймали за 0,05.

На проведення досліджень був отриманий дозвіл від Комітету з питань біоетики Інституту.

### Результати та їх обговорення

Рівень 2-, 5-, 10-, 15- і 20-річної виживаності серед усіх хворих когорти, що досліджена, становив відповідно 89,4, 85,5, 81,0, 76,5 і 57,5%. У той же час, він суттєво різнився для хворих із медулярною карциномою різного генезу: виживаність пацієнтів нижча за спорадичної форми, ніж хворих зі спадковими формами захворювання впродовж усього терміну спостереження ( $p=0,017$ ; **рис. 1, А**).

Рівень кумулятивної 2-річної виживаності хворих жінок і чоловіків не відрізнявся (89,2% і 89,4% відповідно). У той же час, у подальшому, починаючи з 5-річного періоду, виживаність пацієнтів чоловічої статі зменшується, що стає най-



**Рисунок 1.** Кумулятивна виживаність пацієнтів залежно від генезу пухлини (А) та статі (Б) хворих із медулярною карциномою щитоподібної залози.

**Рисунок 2.** Кумулятивна виживаність пацієнтів зі спорадичною формою медулярної карциноми щитоподібної залози різної статі (А) та пацієнтів з та без метастазів пухлини до регіонарних лімфовузлів (Б).

більш помітним через 10-20 років після операції (рис. 1,Б). Застосування Log-rank тесту дозволило встановити, що ця різниця є вірогідно значущою ( $p=0,028$ ). Виживаність хворих зі спадковими формами медулярної карциноми щитоподібної залози не відрізняється залежно від статі пацієнтів ( $p=0,89$ ), тоді як для чоловіків із спорадичною формою медулярної карциноми вона суттєво нижча, ніж у жінок ( $p=0,046$ , рис. 2,А).

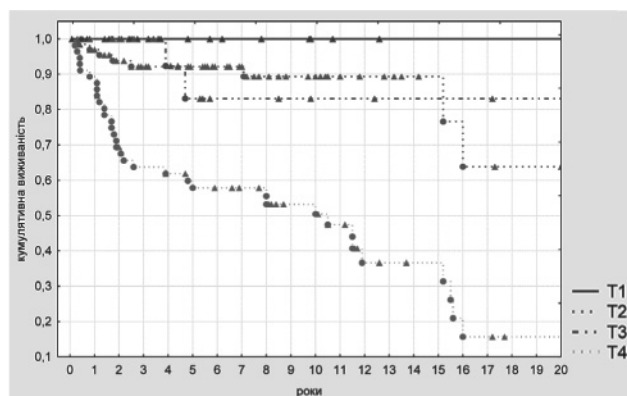
Отже, спорадична форма хвороби та чоловіча стать пацієнтів є негативними прогностичними чинниками для медулярної карциноми щитоподібної залози. Висновок щодо статі пацієнтів співпадає з таким, що отриманий іншими авторами при застосуванні одномірного аналізу [17]. Результати, наведені в цій роботі, наголошують: це важливо для хворих зі спорадичною формою медулярної карциноми, оскільки стать не має прогностичної цінності для пацієнтів зі спадковими формами хвороби.

Для медулярної карциноми щитоподібної залози характерна висока частота метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів ший та переднього середостіння, що виявляються вже у 50-81%

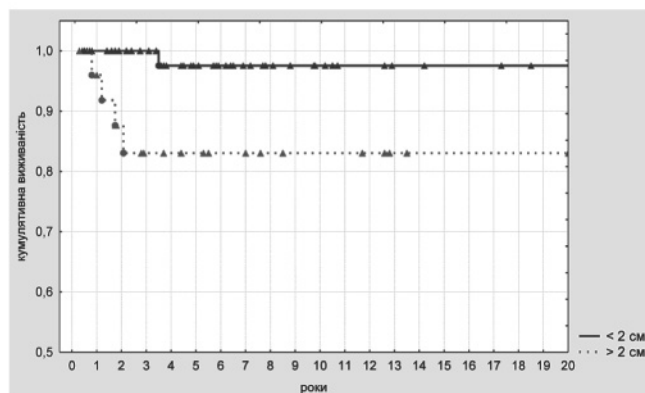
хворих на момент їх звернення до лікаря [1]. У когорті, яка аналізується, частота метастазування була однаковою за спорадичної і спадкової форм медулярної карциноми щитоподібної залози, але лише за першої цей чинник був суттєвим для смертності пацієнтів [9]. Рівень кумулятивної виживаності пацієнтів із метастазами медулярної карциноми до регіонарних лімфовузлів суттєво нижчий за такий хворих із неметастазуючими пухлинами ( $p=0,0001$ , рис. 2,Б). Така різниця простежується і по окремих групах хворих чоловіків і жінок ( $p=0,01$  і  $p=0,0001$  відповідно), а також у хворих зі спорадичною медулярною карциномою ( $p=0,0001$ ), тоді як відмінність цього параметру у хворих зі спадковими формами хвороби за відсутності та при наявності метастазів несуттєва ( $p=0,309$ ). Виживаність хворих із віддаленими метастазами медулярної карциноми низька: 2-, 5-, 10-, 15- і 20-річна виживаність становила 59,0, 52,1, 43,8, 21,8 і 21,8% відповідно. Жодної гендерної різниці не виявлено.

Отримані дані підтверджують висновок, що наявність метастазів у регіонарні лімфовузли і,

## Оригінальні дослідження



А



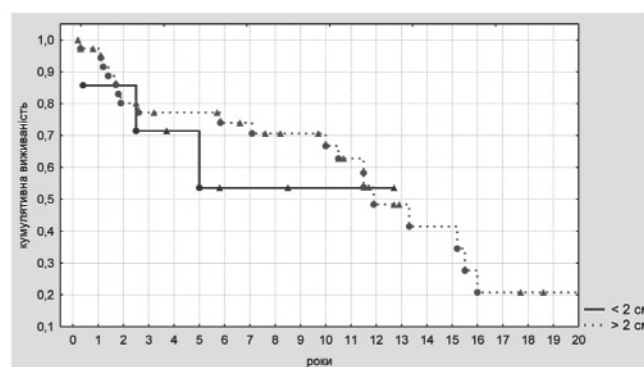
Б

**Рисунок 3.** Кумулятивна виживаність хворих із медулярною карциномою різної категорії Т (А) та категорії N0 розміром до та понад 2 см (Б).

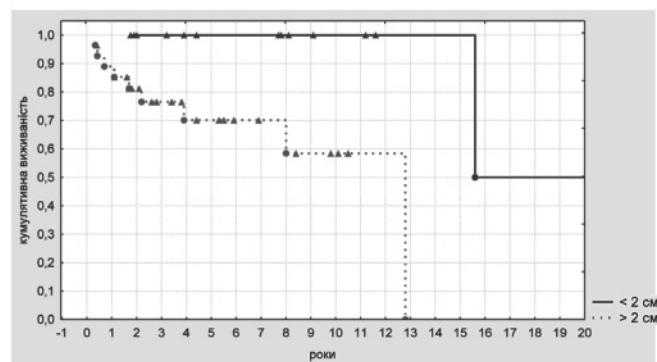
особливо, існування віддалених метастазів є несприятливим прогностичним чинником. Зазначимо, що за нашими даними він є прогностично цінним як для хворих жінок, так і для хворих чоловіків, але лише за спорадичної форми хвороби.

Вживаність пацієнтів зі спорадичною медулярною карциномою зменшується зі збільшенням категорії пухлини Т (рис. 3,А), що є цілком прогнозованим і закономірним. Стовідсоткова виживаність відмічена за пухлин категорії Т1, а найменша – за пухлин категорії Т4, тобто за пухлин, які не тільки характеризуються, як правило, більшими розмірами, але й проростають капсулу залози та інвазують у м'які тканини, гортань, трахею чи стравохід. Несподіваною виявилася відсутність залежності рівня виживаності хворих зі спадковими формами медулярної карциноми від категорії пухлини. Так, 2-, 5-, 10- та 15-річна виживаність за категорії пухлин Т1 та Т4 склала: 100,0, 85,8, 85,8 і 85,8% та 91,8, 91,8, 80,2 і 80,2% відповідно.

Відмічено, що дві третини хворих чоловіків з когорти на момент встановлення діагнозу вже мали пухлини категорії Т3 і Т4, тоді як серед жі-



А



Б

**Рисунок 4.** Кумулятивна виживаність хворих із медулярною карциномою щитоподібної залози розміром до 2 см та понад 2 см, яким виконана тиреоїдектомія та латеральна лімфодисекція (А) чи тиреоїдектомія, центральна та латеральна лімфодисекція (Б).

нок таких було у 2 рази менше. Суттєва летальність серед жінок має місце при спорадичних пухлинах категорії Т4, а в чоловіків – починаючи вже з пухлин категорії Т3 [9]. Ці спостереження підтверджуються даними розрахунків виживаності пацієнтів різної статі з пухлинами категорії Т3 і Т4: якщо рівень кумулятивної виживаності серед хворих жінок і чоловіків суттєво не різниться при пухлинах категорії Т1 і Т2 ( $p=0,386$ ), то вже за пухлин категорії Т3 5-ти річна виживаність пацієнтів чоловічої статі дуже низька (33,0%) і статистично значуще відрізняється від цього показника для жінок ( $p=0,016$ ). Вживаність пацієнтів різної статі з пухлинами категорії Т4 однаково зменшена, при цьому шанси пережити 20-ти річний термін мають 16,0% жінок і жоден із чоловіків. Отже, аналіз залежності виживаності хворих від тяжкості захворювання також свідчить про негативний вплив саме на осіб чоловічої статі.

Так як найсуттєвішим для прогнозу захворювання є наявність метастазів, що можуть бути присутні за пухлини будь-якого розміру, нами були сформовані та проаналізовані дані щодо

двох груп хворих, у яких до операції топічними методами не було виявлено метастазів у регіонарні лімфовузли (пухлини категорії N0): пацієнти з пухлинами медулярної карциноми розміром до або понад 2 см у більшому діаметрі. Це дозволило встановити значення розміру пухлини. При аналізі виживаності пацієнтів з цих груп показано, що за перші два-три роки після операції померло біля 3% хворих із першої групи та більше ніж 15% – з другої (**рис. 3,Б**). І хоча в подальшому криві кумулятивної виживаності до 20-річного терміну виходять на стабільні плато, рівень її нижчий для пацієнтів з пухлинами понад 2 см.

Отже, розмір пухлини, що перевищує 2 см (навіть за доведеної відсутності метастазування) є несприятливим чинником, який збільшує летальність та зменшує виживаність хворих зі спорадичною медулярною карциномою. Підтвердженням цього можуть бути також дані щодо однакового рівня виживаності хворих із пухлинами понад 2 см, яким була виконана як латеральна дисекція лімфовузлів шиї, так і комбінована – латеральна та центральна (**рис. 4,А**). Так, 2-, 5- і 10-річна виживаність цих пацієнтів склала: 80,0, 77,1 і 61,2% та 81,2, 70,0 і 58,5% відповідно ( $p=0,356$ ). За пухлин розміром до 2 см кращі результати щодо виживаності пацієнтів у перші 10 років після операції відмічені при проведенні комбінованої центральної та бокової лімфодисекції (**рис. 4,Б**). Оскільки застосування комбінованої дисекції лімфовузлів шиї увійшло до хірургічної практики не так давно, то для визначення дійсно прогностичної цінності цієї тактики необхідні подальші дослідження.

## Список використаної літератури

1. Рыбаков С.И. Рак щитовидной железы. Полтава: ООО «АСМИ», 2012. 572 с. (Rybakov S.I. Thyroid gland cancer. Poltava: "ASMI" Ltd, 2012. 572 p.).
2. Kebebew E., Ituarte P., Siperstein A. et al. // Cancer. 2000, 88, 5, 1139-1148.

3. Modigliani E., Cohen R., Campos J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1998, 48, 3, 265-273.
4. deGroot J., Plukker J., Wolffenbittel B et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2006, 65, 729-736.
5. Бойко Н.І., Шаваров Ю.І., Дуда О.Р. та ін. // Львівський медичний часопис. 2010, 16, 4, 135-138. (Bojko N.I., Shavarov Yu.I., Duda O.R. et al. // Lviv medychnyj chasopys. 2010, 16, 4, 135-138).
6. Paterson I., Greenlee R., Adams Jones D. // Clin. Oncol. (Royal Coll. Radiol.). 1999, 11, 4, 245-251.
7. Демидчик Ю.Е., Колобухов А.Э., Демидчик Е.П. и др. // Онкол. журн. 2008, 2-3 (7), 19-30. (Demidchik Yu.Ye., Kolobukhov A.E., Demidchik Ye.P. et al. // Oncol. J. 2008, 2-3 (7), 19-30).
8. Романчишин А.Ф., Лисовенко О.В., Колосюк В.А. Современные аспекты хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т.1, 201-203. (Romanchishin A.F., Lisovenko O.V., Kolosiuk V.A. Modern aspects of endocrine surgery. St-Petersburg, 2003. V.1, 201-203).
9. Кваченюк А.М., Рейзін Д.В., Пілецький А.М., Рейзін В.І. // Клінічна хірургія. 2013, 7, 31-35. (Kvachenyuk A.M., Reizin D.V., Piletskyj A.M., Reizin V.I. // Clin. Surgery. 2013, 7, 31-35).
10. Cakir M., Grossman A. // Neuroendocrinology. 2009, 90, 4, 323-348.
11. Dackiw A. // Otolaryngol. Clin. North Am. 2010, 43, 2, 365-374.
12. Dequanter D., Lothaire P. // Rev. Med. Liege. 2010, 65, 7-8, 450-452.
13. Xu L., Zhao Y., Wang W. et al. // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2012, 34, 4, 401-404.
14. Abraham D., Low T., Messina M. et al. // Ann. Surg. Oncol. 2011, 18, 1, 219-225.
15. Ларін О.С., Черенько С.М., Нечай О.П., Черенько М.С. // Клін. ендокринолог. та ендокр. хірургія. 2011, 3 (36), 20-23. (Larin O.S., Cherenko S.M., Nechaj O.P., Cherenko M.S. // Clin. Endocrinol. Endocr. Surg. 2011, 3 (36), 20-23).
16. Кваченюк А.М., Рейзін Д.В. // Ендокринологія. 2013, 18, 3, 5-10. (Kvachenyuk A.M., Reizin D.V. // Endocrinologia. 2013, 18, 3, 5-10).
17. Ma S., Liu Q., Zhang Y., Yang R. // Oncol. Lett. 2011, 2, 5, 975-980.

(Надійшла до редакції 10.02.2014)

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЕДУЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.Н. Кваченюк<sup>1</sup>, Д.В. Рейзин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>2</sup>Киевская городская клиническая больница № 8

**Резюме.** На основании данных историй болезни пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы, которые лечились в период с 1979 по 2012 гг., с применением метода Каплана-Мейера установлено, что спорадическая форма болезни и мужской пол пациентов являются отрицательными прогностическими факторами заболевания. Последнее важно для больных со спорадической формой медуллярного рака, так как пол не имеет прогностической ценности для пациентов с наследственными формами болезни. Наличие метастазов в регионарные лимфоузлы или отдаленных метастазов являются неблагоприятными факторами, а анализ значимости тяжести протекания болезни показал, что при этом принадлежность пациентов к мужскому полу также является отрицательным фактором прогноза. При определении тактики хирургического лечения необходимо учитывать размер опухоли: присутствие карциномы размером более 2 см (даже при доказанном отсутствии метастазирования) увеличивает летальность и снижает выживание больных с медуллярным раком щитовидной железы.

**Ключевые слова:** медуллярная карцинома щитовидной железы, выживаемость больных, факторы прогноза.

## PROGNOSTIC FACTORS OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

**A.N. Kvachenyuk<sup>1</sup>, D.V. Reizin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci of Ukraine»;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital N8, Kyiv

**Summary.** Based on the medical records of patients with medullary thyroid carcinoma treated in the period from 1979 to 2012 years, using the Kaplan-Meier method, it was found that the sporadic form of the disease and male sex of patients are negative predictors of disease. Other is essential for patients with sporadic form of medullary cancer, because sex has no prognostic value in patients with hereditary forms of the disease. The presence of metastases in regional lymph nodes or distant metastases is a poor prognostic factor and analyzes the significance of the severity of the disease showed that patients belonging to the male sex are also a negative factor on prediction. In determining surgical treatment it is necessary to consider the size of the tumor: the presence of carcinoma larger than 2 cm (even proved with absence of metastasis) increases mortality and reduces the survival of patients with medullary thyroid cancer.

**Keywords:** medullary thyroid carcinoma, survival of patients, prognostic factors.

УДК 616.441.-006.6-092.9:615.252

# Effect of docetaxel and human beta-defensin-2 on proliferation of anaplastic thyroid carcinoma KTC-2 cells

O.L. Gerashchenko<sup>1</sup>,  
O.V. Zhuravel<sup>1</sup>,  
V.V. Pushkarev<sup>2</sup>,  
M.A. Soldatkina<sup>1</sup>,  
V.M. Pushkarev<sup>2</sup>,  
P.V. Pogrebnoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, Natl Acad. Sci. of Ukraine;

<sup>2</sup>State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Summary.** In present research we have studied the effect of docetaxel in ultralow concentrations (0.1-10 nM) and recombinant human beta-defensin-2 (hBD-2) in nanomolar concentration range on proliferation and viability of anaplastic thyroid carcinoma cells of KTC-2 line, and expression of some cell cycle regulatory factors. It has been shown that docetaxel, hBD-2 and combination of these agents significantly inhibited proliferation of KTC-2 cells via down-regulation of the cyclin E expression.

**Keywords:** thyroid, anaplastic carcinoma, cell cycle, human beta-defensin-2, docetaxel.

Taxanes are compounds that can interact with microtubules and are considered as promising carcinostatics. They are already being used for treatment of some malignant tumors [1-3], including anaplastic thyroid carcinoma (ATC) [4-8]. However, their use is limited due to high toxicity and insufficient efficacy. Therefore, studies aimed on determination of taxanes minimal effective concentrations capable of initiating cancer cell proliferation blockage as well as senescence and death with insignificant damage to normal tissues and the search for effective combinations of taxanes with other anticancer compounds are of high concern.

Human beta-defensins (hBDs) belong to a family of cationic antimicrobial peptides and represent an important component of innate immunity. Apart from direct antimicrobial activity, defensins provide a link between innate and acquired immunity and modulate immune response toward invading bacteria, are involved in inflammatory responses and wound healing, and could play a role in oncogenesis [9, 10]. In particular, hBD-1 is supposed to possess anticancer activity: its expression is downregulated in renal and prostate tumors [11], while induction of hBD-1 expression results in cancer cell death [12]. Another beta-defensin, hBD-2, may cause opposite effects on cancer cell growth dependent on its concentration. Recently it has been shown that hBD-2 may regulate proliferation and viability of human lung adenocarcinoma cells of A549 line

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© O.L. Gerashchenko, O.V. Zhuravel, V.V. Pushkarev, M.A. Soldatkina, V.M. Pushkarev, P.V. Pogrebnoy

and human epidermoid carcinoma of A431 line in a concentration-dependent manner. It also stimulates cancer cell growth in low nanomolar range (1-10 nM) and causes its significant suppression at higher concentrations (100-1000 nM) via cell cycle arrest at G1/S checkpoint [13]. The effects of hBD-2 on growth patterns of human thyroid cancer cells remain unstudied.

Therefore, the aims of this work were to study the effect of ultralow concentrations of docetaxel on anaplastic thyroid cancer KTC-2 cells proliferation, examine the ability of hBD-2 to regulate KTC-2 cell growth, and analyze the role of human beta-defensin-2 as a cell cycle regulator in combination with ultralow docetaxel concentrations.

## Materials and Methods

### Cell line

Anaplastic thyroid cancer KTC-2 cell line introduced into culture by Dr. J. Kurebayashi (Kawasaki Medical School, Okayama, Japan) was kindly provided by professor V.A. Saenko and professor S. Yamashita (Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan).

KTC-2 cells were cultured in DMEM culture medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 100 units/mL penicillin G sodium, 100 µg/mL streptomycin sulfate in humidified 5% CO<sub>2</sub> atmosphere at 37 °C.

Docetaxel (Dtx) («Wako Chemicals», Japan) was dissolved in DMSO and then added into culture medium. Control samples were treated with equal amount of DMSO without Dtx.

### Preparation of recombinant hBD-2

To study the effect of exogenous defensin upon cell growth, we have used the rec-hBD-2 expressed in bacterial cells as GST-hBD-2 fusion protein and purified by standard procedure as described earlier [14]. In brief, *E.coli* BL21(DE3) cells transformed with GST-hBD-2-recombinant plasmid were induced with 1 mM IPTG for 6 hours, pelleted by centrifugation, resuspended in lysis buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.6; 250 mM NaCl; 1% Triton X-100 and a mix of protease and phosphatase inhibitors), and disrupted using ultrasound disintegrator (UD-11 Automatic, Poland). Cell lysate was then applied to affine chromatography on glutathione-agarose column (GE Healthcare, Sweden) with following cleavage of the defensin from fusion protein by thrombin digestion. hBD-2 peptide was further purified by reverse phase chromatography on Sep-Pack C18 cartridge (Waters, USA), vacuum-dried, and re-dissolved in acidified

water. Protein concentration was determined by UV absorbance at 280 nm using spectrophotometer Nanodrop-1000 (Labtech, USA).

### Direct cell counting

To study the effect of Dtx and/or hBD-2 on cell proliferation, KTC-2 cells were routinely cultured in 24-well plates (5x10<sup>4</sup> cells per well) to nearly 50% confluence. Culture medium was then replaced with fresh DMEM supplemented with 2.5% FBS and rec-hBD-2 was added into cell cultivation medium in concentrations of 100, 500, 1000 nM. The cells were cultured for 48 hours after that. Following the treatment, cells were washed with PBS, detached with trypsin, and counted in hemocytometer. The percentage of dead cells was analyzed using trypan blue staining.

### MTT assay

To evaluate the effect of Dtx and/or hBD-2 on cell viability, MTT-test has been applied [15]. KTC-2 cells were seeded into 96-well plates (7x10<sup>3</sup> cells per well) and incubated with these agents in DMEM supplemented with 2.5% FBS for 48 hours. The cells were then routinely treated with MTT (3-[4,5-dimethylthiazole-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) by standard protocol, and colorimetric reaction was evaluated with the use of ELISA reader (Awareness Technology Inc, USA) at λ=545.

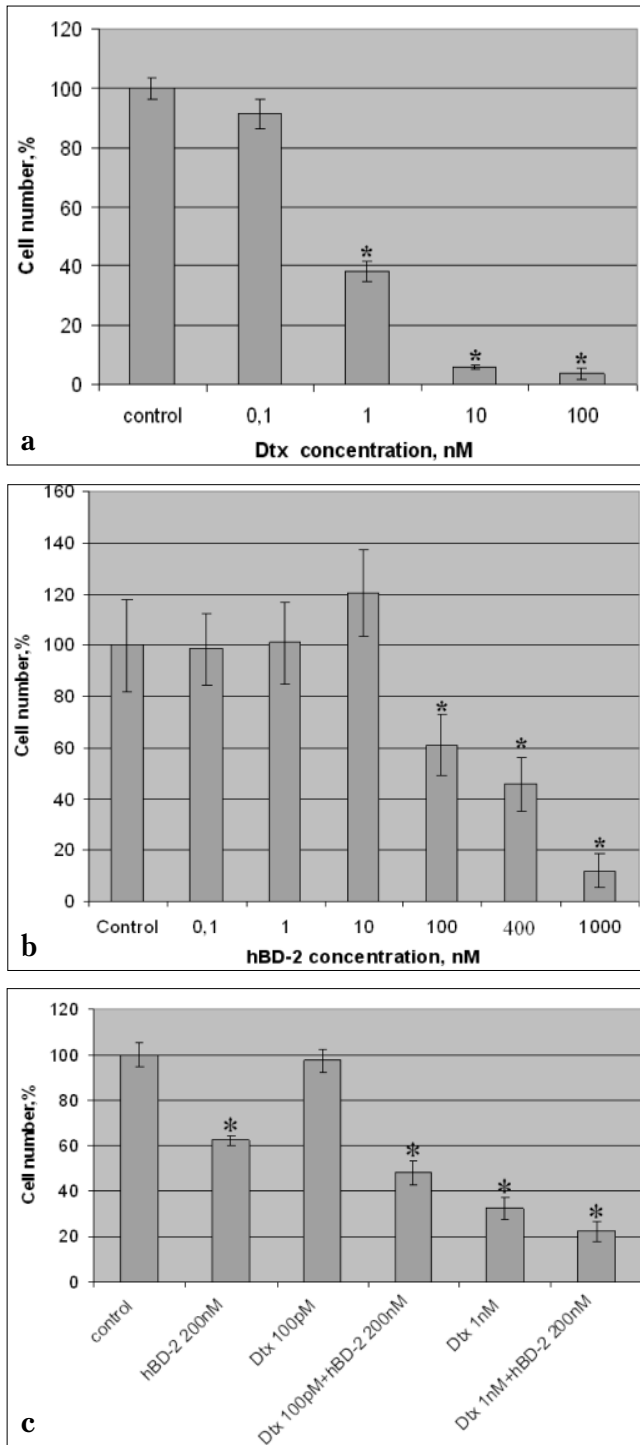
### Western blotting

To analyze the expression level of some signal pathway components involved in cell cycle regulation, KTC-2 cells were cultured in 6-well plates and treated with Dtx and/or hBD-2 for 48 hours as described above, washed with PBS and lysed in RIPA buffer with protease and phosphatase inhibitors. The proteins were separated by 9-22% gradient SDS-PAAG electrophoresis and transferred to nitrocellulose membrane Hybond-ECL, RPN3032D (Amersham Biosciences, USA). Nonspecific binding sites were blocked with 1X PBS-T, 5% BSA solution for 1 h. The blots were then incubated with primary Abs, and later with secondary polyclonal HRP-conjugated anti-rabbit IgG or anti-mouse IgG Abs (DakoCytomation, Denmark). The ECL western blotting detection system (Amersham Pharmacia Biotech) was used to reveal immunoreactivity. The antibodies against p53 (IEPOR, Ukraine), cyclin E (Santa-Cruz, USA), and MoAbs against beta-actin (Sigma, USA) were used. All antibodies were used at working dilutions according to manufacturer instructions.

### Statistical analysis

The data are reported as the mean ± m of values obtained from four independent experiments.

Data on direct cell counting and MTT were analyzed by Student's *t*-test to assess the statistical significance of the difference between the groups. A statistically significant difference was considered to be present at  $p < 0.05$ .



**Figure 1.** Effect of docetaxel (a), rec-hBD-2 (b) and their combination (c) on KTC-2 cells proliferation (direct cell counting)  $M \pm m$ ,  $n=4$ . \*differences are significant compared to the control;  $p < 0.05$ .

## Results and Discussion

The aim of our study was to analyze the influence of ultralow docetaxel concentrations (tens and hundreds of thousand times lower than the doses used in clinical practice [16]) and rec-hBD-2 in physiologic (nanomolar) concentrations on anaplastic thyroid cancer cell growth *in vitro*.

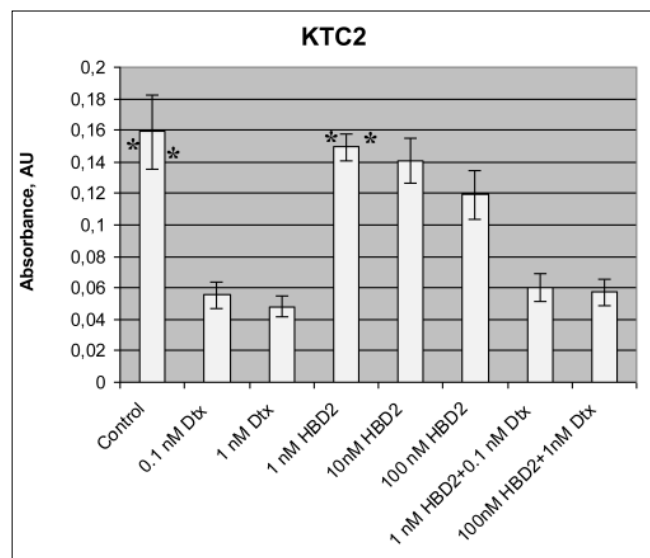
The study of Dtx effect on KTC-2 cells proliferation has shown that the cells are sensitive even to ultralow Dtx concentrations: the counts of viable KTC-2 cells after 48 hours of incubation with 1 nM and 10 nM decreased by 2.5-fold and 20-fold respectively ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1, a).

Our data have shown that rec-hBD-2 exerted no effect on proliferation of KTC-2 cells at low concentrations (1-10 nM), while at higher concentrations (100-1000 nM) it significantly suppressed cell proliferation in a concentration dependent manner ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1, b).

To study the combined effects of the agents, we chose a concentration of rec-hBD-2 equal to 200 nM, as 100 nM of hBD-2 is the initial (boundary) concentration at which its effect was observed, and at higher rec-hBD-2 concentrations the additive effects of defensin and Dtx would be difficult to demonstrate.

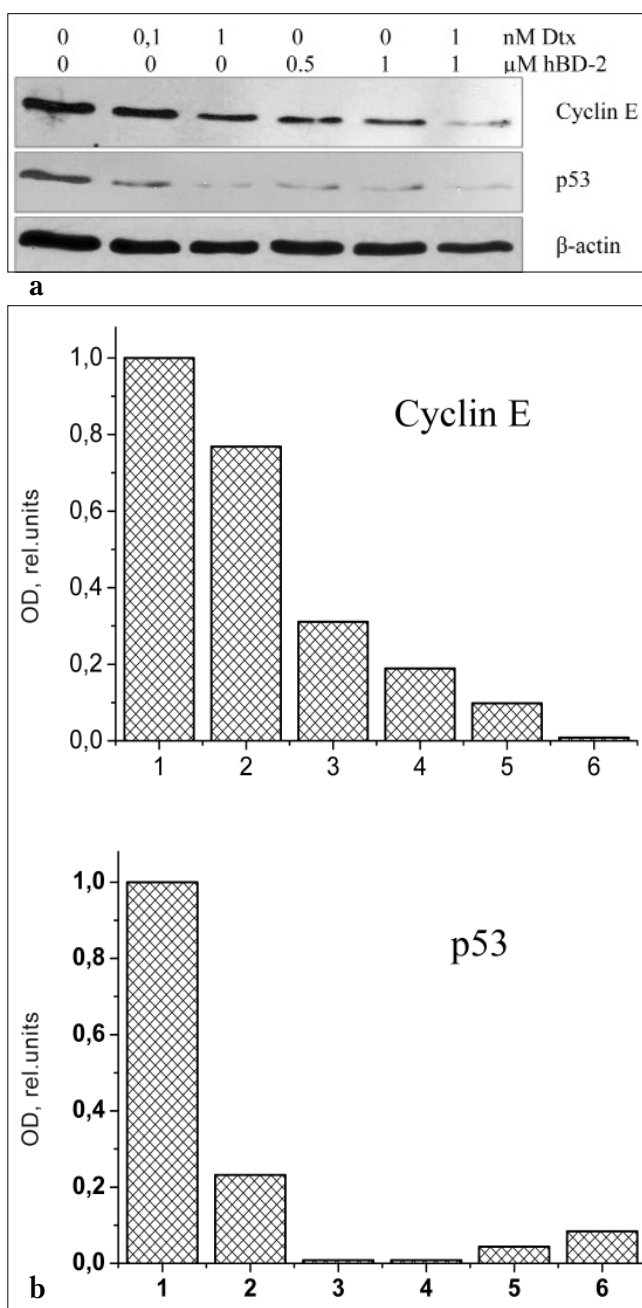
Combined treatment of KTC-2 cells with Dtx and rec-hBD-2 showed significant additive proliferation-suppressing effect of these compounds (Fig. 1, c).

The study of effects of Dtx, rec-hBD-2 and their combination upon KTC-2 cells viability



**Figure 2.** Effect of docetaxel, rec-hBD-2 and their combination on KTC-2 cells viability (MTT assay)  $M \pm m$ ,  $n=4$ . \*differences are significant compared to the control;  $p < 0.05$ .

## Оригінальні дослідження



**Figure 3.** Effect of docetaxel, rec-hBD-2 and their combination on cyclin E and p53 expression in KTC-2 cells  
 a – Western blotting data; b – graphic representations of western blotting data normalized by β-actin and calculated with the use of GelPro v.3.2 program

demonstrated significant decrease of viable cell counts at 0.1-1 nM of Dtx ( $p < 0.05$ ), a concentration dependent effect of defensin at 1-100 nM and the absence of additive effect of these two agents toward anaplastic thyroid cancer cells viability (Fig. 2).

So, we have shown for the first time that rec-hBD-2 is capable of affecting anaplastic thyroid cancer cell growth in a concentration-dependent

manner typical for this defensin toward cancer cells of other histologic origin [13]. An additive effect of physiologic (nanomolar) concentrations of hBD-2 and taxanes toward suppression of KTC-2 cell proliferation is of potential clinical importance: it seems reasonable to analyze an efficacy of taxane-based cancer therapy in combination with natural inducers of hBD-2 expression (i.e. vitamin D<sub>3</sub>).

To study the effect of rec-hBD-2 on the protein expression, we used this peptide at higher concentrations (500-1000 nM) because herein deeper mechanisms are involved.

The analysis of Dtx effects on cell cycle regulatory mechanisms has revealed the significant decrease of p53 expression – tumor suppressor protein that controls cell cycle under the stress conditions [17], in KTC-2 cells treated with 0.1 nM Dtx, while nearly complete down-regulation of p53 has been registered in the cells treated with 1 nM Dtx or 0.5 μM rec-hBD-2 (Fig. 3).

The study of cyclin E expression, which in combination with cyclin-dependent kinase CDK2 phosphorylates (and inactivates) another tumor suppressor protein – retinoblastoma protein (pRb) [18], has shown that Dtx significantly suppressed cyclin E expression, especially at concentration of 1 nM (Fig. 3). More pronounced cyclin E down-regulation has been observed in KTC-2 cells treated with 0.5 μM and 1 μM rec-hBD-2, while combined use of 1 μM hBD-2 and 1 nM Dtx caused nearly complete suppression of cyclin E expression (Fig. 3).

It is known that tumor suppressor protein p53 after its phosphorylation under stress conditions transactivates genes of CDK inhibitors resulting in cell cycle arrest [18]. Significant down-regulation of p53 caused by Dtx evidences that this protein is not involved in proliferation cease of KTC-2 cells treated with ultralow taxanes concentrations. It seems to be more likely that suppression of KTC-2 cell proliferation upon Dtx and/or hBD-2 action might be related to down-regulation of cyclin E expression that could lead to subsequent pRB activation [18].

### Conclusions

1. Docetaxel effect in ultralow concentrations (0.1-10 nM) results in significant suppression of KTC-2 cells proliferation and viability.
2. Recombinant hBD-2 is capable to affect growth patterns of anaplastic thyroid cancer cells in a concentration-dependent manner.

3. Combined effect of Dtx and rec-hBD-2 results in significant additive suppression of KTC-2 cells proliferation and down-regulation of cyclin E expression.

### Acknowledgement

This work was in part supported with grant 0110U005758 of National Academy of Sciences of Ukraine «Fundamental Basis of Molecular and Cellular Biotechnologies».

### References

- Rowinsky E.K. The development and clinical utility of the taxane class of a microtubule chemotherapy agents // *Ann. Rev. Med.* 1997, 48, 353-374.
- Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs // *Nat. Rev. Canc.* 2004, 4, 253-265.
- Kingston D.G.I. The shape of things to come: Structural and synthetic studies of taxol and related compounds // *Phytochemistry*. 2007, 68, 1844-1854.
- Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group // *Thyroid*. 2000, 10, N 7, 587-594.
- Pushkarev V.M., Starenki D.V., Saenko V.O. et al. Effects of Paclitaxel and combination of the drug with radiation therapy in an in vivo model of anaplastic thyroid carcinoma // *Exp. Oncol.* 2011, 33, N 1, 24-27.
- Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies // *Clin. Oncol.* 2010, 22, 486-497.
- Smallridge R.C. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, N 8, 2566-2572.
- Sun X.S., Sun S.R., Guevara N. et al. Chemoradiation in anaplastic thyroid carcinomas // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013, 86, N 3, 290-301.
- Droin N., Hendrab J.-B., Ducoroy P. et al. Human defensins as cancer biomarkers and antitumour molecules // *J. Proteomics*. 2009, 72, 918-927.
- Winter J., Pantelis A., Reich R. et al. Human beta-defensin-1, -2, and -3 exhibit opposite effects on oral squamous cell carcinoma cell proliferation // *Cancer Invest.* 2011, 29, 196-201.
- Bullard R.S., Gibson W., Bose S.K. et al. Functional analysis of the host defense peptide human beta defensin-1: new insight into its potential role in cancer // *Mol. Immunol.* 2008, 45, 839-848.
- Sun C.Q., Arnold R., Fernandez-Golarz C. et al. Human beta-defensin-1, a potential chromosome 8p tumor suppressor: control of transcription and induction of apoptosis in renal cell carcinoma // *Cancer Res.* 2006, 66, 8542-8549.
- Zhuravel E., Shestakova T., Efanova O. et al. Human beta-defensin-2 controls cell cycle in malignant epithelial cells: *in vitro* study // *Exp. Oncol.* 2011, 33, N 3, 114-121.
- Lisovskiy I.L., Markeeva N.V., Shnitsar V.M., et al. Production of recombinant of hBD-2 – human antimicrobial peptide expressed in cervical and vulvar cancer // *Exp. Oncol.* 2003, 25, N 1, 36-39.
- Mosman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // *Immunol. Methods*. 1983, 65, 55-63.
- Gustafson D.L., Long M.E., Zirrolli J.A. et al. Analysis of docetaxel pharmacokinetics in humans with the inclusion of later sampling time-points afforded by the use of a sensitive tandem LCMS assay // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2003, 52, N 2, 159-166.
- Carvajal L.A., Manfredi J.J. Another fork in the road – life or death decisions by the tumour suppressor p53 // *EMBO Rep.* 2013, 14, N 5, 414-421.
- Nelson J. Structure and function in cell signalling. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2008. 389 p.

(Надійшла до редакції 27.02.2014)

### Вплив таксанів та дефенсину hBD-2 на проліферацію клітин анапластичної карциноми щитоподібної залози лінії KTC-2

**О.Л. Герашенко<sup>1</sup>, О.В. Журавель<sup>1</sup>, В.В. Пушкарєв<sup>2</sup>, М.О. Солдаткіна, В.М. Пушкарєв<sup>2</sup>, П.В. Погрібний<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України;

<sup>2</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** У роботі було досліджено вплив доцетакселю в наднизьких концентраціях та рекомбінантного бета-дефенсину-2 людини (hBD-2) на проліферативну активність і життєздатність клітин анапластичної карциноми щитоподібної залози лінії KTC-2 та на експресію деяких регуляторних факторів клітинного циклу. Показано, що дія доцетакселю, hBD-2 та комбінації цих двох агентів призводила до значного зниження проліферації клітин KTC-2 шляхом пригнічення експресії цикліну E.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, анапластична карцинома, клітинний цикл, бета-дефенсин-2 людини, доцетаксель.

### Влияние доцетакселя и дефенсина hBD-2 на пролиферацию клеток анапластической карциномы щитовидной железы линии KTC-2

**О.Л. Герашенко<sup>1</sup>, Е.В. Журавель<sup>1</sup>, В.В. Пушкарєв<sup>2</sup>, М.А. Солдаткина<sup>1</sup>, В.М. Пушкарєв<sup>2</sup>, П.В. Погребной<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины;

<sup>2</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В работе исследовано влияние доцетакселя в сверхнизких концентрациях (0,1-10 нМ) и рекомбінантного бета-дефенсина-2 человека (hBD-2) в наномолярном диапазоне концентраций на проліферативную активність и жизнеспособность клеток анапластической карциномы щитовидной железы линии KTC-2 и экспрессию некоторых регуляторных факторов клеточного цикла. Показано, что действие доцетакселя, hBD-2 и их комбинации приводит к значительному угнетению пролиферации клеток KTC-2 путем снижения экспрессии циклина E.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, анапластическая карцинома, клеточный цикл, бета-дефенсин-2 человека, доцетаксель.

# Органозберігаючі операції при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози

І.Р. Янчій,  
М.Ю. Болгов,  
Т.І. Богданова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Розглянуто результати довготривалого (до 19 років) спостереження за пацієнтами, яким у відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР) з 1993 по 2011 роки було виконано органозберігаючі операції з приводу папілярної (139 хворих) і фолікулярної (11 хворих) карцином щитоподібної залози (ЩЗ). Безрецидивний перебіг захворювання з різним терміном спостереження зареєстровано в 147 із 150 пацієнтів (98,0%), що свідчить про можливість виконання, за певних умов, органозберігаючих операцій із приводу високодиференційованих карцином щитоподібної залози.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, папілярна карцинома, фолікулярна карцинома, органозберігаючі операції.

Основним методом лікування високодиференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) є оперативне втручання. Переважна більшість авторів є прибічниками радикального хірургічного втручання, яке передбачає повне видалення ЩЗ, тобто проведення тотальної тиреоїдектомії [1-7]. Однак питання щодо можливості виконання органозберігаючих операцій при папілярній та фолікулярній карциномах ЩЗ залишається дискусійним і актуальним [1-5].

В Україні, мешканці якої зазнали впливу радіоактивного йоду після аварії на Чорнобильській АЕС, проблема лікування раку ЩЗ набула особливого значення у зв'язку з зафіксованим (починаю-

чи з 1990 року) зростанням захворюваності на цю патологію, головним чином серед осіб, вік яких на час аварії не перевищував 18 років, і яких було віднесено до групи підвищеного ризику [8-12].

В ІЕОР, який визначено як головний медичний заклад із приводу лікування раку ЩЗ у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС дітей і підлітків, було впроваджено метод тонкоігловидної пункційної аспіраційної біопсії (ТАІБ), вдосконалено методи хірургічного лікування хворих, розроблено стандарти діагностики і лікування хворих на тиреоїдний рак [13-16]. Так, при встановленій карциномі ЩЗ на передопераційному чи інтраопераційному етапах обов'язковим обсягом оперативного втручання є екстрафасціальна тиреоїдектомія з подальшою абляцією залишків ЩЗ радіоактивним йодом [14-17].

Між тим, у різних країнах світу, у тому числі й у клініці ІЕОР, із різних причин виконувалися

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

та виконуються органозберігаючі операції [18,19]. Найчастіше в таких випадках діагноз «карцинома» встановлювався лише за результатами остаточного гістологічного дослідження біопсійного матеріалу, і пацієнти категорично відмовлялися від проведення повторної радикальної операції.

Звідси випливає, що дослідження віддалених результатів хірургічного лікування хворих, яким було виконано органозберігаючі операції з приводу вискодиференційованих карцином ЩЗ, є своєчасним і може дати відповідь на деякі дискусійні питання.

## Матеріали та методи

Проаналізовано амбулаторні та стаціонарні карти 150 хворих, вік яких на час аварії на ЧАЕС не перевищував 18 років (група підвищеного ризику відносно розвитку раку ЩЗ), в яких карциному ЩЗ було встановлено лише на післяопераційному етапі за даними остаточного патогістологічного діагнозу, і яким було виконано органозберігаючі операції протягом періоду від 1993 до 2011 року (період обов'язкового передопераційного виконання ТАПБ при вузлових новоутвореннях ЩЗ та інтраопераційних експрес-гістологічних досліджень за показниками).

За результатами післяопераційних сонографічних досліджень було проведено аналіз тривалого післяопераційного спостереження залишкової тканини ЩЗ. На всіх етапах роботи використовували дані електронного реєстру пацієнтів ІЕОР, який налічує на сьогодні більше 160 тисяч записів (амбулаторних карток). Дані оброблялись за допомогою медичної інформаційної системи TherDer 5 [20], вірогідність різниці в показниках визначалася за точним критерієм Фішера.

## Результати та їх обговорення

За період від 1993 до 2011 року у відділі хірургії ендокринних залоз ІЕОР було прооперовано 1919 пацієнтів із папілярною карциномою (ПК) та 125 пацієнтів із фолікулярною карциномою (ФК), які народилися в 1968 та подальших роках. 150 хворим із ПК (7,8%) та 11 – з ФК (8,8%) було виконано органозберігаючі первинні оперативні втручання, після яких не виконувалася остаточна тиреоїдектомія. Пацієнти продовжували спостерігатися в ІЕОР.

У трьох із 150 пацієнтів із папілярною карциномою (2,0%) мав місце рецидив захворювання. У жодного пацієнта з фолікулярною карциномою рецидиву захворювання не визначено. Рецидиви ПК в іншій частці залози (два випадки) виникли через 4 і 6 років, а метастаз у регіонарному лімфовузлі

(один випадок) – через 1,5 року після первинного втручання, що співпадає з даними літератури щодо строків виявлення істинних рецидивів ПК ЩЗ [19,21]. Після виникнення рецидиву карциноми хворих було виключено з групи спостереження з приводу органозберігаючих операцій.

У даній роботі розглянуто 147 із 150 пацієнтів (98,0%), у яких протягом періоду спостереження мав місце безрецидивний перебіг захворювання. Більшість хворих на час операції були дорослими віком від 19 до 43 років (119 із 147, 80,9%). Слід зазначити, що 11 серед 17 дітей, прооперованих у віці до 15 років (64,7%) і 2 з 11 підлітків, прооперованих у віці від 15 до 18 років (18,2%), народилися після аварії на ЧАЕС, у 1987 та наступних роках, тобто не відносилися до групи підвищеного ризику (**табл. 1**). Дев'ять таких пацієнтів зареєстровано також серед 119 дорослих (7,6%). У кожній віковій групі переважали жінки. У цілому, співвідношення жінки:чоловіки дорівнювало 3,9:1 (117:30).

Основу клінічної оцінки результатів довготривалого спостереження складала протоколи ультразвукового дослідження, яке виконувалось пацієнтам при кожному черговому огляді. Важливим аспектом, безумовно, є термін спостереження пацієнта (**табл. 2**). Висновок про безрецидивний перебіг впливає з останнього дослідження кожного пацієнта. З наведеної таблиці випливає, що лише одна пацієнтка, прооперована у 2011 році, має термін спостереження менш ніж 2 роки (0,7%), що на поточний момент не є достатнім для остаточних висновків. Між тим, 53,1% пацієнтів знаходяться під наглядом понад 5 років, а 46,2% постійно обстежуються впродовж від 2,1 до 5 років (**табл. 2**). Якщо взяти до уваги, що переважна більшість рецидивів виникає у хворих на ПК і ФК у перші два-три роки після первинного оперативного втручання [19,21], термін спостереження в нашому дослідженні в переважній більшості хворих є цілком достатнім.

Слід зазначити, що серед дослідженої групи в 4 чоловік (2,7%) за даними чергового ультразвукового дослідження (через 4-12 років) було виявлено вузлові утворення в тканині контралатеральної

**Таблиця 1.** Розподіл обстежених пацієнтів за віком і статтю

Вік на час операції	Чоловіки		Жінки		Усього	
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%
Діти < 15 років	2/147	1,4	15/147	10,2	17	11,6
Підлітки від 15 до 18 років	6/147	4,1	5/147	3,4	11	7,5
Дорослі від 19 до 43 років	22/147	14,9	97/147	66,0	119	80,9
Усього	30/147	20,4	117/147	79,6	147	100

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Розподіл обстежених пацієнтів за терміном спостереження

Термін у роках	Кількість спостережень	
	Кількість	%
До 2 років	1	0,7
Від 2,1 до 5 років	68	46,2
Від 5,1 до 10 років	41	27,9
Понад 10 років	37	25,2
Усього	147	100

**Таблиця 3.** Розподіл досліджених випадків за розміром пухлини

Розмір пухлини (см)	Кількість спостережень			
	ПК		ФК	
	Кількість випадків	%	Кількість випадків	%
≤1 см (pT1a)	60	44,1	0	0
1,1-2,0 (pT1b)	27	19,8	2	18,2
2,1-3,0 (pT2)	23	16,9	5	45,4
3,1-4,0 (pT2)	13	9,6	2	18,2
>4 см (pT3)	13	9,6	2	18,2
Усього	136	100	11	100

частки ЩЗ. Одного з них після проведення ТАПБ і отримання малоінформативного цитологічного заключення, було повторно прооперовано. Остаточний патоморфологічний діагноз визначив доброякісний характер процесу. Три пацієнти після проведення ТАПБ отримали цитологічне заключення «вузол ЩЗ» і знаходяться під наглядом без повторного оперативного втручання.

Важливою характеристикою злоякісної пухлини є її розмір (табл. 3), який віддзеркалює категорію «pT» за TNM класифікацією [22]. З наведеної таблиці випливає, що пухлини розміром до 1 см (pT1a) визначалися тільки серед ПК ЩЗ і склали 44,1%. Пухлини розміром від 1,1 до 2 см (pT1b) виявлялися майже в однаковому відсотку ПК і ФК. Відсоток ФК розміром понад 2 см (pT2, pT3) вірогідно перевищував такий за ПК: 81,8% (9/11 випадків) порівняно з 36,0% (49/136 випадків,  $p = 0,0008$ ).

Слід зазначити, що папілярна та фолікулярна карциноми мають принципово різні шляхи метастазування – лімфогенний та гематогенний. Тому для папілярних карцином ультразвукове дослідження лімфатичних вузлів ший є дуже важливим критерієм, що надає хірургу інформацію про розповсюдженість процесу як на передопераційному, так й на інтраопераційному етапах для прийняття рішення щодо вибору об'єму оперативного втручання. Сонографічні дослідження є важливими також для післяопераційного моніторингу можливих рецидивів. Діагноз фолікулярної карциноми на передопераційному та інтраопераційному етапах лікування

встановити практично неможливо [23,24]. Ураження лімфатичних вузлів ший також не є характерним для фолікулярної карциноми [23,24], тому у випадках органозберігаючої операції при ФК післяопераційний моніторинг пацієнтів включав комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням йодовмісними контрастними речовинами.

## Висновок

Результати післяопераційного спостереження за пацієнтами, яким було виконано органозберігаючі операції з приводу папілярної чи фолікулярної карциноми щитоподібної залози у відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», свідчать, що в переважній більшості хворих (98,0%) визначався безрецидивний перебіг захворювання. Отримані результати доводять принципову можливість виконувати такі операції за умови вираженого індивідуального підходу до кожної конкретної ситуації.

## Список використаної літератури

1. Тиреоїдна хірургія. За ред. Рибаківа С.Й., Шидловського В.О., Комісаренка І.В., Павловського М.П. Тернопіль: ТДМУ, 2008. 424 с. (Thyroid Surgery. Rybakov S.I., Shidlovsky V.O., Komisarenko I.V. (eds.). Ternopil: TSMU, 2008. 424 p.).
2. Ito Y., Miyauchi A. // Endocrin. J. 2008, 13, 8, 337-341.
3. Shaha A. // J. Surg. Oncol. 2006, 94, 8, 683-691.
4. Димов А. и соавт. // Хирургия. 2008, 3, 46-48. (Dimov A. et al. // Surgery. 2008, 3, 46-48).
5. Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // Endocr. Pract. 2006, 12, 63-102.
6. Bilimoria K.Y., Zanocco K., Sturgeon C. // Adv. Surg. 2008, 42, 1-12.
7. Farina G.P., Pisano M., Vaccoli A. et al. // G. Chir. 2000, 21, 11-12, 469-474.
8. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). К: Чернобыльинтеринформ, 1997. 200 с. (Tronko N.D., Bogdanova T.I. Thyroid gland cancer in children of Ukraine (consequences of Chernobyl accident). Kiev: Chernobylinterinform, 1997. 200 p.).
9. Тронько М.Д., Богданова Т.И. // Журнал АМН України. 2006, 12, 1, 40-49. (Tronko M.D., Bogdanova T.I. // Journal of Acad. Med. Sci. of Ukraine. 2006, 12, 1, 40-49).
10. Tronko M., Bogdanova T., Likhtarev I. et al. Thyroid gland and radiation (fundamental and applied aspects): 20-years after the Chernobyl accident. In: Radiation Risk Perspectives. Eds Y. Shibata, H. Namba. Amsterdam: Elsevier. 2007, 46-53.
11. Тронько М.Д., Богданова Т.И. // Журнал НАМН України. 2011, 17, 2, 139-143. (Tronko M.D., Bogdanova T.I. // Journal

- of Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine. 2011, 17, 2, 139-143).
12. Tronko M., Bogdanova T., Komisarenko I. et al. // In: A challenge of radiation health risk management. Eds M. Nakashima, N. Takamura, K. Suzuki, S. Yamashita. Nagasaki Newspaper Publish. 2012, 239-244.
  13. Журнаджи Ю.Н., Дебеленко Л.В., Антонив В.Р. и др. Метод, рекомендації. Київ. 1992. 22 с. (Zurnadhzy Yu.N., Debelenko L.V., Antoniv V.R. et al. Methodol. Recommendations. Kiev. 1992. 22 p.).
  14. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. // Клиническая хирургия. 1993, 12, 40-43. (Komisarenko I.V., Rybakov S.I., Kovalenko A.Ye. // Clin. Surgery. 1993, 12, 40-43).
  15. Комиссаренко И.В., Коваленко А.Е., Омельчук О.В. та ін. // Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. 2008, 24, 3, 41-45. (Komisarenko I.V., Kovalenko A.Ye., Omelchuk O.V. et al. // Clin. Endocrinol. and Endocrine Surgery. 2008, 24, 3, 41-45).
  16. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. За ред. М.Д. Тронька. Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР Ендокринолог». К.: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», 2005. 312 с. (Standards of diagnostics and treatment of endocrine diseases. Ed. By M.D. Tronko. Handbook "VADEMECUM info DOCTOR Endocrinologist". Kiev: "GIRA "Zdorovya Ukrainy" Ltd., 2005. 312 p.).
  17. Эпштейн Е.В., Олейник В.А., Совенко Т.К., Чуков А.В. // Межд. журн. рад. мед. 2002, 1-2, 323-324. (Epstein Ye.V., Oleinyk V.A., Sovenko T.K., Chukov A.V. // Int. J. Rad. Med. 2002, 1-2, 323-324).
  18. Болгов М.Ю. // Эндокринология. 2009, 14, 1, 21-26. (Bolgov M.Yu. // Endokrynologia. 2009, 14, 1, 21-26).
  19. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 448 с. (Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumyantseva U.V., Saenko V.A. Thyroid gland cancer: new approaches to diagnostics and treatment. M.: GEOTAR-Media. 2009. 448 p.).
  20. Болгов М.Ю. Автоматизация медицинских учреждений. Руководство пользователя TherDep 5. Куприянова. 2006. 464 с. (Bolgov M.Yu. Automatization of medical institutions. User guide TherDep 5. Kupriyanova. 2006. 464 p.).
  21. Чернишов С.В. Регіонарне лімфогенне метастазування папілярних карцином щитоподібної залози дітей та підлітків: клінічна характеристика, діагностика та хірургічне лікування. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2009. 24 с. (Chernyshov S.V. Regional lymphogenic metastasis of papillary thyroid carcinomas in children and adolescents: clinical characteristics, diagnostics and surgery. Autoref. of Diss. for the obtaining of a scientific degree of Candidate of Medical Sciences. Kyiv, 2009. 24 p.).
  22. Sobin L.H., Gospodarowich M.K., Wittekind C. TNM classification of Malignant Tumours (7th ed.). Oxford: Wiley-Blackwell. 2009. 310 p.
  23. Rosai J. Thyroid gland. Ackerman's Surgical Pathology. Ed. J. Rosai (10th ed.). Edinburgh etc.: Elsevier. 2011. Vol. 1, 487-585.

24. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. Атлас. К.: Чернобыльинтеринформ, 2000. 160 с. (Bogdanova T.I., Kozyrtsky V.G., Tronko N.D. Thyroid Gland Pathology in Children. Atlas. Kiev: Chernobylinterinform. 2000. 160 p.).

(Надійшла до редакції 10.01.2014)

## Органосохраняющие операции при высокодифференцированных карциномах щитовидной железы

**И.Р. Янчий, М.Ю. Болгов, Т.И. Богданова**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Рассмотрены результаты длительного (до 19 лет) наблюдения за пациентами, которым в отделе хирургии эндокринных желез ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» с 1993 по 2011 годы были выполнены органосохраняющие операции по поводу папиллярной (139 больных) и фолликулярной (11 больных) карциномы щитовидной железы. Безрецидивное течение заболевания с разным сроком наблюдения зарегистрировано у 147 из 150 пациентов (98,0%), что свидетельствует о возможности выполнения, при определенных условиях, органосохраняющих операций по поводу высокодифференцированных карцином щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярная карцинома, фолликулярная карцинома, органосохраняющие операции.

## Organ-preserving surgeries in highly differentiated thyroid carcinomas

**I.R. Yanchiy, M.Yu. Bolgov, T.I. Bogdanova**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Summary.** The results of long-term observation (up to 19 years) of patients with papillary (139 patients) and follicular (11 patients) thyroid carcinomas, who underwent organ-preserving surgeries in SI «V. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine» during years from 1993 to 2011 are considered. No reoccurrence of the disease with different follow-up period was registered in 147 from 150 patients (98,0%), what gives evidence that performing of organ-preserving surgeries in selected cases of differentiated thyroid carcinomas is possible.

**Keywords:** thyroid gland, papillary carcinoma, follicular carcinoma, organ-preserving surgeries.

# Характеристика узловой тиреоидной и паратиреоидной патологии при профилактическом ультразвуковом обследовании щитовидной железы

С.В. Чернышев<sup>1</sup>,  
И.Ю. Бережная<sup>2</sup>,  
С.Л. Шляхтич<sup>2</sup>,  
А.В. Боженко<sup>2</sup>,  
О.Ю. Рощева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»;

<sup>2</sup> Киевский городской центр эндокринной хирургии

**Резюме.** Проведен анализ выявления патологии щитовидной и паращитовидных желез в группе людей, пришедших на ультразвуковое исследование щитовидной железы по собственному желанию, без жалоб, без предварительной консультации врача-специалиста, по принципу индивидуального профилактического обследования. Ультразвуковое исследование щитовидной железы с параллельным контролем содержания ионизированного кальция в крови, выполненные в отдельно взятом медицинском учреждении, позволили выявить узловую тиреоидную и паратиреоидную патологию у 78 из 232 обследованных (33,6%). Следующие диагностические тесты установили необходимость проведения хирургического лечения 16 пациентам из 78 (20,5%): 12 – с узловой тиреоидной патологией и 4 – с аденомой паращитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, паращитовидная железа, узловый зоб, гиперпаратиреоз, профилактический осмотр, минимально инвазивная хирургия.

Профилактическая медицина в настоящее время является одной из основных отраслей медицины в целом. Раннее выявление заболеваний, выяснение причин и факторов риска их развития играет важную роль как в продлении жизни человека, так и в улучшении ее качества, а, кроме того, позволяет значительно сократить затраты на лечение и снизить процент

инвалидизации от осложнений [1,2].

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) и паращитовидных желез (ПЩЖ) устойчиво занимают ведущие позиции в структуре общей заболеваемости органов эндокринной системы. Последствия аварии на ЧАЭС, наследственность, йододефицит – причины не снижающейся заболеваемости ЩЖ [3-5]. Отсутствие скрининга состояния кальциевого обмена и широкой общеврачебной дискуссии о проблеме гиперпаратиреоза – причина низкого уровня своевременной диагностики данной патологии в нашей стране [6].

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© С.В. Чернышев, И.Ю. Бережная, С.Л. Шляхтич, А.В. Боженко, О.Ю. Рощева

Ультразвуковой метод исследования прочно вошел в диагностические алгоритмы, используемые врачами различных специальностей не только в специализированных клиниках, но и в поликлинических учреждениях Украины. УЗИ ЩЖ, ПЩЖ и регионарных коллекторов лимфооттока – простой, быстрый, малозатратный, неинвазивный метод, позволяющий даже молодому специалисту заподозрить наличие проблемы в указанной зоне и отправить пациента на дообследование к врачу-эндокринологу.

Целью данной работы явился анализ выявляемости узловой патологии ЩЖ и ПЩЖ в случайной выборке людей, которым было выполнено ультразвуковое исследование указанных органов без предварительных жалоб с их стороны.

## Материалы и методы

Для анализа были отобраны люди, пришедшие на ультразвуковое исследование ЩЖ по собственному желанию, без жалоб, без предварительной консультации врача-специалиста, по принципу индивидуального профилактического обследования. Период наблюдения – в течение 2012 года. Всего было обследовано 232 человека.

Ультразвуковое исследование выполнялось при помощи линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Все обследуемые направлялись к врачу-эндокринологу. При необходимости рекомендовались дополнительные исследования уровня тиреоидных гормонов, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) с цитологическим исследованием пунктата, скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, компьютерная томография верхнего средостения (КТ). У пациентов с выявленными образованиями в ЩЖ определяли содержание в крови кальцитонина. Кроме того, у всех 232 обследованных проверяли уровень ионизированного кальция в крови. В случае увеличения уровня последнего выясняли содержание паратгормона в крови.

В заключениях ультразвукового исследования использовали следующие группы или сочетания групп: ЩЖ без очаговой (узловой) патологии; признаки солитарного образования в ЩЖ; признаки нескольких образований в ЩЖ; подозрение на аденому ПЩЖ [7].

Исследование крови на содержание гормонов и электролитов осуществлялось в одной аккредитованной лаборатории, имеющей сертификацию соответствия международным стандартам для медицинских лабораторий ISO 15189:2012 и системы управления качеством ISO 9001:2012.

Нормальные значения уровня ионизированного кальция в крови были в интервале 1,13-1,32 ммоль/л, паратгормона – в интервале 15-65 пг/мл, кальцитонина <11,5 пг/мл.

Данные ТАПБ были разделены на пять групп в зависимости от результатов:

1. Пунктаты неинформативны.
2. Узловой зоб.
3. Фолликулярная неоплазия.
4. Подозрение на карциному.
5. Карцинома.

Анализ проводили с использованием программы ведения медицинской документации «TherDep 5». Статистическая обработка результатов проведена с помощью компьютерной программы GraphPad InStat. Достоверность различий при парном сравнении частоты определенного показателя рассчитана с помощью точного критерия Фишера (Fisher's Exact Test).

## Результаты и их обсуждение

Среди обследованных 232 человек было 198 женщин и 34 мужчины (соотношение Ж:М = 5,8:1). Как следует из **табл. 1**, в анализируемых группах как среди женщин, так и среди мужчин наибольший процент составляли лица старше 50 лет (63,6% и 52,9% соответственно), а наименьший – до 20 лет (2,5% и 5,9% соответственно). Пациенты в возрасте от 21 года до 50 лет занимали промежуточное положение (соответственно 33,8% и 41,2%). Отсюда следует, что возрастные распределения в группах женщин и мужчин не имели существенных различий.

Данные о характере изменений содержатся в **табл. 2**. Очевидно, что частота выявления узловых образований ЩЖ по данным УЗИ в приведенных группах существенно не отличалась: 30,8% у женщин и 32,2% у мужчин. Подозрение на аденому ПЩЖ также было высказано практически в одинаковом проценте случаев: в 3,0% у женщин и в 2,9% у мужчин.

В целом среди 232 обследованных ультразвуковая картина ЩЖ без узловых образований была выявлена у 151 человека (65,1%), узловые образования обнаружены у 74 (31,9%), а подозрение на аденому паращитовидной железы – у 7 (3,0%).

В **табл. 3 и 4** отображены данные о заклю-

**Таблица 1.** Распределение обследованных по возрасту на момент обследования

Возраст обследуемых	Женщины (n=198)		Мужчины (n=34)	
	n	%	n	%
До 10 лет	1	0,5	0	0
От 11 до 20 лет	4	2,0	2	5,9
От 21 до 30 лет	15	7,6	3	8,8
От 31 до 40 лет	25	12,6	5	14,7
От 41 до 50 лет	27	13,6	6	17,6
От 51 до 60 лет	64	32,3	9	26,5
От 60 до 70 лет	57	28,8	7	20,6
Старше 70 лет	5	2,5	2	5,9

## Оригінальні дослідження

ченнях УЗИ в різних вікових категоріях у жінок і чоловіків.

При аналізі даних УЗИ ЩЖ у обстежених жінок (табл. 3) зареєстрований достовірний віковий лінійний тренд виявлення очагових уражень з збільшенням віку пацієнток ( $p < 0,0001$ , Chi-Squared Test for Trend). При цьому у обстежених в віці до 20 років очагові ураження відсутні, серед обстежених в віці від 21 до 50 років вони виявлялися у 14,9% (10 з 67 спостережень), і найбільша їх частота виявлена у жінок старше 50 років (51 з 126, 40,5%). Різниця показників в вікових категоріях до 50 і після 50 років при парному порівнянні також високо достовірна ( $p < 0,0001$ , Fisher's Exact Test).

Аналіз даних УЗИ ЩЖ у чоловіків різних вікових категорій (см. табл. 4) демонструє аналогічні тенденції, описані вище у жінок. Наявність очагових уражень також наростає з віком обстежених, і найбільш часто вони виявлялися у чоловіків старше 50 років (9 з 18 спостережень, 50,0%). Разом з тим, віковий лінійний тренд наявності очагових уражень з збільшенням віку пацієнта не досягав порога достовірності ( $p = 0,0930$ ), при парному порівнянні вікових категорій до і старше 50 років достовірність різниць також не зареєстрована ( $p = 0,1717$ ).

ТАПБ проведена во всіх 74 випадках очаго-

**Таблиця 2.** Наявність вузлових утворень в щитовидній залозі за даними УЗІ

Діагноз за даними УЗІ	Жінки (n=198)		Чоловіки (n=34)	
	n	%	n	%
ЩЖ без очагової патології	131	66,2	20	58,8
Солітарне утворення в ЩЖ	21	10,6	4	11,7
Несколько утворень в ЩЖ	40	20,2	9	26,5
Підозріння на аденому ПЩЖ	6	3,0	1	3,0

вих утворень, виявлених при ультразвуковому дослідженні щитовидної залози.

Дані про результати пункційної біопсії зображені в табл. 5.

При аналізі вмісту кальцитоніну в крові во всіх 74 випадках рівень останнього не перевищував 2 пг/мл.

Оперативне втручання було запропоновано всім пацієнтам з цитологічним заключенням «фолікулярна неоплазія», «підозріння на карциному», «карцинома» (13 пацієнтів) і 2 пацієнтам з діагнозом «вузловий зуб» ввиду об'ємного характеру ураження щитовидної залози.

Один пацієнт з діагнозом «підозріння на карциному» і два пацієнта з діагнозом «фолікулярна неоплазія» від оперативного втручання відмовилися. Таким чином, операція була проведена 12 пацієнтам.

При заключенні цитолога після проведення ТАПБ «фолікулярна неоплазія» і «вузловий зуб» (7 чоловік) оперативне вме-

**Таблиця 3.** Дані УЗІ у жінок в різних вікових категоріях

Вікова категорія	Відсутність очагових уражень n (%)	Солітарне утворення n (%)	Несколько утворень n (%)	Підозріння на аденому ПЩЖ n (%)
До 10 років (1)	1	0	0	0
Від 11 до 20 років (4)	4 (100%)	0	0	0
Від 21 до 30 років (15)	14 (93%)	1 (7%)	0	0
Від 31 до 40 років (25)	21 (84%)	2 (8%)	2 (8%)	0
Від 41 до 50 років (27)	21 (76%)	2 (8%)	3 (12%)	1 (4%)
Від 51 до 60 років (64)	39 (61%)	7 (11%)	15 (23%)	3 (5%)
Від 61 до 70 років (57)	31 (54%)	9 (16%)	15 (26%)	2 (4%)
Старше 70 років (5)	0	0	5 (100%)	0
Всього (198)	131 (66%)	21 (11%)	40 (20%)	6 (3%)

**Таблиця 4.** Дані УЗІ у чоловіків в різних вікових категоріях

Вікова категорія	Без очагової патології	Солітарне утворення	Несколько утворень	Підозріння на аденому ПЩЖ
До 10 років (0)	0	0	0	0
Від 11 до 20 років (2)	2 (100%)	0	0	0
Від 21 до 30 років (3)	3 (100%)	0	0	0
Від 31 до 40 років (5)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	0
Від 41 до 50 років (6)	4 (66%)	1 (17%)	1 (17%)	0
Від 51 до 60 років (9)	5 (56%)	1 (11%)	3 (33%)	0
Від 61 до 70 років (7)	2 (29%)	1 (14%)	3 (43%)	1 (14%)
Старше 70 років (2)	1 (50%)	0	1 (50%)	0
Всього (34)	20 (59%)	4 (11%)	9 (27%)	1 (3%)

**Таблица 5.** Данные тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии

	ТАПБ (74 человека)
Пунктаты не информативны	6 (8,2%)
Узловой зоб	55 (74,3%)
Фолликулярная неоплазия	7 (9,5%)
Подозрение на карциному	3 (4,0%)
Карцинома	3 (4,0%)

шательство было выполнено в объеме гемитиреоидэктомии с использованием минимально инвазивной методики [8]. Пяти пациентам («карцинома» и «подозрение на карциному») была выполнена тиреоидэктомия.

Окончательный гистологический диагноз «узловой зоб» был выставлен 2 пациентам с цитологическим заключением «узловой зоб» и 2 – с цитологическим заключением «фолликулярная неоплазия». Диагноз «фолликулярная аденома» был выставлен 4 пациентам с цитологическим заключением «фолликулярная неоплазия». Диагноз «папиллярная карцинома» был выставлен 1 пациенту с цитологическим заключением «фолликулярная неоплазия», 2 пациентам с заключением «подозрение на карциному» и 3 пациентам с заключением «карцинома» после проведения ТАПБ.

Таким образом, при спонтанном профилактическом проведении УЗИ ЩЖ 232 обследуемым в 15 случаях (6,5%) оказалось необходимым проведение оперативного вмешательства по поводу узловых образований ЩЖ. В 2 (0,8%) случаях по данным окончательного гистологического заключения был выставлен диагноз «узловой зоб», в 4 (1,7%) – «фолликулярная аденома», в 6 (2,9%) – «папиллярная карцинома». В группе с выявленными при УЗИ очаговыми образованиями ЩЖ папиллярная карцинома была обнаружена в 6 случаях из 74 (8,1%).

Наличие паратиреоидной патологии устанавливалось как по данным УЗИ, так и по результатам анализов крови на содержание ионизированного кальция в крови. Гиперкальциемия (содержание ионизированного Са  $\geq 1,33$  ммоль/л) была выявлена у 5 из 232 человек. При этом среднее значение содержания ионизированного кальция в крови было  $1,46 \pm 0,06$  ммоль/л. При оценке уровня паратгормона в крови у пациентов данной группы в 4 случаях выявлено увеличение уровня гормона выше референтного значения 65 пг/мл. Среднее значение уровня паратгормона в крови было  $132,2 \pm 28,8$  пг/мл. В одном случае паратгормон был в пределах референтных значений при значении ионизированного кальция 1,33 ммоль/л. Пациент не имел каких-либо ультразвуковых нарушений в исследуемой области,

и после повторного контроля уровня ионизированного кальция, общего кальция и фосфора диагноз гиперкальциемии был снят.

Таким образом, в группу «гиперпаратиреоз» было включено 4 пациента из 232 (1,7%). Все пациенты – женщины: одна в возрастном интервале «51-60 лет», три – в интервале «61-70 лет». По данным ультразвукового исследования, 2 пациентки вошли в подгруппу «несколько очаговых образований в ЩЖ», 2 – в подгруппу «подозрение на аденому ПЩЖ». Всем пациенткам была проведена сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . В 2 случаях признаков патологии ПЩЖ выявлено не было, в 2 – определялась гиперфиксация фармпрепарата в зоне возможного расположения ПЩЖ. По данным дальнейшего обследования, признаков нарушения функции почек ни у одной из пациенток выявлено не было, уровень фосфора в крови у всех был в пределах нормы. Денситометрия и содержание витамина D в крови в данном исследовании не проводилось. Учитывая, что пациенткам был выставлен диагноз «первичный гиперпаратиреоз», всем было предложено оперативное вмешательство.

Во всех 4 случаях во время операции при ревизии ПЩЖ была найдена и удалена одна гипертрофированная ПЩЖ: в 3 случаях нижняя, в одном – верхняя. Средний размер образования –  $15,0 \pm 1,4$  мм. По данным окончательного гистологического исследования, во всех случаях диагноз звучал как «светлоклеточная аденома паразитовидной железы». На следующий день после операции всем пациенткам было проверено содержание паратгормона в крови. Уровень последнего снизился более чем на 50% по сравнению с исходным. Среднее значение содержания паратгормона в крови составило  $34,0 \pm 4,8$  пг/мл.

Таким образом, спонтанные профилактические УЗИ ЩЖ с параллельным контролем содержания ионизированного кальция в крови, выполненные в отдельном взятом медицинском учреждении, позволили выявить узловую тиреоидную и паратиреоидную патологию у 78 из 232 обследованных (33,6%). Последующие диагностические тесты установили необходимость проведения хирургического лечения 16 из 78 пациентов (20,5%): 12 – с узловой тиреоидной патологией и 4 – с аденомой ПЩЖ.

Отсюда следует, что при дальнейшем внедрении семейной и страховой медицины проведение плановых профилактических осмотров должно предусматривать УЗИ ЩЖ и контроль ионизированного кальция в крови, что может существенно повысить выявляемость и своевременное адекватное лечение рассмотренной патологии.

## Выводы

При проведении профилактического осмотра узловая патология щитовидной железы может быть выявлена у 31,9% обследованных по данным ультразвукового исследования.

Узловая патология щитовидной железы достоверно чаще встречается у обследованных женщин в возрасте старше 50 лет.

Оперативное вмешательство по поводу патологии щитовидной железы требовалось 6,5% пациентам в группе профилактического осмотра.

Карцинома щитовидной железы была выявлена у 2,9% от общего числа обследованных и у 8,1% – в группе с узловыми образованиями щитовидной железы.

При проведении профилактического осмотра диагноз «первичный гиперпаратиреоз» был установлен в 1,7% случаев.

Диагноз первичный гиперпаратиреоз чаще обнаруживался у пациентов-женщин старше 50 лет.

## Список использованной литературы

1. Общественное здоровье и здравоохранение. Учебное пособие (под ред. В.С. Лучкевича и И.В. Полякова). С.-Пб., 2005. 184 с. (Public Health. Tutorial. V.S. Luchkevich, I.V. Polyakov (eds.). St-Petersburg, 2005. 184 p.).
2. Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. Обновление 2005 г. // Европейская серия по достижению здоровья для всех. № 7. 98 с. (Policy framework for achievement of health for all in WHO European Region. 2005 Update // Eur. Series for achievement of health for all. N 7. 98 p.).
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. С.-Пб., 2006. 368 с. (Valdina Ye.A. Thyroid Diseases. St-Petersburg, 2006. 368 p.).
4. Эндокринология. Видання друге. За ред. П.М. Боднара. Вінниця: Нова книга, 2010. 464с. (Endokrynologia. 2nd ed. Ed. By P.M. Bodnar. Vinnitsa: Nova Knyga, 2010. 464 p.).
5. Tronko M., Bogdanova T., Komisarenko I., et al. In: Nakashima M., Takamura N., Suzuki K., Yamashita S., eds. A challenge of radiation health risk management. Nagasaki: Newspaper Publish; 2012. p. 239-244.
6. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. К., 2011. 148 с. (Cheren'ko S.M. Primary hyperparathyroidism: basics of pathogenesis, diagnostics and surgery. Kyiv, 2011. 148 p.).
7. Эпштейн Е.В., Матяшчук С.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-рук. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: КВЦ, 2004. 382 с. (Epstein Ye.V., Matyashchuk S.I. Thyroid ultrasound analysis. Atlas manual. 2nd ed. Kyiv: KVIC. 2004. 382 p.).
8. Чернишов С.В. // Патент України №54522. 2010, бюл. 21. (Chernyshov S.V. // Patent of Ukraine N 54522. 2010, bulletin 21).

(Надійшла до редакції 28.02.2014)

## Характеристика вузлової тиреоїдної та паратиреоїдної патології при профілактичному ультразвуковому обстеженні щитоподібної залози

С.В. Чернишов<sup>1</sup>, І.Ю. Бережна<sup>2</sup>, С.Л. Шляхтич<sup>2</sup>,  
О.В. Боженко<sup>2</sup>, О.Ю. Рощева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України»;

<sup>2</sup>Київський міський центр ендокринної хірургії

**Резюме.** Проведено аналіз виявлення патології щитоподібної та прищитоподібних залоз у групі людей, що прийшли на ультразвукове дослідження щитоподібної залози за власним бажанням, без скарг, без попередньої консультації лікаря-фахівця, за принципом індивідуального профілактичного обстеження. Ультразвукове дослідження щитоподібної залози з паралельним контролем вмісту іонізованого кальцію в крові, виконані в окремо взятому медичному закладі, дозволили виявити вузлову тиреоїдну та притиреоїдну патологію у 78 з 232 обстежених (33,6%). Наступні діагностичні тести встановили необхідність проведення хірургічного лікування 16 з 78 пацієнтів (20,5%): 12 – із вузловою тиреоїдною патологією та 4 – із аденомою прищитоподібної залози.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, прищитоподібна залоза, вузловий зоб, гіперпаратиреоз, профілактичний огляд, мінімально інвазивна хірургія.

## Characteristics of nodular thyroid and parathyroid pathology in the routine ultrasound examination of the thyroid gland

S.V. Chernyshov<sup>1</sup>, I.Yu. Berezhnaya<sup>2</sup>, S.L. Shlyakhtich<sup>2</sup>,  
O.V. Bozhenko<sup>2</sup>, O.Yu. Roshcheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»;

<sup>2</sup>Kyiv City Center for Endocrine Surgery

**Summary.** The analysis of the examination of thyroid and parathyroid glands in the group of people who came to the thyroid ultrasound on their own decision, without complaint, without first consulting a medical specialist, the principle of individual preventive screening. Ultrasound examination of the thyroid gland with parallel control of ionized calcium level in the blood, performed in a single medical facility, revealed nodal thyroid and parathyroid pathology in 78 of the 232 surveyed (33.6%). The following diagnostic tests have established the need for surgical treatment of 16 of 78 patients (20.5%): 12 – with nodular thyroid disease and 4 – with parathyroid adenoma.

**Keywords:** thyroid gland, parathyroid gland, nodular goiter, hyperparathyroidism, preventive screening, minimally invasive surgery.

УДК 616.379-008.64:616.69-053.9:616-073.755.4

# Показники динамічної енцефалоангіосцинтиграфії в чоловіків із віковим гіпогонадізмом, хворих на цукровий діабет 2 типу

Є.В. Лучицький,  
В.Є. Лучицький,  
Г.А. Зубкова,  
В.М. Рибальченко,  
В.В. Марков,  
В.М. Славнов,  
І.І. Складанна

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Динамічну енцефалоангіосцинтиграфію проводили за допомогою скінтіляційної томографічної гамма-камери ГКС 301 Т із коліматором високої чутливості загального призначення, у положенні хворого лежачи на спині (передня проекція), використовували  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат. Проведені дослідження засвідчили порушення мозкового кровотоку в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом та віковим гіпогонадізмом, причому більш виражені зміни відмічалися в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Спостерігалася тенденція до змін кровотоку в крупних та середніх артеріях мозку в чоловіків із цукровим діабетом 2 типу і андрогенодефіцитом порівнянно з обстеженими пацієнтами з діабетом без андрогенодефіциту.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, віковий гіпогонадізм, мозковий кровотік, енцефалоангіосцинтиграфія.

Популяційними дослідженнями в чоловіків встановлено існування взаємозв'язку метаболічного синдрому (МС) та його складових (цукрового діабету 2 типу (ЦД 2), вісцерального ожиріння (ВО), артеріальної гіпертензії, дисліпідемій) з андрогенною недостатністю. Гіпогонадізм (ГГ) діагностується у 20-64% чоловіків із ЦД 2 типу, причому частіше він спостерігається в чоловіків похилого віку. Гіпогонадізм може бути чинником ризику розвитку ЦД 2 типу та МС. Водночас ЦД та

МС самі можуть бути чинниками ризику розвитку ГГ під впливом таких механізмів як підвищена маса тіла, знижений рівень глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, пригнічення секреції гонадотропінів або синтезу тестостерону в яєчках, опосередкованого цитокінами, підвищення активності ароматази та наступного надлишку естрогенів [1]. Тестостерон-замісна терапія (ТЗТ) може поліпшити показники глікемії та знизити показники ВО. Кластери МС асоційовані з ендотеліальною дисфункцією та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), причому еректильна дисфункція (ЕД) може бути першим проявом ендотеліальної дисфункції. Взаємовідносини між МС та ЕД досліджені ще не повністю [2,3].

За даними літератури, ендотеліальна дисфунк-

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький, Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко, В.В. Марков, В.М. Славнов, І.І. Складанна

## Оригінальні дослідження

ція є центральним етіологічним чинником системних та периферичних судинних захворювань, включаючи ЕД, причому остання може бути раннім маркером атеросклерозу, серцево-судинних ризиків та субклінічних системних судинних захворювань [4].

За даними ВООЗ (2011), ССЗ є провідною причиною смертності та інвалідності, причому до 2030 р. смертність від ССЗ досягне 23,6 млн осіб на рік [5]. У чоловіків показник СС смертності, включаючи передчасну, є вищим, ніж у жінок. Згідно з даними American Heart Association (2012), більше одного із трьох чоловіків мають ССЗ. Ожиріння, ЦД 2, МС є головними чинниками ризику розвитку ССЗ. Ціла низка досліджень у чоловіків старше 30 років свідчила, що низькі рівні Т корелюють із показниками ВО, МС, ЦД 2 і ССЗ. Більше того, чоловіки з ГГ мають підвищений ризик розвитку цих метаболічних порушень, які підтверджують прямі і зворотні взаємовідносини між низькими рівнями Т і інсулінорезистентністю (ІР).

Т відіграє ключову роль щодо чутливості тканин до інсуліну, композиції тіла, метаболізму ліпідів і холестерину, запалення та судинної реактивності в чоловіків [6]. Ризик смертності, інфаркту міокарда та інсульту підвищувався поступово від 1,18 до 1,68, від 1,51 до 1,78 і від 1,72 до 2,46 відповідно в чоловіків із ЦД, порушеним глюкозолерантним тестом і вперше діагностованим ЦД. Відносний ГГ може розвиватися раніше за ЦД, оскільки існують дослідження, в яких показано, що дефіцит тестостерону (Т) асоційований із ІР, яка покращується при ТЗТ [6,7]. Крім того, з літературних джерел відомо, що в чоловіків зі зниженими рівнями тестостерону (<6,1 нг/дл) смертність зростає на 65% [8,9]. Ponikowska В. та співавт. (2010) показали, що впродовж 2 років у 153 чоловіків із ЦД 2 та ішемічною хворобою серця при початкових знижених рівнях Т смертність від серцево-судинних ускладнень була втричі вищою порівняно з контролем [10].

Про патологічні зміни мікросудин, виявлені у 90% хворих на ЦД, а саме зміни діаметра судин, внутрішньосудинну агрегацію еритроцитів, мікроаневризми, петехії і підвищений тиск у капілярах, було повідомлено Landau та Davis ще в 1960 р. Більшість дослідників вважають, що за своїми морфологічними особливостями макроангіопатія цілком ідентична атеросклерозу відповідних судинних басейнів, і термін «макроангіопатія» використовують, щоб підкреслити вираженість і швидкість атеросклеротичного процесу в пацієнтів із ЦД [8,9]. Велику увагу дослідники приділяють вивченню патогенетичних чинників, які лежать в основі фор-

мування атеросклерозу при ЦД 2.

Важливе місце в розвитку цереброваскулярних порушень у хворих на ЦД 2 посідає артеріальна гіпертензія (АГ), яка розвивається в них у 2 рази частіше, ніж в осіб без ЦД і являється досить частим кластером МС. Зважаючи на вищенаведене, мета нашого дослідження полягала у вивченні функціонального стану мозкового кровотоку в чоловіків, хворих на ЦД 2 із віковим гіпогонадизмом, за допомогою радіонуклідного методу з використанням <sup>99m</sup>Tc-пертехнетату.

### Матеріали та методи

Обстежено 21 чоловіка, хворих на ЦД 2 (середній вік 55,6±2,18 роки) з МС, тривалість ЦД становила від 4 до 12 років. Пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділеннях клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». В усіх чоловіків діагностований андрогенодефіцит, підтверджений наявністю відповідних симптомів та визначенням рівнів загального тестостерону в крові.

Умовно контрольну групу склали 15 чоловіків віком 53,5±2,64 роки, які не хворіли на ЦД. Рівень тестостерону в крові в них знаходився в межах нормальних коливань (вище 12 нмоль/л).

Динамічну енцефалоангіосцинтиграфію (ЕАС) проводили за допомогою сцинтиляційної томографічної гамма-камери ГКС 301 Т із коліматором високої чутливості загального призначення, у положенні хворого лежачи на спині в передній проекції. Детектор встановлювали таким чином, щоб його центр співпадав із переніссям, а горизонтальна вісь – із лінією слухових отворів.

Дослідження виконували за допомогою <sup>99m</sup>Tc-пертехнетату. Препарат з активністю 400-600 МБк в об'ємі 1 мл вводили хворому внутрішньовенно болюсно. Променеві навантаження на організм та критичні органи були значно меншими за допустимі межі.

Метод ЕАС оснований на реєстрації змін рівня активності в мозку з часом. Програма передбачає безперервну реєстрацію 60 кадрів протягом 1 хвилини з наступною комп'ютерною обробкою за стандартними програмами. Зони інтересу вибирали з симетричних ділянок мозку (полушарні зони).

В якості кількісних критеріїв функціонального стану мозкового кровообігу використовували: час мозкового кровотоку (ЧМК, норма 5-8 с), час швидкого наповнення (ЧШК), час капілярного кровотоку (ЧКК), час венозного кровотоку (ЧВК), показник виведення радіонукліду (ПВР, відношення активності ізотопу на 60-й с до максимальної активності).

## Результати та їх обговорення

Оскільки обстежені чоловіки знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці Інституту, то діагноз ЦД та складових МС (не менше трьох) був встановлений у відділеннях клініки Інституту.

В усіх обстежених чоловіків рівні загального Т у крові були знижені і коливалися від 5,9 до 9,9 нмоль/л, тоді як середній рівень гормону в здорових чоловіків за нашими даними складав  $19,7 \pm 1,4$  нмоль/л. Пацієнти пред'являли скарги, характерні для синдрому тестостеронової недостатності – зниження енергійності, м'язової сили, лібідо, адекватних та спонтанних ерекцій, болі в м'язах, підвищена подразливість або депресія, загальна слабкість, іноді почервоніння обличчя. Тобто, віковий гіпогонадизм у них був підтверджений наявністю симптомів та зниження рівня загального Т у крові.

Проведеними дослідженнями встановлено, що в обстежених чоловіків, хворих на ЦД 2 з андрогенодефіцитом, середні рівні ЧМК, ЧКК, ЧВК і ПВР були підвищені порівняно з аналогічними показниками умовно контрольної групи (таблиця).

Отримані результати засвідчили, що збільшення ЧМК відбувалося переважно за рахунок порушення функціонального стану судин системи мікроциркуляції і венозного відтоку крові. Вони дають можливість передбачити, що тривале підви-

щення артеріального тиску викликає звивистість, утворення петель у капілярах, особливо в збірних венулах. Одночасно спостерігається звуження термінальних артеріол, а також підвищення чутливості гладеньких м'язів до адреналіну [9,10,12]. Збільшення ПВР може бути зумовлено як уповільненням відтоку крові, так і порушенням проникності судинної стінки.

Підвищення АТ часто асоціюється з ЦД 2. Тому ми розділили хворих на 2 групи. До 1-ї групи увійшли обстежені з нормальним АТ (126/70 мм рт.ст.), до 2 групи – хворі, у яких АТ був вищим – 150/80 мм рт.ст.

Проведений аналіз показав, що в чоловіків, хворих на ЦД 2 з МС та нормальним АТ, вірогідно збільшувалися тільки середні показники ЧКК та ПВР порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Інші показники мозкового кровотоку в цих пацієнтів суттєво не відрізнялися порівняно з показниками контрольної групи. Тобто, у таких пацієнтів спостерігається порушення функціонального стану судин системи мікроциркуляції, що може призводити до уповільнення виведення радіонукліду.

У чоловіків, хворих на ЦД 2 з підвищеним АТ, вірогідно збільшувалися середні показники ЧМК, ЧКК, ЧВК і ПВР. Разом із тим, показник ЧШК вірогідно не змінювався. Отримані дані свідчать, що збільшення часу мозкового кровотоку в цій групі

**Таблиця.** Енцефалоангіосцинтиграфічні показники мозкового кровотоку в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу (M+m)

Показник	Групи обстежених чоловіків						
	Контроль (n=15)	Хворі на ЦД 2 з ВГ (n=21)	Хворі на ЦД 2 з ВГ і норм.АТ (n=7)	Хворі на ЦД 2 з ВГ і підвищеним АТ (n=14)	Хворі на ЦД 2 типу з норм. АТ (n=6)	Хворі на ЦД 2 з підвищеним АТ (n=6)	
ЧМК	ПП	7,3±0,51	8,7±0,46	8,2±0,46 P>0,05	10,3±0,55 P<0,05	8,0±0,46 P>0,05	9,8±0,51 P<0,05
	ЛП	7,5±0,39	8,6±0,54	8,5±0,47 P>0,05	10,3±0,44 P<0,05	8,3±0,47 P>0,05	10,0±0,54 P<0,05
ЧШК (M±m)	ПП	5,4±0,23	6,5±0,61	6,2±0,21 P>0,05	6,7±0,51 0,1<P>0,05	5,4±0,19 P>0,05	6,2±0,5 P>0,05
	ЛП	6,0±0,24	6,6±0,33	6,7±0,22 P>0,05	6,8±0,41 0,1<P>0,05	5,3±0,29 P>0,05	6,2±0,48 P>0,05
ЧКК (M±m)	ПП	1,5±0,34	3,0±0,33	3,3 ±0,34 P<0,05	3,0±0,33 P<0,05	2,9±0,34 P<0,05	3,5±0,43 P<0,05
	ЛП	1,5±0,21	3,0±0,31	3,5±0,31 P<0,05	3,0±0,31 P<0,05	3,9±0,36 P<0,05	3,3±0,43 P<0,05
ЧВК (M±m)	ПП	7,6±0,19	9,7±0,65	8,6±0,68 P>0,05	9,0±0,63 P<0,05	8,0±0,68 P>0,05	10,6±0,85 P<0,05
	ЛП	7,6±0,21	9,2±0,41	8,4±0,33 P<0,05	9,2±0,41 P<0,05	8,6±0,32 P>0,05	10,2±0,66 P<0,05
ПВР (M±m)	ПП	29,0±2,69	40,6±2,16	38,7±4,93 P>0,05	39,9±2,6 P>0,05	39,3±6,03 P>0,05	42,0±1,99 P<0,05
	ЛП	27,0±0,43	41,9±4,16	42,5±4,91 P<0,05	40,1±4,5 P<0,05	41,5±4,72 P<0,05	42,1±2,88 P<0,05

Примітки: ВГ – віковий гіпогонадизм; ПП – права пієкуля; ЛП – ліва пієкуля; P – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою

хворих відбувається переважно за рахунок порушення функціонального стану судин дрібного калібру, а уповільнення виведення радіонуклідів – внаслідок змін у судинах системи мікроциркуляції і уповільнення венозного відтоку. При порівнянні даних в обстежених пацієнтів залежно від АТ встановлено, що у хворих із підвищеним АТ збільшувалися вірогідно ЧМК і ЧВК порівняно з пацієнтами з нормальним АТ.

Результати кореляційного аналізу дозволяють припустити, що у хворих із нормальним АТ у правій півкулі зберігаються адаптивні механізми судин на підвищення АТ, тобто ЧМК збільшується, тоді як у лівій півкулі такої залежності не встановлено. У хворих із підвищеним АТ навпаки ще більше підвищення АТ супроводжувалося прискоренням інтенсивності кровотоку за рахунок прискорення лінійного кровотоку в судинах крупного та середнього калібру в обох півкулях. Тобто, має місце порушення механізмів адаптації судин до підвищеного АТ. Серед багатьох чинників цього процесу, таких як гіперглікемія, оксидативний стрес, дисфункція ендотелію судин, підвищення агрегації тромбоцитів, порушення процесів фібринолізу, ІР, може також бути автономна нейропатія [5].

У наших попередніх публікаціях показано, що у хворих на ЦД 2 старшої вікової групи незалежно від стану забезпечення андрогенами ЧМК був збільшеним переважно за рахунок порушення функціонального стану судин системи мікроциркуляції і венозного відтоку крові [12].

Натомість в обстежених пацієнтів з андрогенодефіцитом спостерігалася тенденція до підвищення показників ЧШК, що свідчить про можливий вплив дефіциту Т на кровотік у крупних та середніх судинах, який і призводить до сповільнення в них кровотоку.

Необхідно зауважити, що при проведенні ангіосцинтиграфічного дослідження стану яєчок у чоловіків, хворих на ЦД, нами було встановлено порушення кровотоку в крупних, середніх та дрібних судинах яєчок, але в пацієнтів групи порівняння з гіпогонадізмом більш виражені зміни спостерігалися в судинах крупного та середнього калібру [13]. Ці результати передбачають більш виражений вплив дефіциту Т на розвиток макроангіопатій у пацієнтів, хворих на ЦД.

Дослідження порушень мозкового кровотоку у хворих з артеріальною гіпертензією та МС, у тому числі і ЦД, радіоізотопними методами також показало, що відмічаються зміни артеріального притоку крові до мозку, зміни товщини комплексу медіа-інтима сонних артерій, а за наявності вісцерального

ожиріння – ознаки асиметрії та сповільнення венозного відтоку. Автори вважають, що основною причиною потовщення інтими є підвищена гемодинамічна навантаження на стінку артерій, що призводить до її гіпертрофії [14].

Останніми роками опубліковані роботи з дослідження стану коронарних артерій та черевної аорти в чоловіків з андрогенодефіцитом. За наявності кальцифікації, тобто показника атеросклерозу абдомінальної аорти, встановлено, що в чоловіків із найнижчими рівнями загального та біодоступного Т у крові спостерігалася найвища прогресія кальцифікації і найбільше зростання аортального атеросклерозу [15]. Враховуючи високу частоту хронічних ускладнень у чоловіків, хворих на ЦД 2 (у першу чергу макро- і мікроангіопатій), які призводять до раннього розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, ранньої інвалідизації та смертності, своєчасна діагностика порушень мозкового кровотоку дає можливість призначити адекватне лікування, що буде сприяти покращанню якості життя та його подовженню у хворих.

У тривалому (7-річному) дослідженні 930 чоловіків із захворюваннями коронарних артерій, діагностованими при коронарографії, превалювання недостатності Т за рівнями біодоступного Т складало 20,9%, а за рівнями загального Т – 16,9% [14]. Замісна терапія Т призводила до прямого вазодилататорного ефекту на коронарні судини і короткочасного покращання ЕКГ [15]. Проте подібних досліджень стосовно впливу ТЗТ на стан мозкового кровотоку ми не знайшли.

Таким чином, проведені дослідження засвідчили порушення мозкового кровотоку в чоловіків, хворих на ЦД 2 типу з МС та віковим гіпогонадізмом, причому виразніші зміни відмічалися в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Спостерігалася тенденція до змін кровотоку в крупних та середніх артеріях мозку в чоловіків із ЦД 2 і андрогенодефіцитом порівняно з обстеженими пацієнтами з ЦД без андрогенодефіциту. Очевидно, необхідні подальші дослідження стану мозкового кровотоку в пацієнтів із ЦД та визначення впливу складових МС і андрогенодефіциту на стан мозкового кровотоку, оскільки для старіння чоловіків характерною являється множинність захворювань. Необхідна рання діагностика судинних змін, що дасть можливість проведення своєчасної корекції для профілактики більш серйозних ускладнень. Крім того, представляє інтерес провести подібні дослідження після проведення замісної тестостеронотерапії.

## Список використаної літератури

1. Kalyani R.R., Dobs A.S. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007,14, 226-234.
2. Corona J., Mannucci E., Petrone L. et al. // J. Sex. Med. 2007, 4, 1038-1045.
3. Demir O., Aykut-Kefi M.S., Abdurrahman-Comleksi S.Y. et al. // J. Sex. Med. 2006, 3, suppl.3, 239.
4. El-Sacca A.I. // J. Sex. Med. 2007, 4, 1691-1700.
5. Dandona P., Dhindsa S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, 2643-2651.
6. Tibblin G., Alderberth A., Linstedt G., Jorntorp P. // Diabetes. 1996, 45, 11, 1605-1609.
7. Tivesten A., Vandenput L., Labrie F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 94, 2482-2488.
8. Bierman E. // Arterioscler. Thromb. 1992, 11, 647-656.
9. Чазова И.Е., Мичкова В.Б., Мамірбаєва и др. // Тер. архив. 2004, 76, 6, 74-80. (Chazova I.Ye., Michkova V.B., Mamirbayeva et al. // Ther. Arch. 2004, 76, 6, 74-80).
10. Ponikowska B., Jankowska E.A., Maj J. et al. // Int. J. Cardiol. 2010, 143, 343-348.
11. Вінничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. Київ: Наукова думка, 1999. 250 с. (Vinnichuk S.M. Vessel Diseases of Nervous System. Kyiv: Naukova Dumka Publ. 1999. 250 p.).
12. Ковпан Н.О., Зубкова Г.А., Сахарова Ю.В. // Укр. радіол. журн. 2003, 4, 393-395. (Kovpan N.O., Zubkova G.A., Sakharova Yu.V. // Ukr. Radiol. J. 2003, 4, 393-395).
13. Лучицкий С.В., Кобяков С.К., Славнов В.М. та ін. // Буковин. мед. вісник. 2002, 1, 79-82. (Luchitsky Ye.V., Kobayakov S.K., Slavnov V.M. et al. // Bukovynsky Med. Visnyk. 2002, 1, 79-82).
14. Malkin C.J. et al. // Heart. 2010, 96, 1821-1825.
15. Wang C. et al. // Diabetes Care. 2011, 34, 1669-1675.

(Надійшла до редакції 18.02.2014)

## Показатели динамической энцефалоангиосцинтиграфии у мужчин с возрастным гипогонадизмом, больных сахарным диабетом 2 типа

**Е.В. Лучицкий, В.Е. Лучицкий, Г.А. Зубкова, В.М. Рыбальченко, В.В. Марков, В.Н. Славнов, И.И. Складанна**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Динамическую энцефалоангиосцинтиграфию проводили при помощи сцинтилляционной томографической гамма-камеры ГКС 301 Т с колиматором высокой чувствительности общего назначения, в положении больного лежа на спине (передняя проекция), использовали <sup>99m</sup>Tc-пертехнетат. Результаты проведенного исследования позволили выявить нарушения мозгового кровотока у мужчин, больных сахарным диабетом 2 типа

с метаболическим синдромом и возрастным гипогонадизмом, причем более выраженные изменения отмечены у пациентов с артериальной гипертензией. Наблюдали тенденцию к замедлению кровотока в крупных и средних артериях мозга у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и андрогенодефицитом по сравнению с обследованными пациентами с сахарным диабетом без андрогенодефицита.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, возрастной гипогонадизм, мозговой кровоток, энцефалоангиосцинтиграфия.

## Indices of dynamic encephaloangioscintigraphy in men with type 2 diabetes mellitus with age-related hypogonadism

**Ye.V. Luchitsky, V.Ye. Luchitsky, G.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, V.V. Markov, V.N. Slavnov, I.I. Skladanna**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Summary.** Dynamic encephaloangioscintigraphy was performed to patients on a scintillation tomographic gamma-camera GKS 301 T with a high-sensitive general-purpose collimator, in supine position (anterior projection) using <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate. The examinations performed suggested cerebral blood flow disturbance in males with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome and age-related hypogonadism, the most pronounced changes being noted in patients with arterial hypertension. A tendency to disturbances of blood flow was reported in big and middle cerebral arteries in males with type 2 diabetes mellitus and androgen deficit, compared with the patients examined with diabetes without androgen deficit.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, age-related hypogonadism, cerebral blood flow, encephaloangioscintigraphy.

# Вплив комбінованого лікування хворих із цукровим діабетом 2 типу та ішемічною хворобою серця на показники ліпідного обміну та антропометрії

З.О. Шаєнко

Українська медична стоматологічна академія

**Резюме.** У статті представлено результати власних досліджень про зміни ліпідного обміну та показники антропометрії у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) та ішемічну хворобу серця (ІХС) при комбінованому лікуванні метформіном (МФ) та піоглітазоном (ПГ). Нами було проліковано 95 хворих з ІХС та ЦД2. Усі пацієнти, включені в дослідження, були рандомізовані на 2 групи: група порівняння (37 пацієнтів), які отримували МФ і препарати сульфонілсечовини, та група спостереження (58 пацієнтів), яким окрім МФ був призначений піоглітазон. Запропонований курс терапії тривав протягом 6 місяців. Використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД2 та ІХС комбінації МФ та ПГ призвело до статистично значущого покращання показників ліпідного обміну та вісцерального ожиріння за рахунок перерозподілу жирової тканини. Застосована комбінація препаратів добре переноситься хворими та підвищує якість життя.

**Ключові слова:** цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, ліпідний обмін, антропометрія.

Одним із найбільш серйозних викликів для світової діабетології є ранній розвиток й висока частота серцево-судинної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) [1]. ЦД2 та атеросклероз (АС), які є морфо-функціональною основою ішемічної хвороби серця (ІХС), мають загальне патогенетичне коріння. В основі її патогенезу,

за сучасними даними, лежить хронічне системне запалення (ХСЗ) та інсулінорезистентність (ІР).

У роботах І.П. Кайдашева [2] та R. DeFronzo [3] показано, що інсулін у великих дозах прискорює розвиток АС. Гіперінсулінемія на тлі ІР представляє собою фактор, який стимулює атерогенез на всіх його етапах [4]. АС прогресує пропорційно ХСЗ та ІР задовго до маніфестації ЦД2, який є лише верхівкою айсберга запально-метаболических порушень [5]. Рациональне харчування та регулярні фізичні навантаження в будь-якому віці були і залишаються надійним методом профілактики та

\* адреса для листування (Correspondence): Кременчуцька 1-ша міська лікарня ім. О.Т. Богаєвського, вул. 40 років Жовтня, 60/1, м. Кременчук, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

лікування ІХС у хворих з ІР, метаболічним синдромом та ЦД2 [1]. Проте на практиці ці заходи часто не призводять до очікуваних результатів.

Терапія інсуліном у хворих на ЦД2 не тільки не має профілактичної та лікувальної дії щодо АС та ІХС, але й погіршує їх перебіг [6]. Механізм дії похідних сульфонілсечовини полягає в стимуляції виділення бета-клітинами інсуліну. Відповідно, мова йде про збільшення концентрації інсуліну в крові хворих ЦД2. Крім того, широко дебатуються питання щодо кардіотоксичного ефекту та ризику гіпоглікемії [7].

Оптимізацію лікування ІХС у хворих із ЦД2 пов'язують не стільки з прогресом гіпоглікемічної терапії, скільки із заходами, спрямованими на зниження ХСЗ та ІР [8]. Останнім часом у фармакотерапії спостерігається зміщення акцентів у бік комбінації цукрознижувальних препаратів із різним механізмом дії, які впливають на ІР та ХСЗ [2,9].

Піоглітазон (ПГ) та метформін (МФ) впливають на провідні ланки патогенезу ЦД2, маючи при цьому різні механізми дії і різну спорідненість до тканин-мішеней. МФ діє в печінці, де гальмує неоглікогенез та знижує активність ядерного транскрипційного чинника каппа В (NFκB) [2]. ПГ діє в жировій тканині, м'язах та макрофагах, долаючи інсулінорезистентність шляхом активації ядерних транскрипційних чинників – рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма [5, 10]. Застосування цієї комбінації знижує ризик збільшення маси тіла, яка характерна для монотерапії глітазонами, добре переноситься пацієнтами та, за даними сучасної літератури, ефективно зменшує усі макросудинні ускладнення ЦД [9].

Дослідженню окремого застосування глітазонів та бігуанідів з метою зниження ІР та нормалізації глікемічного контролю у хворих на ЦД2 присвячена значна кількість робіт [1,11,12]. Проте вивчення впливу їх сумісного застосування хворих на ЦД2 у поєднанні з ІХС досліджене ще недостатньо.

Отже мета роботи полягала у визначенні динаміки ліпідного обміну та показників антропометрії у хворих на цукровий діабет 2 типу та ішемічну хворобу серця при комбінованому лікуванні метформіном та піоглітазоном.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»

(ВДНЗУ «УМСА») та ендокринологічного відділення 1-ї міської лікарні м. Кременчука в період з 2011 по 2013 рр. Нами було проліковано 95 хворих з ІХС та ЦД 2 типу (39 чоловіків та 56 жінок). Середній вік хворих склав 59,40±8,01 років. Середня тривалість ЦД2 становила 5,3±0,7 року, ІХС – 5,5±0,7 року. До включення в дослідження хворі отримували метформін, середній рівень HbA<sub>1c</sub> на тлі монотерапії становив 8,90±0,76%. Пацієнти, включені в дослідження, були рандомізовані на 2 групи: група порівняння (37 хворих), які отримували МФ у дозі 1700-2550 мг/добу і препарати сульфонілсечовини (гліклазид) у добовій дозі від 30 до 60 мг, залежно від маси тіла, та група спостереження (58 хворих), яким окрім МФ до терапії був включений препарат із групи інсулінових сенситайзерів (тіазолідиндіонів) – піоглітазон у дозі 30 мг 1 раз на добу. На запропонований спосіб лікування нами отримано патент України [9].

Діагноз ІХС встановлювали за наявності у хворих типової стенокардії напруги I-III функціональних класів (згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів) за критеріями ВООЗ. Діагноз ЦД2 – відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної медичної допомоги №1118, затвердженого міністерством охорони здоров'я 21.12.2012 р.

Після скринінгу всім пацієнтам для досягнення стабілізації показників ІХС призначали стандартний комплекс медикаментозної терапії: ізосорбід динітрат 20 мг 2 рази на добу, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг 1 раз на добу, амлодипін 10 мг 1 раз на добу, бісопролол 2,5-5 мг 1 раз на добу, аторвастатин 10 мг 1 раз на добу. Загальноприйняте лікування хворі отримували протягом місяця. Також усі хворі отримували рекомендації з приводу дієти і зміни способу життя.

Критерії включення пацієнтів до клінічного дослідження: чоловіки та жінки віком від 45 до 65 років, з підтвердженим діагнозом ІХС, субкомпенсованим ЦД 2 типу, ожирінням I-III ступенів, гіпертонічною хворобою. Всі маніпуляції з пацієнтами проводились після підписання інформованої згоди за дозволом комісії з біоетики та етичних питань ВДНЗУ «УМСА» (витяг із протоколу №103 від 8 травня 2012 р.).

Критерії виключення: пацієнти, які зазнали в найближчі 6 місяців гострий коронарний синдром, інсульт, хірургічні втручання, тяжкі соматичні та психічні захворювання, а також хворі з погано контрольованою артеріальною гіпертензією, зі стенокардією III-IV ФК, із серцевою недостатністю 2Б та 3 стадій, з аритміями, які потре-

## Оригінальні дослідження

бували спеціального антиаритмічного лікування, з нирковою або печінковою недостатністю, з декомпенсованим ЦД, відомою нестерпністю до тіазолідиндіонів або метформінів.

Запропонований курс терапії [9] тривав протягом 6 місяців. До та через 3 і 6 місяців лікування в усіх пацієнтів оцінювали динаміку стану ліпідного обміну шляхом вимірювання різних фракцій ліпідів: рівнів загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької і високої щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ) з використанням тест-системи фірми «Bio Lachema Test» (Чеська Республіка). Також проводили динамічне спостереження за наступними антропометричними показниками: маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), обсяг талії (ОТ), обсяг стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми BioStat (Analyst Soft Inc., ver. 2009 for Windows), використовуючи критерій Манна-Уїтні (для незалежних виборок), Уїлкоксона (для залежних виборок) та  $\chi^2$ .

Переносність препаратів оцінювали за частотою небажаних явищ і побічних реакцій. Безпечність визначалася за частотою епізодів гіпоглікемії, алергічних реакцій, а також за показниками біохімічного і загального аналізів крові і сечі.

### Результати та їх обговорення

При порівнянні показників ліпідного обміну встановлено, що до початку терапії між досліджуваними групами статистично значущої різниці не було (табл.1).

Через 3 місяці після лікування зафіксовано, що

рівень ЗХ у сироватці крові пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини, знизився з  $5,52 \pm 0,89$  до  $5,44 \pm 0,86$  ммоль/л, тоді як у хворих, які отримували в комплексному лікуванні МФ та ПГ цей показник знизився з  $5,63 \pm 0,82$  до  $4,82 \pm 0,77$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Рівень ТГ у групі порівняння зменшився з  $2,29 \pm 0,32$  до  $2,27 \pm 0,31$  ммоль/л, тоді, як у групі спостереження – із  $2,36 \pm 0,38$  до  $1,71 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Рівень ХС ЛПНЩ у групі спостереження був вірогідно меншим ( $2,50 \pm 0,80$  ммоль/л), ніж у групі порівняння ( $2,85 \pm 0,82$  ммоль/л,  $p = 0,044$ ). Коефіцієнт атерогенності в групі, що отримувала в комплексному лікуванні МФ та ПГ, був достовірно меншим ( $p < 0,001$ ), ніж у пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини (відповідно  $3,40 \pm 0,28$  та  $4,14 \pm 0,32$  ммоль/л).

Через 6 місяців після лікування в обох групах пацієнтів відбулось подальше зниження рівня ЗХ. Разом із тим, його рівень у сироватці крові пацієнтів, що отримували МФ та препарати сульфонілсечовини, знизився до  $5,4 \pm 0,85$  ммоль/л, а у хворих, які отримували в комплексному лікуванні МФ та ПГ цей показник знизився до  $4,45 \pm 0,64$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Рівень ТГ у групі порівняння становив  $2,29 \pm 0,32$  ммоль/л, тоді як у групі спостереження –  $1,59 \pm 0,29$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Рівень ХС ЛПНЩ у групі спостереження був вірогідно меншим –  $2,44 \pm 0,80$  ммоль/л, ніж у групі порівняння –  $2,85 \pm 0,82$  ммоль/л ( $p = 0,018$ ). Коефіцієнт атерогенності в групі, що отримувала в комплексному лікуванні МФ та ПГ був статистично значуще меншим ( $p < 0,001$ ), ніж у пацієнтів, що отримували

**Таблиця 1.** Дані ліпідограми у хворих на ІХС та ЦД 2 до і після лікування (М±σ)

Показник, одиниці виміру	Групи клінічного дослідження					
	До лікування		Через 3 місяці після лікування		Через 6 місяців після лікування	
	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,63±0,82	5,52±0,89	4,82±0,77	5,44±0,86	4,45±0,64	5,40±0,85
<b>p</b>	<b>0,516</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
Тригліцериди, ммоль/л	2,36±0,38	2,29±0,32	1,71±0,31	2,27±0,31	1,59±0,29	2,29±0,32
<b>p</b>	<b>0,376</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
ХС ЛПВЩ, ммол/л	1,36±0,25	1,39±0,27	1,40±0,25	1,38±0,27	1,43±0,25	1,36±0,27
<b>p</b>	<b>0,708</b>		<b>0,372</b>		<b>0,096</b>	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,92±0,82	2,85±0,83	2,50±0,80	2,85±0,82	2,44±0,80	2,85±0,82
<b>p</b>	<b>0,789</b>		<b>0,044</b>		<b>0,018</b>	
Коефіцієнт атерогенності	4,02±0,28	4,07±0,32	3,40±0,28	4,14±0,32	3,35±0,28	4,17±0,32
<b>p</b>	<b>0,461</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	

ли МФ та препарати сульфонілсечовини (відповідно  $3,35 \pm 0,28$  та  $4,17 \pm 0,32$  ммоль/л).

У процесі лікування у хворих, що отримували запропоновану нами комбінацію препаратів, відмічено тенденцію до підвищення рівня ХС ЛПВЩ, яка, проте, не досягла рівня статистичної значущості.

Таким чином, використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД2 та ІХС комбінації МФ із ПГ призводить до статистично значущого зменшення рівнів ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності порівняно з терапією МФ та препаратами сульфонілсечовини. З одного боку, подібні результати свідчать про позитивний вплив комбінації МФ із ПГ на процеси атерогенезу і зниження ризику серцево-судинних захворювань, з іншого – про сприятливий вплив на перебіг ЦД2 за рахунок усунення ліпотоксичності, що має велике значення, адже зниження холестерину ХС ЛПНЩ на 1 моль/л призводить до зниження ризику серцево-судинних подій на 21% (ризик коронарних подій – на 23%, інсульту – на 17%) [3,13].

Порівняння антропометричних показників хворих обох груп показало, що до початку терапії між досліджуваними групами не було статистично вірогідних розбіжностей (табл. 2).

У групі порівняння антропометричні показники до та після лікування статистично не змінилися.

Через 3 місяці комбінованої терапії МФ та ПГ, незважаючи на незначне зниження ІМТ (із  $31,79 \pm 2,80$  кг/м<sup>2</sup> до  $30,77 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup>), ми спостерігали достовірне зменшення ОТ у жінок із  $99,58 \pm 3,11$  см до  $97,73 \pm 3,03$  см ( $p=0,010$ ) та ОТ/ОС з  $0,90 \pm 0,026$  до  $0,89 \pm 0,027$  ( $p=0,002$ ). У чоловіків ОТ вірогідно зменшився через 6 місяців зі  $108,06 \pm 9,47$  см до  $105,70 \pm 9,54$  см ( $p < 0,001$ ).

Використана нами комбінація препаратів має

сприятливу дію на масу тіла, у першу чергу, за рахунок анорексогоенної дії метформіну. Дія піоглітазону на жирову тканину проявляється в її перерозподілі зі зменшенням долі вісцеральної жирової тканини на користь підшкірного депо. Саме вісцеральна жирова тканина, внаслідок своїх анатомічних та функціональних особливостей, є важливою патофізіологічною ланкою синдрому ІР, і при зменшенні її об'єму значно підвищується чутливість тканин до інсуліну.

Нами не зафіксовано негативної взаємодії МФ та ПГ з антиангінальними препаратами. Побічні явища, що не потребували відміни препарату, спостерігалися у 2 (3,63%) хворих. Не було зафіксовано жодного випадку явних, клінічно виражених набряків. Негативної динаміки показників загальноклінічних аналізів крові та сечі не відмічено. Біохімічні показники функції печінки та нирок залишалися в межах норми. Випадків гіпоглікемічної реакції, відміни препарату, або вибування пацієнтів із дослідження через побічні чи алергічні реакції на терапію за час спостереження не було зафіксовано. Усі ці дані свідчать про добру переносимість та безпечність ПГ та МФ у хворих з ІХС у поєднанні з ЦД2.

## Висновки

Використання в комплексному лікуванні хворих на ЦД2 та ІХС комбінації метформіну та піоглітазону призводить до вірогідного покращання показників ліпідного обміну: зниження рівня ЗХ на 21%, ТГ – на 32,6%, ХС ЛПНЩ – на 16,4%, коефіцієнта атерогенності – на 16,7%. Відмічена тенденція до підвищення рівня ХС ЛПВЩ.

Використана нами комбінація препаратів

**Таблиця 2.** Дані антропометрії у хворих на ІХС та ЦД 2 до і після лікування ( $M \pm \sigma$ )

Показник, одиниці виміру	Групи клінічного дослідження					
	До лікування		Через 3 місяці після лікування		Через 6 місяців після лікування	
	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)	Група спостереження (n=58)	Група порівняння (n=37)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,79±2,80	30,79±2,06	30,77±2,6	30,74±2,06	31,0±2,66	30,76±2,06
p*		0,111		0,763		0,392
ОТ (чол.), см	108,06±9,47	107,39±6,84	103,70±9,80	107,35±6,85	105,70±9,54	108,11±6,73
p*		0,954		0,112		<0,001
ОТ (жін.), см	99,58±3,11	99,08±3,16	97,73±3,03	98,95±3,10	96,13±3,07	99,56±3,23
p*		0,810		0,010		<0,001
ОТ/ОС (чол.)	0,98±0,04	0,98±0,05	0,94±0,04	0,99±0,05	0,96±0,04	0,98±0,05
p*		1,0		0,187		0,187
ОТ/ОС (жін.)	0,90±0,026	0,89±0,02	0,89±0,027	0,91±0,02	0,88±0,027	0,90±0,02
p*		0,114		0,002		0,002

## Оригінальні дослідження

сприяє зменшенню маси тіла пацієнтів та вираженості вісцерального ожиріння.

Терапія метформіном і піоглітазоном добре переноситься хворими, підвищуючи якість життя пацієнтів.

## Список використаної літератури

1. Амосова К. М. Український медичний часопис. 2001, 3 (23), 37-42. (Amosova K.M. Ukrainskyi Medychnyi Chasopys. 2001, N 3 (23), 37-42).
2. Кайдашев І.П. // Междунар. эндокринолог. журн. 2011, 3 (35), 35-40. (Kajdashev I.P. // Int. endocr. J. 2011, 3 (35), 35-40).
3. DeFronzo R.A. Diabetologia. // 2010, 53, 7, 1270-1287.
4. Singh M., Bangit J.R.J. // Cardiovasc. Med. 2010, 11, 633-647.
5. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. // Укр. терапевт. журн. 2006, №2, 100-108. (Rasin A.M., Kajdashev I.P., Rasin M.S. // Ukr. Therap. J. 2006, N 2, 100-108).
6. Gerstein H.C. // N. Engl. J. Med. 2008, 358, 2345-2359.
7. Bell D.S. // CMAJ. 2006, 174, 2, 185-186.
8. Камінський А.В., Самойлов А.А., Кисельова І.А. Клін. ендокринолог. ендокр. хірургія. 2002, 1, 12-22. (Kaminsky A.V., Samojlov A.A., Kiselyova I.A. // Clin. Endocrinol. Endocr. Surgery. 2002, 1, 12-22).
9. Шаєнко З.О., Расин М.С., Кайдашев І.П. та ін. // Патент 83145 Україна. 2013. Бюл. 16. (Shaenko Z.O., Rasin M.S., Kajdashev I.P. et al. // Patent N 83145 of Ukraine. 2013, Bulletin 16).
10. Orasanu G. J. // Am. Coll. Cardiol. 2008, 52, 10, 869-881.
11. Винник Н.И., Куценко Л.А., Куценко Н.Л. и др. // Артеріальна гіпертензія. 2011, 1(15), 32-37. (Vinnik N.I., Kutsenko L.A., Kutsenko N.L. et al. // Arterial Hypertension. 2011, 1 (15), 32-37).
12. Лавренко А.В., Куценко Н.Л., Куценко Л.А. // Пробл. ендокринолог. 2012, 58, 2, 34-37. (Lavrenko A.V., Kutsenko N.L., Kutsenko L.A. // Probl. Endocrinol. 2012, 58, 2, 34-37).
13. Zimmet P. // Lancet. 2012, 380, 581-590.

(Надійшла до редакції 24.01.2014)

## Влияние комбинированного лечения больных с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца на показатели липидного обмена и антропометрию

**З.А. Шаєнко**

Украинская медицинская стоматологическая академия

**Резюме.** В статье представлены результаты собственных исследований динамики липидного обмена и данных антропометрии

у больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ишемической болезнью сердца (ИБС) при комбинированном лечении метформин (МФ) и пиоглитазоном (ПГ). Нами было пролечено 95 больных с ИБС и СД2. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа сравнения (37 пациентов), которые получали МФ и препараты сульфонилмочевины и группа наблюдения (58 пациентов), которым к МФ в терапию был включен ПГ. Предложенный курс терапии длился 6 месяцев. Использование в комплексном лечении больных с СД2 и ИБС предложенной комбинации приводит к статистически значимому улучшению показателей липидного обмена, массы тела пациентов, висцерального ожирения, хорошо переносится больными, повышая качество жизни.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, липидный обмен, антропометрия.

## Effect of combined treatment of patients with type 2 diabetes and coronary heart disease on lipid metabolism and anthropometric data

**Z.A. Shaenko**

Ukrainian Medical Stomatological Academy

**Summary.** The article presents the results of the investigation of the dynamics of lipid metabolism and anthropometric data in patients with type 2 diabetes (T2DM) and coronary heart disease (CHD) treated with metformin (MF) and pioglitazone (PG). We have treated 95 patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. All patients were randomized into 2 groups: control group (37 patients) which received metformin and sulfonylureas and observational group (58 patients), which received pioglitazone in addition to metformin therapy. The proposed course of therapy lasted 6 months. Use of the proposed combined treatment of patients with type 2 diabetes and CHD resulted in a statistically significant improvement in lipid metabolism, patients' body weight and visceral obesity. Also, it was well tolerated and improved quality of life.

**Keywords:** diabetes mellitus, coronary heart disease, lipid metabolism, anthropometry.

УДК 616.379-008.64:616.61:615.252

# Применение метформина у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Л.К. Соколова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В статье рассмотрены дискуссионные вопросы безопасного использования метформина у больных сахарным диабетом в сочетании с нефропатией. Представлены современные рекомендации применения метформина у больных с разной степенью хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, метформин, хроническая болезнь почек.

Бигуаниды, в частности метформин (Глюкофаж), были получены из веществ, выделенных в середине XIX века из растения под названием козлятник лекарственный (*Galega officinalis*), которое использовали для лечения сахарного диабета (СД) еще в средние века. Однако, несмотря на его более чем пятидесятилетнее применение в качестве лекарственного препарата, вопросы безопасного применения метформина, активно обсуждаются и сейчас [1-3].

Существует ряд доказательств того, что раннее начало лечения метформином связано со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и общей смертности у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа [4]. В отличие от препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов и инсулина, метформин не влияет на вес [5], что делает его препаратом выбора для пациентов с ожирением. Кроме того, интенсивное лечение СД

2 типа может быть осложнено развитием гипогликемии, что является серьезным препятствием на пути к гликемическому контролю. В этом случае метформин также имеет преимущества перед инсулином и некоторыми видами стимуляторов секреции инсулина – подавляя глюконеогенез в печени без повышения уровня инсулина, он редко приводит к развитию гипогликемических реакций при использовании в качестве монотерапии [6-7]. В связи с этим, метформин считается идеальным препаратом первой линии для лечения диабета 2 типа, что подтверждают современные клинические рекомендации [8-10]. Кроме того, в дополнение к вышеперечисленным преимуществам, метформин снижает риск развития диабета у лиц с высокой вероятностью возникновения этого заболевания [11].

Тем не менее, несмотря на доказанные преимущества, метформин противопоказан значительной части больных СД 2 типа, в основном из-за опасений лактатацидоза. Однако, несмотря на то, что повышенные концентрации метформина могут привести к лактатацидозу, в настоящее время мы не располагаем достаточными данными о

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

## Оригінальні дослідження

том, какои именно уровень накопления препарата предрасполагает к гиперлактатемии. Многочисленные исследования показывают, что повышение уровня циркулирующей молочной кислоты, часто приписываемое метформину, на самом деле может быть вызвано другими причинами. Во-первых, молочнокислый ацидоз возникает у пациентов с СД 2 типа чаще, чем в общей популяции. Во-вторых, принимаемая доза метформина и уровень молочной кислоты не всегда коррелируют, поскольку более высокие концентрации метформина не прямопропорциональны степени лактатацидоза [12,13]. Наконец, уровень метформина не связан со смертностью больных с лактатацидозом и, возможно, только отражает его первопричину (например, гипоксию, нарушения гемодинамики) [12,13]. Подводя итог вышесказанному, следует также подчеркнуть, что молочнокислый ацидоз по-прежнему крайне редко фиксируется в клинической практике. Более того, имеющиеся данные позволяют предположить, что уровень молочной кислоты и риск лактатацидоза заметно не отличаются у пациентов, принимающих метформин, по сравнению с теми, кому были назначены другие сахароснижающие препараты. Таким образом, ранее заявленная причинно-следственная связь между метформином и лактатацидозом остается под вопросом.

К настоящему времени имеются ограниченные данные о долгосрочной безопасности метформина у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью [14-16]. Интересные данные получены в ходе крупного обсервационного исследования Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry, в котором участвовали более 19 тысяч пациентов, имеющих в анамнезе острые кардиоваскулярные заболевания, из которых 1572 принимали метформин при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) 30-60

мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ . Было отмечено, что использование метформина связано со значительным снижением 2-летней смертности, в том числе среди пациентов с умеренной хронической болезнью почек (ХБП) [17]. При анализе результатов, однако, необходимо отметить недостаток информации о продолжительности использования метформина и уровне  $\text{HbA}_{1c}$ , а также обсервационный (наблюдательный) характер исследования. Эти ограничения исследования требуют дальнейшего подтверждения снижения смертности в подобных группах пациентов в проспективных исследованиях.

Хотя вышеупомянутые данные обнадеживают, следует отметить, что рандомизированных клинических исследований, в которых специально оценивалась бы безопасность применения метформина у больных с ХБП, не проводилось.

Главной причиной столь тщательного анализа возможности применения метформина у больных СД с патологией почек является то, что метформин выводится преимущественно почками в неизменном виде. Таким образом, одним из наиболее важных факторов риска повышения концентрации метформина (что предположительно может привести к лактатацидозу) является невозможность эффективного выведения препарата. Для мониторинга функции почек в клинической практике в основном используются уровень креатинина и СКФ. Вместе с тем, следует учитывать существенные недостатки оценки функции почек по уровню креатинина. Во-первых, уровень сывороточного креатинина может быть надежно использован только у пациентов со стабильной функцией почек. Во-вторых, различия в уровне креатинина могут наблюдаться как между разными людьми, так и у одного и того же человека с течением времени, особенно, если имеют место значительные изменения мышечной массы или физической активности. Изменения секреции

креатинина, его внепочечная экскреция, метод анализа, оборудование – все это может влиять на показатели его содержания в сыворотке.

Способ оценки функции почек по расчету СКФ позволяет более надежно выявить почечную дисфункцию. Исходя из этого критерия оценки почечной функции, предложены рекомендации Национального института здравоохранения и качес-

**Таблица.** Предлагаемые рекомендации по использованию метформина на основе рСКФ (J. Lipska, 2013)

Уровень рСКФ (мл/мин. на $1,73 \text{ м}^2$ )	Действия
≥60	Нет противопоказаний к применению метформина со стороны почек Контролировать функцию почек ежегодно
<60 и ≥45	Продолжить применение метформина Регулярный контроль функции почек (каждые 3-6 месяцев)
<45 и ≥30	Продолжить терапию метформином с осторожностью Использовать более низкие дозы (например, 50% или полумаксимальную дозу) Внимательно следить за функцией почек (каждые 3 месяца) Не начинать терапию метформином
<30	Отменить метформин

тва медичинської допомоги Великобританії, одобренні Канадської діабетическої асоціацією і Австралійським діабетическим сообществом (табл.). Согласно данным рекомендаціям, терапія метформіном може бути продовжена (іли начата) при рСКФ < 60 мл/мін. на 1,73 м<sup>2</sup>, но при этом следует тщательно контролировать почечную функцию (каждые 3-6 месяцев). Дозу метформина следует пересмотреть и уменьшить (например, на 50% или до полумаксимальной дозы) у пациентов с рСКФ < 45 мл/мін. на 1,73 м<sup>2</sup>, почечную функцию также следует тщательно проверять (каждые 3 месяца). Однако начинать прием метформина пациентам с такими показателями не следует. Препарат следует отменить, как только рСКФ упадет до уровня < 30 мл/мін. на 1,73 м<sup>2</sup>. Дополнительная осторожность требуется у пациентов с ожидаемыми значительными колебаниями почечной функции или у людей, подверженных риску резкого ухудшения функции почек вследствие других сопутствующих заболеваний, альбуминурии и лекарственного режима (например, сильнодействующих диуретиков или нефротоксических препаратов). Без сомнения, такая программа лечения не может быть внедрена без тщательного клинического наблюдения, четкого информирования пациентов относительно рисков и преимуществ терапии и частого мониторинга. Поэтому в отношении пациентов, не соблюдающих должным образом рекомендации врача или нерегулярно наблюдающихся, план терапии следует изменить. У пациентов с более тяжелой и/или нестабильной ХБП нужно быть осторожными и тщательно проводить мониторинг функции почек, чтобы предотвратить случаи возникновения лактатацидоза из-за неправильного использования метформина.

Предложенные рекомендации могут значительно повлиять на частоту применения метформина у больных СД с ХБП, однако, необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования, подтверждающие безопасность его использования при почечной недостаточности различной степени для выбора правильного режима назначения препарата.

### Список использованной литературы

- Herrington W.G., Levy J.B. // Int. Urol. Nephrol. 2008, 40, 411-417.
- McCormack J., Johns K., Tildesley H. // CMAJ. 2005, 173, 502-504.
- Lalau J.D. // Drug Saf. 2010, 33, 727-740.
- Bailey C.J. // Cardiovasc. Drugs Ther. 2008, 22, 215-224.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998, 352, 854-865.
- DeFronzo R.A., Goodman A.M. // N. Engl. J. Med. 1995, 333, 541-549.
- Bodmer M., Meier C., Krahenbuhl S. et al. // Diabetes Care. 2008, 31, 2086-2091.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. // Diabetes Care 2009; 32: 193-203
- Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. // Endocr. Pract. 2009, 15, 540-559.
- The Management of Type 2 Diabetes: 2010 NICE Guidelines, 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>. Accessed 21 October 2010
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. // N. Engl. J. Med. 2002, 346, 393-403.
- Lalau J.D., Race J.M. // Drug Saf. 1999, 20, 377-384.
- Stades A.M., Heikens J.T., Erkelens D.W. et al. // J. Intern. Med. 2004, 255, 179-187.
- Rachmani R., Slavachevski I., Levi Z. et al. // Eur. J. Intern. Med. 2002, 13, 428.
- Lim V.C., Sum C.F., Chan E.S. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2007, 61, 1829-1833.
- Connolly V., Kesson C.M. // Postgrad. Med. J. 1996, 72, 352-354.
- Roussel R., Travert F., Pasquet B. et al. // Arch. Intern. Med. 2010, 170, 1892-1899.

(Надійшла до редакції 21.02.2014)

## Використання метформіну у хворих на цукровий діабет із хронічною хворобою нирок

**Л.К. Соколова**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** У статті розглянуто дискусійні питання безпечного використання метформіну у хворих на цукровий діабет у поєднанні з нефропатією. Представлені сучасні рекомендації щодо застосування метформіну у хворих із хронічною хворобою нирок різного ступеня.

**Ключові слова:** цукровий діабет, метформін, хронічна хвороба нирок.

## Metformin use in diabetic patients with chronic renal disease

**L.K. Sokolova**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Summary.** The article discusses controversial issues of the safe use of metformin in patients with diabetes mellitus with nephropathy. The current recommendations of metformin use in patients with different degrees of chronic renal disease are presented.

**Keywords:** diabetes mellitus, metformin, chronic renal disease.

# Возможности применения фитопрепарата Арфа® Комби в лечении сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе

А.А. Александров

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

**Резюме.** В статье приведены данные о применении фитотерапии в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Рассмотрены перспективы и возможности применения фитотерапии в лечении и профилактики СД2 и НТГ. Приведены данные собственных наблюдений за группой пациентов, подтверждающие терапевтические возможности применения Арфа® Комби в лечении СД2 легкой и средней тяжести и НТГ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, фитотерапия, Арфа® Комби.

По данным ВОЗ, сахарным диабетом (СД) страдает 4-7% взрослого населения; ежегодный прирост заболеваемости составляет 5-7%. Только за период с 1990 по 2010 гг. количество больных СД увеличилось втрое, и по прогнозам экспертов в 2030 г. достигнет 552 млн! [1].

Масштабы смертности и инвалидности, связанной с сахарным диабетом, сопоставимы с потерями в крупных войнах: ежегодно в мире умирает до 4 млн человек, до 1 млн ампутируют нижние конечности, до 600 тысяч полностью теряют зрение, 500 тыс. требуют гемодиализа для сохранения жизни [2].

Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Украины, количество официально зарегистрированных больных СД на 01.01.2013 составило 1303157 человек [3]. Известно, что эти данные не отражают реальной численности людей, живущих с этим заболеванием в нашей стране. По данным МОЗ Украины, уровень диагностики СД в нашей стране недостаточен – 75% людей не знают о наличии у них этого заболевания. Таким образом, на каждого выявленного пациента с СД приходится 2-3 не выявленных, то есть людей, которые даже не подозревают о том, что им уже следовало бы начать лечение во избежание развития тяжелых диабетических осложнений [1].

В то же время, масштабы недиагностированного и, соответственно, нелеченого состояния

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

предиабета – нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), напоминают по соотношению к диабету подводную часть айсберга. Ведь известно, что НТГ развивается за 4-7-10 лет до явной манифестации диабета [3,4]. С учетом поздней диагностики СД, о масштабах недиагностированного НТГ остается только догадываться.

Актуальным вопросом является также тактика ведения пациентов с НТГ после диагностики. Недостаточная культура здорового образа жизни, отсутствие адекватных рекомендаций относительно диетотерапии и физической активности, контроля их выполнения приводит к переходу НТГ в СД.

В соответствии с действующими приказами, обязанности по выявлению, учету, лечению СД2 и НТГ возложены на семейных врачей и терапевтов.

Тем временем, темпы внедрения новых препаратов в последние годы снижаются. В конце XX века ежегодно проходили регистрацию и внедрялись в клиническую практику до 60 новых лекарственных препаратов. Однако в последние годы количество новых препаратов на фармацевтическом рынке значительно уменьшилось, до 27 молекул в 2000 г., 24 – в 2001 г., 18 – в 2002 [5].

Какие же новые современные методы лечения СД имеются в арсенале у врача?

Прошедший 20-27 сентября 2013 г. в Барселоне (Испания) 49 Конгресс Европейской ассоциации изучения сахарного диабета (EASD) очертил круг наиболее перспективных новых препаратов: селективных ингибиторов канальцевой реабсорбции глюкозы (глифлозины), препаратов, влияющих на функциональное состояние  $\beta$ -клеток (активаторы глюкокиназы, агонисты ГПП-1, каннабиоидные рецепторы GPR 119, рецепторы свободных жирных кислот GPR 120, агонисты рецепторов G-связанных белков GPR 40, антагонисты рецепторов глюкагона, ингибиторы гликогенфосфорилазы).

Однако разработка и внедрение в практику новых групп препаратов ставит много вопросов, на которые ответить возможно лишь после накопления клинического опыта работы с данными препаратами. Выявление побочных эффектов в результате масштабного применения приводит к отзыву сахароснижающих препаратов, на которые возлагались большие надежды. Например, в связи с появлением метаанализа 42 исследований, проведенного S. Nissen в 2007 г. [6], на фоне терапии розиглитазоном было выявлено увеличение частоты инфаркта

миокарда на 43% (ОР 1,43, 95% ДИ 1,03-1,98,  $p=0,03$ ) и увеличение сердечно-сосудистой смертности на 64% (ОР 1,64, 95% ДИ 0,98-2,74,  $p=0,06$ ). По причине этого, а также из-за ряда других побочных эффектов, выявленных позднее, розиглитазон был отозван в большинстве стран мира.

Представленный на 49 конгрессе EASD препарат нового класса селективных ингибиторов канальцевой реабсорбции глюкозы (глифлозинов) вызывает развитие выраженной глюкозурии, что может увеличивать риск развития инфекций мочевыводящих путей и требует пристального изучения при клиническом применении.

Понимая изложенное выше, пришло время вспомнить о хорошо зарекомендовавших себя ранее и получивших современное научное подтверждение и обоснование методах фитотерапии в лечении нарушений углеводного обмена.

«Не следует краснеть заимствовать у народа средства, служащие к его излечению», - говорил Гиппократ [7]. Обратимся к истории.

В Средней Азии крупнейший таджикский ученый и врач средневековья Абу Али Ибн-Сина (Авиценна, 980-1037) в своем капитальном сочинении «Врачебный канон», одном из первых и значительных трудов по фитотерапии, дал обоснование применения лекарственных растений в медицине. У Авиценны из 811 описанных простейших лекарств 612 – растительного происхождения. Авиценна, в частности, применял с лечебной целью каперц колючий при геморрое, желтухе, головной и зубной боли, воспалении седалищного нерва и при загрязнении ран.

В XX веке корни каперцев были подвергнуты исследованию и, по данным А.П. Орехова, в них найден алкалоид каппаридин, обладающий подтвержденной экспериментально активностью. Следовательно, назначение Авиценной корней каперцев при определенных заболеваниях тысячу лет назад вполне соответствует результатам фармакологических исследований, проведенных на современном научном уровне.

Использование природных веществ в клинической диабетологии позволяет успешно решать определенные фармакотерапевтические задачи [8]:

- воспроизводить или усиливать эффекты ряда пероральных антидиабетических препаратов, при возможном снижении их доз и степени выраженности побочных эффектов;
- оптимизировать действие инсулина на тка-

## Оригінальні дослідження

ни, способствовать стимуляции его синтеза;

- стимулировать процессы регенерации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы;
- стимулировать иммунную систему;
- осуществлять профилактику осложнений со стороны сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма; нормализовать вторичные нарушения обмена веществ.

Среди множества лекарственных растений, широко применяющихся при СД, наиболее эффективными полагают чернику и фасоль [9].

Фитопрепарат Арфа® Комби, капсулы, впервые объединил в своем составе таурин (178,0 мг), экстракт перикарпия фасоли (178 мг), экстракт листьев черники (54 мг), что позволяет воздействовать на патогенетические механизмы гипергликемии и дислипидемии.

Створки фасоли и листья черники оказывают влияние, сходное по действию препаратам группы бигуанидов, что проявляется в оптимизации действия эндогенного инсулина [8]. Применение настоя листьев черники и отвара стручков фасоли в ряде случаев позволяет достичь компенсации СД2 [10].

Среди природных веществ, обладающих широким спектром воздействия на метаболические процессы, особое внимание заслуживает также таурин. Он является конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистина). Таурин, абсолютно нетоксичный естественный метаболит, присутствует в организме всех животных, а также человека. Некоторые животные, такие как крысы, морские моллюски, креветки, способны его синтезировать. Другие (кошачьи, собачьи, приматы, а также человек) в основном получают это вещество с пищей, так как биосинтез таурина у них происходит либо ограниченно, либо отсутствует совсем. В некоторых ситуациях необходимо введение дополнительного количества сульфокислоты. Например, при СД, сердечной недостаточности уровень таурина в сердце, мозге и лейкоцитах выше, чем у здоровых людей. Тем не менее, для поддержания клеток в нормальном физиологически активном состоянии требуется введение экзогенного таурина, поскольку внутриклеточный таурин, в силу некоторых обстоятельств, не способен участвовать в целом ряде процессов.

Сахароснижающий эффект таурина известен с 70-80-х гг. прошлого века. Первые работы наших соотечественников, исследователей Докшиной и Мизиной, свидетельствовали о

том, что однократное введение таурина (300 мг/кг) животным с аллоксановым диабетом приводит к уменьшению содержания иммунореактивного инсулина и снижению уровня глюкозы в крови [11].

Таурин оказывает антиоксидантное, мембраностабилизирующее, радиопротекторное действие, является тормозным нейромодулятором, проявляет гепато- и кардиопротекторные, антиаритмические, нормотензивные и гипогликемические свойства [12]. В исследованиях препарата дибикор (таурин 250 мг) было обнаружено, что он обладает достоверным гипогликемизирующим воздействием (снижает уровень сахара в крови, глюкозурию, амплитуду гликемических колебаний), оказывает гиполлипидемический эффект (снижает уровень холестерина, 3-липопротеидов и значительно – триглицеридов), положительно влияет на периферический кровоток и микроциркуляцию сетчатки, снижает клиническую симптоматику СД [11].

Створки плодов фасоли, листья черники (створки плодов фасоли, арфазетин, сбор, садифит и др.) и таурин (дибикор, таблетки) входят в состав ряда зарегистрированных в Украине препаратов, назначаемых при СД:

По данным Государственного предприятия «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции» (г. Харьков), при введении водного экстракта створок бобов фасоли в дозе 40 мг/кг, водного экстракта листьев черники – 36,75 мг/кг, таурина – 83,25 мг/кг крысам, на фоне индуцирования инсулиннезависимого СД дексаметазоном, проявлялось выраженное антигипергликемическое действие.

В нашем открытом проспективном исследовании проводилась оценка клинического потенциала курсового применения современного фитопрепарата Арфа® Комби в лечении нарушений углеводного и липидного обмена в условиях поликлиники, у пациентов с НТГ и СД2 легкой и средней тяжести

Целью исследования были клиническая оценка влияния на показатели углеводного и липидного обмена курсового использования фитопрепарата Арфа® Комби в комплексном лечении (диетотерапия + Арфа® Комби и пероральные сахароснижающие препараты + Арфа® Комби) у пациентов с НТГ и СД2 легкой и средней тяжести в состоянии субкомпенсации, а также определение рациональности использования Арфа® Комби в комплексном лечении и в дополнении

к диетотерапии у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе поликлинического отделения и состояло из 2 этапов: исходного обследования перед применением Арфа® Комби и повторного обследования через месяц применения препарата в рекомендованной дозировке (рис.).

Проводился отбор пациентов и формирование 2 групп (пациенты с НТГ и пациенты с СД2 легкой и средней степени тяжести) по 20 пациентов в каждой из них.

В рамках исследования фитопрепарат Арфа® Комби в течение 1 месяца получали 40 пациентов в возрасте от 48 до 77 лет, имеющие нарушения углеводного обмена в виде НТГ, СД2 легкой и средней тяжести (в том числе 4 с впервые выявленным СД). Распределение пациентов по полу, возрасту и нозологии приведено в **таблицах 1 и 2**.

Критерием включения было наличие нарушения толерантности к углеводам и диагностированного СД2 легкой либо средней степени тяжести, понимание и соблюдение диетотерапии в течение последних 3 мес. (кроме пациентов с впервые выявленным СД), отсутствие коррекции применяемых сахароснижающих препаратов в течение последних 3 мес., умение и возможность проведения самоконтроля с использованием персонального глюкометра, нарушение липидного обмена в виде дислипидемии и/или гиперхолестеринемии, отсутствия применения статинов в течение последних 3 мес.

Критерии исключения: СД 1 типа, применение инсулинотерапии в анамнезе, несоблюдение диетотерапии, отсутствие возможности самоконтроля гликемии, злоупотребление алкоголем, коррекция доз и методов лечения в течение предыдущих 3 мес.

При применении пероральных сахаросни-

жающих препаратов (метформина, сульфонилмочевины, ИДПП-4) в различных комбинациях в течение предыдущих 3 мес., без изменения дозировки и схемы приема на момент добавления Арфа® Комби. Диетотерапия активно проводилась при впервые выявленном СД (n=4), в остальных случаях ужесточения и коррекции диетотерапии не проводилось.

Средний возраст больных СД2 составил 64 года, длительность заболевания – от шести месяцев до 15 лет. Вторую группу составили пациенты с НТГ, которым фитопрепарат Арфа® Комби назначался в качестве монотерапии в дополнение к диетотерапии. Средний возраст больных второй группы – 52 года.

Все пациенты проходили предварительное обследование согласно утвержденным протоколам оказания медицинской помощи.

Арфа® Комби применялся в течение 1 мес. согласно инструкции по применению, по 2 капсулы 3 раза в сутки. Контроль гликозилированного гемоглобина проводился всем участникам до начала исследования.

Оценка эффективности действия Арфа® Комби проводилась путем контроля уровня глюкозурии, липидограммы (холестерин крови общий, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды, коэффициент атерогенности), фруктозамина до начала терапии Арфа® Комби и после 1 мес. применения Арфа® Комби. Также пациенты проводили самоконтроль гликемии с фиксацией результата в течение исследования с периодичностью 4 раза в нед., чередуя определение базальной гликемии и постпрандиальной гликемии.

Для сбора, обработки и анализа данных использовалось программное обеспечение АРМ 4.2.02 build 104 (Автоматизированное рабочее место врача), Statistic 6.1, пакета програм-

**Таблица 1.** Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Количество пациентов	Возраст, годы		
		48-55	55-65	Старше 65
Мужчины	9	2	5	2
Женщины	31	4	16	11

**Таблица 2.** Распределение пациентов по нозологии

Нозология	Количество пациентов	Возраст		
		48-55	55-65	Старше 65
НТГ	20	5	13	2
СД 2 типа легкая форма	6	2	2	2
СД 2 типа средней тяжести	14	1	5	8

**Рисунок.** Дизайн исследования



Microsoft Office для дома и бизнеса 2013.

Критерии оценки эффективности: были выбраны доступные в рутинной практике врача-терапевта поликлиники (и необходимые по стандартам) лабораторные исследования:

Самоконтроль – измерение с помощью глюкометра и запись пациентом результатов гликемии 4 раза в неделю с чередованием базальной (8 измерений) и постпрандиальной (8 измерений) гликемии, общее количество от 16 измерений в месяц. В начале исследования и после 1 мес. применения Арфа® Комби определялись суточная глюкозурия, уровень фруктозамина и липидограмма (уровень общего холестерина и КА).

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования (динамика показателей гликемии, глюкозурии, фруктозамина, коэффициента атерогенности (КА) и общего холестерина) представлены для двух групп, пациентов с НТГ и с СД2 легкой и средней тяжести, в **таблице 3**.

Достоверной разницы в степени изменения в зависимости от схемы применения пероральных сахароснижающих препаратов выявлено не было ( $p=0,75$ ).

При анализе показателей гликемии отмечается достоверное снижение ( $p=0,05$ ) базальной и постпрандиальной гликемии как в группе пациентов с НТГ, так и в группе пациентов с СД2.

Терапия Арфа® Комби приводила к значительному уменьшению средней суточной глюкозурии в группе пациентов с СД2: с 0,55 до 0,02 %.

При контроле фруктозамина как интегрального показателя средней гликемии в течение месяца (референтные значения 280-320 мкмоль/л свидетельствует об удовлетвори-

тельной компенсации сахарного диабета; более 320 мкмоль/л – о декомпенсации обменных процессов) было зарегистрировано достоверное снижение фруктозамина с  $348,3 \pm 14,49$  до  $269,15 \pm 20,46$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) в группе с СД2 и с  $302,85 \pm 9,72$  до  $248,55 \pm 0,05$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) в группе с НТГ.

При оценке влияния Арфа® Комби на липидный обмен отмечено достоверное снижение общего холестерина ( $p \leq 0,05$ ) с  $6,72 \pm 0,7$  до  $6,11 \pm 0,78$  ммоль/л в группе с СД2 и с  $6,60 \pm 0,06$  до  $5,93 \pm 0,9$  ммоль/л в группе пациентов с НТГ. Отмечена также тенденция к нормализации дислипидемии ( $p \leq 0,08$ ) в обеих группах пациентов.

При проведении опроса во время осмотра, большинство (85%) пациентов из группы с СД2 отметили улучшение общего состояния, исчезновение сухости во рту, уменьшение жажды, прекращение кожного и генитального зуда (у женщин), улучшение остроты зрения, уменьшения боли в ногах, частоты и болей в сердце, повышение работоспособности. Ни в одном случае не выявлено побочных эффектов препарата и аллергических реакций.

### Выводы

При анализе результатов наблюдения достоверно подтверждена эффективность фитопрепарата Арфа® Комби в отношении нормализации гликемии, снижения уровня гиперхолестеринемии и положительной динамики нормализации дислипидемии в группе пациентов с НТГ, СД2 легкой и средней степени тяжести, в том числе у пациентов с впервые выявленным СД.

Арфа® Комби является новым современным эффективным и безопасным средством для лечения нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с СД2 и НТГ. Эффективность и безопасность Арфа® Комби позволяет применять его в рутинной практике лечения данных пациентов как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами различных терапевтических групп (метформин, сульфонилмочевинной, ИДПП-4). Зависимости от группы (т.е. от механизма действия) препаратов, применяемых в комбинации с Арфа® Комби, выявлено не было. Необходимо изучение возможностей длительного применения Арфа® Комби у пациентов с НТГ с целью профилактики развития СД2.

**Таблица 3.** Динамика средних показателей критериев до и после применения фитопрепарата Арфа® Комби

Средний показатель	НТГ, n=20	СД2, n=20
Базальная гликемия, исходный уровень	6,50±0,75	11,74±1,56
Базальная гликемия, через 1 мес.	4,54±0,52	6,73±0,62
Постпрандиальная гликемия, исходный уровень	7,31±0,83	12,37±1,53
Постпрандиальная гликемия, через 1 мес.	5,32±0,61	7,98±0,74
Суточная глюкозурия, %, исходная	0	0,55±0,32
Фруктозамин, мкмоль/л, через 1 мес.	248,55±20,05	269,15±20,46
Общий холестерин, мкмоль/л, исходный уровень	6,60±0,06	6,72±0,7
Общий холестерин, мкмоль/л, через 1 мес.	5,93±0,9	6,11±0,78
КА, исходно	3,92±0,64	4,32±0,7
КА, через 1 мес.	3,58±0,72	3,76±0,6

Фитопрепарат Арфа® Комби показав клінічну ефективність в моно- і комбінованій терапії у пацієнтів с НТГ, СД2 легкої і середньої тяжкості, а також при перших виявленні СД2 і може бути використаний в комплексному лікуванні і в доповненні к дієтотерапії у пацієнтів СД2 легкої форми і середньої тяжкості, НТГ, в том числі супроводжуваних дисліпидемією.

### Список использованной литературы

1. Проект розпорядження КМУ «Про схвалення Концепції Державної цільової соціальної програми «Цукровий діабет на період до 2018 року» ([http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro\\_20140110\\_2.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20140110_2.html))
2. Власенко М.В. Метаболічна терапія цукрового діабету в профілактиці його ускладнень // Здоров'я України. 2013, 3-4, 29. (Vlasenko M.V. Metabolic therapy of diabetes mellitus in prophylaxis of its complications // Zdorov'ya Ukrainy. 2013, 3-4, 29.)
3. Ramlo-Halsted B.A., Edelman S.V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice // Primary Care. 1999 Dec; 26(4), 771-789.
4. UKPDS Group. Diabetes. 1995, 44, 1249-1258.
5. Кубинь Г. В поисках новых соединений лидеров для создания лекарств // Рос. хим. журн. 2006, 50, 2, 5-17. (Kubin' G. In the search for new leaders for creation of remedies // Rossijskiy Khimicheskiy Zhurnal. 2006, 50, 2, 517).
6. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial // Lancet. 2006, 368, 1096-1105.
7. Универсальный медицинский справочник. Фитотерапия (<http://med-lib.net/fito/index.php>)
8. Пастушенко Л.А. Фитотерапия сахарного диабета // Фармацевт. производители. 2001, 5 (19). (Pastushenkov L.A. Phytotherapy of diabetes mellitus // Pharmatsevt. Proizvoditeli. 2001, 5 (19)).
9. Лечение сахарного диабета. Волгоград: Волгоградский мед. ун-т, 2001. 29 с. (Treatment of diabetes mellitus. Volgograd: Volgogradskiy Med. Univ. 2001. 29 p.).
10. Дудченко Л.Г., Кривенко В.В. Пищевые растения – целители. К.: «Наукова думка», 1988. 272 с. (Dudchenko L.G., Krivenko V.V. Nutritional plants – healers. Kiev: Naukova Dumka, 1988. 272 p.).
11. Нефедов Л.И. Таурин (биохимия, фармакология, медицинское применение). Гродно, 1999. 145 с. (Nefiodov L.I. Taurin (biochemistry, pharmacology, medical use. Grodno, 1999. 145 p.).
12. Кахновский И.М., Королева Е.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.М. Таурин в лечении сахарного диабета // Клин. фармакол. тер. 1997, 6, 3. (Kakhnovskiy I.M., Koroliova Ye.V., Zakharchenko V.N., Larionov S.M. Taurin in the treatment of diabetes mellitus // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 1997, 6, 3).

(Надійшла до редакції 11.03.2014)

## Можливості застосування фітопрепаратів Арфа® Комбі в лікуванні цукрового діабету і порушенні толерантності до глюкози

**А.О. Олександров**

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгіївського

**Резюме.** У статті наведено дані про застосування фітотерапії в лікуванні цукрового діабету 2 типу (ЦД2) і порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Розглянуто перспективи і можливості застосування фітотерапії в лікуванні та профілактиці ЦД2 і ПТГ. Наведено дані власних спостережень за групою пацієнтів, що підтверджують терапевтичні можливості застосування Арфа® Комбі в лікуванні ЦД2 легкої і середньої тяжкості та ПТГ.

**Ключові слова:** цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, фітотерапія, Арфа® Комбі.

## Capability for use Arfa® Combi phytopreparation in the treatment of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance

**A.A. Aleksandrov**

S.I. Georgievskiy Crimea State Medical University

**Summary.** The authors present data on the use of herbal medicine in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM 2) and impaired glucose tolerance (IGT). The prospects and possibilities of herbal medicine in the treatment and prevention of DM 2 and IGT are reviewed. Their own observations are presented for a group of patients, confirming the therapeutic possibilities of Arfa® Combi application in the treatment of mild and moderate DM 2 and impaired glucose tolerance.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, herbal medicine, herbal remedies, Arfa® Combi.

# Субклинический гиперкортицизм

## (обзор литературы и собственные наблюдения)

Н.А. Кравчун,  
Л.Г. Полозова

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

**Резюме.** Представлен обзор литературы по вопросам субклинического гиперкортицизма, тактики обследования и дифференциальной диагностики. Приведен случай диагностики у женщины с органическим эндогенным гиперкортицизмом, стероидным сахарным диабетом синдрома Иценко-Кушинга.

**Ключевые слова:** субклинический гиперкортицизм, сахарный диабет, инциденталомы, диагностика.

До недавнего времени эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) считался достаточно редкой патологией с частотой заболеваемости предположительно 2,4 случая на 1 млн населения в год и с распространенностью 1,2-5,5 на 100 тыс. популяции [1]. К тому же, диагностика его не вызывала особых затруднений, учитывая специфические клинические проявления в виде диспластического ожирения, гиперемии и лунообразности лица, трофических изменений кожных покровов, артериальной гипертензии, вторичного гипогонадизма, нарушения углеводного обмена, проксимальной миопатии, появления сине-багровых полос растяжения на коже шириной более 1 см, вторичного иммунодефицита, вторичного гиперпаратиреоза, и, как следствие, остеопороза, энцефалопатии, психических расстройств, гирсутизма и т.д. (табл. 1) [2].

Вместе с тем, последние исследования показали, что распространенность и заболеваемость ЭГ

существенно недооценена [3]. Так, активный скрининг среди пациентов с плохо компенсированной гипертонией, сахарным диабетом, остеопорозом и низкотравматичными переломами позволил выявить ЭГ в 3-5% случаев [4-8]. К тому же, ряд исследований свидетельствуют о большом количестве пациентов со слабо выраженными проявлениями ЭГ либо вообще их отсутствием [4-6].

Конечно, наличие вышперечисленных специфических клинических признаков ЭГ и особенно их сочетание являются важным подспорьем в диагностике.

Отсутствие такого «классического» сочетания наиболее характерных признаков данного симптомокомплекса или их изолированное проявление значительно усложняет определение нужного вектора диагностических мероприятий, что отсрочивает на годы своевременную постановку правильного диагноза, снижая шансы больного на полное выздоровление. К тому же, при такой ситуации увеличивается риск фатальных и нефатальных осложнений, таких как сахарный диабет, обусловленные остеопорозом переломы, органические депрессии, острые сосудистые катастрофы (инсульты, инфаркты) [9].

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

**Таблица 1.** Частота встречаемости преобладающих клинических симптомов и жалоб при ЭГ и индекс их специфичности по сравнению с обычным ожирением

Симптомы	Частота встречаемости, %	Индекс специфичности
Ожирение диспластическое	97	
Плетора	94	3,0
Лунообразное лицо	88	
Дисменорея	84	1,6
Гирсутизм	81	2,8
Артериальная гипертензия	74	4,4
Нарушения психики	62	
Кровоподтеки	62	10,3
Пурпурно-красные стрии	56	2,5
Мышечная слабость	56	
Нарушения углеводного обмена	50	
Явный диабет	13	
Нарушенная толерантность к глюкозе	37	
Остеопороз	50	
Отек лодыжек	50	
Боль в спине	43	
Переломы	19	
Мочекаменная болезнь	15	
Облысение	13	
Пигментация	4	

С чем же связывают «субклиническое» течение ЭГ? Некоторые авторы видят причину в аномальной секреции кортизола кортизолпродуцирующей аденомой коры надпочечников. Причем такие опухоли («инциденталомы») могут выявляться случайно при исследованиях (сонографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии) по поводу ненадпочечниковой патологии

[10,11]. Подтверждением этому являются данные М. Terzolo и соавт. [12,13] согласно которым в 20% случаев «инциденталом» имел место «доклинический» синдром гиперкортицизма. Эти данные обосновывают актуальность субклинического гиперкортицизма, особенно учитывая бурное развитие в последнее время методов топической диагностики.

Кроме того, в последнее время особый клинический интерес вызывает группа пациентов с циклическим течением ЭГ. Эта форма патологии характеризуется периодически возникающей избыточной продукцией кортизола, прерываемой периодами нормокортизолемии. У некоторых пациентов данной группы может иметь место парадоксальное увеличение концентраций адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в плазме крови при применении дексаметазона, что значительно затрудняет классический подход к диагностике. Причинами таких состояний могут быть либо базофильные аденомы гипофиза, либо эктопическая инкретия АКТГ [14-17].

Кроме того, ЭГ, являющийся проявлением АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, достаточно часто характеризуется легким (мягким) течением.

Клиническая грань между субклиническим (скрытым) и легким (мягким) симптомокомплексом ЭГ весьма относительна, однако эти два состояния могут быть представлены набором определенных характеристик. Типичные сочетания признаков субклинического и легкого ЭГ приведены в **таблице 2** [9].

В настоящее время имеется ряд публикаций о случаях ЭГ, которые были клинически представлены только артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом (СД) [7,8,18-20].

**Таблица 2.** Типичные сочетания признаков субклинического и легкого эндогенного гиперкортицизма

Пол	Субклинический гиперкортицизм	Легкий (стертый) гиперкортицизм
	Легкое преобладание женщин	Значительное преобладание женщин
Возраст на момент диагноза	> 50 лет	< 50 лет
Особенности выявления	Случайная находка. Радиологические данные часто становятся причиной дальнейших лабораторных тестов	Обычно обнаруживают на основании клинического подозрения. Эндокринологические тесты становятся основанием для визуализационной диагностики
Причина болезни	Как правило, аденома надпочечника	Преимущественно аденома гипофиза
Клиническая манифестация	Один или более компонентов метаболического синдрома. Неспецифические компоненты ЭГ могут присутствовать (часто некоторая округлость лица)	Один или более компонентов метаболического синдрома. Один или более специфических признаков ЭГ (обычно от минимальной до легкой степени выраженности)
Биохимические проявления	Нарушенный ответ на ДМП. СКМ обычно в норме. ПКС преимущественно в норме. АГТГ, как правило, низкий	Нарушенный ответ на ДМП. СКМ в норме или слегка повышен. ПКС – повышен. АГТГ может быть различным
Течение болезни	Обычно редко и медленно прогрессирует в выраженный синдром ЭГ. Гипокортицизм может развиться после удаления опухоли надпочечника	Неуклонно прогрессирует в выраженный синдром ЭГ. Гипокортицизм развивается всегда после удаления причинной опухоли

Примечание: ДМП – дексаметазоновая проба; СКМ – свободный кортизол суточной мочи; ПКС – кортизол слюны в полночь; АКТГ – адренокортикотропный гормон сыворотки.

## Огляди

**Таблица 3.** Исследования, посвященные скринингу гиперкортицизма без специфических симптомов и признаков в популяции пациентов с СД 2 типа (СД2)

Референты	n	Критерии включения	Скрин-тест	Подозрение на ГК, %	Доказанный ГК, %
Leibowitz G. и соавт., 1996 [21]	90	СД2, HbA <sub>1c</sub> > 9%, ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>	СТД с 1 мг (уровень кортизола > 140 нмоль/л)	3,3	3,3
Catargi B. и соавт., 2003 [4]	200	СД2, HbA <sub>1c</sub> > 8%, ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>	СТД с 1 мг (уровень кортизола > 60 нмоль/л)	5,5	2,0
Chiodini I. и соавт., 2005 [6]	294	> 30 лет, госпитализированные пациенты с СД2	СТД с 1 мг (уровень кортизола > 50 нмоль/л)	9,4	1,0
Liu H. и соавт., 2005 [22]	154	СД2, ветераны, мужчины	Кортизол в слюне в 23.00 (≥ 4,3 нмоль/л)	0,0	0,0
Reimondo G. и соавт., 2007 [8]	99	Впервые диагностированный СД2	СТД с 1 мг (уровень кортизола > 110 нмоль/л)	1,0	1,0
Mullan K. и соавт., 2010 [23]	201	2 критерия из 3: СД2, HbA <sub>1c</sub> > 7%, гипертензия	Кортизол в слюне в 24.00 (≥10 нмоль/л)	0,0	0,0

Примечание: СТД – супрессивный тест с 1 мг дексаметазона, ИМТ – индекс массы тела

Большинство исследований, цель которых состояла в определении распространенности клинически скрытого ЭГ в специфических популяциях, было проведено именно среди пациентов с СД 2 типа (табл. 3) [20]. Почему был выбран именно этот контингент пациентов? По-видимому, это было связано с выявлением вторичных (других) форм СД, где гиперкортицизм занимает одно из ведущих мест. Особенно, учитывая патогенез СД 2 типа, где инсулинорезистентность, являясь главным механизмом как прогрессирования самого диабета, так и его осложнений, может быть и проявлением гиперкортицизма!

Известны эффекты глюкокортикоидов на обменные процессы, в частности, обмен углеводов. Глюкокортикоиды усиливают процессы глюконеогенеза в печени, стимулируя такие ферменты как фосфоэнолпируваткарбоксикиназа и глюкозо-6-фосфатаза. Они повышают чувствительность печени к глюкагону, увеличивают приток в печень субстратов глюконеогенеза из других тканей, особенно мышц. Последний эффект усиливается тормозящим влиянием глюкокортикоидов на поглощение аминокислот и синтез белка в других тканях. Стимулируя активность гликогенсинтетазы (в меньшей степени) и тормозя распад гликогена, глюкокортикоиды увеличивают его запасы в печени. Однако этот эффект требует присутствия инсулина! [24].

Наличие СД также влияет на диагностику ЭГ, поскольку стресс и гипогликемия являются самыми мощными стимулами для активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Соответ-

ственно, при проведении диагностики ЭГ при плохо контролируемом диабете может быть получено большое число ложноположительных результатов [25,26]. Данные ряда исследований свидетельствуют в пользу того, что СД и его осложнения (нейропатия, макро- и микроангиопатия) ассоциированы с функциональной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [27-29]. Кроме того, H. Liu и соавт. показали, что возраст, СД и гипертензия были независимо ассоциированы с повышенным уровнем вечернего кортизола в слюне [22]. Поэтому, учитывая факт влияния декомпенсированного СД на диагностику ЭГ, представленные выше данные исследований о распространенности ЭГ могут быть оценены неоднозначно.

Таким образом, в контексте проблемы скрытой гиперкортизолемии и путей ее решения на первом этапе обследования необходимо подтверждение или исключение ЭГ. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2008), такое обследование показано в следующих случаях [28]:

- наличие несоответствующих возрасту патологических состояний: остеопороза, артериальной гипертензии у молодых;
- наличие нескольких прогрессирующих патологических симптомов, патогномичных для гиперкортицизма;
- сочетание нарушения роста и увеличения массы тела у детей;
- наличие инциденталомы или случайно выявленного образования в гипофизе.

Для определения повышенной продукции кортизола в организме используют следующие лабо-

ракторные методы исследования и диагностические тесты [30-34]:

**Ночной супрессивный тест с 1 мг дексаметазона (СТД1).** В основе пробы лежит подавление АКТГ на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС) и, как следствие, снижение продукции эндогенного кортизола в норме [28]. Тест позволяет подтвердить наличие ЭГ, провести дифференциальную диагностику между эндогенным и функциональным гиперкортицизмом. По данным исследований, проведенных Р. Wood и соавт., чувствительность и специфичность теста составляют 95 и 80% соответственно при снижении содержания кортизола в крови менее 50 нмоль/л [35]. Для проведения теста не требуется предварительной подготовки. Возможно амбулаторное проведение теста, при уверенности в том, что пациент примет необходимые препараты вовремя. Частота ложноотрицательных результатов составляет 2%; частота ложноположительных результатов у пациентов, страдающих ожирением, алкоголизмом, и пациентов, находящихся на стационарном лечении, – 10-20%.

**Методика проведения.** Пациент принимает 1 мг дексаметазона в 23 ч, в 8-9 ч утра следующего дня проводят забор крови для определения кортизола. Для проведения теста не требуется определение исходной утренней точки кортизола для сравнения. В норме кортизол снижается ниже нижней границы нормы для данной лаборатории, обычно ниже 5 мкг/дл (< 3 по рекомендациям других авторов) или 100-140 нмоль/л. Однако часть исследователей (и мы поддерживаем такой подход) предлагают использовать более жесткие критерии – подавление кортизола должно быть менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

При этом нужно учитывать влияние лекарственных препаратов на уровень кортизола в крови. Так, эстрогены, входящие в состав оральных

контрацептивов (ОК), повышают уровень кортизолсвязывающего глобулина крови. Поскольку в крови измеряется содержание общего кортизола, у 50% женщин, принимающих ОК, СТД1 может быть ложноположительным. По возможности рекомендуется их отмена за 6 нед. до исследования.

Причины отсутствия подавления концентрации кортизола у пациентов с ЭГ при проведении СТД 1 (ложноположительные результаты):

1. Алкогольная зависимость
2. Депрессия
3. Прием лекарственных препаратов (табл. 4)
4. Нарушение порядка проведения пробы
5. Перекрестная реактивность
6. Острые заболевания, инфекции

**48-часовой дексаметазоновый тест (СТД2).**

Некоторые авторы предпочитают использовать этот тест в качестве скринингового, особенно в случаях наличия у пациентов ожирения, психических заболеваний и других состояний, влияющих на результат СТД1 [33].

**Методика проведения:** дексаметазон назначают по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, кортизол определяют в 9 ч утра (через 6 ч после приема последней таблетки дексаметазона). В норме содержание кортизола снижается до уровня менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

**Исследование кортизола в суточной моче (двукратное определение) – при ЭГ отмечается его повышение.** Пациентам необходимо объяснить правила сбора суточной мочи: первую порцию мочи после сна не собирают, а собирают все последующие, включая утреннюю после следующей ночи. Посуду для сбора мочи необходимо держать в холодильнике, но не замораживать. Необходимо избегать избыточного приема жидкости (более 5 л в сутки), не принимать ГКС-содержащие препараты, не использовать косметические средства, мази

**Таблица 4.** Лекарственные препараты, влияющие на уровни кортизола в крови и изменяющие результаты фармакологических тестов, проводимых для диагностики ЭГ [36]

Механизм действия	Препараты
Ускорение метаболизма дексаметазона за счет индукции фермента CYP3A4 печени	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон
Замедление метаболизма дексаметазона за счет снижения активности фермента печени CYP3A4	Итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин
Повышение уровня кортизолсвязывающего глобулина (ложноположительное повышение кортизола крови)	Эстрогены, митотан
Ингибирование 11 $\beta$ HSD2 (ложноположительное повышение свободного кортизола в суточной моче)	Препараты лакрицы, солодки, карбеноксолон
Другие препараты с различным механизмом действия (ложноположительное повышение свободного кортизола в суточной моче)	Карбамазепин, фенофибрат, синтетические ГКС

Примечание. 11 $\beta$ HSD2 – 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа.

## Огляди

и капли с ГКС. Особенности данного метода исследования являются также:

- высокая чувствительность (95%) при низкой специфичности,
- встречаемость ложноотрицательных результатов в 5-10% случаев при небольшом числе ложноположительных результатов.

**Определение свободного кортизола в суточной моче.** В 9% случаев пациенты с ЭГ имеют как минимум один результат исследования уровня свободного кортизола в суточной моче в пределах нормальных значений.

- Если имеется несколько нормальных результатов исследования уровня свободного кортизола в моче, наличие ЭГ маловероятно.  
Недостатки метода:
- Большинство проблем связано с правильностью сбора мочи пациентами.

При экзогенном приеме ГКС показатели свободного кортизола в моче могут быть повышены (перекрестная реакция), при этом выявление низкого уровня ДГЭА-сульфата из-за подавления АКТГ может явиться полезным дополнительным признаком экзогенного применения глюкокортикоидов. Важно знать, что преднизолон и метилпреднизолон обладают перекрестной реактивностью с кортизолом, а дексаметазон – нет.

**Исследование вечернего кортизола крови (в 23 ч).**

В настоящее время рассматривается как дополнительный тест, подтверждающий гиперпродукцию кортизола в организме. Так при ЭГ не отмечается вечернее снижение концентрации кортизола – как правило, его уровень превышает 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л). У пациентов, принимающих антиконвульсанты, результаты СТД1 могут быть неинформативны (см. табл. 4). В этих случаях используют определение содержания вечернего кортизола в крови (показатель менее 50 нмоль/л исключает заболевание).

Кроме того, важно отметить, что диагностическая точность различных методов, применявшихся ранее для диагностики ЭГ (17-кетостероиды мочи, случайные точки кортизола, тест инсулинорезистентности и т.д.) невысока для использования при первичном тестировании [33]. Что касается других тестов, таких как тест с лоперамидом, то данных для оценки их диагностической точности недостаточно. К тому же, нецелесообразно на 1-м этапе тестирования использовать методы, разработанные для дифференциальной диагностики ЭГ (топическая диагностика – УЗИ, КТ, МРТ, большая дексаметазоновая проба). Указанные тесты могут неправильно трактоваться у здоровых людей и при функциональном гиперкортицизме.

Таким образом, на сегодняшний день ЭГ, как и целый ряд других заболеваний, трансформируется от клинически явного заболевания до клинически скрытого, что обосновывает необходимость более тщательного изучения случаев со слабо выраженными клиническими проявлениями ЭГ. К сожалению, как указано выше, диагностика субклинического ЭГ достаточно трудна. Причем эти сложности связаны с отсутствием до настоящего времени четкого диагностического консенсуса [36-41].

Сложности своевременной диагностики ЭГ демонстрирует ниже приведенный клинический случай.

### Клинический случай

Пациентка К. 44 лет находилась в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» с 09.04. по 24.04.2012 г. Поступила с жалобами на прибавку массы тела с 80 до 107 кг постепенно с 2006 года, с преимущественным распределением подкожной жировой клетчатки в области живота, спины, плеч, лица с одновременным истончением рук и ног, «лунообразность» лица, полосы растяжения на животе, изменяющие цвет от бледного до ярко-багрового, гипотрофию бедер, мышечную слабость, боли по ходу позвоночника, избыточный рост волос на некоторых участках лица: подбородке, верхней губе, повышение уровня АД до 170 и 100 мм рт. ст., аменорею.

**Анамнез заболевания:** В 2006 году был установлен диагноз гипоталамо-гипофизарной дисфункции в условиях эндокринологического отделения Областной клинической больницы одного из крупных городов Украины, где она находилась на стационарном лечении 1 раз в 2-3 года, последнее лечение – в мае 2011 г. В этом же году был выявлен СД 2 типа, течение которого носило лабильный характер, с 2008 года установлена инвалидность 3 группы. Пациентке назначалась терапия по поводу артериальной гипертензии и СД 2 типа.

Из результатов обследования на момент поступления:

- УЗИ надпочечников от 05.12.2006 г. и 02.03.2012 г. – патологических изменений не выявлено.
- КТ турецкого седла от 15.11.2006 г. – вариант нормы.
- КТ Lumbag spine 12.04.2008 г. – вариант нормы.
- свободный кортизол мочи – 838,6 мкг/в 24 ч (норма 58,0-403 мкг/в 24 ч) от 18.03.2008 г.; АКТГ – 44,38 пг/мл (норма 7,2-63,3 пг/мл); кортизол крови – 1149 нмоль/л (норма 171-536 нмоль/л) от 01.03.2012 г.

**Анамнез жизни.** Наблюдение у фтизиатра до

12-ти летнего возраста по поводу первичного туберкулезного комплекса. Роды – 5 (путем кесаревого сечения – 2 (1992 г., 1994 г.), вес детей при рождении – 5,100 кг и 4,700 кг; естественным путем – 3, вес детей при рождении – 4,300 кг; 3,100 кг; 3,200 кг. Бытовая травма головы (1993 г.). Курит – 1 пачка сигарет в день.

Отягощена наследственностью по эндокринной патологии в семье – у матери и у бабушки по материнской линии СД 2 типа.

#### Данные осмотра и физикального исследования с анализом выявленных изменений.

При объективном обследовании обращало на себя внимание избыточное отложение подкожно-жировой клетчатки по «верхнему типу», гипотрофия мышц бедер, влажность кожных покровов с наличием множественных фурункулов на спине, некоторое учащение ЧСС (до 80 в мин.), превышающие норму показатели АД – 145 и 75 мм. рт. ст. Язык – сухой, обложен белым налетом у корня. Также отмечалось диффузное увеличение щитовидной железы до 1 степени и ее неоднородность. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см (рис. 1, 2).

**Данные лабораторного и инструментального исследования.** В клиническом анализе крови отмечалось увеличение уровня лейкоцитов –  $12,1 \times 10^9$  г/л (норма 4,0-9,0  $\times 10^9$  г/л) и СОЭ – 25 мм/ч (норма 2-15 мм/ч); в клиническом анализе мочи – протеинурия – 0,14; лейкоциты 4-6 в п/зр, однако при проведении анализа мочи по Нечипоренко уровень лейкоцитов – 750 (норма 0-2000); гликемия при поступлении – 19,14 ммоль/л; на фоне коррекции сахароснижающей терапии (инсулинотерапия базальным инсулином 32 Ед/сутки + метформин в дозе 2000 мг в сутки): колебания гликемии в течение

суток от 7,95 до 11,8 ммоль/л. Также превышали нормативные значения показатели липидограммы: ОХС – 10,24 ммоль/л (норма < 4,5 ммоль/л); КА – 12,84 (норма < 3,0); ТГ – 13,9 ммоль/л (норма 0,45-1,86 ммоль/л); ХС ЛПНП – 8,92 ммоль/л (норма < 2,5);  $\beta$ -ЛП – 183 ед. (норма 35-55 ед.); печеночных проб – тимоловая проба – 8,6 ед. SH (норма 0-4 ед. SH); также увеличены значения показателей почечной пробы: мочевины крови – 10,64 ммоль/л (норма 2,5-8,33 ммоль/л); креатинин крови – 120 мкмоль/л (норма 44-110 мкмоль/л); белки крови: альбумины – 35,85% (норма 56-66,8%);  $\alpha_1$  – 9,43% (норма 3,0-5,6%);  $\alpha_2$  – 11,32% (норма 6,5-10,5%);  $\beta$  – 16,98% (норма 7,3-12,5%);  $\gamma$  – 26,42% (норма 12,8-19%);  $\text{HbA}_{1c}$  – 7,8% (норма 3,3-5,3%).

Учитывая наличие высоких показателей свободного кортизола мочи и кортизола в крови при поступлении в клинику, сочетание «специфических» клинических проявлений гиперкортицизма, диагноз эндогенного гиперкортицизма не вызывал сомнений, поэтому для уточнения нозологии гиперкортицизма была проведена большая дексаметазоновая проба:

- свободный кортизол мочи (фон) – 356,2 мкг/в 24 ч (норма 28,5-213,7 мкг/в 24 ч); при суточном диурезе – 1300 мл; свободный кортизол мочи (после пробы) – 45,0 мкг/в 24 ч (норма 28,5-213,7 мкг/в 24 ч); при суточном диурезе – 900 мл;
- кортизол крови (фон) – 1234 нмоль/л (норма 138-635 нмоль/л), кортизол крови (после пробы) – 1197 нмоль/л.

Был также исследован уровень АКТГ, который оказался в пределах нормы – 27 пг/мл (норма 6-58 пг/мл), тиреоидный статус также без патологических изменений (ТТГ – 2,8 мкМЕ/мл (норма 0,4-4,3 мкМЕ/мл);  $T_4$  св. – 15,9 пмоль/л (норма 10-23 пмоль/л).

Учитывая неоднозначность результатов большой дексаметазоновой пробы, пациентке был назначен ряд визуализирующих методов исследования:

**По заключению Ro ОГК:** на рентгенограмме органов грудной полости легкие обычной прозрачности, в базальных отделах – пневмофиброз, верхнее средостение свободно. По периферии левого корня дифференцируются округлые очаговые тени средней интенсивности, с четкими контурами, размерами от 10 до 15 мм в диаметре (лимфоузлы?). Синусы свободны. Сердце расширено в поперечнике, тонус миокарда удовлетворительный.



Рисунок 1.

Рисунок 2.

## Огляди

Рекомендована консультація пульмонолога.

**Ro турецького седла:** на краниограмах в 2-х проекціях лобний гіперостоз. Виражена внутрічерепна гіпертензія. Турецьке седло округле, збільшено в розмірах, більше – вертикальний (16x14 мм) при нормі 15x11 мм. Контури чіткі. Контур спинки истончен. Рентгеноскопічно: базальна аденома гіпофіза.

**УЗИ щитовидної залози:** диффузна патологія щитовидної залози.

**УЗИ надпочечників:** правий надпочечник 29x23 мм, трикутної форми. Лівий надпочечник чітко не лоцирується из-за гіперпневматоза кишечника. Висновок: диффузне збільшення правого надпочечника.

**Висновок УЗІ органів брюшної порожнини:** жировий гепатоз, хронічний калькулезний холецистит.

**Висновок МРТ головного мозку:** МР – ознаки мінімальної дисциркуляторної енцефалопатії. Дані в користь аденоми гіпофіза не виявлені.

**КТ органів грудної і брюшної порожнини:** В паренхимі обох легких відзначаються єдиничні дрібні, переважно дрібні субплевральні осередки, розміром до 3 мм. Серце збільшено в розмірах за рахунок дилатації лівого шлуночка. В порожнині перикарда вільної рідини немає. В хребті на рівні дослідження визначаються дегенеративно-дистрофічні зміни в формі остеохондрозу, артрозу реберно-поперечних і реберно-хребтних суглобів. В тілі правого надпочечника визначається округле утворення зменшеної густоти (10-11 од. Х.), розмірами 29x25 мм. Аналогічні утворення діаметром 11 мм визначаються в медіальній ніжці правого надпочечника. Лівий надпочечник не утолщений. В жовтому міхурі багаточисельні конкременти до 25 мм. **Висновок:** Дані за неопластичне утворення органів грудної порожнини не виявлені. КТ-ознаки аденоми правого надпочечника, багаточисельні конкременти жовтого міхура.

Ураховуючи виявлені зміни, у пацієнтки було діагностовано синдром Іценко-Кушинга, по відношенню до чого вона була направлена на хірургічне лікування.

Визначену складність викликала формулювання типу цукрового діабету: чи це 2-й тип (враховуючи сімейний анамнез), чи це стероїдний цукровий діабет як проявлення ендogenous гіперкортицизму. Враховуючи, що діагноз цукрового діабету було встановлено вже в момент наявності деяких клінічних проявлень гіперкортицизму, а також неефективність загальноприйнятих підходів до цукрознижальної терапії, було при-

нято рішення про наявність у пацієнтки стероїдного цукрового діабету.

## Резюме

Таким чином, даний клінічний випадок чітко демонструє несвоєчасність діагностики органічного ЕГ (синдрому Іценко-Кушинга): з моменту початку проявлень захворювання до сформульованого діагнозу пройшло 5 років! В 2006 р. вже мав місце зміна зовнішності (округлення обличчя, поява диспластики – андройдного ожиріння, истончення кінцівок). В цьому ж році було виявлено СД, який одразу ж вимагав високих доз цукрознижальної терапії. Вищеперелічені клінічні проявлення вже могли націлити лікуючого лікаря на наявність у пацієнтки гіперкортицизму, але відсутність чіткого діагностичного алгоритму в відношенні раннього виявлення субклінічних і латентних форм гіперкортицизму значно відстрочили постановку правильного діагнозу!

Крім того, представлений клінічний випадок вказує на складність інтерпретації даних великої дексаметазонової проби. Так, на рівень вільного кортизолу могли впливати як протеїнурія, так і поліпрагмазія, яка, на нашому жаль, часто зустрічається у даного контингенту пацієнтів.

Ураховуючи, що для ЕГ характерно прогресуюче перебіг з поступовим розвитком важких інвалідизуючих ускладнень, логічно передбачити, що тільки своєчасна постановка діагнозу і адекватне лікування здатні підвищити якість життя пацієнтів і знизити ризик смерті.

## Список використаної літератури

1. Дедов І.І., Фадєєв В.В., Мельніченко Г.А. Ендокринологія: підручник для вузів. М.: Геотар-медіа, 2007. 432 с. (Dedov I.I., Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Endocrinology: Textbook for universities. M.: GEOTAR-media. 2007. 432 p.).
2. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонський К.С. і др. Захворювання кори надпочечників і артеріальна гіпертензія М.: ООО «Рід Елсвер» 2010. 208 с. (Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonski K.S. et al. Adrenal cortex diseases and arterial hypertension (transl. from Engl. Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds). M.: "Read Elsevier" Ltd. 2010. 208 p.).
3. Guaraldi F, Salvatori R. // JABFM. 2012, 25, 199-208.
4. Catargi B., Rigalleau V., Poussin A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003, 88, 5808-5813.
5. Chiodini I., Mascia M.L., Muscarella S. et al. // Ann. Intern. Med. 2007, 147, 541-548.

6. Chiodini I., Torlontano M., Scillitani A. et al. // Eur. J. Endocrinol. 2005, 153, 837-844.
7. Omura M., Saito J., Yamaguchi K. et al. // Hypertens. Res. 2004, 27, 3, 193-202.
8. Reimondo G., Pia A., Allasino B. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2007, 67, 225-229.
9. Черенько С.М. // Здоров'я України. 2013, №1, 54-56. (Cherenko S.M. // Zdorovya Ukrainy. 2013, 1, 54-56).
10. Комісаренко І.В., Рибаків С.Й., Кваченюк А.М. // Методичні рекомендації. Київ, 2005. 25 с. (Komisarenko I.V., Rybakov S.I., Kvacheniuk A.M. Diagnostics and treatment of malignant adrenal cortex tumors. Method. Recommendations. Kiev. 2005. 25 p.).
11. Калинин А.П., Куликов Л.К., Бритвин Т.А. и др. Инциденталомы надпочечников: учебное пособие. М.–Иркутск. 2008. 47 с. (Kalinin A.P., Kulikov L.K., Britvin T.A. et al. Adrenal incidentalomas: tutorial. M.- Irkutsk. 2008. 47 p.).
12. Terzolo M., Bovio S., Reimondo G. et al. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2005, 34, 423-439.
13. Terzolo M., Pia A., Ali A. et al. // J. Clin. Endocr. Metab. 2002, 87, 998-1003.
14. Mantero F., Scaroni C.M., Albiger N.M. // Pituitary. 2004, 7, 203-207.
15. Марова Е.И., Воронкова И.А. // Пробл. эндокринологии. 2010, № 4, 44-51. (Marova Ye.I., Voronkova I.A. // Probl. Endocrinol. 2010, 4, 44-51).
16. Atkinson A.B. Optimum Strategy for Managing Cyclic Cushing's disease // Meet the professor and case management forum handouts – 91-annual meeting. – 2009, 22-23.
17. Meinardi J.R., Wolffenbuttel B.H., Dullaart R.P. // Eur. J. Endocrinol. 2007, 157, 3, 245-254.
18. Nagai T., Imamura M., Misumi S. et al. // Intern. Med. 2002, 41, 7, 566-570.
19. Minami I., Tateno T., Yoshimoto T. et al. // Intern. Med. 2006, 45, 21, 1231-1235.
20. Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А. // Diabetes mellitus. 2012, 4, 95-102. (Volkova N.I., Antonenko M.I., Ganenko L.A. // Diabetes mellitus. 2012, 4, 95-102).
21. Leibowitz G., Tsur A., Chayen S.D. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1996, 44, 6, 717-722.
22. Liu H., Bravata D.M., Cabaccan J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2005, 63, 6, 642-649.
23. Mullan K., Black N., Thiraviaraj A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 5, 2262-2265.
24. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная клиническая эндокринология. Книга 2 (пер. с англ.). М.: БИОНОМ. 2011, 451-508. (Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 2 (transl. from Engl.) M.: BIONOM Publishers. 2011, 451-508).
25. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 93, 5, 1526-1540.
26. Yanovski J.A., Cutler G.B. Jr., Chrousos G.P. et al. // JAMA. 1993, 269, 17, 2232-2238.
27. Oltmanns K.M., Dodt B., Schultes B. et al. // Eur. J. Endocrinol. 2006, 154, 2, 325-331.
28. Roy M.S., Roy A., Gallucci W.T. et al. // Metabolism. 1993, 42, 6, 696-700.
29. Tsigos C., Young R.J., White A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 76, 3, 554-558.
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. М.: Литтерра. 2006, 488-510. (Dedov I.I., Melnichenko G.A. Rational pharmacotherapy of endocrine system diseases and metabolic disorders. M.: Litterra. 2006, 488-510).
31. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. Болезнь Иценко-Кушинга (метод. пособие для врачей). Москва, 2000. 39 с. (Marova Ye.I., Arapova S.D., Belchenko L.V. Itsenko-Cushing disease (methodol. textbook for physicians) M., 2000. 39 p.).
32. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. и др. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний: метод. пособие для врачей. Москва, 2003, 3-16. (Melnichenko G.A., Marova Ye.I., Dzeranova L.K. et al. Diagnostics and treatment of neuroendocrine diseases: methodol. textbook for physicians) M., 2003, 3-16).
33. Kaye T.B., Crapo L. // Ann. Intern. Med. 1990, 112, 6, 434-444.
34. Raff H., Findling J.W. // Ann. Intern. Med. 2003, 138, 12, 980-991.
35. Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B. et al. // Ann. Clin. Biochem. 1997, 34, 222-229.
36. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. и др. // Пробл. эндокринологии. 2010, № 2, 53-63. (Troshina Ye.A., Beltsevich D.G., Molashenko N.V. et al. // Probl. Endocrinol. 2010, 2, 53-63).
37. Stewart P.M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 6, 618-620.
38. Eller-Vainicher C., Morelli V., Salcuni A.S. et al. // Eur. J. Endocrinol. 2010, 95, 6, 736-745.
39. Guerrieri M., Campagnacci R., Patrizi A. et al. // Surg. Endosc. 2010, 24, 10, 542-546.
40. Toniato A., Merante-Boschin I., Opocher G. et al. // Ann. Surg. 2009, 249, 3, 88-391.
41. Barahona M.J., Resmini E., Sucunza N. et al. // Front. Horm. Res. 2010, 38, 152-157.

(Надійшла до редакції 22.10.2013)

## Субклінічний гіперкортицизм (огляд літератури та власні спостереження)

**Н.О. Кравчун, Л.Г. Полозова**

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

**Резюме.** Представлений огляд літератури з питань субклінічного гіперкортицизму, тактики обстеження та диференціальної діагностики. Наведено випадок діагностики в жінки з органічним ендогенним гіперкортицизмом, стероїдним цукровим діабетом синдрому Іценко-Кушинга.

**Ключові слова:** субклінічний гіперкортицизм, цукровий діабет, інциденталома, діагностика.

## Subclinical hypercortisolism (literature review and own observations)

**N.A. Kravchun, L.G. Polozova**

State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine»

**Summary.** The review of the literature on subclinical hypercortisolism, tactics examination and differential diagnosis. Is a case of a woman with a diagnosis of organic endogenous hypercortisolism, steroid diabetes Cushing's syndrome.

**Keywords:** subclinical hypercortisolism, diabetes, incidentaloma, diagnostics.

# Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 2 типа: клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения основного заболевания и его осложнений

И.П. Пастер,  
Н.Д. Третько

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Представлена информация о клинических исследованиях по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета второго типа и его осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет второго типа, основное заболевание, осложнения, стволовые клетки, клинические исследования.

## Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее быстро прогрессирующих хронических заболеваний во всем мире [1]. В настоящее время он занимает третье место (после сердечно-сосудистых и онкологических) среди болезней неинфекционного характера, которые вышли на первое место в структуре заболеваемости и смертности населения планеты [2].

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость СД носит характер эпидемии, охватывающей все экономически развитые страны. Общее количество больных СД во всем мире в настоящее время составляет более 382 млн человек, а к 2035 году их число достигнет 471 млн человек [3,4]. При этом доля больных с СД 2 типа составляет 90% [1].

Следует отметить, что последние два десятилетия характеризуются значительным ростом заболеваемости СД 2 типа среди детей и подростков. С учетом роста распространенности ожирения, гиподинамии у молодых людей, риск СД 2 типа возрастает во много раз и неизбежно приведет к более раннему развитию микро- и макрососудис-

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: pasteur@bigmir.net

тых осложнений, а вследствие этого – к снижению трудоспособности и большим экономическим потерям [5].

СД 2 типа характеризуется наличием длительной асимптоматической доклинической стадии развития, которая зачастую остается нераспознанной из-за отсутствия каких-либо видимых проявлений [6]. Число недиагностированных случаев СД 2 типа среди имеющих его лиц колеблется от 30% до 90%. Реальная распространенность СД 2 типа превышает регистрируемую, аналогичны результаты и в отношении распространенности осложнений основного заболевания.

Проблема СД является чрезвычайно актуальной и для Украины, где в 2012 г. распространенность этого заболевания составила 1311335 больных или 2885,0 человек на 100 тысяч населения [7]. Количество лиц, у которых СД был впервые выявлен в 2012 г., превысило 121 тысячу или 267,0 человек на 100 тысяч населения.

Также постоянно увеличивается число людей, страдающих осложнениями СД. Так, в 2012 г. распространенность СД с осложнениями в Украине составила 501694 больных или 1289 человек на 100 тысяч взрослого населения, а заболеваемость СД с осложнениями – 33482 больных или 86 человек на 100 тысяч взрослого населения [7].

Однако приведенные данные не отражают истинной распространенности СД. Четко показано, что на каждого зарегистрированного приходится 2-2,5 недиагностированных больных, причем это происходит за счет лиц с СД 2 типа [8]. На основании этих данных предположили, что в Украине еще 20 лет назад насчитывалось около 2 млн больных СД.

Учитывая весьма скудную клиническую картину, или полное отсутствие симптомов СД 2 типа к моменту установления диагноза, длительность заболевания составляет 7-12 лет [9]. К этому времени является достаточно высокий процент сосудистых осложнений. Длительная хроническая гипергликемия и сопутствующие метаболические нарушения (такие как дислипидемия и гипертензия) приводят к развитию целого ряда серьезных осложнений, которые существенно ухудшают качество жизни больных и приводят к преждевременной смерти [6,9].

Раннее выявление и лечение СД – это один из способов предотвращения или уменьшения тяжести его осложнений [6]. Также в настоящее время накоплен большой опыт оптимального лечения СД, что позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с этим заболеванием.

Последние данные показывают, что восстановление нормального метаболизма глюкозы у

людей с предиабетом может задержать прогрессирование СД 2 типа [3]. Тем не менее, несколько крупных клинических испытаний показали ограниченность современных методов лечения.

Поскольку отличительным признаком СД 2 типа является неуклонно прогрессирующая дисфункция  $\beta$ -клеток, их регенерация с помощью клеточной терапии стволовыми клетками может оказаться действенным методом [10].

Для СД 1 типа весьма перспективным методом терапии является использование стволовых клеток (СК) в качестве практически неограниченного источника физиологически компетентного заменителя первичных островков Лангерганса [11-15]. Основными преимуществами СК являются самообновляемость, неиммуногенность, способность вырабатывать и секретировать инсулин соответственно физиологическим потребностям организма.

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях по применению СК для лечения СД 2 типа и его осложнений.

### **Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 2 типа и его осложнений**

Анализ клинических исследований по применению СК для лечения СД 2 типа и его осложнений проведен по базе данных сайта ClinicalTrials.gov [16]. ClinicalTrials.gov – это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию и медикаментам (Food and Drug Administration).

По состоянию на 1 января 2014 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация о 18 клинических исследованиях по применению СК для лечения СД 2 типа и его осложнений (**таблица**).

Анализ дат начала исследований (даты приведены согласно заявкам на проведения исследований) показал, что в 2006 и 2007 гг. было зарегистрировано по 1 клиническому исследованию, в 2008, 2010, 2012 и 2013 гг. – по 2 исследования, в 2009 г. – 3 исследования и в 2011 г. – 5 исследований.

Средняя продолжительность исследований составляет около 2 лет и 4 месяцев (от 7 месяцев до 6 лет и 3 месяцев). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2007, 2010 и 2012 гг. – по 1 клиническому исследованию,

## Огляди

в 2009, 2011 и 2014 гг. – по 2 исследования, в 2013 г. – 4 исследования и в 2015 г. – 5 исследований.

Текущий статус выполнения исследования: «набор» (активный набор участников исследования) – 7 исследований (38,9% от общего количества), «завершен» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) – 4 исследования (22,2%), «активный, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) – 4 исследования (22,2%) и «набор не начат» (участников исследования еще не набирают) – 3 исследования (16,7%). В целом, последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2008 и 2011 гг. – для 3 исследований ежегодно, в 2009, 2010 и 2012 гг. – для 2 исследований ежегодно, в 2013 г. – для 5 исследований и в 2014 г. – для 1 исследования.

Больше всего исследований (8 исследований или 44,4% от общего количества) проводится в клиниках Китая. Также базовые учреждения исследований расположены в Индии (4 исследования или 22,2%), Мексике и США (по 2 исследования или по 11,1%), Австралии и Филиппинах (по 1 исследованию или по 5,6%). Подавляющее большинство исследований проводится в одном специализированном учреждении, за исключением исследования NCT01576328 (выполняется в 18 учреждениях США), исследования NCT00703612 (выполняется в 2 учреждениях Филиппин) и исследования NCT01843387 (выполняется в 2 учреждениях Австралии). В Индии все 4 исследования проводятся в одном специализированном учреждении (Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, UT).

В исследовании NCT01415726 было указано 2 организации-соисполнителя (другие организации, оказывающие поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности), а в исследованиях NCT01453751, NCT01694173 и NCT01786707 – по 1 организации.

В 9 клинических исследованиях был указан 1 ответственный исполнитель (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования), в исследованиях NCT00703612 и NCT01759823 – по 2, в исследовании NCT01065298 – 5 и в исследовании NCT01677013 – 13. В исследованиях NCT00955669 и NCT01216865 были указаны по 1 директору исследования, а в исследовании NCT01843387 – 1 контактное лицо. В исследованиях NCT00644241 и NCT01576328 никто не был указан.

Абсолютное большинство исследований (17 или 94,4% от общего количества) было интервенционными, т.е. согласно протоколу исследователь назначал субъектам диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

Исследование NCT01065298 (5,6% от общего количества) было наблюдательным (исследование людей, в котором биомедицинские показатели и/или показатели, связанные со здоровьем, оцениваются в заранее определенных группах лиц; субъекты исследования могут получать диагностические, терапевтические или другие вмешательства; исследователь не назначает конкретные вмешательства), проспективным (анализ периодических наблюдений, собранных преимущественно после зачисления субъектов) с моделью «случай-контроль» (сравнение группы лиц с конкретными характеристиками (например, условиями или воздействиями) по сравнению с группой лиц с различными характеристиками, но в остальном похожих).

По видам вмешательства исследования были распределены на следующие группы: «биологическое» – 10 (55,5% от общего количества), «процедура» – 3 (16,7%), «медикаменты» – 2 (11,1%), «устройство» – 1 (5,6%) и «другое» – 2 (11,1%).

Среднее количество участников в исследованиях составило около 61 субъекта (минимальное – 1, максимальное – 500).

Распределение для 11 исследований (61,1% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) – и для 3 (16,7%) – не рандомизированное (распределение участников по группам по решению врача). Для 4 исследований (22,2% от общего количества) способ распределения не был указан.

Согласно классификации, 14 исследований (77,7% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, 2 исследования (11,1%) – для оценки эффективности, 1 исследование (5,6%) – для оценки безопасности; для исследования NCT01065298 (5,6%) данные не представлены.

В 11 исследованиях (61,1% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была параллельная группа, при которой участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования, в 4 исследованиях (22,2%) – одиночная (однонаправ-

ленное исследование) и в 2 исследованиях (11,1%) – рекомендации производителя; для исследования NCT01065298 (5,6%) данные не представлены.

В 10 исследованиях (55,5% от общего количества) маскировка не использовалась, т.е. все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства, 4 исследования (22,2%) были одиночными слепыми (о назначении вмешательства не знал или участник, или эксперт по оценке результатов) и 3 исследования (16,7%) – двойными слепыми (о назначении вмешательства не знали участник, исследователь и эксперт по оценке результатов); для исследования NCT01065298 (5,6%) данные не представлены.

Основной целью абсолютного большинства исследований (16 или 88,8% от общего количества) было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния) и только для 1 исследования NCT01786707 (5,6%) – профилактика (оценка одного или нескольких вмешательств для предупреждения развития конкретного заболевания, синдрома или состояния); для исследования NCT01065298 (5,6%) данные не представлены.

Для исследований, которые были связаны с изучением новых лекарственных препаратов или биологических продуктов, были указаны следующие фазы исследований: I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) – для 2 исследований (11,1% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) – для 11 исследований (61,0%), II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) – для 1 исследования (5,6%) и II/III фаза (представляет собой сочетание II и III фаз, где III фаза включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, и предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) – для 3 исследований (16,7%). Данные

не представлены для исследования NCT00730561 (5,6% от общего количества).

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [17,18]. Хотя в большинстве клинических исследований по применению СК для лечения СД 2 типа и его осложнений не предусматриваются научные публикации результатов, в 4 исследованиях (NCT00703612, NCT01065298, NCT01415726 и NCT01759823) были указаны 7 статей.

Анализ базы данных медицинских и биологических публикаций «PubMed», созданной Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information) на основе раздела «Биотехнология» Национальной медицинской библиотеки, позволил выявить научные публикации исполнителей 4 клинических исследований в этом направлении.

Согласно протоколу целью одноцентрового, рандомизированного, открытого, контролируемого клинического исследования с факториальной структурой была оценка эффективности и безопасности инфузии аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга («BM-MNC») и гипербарической кислородной терапии («HOT») при СД 2 типа [19].

В вводной фазе 80 пациентов получали стандартную медикаментозную терапию; в фазе лечения пациенты с уровнем гликолизированного гемоглобина 7,5-9,5% были рандомизированы на 4 группы и получали инфузию «BM-MNC» наряду с «HOT» (группа «BM-MNC»+«HOT»), инфузию «BM-MNC» (группа «BM-MNC»), «HOT» (группа «HOT») и стандартное медицинское лечение (контрольная группа), соответственно [19]. Для оценки суммарного секреторного ответа служила площадь под кривой значений концентрации С-пептида.

Через 12 месяцев в группах «BM-MNC»+«HOT» и «BM-MNC» площади под кривой концентрации С-пептида (нг/мл за 180 мин.) значительно уменьшились (34,0% и 43,8% от значений в начале исследования соответственно) [19]. Также наблюдались значительные изменения площади под кривой С-пептида в этих группах по сравнению с контрольной группой, а в группе «HOT» заметных изменений не наблюдали. Связанные с лечением побочные явления были незначительными и ограничивались проходящими болями в животе (n=5) и точечными кровоизлияниями (n=3).

Исследователи пришли к выводу, что инфузия BM-MNC при СД 2 типа улучшает функцию

## Огляди

островков поджелудочной железы и метаболический контроль при незначительных побочных эффектах, а синергии между инфузией VM-MNC и НОТ не наблюдается [19].

Целью другого исследования была оценка эффективности пересадки аутологичных СК, полученных из костного мозга, у 10 пациентов с СД 2 типа длительностью более 5 лет, у которых отсутствовал эффект применения трех пероральных сахароснижающих средств и которые не менее 1 года находились на инсулине (не менее 0,7 Ед/кг/день) и имели отрицательные результаты анализа на антитела к глютаматдекарбоксилазе [10].

У 7 пациентов, которые реагировали на лечение, отмечено снижение потребности в инсулине на 75% в сравнении с исходным уровнем в среднем за 48 дней [10]. 3 пациента смогли полностью прекратить прием инсулина, хотя у одного из них эффект был недолгим. Снижение уровня гликозилированного гемоглобина составило в среднем 1%, и 3 из 7 пациентов имели значение <7%.

У всех 7 пациентов отмечена значительная потеря веса (5,5 кг), в то время как остальные 3 пациента, не реагирующие на лечение, прибавили в весе 2,2 кг [10]. Тем не менее, потеря веса не коррелировала с уменьшением потребности в инсулине ( $r=0,68$ ,  $p=0,06$ ).

Отмечено значительное снижение уровней С-пептида натощак и при стимуляции глюкагоном как в целом по группе ( $p=0,03$ ), так и среди пациентов, реагирующих на лечение ( $p=0,03$ ) [10]. Показатель НОМА-В (эмпирическая, математически обработанная модель, предназначенная для характеристики общей функциональной активности  $\beta$ -клеток и инсулинорезистентности на основании только базальных показателей глюкозы плазмы и инсулина) значительно увеличился как в целом по группе ( $p=0,02$ ), так и среди пациентов, реагирующих на лечение ( $p=0,04$ ), тогда как показатель НОМА-IR (относительный параметр, характеризующий общую периферическую инсулинорезистентность) существенно не изменился ( $p=0,74$ ). Снижение доз инсулина коррелировало со стимулированным ответом С-пептида при исходном уровне ( $r=0,83$ ,  $p=0,047$ ) и количеством моноклеарных клеток инфузировавшихся СК ( $r=0,57$ ,  $p=0,04$ ). Серьезные побочные эффекты не отмечены.

Эти наблюдения показывают, что терапия СК является безопасным и эффективным методом лечения, улучшающим функцию  $\beta$ -клеток у пациентов с СД 2 типа [10]. Однако нужны дальнейшие крупномасштабные исследования для обоснования этих наблюдений.

Согласно публикации авторов проспективного, рандомизированного, одиночного слепого, плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности и безопасности трансплантации аутологичных СК костного мозга («ABMSCT»), 21 пациент с СД 2 типа, у которых отсутствовал эффект применения трех пероральных сахароснижающих средств, которые находились на инсулине (не менее 0,4 Ед/кг/день) и у которых уровень гликозилированного гемоглобина составлял 7,5% и менее, были рандомизированы на группу вмешательства ( $n=11$ ) и контрольную ( $n=10$ ) и наблюдались в течение 12 месяцев [20].

Пациенты в группе вмешательства получали «ABMSCT», а через 12 недель вторую дозу СК вводили через переднюю локтевую вену после мобилизации гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, в то время как контрольная группа подвергалась фиктивным процедурам [20].

У 9 из 11 (82%) пациентов в группе вмешательства снизилась потребность в инсулине на 50% и более от исходного уровня при среднем  $HbA_{1c}$  ниже 7% у 89% пациентов, однако ни один из пациентов контрольной группы не достиг этого за период исследования [20]. Потребность в инсулине в группе вмешательства сократилась на 62% (с  $47,7 \pm 6,2$  до  $18,0 \pm 6,7$  МЕд в сутки), в то время как в контрольной группе она уменьшилась на 23,4% (с  $40,6 \pm 3,7$  до  $31,1 \pm 3,9$  МЕд в сутки) через 12 месяцев.

В опытной группе имело место незначительное увеличение уровня гликозилированного гемоглобина (%) с 6,8 до  $6,9 \pm 0,2\%$  ( $p=0,424$ ), тогда как в контрольной группе его уровень достоверно увеличился с  $6,7 \pm 0,2$  до  $7,2 \pm 0,2\%$  ( $p=0,044$ ) [20]. Содержание глюкагон-стимулированного С-пептида значительно повысилось в опыте по сравнению с контролем ( $p=0,032$ ). Уменьшение потребности в инсулине положительно коррелирует с содержанием стимулированного С-пептида ( $r=0,8$ ,  $p=0,001$ ).

Исследователи делают заключение, что «ABMSCT» приводит к значительному снижению потребности в дозе инсулина наряду с улучшением содержания стимулированного С-пептида [20]. Тем не менее, требуется большее количество пациентов с большей продолжительностью наблюдения для обоснования этих результатов.

Согласно публикации авторов исследования, которое зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под кодом NCT01415726, его целью было изучение влияния на инсулинорезистентность при СД 2 типа с помощью иммунной модуляции полученных из пуповинной крови мультипотентных СК (CB-SC) при «ментор-терапии стволовыми клет-

ками» (Stem Cell Educator Therapy) [21].

Для этого в открытом исследовании 36 пациентов с давним СД 2 типа были разделены на три группы: группу «А» – пероральные препараты,  $n=18$ ; группу «В» – пероральные препараты + инъекции инсулина,  $n=11$ ; группу «С» с ослабленной функцией  $\beta$ -клеток – пероральные препараты + инъекции инсулина,  $n=7$  [21]. Все пациенты получали один курс «ментор-терапии стволовыми клетками», в которой кровь пациента циркулирует по замкнутой системе, где происходит сепарация лимфоцитов из цельной крови и кратковременное совместное культивирование их с прилипшими мультипотентными СК пуповинной крови с последующим возвращением в систему кровообращения пациента.

Клинические данные свидетельствуют о том, что пациенты с СД 2 типа достигают улучшения метаболического контроля и снижения маркеров воспаления после «ментор-терапии стволовыми клетками» [21]. Медиана гликолизированного гемоглобина в группах «А» и «В» была значительно снижена – с  $8,61 \pm 1,12\%$  в начале исследования до  $7,25 \pm 0,58\%$  на 12-й неделе и  $7,33 \pm 1,02\%$  через один год после лечения.

Оценка инсулинорезистентности с помощью модели гомеостаза показала, что чувствительность к инсулину улучшилась после лечения [21]. Примечательно, что функция  $\beta$ -клеток островков в группе испытуемых «С» заметно улучшилась, о чем свидетельствует восстановление уровней С-пептида. Исследования показали, что «ментор-терапия стволовыми клетками» реверсирует иммунные дисфункции посредством иммунной модуляции на моноцитах и сбалаंसирования продукции цитокинов Th1/Th2/Th3.

Таким образом, «ментор-терапия стволовыми клетками» является безопасным подходом, который приводит к устойчивому улучшению метаболического контроля у лиц с умеренной или тяжелой формой СД 2 типа, получающих монотерапию [21]. Также этот подход не сопряжен с проблемами безопасности и этического характера, возникающими при стандартных подходах с использованием СК.

Целью еще одного клинического исследования было определить, может ли комбинированная терапия инфузией интрапанкреатических аутологичных СК («ASC») и гипербарической оксигенацией («НВО») до и после ASC улучшить функцию островков Лангерганса и метаболический контроль у 25 пациентов с СД 2 типа [22].

Клинические переменные (индекс массы тела, эффект пероральных сахароснижающих средств,

потребность в инсулине) и метаболические переменные (уровни глюкозы плазмы натощак, С-пептида и гликозилированного гемоглобина, а также расчет соотношения С-пептид/глюкоза) оценивались по квартильным периодам от начала исследования до одного года наблюдения после вмешательства [22]. Средние величины рассчитывались для каждого квартиля и сравнивались с исходными.

Исходные переменные включали: возраст  $55 \pm 2,14$  лет, продолжительность диабета  $13,2 \pm 1,62$  лет, дозу инсулина  $34,8 \pm 2,96$  Ед/день и индекс массы тела  $27,11 \pm 0,51$  кг/м<sup>2</sup> [22]. Все метаболические переменные показали достоверное улучшение при сравнении исходных величин с 12-месячным наблюдением, соответственно: глюкоза натощак  $205,6 \pm 5,9$  против  $105,2 \pm 14,2$  мг/дл; гликозилированный гемоглобин  $8,8 \pm 0,2$  против  $6,0 \pm 0,4\%$ ; С-пептид натощак  $1,5 \pm 0,2$  против  $3,3 \pm 0,3$  нг/мл; соотношение С-пептид/глюкоза  $0,7 \pm 0,2$  против  $3,5 \pm 0,3$  и потребность в инсулине  $34,8 \pm 2,9$  против  $2,5 \pm 6,7$  Ед/день. Индекс массы тела оставался постоянным в течение года наблюдения.

Таким образом, комплексная терапия интрапанкреатической инфузией «ASC» и «НВО» может улучшить метаболический контроль и снизить потребность в инсулине у пациентов с СД 2 типа, но для подтверждения этих выводов требуются дополнительные рандомизированные контролируемые клинические испытания [22].

## Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения клеточной терапии для лечения СД 2 типа и его осложнений уделяется достаточно серьезное внимание. Исследования с использованием СК помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также оптимальные схемы лечения для пациентов.

Наиболее рациональным представляется проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований при соблюдении условий стандартизации обработки клеточного материала и клинических протоколов, основанных на результатах пилотных исследований. В реестры клинических испытаний необходимо вносить данные только тех исследований, которые соответствуют международным этическим стандартам, позволяют четко интерпретировать результаты, оценить безопасность и эффективность предложенного способа лечения. Выполнение всех этих положений, несомненно, приведет к ускорению прогресса в этой области медицинской науки.

## Огляди

**Таблица.** Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 2 типа и его осложнений

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
<b>Лечение сахарного диабета 2 типа</b>					
1	NCT00644241 01.2008 – 03.2009 Активный, без набора 10.2008	Efficacy Of Autologous Bone Marrow Derived Stem Cell Transplantation In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, UT, India	Процедура: трансплантация аутологических стволовых клеток костного мозга 10 субъектов: • возраст 30-75 лет; • потребность в инсулине 0,7 МЕд/кг/сут. или 50 МЕд/сут. (меньшее значение); • отрицательный тест на антитела к глютаматдекарбоксилазе.	Тип: обследование Распределение: - Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
2	NCT00703612 11.2007 –01.2009 Активный, без набора 06.2008	Phase I/II Study of Intravenous Administration of Activated Autologous Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction in Patients With Type 2 Diabetes	Beverly Hills Medical Group, Makati City, Manila, Philippines Veterans Memorial Medical Centre, Quezon City, Manila, Philippines Emeritta A. Barrenechea, M.D. Florencio Q. Lucero, M.D.	Процедура: внутривенное введение активированных аутологических стволовых клеток жировой ткани 34 субъекта: • подтвержденный диагноз не менее 2 лет; • прием пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулина; • уровень глюкозы в крови натощак >200 мг% ≥2 случаев.	Тип: обследование Распределение: - Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
3	NCT00767260 03.2008 – 06.2014 Активный, без набора 01.2013	Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Infusion With Hyperbaric Oxygen Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus	Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China Jianming Tan, Professor	Медикаменты: инфузия аутологических мононуклеарных клеток костного мозга 82 субъекта: • возраст 40-65 лет; • начало заболевания в возрасте ≥35 лет; • продолжительность заболевания 3-20 лет; • базальный уровень С-пептида 0,3-2,0 нг/мл; • уровень гликозилированного гемоглобина 7,5-12,0% до стандартной терапии; • стандартная терапия ≥4 месяцев; • стабильные дозы инсулина и метформина >3 месяцев; • уровень гликозилированного гемоглобина 7,5-9,5%; • общая суточная доза инсулина ≤1 Ед/день/кг.	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: рекомендации производителя Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
4	NCT01065298 11.2009 – 07.2011 Набор 11.2009	Efficacy Of Autologous Bone Marrow Derived Stem Cell Transplantation In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Postgraduate institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Chandigarh UT, India Neelam Marwaha, M.D., D.M. N. Khandeival, M.D. B.R. Mittal, M.D. Prem Kumar, M.D. Rama Walla, MD., D.M.	Биологическое: трансплантация аутологических стволовых клеток костного мозга 30 субъектов: • возраст 30-70 лет; • отсутствие эффекта трех пероральных сахароснижающих средств и стабильные дозы инсулина ≥3 месяцев; • прием видаглиттина, пiogлитазона и метформина вместе с инсулином для поддержания углекемии ≥3 месяцев; • уровень гликозилированного гемоглобина <8,5%; • потребность в инсулине ≥0,4 МЕд /кг/сутки; • отрицательный тест на антитела к глютаматдекарбоксилазе.	Тип: наблюдение Модель: случай-контроль Время: проспективное Фаза: II, III

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
5	NCT01142050 08.2010 – 12.2011 Набор не начал 06.2010	A Open Labeled and Self Controlled, Safety/Efficacy Assessed Pilot Study on Transplantation Therapy Using Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells for Insulin Resistance of Type 2 Diabetes Mellitus	Armed Police General Hospital, Beijing, P.R. China <i>Shi X Y, M.D.</i>	Биологическое: трансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга 24 субъекта: • возраст 18-75 лет; • индекс массы тела 19-30 кг/м <sup>2</sup> ; • уровень глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; • уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 7\%$ ; • тест толерантности к внутривенному введению инсулина, как показатель инсулинорезистентности пациента.	Тип: исследование Распределение: - Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
6	NCT01413035 07.2011 – 07.2014 Набор 07.2011	Safety/Efficacy Assessed Study on Transplantation Therapy Using Human Umbilical Cord/Placenta-derived Mesenchymal Stem Cells for Type 2 Diabetes Mellitus	Department of Hematology of the 2nd Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong, China <i>Chengyun Zheng, Ph.D.</i>	Биологическое: трансплантация мезенхимальных стволовых клеток пуповины/плаценты человека 30 субъектов: • возраст 18-80 лет; • индекс массы тела 19-30 кг/м <sup>2</sup> ; • уровень глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; • уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 7\%$ ; • тест толерантности к внутривенному введению инсулина, как показатель инсулинорезистентности пациента; • отсутствие дисфункции органов: фракция выброса $>45\%$ ; креатинин $<176$ ммоль/л.	Тип: исследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: одиночный (эксперт по оценке результатов) Задача: лечение Фаза: I, II
7	NCT01415726 07.2011 – 02.2012 Завершен 07.2011	Stem Cell Educator Therapy in Type 2 Diabetes	General Hospital of Jinan Military Command, Jinan, Shandong, China + Chinese government + Jinan Tianhe Stem Cell Biotechnologies Co., Ltd. <i>Yong Zhao, M.D., Ph.D.</i>	Устройство: «ментор-терапия стволовыми клетками» (инфузия аутологических стволовых клеток пуповины) 25 субъектов: • клинические признаки и лабораторные тесты заболевания согласно стандартам American Diabetes Association 2010 года; • наличие хотя бы одного из аутоантител к панкреатическим островкам $\beta$ -клеток.	Тип: исследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
8	NCT01453751 05.2011 – 06.2013 Набор 11.2011	An Open-label, Non-Randomized, Multi-Center Study to Assess the Safety and Effects of Autologous Adipose-Derived Stromal Cells Delivered Via Catheter Into the Pancreatic Artery and/or Intravenously in Patients With Type II Diabetes	Hospital Angeles, Tijuana, Baja California, Mexico + Instituto de Medicina Regenerativa, S.A. de C.V. <i>Rigoberto Pallares, M.D.</i>	Процедура: имплантация аутологических стволовых клеток жировой ткани 10 субъектов: • возраст 18-80 лет; • индекс массы тела 19-35 кг/м <sup>2</sup> ; • уровень глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; • уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 7\%$ .	Тип: исследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

## Огляди

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
9	NCT01576328 04.2012 – 10.2015 Активный, без набора 07.2013	A Randomized, Placebo- Controlled Dose- Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intravenous Infusion of Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells (MPCs) in Patients With Type 2 Diabetes Sub-optimally Controlled on Metformin	United States of America: SC Clinical Research, Garden Grove, California Diabetes Research Institute, Miami, Florida Compass Research, Orlanda, Florida Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, Louisiana Tulane University Medical Center, New Orleans, Louisiana Wasatch Clinical Research, Salt Lake City, Louisiana Big Sky Clinical Research, Butte, Montana Desert Endocrinology Clinical Research Center-Henderson, Henderson, Nevada Alliance Against Diabetes/AAD Clinical Research, Las Vegas, Nevada Active Practices and Research, Newington, New Hampshire The Carl and Eolyth Lindner Center for Research and Education at The Christ Hospital, Cincinnati, Ohio Providence Health Partners - Center for Clinical Research, Dayton, Ohio Dallas Diabetes and Endocrine Center, Dallas, Texas West Houston Clinical Research Services, Houston, Texas Paragon Research Center, San Antonio, Texas National Clinical Research - Norfolk, Inc, Norfolk, Virginia National Clinical Research - Richmond, Inc., Richmond, Virginia Capital Clinical Research Center, Olympia, Washington	<p>Медикаменты: инфузия аллогенных мезенхимальных клеток-предшественников</p> <p>60 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст 18-80 лет;</li> <li>• продолжительность заболевания <math>\geq 1</math> года;</li> <li>• прием стабильной дозы метформина <math>&gt; 1500</math> мг/день <math>\geq 3</math> месяцев или максимальной переносимой дозы <math>&gt; 1000</math> мг/день согласно истории болезни;</li> <li>• уровень гликозилированного гемоглобина 7,0-10,5%;</li> <li>• уровень С-пептида <math>&gt; 0,8</math> нг/мл;</li> <li>• индекс массы тела 22-45 кг/м<sup>2</sup>;</li> <li>• масса тела <math>&lt; 150</math> кг.</li> </ul>	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: рандомизированное</p> <p>Классификация: исследование безопасности</p> <p>Модель: параллельное исследование</p> <p>Маскировка: одиночный (субъект)</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: I, II</p>

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
10	NCT01677013 05.2011 – 05.2015 Набор 08.2012	Efficacy of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation in Treating Selective Type 2 Diabetes Mellitus	Division of Hematology and Endocrinology, Peking University Aerospace Centre Hospital, Beijing, China <i>Lei Lei, M.D.</i> <i>Danping Meng, M.D.</i> <i>Xiyang Zhang, M.D.</i> <i>Qiuming Jiang, M.D.</i> <i>Yufang Li, M.D.</i> <i>Song Dong, M.D.</i> <i>Liyun Yang, M.D.</i> <i>Hong Wang, M.D.</i> <i>Mingchao Ding, M.D.</i> <i>Liqin Cui, M.D.</i> <i>Bin Wang, M.D.</i> <i>Xin Lin, M.D.</i> <i>Han Shi, M.D.</i>	Другое: трансплантация аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга 500 субъектов: • возраст 30-70 лет; • стабильные дозы лекарств $\geq 3$ месяцев; • индекс массы тела 18,5-35,0 кг/м <sup>2</sup> .	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
11	NCT01694173 12.2010 – 02.2013 Набор 09.2012	Tissue Distribution of F18-FDG Labelled Autologous Bone Marrow Derived Stem Cells in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, UT, India + Indian Council of Medical Research <i>Bhagwant R Mittal, MBBS, DRM, M.D.</i>	Другое: инфузия аутологичных стволовых клеток костного мозга 28 субъектов: • возраст 30-70 лет; • отсутствие эффекта трех пероральных сахароснижающих средств и стабильные дозы инсулина $\geq 3$ месяцев; • прием видаглитина, пиоглитазона и метформина вместе с инсулином для поддержания гликемии $\geq 3$ месяцев; • уровень гликозилированного гемоглобина 6,5-7,5%; • потребность в инсулине $\geq 0,4$ МЕД/кг/сутки; • отрицательный тест на антитела к глютаматдекарбоксилазе 65.	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: одиночный (субъект) Задача: лечение Фаза: II, III
12	NCT01759823 12.2012 – 06.2015 Набор 01.2013	Efficacy and Safety of Autologous Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, UT, India <i>V. Jha</i> <i>Neelam Marwaha</i>	Биологическое: трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга 30 субъектов: • возраст 30-70 лет; • отсутствие эффекта трех пероральных сахароснижающих средств и стабильные дозы инсулина $\geq 3$ месяцев; • прием видаглитина, пиоглитазона и метформина вместе с инсулином для поддержания гликемии $\geq 3$ месяцев; • уровень гликозилированного гемоглобина $< 7,5\%$ ; • потребность в инсулине $\geq 0,4$ МЕД/кг/сутки; • отрицательный тест на антитела к глютаматдекарбоксилазе.	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: одиночный (субъект) Задача: лечение Фаза: II, III

## Огляди

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
13	NCT01786707 07.2009 – 03.2013 Завершен 03.2013	Phase 2 Study of Autologous Stem Cell and Hyperbaric Oxygen Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus	Diabetes Research Institute, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, United States + University of Miami, Miami, Florida, United States <i>Rodolfo Alejandro, M.D.</i>	<p>Биологическое: инфузия аутологичных стволовых клеток 1 субъект:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст 45-65 лет;</li> <li>• начало заболевания в возрасте <math>\geq 40</math> лет;</li> <li>• продолжительность заболевания 2-15 лет;</li> <li>• базальный уровень С-пептида 0,3 нг/мл;</li> <li>• уровень гликозилированного гемоглобина 7,5-12,0% до стандартной терапии;</li> <li>• стандартная терапия <math>\geq 4</math> месяцев;</li> <li>• стабильные дозы инсулина и метформина <math>&gt;3</math> месяцев;</li> <li>• уровень гликозилированного гемоглобина 7,5-9,5%;</li> <li>• общая суточная доза инсулина <math>\leq 100</math> Ед/день.</li> </ul>	<p>Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: профилактика Фаза: I, II</p>
14	NCT01954147 10.2013 – 10.2015 Набор завершен 09.2013	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Infusion With Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus	Diabetes Care Center of Nanjing Military Command, Fuzhou, Fujian, China <i>Xiangjin Xu, Professor</i>	<p>Биологическое: инфузия мезенхимальных стволовых клеток пуповины 100 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст 45-65 лет;</li> <li>• базальный уровень С-пептида 0,5-2,0 нг/мл;</li> <li>• уровень гликозилированного гемоглобина 7,5-11,0% до стандартной терапии;</li> <li>• стандартная терапия 1-4 месяца;</li> <li>• стабильные дозы инсулина и метформина 1 месяц;</li> <li>• уровень гликозилированного гемоглобина 7,5-10,0%;</li> <li>• общая суточная доза инсулина <math>\leq 1,0</math> Ед/день/кг;</li> <li>• индекс массы тела 18,5-40,0 кг/м<sup>2</sup>.</li> </ul>	<p>Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: рекомендации производителя Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II</p>
<b>Лечение осложненной сахарного диабета 2 типа</b>					
15	NCT00730561 03.2006 – 12.2007 Завершен 07.2008	Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Limb Ischemia and Diabetic Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus Type 2-A Randomized Controlled Trial	Hospital Universitario "José E. González", Monterrey, Nuevo León, Mexico, 64460 <i>Fernando J. Lavalle, M.D.</i>	<p>Биологическое: трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток 20 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ишемия одной или обеих нижних конечностей, которая определяется как отсутствие улучшения состояния конечностей при стандартной терапии (фармакотерапия, хирургическая обработка ран) после недавней ампутации или пациента, оцениваемого как III или IV по функциональной классификации Лериша-Фонтейна.</li> </ul>	<p>Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, эксперт по оценке результатов) Задача: лечение Фаза: -</p>
16	NCT00955669 08.2009 – 08.2010 Завершен 11.2010	Comparison of Autologous Transplantation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Cells on Diabetic Critical Limb Ischemia and Foot Ulcer	Southwest Hospital, Chongqing, China <i>Chen Bing, doctor (study director)</i>	<p>Биологическое: трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток и мононуклеарных клеток костного мозга 40 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст 40-70 лет;</li> <li>• двусторонняя критическая ишемия конечностей (лодыженно-плечевой индекс 0,3-0,6);</li> <li>• <math>\geq 1</math> язвы стопы.</li> </ul>	<p>Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, исследователь, эксперт по оценке результатов) Задача: лечение Фаза: I</p>

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
17	NCT01216865 01.2011 – 07.2013 Набор не начал 01.2009	Safety and Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Injection for Diabetic Foot	Stem Cell Research Center of Medical School Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, China <i>Yangang Wang, M.D., Ph.D. (study director)</i>	<p>Биологическое: инъекция мезенхимальных стволовых клеток пуповины</p> <p>50 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст 18-75 лет;</li> <li>• лодыжечно-плечевой индекс &lt;0,9;</li> <li>• отсутствие эффекта или незначительное улучшение от консервативного лечения;</li> <li>• отсутствие лечения стволовыми клетками последние 6 месяцев;</li> <li>• отсутствие достаточной реакции на оптимальное стандартное лечение 6 недель;</li> <li>• отсутствие выбора хирургического или радиологического вмешательства, кроме реваскуляризации, что подтверждается сосудистым хирургом и интервенционным радиологом;</li> <li>• отсутствие угрожающих жизни осложнений из-за ишемической конечности;</li> <li>• ожидаемая продолжительность жизни &gt;2 лет.</li> </ul>	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: рандомизированное</p> <p>Классификация: исследование безопасности/эффективности</p> <p>Модель: параллельное исследование</p> <p>Маскировка: открытый тип</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: I, II</p>
18	NCT01843387 07.2013 – 09.2015 Набор 01.2014	A Randomized, Controlled, Dose-Escalation Pilot Study to Assess the Safety and Efficacy of a Single Intravenous Infusion of Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells (MPCs) in Subjects with Diabetic Nephropathy and Type 2 Diabetes	Monash University, Clayton, Australia Melbourne Renal Research Group, Melbourne, Australia <i>K. Segal, Ph.D. (contact)</i>	<p>Биологическое: инфузия аллогенных мезенхимальных клеток-предшественников</p> <p>30 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст 50-85 лет;</li> <li>• длительность заболевания <math>\geq 2</math> лет;</li> <li>• диабетическая нефропатия в стадии 3б-4 хронических заболеваний почек;</li> <li>• соотношение альбумин-креатинин в пробе мочи 30-3000 мг/г;</li> <li>• стандартная терапия диабетической нефропатии с ангиотензин-превращающим ферментом и/или блокатором рецептора ангиотензина II <math>\geq 12</math> недель;</li> <li>• уровень гликированного гемоглобина &lt;10%.</li> </ul>	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: рандомизированное</p> <p>Классификация: исследование безопасности/эффективности</p> <p>Модель: параллельное исследование</p> <p>Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, исследователь, эксперт по оценке результатов)</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: I, II</p>

#### Пояснения к таблице:

- колонка «Код и статус исследования»: идентификатор в системе ClinicalTrials.gov, дата начала и завершения исследования, статус исследования и дата последней верификации медицинской документации исследования;
- колонка «Название исследования»: официальное название исследования;
- колонка «Исполнители исследования»: базовая организация выполнения исследования, количество субъектов исследования и критерии отбора субъектов исследования;
- колонка «Направление и субъекты исследования»: вид вмешательства, распределение, классификация исследования, модель вмешательства, первичная задача исследования и фаза исследования.

Все данные в таблице приведены по состоянию на 01.01.2014.

**Благодарность**

**Авторы выражают благодарность руководителю научной библиотеки Института Стаценко А.А. за техническую помощь в подготовке рукописи.**

**Список использованной литературы**

1. Strom J.L., Egede L.E. *Curr. Diab. Rep.* 2012, 12, 769-781.
2. Шишкина Н.С. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.03 – эндокринология. Москва, Федеральное Государственное учреждение Эндокринологический Научный Центр Росмедтехнологий, 2007, 120 с. (Shishkina N.S. Epidemiological aspects of type 2 diabetes mellitus // Thesis for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.00.03 – endocrinology. Moscow, Federal State Institution of Endocrinological Scientific Centre of Russmedtechnology, 2007, 120 p.).
3. Sherwin R., Jastreboff A.M. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 4293-4301.
4. IDF Diabetes Atlas, sixth edition. International Diabetes Federation; 2013, 160 p. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
5. Wong J., Molyneaux L., Constantino M. et al. *Diabetes Care.* 2008, 31, 1985-1990.
6. Рабочая группа по клиническим руководствам МДФ. Общее руководство по лечению сахарного диабета 2 типа // Брюссель: Международная диабетическая федерация, 2005, 80 с. (IDF clinical guidelines task force. Global guidelines for type 2 diabetes // Brussels: International Diabetes Federation, 2005, 80 p.) [http://www.idf.org/webdata/docs/Global\\_Guideline\\_Russian.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Global_Guideline_Russian.pdf).
7. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2012 рік // Ендокринологія. 2013, 18, № 1, додаток 1, 36 с. (Handbook of the main data of the endocrinological service of Ukraine activities for year 2012 // *Endokrynologia.* 2013, 18, Suppl. 1, 36 p.).
8. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету // К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 1996, 152 с. (Tronko M.D., Efimov A.S., Kravchenko V.I., Pankiv V.I. Epidemiology of diabetes mellitus // Kyiv: V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS of Ukraine, 1996, 152 p.)
9. Harris M., Zimmet P. // In: Alberti K., Zimmet P., Defronzo R.A., Keen H. (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus.* Second edition. Chichester: John Wiley and Sons Ltd; 1997, 9-23.
10. Bhansali A., Upreti V., Khandelwal N. et al. *Stem Cells Dev.* 2009, 18, 1407-1416.
11. Тронько Н.Д., Пастер И.П. // *Ендокринологія.* 2012, 17, № 2, 66-73. (Tronko N.D., Pasteur I.P. // *Endokrynologia.* 2012, 17, N 2, 66-73).
12. Тронько Н.Д., Пастер И.П. // *Ендокринологія.* 2012, 17, № 3, 74-84. (Tronko N.D., Pasteur I.P. // *Endokrynologia.* 2012, 17, N 2, 74-84).
13. Пастер И.П., Тронько Н.Д. // *Ендокринологія.* 2013, 18, № 2, 65-77. (Pasteur I.P., Tronko N.D. // *Endokrynologia.* 2013, 18, N 2, 65-77).
14. Тронько Н.Д., Пастер И.П. // *Ендокринологія.* 2013, 18, № 3, 53-63. (Tronko M.D., Pasteur I.P. // *Endokrynologia.* 2013, 18, N 3, 53-63).
15. Пастер И.П., Тронько Н.Д. // *Ендокринологія.* 2013, 18, № 4, 55-62. (Pasteur I.P., Tronko M.D. // *Endokrynologia.* 2013, 18, N 4, 55-62).
16. [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) / <http://www.clinicaltrials.gov>.
17. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A. et al. // *BMJ.* 2012, 344: d7292.
18. Ross J.S., Mocanu M., Lampropulos J.F. et al. // *JAMA Intern Med.* 2013, 173, 825-828.
19. Wu Z., Cai J., Chen J. et al. // *Cytotherapy.* 2014, 16, 258-265.
20. Bhansali A.P., Walia R. et al. // *Cell Transplant.* 2013 Apr 2. [Epub ahead of print]
21. Zhao Y., Jiang Z., Zhao T. et al. // *BMC Med.* 2013, 11: 160.
22. Estrada E.J., Valacchi F., Nicora E. et al. // *Cell Transplant.* 2008, 17, 1295-1304.

(Надійшла до редакції 03.02.2014)

## **Досягнення регенеративної медицини в терапії цукрового діабету 2 типу: клінічні дослідження по застосуванню стовбурових клітин для лікування основного захворювання та його ускладнень**

**І.П. Пастер, М.Д. Тронько**

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,

**Резюме.** Представлена інформація про клінічні дослідження по застосуванню стовбурових клітин для лікування цукрового діабету другого типу та його ускладнень.

**Ключові слова:** цукровий діабет другого типу, основне захворювання, ускладнення, стовбурові клітини, клінічні дослідження.

## **Advances of regenerative medicine in the therapy of type 2 diabetes mellitus: clinical trials in the use of stem cells for the therapy of main disease and its complications**

**I.P. Pasteur, M.D. Tronko**

State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Summary.** Information are presented, on the clinical trials in the use of stem cells for the therapy of type 2 diabetes mellitus and its complications.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, main disease, complications, stem cells, clinical trials.

УДК 616-053.2.43/.45:616-007.21-036

# Особливості клінічного перебігу соматотропної недостатності, що виникла в дитячому віці, у молодих дорослих

**О.В. Большова,  
О.А. Вишневська,  
О.Я. Самсон,  
Т.О. Ткачова**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** У статті наведено результати власних спостережень хворих віком 23-34 роки з соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці. Виявлено негативний вплив довготривалого дефіциту гормону росту на клінічний стан хворих та на метаболічні і гормональні показники. Зокрема знайдено суттєві порушення в системі гормон росту/ростові фактори та в ліпідному спектрі. Наші дані підтверджують, що пацієнти з дефіцитом гормону росту знаходяться в групі ризику щодо виникнення раннього атеросклерозу та серцево-судинної патології. Обґрунтована доцільність пролонгації/поновлення терапії препаратами рекомбінантного гормону росту в молодих дорослих із підтвердженою соматотропною недостатністю. Надано опис двох клінічних випадків.

**Ключові слова:** соматотропна недостатність, молоді дорослі, гормон росту, інсулінподібний фактор росту-1, ліпідний обмін, терапія рекомбінантним гормоном росту.

Соматотропна недостатність (дефіцит гормону росту, ДГР) може виникати як у дорослому, так і в дитячому віці та проявлятися як в ізольованій, так і в сполученій із дефіцитом інших гіпофізарних гормонів формі.

Єдиним патогенетичним засобом терапії ДГР є застосування препаратів рекомбінантного гормону росту (рГР). Численними експериментальними та клінічними дослідженнями доведена висока ефек-

тивність та безпечність такого лікування як у дітей, так і дорослих, хворих на ДГР [1,2]. Відсутність терапії рГР призводить не тільки до різкого відставання в рості, а й до порушення кісткового метаболізму, ліпідного обміну, підвищує масу жирової тканини, впливає на інсулінорезистентність тощо. Дефіцит гормону росту асоціюється зі значним підвищенням ризику розвитку серцево-судинної патології, дисліпідемії, ранньою інвалідизацією та смертністю. В Україні хворі з підтвердженою соматотропною недостатністю безкоштовно забезпечуються препаратами рГР до досягнення 18-річного віку. Після цього віку практично всі хворі припиняють лікування, що призводить до різкого погір-

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

## Клінічний випадок

шення як соматичного, так і психологічного стану пацієнтів. Крім того, існує значна кількість хворих, які з різних причин взагалі ніколи не отримували лікування рГР у дитячому або підлітковому віці.

Упродовж останнього року під нашим наглядом перебувало 12 пацієнтів (8 чоловіків і 4 жінки) віком 23-34 роки з ДГР, що був діагностований у дитинстві (у 10 хворих встановлено множинний дефіцит гормонів аденогіпофіза) [3,4]. Крім значного відставання в рості (ступінь нанізму, 12 пацієнтів) та статевому розвитку (у 10 пацієнтів) встановлено різке зниження викиду ГР (0,05-0,06 нг/мл) при проведенні функціональних проб (з інсуліном або клонідином). Наявність соматотропної недостатності підтверджувалась різким зниженням рівня ІФР-1 у крові (від <25,0 до 90,4 мкг/л); SDS ІФР-1 становив від мінус 8,46 до мінус 4,13 (при референтних значеннях  $\pm 2$  SDS). Рівні ІФР-ЗБ-3 в крові хворих також були значно зниженими і знаходились у межах від 1,12 мг/л до 2,93 мг/л; SDS ІФР-ЗБ-3 становив від мінус 7,56 до мінус 2,85. Тільки у двох пацієнтів рівень тригліцеридів знаходився в межах норми (<2,26 ммоль/л), у решти хворих цей показник був підвищеним. В усіх хворих зафіксовано підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) >2,59 ммоль/л, а рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) не перевищував 1,16 г/л (референтні значення >1,45 г/л). У багатьох хворих спостерігалось незначне підвищення рівня аполіпопротеїнів В (за нормальних показників рівнів аполіпопротеїнів А1), та підвищення рівня С-реактивного білка ( $\geq 5,0$  мг/л).

Високий рівень ЛПНЩ та знижений рівень ЛПВЩ, підвищений рівень загального холестерину, порушення співвідношення АроА-1/АроВ, високий рівень С-реактивного білка визнані як фактори ризику серцево-судинних захворювань[5].

Таким чином, у більшості молодих дорослих із соматотропною недостатністю, які не отримували лікування препаратами рГР, на тлі різкого зниження стимульованого викиду ГР, низьких рівнів ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 встановлені суттєві зміни з боку показників ліпідного обміну. Порушення ліпідного обміну можуть розглядатися як наслідок довготривалого існуючого важкого дефіциту ГР.

Наводимо результати клінічних спостережень за пацієнтами з ізольованою соматотропною недостатністю та множинною недостатністю аденогіпофіза, які в дитинстві не отримували адекватної замісної терапії препаратами рГР.

**Хвора Т., 31 рік (фото 1)**, звернулася до клініки зі скаргами на низький зріст, відсутність вторинних статевих ознак, підвищену втомлюваність. Наро-

дилась від 1-ї вагітності з токсикозом, 1-х патологічних пологів (пологова травма, перелом ключиці та плеча). Маса та довжина при народженні невідомі. Зріст матері 160 см, зріст батька невідомий. У сім'ї – єдина дитина. Часто хворіла на ГРВЗ, перенесла епідемічний паротит. Затримку в рості та фізичному розвитку помітили в 10-річному віці. Діагноз «гіпофізарний нанізм» був встановлений тільки у 12-річному віці. Лікування не приймала. У віці 16 років звернулася вперше до відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». При обстеженні діагноз соматотропної недостатності був підтверджений, пацієнтці була рекомендована терапія препаратами рГР, яку вона не отримувала. У віці 25 років у хворої був визначений дифузний зоб 2 ст., із приводу чого вона отримувала йодомарин та левотироксин у дозі 50 мкг/добу. Замісну терапію статевими стероїдами не отримувала. Незаміжня. Не працює.

При зверненні до клініки скаржить на загальну слабкість, біль в області серця, втомлюваність, низький зріст, відсутність менструацій. Встановлено наявність у хворої множинної недостатності гормонів аденогіпофіза.

При клінічному обстеженні: зріст 139,7 см (відповідає 10-річному віку), відставання в рості становить мінус 3,6 SD, маса тіла 43,3 кг, ІМТ 22,2 кг/м<sup>2</sup>. Шкіра бліда, суха. Тонус усіх груп м'язів знижений. Щитоподібна залоза дифузно збільшена до 2 ступеня. Артеріальний тиск 124/86 мм. рт. ст. Серцева діяльність ритмічна, тони серця приглушені. ЧСС – 65 уд./хв. У легенях везикулярне дихання, частота 20/хв. Внутрішні органи без патології. Вторинні статеві ознаки Ах1Р1Ма1, менструації відсутні.

При лабораторному обстеженні визначено зниження рівня гемоглобіну до 12,9 г/дл (норма 13,5-17,5 г/дл), підвищення рівня лужної фосфатази до 1,85 мкат/л (норма 0,58-1,74 мкат/л). Ліпідограма:



Фото 1.

**Таблиця 1.** Біохімічні та гормональні показники хворої Т., 31 рік, із множинною недостатністю гормонів аденогіпофіза до та на тлі лікування препаратом рГР

Показники	До призначення рГР	На тлі лікування
Альбумін (N 39,7-49,4 г/л)	48,2	47,3
Кальцій (N 2,09-2,54 ммоль/л)	2,47	2,49
АЛТ (N 0,17-0,58 мкат/л)	0,25	0,76
АСТ (N 0,17-0,58 мкат/л)	0,44	0,64
ІФР-1 (мкг/л)	<25,0	<25,0
SDS ІФР-1	<-8,46	<-8,46
ІФР-3Б-3 (мг/л)	1,15	1,47
SDS ІФР-3Б-3	-7,77	-6,06
Кортизол (N 171,0-536,0 нмоль/л)	171,9	241,7
Інсулін (N 20-144 пмоль/л)	48,5	58,7
Холестерин загальний (N<5,18 ммоль/л)	4,09	3,77
ЛПНЩ (N<2,59 ммоль/л)	2,77	2,37
ЛПВЩ (N >1,45 ммоль/л)	1,16	1,12
Аполіпопротеїн А 1 (N 1,05-1,75 г/л)	1,35	1,47
Аполіпопротеїн В (N 0,6-1,6 г/л)	0,66	0,96
Лужна фосфатаза (N 0,58-1,74 мкат/л)	1,85	2,27

підвищений рівень ЛПНЩ до 2,77 ммоль/л (норма <2,59 ммоль/л), знижений рівень ЛПВЩ до 1,16 ммоль/л (норма >1,45 ммоль/л). С-реактивний білок – 6,32 мг/л (референтні значення <5,0 мг/л).

Гормональні показники: рівень ІФР-1 <25,0 мг/л, SDS ІФР-1 менше мінус 8,46, рівень ІФР-3Б-3 становить 1,15 мг/л, SDS ІФР-3Б-3 становить мінус 7,77. На тлі прийому 50 мкг левотироксину рівень ТТГ у крові становить 1,45 мОД/л (норма 0,4-3,77 мОД/л),  $T_{4\text{вільн}}$  – 15,6 пмоль/л (референтні значення 12,8-20,4 пмоль/л). Рівні гонадотропінів знижені: ЛГ крові – 0,3 мОД/мл, ФСГ – 0,9 мОД/мл.

При проведенні стимуляційної проби з інсуліном встановлено значний дефіцит гормону росту: фон – 0,05 нг/мл, максимальне значення піка ГР на 60 хв – 0,07 нг/мл при рівні глікемії 1,74 ммоль/л.

ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка, ознаки значних метаболічних порушень.

ЕхоЕКГ: клапанні структури серця без змін. Порожнини серця не збільшені, стінки не ущільнені, скороченість лівого шлуночка задовільна.

Рентген-вік відповідає 13-14 рокам.

МРТ гіпофіза з контрастом: ознаки гіпоплазії гіпофіза.

Огляд окуліста: диск зорового нерва блідо-рожевий, контури чіткі; артерії та вени нормального калібру.

Хворий було призначено препарат рГР у дозі 0,003 мг/кг/доб. Через 3 міс. після початку лікування було зафіксовано зниження рівня ЛПНЩ, холестерину, незначне підвищення рівнів лужної фосфатази, ІФР-3Б-3, АЛТ та АСТ. Рівень ЛПВЩ залишився зниженим (табл. 1). Рівень С-пептиду

в крові нормалізувався та знаходився в межах норми – 0,73 мг/л. На тлі лікування рГР пацієнтка відмічала значне покращання самопочуття, підвищення працездатності.

**Хворий Г.І., 27 років (фото 2)**, звернувся до відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» зі скаргами на періодичний біль у ділянці серця, частий головний біль, втомлюваність, зниження працездатності, слабкість. Встановлено наявність ізольованої соматотропної недостатності. З анамнезу життя відомо, що пацієнт народився від 1-ї нормальної вагітності, 1-х нормальних пологів. Маса тіла при народженні становила 3200 г., довжина – 52 см. Батьки задовільного росту, у сім'ї – єдина дитина. Ранній психомоторний розвиток без особливостей, хворів на вітряну віспу, краснуху. Суттєве відставання в рості помітили в препубертатному віці, був встановлений діагноз «Гіпофізарний нанізм». Лікування препаратами гормону росту приймав протягом 1 року 3 міс. у віці 25 років із хорошим ефектом. Впродовж останнього року гормональної замісної терапії не приймав, відмічає значне погіршення самопочуття. Працює, не одружений, дітей не має.

При клінічному обстеженні: зріст 160 см (відставання в рості мінус 2,26 SD), маса тіла 59 кг. ІМТ становить 23,04 кг/м<sup>2</sup>. Окружність талії 86 см, окружність стегон 93 см. Шкіра звичайного кольору та вологості. Щитоподібна залоза не збільшена. Межі серця не змінені, тони приглушені, ритм правильний, ЧСС-74 уд/хв, артеріальний тиск 100/60 мм. рт. ст. У легенях везикулярне дихання, частота 20/хв. З боку внутрішніх органів патології не визначено. Вторинні статеві ознаки відповідають 3 ст. за Таннером.

Лабораторне обстеження: незначне підвищення в крові рівня альбумінів до 51,7 г/л (референтні значення 39,7-49,4 г/л), зниження рівня хлору до 95,4 ммоль/л (референтні



**Фото 2.**

## Клінічний випадок

значення 98,0-107,04 ммоль/л). На тлі нормально-го рівня холестерину крові – 4,46 ммоль/л (норма <5,18 ммоль/л) та аполіпопротеїну А1 – 1,28 г/л (норма 1,05-1,75 г/л) і аполіпопротеїну В – 0,88 г/л (норма 0,6-1,4 г/л) встановлено наявність підвищеного рівня ЛПНЩ до 2,90 ммоль/л (норма <2,59 ммоль/л) та зниженого рівня ЛПВЩ до 1,150 ммоль/л (норма >1,45 ммоль/л). С-реактивний білок – 5,57 мг/л (референтні значення <5,0 мг/л).

Гормональні показники: рівень ІФР-1 у крові становив 61,4 мкг/л, SDS ІФР-1 < мінус 4,13; рівень ІФР-ЗБ-3 становив 2,180 мг/л, SDS ІФР-ЗБ-3 – мінус 4,43. Рівень ТТГ та тиреоїдних гормонів у крові знаходились у межах норми: ТТГ – 1,95 мОД/л (референтні значення 0,4-3,77 мОД/л),  $T_{4\text{вільн}}$  – 17,95 пмоль/л (референтні значення 12,8-20,4 пмоль/л),  $T_{3\text{вільн}}$  – 5,65 пмоль/л (референтні значення 3,1-6,8 пмоль/л). Виявлено значно підвищений рівень інсуліну крові – до 189,6 пмоль/л (референтні значення 20,0-144,0 пмоль/л). Рівень загального тестостерону в крові 4,99 нг/мл.

При проведенні функціональної проби з інсуліном встановлено вкрай низький пік викиду гормону росту (фон 0,05 нг/мл, максимальне значення піка – 0,49 нг/мл на 60-й хвилині при рівні глікемії 1,28 ммоль/л).

Огляд окуліста: диск зорового нерва блідо-рожевий, контури чіткі; артерії та вени нормального калібру.

ЕКГ: перевага активності лівого шлуночка. Ознаки незначних дистрофічних змін міокарда.

**Таблиця 2.** Біохімічні та гормональні показники хворого Г., 27 років, з ізольованою соматотропною недостатністю до та на тлі лікування рГР

Показники	До призначення рГР	На тлі лікування рГР
Альбумін (N 39,7-49,4 г/л)	51,7	56,0
Кальцій (N 2,09-2,54 ммоль/л)	2,53	2,65
АЛТ (N 0,17-0,58 мкат/л)	0,32	0,41
АСТ (N 0,17-0,58 мкат/л)	0,41	0,41
ІФР-1 (мкг/л)	61,4	186,00
SDS ІФР-1	4,13	0,04
ІФР-ЗБ-3 (мг/л)	2,18	3,72
SDS ІФР-ЗБ-3	-4,43	-1,84
Кортизол (N 171,0-536,0 нмоль/л)	381,5	264,4
Інсулін (N 20,0-144,0 пмоль/л)	189,6	27,2
Холестерин загальний (N<5,18 ммоль/л)	4,46	4,31
ЛПНЩ (N <2,59 ммоль/л)	2,9	2,71
ЛПВЩ (N >1,45 ммоль/л)	1,15	1,05
Аполіпопротеїн А1 (N 1,05-1,75г/л)	1,28	1,38
Аполіпопротеїн В (N 0,6-1,4г/л)	0,88	0,89
Лужна фосфатаза (N 0,58-1,74 мкат/л)	1,23	1,75
Фосфор (N 0,87-1,45 ммоль/л)	1,01	1,56

Подовження інтервалу QT.

ЕхоЕКГ: клапанні структури серця без змін. Порожнини серця не збільшені, стінки не ущільнені, скороченість лівого шлуночка задовільна. ФВ=60%.

За даними МРТ патології структур головного мозку не виявлено.

Рентген – вік дефінітивний.

Хворому був призначений препарат рГР у дозі 0,003 мг/кг/добу щоденно підшкірно ввечері. Через 3 міс. на тлі терапії відбулося значне підвищення в крові рівнів ІФР-1 до 186,0 мкг/л (SDS ІФР-1 становив 0,04), підвищення рівнів ІФР-ЗБ-3 до 3,72 мг/л (SDS ІФР-ЗБ-3 становив мінус 1,84); рівнів альбуміну до 56,0 г/л (норма 39,7-49,4 г/л), кальцію – до 2,65 ммоль/л (норма 2,09-2,54 ммоль/л), фосфору – до 1,56 ммоль/л (норма 0,87-1,45 ммоль/л), лужної фосфатази до 1,75 мкат/л. Спостерігалася нормалізація рівня інсуліну крові – до 27,2 пмоль/л (норма 20,0-144,0 пмоль/л) та зниження рівня ЛПНЩ до 2,71 ммоль/л (референтні значення <2,59 ммоль/л) (табл. 2). Рівень С-реактивного білка в крові нормалізувався та становив 1,58 мг/л.

Таким чином, під нашим наглядом знаходились молоді дорослі, в яких соматотропна недостатність була діагностована в дитячому віці, однак хворі не отримували відповідної замісної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту. Тривалий дефіцит гормону росту в таких пацієнтів призводить до різкого погіршення самопочуття, зниження працездатності, швидкої втомлюваності, проблем із серцево-судинною системою. Крім того, зберігаються суттєві зміни з боку соматотропної функції гіпофіза (вкрай низькі значення ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 в крові) і поглиблюються патологічні зміни в ліпідному спектрі (підвищений рівень ЛПНЩ та зниження рівня ЛПВЩ тощо), підвищуються показники С-реактивного білка, що є визнаними факторами ризику розвитку серцево-судинної патології. Гормон росту – головний регулятор постнатального росту, що має важливий вплив на метаболізм, зокрема ліпідів. ГР стимулює ліполіз незалежно від ІФР-1, посилює окислення ліпідів, зменшує жирову масу.

У той час, як ріст-стимулюючий ефект має обмежений термін дії, метаболічна та кардіоваскулярна дія системи ГР/ІФР-1/ІФР-ЗБ-3 продовжується все життя [6]. Патологічно високий або патологічно низький рівень ІФР-1 однаково шкідливо впливають на серцево-судинну систему. Підтверджено складні взаємовідносини між системою ГР/ІФР-1 та серцево-судинною системою [7]. У багатьох хворих спостерігається гіперінсулінемія, надлишкова

маса тіла, зміни з боку ЕКГ.

Призначення терапії препаратами рГР призводить до значного покращання самопочуття та якості життя хворих, зниження показників ЛПНЩ, зниження рівнів С-реактивного білка. У значної кількості хворих на тлі лікування рГР підвищуються показники ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 в крові.

Наведені спостереження свідчать про необхідність пролонгації/поновлення терапії препаратами рГР хворих, які з дитинства мають дефіцит гормону росту, і після досягнення 18-річного віку з метою запобігання прогресу атеросклерозу та ранньої серцево-судинної патології, збереження працездатності та покращання якості життя хворих.

### Список використаної літератури

1. Kemp S.F., Frindik J.P. // Drug Des Devel Ther. 2011, 5, 411-419.
2. Bell J., Parker K.L., Swinford R.D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 1, 167-177.
3. Большова О.В., Ткачова Т.О. // Междунар. журн. пед., акуш. и гинекол. 2013, 4, 1, 16. (Bolshova O.V., Tkachova T.O. // Int. J. Ped. Obstet. Gynecol., 2013, 4, 1, 16.
4. Ткачова Т.О., Большова О.В. // Укр. журн. дит. ендокринолог. 2013, 2, 77. (Tkachova T.O., Bolshova O.V. // Ukr. J. Ped. Endocrinol. 2013, 2, 77.
5. Kones R. // Drug Des. Devel. Ther. 2011, 5, 325-380.
6. Oliveira C.R., Meneguz-Moreno R.A., Aguiar-Oliveira M.H., Barreto-Filho J.A. // Arq. Bras. Cardiol. 2011, 97, 5, 434-439.
7. Andreassen M., Faber J., Kjaer A. et al. // Pituitary. 2011, 14, 1, 1-10.

(Надійшла до редакції 31.01.2014)

### Особенности клинического течения соматотропной недостаточности, возникшей в детском возрасте, у молодых взрослых

**Е.В. Большова, О.А. Вишневская, О.Я. Самсон, Т.О. Ткачова**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В статье представлены результаты собственных наблюдений за больными в возрасте 23-34 лет с соматотропной недостаточностью, которая возникла в детском возрасте. Показано

негативное влияние длительного дефицита гормона роста на клиническое состояние пациентов и на метаболические и гормональные показатели. В частности, установлены существенные изменения со стороны системы гормон роста/ростовые факторы, липидного спектра. Наши данные подтверждают, что пациенты с дефицитом гормона роста находятся в группе риска по развитию раннего атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии. Обоснована целесообразность пролонгации/возобновления терапии препаратами рекомбинантного гормона роста у молодых взрослых с подтвержденной соматотропной недостаточностью. Приведено описание двух клинических случаев.

**Ключевые слова:** соматотропная недостаточность, молодые взрослые, гормон роста, инсулинподобный фактор роста-1, липидный спектр, терапия рекомбинантным гормоном роста.

### Peculiar properties of clinical course of somatotrophic deficiency appeared in childhood in young adults

**O.V. Bolshova, O.A. Vyshnevskaya, O.Ya. Samson, T.O. Tkachova**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci of Ukraine»

**Summary.** We present in this article the results of our follow-up to patients aged 23-34 years with childhood onset GH deficiency. It has been shown the negative influence of long-term GH deficiency on clinical features, and metabolic and hormonal indices. Serious alterations in GH/IGF-1/IGF-BP-3 axis and lipid profile have been established. Our findings confirm that GH-deficient patients are at risk of premature atherosclerosis and cardiovascular pathology. The advisability of prolongation/renewal of recombinant GH therapy for young adults with confirmed GH-deficiency was proved. Two clinical cases were described.

**Keywords.** Growth hormone deficiency, young adults, growth hormone, insulin-like growth factor-1, lipid metabolism, recombinant growth hormone therapy.

# Акромегалия. Современные подходы к диагностике и лечению

М.Л. Кирилюк

Украинский НПЦ эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

Акромегалия – заболевание нейроэндокринной системы, обусловленное избыточной продукцией соматотропина (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма.

## Этиология

Чаще всего причиной акромегалии является аденома гипофиза (соматотропинома или смешанная опухоль), продуцирующая только СТГ или СТГ и пролактин одновременно.

В 40% случаев опухолей гипофиза, продуцирующих СТГ, выявляются мутации  $\alpha$ -субъединицы G-протеина, так называемого gsp-онкогена. G-белок связан с рецептором соматостатина (pCC), который задействован в активации фосфолипазы C и повышении концентрации внутриклеточного кальция. Мутация приводит к накоплению в клетках большого количества цАМФ, усилению диф-

ференцировки, пролиферации и повышенной гормональной секреции. Эти опухоли имеют гиперсекреторный статус, происходят из высокодифференцированных клеток, плохо реагируют на агенты, действующие через цАМФ (соматолиберин). Отмечена их хорошая чувствительность к соматостатину, тогда как отсутствие онкогенов ассоциируется с резистентностью к его аналогам.

Семейство G-протеин-связывающих трансмембранных pCC включает 5 подтипов, которые имеют различные молекулярные, биохимические и фармакологические характеристики и неодинаковое распределение в опухолях. pCC типа 2 и pCC типа 5 экспрессируются почти во всех соматотрофных опухолях, pCC типа 1 и 3 – почти в 50% всех опухолей гипофиза, а pCC типа 4 не выявлен ни в одном из типов опухолей гипофиза.

Реже этиологической причиной акромегалии могут быть соматолиберин-продуцирующие опухоли (гамартрома, ганглиоцитомы, нейроцитомы, карциноид легких или поджелудочной железы, мелкоклеточный бронхогенный рак, опухоли надпочечника). Изредка акромегалия обусловлена наследственными заболеваниями: множественной эндокринной неоплазией типа I, синдромом МакКьюна-Олбрайта, семейной акромегалией и комплексом Карни.

Соматотропинома составляет 14% всех оперируемых опухолей гипофиза, а ее распространенность составляет 5-10 случаев на 1 млн населения.

\* адреса для листування (Correspondence): Український НПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, вул. Кловський узвіз, 13А, м. Київ, 01021, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

## Клиническая картина

Разнообразие клинических симптомов и развивающихся осложнений данного заболевания обусловлено как непосредственным анаболическим эффектом гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) на мышечную, хрящевую, костную ткань, так и воздействием на различные обменные процессы (стимуляцию липолиза, контринсулярные эффекты, проявляющиеся в замедлении периферической утилизации глюкозы, активизации ее печеночной продукции и др.).

Классические симптомы акромегалии – выступающие лобные бугры, грубые черты лица, широкая переносица, толстые губы, выступающая нижняя челюсть с увеличенными межзубными промежутками, крупные кисти и стопы.

К признакам сдавления смежных анатомических структур соматотропиномой относятся головная боль, сужение полей зрения (из-за сдавления зрительного перекреста) и поражение черепно-мозговых нервов, проходящих внутри пещеристого синуса.

Больные акромегалией часто жалуются на головную боль и утомляемость. Около 30% из них страдают артериальной гипертонией, вероятно, обусловленной увеличением объема плазмы и структурными изменениями сосудов. Существует и особая форма поражения сердца – акромегалическая кардиомиопатия. У молодых недавно заболевших лиц систолическая функция левого желудочка обычно не изменена, хотя его масса может быть увеличена, а систолическая функция при физической нагрузке – снижена. Чаще всего

при акромегалии страдает диастолическая функция левого желудочка. Выраженность кардиомиопатии коррелирует с длительностью болезни. В отсутствие лечения со временем возникает сердечная недостаточность.

Часто встречающиеся при акромегалии артериальная гипертония и сахарный диабет способствуют прогрессированию ишемической болезни сердца. Почти постоянный симптом акромегалии – апноэ во сне (их выявляют почти у 90% больных с храпом) (табл. 1).

Еще одно распространенное проявление акромегалии – потливость. Разрастание синовиальных оболочек и суставных хрящей приводит к артропатии, которая вызывает дегенеративные изменения суставов (в первую очередь, опорных). Сдавление срединного нерва приводит к синдрому запястного канала (встречается у 20% больных).

Считается, что при акромегалии повышен риск развития многих опухолей, прежде всего, рака толстой кишки. До 30% больных страдают полипозом толстой кишки (предраковое заболевание).

## Диагностика

Диагностика акромегалии основана на данных клинических и лабораторных исследований. Характерные изменения внешности, особенно увеличение кистей и стоп, можно заметить даже при незначительном повышении уровня СТГ. Тем не менее, болезнь часто остается нераспознанной: диагноз устанавливают в среднем только через 9 лет после появления первых симптомов.

**Лабораторная диагностика.** Секреция СТГ при акромегалии имеет пульсирующий характер с колебаниями показателей от 5-10 до 50-80 нг/мл в течение 20-40 мин. Многократные измерения СТГ показали, что у здоровых лиц также отмечаются подобные пульсации, в частности, базальные уровни СТГ колеблются от 0,2 до 20-40 нг/мл (5-10 пульсаций в день). С другой стороны, нередко можно наблюдать пациентов с клиническими признаками активной акромегалии, у которых в случайно взятой пробе крови уровень СТГ будет меньше 1,5 нг/мл.

К факторам, ложноповышающим уровень СТГ натошак, относятся боль, стресс, сахарный диабет 1 типа, хронические заболевания почек, недоедание, длительное голодание.

В настоящее время «золотым» стандартом в диагностике акромегалии является оральная

**Таблица 1.** Сопутствующие характерные для акромегалии признаки и симптомы

- Потливость
- Головные боли
- Усталость
- Боли в суставах
- Нарушение полей зрения
- Гипогонадизм
- Снижение энергии
- Мышечная слабость
- Депрессия
- Снижение либидо
- Парестезии
- Карпальный туннельный синдром
- Гипертония
- Апноэ во сне
- Сахарный диабет / нарушенная гликемия натошак
- Периферическая нейропатия
- Артроз

глюкозотолерантний тест (ОГТТ). При проведенні теста забор крові проводиться натощак, а також кожні 30 мин. в течение 2-3 ч после приема 75 г глюкозы. В норме прием глюкозы вызывает снижение уровня СТГ, вплоть до минимально определяемого, у 94% здоровых лиц, но не у больных акромегалией.

При оценке результатов ОГТТ рекомендуют учитывать такие параметры как пол, возраст, ИМТ, соотношение окружностей талии и бедра. Базальный и минимальный уровень СТГ достоверно выше у женщин, чем у мужчин. Выявлена отрицательная корреляция возраста, ИМТ и соотношения окружностей талии и бедра с базальным и минимальным уровнем СТГ. Кроме того, показано, что на результаты ОГТТ оказывают влияние половые стероиды, и для правильной интерпретации данных у женщин тест предпочтительно проводить в ранней фолликулиновой фазе.

При активной стадии акромегалии тест считается положительным, если отсутствует снижение гормона роста ниже 1 нг/мл (2,7 мЕд/л). Такая реакция отмечается у большинства больных. Однако до 41% лиц с данным заболеванием имеют парадоксальный подъем уровня СТГ в ответ на гипергликемию. Данный феномен объясняется повышенной экспрессией GIP-рецептора в СТГ-секретирующих аденомах гипофиза.

Проблема возникает также, когда тест проводится у больных с минимально выраженными клиническими признаками акромегалии, базальным уровнем СТГ от 1 до 3 нг/мл. В настоящее время созданы новые «суперчувствительные» методики, в частности, иммунолюминиметрический и флюориметрический методы с чувствительностью до 0,005 нг/мл, позволяющие поставить диагноз в случае так называемой «мягкой» акромегалии.

Показано, что применение ранее широко используемого теста с тиролиберинем (500 мкг внутривенно) не несет дополнительной информации для диагностики акромегалии. Тест с соматолиберинем (100 мкг внутривенно) также не является ценным как в диагностике СТГ-продуцирующих аденом, так и в диагностике эктопической продукции соматолиберина. До недавнего времени в качестве «интегратора» секреции СТГ предлагалось использовать значение содержания в крови ИФР-1-связывающего белка-3, выработка которого индуцируется одновременно гормоном роста и ИФР-1. Определение уровня данного

белка рекомендуется проводить в пограничных случаях, когда имеется сочетание положительного ОГТТ в отношении подавления СТГ с минимально повышенным уровнем ИФР-1.

В настоящее время установлено, что единственным показанием определения в сыворотке крови уровня соматолиберина является подозрение на его эктопическую продукцию, которое основывается на отсутствии МРТ-признаков аденомы гипофиза и выявлении объемного образования в грудной либо брюшной полости у пациента с клинической картиной акромегалии. При данном заболевании уровни соматолиберина превышают 300 пг/мл, тогда как во всех остальных случаях, включая и гипоталамическую гиперпродукцию соматолиберина, его уровень составляет менее 50 пг/мл. На 2010 год в литературе было представлено только 50 случаев акромегалии, обусловленной эктопической продукцией соматолиберина.

***Наилучшим диагностическим маркером, подтверждающим хроническую гиперпродукцию СТГ, является уровень ИФР-1 в плазме крови.*** Такое утверждение основывается на ряде факторов: в конечном итоге, ИФР-1 ответственен за большинство клинических проявлений акромегалии; уровень ИФР-1 отражает средний уровень СТГ за предшествующий день; ИФР-1, в отличие от СТГ, не подвержен колебаниям в течение короткого периода времени вследствие длительного периода полужизни и даже незначительно повышенный уровень СТГ сопровождается высоким уровнем ИФР-1.

Таким образом, в отличие от СТГ однократное определение уровня ИФР-1 может реально использоваться для дифференциальной диагностики лиц с нормальной и патологической секрецией СТГ. Для правильной интерпретации получаемых результатов уровня ИФР-1 необходимо помнить ряд положений: уровень ИФР-1 зависит от пола и возраста, а также от характера питания. Изменение уровня ИФР-1 (вплоть до нормального значения, соответствующего данному полу и возрасту) возникает при расстройстве или недостаточности питания любого происхождения, голодании, тяжелых заболеваниях печени и почек. Установлено также, что применение оральных (но не трансдермальных) эстрогенов снижает уровень ИФР-1, поэтому рекомендуется с осторожностью интерпретировать результаты определения уровней ИФР-1 у женщин, по-

лучающих заместительную гормональную терапию. Установлено также, что наличие у пациента хронического заболевания кишечника, нервной анорексии, гипотиреоза, а также декомпенсации сахарного диабета 1 типа может изменять продукцию ИФР-1.

В связи с нередким расхождением результатов определения уровней СТГ и ИФР-1 между лабораториями различных исследовательских центров из-за использования разных методик определения содержания данных гормонов, что затрудняет интерпретацию получаемых результатов, Консенсусом 2010 года введен ряд строгих рекомендаций. В частности, для улучшения интерпретации показателей СТГ считается необходимым использование международного стандарта ВОЗ (WHO IS 98/574), согласно которому единицей измерения является мкг/л. Консенсусом принято, что исследование уровня общего ИФР-1 является достаточным для отражения состояния секреции СТГ как с целью диагностики данного заболевания, так и мониторинга после проведения различных видов терапии.

Определение уровня свободного ИФР-1 или связывающих его белков, в частности ИФР-1-связывающего белка-3, грелина, не несут дополнительной клинической информации.

**Оценка эффективности лечения и критерии ремиссии.** Несмотря на то, что уровни СТГ и ИФР-1 тесно коррелируют между собой, у больных в активной стадии заболевания и здоровых индивидуумов существуют доказательства, указывающие на высокую частоту расхождения (до 30%) между данными показателями у лиц, подвергнутых различным видам лечения. Причем чаще всего регистрируется сочетание нормальных показателей СТГ и повышенных уровней ИФР-1. Предположительно, выявляемые расхождения могут быть результатом недостаточного количества определений показателя СТГ, которые не отражают суточную секрецию гормона, различия в периоде полужизни гормонов, пульсирующий

характер секреции, а также из-за отсутствия стандартизации методик.

С введением в лабораторную практику ультрачувствительных методов диагностики **критерии ремиссии** становятся еще более строгими в отношении показателей СТГ, что сформулировано в Консенсусе 2010 года. Принято решение считать, что заболевание контролируется, если базальный или случайный уровень СТГ составляет менее 1 нг/мл, а минимальный уровень СТГ в ходе ОГТТ – менее 0,4 нг/мл, а показатель ИФР-1 соответствует норме (табл. 2).

### Инструментальная диагностика

Поскольку главной причиной акромегалии (более 95%) является возникновение СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза (соматотропиномы), основным в инструментальной диагностике данного заболевания является применение современных методов ее визуализации. В настоящее время разработан оптимальный метод визуализации аденомы гипофиза, которым является МРТ.

Отсутствие лучевой нагрузки и возможность многократного применения данного метода особенно ценно для динамического наблюдения за опухолями гипофиза на фоне проводимого лечения. Дополнительное использование количественных МРТ-параметров позволяет проводить четкую дифференциацию между пролиферативными процессами в гипофизе и кистозными изменениями, а также надежно доказать «пустое» турецкое седло. По данным Российского Эндокринологического Научного Центра, в случае соматотропином преобладают макроаденомы (80%) с экстраселлярным распространением (72%), преимущественно латероселлярным (73%). Данный тип распространения аденом за пределы турецкого седла является наиболее сложным с позиций радикального удаления опухоли. Микроаденомы в подавляющем большинстве

**Таблица 2.** Исходы лечения акромегалии (Giustina A. et al., 2010)

Результат	Критерии	Тактика
Активная акромегалия	Случайный СТГ >1 мкг/л и самый низкий СТГ после ОГТТ ≥0,4 мкг/л Повышение ИФР-1 Клинические признаки активности присутствуют	МРТ периодически Наблюдение и активное лечение осложнений Лечить акромегалию активно или изменять лечение
Контролируемое заболевание	Случайный СТГ <1 мкг/л и самый низкий СТГ после ОГТТ <0,4 мкг/л Нормальный уровень ИФР-1, сведенный по полу и возрасту	МРТ каждые 2-3 года Не изменять назначенное лечение Рассмотреть возможность снижения дозы аналогов соматостатина

(80%) локализуються в латеральних отделах аденогипофіза.

Определение содержания СТГ в крови, оттекающей из нижних каменистых синусов, показано в случаях, когда необходимо уточнение локализации микроаденомы ввиду отсутствия ее четких МРТ-признаков, либо в случае подозрения на гиперплазию гипофіза. В этом случае, как правило, исследование сочетают с внутривенным введением соматолиберина.

### Современные методы лечения акромегалии

**Хирургическое лечение.** Первая операция по поводу акромегалии была проведена F. Paul в 1892 г. в Ливерпуле путем краниотомии через височную область. В 1908 г. J. Noshenegg впервые осуществил операцию трансфеноидальным доступом, и в начале 1970-х гг. G. Guiot и J. Hardy утвердили трансфеноидальный доступ как основной при оперативных вмешательствах на гипофізе.

**Показания.** В настоящее время трансфеноидальная аденомэктомия по-прежнему является методом выбора в лечении акромегалии. Хирургическое лечение имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами лечения данного заболевания. Главным из них является быстрота наступления эффекта. В случае успешной операции (радикальной) уже в раннем послеоперационном периоде отмечается нормализация ответа СТГ на введение глюкозы, а в период от нескольких недель до 2-3 месяцев – нормализация уровня ИФР-1. Аденомэктомия позволяет ликвидировать так называемые «масс-эффекты», развившиеся у пациента вследствие давления опухолевой массы: зрительные, различные неврологические нарушения, головные боли, нередко являющиеся ведущей жалобой. Более того, оперативное вмешательство оптимизирует (усиливает) эффект последующей дополнительной терапии, в частности аналогами соматостатина, назначаемой в случае неполного удаления опухоли в силу ее значительных размеров и/или особенностей расположения.

**Эффективность.** Одним из главных факторов, определяющих исход оперативного вмешательства, является размер и характер распространения аденомы. Так, наличие у пациента опухоли эндоселлярной локализации позволяет достичь ремиссии в 78-88% случаев (в основном при удалении эндоселлярных микроаденом), причем в случае экстраселляр-

ных аденом, особенно гигантских, этот шанс практически сводится к нулю. К сожалению, большинство больных акромегалией ввиду позднего выявления заболевания к моменту постановки диагноза имеют макроаденому (до 88%), с частотой экстраселлярного распространения до 83%. Прогностически наименее благоприятными являются смешанные СТГ/ПРЛ-секретирующие макроаденомы гипофіза с латероселлярным ростом и высокой пролиферативной активностью.

По данным разных исследователей, частота истинного рецидива акромегалии колеблется от 0 до 8,4% с максимальным сроком возникновения от момента первой операции 10 лет. Нередко так называемый «ранний» рецидив акромегалии может быть обусловлен развитием «ребаунд-эффекта» после отмены предоперационной терапии длительно действующими аналогами соматостатина, особенно если данный вид лечения проводился в течение длительного времени.

Установлено, что частота рецидива минимальна, если хотя бы 1 раз в послеоперационном периоде выявлено снижение СТГ ниже 2 нг/мл в ходе ОГТТ. Считается, что другим надежным фактором, препятствующим рецидиву, является послеоперационная лучевая терапия. Значительно влияет на исход оперативного вмешательства техническая нейрохирургическая оснащенность (эндоскопический контроль, нейронавигация, интраоперационный гормональный анализ и МРТ-контроль), позволяющая увеличить процент послеоперационной ремиссии, а также человеческий фактор (опытный нейрохирург).

Проблема ведения больных после первичной неудачной аденомэктомии является полностью нерешенной. Повторная операция (радикальная) может быть успешной, если отсутствуют признаки инвазии опухоли, что подтверждается результатами интраоперационного и последующего гистологического исследования, а также при исходном уровне СТГ не более 40 мкг/л. Частота ремиссии после повторного хирургического вмешательства составляет от 21,3 до 75% случаев без развития серьезных хирургических осложнений и значительных нарушений тропных функций гипофіза.

К сожалению, несмотря на совершенствование нейрохирургической техники, не менее 50% пациентов после проведенного нейрохирургического вмешательства требуется дополнительная

терапия (медикаментозная и/или лучевая).

**Лучевая терапия акромегалии.** Лечение акромегалии предполагает не только достижение гормонального контроля, но и контроль за опухолевой массой, поэтому в случае сохранения остаточной аденоматозной ткани одним из способов такого контроля является проведение лучевой терапии.

В период развития клинической радиологии было определено 2 основных направления в лечении аденом гипофиза: послеоперационная лучевая терапия, предложенная Gushing для профилактики рецидивов и продолжающегося роста нерадикально оперированных опухолей, и самостоятельное радикальное лучевое лечение, разработанное Weslere и Gramegna, проводимое с целью уменьшения гормональной активности аденом гипофиза, прекращения их роста и резорбции опухолевой ткани начала 19 века: впервые французский радиолог Gramegna в 1909-м году применил источник рентгеновского излучения для лечения больного акромегалией методом «освещения через рот».

**Показания к проведению лучевой терапии весьма ограничены.** Лучевая терапия как первичный метод лечения применяется только при невозможности проведения аденомэктомии из-за отсутствия специализированной нейрохирургической службы, либо при категорическом отказе больного. Как дополнительный метод – при агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, включая кавернозные синусы, височные доли; в случае неполного удаления аденомы, особенно в сочетании с неблагоприятной гистологической картиной (большое количество митозов, высокий показатель клеточной пролиферации, аденокарцинома) с целью подавления дальнейшей клеточной пролиферации и гиперпродукции СТГ. Лучевая терапия показана также пациентам, резистентным к терапии аналогами соматостатина, либо когда есть серьезные противопоказания к проведению данных видов лечения и/или в случае отказа пациента от других методов лечения.

**Традиционная дистанционная гамма-терапия** как самостоятельный метод лечения акромегалии практически не имеет своих приверженцев, но активно используется как дополнение к хирургическому лечению. Облучение проводится фракционированными дозами, не превышающими 1,75 Гр/сеанс (общая доза 45-50 Грей за 30 сеансов), статичес-

ким либо ротационным методом. Анализ эффективности дистанционной гамма-терапии на когортах пациентов от 45 до 411 человек с длительностью катамнеза (медиана) от 6,7 до 15 лет показал, что достижение ремиссии заболевания происходит у 30-50% больных в сроки 5-10 лет от момента лучевой терапии и у 75% - через 15 лет после облучения.

Помимо отдаленности во времени лечебного эффекта, данный вид терапии обладает и другими значимыми недостатками. К ним относятся возможность повреждения окружающих тканей мозга, поражения зрительных нервов и развитие пангипопитуитаризма. Степень гипопитуитаризма положительно коррелирует с длительностью постлучевого периода: через 2-5 лет данное осложнение регистрируется у 10-29% больных, через 10 лет – у 50-54% пациентов возникают новые проявления гипопитуитаризма, требующие применения заместительной гормональной терапии, а после 15 лет с момента облучения данное осложнение имеют до 60% лиц.

Помимо указанных осложнений возникает поражение сосудов головного мозга, что в 2-4 раза увеличивает риск инсульта, ограничивающего продолжительность жизни в 2 раза. Этот эффект сохраняется независимо от уровней СТГ и ИРФ-1, размера опухоли, распространения ее за пределы турецкого седла или наличия гипопитуитаризма.

Есть предположения, что лучевая терапия может приводить к нейропсихологическим изменениям, нарушению когнитивных функций ЦНС: снижению памяти, вербальной функции, депрессии.

В настоящее время для минимизации воздействия на окружающие здоровые ткани при проведении лучевой терапии и уменьшения побочных эффектов предпочтение отдается узкофокусированным методикам (*стереотаксическая радиотерапия, протонотерапия, гамма- и кибер-нож*).

В ряде центров проводится *мегавольтовое облучение* (стереотаксическая радиотерапия) с использованием линейного ускорителя. Используются несколько полей облучения с целью максимальной концентрации дозы в области гипофиза и минимальной – в окружающих тканях. Обычная доза облучения составляет 45-50 Грей в виде 25 фракционных доз; ежедневная доза – 1,8 Грей в течение 5 дней в неделю в течение 5 нед.

Однократная фракционная радиохирurgia

может быть проведена как с помощью линейного ускорителя, так и гамма-ножа. При проведении облучения с применением гамма-ножа происходит концентрация гамма-лучей, исходящих из 201 источника, содержащих радиоактивный кобальт-60 ( $^{60}\text{Co}$ ), на узком поле.

Результаты применения техники линейного ускорения (*стереотаксической фракционной радиотерапии*) сходны с таковыми в случае *дистанционной гамма-терапии*. Так, по данным ряда исследований, в сроки наблюдения от 1,5 до 5,5 года на группах от 7 до 96 человек (всего 904) ремиссия наступает у 10-60% больных. Использование гамма-ножа позволяет достичь ремиссии акромегалии у 17-67% лиц в сроки от 2 до 5 лет, что показано при катанестическом наблюдении в целом в группе из 631 человека. Таким образом, несмотря на усовершенствование техники лучевой терапии, значимого повышения эффективности данного вида лечения не отмечено. Правда, при использовании техники гамма-ножа частота осложнений уменьшается до 0,001%.

*Протонотерапия* проводится многопольноконвергентным методом с 15-25 полей в левой височной области способом «напролет» в дозе 50-80 Грей, как правило, в один сеанс. При сроках наблюдения до 20 лет клиническое улучшение с положительной динамикой гормональных показателей отмечено у 46% больных, ремиссия заболевания – у 44%. Медленное развитие ремиссии обусловлено постепенным супрессивным воздействием пучка протонов на секрецию СТГ и ИФР-1.

Согласно данным, полученным в радиационной лаборатории Lawtence в Беркли, после облучения гипофиза методом протонотерапии с «остановкой» пучка в «мишени» (суммарная доза 100-120 Гр) ремиссия заболевания через 2 года была достигнута у 27,5% пациентов, через 5 лет – у 56%, через 10 лет – у 75% и через 20 лет – у 92,5%. При неполном облучении СТГ-продуцирующей аденомы (как правило, при диаметре опухоли более 15 мм) или при инвазивном опухолевом росте в базальные отделы твердой мозговой оболочки эффективность метода резко снижается.

В настоящее время такие виды лучевой терапии, как рентгенотерапия и интраселлярная имплантация радиоактивных изотопов  $\text{Y}^{90}$  и  $\text{Au}^{198}$  не применяются из-за недостаточной эффективности, с одной стороны, и выраженности побочных эффектов – с другой.

Ввиду отдаленности во времени эффекта

лучевой терапии в отношении супрессии СТГ и ИФР-1, необходимо ее комбинирование с медикаментозной терапией у чувствительных пациентов. Каждые 6-12 мес. показана отмена медикаментозной терапии с исследованием СТГ в ходе ОГТТ и ИФР-1 для определения возможного наступления ремиссии заболевания. В данные временные моменты также обязательно исследование степени гипопитуитаризма для своевременного назначения или коррекции заместительной гормональной терапии.

Особенностью состояния после проведения лучевой терапии является развитие постлучевой гиперпролактинемии, частота которой в случае гамма-терапии в 2 раза выше, чем после проведения протонотерапии (соответственно у 52 и 23% больных). Назначение небольших доз агонистов дофамина (2,5-5,0 мг бромкриптина, 0,5-1,5 мг каберголина) приводит к нормализации содержания пролактина.

По данным литературы, в различные сроки от момента лучевой терапии, кроме гиперпролактинемии и гипопитуитаризма, отмечаются следующие побочные эффекты: постлучевой отек области гипофиза, кровоизлияние в гипофиз, височная эпилепсия, зрительные нарушения (парез глазодвигательного нерва, приходящий птоз, частичная или полная атрофия зрительных нервов), постлучевая энцефалопатия.

**Медикаментозное лечение акромегалии.** Первые попытки применения различных фармакологических средств лечения акромегалии относятся к началу XX века. Это были препараты йода, мышьяка, стрихнина, кофеина, ртути, а также эстрогены, которые не оказывали желаемого эффекта или уменьшали проявления только клинических симптомов. После того, как в 1972 г. А. Liuzzi и соавт. случайно было обнаружено парадоксальное подавление секреции СТГ препаратом L-ДОПА, для лечения акромегалии с 1974 г. стал применяться дофаминовый агонист бромкриптин. Однако 30-летний клинический опыт показал, что данный препарат способен вызывать нормализацию уровня СТГ менее чем у 20% пациентов и нормализацию уровня ИФР-1 менее чем у 10% больных (с учетом современных критериев ремиссии заболевания). Кроме того, лишь в единичных случаях бромкриптин вызывает незначительное уменьшение размера опухоли гипофиза.

Новый дофаминовый агонист *каберголин* обладает более длительным периодом действия (до 72 ч) и значительно меньшим количеством побочных эффектов, чем бромкриптин. В дозе

от 1 до 3,5 мг (в среднем 1,75 мг) в неделю или 0,5 мг ежедневно терапия каберголином приводит к снижению уровня ИФР-1 у 47-67% больных, а его нормализации – у 28-50%. Максимальный эффект отмечен в случае смешанных аденом гипофиза (СТГ- и пролактин-секретирующих). Ингибирующий эффект каберголина зависит также от степени функциональной активности аденомы, в частности, исходного уровня ИФР-1. Исследования показали, что оптимальный эффект отмечен при исходном уровне ИФР-1, не превышающем 750 нг/мл. В отличие от бромокриптина, терапия каберголином вызывает уменьшение размера аденомы гипофиза различной степени в 16-20% случаев, а при наличии смешанной аденомы – до 50% исходного объема опухоли (таблица 1).

В настоящее время в медикаментозном лечении акромегалии препаратами первой линии являются длительно действующие *аналоги соматостатина*. Толчком к их созданию явилось открытие в 1972 году гипоталамического фактора, являющегося 14-аминокислотным циклическим пептидом, подавляющим секрецию гормона роста и названного позднее соматостатином. В 1979 г. был осуществлен синтез 8-аминокислотного аналога, названного октреотидом, вошедшего в клиническую практику с 1984 г. Препарат обладал высокой связывающей способностью с соматостатино-

выми рецепторами подтипа 2, превышал эффективность природного соматостатина в 45 раз и был способен вызывать нормализацию уровня СТГ и ИФР-1 у 60 и 50% пациентов соответственно, уменьшать размеры аденомы. Создателям данного препарата в 1991 г. была присуждена премия Галена, являющаяся аналогом Нобелевской премии в области фармакологии (табл. 3).

Неудобство применения октреотида из-за частых инъекций, а также неудовлетворительные результаты длительных инфузий явились поводом к созданию препарата с более продолжительным действием. В 1993 г. был создан качественно новый препарат под международным некоммерческим названием Lanreotide SR (*ланреотид*), годом позже – *октреотид ЛАР*.

Ланреотид применяется 2-3 раза в месяц (30 мг внутримышечно в одной инъекции). Терапию октреотидом ЛАР рекомендуется начинать с в/м введения 20 мг с 4-недельными интервалами в течение 3 мес. Последующую коррекцию дозы следует обосновывать, исходя из уровня гормона роста в плазме крови, концентрации ИФР-1, а также клинических признаков заболевания. Для пациентов, у которых в пределах этого 3-месячного периода клинические симптомы и биохимические параметры (гормон роста, ИФР-1) контролируются

**Таблица 3.** Сравнение различных препаратов для лечения акромегалии (Giustina A. et al., 2010)

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза	Побочные эффекты	Параметры, за которыми необходимо следить	Показания
<i>Стимуляторы дофаминовых рецепторов</i>					
Каберголин	1 мг/нед. внутрь	4 мг/нед.	Тошнота, боль в животе, головная боль	СТГ, ИФР-I	Опухоли, одновременно секретирующие СТГ и пролактин
<i>Аналоги соматостатина</i>					
Октреотид	50 мкг п/к 3 раза в сутки	200 мкг 3 раза в сутки	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-I, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Октреотид длительного действия	10 мг в/м каждые 4 нед.	30 мг каждые 4 нед.	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-I, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Ланреотид	60 мг в/м каждые 2 нед.	120 мг 1 раз в неделю	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-I, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
Ланреотид длительного действия	60 мг в/м каждые 4 нед.	120 мг каждые 4 нед.	Тошнота, боль в животе, желчные камни	СТГ, ИФР-I, УЗИ желчного пузыря (при необходимости)	Опухоли, чувствительные к аналогам соматостатина
<i>Блокаторы рецепторов СТГ</i>					
Пегвисомант	10 мг/сут. п/к	40 мг/сут.	Головная боль, утомляемость, повышение активности печеночных ферментов	Биохимические показатели функции печени ежемесячно в первые 6 мес., затем каждые 6 мес.; МРТ ежегодно; только ИФР-I (но не СТГ)	Высокий уровень ИФР-I, несмотря на лечение аналогами соматостатина

ются не в полной мере, дозу можно повысить до 30 мг каждые 4 нед.

Показано, что терапия ланреотидом и октреотидом ЛАР приводит к полному исчезновению основных клинических симптомов заболевания в 47-81% случаев. Известна способность данных препаратов вызывать нормализацию уровня ИФР-1 в 66-88% случаев.

По мере накопления результатов клинических исследований было показано, что длительная терапия аналогами соматостатина эффективна не только в качестве дополнительного лечения к неудачному хирургическому вмешательству и/или лучевой терапии, но является высокоэффективным методом первичной терапии акромегалии. На когортах больных от 91 до 128 человек с длительностью лечения до 5 лет показана возможность достижения сходной ремиссии заболевания как при первичной, так и при дополнительной терапии соответственно у 57-73% и у 51-79% больных.

Одним из значимых свойств аналогов соматостатина является их способность вызывать уменьшение размеров аденомы гипофиза. Установлено, что у 97,8% больных терапия длительно действующими аналогами соматостатина позволяет контролировать рост опухоли гипофиза с уменьшением ее объема в среднем у 42% больных (в случае первичной терапии данный показатель увеличивается до 52%). Степень уменьшения объема опухоли достигает 85% от исходных показателей.

В начале 2000-х гг. была создана особая форма препарата – Lanreotide Autogel (*ланреотид аутогель*). В зависимости от чувствительности пациента препарат применяется в дозе 60-120 мг с частотой введения 1 раз в 28-56 дней.

К сожалению, не менее 25% больных акромегалией не достигают клинико-гормональной ремиссии акромегалии, несмотря на проведение комбинированной терапии, включая длительно действующие аналоги соматостатина. С начала 2000 г. в практику лечения акромегалии вошел принципиально новый препарат – *пегвисомант*, являющийся генно-инженерным аналогом эндогенного гормона роста с 9 мутациями, антагонистом рецепторов гормона роста (исследования ACROSTADY и GPOS). Конформационные изменения, возникающие благодаря данной перестройке, приводят к нарушению связывания молекулы антагониста с рецептором, что, в свою очередь, вызывает нарушение процесса димеризации рецептора и индукции синтеза и секреции ИФР-1. Это

позволяет предупредить периферические эффекты избытка СТГ на клеточном уровне.

Одним из самых важных эффектов пегвисоманта является его способность к коррекции различных метаболических нарушений, которые всегда имеются у больных акромегалией и являются основной причиной их инвалидизации и повышенной смертности. Длительная терапия пегвисомантом вызывает значительное снижение уровня глюкозы натощак и улучшает толерантность к глюкозе. Более того, лечение данным препаратом улучшает периферическую и печеночную чувствительность к инсулину. Препарат приводит к ликвидации гиперинсулинемии и снижению инсулинорезистентности, являющейся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Также он вызывает достоверное уменьшение толщины комплекса intima-media сонных артерий, что также снижает кардиоваскулярный риск, приводит к значительному регрессу проявлений акромегалической кардиомиопатии, повышает толерантность к физическим нагрузкам. Терапия данным препаратом уже через 2 недели от момента его введения приводит к значительному регрессу клинических симптомов, снижению уровня ИФР-1 на 75% от исходного, через 3 месяца – к нормализации данного показателя у 82%, а через 12 месяцев – до 97% пациентов при коррекции дозы препарата в процессе лечения. Дозы препарата составляют 10–40 мг в день подкожно или 40 мг внутримышечно 2 раза в неделю. Монотерапия пегвисомантом также эффективна и безопасна, как и в комбинации с октреотидом ЛАР.

Недавно создан препарат, представляющий собою мультилигандный аналог соматостатина, обладающий высокой связывающей способностью с 4 подтипами соматостатиновых рецепторов: рСС1, 2, 3 и 5 – *пасиреотид*. Первые результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата в отношении достижения клинико-гормонального контроля, а также уменьшения объема опухоли гипофиза при применении препарата в дозе 200-600 мкг подкожно 2 раза в день. Создана и его пролонгированная форма – пасиреотид ЛАР с частотой введения 1 раз в 28 дней в дозе 20-60 мг. Максимальный супрессивный эффект препарата в отношении секреции СТГ и ИФР-1 был получен при применении препарата в дозе 60 мг.

Факт одновременной экспрессии в соматотропинах различных подтипов соматоста-

тиновых и D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов послужил поводом к созданию молекул-«химер», содержащих одновременно аналог соматостатина и агонист дофамина, и получивших название «допостатины». В настоящее время проводятся клинические испытания: показана способность препарата вызывать длительное снижение уровня пролактина и ИФР-1, но не СТГ, при повторных его введениях.

В случае неоперабельных соматотропином, резистентных к терапии аналогами соматостатина, предлагается, пока в клинических испытаниях, применение препарата, представляющего собой комбинацию длительно действующего аналога соматостатина и радиоактивного изотопа Y<sup>90</sup>, а также (тоже пока в эксперименте) антипролиферативного препарата эверолимуса, являющегося производным рапамицина.

#### Осложнения и коморбидные состояния (таблица 4)

**Респираторные заболевания.** При успешном лечении объем мягких тканей верхних дыхательных путей уменьшается и апноэ во сне могут исчезнуть. Однако во многих случаях апноэ во сне обусловлены не только обструкцией дыхательных путей, но и нарушением нервной импульсации. Для выявления апноэ во сне сначала проводят пульсоксиметрию во время ночного сна; если она выявляет нарушения, необходима сомнография. Вследствие обструкции дыхательных путей при

**Таблица 4.** Симптомы и коморбидные состояния, нуждающиеся в оценке и мониторинге при акромегалии

- Головная боль
- Усталость
- Гипергидроз
- Сахарный диабет
- Дислипидемия
- Гиперкальциемия
- Гипертония
- Гипертрофия левого желудочка
- Артрит
- Карпальный туннельный синдром
- Диастема, прогнатизм
- Остеопороз
- Апноэ во сне
- Полипы толстой кишки
- Увеличение простаты
- Мочевые камни
- Гипопитуитаризм
- Диффузный зоб/узловой зоб

акромегалии повышается распространенность легочных инфекций и смертность от респираторных заболеваний. Согласно рекомендациям Центра по контролю заболеваемости, при акромегалии показаны ежегодная вакцинация против гриппа, а также однократное введение пневмококковой вакцины (с ревакцинацией в возрасте старше 65 лет, если после первой вакцинации прошло больше 5 лет). Курящим больным необходимо настойчиво рекомендовать отказаться от курения.

**Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет.** При гипертрофии левого желудочка, систолической или диастолической дисфункции, аритмиях, нарушениях проводимости, приобретенных пороках сердца и ишемической болезни сердца проводят обычное лечение. Необходимость проведения нагрузочных проб и эхокардиографии всем больным акромегалией не подтверждена. При снижении уровня СТГ размеры ЛЖ и его функция могут восстановиться. Состояние больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом также может улучшиться после снижения уровней СТГ и ИФР-1. При артериальной гипертензии, сахарном диабете и гиперлипидемии назначают соответствующие диету и медикаментозную терапию.

**Онкологические заболевания.** В большинстве случаев рак толстой кишки развивается из аденоматозных полипов; озлокачествление обычно занимает 5-10 лет. Хотя повышение риска доброкачественных и злокачественных новообразований толстой кишки у больных акромегалией не доказано, смертность от рака толстой кишки среди этих больных повышена. Поэтому при выявлении акромегалии следует сразу провести колоноскопию для исключения новообразований толстой кишки, а затем следовать национальным рекомендациям с учетом рекомендаций Американского общества по борьбе с раком, разработанным для больных из группы высокого риска: если нет новообразований, колоноскопию проводят каждые 5 лет, если они выявлены, исследование проводят чаще (с учетом числа новообразований, их размера и гистологической картины).

Выявление других злокачественных опухолей осуществляют согласно действующим рекомендациям, принятым национальными организациями. Если больной акромегалией получает лечение, сопряженное с возможным риском онкологических заболеваний (например, заместительную гормональную терапию,

Клінічна лекція

увеличивающую риск рака молочной железы, препараты тестостерона, увеличивающие риск прогрессии рака предстательной железы, лучевую терапию, увеличивающую риск опухолей головного мозга), в схему обследования нужно внести соответствующие изменения.

### Прогноз

В связи с развитием многообразных осложнений акромегалия сопровождается прогрессирующей инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни, повышенным риском смерти по отношению к общей популяции. Частота смертности больных акромегалией превышает в 4-5 раз таковую в контрольной популяции. Приблизительно 50% нелеченых больных умирают в возрасте до 50 лет.

К предикторам смертности относят время от момента возникновения заболевания до постановки диагноза, возраст пациента, наличие у больного артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также уровень СТГ в поздние сроки после проведенного лечения.

Факторами, влияющими на снижение частоты смертности при акромегалии, являются уровни СТГ и ИФР-1. Подтверждено, что частота смертности при акромегалии возвращается к показателю в общей популяции при достижении полного контроля показателей СТГ и ИРФ-1.

*(Надійшла до редакції 13.03.2014)*

## Ще одне дослідження вказує на ризик розвитку інфаркту міокарда при лікуванні тестостероном

Michael O'Riordan, 30 січня 2014 року

ЛОС-АНДЖЕЛЕС, Каліфорнія

На думку авторів нового дослідження, чоловіки, особливо літні, розглядаючи варіант терапії тестостероном, хотіли б отримувати інформацію про потенційні серцево-судинні ризики. Нові дані, опубліковані на сайті «PLoS One» 29 січня 2014 року, свідчать, що в чоловіків, які одержували тестостерон, значно частіше розвивається інфаркт міокарда (ІМ) в перші 90 днів після початку лікування.

Загалом через три місяці після початку терапії тестостероном ризик виникнення ІМ збільшувався на 36%. Через 90 днів після призначення гормону в чоловіків віком 65 років і старших ризик розвитку ІМ був більш ніж удвічі вищим.

«Наші дані узгоджуються з нещодавно проведеним метааналізом плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень терапії тестостероном тривалістю 12 і більше тижнів переважно серед літніх чоловіків, в якому повідомляється, що лікування тестостероном збільшує ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій, у тому числі досить серйозних, включно з інфарктом міокарда в поєднанні з іншими станами», звітують лікар William Finkle і його колеги (Consolidated Research, Лос-Анджелес, Каліфорнія).

Попереднє дослідження вказало на зростання ризику появи серйозних несприятливих серцево-судинних подій, у тому числі інфаркту міокарда, на 61%. Інші дослідження, включно з тими, що стосувалися серця, також наголосили на потенційних ризиках. Так, одне з випробувань гелю з вмістом тестостерону, спонсороване Національним інститутом охорони здоров'я, було зупинено через несприятливі серцево-судинні наслідки. Ще одне дослідження, проведене в системі охорони здоров'я у справах ветеранів, показало, що лікування тестостероном призводить до частого виникнення серцево-судинних ускладнень і смерті.

Наразі використання препаратів тестостерону схвалено Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) для лікування пацієнтів з низьким рівнем цього гормону. Повсюдна маркетингова кампанія «низького Т» від творців препаратів тестостерону наголошує, що симптоми низького рівня гормону включають утому, втрату сексуального інтересу та втрату енергії.

Лікар Steven Nissen (Клівлендська клініка,

штат Огайо), зауважив, що свого часу був стурбований застосуванням терапії тестостероном у зв'язку з серцевими ускладненнями. Він розповів, що компанія Proctor & Gamble у 2004 році звернулася до FDA із запитом про затвердження тестостеронового пластиру для жінок із низьким лібідо, але запит було однострійно відхилено через нестачу даних, що підтверджували б довгострокову безпеку. У той час Nissen був членом консультативного комітету FDA і рекомендував відхилити запит, а також висловив власне занепокоєння. Зокрема, з приводу впливу терапії тестостероном на ризик розвитку серцево-судинних подій, у тому числі інфаркту міокарда та інсульту.

Описаний вище аналіз включав 55 593 чоловіків, яким призначили лікування тестостероном; їх порівнювали зі 167 279 особами, які одержували інгібітори фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ-5) (силденафіл [Віагра, «Пфайзер»] і тадалафіл [Сіаліс, «Лілл»]). Інгібітори ФДЕ-5 було обрано як порівняльні, оскільки багато показань до їх застосування є аналогічними до тестостерону, але вони не пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань.

Щоб оцінити вплив терапії тестостероном, дослідники порівняли кількість випадків інфаркту міокарда за 90-денний період після призначення гормону з показниками захворюваності в період до початку його прийому.

У період до початку вживання тестостерону відносний ризик розвитку ІМ для всіх пацієнтів склав 1,36 (95% ДІ 1,03-1,81). Для чоловіків віком 65 років і старших відносний ризик ІМ у 90 днів після початку терапії тестостероном становив 2,19 (ВР 1,27-3,77). Стосовно ж осіб, молодших за 65 років, спостерігалась лише тенденція до збільшення ризику появи ІМ. У порівняльній групі пацієнтів, які отримували інгібітори ФДЕ-5, були схожі темпи щодо ІМ у період до початку лікування, але не було ніяких сигналів ризику за час прийому препаратів, навіть у літніх пацієнтів.

Як зауважив лікар Sanjay Kaul (Медичний центр Cedars Sinai, Лос-Анджелес, Каліфорнія), для надання детальнішої характеристики ризиків терапії тестостероном потрібне окреме клінічне випробування. «А до тих пір лікарі мають робити клінічні оцінки і зважувати порівняльні ризики та переваги [терапії тестостероном] на індивідуальній основі», додав він.

## Підтверджено переваги поєднання променевої терапії з антиандрогенною в лікуванні раку передміхурової залози високого ризику

Nick Mulcahy, 29 січня 2014 року

Як свідчить об'ємне скандинавське рандомізоване дослідження, променева терапія має бути частиною початкового лікування хворих на рак передміхурової залози високого ризику, яким призначено довгострокову антиандрогенну терапію (ААТ). Під час дослідження, середній термін спостереження якого становив 10,7 року, 118 з 439 чоловіків, яких лікували тільки гормонами, померли від раку передміхурової залози, тоді як серед тих, хто отримував комбіновану терапію, померло лише 45 з 436 ( $P < 0,0001$ ).

Більшість методів комбінованої терапії, які демонстрували переваги протягом 15 років спостереження, полягали в поєднанні променевої терапії з довгостроковою пероральною антиандрогенною терапією. 10-річні показники смертності від раку передміхурової залози були вищими в групі гормональної терапії, ніж у групі комбінованої терапії (18,9% проти 8,3%), те ж саме стосується і 15-річних показників (30,7% проти 12,4 %).

Таким чином, чоловіки, які отримували тільки гормональну терапію, мали більш ніж удвічі вищі шанси померти від своєї хвороби з плином часу. Такі дані оприлюднила провідний автор Sophie Dorothea Fossa, доктор медичних наук, лікар онкологічного відділення шпиталю при Університеті Осло, Норвегія.

Ці довгострокові результати було отримано під час VII скандинавського групового дослідження раку передміхурової залози, розпочатого в 1996 році; вони базуються на даних про смертність з данських, норвезьких та шведських реєстрів смертності. Вони оновлюють попередні 8-річні результати, опубліковані у 2009 році (Lancet. 2009; 373: 301-308). Так, науковці повідомляють про 12-відсоткове зниження смертності від раку передміхурової залози серед чоловіків, які отримували комбіновану терапію. Нові дані вказують на позитивні результати лікування протягом 10-15 років подальшого спостереження.

Д-р Руан апелює до факту, що в інших дослідженнях використовували більш потужний метод кастрації - як хірургічної, так і медикаментозної (застосовували агоніст лутеїнізуючого рилізінг-гормону або антагоніст рилізінг-гормону гонадотропіну) - окремо або в поєднанні з антиандрогенами для запобігання виробленню організмом тестостерону. Як зауважує лікар Fossa, на початок дослідження в 1996 році пожиттєва медична ка-

страція була стандартним методом лікування таких хворих. Проте побічні ефекти від такого підходу становили значну проблему, тож дослідники використовували менш потужні пожиттєві антиандрогени в якості альтернативного лікування.

Учасники вищевказаного дослідження спочатку отримували одну ін'єкцію гормону для блокування тестостерону (короткострокова кастрація, яка триває протягом 3 місяців), з наступною променевою терапією протягом 2 місяців і прийомом протягом усього життя антиандрогенних пігулок. Пожиттєве призначення антиандрогенів - усе ще стандартна практика в Скандинавії. В інших частинах Європи і в Сполучених Штатах, як зауважує Fossa, стандартом є променева терапія плюс ААТ (різновид медичної кастрації) протягом 2 або 3 років.

Усі учасники дослідження були віком 75 років або молодшими, загалом із гарним здоров'ям і мали рак передміхурової залози високого ризику, який був або місцево-поширеним, або гістологічно агресивним. У більшості випадків (80%) спостерігалось локальне поширення з ростом пухлини за межі залози. У 1996 році цей різновид екстракапсулярного раку передміхурової залози вважався неоперабельним, але на сьогодні, за словами Fossa, це вже не так. «Сьогодні багато урологів оперували б цих пацієнтів», - зазначила вона. Наразі невідомо, чи такі операції покращують показники виживаності порівняно з променевою терапією разом із антиандрогенами, оскільки немає жодних рандомізованих досліджень з цього приводу.

*Симпозіум щодо раку сечостатевої системи, 2014 рік (Genitourinary Cancers Symposium, GUCS): Тези доповіді 4. Представлено 30 січня 2014 року.*

## Інсулін-продукуючі бета-клітини зі стовбурових клітин: науковці розшифрували початкові молекулярні механізми диференціації

Джерело: Мюнхенський центр Гельмгольца (Helmholtz Zentrum München) -

Німецький дослідний центр гігієни довкілля

Ногерберг, 23 січня 2014 року

Сигнальний каскад Wnt/ $\beta$ -катенін і мікроРНК 335 відіграють важливу роль під час формування диференційованих клітин-попередників зі стовбурових клітин. Ці клітини організовуються в зародкових шарах і, таким чином, стають основою для різних типів тканин, у тому числі підшлункової залози та її бета-клітин, що продукують інсулін. Завдяки цим відкриттям учені зрозуміли ключові молекулярні процеси диференціації стовбурових клітин, які можуть бути використані під час замісної терапії бета-клітинами при цукровому діабеті.

ті. Результати двох відповідних досліджень було опубліковано у відомому журналі «Development».

Результати, одержані науковцями Інституту діабету та регенераційних досліджень (Institute of Diabetes and Regeneration Research, IDR) при Мюнхенському центрі Гельмгольца (Helmholtz Zentrum Munchen, HMGU) дозволили по-новому поглянути на регулювання диференціації стовбурових клітин на молекулярному рівні. Отримані дані виявили важливі цільові структури для розробки нових підходів щодо регенеративної терапії при хронічних захворюваннях, таких як цукровий діабет.

У період ембріонального розвитку з плюрипотентних стовбурових клітин, які можуть диференціюватися в усі різновиди клітин організму людини, формуються органоспецифічні типи клітин. На початковій стадії плюрипотентні клітини ембріона організовуються в зародкових шарах: ентодермі, мезодермі та ектодермі. Із цих трьох клітинних популяцій виникають клітини функціональних тканин, таких як клітини шкіри, м'язів та клітини специфічних органів. Для організації зародкових шарів важливими є різноманітні сигнальні шляхи, у тому числі сигнальний каскад Wnt/ $\beta$ -катенін. Клітини підшлункової залози, такі як бета-клітини, походять з ентодерми – зародкового шару, з якого також утворюються шлунково-кишковий тракт, печінка та легені. Професор Heiko Lickert разом із професором Gunnar Schotta показали, що сигнальний шлях Wnt/ $\beta$ -катенін регулює секрецію Sox17, який, своєю чергою, впливає на молекулярні програми, що закріплюють плюрипотентні клітини за ентодермою, тим самим викликаючи первинну диференціацію стовбурових клітин.

У рамках іншого проекту професор Lickert та його колега професор Fabian Theis виявили додатковий механізм впливу на клітини-попередники. МікроРНК-335, матрична нуклеїнова кислота, регулює ентодермальні транскрипційні фактори Sox17 і Foxa2 і має важливе значення для диференціації клітин у цьому зародковому шарі та їх демаркації від сусідньої мезодерми. При цьому концентрація транскрипційних факторів визначає, розвиватимуться ці клітини в легеневі, печінкові чи клітини підшлункової залози. Для досягнення результатів науковці об'єднали свої знання з експериментальних досліджень із математичним моделюванням.

«Отримані нами дані представляють два ключові процеси диференціації стовбурових клітин», зауважив Lickert. «Завдяки кращому розумінню процесів формування клітин ми можемо досягти успіху у створенні функціональних спеціалізованих клітин зі стовбурових клітин, які можуть бути

використані в різноманітних терапевтичних підходах. Що стосується цукрового діабету, то ми зможемо замінити дефектні бета-клітини, але регенеративна медицина також пропонує нові терапевтичні можливості для інших уражень органів і хвороб».

Цукровий діабет характеризується порушенням функції бета-клітин підшлункової залози, які продукують інсулін. Регенеративні підходи до лікування мають на меті відновити або замінити ці клітини. Дослідницький проект «HumEn», профінансований ЄС, у якому Lickert і його команда беруть участь, має дати більш повне уявлення про замісну терапію бета-клітинами.

Метою дослідження Мюнхенського центру Гельмгольца, партнера Німецького центру з дослідження діабету (German Center for Diabetes Research DZD), є розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики основних найпоширеніших захворювань, таких як цукровий діабет.

*Оригінальні публікації: Engert, S. et al. (2013). Wnt/ $\beta$ -catenin signalling regulates Sox17 expression and is essential for organizer and endoderm formation in the mouse (Сигналізація Wnt/ $\beta$ -катеніну регулює експресію Sox17 і має важливе значення для організації і формування ентодерми в мишей), Development, doi:10.1242/dev.088765*

## Високий рівень естрогену в поєднанні з діабетом - причина розвитку деменції в жінок

Pauline Anderson, 29 січня 2014 року

У новому дослідженні зроблено припущення, що жінки в період постменопаузи, які мають завищений рівень естрогену, перебувають у зоні підвищеного ризику розвитку деменції, а ті, хто на додачу страждають на цукровий діабет, можуть зіткнутися зі ще більшою загрозою виникнення когнітивних порушень.

Результати дослідження видаються досить дивними, враховуючи поширену думку про те, що естроген захищає мозок жінки, а також серцевий м'яз. На це вказав провідний автор Р.-У. Scarabin, лікар із Національного інституту охорони здоров'я та медичних досліджень (National Institute of Health and Medical Research, INSERM), Вільжуїф, Франція. Результати нового дослідження, разом з іншими нещодавніми дослідженнями, «кидають виклик цій догмі», і показують, що висновки, отримані на основі тваринних моделей, «не обов'язково застосовні до жінок», зазначив лікар Scarabin в інтерв'ю Medscape Medical News.

З іншого боку, під час дослідження було з'ясовано, що низький рівень естрогену також пов'язаний із високим ризиком розвитку деменції, але, на думку Scarabin,

такий висновок, ймовірно, зроблено на основі встановлення зворотного причинно-наслідкового зв'язку.

Серед учасників дослідження судинних факторів ризику розвитку деменції, що наразі охоплює три французьких міста, віком від 65 років і старших, було відібрано 132 жінки з деменцією і 543 без, жодна з яких не приймала гормонів. Дослідження показало J-подібну залежність між рівнем загального естрадіолу ( $E_2$ ) або рівнем біодоступного  $E_2$  і розвитком деменції з усіх можливих причин протягом 4 років. У моделі, скоригованої за віком, освітою, статусом аполіпропротеїну  $E_4$ , депресивними симптомами, співвідношенням талії і стегон, початковими даними оцінки психічного стану, гіперхолестеринемією та історією інфаркту міокарда й інсульту, відносний ризик (ВР) для загального  $E_2$  в 1 квартилі ( $E_2 \leq 3,49$  пг/мл) становив 2,20 (95% довірчий інтервал [ДІ], 1,07-4,52,  $P=.03$ ), тоді як ВР у 4 квартилі ( $E_2 > 8,00$  пг/мл) склав 2,43 (95% ДІ 1,15-5,20,  $P=.02$ ). Коригування за тригліцеридами або холестерином ліпопротеїнів високої щільності не видозмінювало результатів.

За словами Scragin, пов'язування ризиків розвитку деменції з більш низькими рівнями  $E_2$ , ймовірно, викликано зворотним причинно-наслідковим зв'язком. Коли жінок із наявними на початок дослідження когнітивними порушеннями і тих, у кого розвинулась деменція протягом 2 років спостереження, було виключено, зв'язок між низьким  $E_2$  і деменцією більше не простежувався, тоді як ризик розвитку деменції серед жінок, які мали загальний високий рівень  $E_2$ , залишився значним.

Нове дослідження показало, що ризик розвитку деменції є ще більш вираженим у пацієток із високим рівнем естрогену в поєднанні з цукровим діабетом. У хворих на цукровий діабет із загальним рівнем  $E_2$  у найвищому квартилі скоригований ВР щодо деменції склав 14,2 ( $P=.02$ ) порівняно з 1,9 ( $P=.04$ ) у жінок без діабету в тому ж квартилі.

«Важливо відзначити, що наше дослідження вперше вказало на різке зростання майбутніх деменційних ризиків у жінок з діабетом, який є добре відомим фактором ризику розвитку деменції, і високим рівнем естрадіолу», - прокоментував Scragin.

Результати опубліковано 29 січня в журналі Neurology.

## Окситоцин може зробити здорових людей надчутливими

Джерело: Університет Конкордія, 23 січня 2014 року

Нове дослідження демонструє збільшення емоційної надчутливості в разі використання оксито-

цину не за призначенням.

Гормон кохання, гормон моногамії, гормон обіймів, препарат довіри - окситоцин має багато прізвиськ. Це тому, що нещодавно було виявлено, що цей природний людський гормон здатен допомогти хворим на аутизм і шизофренію подолати соціальні проблеми.

Унаслідок цього деякі психологи призначають окситоцин не за інструкцією, для лікування симптомів легкої соціальної тривоги в пацієнтів, які не страждають на серйозні розлади. Але, за даними науковців із Конкордійського центру з досліджень розвитку людини (Concordia's Centre for Research in Human Development), це не така вже й гарна ідея. У їхньому нещодавньому дослідженні, опублікованому в «Emotion», журналі Американської психологічної асоціації (American Psychological Association), стверджується, що в здорових молодих людей надмір окситоцину фактично може призвести до надчутливості до емоцій інших людей. Разом із професором психології М. Ellenbogen науковці С. Cardoso та А.-М. Linnen залучили до експерименту 82 здорових молодих дорослих, у яких не було виявлено жодних ознак шизофренії, аутизму або пов'язаних із ними захворювань. Половині учасників було призначено певні дози окситоцину, іншим же запропонували плацебо.

Потім учасники склали тест на точність ідентифікації емоцій, протягом якого вони порівнювали різні вирази обличчя, що демонстрували різні емоційні стани. Як і очікувалося, учасники експерименту, які приймали окситоцин, відзначили більшу інтенсивність емоцій на обличчях, які вони оцінювали.

«Для деяких людей типові ситуації на кшталт званого обіду чи співбесіди можуть бути джерелом значної соціальної тривоги», зауважує Cardoso. «Багато психологів спочатку вважали, що окситоцин може стати легким вирішенням цих турбот. Наше дослідження доводить, що гормон нарощує вроджені навички соціальної логіки, у результаті чого виникає емоційна надчутливість, яка може бути шкідливою для осіб, що не мають серйозних соціальних вад».

Попри це, окситоцин усе ж має потенціал допомогти людям із діагностованими розладами, такими як аутизм, у подоланні проблем соціалізації. Але, як зазначає Cardoso, «потенційні соціальні вигоди від окситоцину в більшості людей можуть бути протиставлені ненавмисним негативним наслідкам, як-от надмірна чутливість до емоційних сигналів у повсякденному житті».

Підготував В.М. Пушкар'єв, переклад О. Заяц

# Тронько Микола Дмитрович

(до 70-річчя від дня народження)



28 лютого виповнилося 70 років відомому спеціалісту в галузі ендокринології, академіку НАМН України Миколі Дмитровичу Троньку.

Микола Дмитрович Тронько народився 28 лютого 1944 року в населеному пункті станції Лазо Приморського краю в сім'ї військового лікаря. Микола Дмитрович, як і його батько, мріяв стати лікарем. У 1967 р. він закінчив Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця. У подальшому вся професійна діяльність М.Д. Тронька пов'язана з Інститутом ендокринології та обміну речовин. У період 1967-1982 рр. він пройшов шлях від аспіранта до старшого наукового співробітника, обіймав посади вченого секретаря та заступника директора інституту. У цей період наукові інтереси М.Д. Тронька були зосереджені на дослідженні механізмів дії гормонів, зокрема обміну кортикостероїдів, патогенезу порушень функцій ендокринної системи, і визначили подальший напрямок його роботи як вченого-теоретика, ендокринолога-клініциста.

У 1984 р. М.Д. Тронько захистив докторську дисертацію, а в 1989 р. був затверджений у званні професора. У 1986 р. М.Д. Тронько стає директором Інституту ендокринології та обміну речовин (зараз – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»). З 2003 р. очолює кафедру ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. У 1992 р. його обрано членом-кореспондентом НАН України за спеціальністю «радіаційна медицина», в 1993 р. – членом-кореспондентом НАМН України за спеціальністю «ендокринологія», а у 2010 р. Микола Дмитрович стає академіком НАМН України за спеціальністю «радіаційна ендокринологія».

Масштаб наукової діяльності М.Д. Тронька величезний. Він плідно працює над фундаментальними проблемами в галузі ендокринології,

його наукові дослідження охоплюють різні аспекти фізіології, біохімії, патофізіології ендокринної системи. Низку експериментальних робіт присвячено вивченню регуляції секретії, механізму дії та обміну кортикостероїдів. Проведені наукові дослідження дозволили Троньку М.Д. сформулювати оригінальну концепцію функціональної трансформації кортикостероїдів. Останнім часом він продовжує інтенсивно вивчати проблеми регуляції обміну речовин, питання регуляції внутрішньоклітинних процесів у нормі й патології. Результати цих досліджень є підґрунтям для іншої сфери наукової діяльності Миколи Дмитровича, а саме розробки та впровадження нових технологій діагностики, лікування та профілактики ендокринопатій.

Усвідомлення глобальності проблеми цукрового діабету, необхідності вирішення питань ранньої діагностики, профілактики, оптимізації лікування захворювання та його ускладнень призвели до розроблення і реалізації Державної цільової програми «Цукровий діабет» з ініціативи та за безпосередньої участі М.Д. Тронька та очолюваного ним колективу. Програма створила умови для значного поліпшення медичної допомоги хворим на цукровий діабет, своєчасне виявлення хвороби та її ускладнень, покращання якості життя хворих. Під керівництвом М.Д. Тронька вперше в Україні створені бази даних державного реєстру хворих на цукровий діабет, що дає можливість здійснювати динамічний контроль за кожним випадком захворювання, вирішувати важливі наукові завдання і практичні питання лікувально-діагностичного процесу. Під керівництвом М.Д. Тронька ведуться фундаментальні дослідження з вивчення патогенезу цукрового діабету, новітніх методів лікування цього захворювання, зокрема генної терапії ек-

## Ювілеї

периментального цукрового діабету, які отримали міжнародне визнання. Як член Міжнародної та Європейської діабетологічних асоціацій, академік М.Д. Тронько представляє вітчизняну ендокринологію на найбільших наукових форумах, є постійним автором ряду провідних зарубіжних журналів.

М.Д. Тронько вніс значний внесок у реалізацію Державної цільової програми «Цукровий діабет», координуючи її як президент Асоціації ендокринологів.

Поряд із Державною цільовою програмою «Цукровий діабет», з ініціативи М.Д. Тронька в урядових структурах розглядається постановка щодо заходів профілактики захворювань, пов'язаних із дефіцитом йоду. М.Д. Тронько ініціював створення міжнародної програми за участю ВООЗ та ЮНІСЕФ щодо визначення йодної забезпеченості мешканців різних регіонів України. Розроблена детальна карта йодної недостатності різних регіонів України, яка є основою для вдосконалення йодної профілактики на державному рівні.

Значне місце в наукових дослідженнях М.Д. Тронька займає радіаційна ендокринологія. Після аварії на ЧАЕС він очолює і є безпосереднім виконавцем головних національних і міжнародних наукових програм із досліджень різних форм патології щитоподібної залози після аварії на ЧАЕС. Він брав участь у створенні клініко-морфологічного реєстру раку щитоподібної залози в осіб, що були дітьми та підлітками на час Чорнобильської катастрофи, очолює виконання сумісних міжнародних наукових проектів. Слід зазначити, що М.Д. Тронько з перших днів після Чорнобильської катастрофи брав безпосередню участь в організації госпіталізації та обстеження евакуйованих із зони відчуження дітей та підлітків у клініку Інституту. Встановлені за його участю особливості перебігу радіоіндукованого раку щитоподібної залози дозволили принципово змінити тактику лікування цієї патології. Тронько М.Д. є одним зі співавторів розробки запатентованого вітчизняного препарату L-тироксин, який є необхідною складовою післяопераційного лікування хворих на рак щитоподібної залози.

Під керівництвом М.Д. Тронька вперше були отримані дані з динаміки зростання захворюваності на рак щитоподібної залози в дітей та підлітків після аварії на ЧАЕС, інтенсивно проводяться дослідження особливостей молекулярно-генетичних механізмів канцерогенезу радіоіндукованого раку щитоподібної залози.

Вагомим є внесок М.Д. Тронька, президента Асоціації ендокринологів України, у регулярне проведення національних конгресів із широкою

участю регіональних та міжнародних представників. У цій же якості він впродовж усієї своєї діяльності активно підтримує передових організаторів охорони здоров'я регіонів України, сприяє підготовці кадрів для медичних закладів країни, розробці та впровадженню в широку клінічну практику національних алгоритмів сучасної діагностики та лікування ендокринних захворювань.

М.Д. Тронько виконує важливу роботу з підготовки науково-педагогічних кадрів. Під його керівництвом виконано та захищено 11 докторських та 12 кандидатських дисертацій. На теперішній час під його керівництвом виконується 3 докторські і 3 кандидатські дисертації.

Творча активність, невгамовна енергія, дивовижна працездатність та професіоналізм найвищого гатунку здобули визнання академіка М.Д. Тронька в широких наукових і громадських колах. За значний особистий внесок у розвиток вітчизняної медицини М.Д. Троньку присвоєно ряд нагород: орден «За заслуги» III ступеня, нагрудний знак «Знак пошани» та ін.

За великі досягнення в галузі радіаційної ендокринології, зокрема за фундаментальні та прикладні дослідження радіоіндукованої патології щитоподібної залози, М.Д. Тронько у 2007 році отримав Державну премію України в галузі науки і техніки. Він є лауреатом премії ім. О.О. Богомольця НАН України (1989 р.). У 2008 р. М.Д. Троньку у складі авторського колективу присуджена премія ім. В.П. Комісаренка НАН України в галузі патофізіології, клінічної та експериментальної ендокринології. За видатний внесок в галузі радіаційної ендокринології у 2012 р. Микола Дмитрович став лауреатом Нагасакської Меморіальної премії миру ім. Такаші Нагаї (Японія).

Академік Тронько – автор близько 500 друкованих праць, серед яких 37 монографій, 34 авторських свідоцтва та Деклараційних патентів України. Серед його публікацій понад 150 наукових робіт зі спеціальності «радіаційна ендокринологія». Серед основних – 16 монографій, зокрема монографія «Рак щитовидної залози у дітей України. Последствия Чернобыльской катастрофы», статті в провідних закордонних виданнях (Nature, Science, Lancet, Cancer, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Thyroid, Radiology Protection тощо).

Ендокринологічна спільнота України вітає Миколу Дмитровича з ювілеєм і бажає йому міцного здоров'я, нових творчих звершень, довгих років плідної творчої діяльності на благо вітчизняної ендокринології.

# Славнов Валентин Миколайович

(до 90-річчя від дня народження)



18 січня 2014 року виповнилося 90 років від дня народження і 60 років наукової, лікарської і громадської діяльності відомого спеціаліста в галузі медичної радіології, фундатора ядерної медицини, доктора медичних наук, професора Валентина Миколайовича Славнова.

З 1942 по 1947 р. Славнов В.М. перебував у лавах Радянської Армії, був учасником Великої Вітчизняної війни в складі 4-го гвардійського Кубанського козачого корпусу і 5-го гвардійського Донського козачого корпусу. Нагороджений орденами «Отечественной войны», «За мужество» і 15 медалями.

Після демобілізації з лав Радянської Армії закінчив Чернігівську фельдшерсько-акушерську школу і в 1949 р. вступив до Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, який закінчив з відзнакою в 1955 р. З 1955 по 1958 рік проходив навчання в аспірантурі на кафедрі рентгенології і радіології Київського медичного інституту. З 1958 по 1960 р. працював молодшим науковим співробітником радіологічної лабораторії Інституту інфекційних хвороб АМН СРСР та за сумісництвом старшим інспектором Міністерства охорони здоров'я з рентгенології і радіології.

Після захисту кандидатської дисертації і одержання наукового ступеня кандидата медичних наук працював асистентом і доцентом кафедри медичної радіології Київського інституту удосконалення лікарів. Докторська дисертація, яку він захистив у 1967 р. в Центральному Інституті рентгенології і радіології МОЗ СРСР, присвячена вивченню функціонального стану печінки при захворюваннях щитоподібної залози і у хворих, які лікувались радіоактивним йодом від тиреотоксикозу.

З 1968 по 2005 рік В.М. Славнов працював в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка на посаді керівника відділу радіології. Саме тут яскраво розкрилися організаційні здібності і талант вченого. У 1974 р. він одержав вчене звання професора зі спеціальності медична радіологія. З вересня 2005 р. по теперішній час він працює в Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України на посаді завідувача лабораторії радіоізотопних методів дослідження.

Вся наукова діяльність В.М. Славнова пов'язана з розвитком і становленням медичної радіології та ядерної медицини. Його ранні наукові дослідження присвячені радіонуклідній діагностиці захворювань щитоподібної залози, нирок, гепатобіліарної і серцево-судинної системи при ендокринних і серцево-судинних захворюваннях. Основним напрямком наукових досліджень підрозділів, керованих

професором В.М. Славновим, є розробка, удосконалення та впровадження в клінічну практику нових радіонуклідних методів дослідження ендокринної системи. Він є піонером впровадження радіоімунологічних методів визначення рівня гормонів у сироватці крові.

Професором В.М. Славновим і його співробітниками експериментально обґрунтовані, розроблені та впроваджені в клінічну практику методи скінтиграфії надниркових залоз, методика дослідження обміну  $^{131}\text{I}$ -інсуліну в організмі пацієнта, оптимальний комплекс діагностики пухлин щитоподібної залози, метод визначення життєздатності трансплантатів органних культур щитоподібної залози і сім'яників, спосіб діагностики ангіопатій нижніх кінцівок; спосіб виявлення порушень гемодинаміки статевих органів; спосіб діагностики запальних процесів кісток стопи; спосіб діагностики порушень кровотоку та остеоартропатій колінних суглобів, спосіб радіонуклідної діагностики стану нирок і запальних процесів суглобів та/або кісток у хворих на цукровий діабет, спосіб ранньої діагностики нефропатії у хворих на цукровий діабет.

Валентин Миколайович є автором і співавтором 475 друкованих наукових праць, з них 7 монографій та книг, він отримав 12 авторських свідоцтв і патентів.

Професор В.М. Славнов вніс суттєвий внесок в організацію радіологічної допомоги населенню України, виконуючи обов'язки головного радіолога Міністерства охорони здоров'я України в 1973-1978 рр.

Багато уваги В.М. Славнов приділяє підготовці наукових кадрів, під його керівництвом виконано та захищено 6 докторських і 19 кандидатських дисертацій.

Наукову працю В.М. Славнов успішно поєднує з громадською діяльністю. Він багато років виконував обов'язки члена правління Всесоюзного наукового товариства рентгенологів і радіологів, заступника голови Київського міського наукового товариства рентгенологів і радіологів, заступника відповідального редактора посібника «Експериментальна і клінічна радіологія». З 1973 по 1978 рік він член Президії Вченої Ради Міністерства охорони здоров'я України. Протягом 20 років є членом редакційної колегії «Українського Радіологічного журналу».

Колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та наукова спільнота країни щиро вітають Валентина Миколайовича з ювілеєм і бажають йому доброго здоров'я, невичерпної енергії і здійснення всіх його творчих планів та довгих літ плідного життя.

# 23 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ТИЖДЕНЬ



## 30 вересня-2 жовтня ` 2014

МВЦ • Київ • Україна

ВИСТАВКИ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

- ✓ Медика
- ✓ Лабораторія
- ✓ Фарма
- ✓ ТехФарм
- ✓ Оптика
- ✓ Стоматологія
- ✓ Медицина катастроф
- ✓ Краса та здоров'я
- ✓ Медичний Туризм
- ✓ Інновації в медицині

ITE HEALTHCARE EXHIBITIONS



Організатори:



Прем'єр Експо (Україна)  
Тел.: +380 44 496-86-45  
e-mail: PH@pe.com.ua

[WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA](http://WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA)