

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 100 Актуальні аспекти інсулінотерапії у пацієнтів з сахарним діабетом
Тронько Н.Д., Караченцев Ю.И., Соколова Л.К., Кравчун Н.А.
- 107 Динаміка ехокардіографічних показників на тлі застосування альфа-ліпоєвої кислоти та цинку сульфату у постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2-го типу
Алтуніна Н.В., Лизогуб В.Г.
- 114 Вплив цукрового діабету 2-го типу, віку та тривалості постменопаузи на стан кісткового ремоделювання
Атанова Я.О.
- 119 Оцінка доступності препаратів метформіна і гліклазиду на фармацевтичному ринку України
Яковлева Л.В., Кириченко О.Н., Лукашевич П.Ю.
- 125 Рівні гонадотропних і статевих гормонів у чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози, в динаміці лікування
Лучицький Є.В., Лучицький В.Є., Зубкова Г.А., Рыбальченко В.М., Складанна І.І., Гулеватий С.В., Волинець І.П.
- 131 Ремодювання серця та судин у хворих на гіпотиреоз, асоційований з артеріальною гіпертензією
Зубкова С.Т., Михайленко О.Ю.
- 137 Порівняльна характеристика ефективності мерказолілу й тирозолу у лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб
Раков О.В.
- 144 Вплив іонів літію на стероїдогенез і рівень експресії протеїнкінази ERK у тканині кори надниркових залоз
Левчук Н.І., Лукашеня О.С., Ковзун О.І., Микоша О.С.

ORIGINAL PAPERS

- 100 Actual aspects of insulin therapy in patients with diabetes mellitus
Tronko M.D., Karachenzev Yu.I., Sokolova L.K., Kravchun N.O.
- 107 The dynamics of echocardiographic parameters against a background of alpha-lipoic acid and zinc sulfate usages in postinfarction patients with type 2 diabetes mellitus
Altunina N.V., Lyzogub V.G.
- 114 Influence of type 2 diabetes mellitus, age and duration of postmenopause on bone remodelling state
Atanova Ya.O.
- 119 Evaluation of metformin and gliclazide availability in the pharmaceutical market of Ukraine
Iakovlieva L.V., Kyrychenko O.N., Lukashevych P.Yu.
- 125 Levels of gonadotropic and sexual hormones in men with thyroid cancer in the dynamics of treatment
Luchytsky V.Ye., Luchytsky Ye.V., Zubkova G.A., Rybalchenko V.M., Skladanna I.I., Gulevatyi S.V., Volynets I.P.
- 131 Cardiac and vascular remodeling in patients with hypothyroidism, associated with hypertension
Zubkova S.T., Mikhaylenko O.Yu.
- 137 Comparison characteristics of mercazolilum and thyrozol in treatment of patients with diffuse toxic goiter
Rakov O.V.
- 144 Effect of lithium ions on steroidogenesis and ERK protein kinase expression level in tissue of the adrenal cortex
Levchuk N.I., Lukashenia O.S., Kovzun O.I., Mikosha O.S.

Зміст/ Table of contents

148 Сцинтиграфія з ^{99m}Tc -MIBI в діагностиці аденом прищитоподібних залоз

Кундін В.Ю., Новерко І.В., Сатир М.В.

154 Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку

Яроцький М.Є., Гичка С.Г., Дорога О.П., Яроцька І.В., Дем'яненко Л.В.

161 Стрес і фітоестрогенізація у неонатальний період як чинники гіпофертильності самців щурів

Чистякова Е.Є., Величко Н.Ф., Смоленко Н.П., Карпенко Н.О.

ОГЛЯДИ

166 30 років після аварії на Чорнобильській АЕС: огляд публікацій у журналі «Ендокринологія»

Тронько М.Д., Пастер І.П., Стаценко О.А., Гирявенко О.Я.

КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

177 Ivar Viktor Sandström – великое открытие и трагическая судьба

Рыбаков С.И.

ЮВІЛЕЇ

183 Ювілей Лучицького Є.В.

ПОСТ-РЕЛІЗ

184 VII Международный медицинский форум вновь подтвердил статус главного события отрасли здравоохранения Украины!

187 **Анонси**

148 Scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in diagnosis of the parathyroid glands adenomas

Kundin V.Yu., Noverko I.V., Satyr M.V.

154 Clinical morphological peculiarities of uterine leiomyoma in women of reproductive age

Yarotskyi M.E., Gichka S.G., Doroga O.P., Yaroska I.V., Demyanenko L.V.

161 Stress and fitoestrogenization in the neonatal period as factors of hypofertility in male rats

Chistyakova E.Ye., Velichko N.F., Smolenko N.P., Karpenko N.O.

REVIEWS

166 30 years after the accident at the Chornobyl NPP: review of publication in the journal «Endocrinologia»

Tronko M.D., Pasteur I.P., Stazenko O.A., Giryavenko O.Ya.

CLINICAL LECTURE

177 Ivar Viktor Sandström – the great discovery and the tragic fate

Rybakov S.I.

ANNIVERSARIES

183 Luchizky E.V. – the 70th anniversary

POST-RELEASE

184 VII International Medical Forum reaffirmed the status of the main Ukraine's healthcare event!

187 **Announcement**



**Асоціація
Ендокринологів
України**

www.iem.net.ua/association
www.medkniga.kiev.ua
www.fb.com/EndoSchool

Освітній Проект Школа ендокринолога 2016

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України

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

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМНУ»,

Президент Асоціації ендокринологів України,

д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ОСНОВНІ СПІКЕРИ:

д.мед.н.	Соколова Л.К.
к.мед.н.	Болгарська С.В.
д.мед.н.	Кваченюк А.М.
к.мед.н.	Науменко В.Г.
д.мед.н.	Корпачова-Зінич О.В.
к.мед.н.	Тронько К.М.
д.мед.н.	Власенко М.В.
к.мед.н.	Бельчина Ю.Б.
к.мед.н.	Орленко В.Л.

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, неврологи та
лікарі загальної практики

КАЛЕНДАР

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА–2016:

14-16 квітня —	м. Ужгород
19-21 травня —	м. Почаїв
23-25 червня —	м. Львів
8-10 вересня —	м. Вінниця
6-8 жовтня —	м. Кам'янець-Подільський

УМОВИ УЧАСТІ — РЕЄСТРАЦІЙНИЙ ВНЕСОК, ЩО ВКЛЮЧАЄ:

- реєстрацію
- участь у всіх інтерактивних лекціях
- участь у всіх майстер-класах
- розбір клінічних випадків
- Сертифікат учасника
- навчальний сілабус
- проживання та харчування
- дружню вечерю
- екскурсійну програму

Деталі щодо реєстрації:

044-33-77-951, 067-773-25-42, 050-515-19-10, e-mail: endoschool@ukr.net

EndoSchool

Вперше

Актуальные аспекты инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом

Н.Д. Тронько¹,
Ю.И. Караченцев²,
Л.К. Соколова¹,
Н.А. Кравчун²

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

² ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

Резюме. В статье рассмотрены результаты открытых рандомизированных клинических исследований по оценке терапевтической эквивалентности заместительной терапии сахарного диабета препаратами инсулина Инсулар Актив и Инсулар Стабил в сравнении с референтными препаратами — Хумулин® Регуляр и Хумулин® НПХ. Оценивались следующие параметры: изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 90-й день по сравнению с исходным, динамика среднесуточной дозы инсулинов за 3 дня и количество антител к инсулину на 90-й день исследования по сравнению с исходным. Установлено, что по исследуемым показателям препараты Инсулар Актив и Инсулар Стабил терапевтически эквивалентны референтным препаратам.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия.

Введение

Несмотря на значительные успехи, которых достигла медицина к настоящему времени, сахарный диабет (СД) не перестает быть одной из самых актуальных медико-социальных проблем современного общества. Количество больных прогрессивно увеличивается во всем мире, и Украина не является исключением, демонстрируя неуклонную тенденцию к росту заболеваемости и распространенности диабета. Несмотря на то, что абсолютное число больных СД в Украине снизилось в связи с геополитической ситуацией, в которой с 2014 года живет наша страна, диабет был, есть и будет заболеванием, требующим активного медицинского и общегосударственного внимания.

Одним из основных критериев компенсации СД, адекватности выбранной сахароснижающей терапии, эффективности проводимого лечения, а также прогноза заболевания является уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). В результате проведенного анализа компенсации СД в разных регионах Украины можно констатировать, что 75% взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа не достигают целевого уровня HbA1c. Более того, из этого числа в 43,3% случаев уровень HbA1c находится в пределах 9-14%, что свидетельствует о выраженной декомпенсации заболевания. Данные результаты в который раз подчеркивают глубину проблемы СД и диктуют необходимость тщательного анализа причин создавшейся ситуации [1].

Одним из путей улучшения гликемического контроля является своевременное назначение инсулинотерапии. Если при СД 1-го типа инсулин является жизненно важным препаратом для

* 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

© Н.Д. Тронько, Ю.И. Караченцев, Л.К. Соколова, Н.А. Кравчун

пациентов, то при СД 2-го типа он необходим преимущественно для контроля заболевания. Раннее и обоснованное назначение инсулинотерапии является основным фактором, способствующим длительному поддержанию целевых показателей гликемии [2].

Исследования последних десятилетий продемонстрировали четкую связь качества метаболического контроля СД, т.е. состояния компенсации, с развитием, выраженностью и скоростью прогрессирования диабетических ангио-, нейропатий, определяющих сегодня как качество жизни, так и ее продолжительность [3].

Таким образом, цель инсулинотерапии — обеспечить стабильную компенсацию СД.

Инсулинотерапия больных СД 2-го типа — один из сложных вопросов клинической диабетологии. Число таких пациентов, нуждающихся в лечении инсулином, постоянно растет; согласно современным взглядам, в инсулинотерапии нуждаются более 30% всех больных СД 2-го типа. Представления о том, что СД 2-го типа — более легкое по сравнению с СД 1-го типа заболевание, пересмотрены. Среди таких больных в 2-4 раза чаще диагностируются различные проявления макроангиопатии (сердечно-сосудистая патология, нарушение церебрального кровообращения) по сравнению с лицами того же возраста, не болеющими СД. У значительной части пациентов развиваются нефропатия и ретинопатия. Несмотря на то, что метаболические нарушения могут быть умеренными, вероятность развития поздних осложнений не отличается от таковой при СД 1-го типа [3].

Прогрессирующее ухудшение метаболического статуса и функции β -клеток обосновывают более агрессивную тактику лечения пациентов с СД 2-го типа, оправданную уже на ранних стадиях заболевания. Своевременная и адекватная инсулинотерапия в виде монотерапии или в комбинации с таблетированными сахароснижающими препаратами у больных СД 2-го типа открывают широкие перспективы достижения основных целей лечения СД — поддержания долгосрочного метаболического контроля и предотвращения или отсрочки развития сосудистых осложнений [4].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что инсулин оказывает кардиопротекторный, нейропротекторный и антиапоптотический эффекты. Потенциальные благоприятные эффекты инсулина можно объяснить несколькими механизмами действия, включая усиление вазодилатации, уменьшение

воспалительного процесса, угнетение агрегации тромбоцитов и стимуляцию фибринолиза [5-7].

Метаболические расстройства, связанные с гипергликемией, способствуют избыточному образованию свободных жирных кислот (СЖК), их повышенное использование вместо глюкозы в качестве источника энергии при ишемии снижает показатели функции миокарда [8].

Гипергликемия способствует развитию различных воспалительных процессов, в том числе эндотелиальной дисфункции, которая, по современным представлениям, является начальным этапом атерогенеза [9].

Пациенты, страдающие СД 2-го типа, требуют особого внимания при назначении инсулинотерапии, что объясняется патогенетическими особенностями заболевания. В настоящее время выделяют два основных процесса, участвующих в патогенезе СД 2-го типа. Специфические биохимические изменения всех видов обмена, в первую очередь углеводного, развиваются в связи с нарушением чувствительности к действию инсулина, с одной стороны, и нарушением секреции инсулина — с другой. Причиной развития гипергликемии, особенно натощак, является также гиперпродукция глюкозы печенью. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину само по себе не может вызвать развитие СД, если продукция инсулина не нарушена и в состоянии компенсировать эту резистентность, но длительное увеличение продукции инсулина по компенсаторному механизму β -клетками поджелудочной железы приводит к истощению синтетической функции этих клеток, что служит причиной возникновения патологических изменений в активации первой фазы секреции инсулина, нарушения преобразования проинсулина в инсулин и развития инсулинопатии [10]. Резистентность к инсулину наблюдается при ожирении, беременности, инфекционных заболеваниях, других состояниях, развивается с возрастом и отмечается задолго до первых клинических проявлений СД 2-го типа. Нарушение же секреции инсулина характерно только для СД, является причиной клинической манифестации заболевания и ухудшения состояния.

Таким образом, при лечении больных СД 2-го типа необходимо влиять на три главных патофизиологических аспекта: 1) недостаточность секреции инсулина; 2) избыточную продукцию глюкозы печенью и 3) снижение чувствительности к инсулину периферических тканей [11].

В последнее время врачи осознали необходимость проведения инсулинотерапии для лик-

Оригінальні дослідження

видации глюкозотоксичности и восстановления секреторной функции β -клеток при умеренной гипергликемии и развитии СД 2-го типа. На первых этапах заболевания дисфункция β -клеток имеет обратимый характер, и эндогенная секреция инсулина восстанавливается при снижении гликемии. Ранняя инсулинотерапия у больных СД 2-го типа, хотя и не является традиционной, но представляется одним из возможных вариантов медикаментозного лечения при неудовлетворительном метаболическом контроле на этапе диетотерапии и физических нагрузок. Данный вариант наиболее оправдан у пациентов, которые предпочитают терапию инсулином использованию других сахароснижающих препаратов, пациентам с дефицитом массы тела, а также при вероятности латентного аутоиммунного диабета взрослых.

Наиболее важная составляющая инсулинотерапии — применение адекватных доз инсулина, обеспечивающих достижение и длительное поддержание целевых показателей гликемии, а не выбор того или иного варианта режима терапии или конкретного «особого» препарата инсулина.

Согласно современным отечественным рекомендациям препаратом выбора для лечения пациентов с СД является генноинженерный человеческий инсулин. В последние годы в Украине активно расширяется перечень препаратов инсулина для лечения пациентов с СД 1-го и 2-го типов. Поэтому в 2012-2014 гг. были проведены предрегистрационные клинические исследования для оценки терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности препаратов инсулина:

— Инсулар Актив (на момент проведения клинического исследования производства ООО «Завод Медсинтез») и Хумулин® Регуляр (производства Lilly) у больных СД 1-го и 2-го типов;

— Инсулар Стабил (на момент проведения клинического исследования производства ООО «Завод Медсинтез») и Хумулин® НПХ (производства Lilly) у больных СД 2-го типа.

Препараты инсулина в дальнейшем зарегистрированы на территории Украины как Инсулар Актив и Инсулар Стабил производства ПАО «Киевмедпрепарат» (флаконы) и ПАО «Галичфарм» (картриджи) — из субстанции, производимой компанией Diosynth France S. (Франция) и in bulk (ООО «Завод Медсинтез»).

Материалы и методы

Исследования проводились на базе ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» и ГУ

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

В анализе терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности препаратов Инсулар Актив и Хумулин® Регуляр¹ приняли участие 86 пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- мужчины и женщины в возрасте 18-65 лет;
- клинический диагноз — сахарный диабет 1-го или 2-го типов по классификации ВОЗ, установленный не ранее чем за 1 год до включения в исследование;
- терапия препаратами инсулина человека по базисно-болюсной схеме в течение последних 3 месяцев с изменением суточной дозы за этот период не более чем на 15%;
- индекс массы тела — 20-35 кг/м²;
- уровень гликированного гемоглобина в крови при скрининге — от 7,0% до 11%;
- подписание больным формы информированного согласия на участие в исследовании.

Запланированное количество пациентов — 88 человек. Количество пациентов, включенных в исследование, — 88 человек. Закончили исследование — 86 человек (основная группа — 42 человека; контрольная группа — 44 человека).

Пациенты, включенные в клиническое исследование, были разделены на 2 группы (распределение пациентов по группам осуществлялось методом простой рандомизации в соотношении 1:1). Пациенты первой группы (основная, n=42) получали на протяжении 90 дней инъекции исследуемого препарата Инсулар Актив, раствор для инъекций 100 МЕ/мл в картриджах по 3 мл, в комбинации с рекомбинантным человеческим инсулином средней продолжительности действия (НПХ), использовавшимся до включения в исследование. Пациенты второй группы (контрольная, n=44) на протяжении 90 дней получали инъекции препарата сравнения Хумулин® Регуляр, раствор для инъекций 100 МЕ/мл в картридж-

¹ Отчет по результатам клинического исследования «Открытое сравнительное исследование терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности препаратов инсулина РОСИНСУЛИН Р производства ООО «Завод Медсинтез» и ХУМУЛИН® РЕГУЛЯР производства Lilly у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа». Код исследования — INSULAR-01. Дата отчета: 08.07.2013 г.

Препарат зарегистрирован в Украине под торговой маркой ИНСУЛАР АКТИВ. Состав готового лекарственного средства Инсулар Актив, раствор для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах № 5, по 5 мл во флаконах № 5, является полностью аналогичным составу лекарственного препарата РОСИНСУЛИН Р, раствор для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах № 5, по 5 мл во флаконах, производства ООО «Завод Медсинтез».

Регистрационное досье по препарату ИНСУЛАР АКТИВ, раствор для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах № 5, по 5 мл во флаконах № 5. Модуль 3. Качество.

жах по 3 мл, в комбинации с инсулином средней продолжительности действия (НПХ), использовавшимся до включения в исследование.

Анализ терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности лекарственных средств Инсулар Стабил и Хумулин® НПХ² был проведен у 77 пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- мужчины и женщины в возрасте 18-70 лет;
- клинический диагноз — сахарный диабет 2-го типа по классификации ВОЗ, установленный не менее чем за 1 год до включения в исследование;
- терапия препаратами инсулина человека по базисно-болюсной схеме в течение последних 3 месяцев с изменением суточной дозы за этот период не более чем на 15%;
- индекс массы тела — 20-35 кг/м²;
- уровень гликированного гемоглобина в крови при скрининге — от 7,0% до 11%;
- подписание больным формы информированного согласия на участие в исследовании.

Запланированное количество пациентов — 80 человек. Количество пациентов, включенных в исследование, — 80 человек. Закончили исследование — 77 человек (основная группа — 39 человек; контрольная группа — 38 человек). Больные, которые были включены в исследование методом простой рандомизации, были разделены на 2 группы (в соотношении 1:1). Пациенты первой группы (основная, n=39) получали на протяжении 90 дней инъекции исследуемого препарата Инсулар Стабил, суспензия для инъекций 100 МЕ/мл в картриджах по 3 мл. Пациенты второй группы (контрольная, n=38) на протяжении 90 дней получали инъекции препарата сравнения Хумулин® НПХ, суспензия для инъекций 100 МЕ/мл в картриджах по 3 мл.

Препараты вводились в подкожную клетчатку бедра или ягодицы по схеме, выбранной лечащим врачом. В ходе исследования доза инсулина корректировалась врачом.

Основным критерием эффективности лекарственных средств Инсулар Стабил и Инсулар

Стабил в обоих исследованиях было изменение уровня HbA1c на 90-й день по сравнению с исходным. Также одним из оцениваемых параметров в исследованиях являлась динамика среднесуточной дозы инсулинов за 3 дня.

Основным критерием безопасности лекарственных средств в обоих исследованиях было количество антител к инсулину на 90-й день исследования по сравнению с исходным.

Для оценки статистических отличий при изучении показателей эффективности и переносимости в сравниваемых группах использовали показатели описательной статистики (среднее значение, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения). Проверку нормальности распределения показателей в группах проводили при помощи критерия Шапиро-Уилка. При соответствии выборки критериям нормального распределения достоверность различий между выборками определяли с помощью критерия Стьюдента (t). При несоответствии выборки критериям нормального распределения достоверность различий между выборками определяли с помощью критерия Манна-Уитни (U). Для оценки динамики показателей эффективности применяли двухфакторный дисперсионный анализ, критерии Фишера или χ^2 Пирсона с поправкой Йетса [12, 13].

Результаты и их обсуждение

Основными критериями, по которым судили о терапевтической эффективности препаратов инсулина, в обоих исследованиях был уровень HbA1c и динамика его изменения по сравнению с началом терапии. Уровень HbA1c является интегральным показателем компенсации углеводного обмена и используется в клинике как маркер среднего уровня глюкозы в крови за длительный период, а также как параметр контроля гликемии при лечении сахароснижающими препаратами. Известно, что уровень HbA1c имеет прямую зависимость от развития инсулинорезистентности — чем больше развивается нечувствительность периферических тканей к действию инсулина, тем больше накапливается необратимо связанного с глюкозой гемоглобина в эритроцитах [14]; также уровень HbA1c является важным маркером прогрессирования диабетической дислипидемии и развития сопутствующих осложнений сердечно-сосудистой системы [15]. Анализ данных исследования UKPDS продемонстрировал прямую зависимость между уровнем HbA1c и риском развития осложнений. Снижение уровня HbA1c

² Отчет по результатам клинического исследования «Открытое сравнительное исследование терапевтической эквивалентности по показателям эффективности и безопасности препаратов инсулина РОСИНСУЛИН С производства ООО «Завод Медсинтез» и ХУМУЛИН® НПХ производства Lilly у больных сахарным диабетом 2-го типа». Код исследования — INSULAR-02. Дата отчета — 11.08.2014 г.

Препарат зарегистрирован в Украине под торговой маркой ИНСУЛАР СТАБИЛ. Инсулар Стабил, суспензия для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах № 5 и по 5 мл во флаконах № 5, является полностью аналогичным составу лекарственного препарата РОСИНСУЛИН С, суспензия для инъекций 100 МЕ/мл по 3 мл в картриджах и по 5 мл во флаконах, производства ООО «Завод Медсинтез» (регистрационное досье по препарату ИНСУЛАР СТАБИЛ). Модуль 3. Качество.

Оригінальні дослідження

на фоне інтенсивної терапії по порівнянню з таким для традиційної всього лише на 1% дозволило значительно уменьшить частоту розвитку ускладнень и улучшить прогноз захворювання [16].

Динамика середніх значень HbA1c в групах пацієнтів, отримавших ін'єкції препаратів Інсулар Актив и Хумулін® Регуляр, представлена на **рисунку 1**.

Результати дослідження показали, що зниження рівня HbA1c за 90 днів терапії в основній групі було статистично значимим ($p=0,001$). Так, якщо до включення в дослідження рівень HbA1c в основній групі становив в середньому 8,63% (CO=1,0%), то через 90 днів терапії – 8,13% (CO=1,06%). Результати ефективності в основній групі були ідентичні даним контрольної групи – зниження рівня HbA1c за 90 днів терапії в контрольній групі також було статистично значимим ($p<0,001$). До включення в дослідження рівень HbA1c в контрольній групі становив в середньому 8,70% (CO=1,26%), через 90 днів терапії – 7,95% (CO=1,42%). Похожі результати отримані и в порівняльному дослідженні препаратів Інсулар Стабил и Хумулін® НПХ у хворих сахарним діабетом 2-го типу.

Динамика середніх значень рівня HbA1c в групах пацієнтів, отримавших ін'єкції препаратів Інсулар Стабил и Хумулін® НПХ, представлена на **рисунку 2**.

Дослідження показали, що зниження рівня HbA1c за 90 днів терапії в групі, отримавшій Хумулін® НПХ, було статистично значимим ($p=0,043$). Так, якщо до включення в дослідження рівень HbA1c в контрольній групі становив в середньому 8,89% (CO=1,11%), то через 90 днів терапії – 8,46% (CO=1,31%). Зниження рівня HbA1c за 90 днів терапії в основній групі (отримавшій Інсулар Стабил) також було статистично значимим ($p=0,001$), до включення

в дослідження рівень HbA1c в основній групі становив в середньому 9,35% (CO=1,15%), через 90 днів терапії – 8,55% (CO=1,40%). Отримані результати свідчать про позитивний вплив ін'єкцій препаратів Інсулар Актив и Інсулар Стабил на глікемічний профіль хворих СД 1-го и 2-го типів, а також про терапевтичну еквівалентність інсулінів виробництва ПАО «Київмедпрепарат» и ПАО «Галичфарм» референтним препаратам.

При проведенні замість терапії інсуліном схеми його введення повинні бути максимально приближенными до режиму фізіологічної секреції інсуліну β -клітками підшлункової залози. Це викликає необхідність строгого контролю середніх доз інсуліну у пацієнтів, які проходять лікування інсуліном. Довге лікування неадекватними дозами інсулінів, а також невідповідне підвищення доз вводимих препаратів може привести до розвитку ряду супутуючих ускладнень и захворювань, в частині до важкої гіпоглікемії и інсулінорезистентності [17]. Тому в дослідженнях ефективності препаратів Інсулар Актив и Інсулар Стабил проводився контроль динаміки середніх значень сумарних доз інсулінів (**рис. 3, 4**).

В основній и контрольній групах не виявлено значимих змін сумарних доз як інсуліну короткого дії, так и інсуліну середнього или аналогів інсуліну довгого дії на всіх візитах по порівнянню з початковим станом, що свідчить на користь ефективності підтримуючої терапії в кожній групі и еквівалентності терапії в основній групі по порівнянню з терапією в контрольній групі.

Отримані результати динаміки сумарних доз інсулінів в основній (Інсулар Стабил) и контрольній (Хумулін® НПХ) групах показують відсутність статистично значимих відмінностей між групами на всіх візитах.

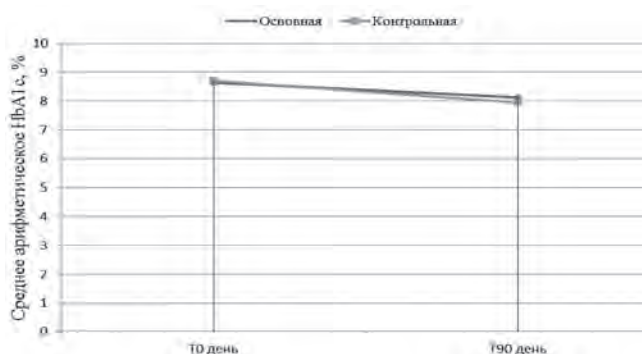


Рис. 1. Динамика середніх значень HbA1c в основній (Інсулар Актив) и контрольній (Хумулін® Регуляр) групах.

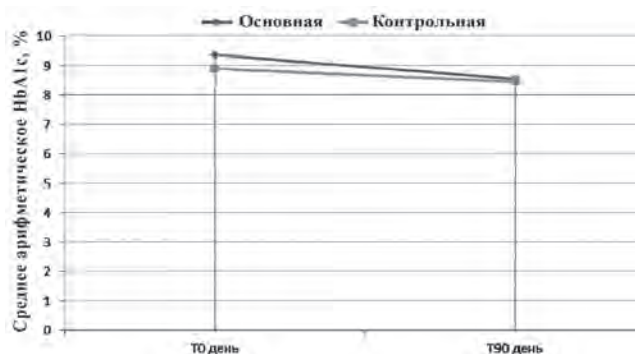


Рис. 2. Динамика середніх значень HbA1c в основній (Інсулар Стабил) и контрольній (Хумулін® НПХ) групах.

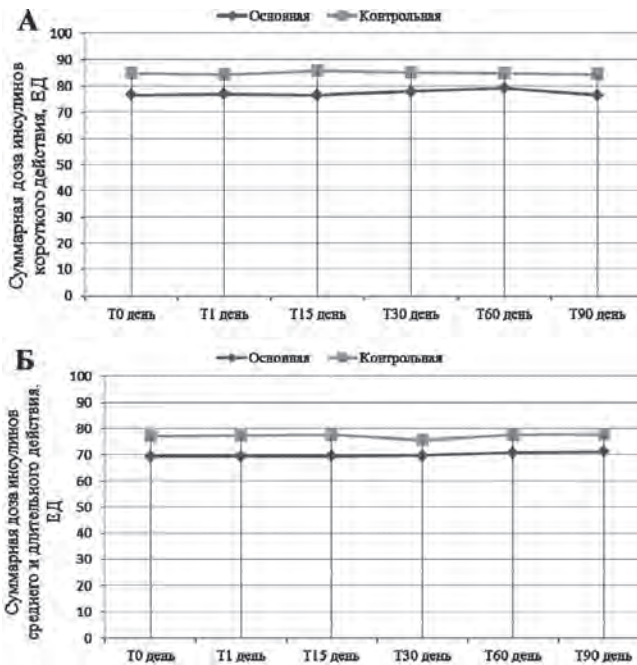


Рис. 3. Динамика средних значений суммарных доз инсулинов короткого действия (А) и среднего и длительного действия (Б) в основной (Инсулар Актив) и контрольной (Хумулин® Регуляр) группах.

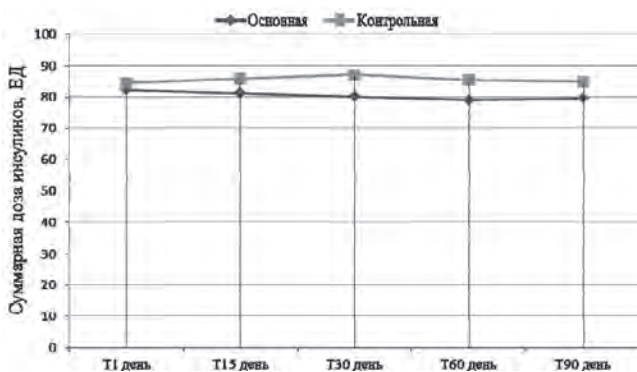


Рис. 4. Динамика средних значений суммарных доз инсулинов в основной (Инсулар Стабил) и контрольной (Хумулин® НПХ) группах.

Важным критерием переносимости инсулинотерапии является генерация антител к инсулину. В результате длительной инсулинотерапии у больных СД в крови может увеличиваться количество антител к вводимому инсулину, что может стать причиной аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, а также развития инсулинорезистентности, и оказывать влияние на проводимую терапию [18, 19]. Поэтому в качестве основного критерия безопасности препаратов Инсулар Актив и Инсулар Стабил была изучена динамика количества антител к инсулину на 90-й день терапии по сравнению с исходным.

В результате исследования показано, что 90-дневные инъекции препаратов Инсулар Актив и Инсулар Стабил не приводили к увеличению количества антител к инсулину (рис. 5, 6).

Наоборот, наблюдалось значительное снижение количества антител к инсулину в группе пациентов, получавших инъекции препарата Инсулар Актив, что свидетельствует о хорошей переносимости и низкой иммуногенности испытуемых препаратов.

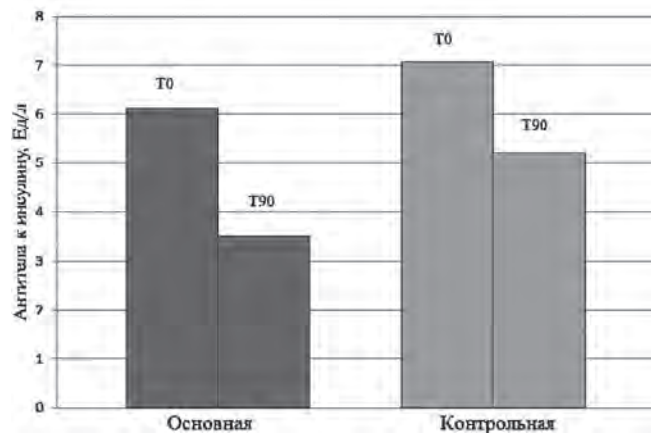


Рис. 5. Динамика количества антител к инсулину в основной (Инсулар Актив) и контрольной (Хумулин® Регуляр) группах.

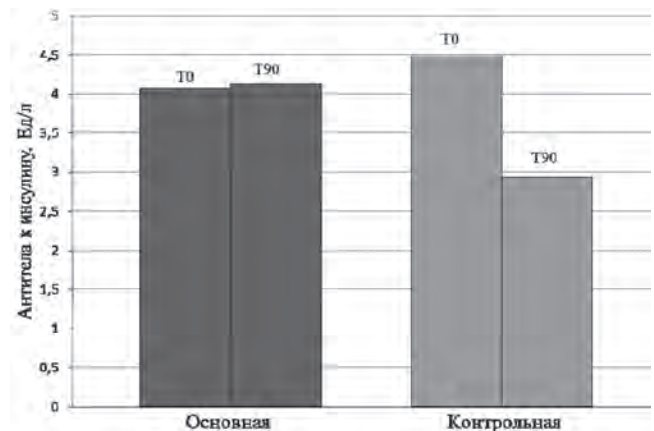


Рис. 6. Динамика количества антител к инсулину в основной (Инсулар Стабил) и контрольной (Хумулин® НПХ) группах.

Выводы

Таким образом, можно сделать выводы, что препараты отечественного производства Инсулар Актив и Инсулар Стабил по параметрам эффективности и безопасности не уступают референтным препаратам. Использование данных препаратов может быть рекомендовано больным, страдающим сахарным диабетом.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что появление в практике эндокринологов новых препаратов инсулина, доказавших свою эффективность

Оригінальні дослідження

и безопасность в клинических исследованиях, расширит возможности выбора адекватной инсулинотерапии, что будет способствовать улучшению качества жизни больных СД 1-го и 2-го типов.

Список использованной литературы

1. Гульчий М., Замолотова К., Соколова Л. Системний контроль глікозильованого гемоглобіну — шлях до покращення лікування і якості життя людей з цукровим діабетом // *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. — 2014. — № 4. — С. 91-98. (Gulchiy M., Zamolotova K., Sokolova L. System control of glycosylated hemoglobin — a way to improve the treatment and quality of life in people with diabetes mellitus // *Diabet. Ozhirennia. Metabolichnyi syndrom*. — 2014. — № 4. — P. 91-98).
2. Ефимов А.С., Маньковский Б.Н., Костюк Е.П. Актуальные вопросы лечения сахарного диабета и его осложнений // *Журн. АМН України*. — 2000. — № 3. — С. 471-484. (Yefimov A.S., Mankovsky B.N., Kostyuk E.P. Actual questions of diabetes treatment and its complications // *J. AMS Ukraini*. — 2000. — № 3. — P. 471-484).
3. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulin therapy: yesterday, today and tomorrow. — K.: Medknyha, 2014. — 192 p.).
4. Swinnen S., Hoekstra J., DeVries H. Insulin therapy for type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2009. — № 32. — S253-S259.
5. Subramaniam G., Achike F., Mustafa M. Characterizing the mechanisms of insulin vasodilatation of normal and streptozotocin-induced diabetic rat aorta // *J. Cardiovascular Pharmacology*. — 2009. — № 53. — P. 333-340.
6. Fendri S., Roussel B., Lormeau B. Insulin sensitivity, insulin action, and fibrinolysis activity in nondiabetic and diabetic obese subjects // *Metabolism*. — 1998. — № 11. — P. 1372-1375.
7. Trovati M., Anfossi G., Cavalot F. Insulin directly reduces platelet sensitivity to aggregating agents. Studies in vitro and in vivo // *Diabetes*. — 1988. — № 37. — P. 780-786.
8. Вельков В.В. Свободные жирные кислоты — фактор риска инсулинорезистентности и ишемии: перспективы для оценки рисков и диагностики // *Лабораторна діагностика*. — 2009. — № 3. — С. 55-70. (Vel'kov V.V. Free fatty acids — a risk factor of insulin resistance and ischemia: perspectives for assessment of risks and diagnosis // *Laborat. diahnostyka*. — 2009. — № 3. — С. 55-70).
9. Bornfeldt K., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis // *Cell Metabolism*. — 2011. — № 14. — P. 575-585.
10. Robertson R.P., Tanaka Y., Sacchi G. Glucose toxicity of the β -cell: cellular and molecular mechanisms // *Diabetes Mellitus*. — 2000. — P. 125-132.
11. Паньків В.І., Бігун Н.А. Нові можливості в лікуванні цукрового діабету 2 типу // *Здоров'я України XXI сторіччя*. — 2012. — № 9. — С. 20-21. (Pankiv V.I., Bigun N.A. New opportunities in the treatment of type 2 diabetes // *Zdorovia Ukrainy XXI storichchia*. — 2012. — № 9. — P. 20-21).
12. Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н., Ефимцева Т.К., Мальцев В.И. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Метод. рекоменд. — К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. — 60 с. (Chubenko A.V., Babich P.N., Lapach S.N., Yefimtseva T.K., Maltsev V.I. Principles of statistical methods for application when conducting the clinical trials of medicamentous agents: Metod. recommend. — K.: Izdatelsky dom «Avitsenna», 2003. — 60 p.).
13. Chow S.C., Shao J., Wang H. Sample size calculations in clinical research. — London: Taylor and Francis, 2003. — 358 p.
14. Onal Z., Atasayan V., Gürbüz T. Association of glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels with insulin resistance in obese children // *African Health Sciences*. — 2014. — № 14. — P. 533-538.
15. Скибчик В., Соломенчук Т. Глікозильований гемоглобін — маркер прогресування діабетичної дисліпідемії та ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2-го типу // *Український медичний часопис*. — 2005. — № 4. — С. 66-69. (Skybchik V., Solomenchuk T. Glycosylated hemoglobin — a marker of diabetic dyslipidemia progression dyclipidemia and complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes // *Ukrainskiy medychniy chasopys*. — 2005. — № 4. — С. 66-69).

16. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35) // *BMJ*. — 2000. — № 321. — P. 405-412.
17. Боднар П., Михальчишин Г. Инсулинотерапия сахарного диабета [Электронный ресурс] // *Мистецтво Лікування — Режим доступу до ресурсу: <http://m-l.com.ua/?aid=496>*. (Bodnar P., Myhalchyshyn G. Insulin therapy of diabetes mellitus [electronic resource] // *Mystetstvo Likuvannia*. — <http://m-l.com.ua/?aid=496>).
18. Greenfield J., Tuthill A., Soos M. Severe insulin resistance due to anti-insulin antibodies: response to plasma exchange and immunosuppressive therapy // *Diabetic Medicine*. — 2009. — № 26. — С. 79-82.
19. Hirano M., Arima H., Oiso Y. Immunological insulin resistance due to insulin antibodies developed after cessation of insulin therapy in a patient with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2008. — e84.

(Надійшла до редакції 14.04.2016 р.)

Актуальні аспекти інсулінотерапії у пацієнтів із цукровим діабетом

М.Д. Тронько, Ю.І. Караченцев, Л.К. Соколова, Н.О. Кравчун

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данілевського НАМН України»

Резюме. У статті розглядаються результати відкритих рандомізованих клінічних досліджень з оцінки терапевтичної еквівалентності замісної терапії цукрового діабету препаратами інсуліну Інсулар Актив та Інсулар Стабіль у порівнянні з референтними препаратами Хумулін® Регуляр і Хумулін® НПХ. Оцінювалися такі параметри: зміна рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) на 90-й день порівняно з вихідним, динаміка середньодобової дози інсулінів за 3 дні та кількість антитіл до інсуліну на 90-й день дослідження порівняно з вихідною. Встановлено, що за досліджуваними показниками препарати Інсулар Актив та Інсулар Стабіль є терапевтично еквівалентними референтним препаратам.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінотерапія.

Actual aspects of insulin therapy in patients with diabetes mellitus

M.D. Tronko, Yu.I. Karachenzev, L.K. Sokolova, N.O. Kravchun

State institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»
SI «V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The results of open randomized clinical trials evaluating the therapeutic equivalence of Insular Active and Insular Stabile insulin compared with the reference drugs Humulin® Regular and Humulin® NPH during the substitution treatment of diabetes are discussed in the article. The following parameters have been evaluated: the changes in the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) at day 90 compared to baseline, the dynamics of the average daily dose of insulin for 3 days and the number of antibodies to insulin in the 90th day of the study compared with baseline. It has been found that the Insular Active and Insular Stabile were therapeutically equivalent to the reference drugs in terms of studied parameters.

Keywords: diabetes mellitus, insulin therapy.

Динаміка ехокардіографічних показників на тлі застосування альфа-ліпоєвої кислоти та цинку сульфату у постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2-го типу

Н.В. Алтуніна,
В.Г. Лизогуб

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. У статті наведено дані ехокардіографічного обстеження 44 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда, та їх динаміка під впливом 4-місячного комбінованого лікування альфа-ліпоєвою кислотою з цинку сульфатом. **Результати.** Виявлено вірогідне зменшення порожнин ЛП ($p < 0,05$) і ПП ($p < 0,05$), зниження максимальної швидкості пізнього піку діастолічного наповнення — V_a на тристулково-му клапані ($p < 0,05$), часу сповільнення раннього діастолічного наповнення ПШ — DT ($p < 0,05$), вірогідно збільшилося співвідношення швидкостей раннього та пізнього піків діастолічного наповнення (V_e/V_a) ПШ ($p < 0,05$), також зафіксовано підвищення ФВ ЛШ ($p < 0,05$). Дослідження систолічного кровотоку з вихідного відділу ПШ показало вірогідне зниження R_{la} ($p < 0,05$). **Висновки.** Чотиримісячне застосування альфа-ліпоєвої кислоти та цинку сульфату в комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу, які перенесли не-Q-інфаркт міокарда, поліпшує релаксацію та скорочувальну функцію серця, зумовлює зменшення розмірів передсердь і знижує середній тиск в ЛА.

Ключові слова: ехокардіографія, цукровий діабет 2-го типу, не-Q-інфаркт міокарда, альфа-ліпоєва кислота, цинку сульфат.

Розвиток і прогресування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) супроводжується істотним збільшенням ризику фатальних кардіоваскулярних подій [1]. Так, смертність від серцево-судинних захворювань у хворих на

ЦД є вищою в 2-3 рази, а тривалість життя — меншою на 10-30% порівняно з показниками недіабетичної популяції [2, 3]. Однією з основних причин смерті хворих на ЦД є розвиток інфаркту міокарда (ІМ) [4]. За показниками REACH-реєстру (реєстр клінічних ознак атеросклерозу) встановлено, що летальність хворих на ІМ без ЦД2 складає лише 8,6% про-

* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

ти 16,1% серед хворих на ІМ із діабетом [5]. Смертність протягом першого року після перенесеного ІМ на тлі супутнього ЦД складає 15-34% і сягає 45% наступними 5 роками, що вдвічі більше, ніж у недіабетичній популяції [6].

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні ішемічної хвороби серця та її наслідків, хворі із ЦД2 залишаються найбільш вразливою групою, оскільки зменшення смертності серед них є незначним [7].

Сьогодні беззаперечним фактом є участь оксидативного стресу (ОС) у прогресуванні та розвитку ускладнень ЦД2, включаючи кардіоваскулярну патологію. ОС призводить до перекисного окислення ліпідів, блокує синтез білків і нуклеїнових кислот, пригнічує гліколіз і спричиняє порушення окислювального фосфорилування, інгібує активність ферментів, що призводить до порушення стану та фізіологічних властивостей біологічних тканин. ОС відводять ключову роль в індукції апоптозу гладеньком'язових клітин і ремоделюванні міокарда [8].

Отже, пріоритетним напрямком є пошук патогенетично обґрунтованого лікування кардіальної патології в пацієнтів із ЦД2, зокрема застосування медикаментозних засобів з антиоксидантною активністю.

Мета роботи — вивчити динаміку ехокардіографічних показників у хворих на ЦД2, які перенесли не-Q-ІМ, на тлі застосування альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) і цинку сульфату.

Матеріали та методи

Обстежено 44 хворих (29 чоловіків і 15 жінок, середній вік — $61,34 \pm 1,56$ року) із ЦД2, які перенесли не-Q-ІМ. Загальну клінічну характеристику обстежених наведено у **таблиці 1**.

Таблиця 1. Загальна клінічна характеристика обстежених ($M \pm m$)

Вік (роки)		$61,34 \pm 1,56$
Стать (n,%)	чоловіча	29 (65,9%)
	жіноча	15 (34,1%)
Давність ІМ (роки)		$4,76 \pm 0,41$
Тривалість ЦД (роки)		$8,36 \pm 0,52$
Супутня АГ 1-2-го ступеня (n,%)		33 (75%)
Офісний САТ (мм рт. ст.)		$142,16 \pm 2,31$
Офісний ДАТ (мм рт. ст.)		$87,91 \pm 2,05$

Примітка: САТ — систолічний артеріальний тиск, ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

Критеріями включення хворих у дослідження були: 1) ЦД2 у стадії компенсації/субкомпенсації на пероральній цукрознижувальній терапії; 2) не-Q-ІМ в анамнезі; 3) добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були: 1) наявність у хворого ЦД1; 2) декомпенсований ЦД2; 3) вроджені та набуті вади серця; 4) фібриляція/тріпотіння передсердь; 5) симптоматична АГ; 6) серцева недостатність III-IV ФК; 7) захворювання печінки та нирок.

На момент обстеження хворі отримували базисну терапію: інгібітор АПФ, β -адреноблокатор, статин, антиагрегант, пероральну гіпоглікемічну терапію. До базисної терапії додавали АЛК 300 мг по 2 капс. 1 р./день і цинку сульфат 124 мг по 1 таб. 2 р./день (відповідає 90 мг іонів Zn). Тривалість лікування та спостереження хворого складала 4 місяці.

Впродовж періоду спостереження було зафіксовано побічні ефекти у 4 пацієнтів: у 3 — у вигляді появи нудоти (6,3%), в 1 — болю в епігастральній ділянці (2,1%), що вимагало відміни досліджуваних препаратів. Вказаних пацієнтів виключили з дослідження, їх дані не аналізували.

Усім хворим, включеним у дослідження, перед початком лікування АЛК із цинку сульфатом і по його завершенні проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) з оцінкою показників структури серця та внутрішньосерцевої гемодинаміки на ультрасонографі Aloka 5000 SSD (Японія, 2003). Визначали такі параметри: кінцеводіастолічний (КДР_{лш}, см) і кінцево-систолічний (КСР_{лш}, см) розміри лівого шлуночка (ЛШ), лівого (ЛП, см) і правого передсердь (ПП, см), правого шлуночка (ПШ, см). Кінцеводіастолічний (КДО, мл), кінцево-систолічний об'єми (КСО, мл) і фракцію викиду (ФВ,%) ЛШ визначали за методикою Simpson. Оцінювали товщину міжшлуночкової перетинки (МШП, см), задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ, см) і передньої стінки ПШ (ПСПШ, см). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г) розраховували за формулою Devereux: $MMLSh = 1,04 \times [(MJP + KDP + ZSLJ)^3 - KDP^3] - 13,6$. Розрахунок відносної товщини стінки ЛШ (ВТС) проводили за формулою: $VTC = (MJP + ZSLSh) / KDR_{лш}$. Об'ємні параметри ЛШ, а також ММЛШ переведено на

одиницю площини поверхні тіла та наведено у вигляді індексів: кінцеводіастолічного (КДІ, мл/м²), кінцевосистолічного (КСІ, мл/м²) та індексу ММЛШ (ІММЛШ, г/м²). Показники діастолічної функції ЛШ і ПШ визначали на підставі аналізу трансмітрального та транстрикуспідального кровотоку. Оцінювали максимальну швидкість раннього (Ve, м/с) і пізнього (Va, м/с) піків діастолічного наповнення шлуночків та їх співвідношення (Ve/Va), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT, мс). Час ізволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT, мс) визначали в постійно-хвильовому режимі [9].

В імпульсно-хвильовому режимі оцінювали систолічний кровотік із вихідного відділу ПШ, визначали середній тиск у легеневій артерії — ЛА (Рла, мм рт. ст.) за формулою: $P_{ла} = -2,8 \times (A_cT / RVET) + 2,4$ (мм рт. ст.), де АсТ — час прискорення кровотоку від початку вигнання до його вершини (мс), RVET — тривалість вигнання з ПШ.

Нормативні величини показників ЕхоКГ отримано за результатами обстеження контрольної групи (КГ) 30 практично здорових осіб, порівнянної за віком та статтю з дослідною групою.

Статистичну обробку результатів проведено з використанням параметричних методів. Вірогідність відмінностей визначали за допомогою t-критерію Стьюдента (р). Значення досліджуваних показників наведено у вигляді $M \pm m$, де М — середнє арифметичне, m — стандартна помилка. Відсоткові показники розраховували за допомогою програми SPSS13.0 for Windows (SPSS Scientific Inc., США). Різницю вважали значущою за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Порівняння вихідних характеристик ЕхоКГ обстежених хворих та осіб КГ виявило у перших вірогідно більші показники об'єму ЛШ ($p < 0,001$), розмірів ЛП ($p < 0,001$), ПП ($p < 0,001$) і ПШ ($p < 0,001$), ІММЛШ ($p < 0,001$), товщини МШП ($p < 0,001$), ЗСЛШ ($p < 0,001$) і ПСПШ ($p < 0,001$). Також відзначено зниження ФВлш ($p < 0,001$), максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення — Ve на мітральному ($p < 0,05$) і тристулковому ($p < 0,01$) клапанах, співвідношення Ve/Va ($p < 0,001$),

Таблиця 2. Динаміка показників морфофункціонального стану міокарда та гемодинаміки у хворих на ЦД2, які перенесли не-QІМ, на тлі приймання комбінації АЛК і цинку сульфату ($M \pm m$)

Показник	Час визначення	Обстежені хворі (n=44)	Контрольна група (n=30)
ЛП (см)	1	4,44±0,06 ^{###}	3,68±0,07
	2	4,29±0,05*	
КДР (см)	1	5,34±0,10 ^{###}	4,54±0,08
	2	5,24±0,08	
КДІ (мл/м ²)	1	70,53±2,74 ^{###}	49,01±2,04
	2	67,41±2,27	
КСР (см)	1	3,97±0,09 ^{###}	2,93±0,07
	2	3,82±0,07	
КСІ (мл/м ²)	1	35,49±1,79 ^{###}	17,38±1,38
	2	31,75±1,40	
ФВ (%)	1	49,60±1,03 ^{###}	64,5±1,19
	2	52,67±1,13*	
ІММЛШ (г/м ²)	1	159,83±5,25 ^{###}	93,99±3,94
	2	148,81±4,62	
МШП (см)	1	1,22±0,02 ^{###}	1,01±0,02
	2	1,19±0,02	
ЗСЛШ (см)	1	1,20±0,02 ^{###}	0,99±0,02
	2	1,17±0,02	
Ve мк (м/с)	1	0,48±0,02 [#]	0,55±0,01
	2	0,48±0,01	
Va мк (м/с)	1	0,57±0,02 ^{##}	0,49±0,01
	2	0,54±0,02	
Ve/Va мк	1	0,87±0,05 ^{###}	1,10±0,02
	2	0,91±0,02	
DT лш (мс)	1	178,84±4,68 ^{##}	165,40±4,15
	2	169,12±4,17	
IVRT (мс)	1	96,80±4,34 ^{###}	80,27±2,16
	2	91,36±2,50	
ВТС, ум. од	1	0,45±0,01	0,44±0,01
	2	0,45±0,01	
ПП (см)	1	3,90±0,05 ^{###}	3,37±0,06
	2	3,75±0,05*	
ПШ (см)	1	3,66±0,05 ^{###}	3,29±0,07
	2	3,58±0,06	
ПСПШ (см)	1	0,56±0,01 ^{###}	0,41±0,02
	2	0,55±0,01	
Ve тк (м/с)	1	0,38±0,01 ^{##}	0,45±0,01
	2	0,39±0,01	
Va тк (м/с)	1	0,46±0,01 ^{##}	0,42±0,02
	2	0,43±0,01*	
Ve /Va тк	1	0,84±0,03 ^{###}	1,07±0,02
	2	0,94±0,04*	
DTпш (мс)	1	169,44±1,99 ^{###}	151,70±4,55
	2	162,36±2,41*	
Рла (мм рт. ст.)	1	23,02±1,53 ^{###}	13,83±0,87
	2	17,98±1,36*	

Примітки: 1 — перед початком лікування; 2 — через 4 місяці лікування; * — $p < 0,05$ порівняно з показником перед початком лікування; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ порівняно з показником контрольної групи.

Оригінальні дослідження

збільшення IVRT ($p < 0,001$), $DT_{\text{ЛШ}}$ ($p < 0,01$) і $DT_{\text{ПШ}}$ ($p < 0,001$), максимальної швидкості пізнього піку діастолічного наповнення — V_a на мітральному та тристулковому клапанах ($p < 0,01$) і вірогідне підвищення середнього тиску в ЛА ($p < 0,001$) у постінфарктних хворих із ЦД2 (табл. 2).

Ознаки діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ виявлено в усіх обстежених хворих. ДД представлено I типом у 29 (65,9%), II типом — у 13 (29,5%) і III — у 2 хворих (4,6%). Порушення діастоліки ПШ за I типом спостерігалось у 35 (79,5%) пацієнтів, за II типом — у 7 (15,9%). ДД ПШ за рестриктивним типом у хворих на ЦД2, які перенесли не-Q-ІМ, не було виявлено. Лише 2 (4,6%) з обстежених пацієнтів мали нормальну релаксацію ПШ.

За результатами аналізу ехокардіографічних параметрів у хворих на ЦД2 із перенесеним не-Q-ІМ на тлі застосування АЛК із цинку сульфатом виявлено вірогідне зменшення порожнин ЛП ($p < 0,05$) і ПП ($p < 0,05$), зниження максимальної швидкості пізнього піку діастолічного наповнення — V_a на тристулковому клапані ($p < 0,05$), часу сповільнення раннього діастолічного наповнення ПШ — DT ($p < 0,05$), вірогідне збільшення співвідношення швидкостей раннього та пізнього піків діастолічного наповнення (V_e/V_a) ПШ ($p < 0,05$). Також зафіксовано тенденцію до зниження максимальної швидкості пізнього піку діастолічного наповнення — V_a на мітральному клапані ($p < 0,2$), зменшення $DT_{\text{ЛШ}}$ ($p < 0,1$) і часу ізovolюмічного розслаблення ЛШ — $IVRT$ ($p < 0,2$).

Після лікування також виявлено тенденцію до зменшення КСІ ЛШ ($p < 0,1$), що позитивно вплинуло на насосну функцію серця у вигляді підвищення ФВ ЛШ ($p < 0,05$).

Дослідження систолічного кровотоку з вихідного відділу ПШ показало вірогідне зниження $R_{\text{ла}}$ ($p < 0,05$) на тлі застосування АЛК із цинку сульфатом. Крім цього, відзначено тенденцію до зменшення розмірів ПШ ($p < 0,2$), товщини МШП ($p < 0,1$), ЗСЛШ ($p < 0,2$) і ПСПШ ($p < 0,1$).

Для більш детальної оцінки динаміки показників релаксації серця проведено аналіз за типами ДД. Застосування комплексу АЛК із цинку сульфатом сприяло зменшенню частки хворих із II типом ДД ЛШ на 18,2% ($p < 0,05$) і появі хворих 9,1% ($p < 0,05$) із нормальною

діастолічною функцією ЛШ. Також відбулося збільшення частки хворих із нормальною релаксацією ПШ на 20,4% ($p < 0,01$) за рахунок зменшення відповідного відсотка в групі хворих із I і II ($p < 0,05$) типами ДД ПШ.

Отже, в даному дослідженні комбіноване застосування АЛК із цинку сульфатом у хворих на ЦД2 із перенесеним не-Q-ІМ справило позитивний вплив на показники діастолічної функції ЛШ і ПШ, поліпшило систолу ЛШ і зумовило зниження середнього тиску в ЛА.

З огляду на наявність тенденцій до зменшення товщини стінок ЛШ вивчено динаміку за типами ремоделювання ЛШ на тлі проведеного лікування (рис.).

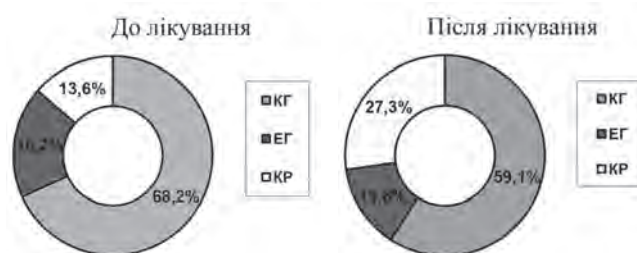


Рис. Розподіл хворих на ЦД2 із перенесеним не-Q-ІМ за типами ремоделювання ЛШ: КГ — концентрична гіпертрофія ЛШ; ЕГ — ексцентрична гіпертрофія ЛШ; КР — концентричне ремоделювання ЛШ.

Комплексне приймання АЛК і цинку сульфату зумовило зменшення відсотка хворих із концентричною гіпертрофією на 9,1%, з ексцентричною гіпертрофією — на 4,6%, що привело до зростання моделі концентричного ремоделювання ЛШ на 13,7% ($p < 0,1$), хоча зазначені зміни не досягли рівня вірогідності.

Значимо, що нормальну модель ЛШ не було зафіксовано в жодного хворого перед початком лікування, і вона не з'явилася після проведеного циклу метаболічної терапії.

Аналіз літературних даних показав відсутність подібних клінічних досліджень, тому ми проаналізували існуючу інформацію щодо кардіальної патології у хворих на ЦД і результати експериментального застосування АЛК і препаратів Zn.

Згідно із сучасними уявленнями, в патогенезі ураження серцевого м'яза за ЦД задіяно чотири основні механізми: атеросклероз коронарних артерій, що має більш ранній і прискорений розвиток; діабетична мікроангіопатія; автономна кардіальна нейропатія; первинне

порушення метаболізму кардіоміоцитів. Однією з потужних патофізіологічних основ ушкоджуючого впливу ЦД є розвиток ОС, провідним механізмом формування якого є мітохондріальна дисфункція — гіперпродукція мітохондріями активних форм кисню (АФК), що поруч зі зменшенням загальної мітохондріальної маси та зростанням числа дисфункціональних мітохондрій призводить до порушення утворення АТФ [10]. Активація процесів окислення є причиною експресії трансформуючого ростового чинника β (TGF- β) у серцевих фібробластах. Останній бере участь у диференціації фібробластів у міофібробласти [11]. Результатом активності TGF- β є надмірне накопичення колагену, надто I та III типів, внаслідок чого відбувається ремоделювання серця у хворих на ЦД. Крім цього, наслідком ОС є зниження вмісту ендотеліальної NO-синтетази (eNOS) і зменшення продукції оксиду азоту (NO) в ендотелії. Основну захисну роль в інтактному ендотелії відведено саме NO, який не лише забезпечує вазодилатацію, але й гальмує експресію молекул адгезії та агрегації тромбоцитів і справляє антипроліферативну, антиапоптогенну та антитромботичну дію. Отже, вплив на процеси пероксидації є перспективним напрямком у попередженні серцевих ускладнень за ЦД.

Наш вибір у лікуванні хворих на ЦД2, які перенесли не-Q-ІМ, було зупинено на АЛК і цинку сульфаті як препаратах з антиоксидантним потенціалом. Із віком і на тлі низки патологій, зокрема за ЦД, біосинтез АЛК в організмі знижується, що є додатковим обґрунтуванням її екзогенного застосування у цих пацієнтів [12]. Також у популяційних дослідженнях встановлено зниження концентрації Zn в осіб похилого віку та хворих на ЦД2, що також визначає потребу пацієнтів із діабетом у даному мікроелементі [13].

В експериментальних дослідженнях показано, що АЛК поліпшує серцеву функцію, зменшуючи вміст колагену I та III типів у серці, а також активність інгібітору матриксної металапротеїнази-2 (MMP-2). Активність самої MMP-2, яка бере участь у процесах деградації колагену, під дією АЛК підвищується. Також АЛК зменшує активність й інших чинників фіброгенезу: JNK, p38 MARK, TGF- β [14]. Отже, АЛК пригнічує процеси кардіального фібро-

зу — основного чинника формування серцевої дисфункції у хворих на ЦД [15].

Антигіпертрофічний ефект АЛК описано в низці експериментальних праць, присвячених вивченню механізмів цієї дії на ізольованих кардіоміоцитах щурів. Так, Zou J. і співавт. [16] пояснюють дію АЛК пригніченням активності сімейства транскрипційних чинників C/EBP β , що асоціюються з гіпертрофією, а Zhang L. і співавт. [17] — інгібіцією ферменту PARP-2 із подальшою активацією білка сіртуїну 1 (SIRT1), пригніченого дією ангіотензину II, що і послаблює гіпертрофію серця. Серед найбільш вивчених ефектів SIRT1: пригнічення залежних від ядерного чинника каппа В (NF- κ B) запальних відповідей та оксидативного стресу зі зменшенням продукції мітохондріями АФК і посиленням експресії антиоксидантних ферментів, активація eNOS (зростання NO, вазодилатація) й АМФ-активованої протеїнкінази (катаболізм жирних кислот і синтез транспортера глюкози GLUT-4), стимуляція біогенезу мітохондрій через вплив на коактиватор 1 α проліфератором пероксисом активованого рецептора гамма (PGC1 α) [10, 18]. Зазначені ефекти SIRT1 підкреслюють терапевтичний потенціал АЛК у хворих на ЦД із дисфункцією серця.

Щодо експериментального застосування препаратів Zn цікавими є результати нещодавніх досліджень. Зокрема, у праці [19] показано, що послаблені кардіопротективні ефекти ішемічного прекодиціювання у діабетичних щурів зростають після застосування Zn, що дозволяє зменшити розміри інфаркту, рівні КФК-МВ, ЛДГ, глікоген-синтази-кінази-3 β (GSK-3 β) і рівні мієлопероксидази після 30 хв ішемії з наступною реперфузією. Отже, фармакологічне прекодиціювання із Zn відновлює послаблений кардіозахисний потенціал у діабетичних щурів. Інше дослідження [20] показало важливу роль Zn у кардіопротективному ефекті ішемічного посткодиціювання, ймовірно, за рахунок активації системи кіназ, що рятують від реперфузійних ушкоджень (RISK-кінази). У праці [21] використання Zn після введення щурам ізопротеренолу запобігало його пошкодуючій дії на серце за рахунок збільшення міокардіальної експресії супероксиддисмутази-1, глутатіонпероксидази-4, зниження рівня Na/K/АТФази. Отже,

Оригінальні дослідження

посткондиціонування із Zn захищає серце від гострої ішемії міокарда шляхом пригнічення прозапальних простаноїдів та активації антиоксидантних ферментів у щурів.

Найважливіша експериментальна база із застосування АЛК і препаратів Zn дає розуміння можливих механізмів їх кардіопротективного ефекту у хворих на ЦД2. Антиоксидантна активність зазначених препаратів, антигіпертрофічні та антифібротичні ефекти АЛК, стимуляція біогенезу мітохондрій під впливом АЛК, посилення кардіопротективного ішемічного пре- та посткондиціонування за допомогою Zn можуть пояснювати отриману нами динаміку ехокардіографічних показників.

Результати даного дослідження клінічно підтверджують дані експериментальних праць про вплив АЛК і Zn на кардіальну дисфункцію, зокрема на її систоло-діастолічний компонент. На нашу думку, вірогідний вплив лікування на тиск у ЛА обумовлено поліпшенням діастолічної функції лівих відділів серця, що зменшило навантаження на МКК, а також впливом лікування на ендотеліальну дисфункцію, яка є одним із ключових механізмів у формуванні ЛГ. Вплив терапії АЛК із цинку сульфатом на структурні параметри серця, зокрема розміри передсердь, може бути наслідком поліпшення діастолічної функції серця та зменшення тиску в ЛА.

Отже, додаткове застосування АЛК і цинку сульфату в комплексному лікуванні хворих на ЦД2, які перенесли не-Q-ІМ, поліпшує релаксацію та скорочувальну функцію серця та знижує середній тиск в ЛА. Крім цього, 4-місячне застосування зазначених препаратів зумовлює зменшення розмірів передсердь.

Висновки

1. Застосування АЛК і цинку сульфату протягом 4 місяців у хворих на ЦД2 із перенесеним не-Q-ІМ поліпшує діастолічну функцію як лівих, так і правих відділів серця.
2. Зазначений цикл лікування поліпшує систолічну функцію ЛШ і зумовлює зменшення камер ЛП і ПП у таких хворих.
3. На тлі 4-місячного приймання АЛК і цинку сульфату відбувається зниження середнього тиску в ЛА.

Список використаної літератури

1. Соломенчук Т.М. Сучасні аспекти профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу: фокус на гіпоглікемічну терапію // Здоров'я України. — 2015. — Тематич. № 2 квітень: Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. — С. 46-47. (Solomenchuk T.M. Modern aspects of cardiovascular complications prevention in patients with type 2 diabetes mellitus: focus on hypoglycemic therapy // Zdorov'ya Ukrainy. — 2015. — Tematychn. № 2 April: Kardiologiya. Revmatologiya. Kardiokhirurhiya. — P. 46-47).
2. Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2010. — № 4. — С. 18-22. (Obrezan A.G., Bitsadze R.M. Structure of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy as a special state of the myocardium // Mizhnarodnyj endokrinologichnyj zhurnal. — 2010. — № 4. — P. 18-22).
3. Hurst R.T., Lee R.W. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 139. — P. 824-834.
4. Publications of the World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. — Geneva: WHO Press, 2011. — 25 p.
5. Котелюх М.Ю., Кравчун П.Г. Роль компонентів позаклітинного матриксу в розвитку гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу // Проблеми ендокринної патології. — 2015. — № 4. — С. 111-118. (Kotelyuh M.Yu., Kravchun P.H. The role of extracellular matrix components in the development of acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus // Problemy endokrynnoi patologii. — 2015. — № 4. — P. 111-118).
6. Александров А.А. Инфаркт миокарда и сахарный диабет: «Мюнхенский сговор» // Болезни сердца и сосудов. — 2007. — Т. 2, № 2. — С. 4-11. (Aleksandrov A.A. Myocardial infarction and diabetes mellitus: «Munich conspiracy» // Bolezni serdtsa i sudov. — 2007. — Vol. 2, № 2. — P. 4-11).
7. Malmberg K., Ryden L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S., Fisher M., Hamsten A., Herlitz J., Hildebrandt P., MacLeod K., Laakso M., Torp-Pedersen C., Waldenstrom A. DIGAMI 2 Investigators Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // Eur. Heart J. — 2005. — № 26. — P. 650-661.
8. Кочуєва М.М., Радзішевська Я.К., Радзішевська Є.Б., Лінська Г.В. Роль оксидантного стресу та порушення вуглеводного обміну в ремодельованні серця і судин у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу // Проблеми ендокринної патології. — 2015. — № 4. — С. 29-36. (Kochuyeva M.M., Radzishivs'ka Ya.K., Radzishivs'ka Ye.B., Lins'ka H.V. The role of oxidant stress and carbohydrate metabolism disorder in heart and vascular remodeling in patients with arterial hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus // Problemy endokrynnoi patologii. — 2015. — № 4. — P. 29-36).
9. Catherine M. Otto The practice of clinical echocardiography, 4th edition. — 2012. — 942 p.
10. Полторак В.В., Красова Н.С., Горшунская М.Ю. Сиртуины как перспективная мишень для профилактики и терапии сахарного диабета // Проблеми ендокринної патології. — 2014. — № 3. — С. 97-104. (Poltorak V.V., Krasova N.S., Gorshunskaya M.Yu. Sirtuins as a promising target for prevention and treatment of diabetes mellitus // Problemy endokrynnoi patologiyi. — 2014. — № 3. — P. 97-104).
11. Petrov V.V., Fagard R.H., Lijnen P.J. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 258-263.
12. Singh U., Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes // Nutr. Rev. — 2008. — Vol. 66, № 11. — P. 646-657.
13. Тронько М.Д., Полумбрик М.О., Ковбаса В.М., Кравченко В.І., Бальон Я.Г. Біологічна роль цинку і необхідність забезпечення адекватного рівня його споживання людиною // Ві-

сник НАН України. — 2013. — № 6. — С. 21-31. (Tron'ko M.D., Polumbryk M.O., Kovbasa V.M., Kravchenko V.I., Balyon Ya.H. The biological role of zinc and the need to ensure an adequate level of its human consumption // Visnyk NAN Ukrayiny. — 2013. — № 6. — P. 21-31).

14. Li C.J., Lv L., Li H., Yu D.M. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid // Cardiovasc. Diabetol. — 2012. — Vol. 11. — P. 73.
15. Kain V., Kumar S., Sitasawad S.L. Azelnidipine prevents cardiac dysfunction in streptozotocin-diabetic rats by reducing intracellular calcium accumulation, oxidative stress and apoptosis // Cardiovasc. Diabetol. — 2011. — Vol. 10. — P. 97.
16. Zou J., Gan X., Zhou H., Chen X., Guo Y., Chen J., Yang X., Lei J. Alpha-lipoic acid attenuates cardiac hypertrophy via inhibition of C/EBP β activation // Mol. Cell. Endocrinol. — 2015. — Vol. 399. — P. 321-329.
17. Zhang L., Zou J., Chai E., Qi Y., Zhang Y. Alpha-lipoic acid attenuates cardiac hypertrophy via downregulation of PARP-2 and subsequent activation of SIRT-1 // Eur. J. Pharmacol. — 2014. — Vol. 744. — P. 203-210.
18. Cheng Y., Takeuchi H., Sonobe Y., Jin S., Wang Y., Horiuchi H., Parajuli B., Kawanokuchi J., Mizuno T., Suzumura A. Sirtuin 1 attenuates oxidative stress via upregulation of superoxide dismutase 2 and catalase in astrocytes // J. Neuroimmunol. — 2014. — Vol. 269. — P. 38-43.
19. Jamwal S., Kumar K., Reddy B.V. Beneficial effect of zinc chloride and zinc ionophore pyrithione on attenuated cardioprotective potential of preconditioning phenomenon in STZ-induced diabetic rat heart // Perfusion. — 2015 Sep 30 [Epub. ahead of print].
20. Xu Z., Kim S., Huh J. Zinc plays a critical role in the cardioprotective effect of postconditioning by enhancing the activation of the RISK pathway in rat hearts // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2014. — Vol. 66. — P. 12-17.
21. Korkmaz-Icoz S., Atmanli A., Radovits T., Li S., Hegedus P., Ruppert M., Brlecic P., Yoshikawa Y., Yasui H., Karck M., Szabo G. Administration of zinc complex of acetylsalicylic acid after the onset of myocardial injury protects the heart by upregulation of antioxidant enzymes // J. Physiol. Sci. — 2015 Oct 23 [Epub. ahead of print].

(Надійшла до редакції 19.04.2016 р.)

Динамика эхокардиографических показателей на фоне применения альфа-липоевой кислоты и сульфата цинка у постинфарктных больных с сахарным диабетом 2-го типа

Н.В. Алтунина, В.Г. Лизогуб

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. В статье представлены данные эхокардиографического обследования 44 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые перенесли не-Q-инфаркт миокарда, и их динамика на фоне 4-месячного комбинированного лечения альфа-липоевой кислотой с цинка сульфатом. **Результаты.** Выявлено достоверное уменьшение полостей ЛП ($p < 0,05$) и ПП ($p < 0,05$), снижение

максимальной скорости позднего пика диастолического наполнения — V_a на трикуспидальном клапане ($p < 0,05$), времени замедления раннего диастолического наполнения ПЖ — DT ($p < 0,05$), достоверно увеличилось соотношение скоростей раннего и позднего пиков диастолического наполнения (V_e/V_a) ПЖ ($p < 0,05$), также зафиксировано повышение ФВ ЛЖ ($p < 0,05$). Исследование систолического кровотока из выходного отдела ПЖ показало достоверное снижение R_{la} ($p < 0,05$). **Выводы.** Четырехмесячное применение альфа-липоевой кислоты и цинка сульфата в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа, которые перенесли не-Q-инфаркт миокарда, улучшает релаксацию и сократительную функцию сердца, обеспечивает уменьшение размеров предсердий и снижает среднее давление в ЛА.

Ключевые слова: эхокардиография, сахарный диабет 2-го типа, не-Q-инфаркт миокарда, альфа-липоевая кислота, цинка сульфат.

The dynamics of echocardiographic parameters against a background of alpha-lipoic acid and zinc sulfate usages in postinfarction patients with type 2 diabetes mellitus

N.V. Altunina, V.G. Lyzogub

Bogomolets National Medical University

Summary. The article presents data of echocardiographic examination of 44 patients with type 2 diabetes mellitus who had non-Q-myocardial infarction and their dynamics under the effect of the 4-month combined treatment with alpha-lipoic acid and zinc sulfate. It was found a significant reduction in LA ($p < 0,05$) and RA ($p < 0,05$) cavities, a decrease of the maximum velocity of the peak of late diastolic filling — V_a on tricuspid valve ($p < 0,05$), deceleration time of early diastolic filling of RV — DT ($p < 0,05$), significantly increased ratio of velocity of early and late peaks of diastolic filling (V_e/V_a) of RV ($p < 0,05$), an increase of EF of LV ($p < 0,05$) was also registered. A significant decrease of PA pressure ($p < 0,05$) was revealed by the examination of systolic blood flow from the output department of the RV. Thus, the 4-month use of alpha-lipoic acid and zinc sulfate in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus who had non-Q-myocardial infarction, improves relaxation and contractile function of the heart, causes atriums size reduction and reduces the average pressure in the LA.

Keywords: echocardiography, type 2 diabetes mellitus, non-Q-myocardial infarction, alpha-lipoic acid, zinc sulfate.

Вплив цукрового діабету 2-го типу, віку та тривалості постменопаузи на стан кісткового ремоделювання

Я.О. Атанова

Клініка сімейної медицини «Здравиця», м. Київ

Резюме. Наразі маловивченими та суперечливими залишаються питання впливу основних характеристик цукрового діабету 2-го типу (параметрів вуглеводного обміну, тривалості захворювання, особливостей цукрознижувальної терапії) на кісткову тканину, надто в період постменопаузи, що вимагає подальшого дослідження.

Мета. Оцінка впливу цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) на стан кісткового ремоделювання у жінок залежно від віку, тривалості постменопаузи, виду цукрознижувальної терапії. **Матеріали та методи.** Стан кісткового метаболізму оцінювали за вмістом сироваткового β -CrossLaps імуноферментним методом на автоматичному імуноферментному аналізаторі Cobas e 411 ROSHE HITACHI (Німеччина) із застосуванням реагентів β -CrossLaps/serum ROSHE. Обстежено 101 жінку, яких розподілили на три групи: здорові жінки пізнього репродуктивного віку (до 50 років) без порушення менструальної функції — 14 осіб, практично здорові постменопаузні жінки — 56, постменопаузні жінки із ЦД2–31. Вміст β -CrossLaps у постменопаузних жінок із ЦД2 залежно від виду цукрознижувальної терапії визначено у 37 пацієнток, розподілених на 2 підгрупи. Жінки першої підгрупи (n=22) приймали пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП). Жінки другої підгрупи (n=12) отримували інсулінотерапію. **Результати.** Концентрація β -CrossLaps у сироватці крові постменопаузних жінок із ЦД2 була вірогідно нижчою, ніж у постменопаузних жінок без ЦД. Виявлене спрямування змін кісткового ремоделювання не залежить від віку, тривалості постменопаузи, ступеня компенсації вуглеводного обміну та виду цукрознижувальної терапії. **Висновки.** Рівень кісткового ремоделювання у жінок пізнього репродуктивного віку та практично здорових постменопаузних жінок не різниться. ЦД2 уповільнює процеси кісткового ремоделювання у жінок різного віку та не залежить від тривалості постменопаузи. Інтенсивність процесів кісткового ремоделювання у жінок із ЦД2 у постменопаузі не залежить від виду лікування (інсулінотерапія або пероральні цукрознижувальні препарати).

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, постменопауза, кістковий метаболізм.

Остеопороз — це метаболічне захворювання кістяка багаточинникової природи. Серед чинників, що сприяють його розвитку, слід відзначити жіночу стать, постменопаузний вік, на-

явність супутніх ендокринних захворювань [1], зокрема цукрового діабету (ЦД). Сьогодні маловивченими та суперечливими залишаються питання впливу основних характеристик ЦД (параметрів вуглеводного обміну, тривалості захворювання, особливостей цукрознижувальної терапії) на кісткову тканину, надто в пе-

* Адреса для листування (Correspondence): Клініка сімейної медицини «Здравиця», вул. Старонаводницька, 13, м. Київ, 01015, Україна. E-mail: amo_te@bk.ru

ріод постменопаузи, що вимагає подальшого дослідження [5].

Мета дослідження — оцінка впливу ЦД2 на стан кісткового ремоделювання у жінок залежно від віку, тривалості постменопаузи, виду цукрознижувальної терапії.

Матеріали та методи

Стан кісткового метаболізму оцінювали за вмістом одного з маркерів остеодеструкції — сироваткового β -CrossLaps, що містить продукти деградації колагену типу 1 [1, 8]. Обстежено 101 жінку, яких розподілили на три групи: здорові жінки пізнього репродуктивного віку віком до 50 років (середній вік $40,08 \pm 0,38$ року) без порушення менструальної функції — 14 осіб, група 1; практично здорові постменопаузні жінки (середній вік $60,36 \pm 1,01$ року) — 56 осіб, група 2; постменопаузні жінки (середній вік $61,90 \pm 1,16$ року) із ЦД2 (HbA1c $8,78 \pm 0,28\%$, середня тривалість ЦД $12,26 \pm 1,68$ року) — 31 пацієнтка, група 3. У свою чергу постменопаузних жінок розподіляли на групи залежно від віку (51-60 років — 34 особи, понад 60 років — 22 особи), тривалості постменопаузи (менше від 10 років — 34 особи, понад 10 років — 22 особи), жінок із ЦД2 — залежно від віку (51-60 років — 11 осіб, понад 60 років — 20 осіб), тривалості постменопаузи (менше від 10 років — 13 хворих, понад 10 років — 18 хворих). Дослідження стану кісткового метаболізму у постменопаузних жінок із ЦД2 залежно від тривалості діабету проведено у 31 хворій, яких розподілили на 2 групи. Жінки першої групи хворіли на ЦД впродовж ≤ 10 років (17 пацієнток), жінки другої групи — понад 10 років (14 осіб). Оцінку β -CrossLaps у постменопаузних жінок із ЦД2 залежно від виду цукрознижувальної терапії проведено у 37 пацієнток, розподілених на 2 підгрупи. Жінки першої підгрупи (22 пацієнтки) приймали пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП). Пероральна цукрознижувальна терапія включала приймання гліметпіриду (4 мг/добу), гліклазиду (60-120 мг/добу) або саксагліптину (5 мг/добу) на тлі приймання метформіну (1000-2000 мг/добу). Жінки другої підгрупи отримували інсулінотерапію (12 пацієнток). Середньодобова доза інсуліну складала $44,3 \pm 5,5$ МО/добу (min 12 МО/добу, max 70 МО/добу).

Обстеження та лікування хворих на ЦД2 проводили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу»

та Наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу».

Критеріями включення у дослідження були: 1) відсутність патологічних станів, що призводять до остеопорозу (захворювання прищитоподібних залоз, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, захворювання шлунково-кишкового тракту, крові, нервової системи, ревматологічні та аутоімунні захворювання), приймання медикаментів (кортикостероїдів, імунодепресантів, антиконвульсантів, Al-вмісних антацидів, тиреоїдних гормонів (супресивна доза), барбітуратів, інгібіторів протонної помпи, інгібіторів зворотного захоплення серотоніну), інших станів і захворювань; 2) добровільна інформована письмова згода жінки на участь у дослідженні. Критеріями виключення були наявність ЦД 1-го типу, гострих інфекційних захворювань, онкологічної патології (в т.ч. в анамнезі), декомпенсації коморбідної патології, психічних розладів.

Дослідження виконано відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» з останнім переглядом на 59-й Генеральній асамблеї ВМА в жовтні 2008 року в Сеулі та Наказу МОЗ України від 01.11.2000 р. № 281 «Про затвердження Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісію з питань етики» зі змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я від 25.09.2002 р. № 355 (z0825-02).

Вміст у сироватці крові продуктів деградації колагену типу 1 визначали імуноферментним методом на автоматичному імуноферментному аналізаторі Cobas e 411 ROSHE HITACHI (Німеччина) із застосуванням реагентів β -CrossLaps/serum ROSHE. За норму приймали концентрацію β -CrossLaps у сироватці крові для жінок пізнього репродуктивного віку — менше від 0,573 нг/мл, для постменопаузних жінок — менше від 1,008 нг/мл.

Результати досліджень обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003 і Statistica 6.0. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм t Стьюдента. Результати визнавали вірогідними у випадках, коли p не перебільшувало 0,05.

Результати та їх обговорення

Вміст β -CrossLaps у постменопаузних жінок без ЦД, хворих на ЦД2 та у жінок пізнього репродуктивного віку наведено в **таблиці 1**. Концентрація сироваткового β -CrossLaps у жінок пізнього репродуктивного віку коливалась у межах референтних значень. Вміст β -CrossLaps у крові жінок у постменопаузі не відрізнявся від показника жінок пізнього репродуктивного віку, тобто також був у межах референтних значень. Концентрація β -CrossLaps у сироватці крові постменопаузних жінок із ЦД2 виявилася вірогідно нижчою від такої у крові постменопаузних жінок без ЦД.

Лабораторні показники кісткового ремоделювання у постменопаузних жінок без ЦД і хворих на ЦД2 залежно від віку наведено в **таблиці 2**. У даному дослідженні не виявлено статистично значущої різниці у вмісті продуктів деградації колагену типу 1 у сироватці крові постменопаузних жінок різних вікових груп без ЦД2. Натомість концентрація цього маркера стану кісткового метаболізму у постменопаузних жінок із ЦД2 була вірогідно нижчою, ніж у відповідній віковій групі постменопаузних жінок без ЦД2. Звертає на себе увагу, що вміст сироваткового β -CrossLaps у постменопаузних жінок із ЦД2 різного віку вірогідно не різниться.

Вміст β -CrossLaps у постменопаузних жінок із ЦД2 залежно від тривалості менопаузи наведено в **таблиці 3**. Результати дослідження не ви-

явили вірогідної різниці вмісту продуктів деградації колагену типу 1 у сироватці крові жінок без ЦД2 із різною тривалістю постменопаузи. Концентрація цього маркера функціонального стану процесів кісткового ремоделювання у пацієнок із різною тривалістю постменопаузи була вірогідно нижчою порівняно з показником у групі жінок без ЦД2. Звертає на себе увагу факт, що вміст β -CrossLaps у сироватці крові хворих жінок із різною тривалістю менопаузи вірогідно не різнився собою, як у дослідженні вікових коливань β -CrossLaps у сироватці крові на тлі ЦД.

Отже, вікові зміни вмісту біохімічних показників β -CrossLaps у пацієнок із ЦД2 і без нього дублюються односпрямованими змінами його вмісту у жінок із різною тривалістю менопаузи. Це свідчить, що в клінічній практиці для вибору критерію порівняння/оцінки функціонального стану метаболізму кісткової тканини можна використовувати як тривалість постменопаузи, так і вік пацієнтки.

Лабораторні показники кісткового метаболізму у постменопаузних жінок із ЦД2 залежно від тривалості діабету наведено в **таблиці 4**. Результати дослідження не виявили статистично значущої різниці вмісту β -CrossLaps у крові у постменопаузних жінок із ЦД2 різної тривалості ($p > 0,05$). Біохімічні показники стану МЩКТ коливались у межах референтних значень. Отримані результати свідчать, що незалежно від тривалості ЦД2 ступінь уповільнення процесів кісткового ремоделювання у хворих жінок порівняно із жінками в постменопаузі без ЦД2 є більшим.

Таблиця 1. Стан кісткового ремоделювання у постменопаузних жінок без цукрового діабету, хворих на цукровий діабет 2-го типу та у жінок пізнього репродуктивного віку ($M \pm m$)

Показник	Пізній репродуктивний вік (група 1, n=14)	Постменопауза (група 2, n=56)	Постменопауза + ЦД2 (група 3, n=31)
β -CrossLaps, нг/мл	0,584 \pm 0,096	0,647 \pm 0,039 $p_1 > 0,05$	0,388 \pm 0,031 $p_2 < 0,001$

Примітка: p_1 — порівняно з показником групи 1; p_2 — порівняно з показником групи 2.

Таблиця 2. Стан кісткового ремоделювання у постменопаузних жінок без цукрового діабету та хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від віку ($M \pm m$)

Показник	Вік 51-60 років (група 1, n=34)	Вік >60 років (група 2, n=22)	Вік 51-60 років + ЦД2 (група 3, n=11)	Вік >60 років + ЦД2 (група 4, n=20)
β -CrossLaps, нг/мл	0,714 \pm 0,057	0,587 \pm 0,061 $p_1 > 0,05$	0,431 \pm 0,055 $p_1 < 0,001$	0,364 \pm 0,036 $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$

Примітка: p_1 — порівняно з показником групи 1; p_2 — порівняно з показником групи 2; p_3 — порівняно з показником групи 3.

Таблиця 3. Стан кісткового ремоделювання у постменопаузних жінок із цукровим діабетом 2-го типу залежно від тривалості менопаузи ($M \pm m$)

Показник	Постменопауза ≤ 10 років (група 1, n=34)	Постменопауза > 10 років (група 2, n=22)	Постменопауза ≤ 10 років + ЦД2 (група 3, n=13)	Постменопауза > 10 років + ЦД2 (група 4, n=18)
β -CrossLaps, нг/мл	0,681 \pm 0,051	0,596 \pm 0,060 $p_1 > 0,05$	0,417 \pm 0,051 $p_1 < 0,001$	0,340 \pm 0,043 $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$

Примітка: p_1 — порівняно з показником групи 1; p_2 — порівняно з показником групи 2; p_3 — порівняно з показником групи 3.

Таблиця 4. Біохімічні показники кісткового метаболізму у постменопаузних жінок із цукровим діабетом 2-го типу залежно від його тривалості ($M \pm m$)

Показник	Постменопауза + ЦД2 ≤ 10 років (група 1, n=17)	Постменопауза + ЦД2 > 10 років (група 2, n=14)
β -CrossLaps, нг/мл	0,386 \pm 0,046	0,390 \pm 0,040

Біохімічні показники кісткового ремоделювання у постменопаузних жінок із ЦД2 залежно від виду цукрознижувальної терапії наведено в **таблиці 5**. У даному дослідженні не виявлено вірогідних відмінностей вмісту в крові β -CrossLaps між групами, хоча була тенденція до збільшення його вмісту в крові хворих, які отримували інсулінотерапію.

Таблиця 5. Стан кісткового ремоделювання у постменопаузних жінок із цукровим діабетом 2-го типу залежно від виду цукрознижувальної терапії (M \pm m)

Показник	Постменопауза + ЦД2, ПЦЗП (група 1, n=22)	Постменопауза + ЦД2, інсулінотерапія (група 2, n=12)
β -CrossLaps, нг/мл	0,338 \pm 0,034	0,435 \pm 0,053 p<0,1

Результати дослідження процесів кісткового ремоделювання показали, що в жінок пізнього репродуктивного віку рівень кісткового метаболізму не відрізняється від такого у постменопаузних жінок віком 63,46 \pm 1,21 року, що вказує на існуючу певну інертність формування вікових остеопоротичних змін кістяка, що залежить не лише від дефіциту естрогенів, але й від дефіциту вітаміну D₃, наявності вторинного гіперпаратиреозу [1]. Причому ЦД2, як показали результати даного дослідження, уповільнює процеси кісткового ремоделювання в постменопаузі. Цей гальмівний щодо кісткового метаболізму процес зберігається в жінок різного віку та не залежить від тривалості менопаузи. Але підкреслимо, що виявлені зміни стосуються жінок із ЦД2 віком 61,90 \pm 1,16 року. Приймання ПЦЗП або застосування інсулінотерапії, згідно з отриманими результатами, не впливає на активність остеокластів і, відповідно, на інтенсивність кісткової резорбції.

У літературі вплив ЦД2 на розвиток постменопаузного остеопорозу досліджено Е.А. Машченко [3]. Обстежували 2 групи жінок: у 1-й групі пацієнтки з верифікованим раніше діагнозом ЦД2, які отримували ПЦЗП, у 2-у групу рандомізовано пацієнток без ЦД. Середній рівень β -CrossLaps (маркера руйнування кістки) перевищив нормальні значення в групі 1. У 2-й групі цей показник відповідав нормі, проте, що важливо, на нашу думку, вірогідної різниці між цими групами не відзначено. Зазначалося, що рівень лужної фосфатази також був у межах норми в обох групах. Автор стверджує, що за ЦД2 у постменопаузі має місце додаткове під-

вищення кісткової резорбції. Okazakii R. і співавт. [9] виявили зниження рівня β -CrossLaps за умов поліпшення метаболічного контролю у хворих із погано контрольованим ЦД2. Важливо, що в жінок із вперше виявленим ЦД2 кісткові маркери протягом року залишалися незмінними [4, 7], що ще раз підкреслює необхідність вчасної діагностики ЦД і належного контролю захворювання. P. Iglesias і співавт. [6] виявили в жінок із ЦД2 відсутність відмінностей за рівнем β -CrossLaps, але це не стосувалося жінок у постменопаузі. Зниження концентрації CrossLaps у сироватці крові жінок у постменопаузі у даному дослідженні асоційовано саме із ЦД2 і компонентами метаболічного синдрому, що знаходить підтвердження в літературі. Так, за результатами обстеження 382 жінок у постменопаузі методом множинної логістичної регресії показано, що нижчий вміст остеокальцину та CrossLaps було пов'язано з більш високим відношенням шансів (odds ratio – OR) щодо захворювання на ЦД2 [8]. Інші літературні дані свідчать, що за ЦД2 у кістковій тканині також має місце змінений баланс кісткоутворення з підвищеною кістковою резорбцією [2], що відповідає нашим результатам.

Висновки

1. Рівень кісткового ремоделювання в жінок пізнього репродуктивного віку та в практично здорових постменопаузних жінок (віком 60,36 \pm 1,01 року) не різниться.
2. Цукровий діабет 2-го типу уповільнює процеси кісткового ремоделювання у постменопаузі.
3. Інтенсивність процесів кісткового ремоделювання в жінок із цукровим діабетом 2-го типу в постменопаузі не залежить від виду лікування (інсулінотерапія або приймання пероральних цукрознижувальних препаратів).

Список використаної літератури

1. Аметов А.С., Доскина Е.В. Заболевания эндокринной системы и остеопороз // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 17. – С. 1130-1136. (Ametov A.S., Doskina Ye.V. Diseases of endocrine system and osteoporosis // Russkiy meditsinskiy zhurnal. – 2004. – № 17. – P. 1130-1136).
2. Аметов А.С., Доскина Е.В., Машченко Е.А. Особенности постменопаузального остеопороза у больных с сахарным диабетом 2-го типа // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 360. (Ametov A.S., Doskina Ye.V., Mashchenko Ye.A. Features of postmenopausal osteoporosis in patients with type 2 diabetes // Russkiy meditsinskiy zhurnal. – 2010. – № 6. – P. 360).
3. Машченко Е.А. Особенности постменопаузального остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02; [ДПО Российской государственной медицинской акаде-

Оригінальні дослідження

- ми последипломного образования Росздрава]. — М., 2010. — 101 с. (Mashchenko Ye.A. Features of postmenopausal osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus: dissertation of the candidate of medical sciences: 14.01.02; [DPO Rossiyskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya Roszdrava]. — М., 2010. — 101 p.
4. Риггс Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз: Пер. с англ. — 2000, М.; СПб. — 560 с. (Riggs B.L., Melton L.J. Osteoporosis: Transl. from English. — 2000, M.; SPb. — 560 p.
 5. Руюткина Л.А., Ломова А.В., Руюткин Д.С. Состояние костной ткани при сахарном диабете 2 типа // Фарматека. — 2013. — № 5 (258). — С. 25-31. (Ruyatkina L.A., Lomova A.V., Ruyatkin D.S. Condition of the bone tissue in type 2 diabetes mellitus // Farmateka. — 2013. — № 5 (258). — P. 25-31).
 6. Iglesias P, Arrieta F, Piñera M, Botella-Carretero J.I, Balsa J.A., Zamarrón I, Menacho M, Díez J.J, Muñoz T, Vázquez C. Serum concentrations of osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta-Cross-Laps in obese subjects with varying degrees of glucose // Clin Endocrinol (Oxf.). — 2011. — Vol. 75, № 2. — P. 184-88.
 7. Miazgowski T, Noworyta-Ziętara M, Safranow K, Ziemak J, Widecka K. Serum adiponectin, bone mineral density and bone turnover markers in post-menopausal women with newly diagnosed type 2 diabetes: a 12-month follow-up // Diabet Med. — 2012. — Vol. 29, № 1. — P. 62-69. litus. Osteoporos Int. — 2012. — Vol. 23, № 2. — P. 635-641.
 8. Movahed A, Larijani B, Nabipour I, Kalantarhormozi M, Asadiipooya K, Vahdat K, Akbarzadeh S, Farrokhnia M, Assadi M, Amirinejad R, Bargahi A, Sanjdidideh Z. Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism // J. Bone Miner. Metab. — 2012. — Vol. 30, № 6. — P. 683-691.
 9. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, Ajima M, Miura M, Hirota Y, Hata K, Fukumoto S, Matsumoto T. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, № 9. — P. 2915-2920.

(Надійшло до редакції 23.04.2016 р.)

Влияние сахарного диабета 2-го типа, возраста и длительности постменопаузы на состояние костного ремоделирования

Я.О. Атанова

Клиника семейной медицины «Здравица», г. Киев

Резюме. Сегодня малоизученными и спорными остаются вопросы влияния основных характеристик сахарного диабета 2-го типа (параметров углеводного обмена, длительности заболевания, особенностей сахароснижающей терапии) на костную ткань, особенно в период постменопаузы, что требует дальнейшего исследования. **Цель.** Оценка влияния СД2 на состояние костного ремоделирования у женщин в зависимости от возраста, длительности постменопаузы, вида сахароснижающей терапии. **Материалы и методы.** Состояние костного метаболизма оценивали по содержанию сывороточного β -CrossLaps иммуноферментным методом на автоматическом иммуноферментном анализаторе Cobas e 411 ROSHE HITACHI (Германия) с применением реагентов β -CrossLaps/serum ROSHE. Обследованы 101 женщина, которых распределили на три группы: здоровые женщины позднего репродуктивного возраста в возрасте до 50 лет без нарушения менструальной функции — 14 человек, практически здоровые постменопаузальные женщины — 56, постменопаузальные женщины с СД2–31. Оценка β -CrossLaps у постменопаузальных женщин с СД2 в зависимости от вида сахароснижающей терапии проведена у 37 пациенток, разделенных на 2 подгруппы. Женщины первой подгруппы принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) (n=22). Женщины второй подгруппы получали инсулино-

терапию (n=12). **Результаты.** Концентрация β -CrossLaps в сыворотке крови у постменопаузальных женщин с СД2 была достоверно ниже, чем у постменопаузальных женщин без СД ($0,647 \pm 0,039$ нг/мл против $0,388 \pm 0,031$ нг/мл, $p < 0,001$). Выявленное направление изменений костного ремоделирования не зависит от возраста, длительности постменопаузы, степени компенсации углеводного обмена и вида сахароснижающей терапии. **Выводы.** Уровень костного ремоделирования у женщин позднего репродуктивного возраста и у практически здоровых постменопаузальных женщин не различается. СД2 замедляет процессы костного ремоделирования у женщин разного возраста и не зависит от длительности постменопаузы. Интенсивность процессов костного ремоделирования у женщин с СД2 в постменопаузе не зависит от вида лечения (инсулинотерапия или пероральные сахароснижающие препараты).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, постменопауза, костный метаболизм.

Influence of type 2 diabetes mellitus, age and duration of postmenopause on bone remodelling state

Ya.O. Atanova

Clinic of family medicine «Zdravitsya», Kyiv

Summary. At present, the questions of influence of the main characteristics of type 2 diabetes mellitus (T2DM) (carbohydrate metabolism parameters, duration of disease, especially glucose-lowering therapy) on bone tissue, especially during menopause, are poorly studied and remain controversial requiring further studies. **The purpose** — an evaluation of T2DM effect on the state of bone remodelling in women, depending on age, duration of postmenopause, type of hypoglycemic therapy. **Materials and methods.** The state of bone metabolism was evaluated by the content of serum β -CrossLaps with an automated immunoassay analyzer «Cobas e 411 ROSHE HITACHI» (Germany) by immunoenzymatic method using β -CrossLaps/serum ROSHE reagents. The study involved 101 women who were divided into three groups: 14 healthy women of late reproductive age without menstrual dysfunction, 56 practically healthy postmenopausal women, 31 postmenopausal women with T2DM. The evaluation of β -CrossLaps in postmenopausal women with T2DM was performed in 37 patients, divided into 2 subgroups, depending on the type of hypoglycemic therapy. Women of first subgroup were received oral hypoglycemic agents (22 patients). Women of second subgroup were taken insulin therapy (12 patients). **Results.** The concentration of serum β -CrossLaps in postmenopausal women with T2DM was significantly lower compared with postmenopausal women without diabetes mellitus (0.647 ± 0.039 ng/mL, 0.388 ± 0.031 ng/mL, $p < 0,001$). Identified changes in the bone remodelling do not depend on age, duration of postmenopause, the degree of compensation of carbohydrate metabolism and type of hypoglycemic therapy. **Conclusions.** The level of bone remodelling in women of late reproductive age and in healthy postmenopausal women does not differ. T2DM slows down the process of bone remodelling in women of different age and is not dependent on menopausal duration. The intensity of bone remodelling processes in postmenopausal women with T2DM is not dependent on type of treatment (insulin therapy or oral hypoglycemic agents).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, postmenopause, bone metabolism.

Оценка доступности препаратов метформина и гликлазида на фармацевтическом рынке Украины

Л.В. Яковлева¹,
О.Н. Кириченко¹,
П.Ю. Лукашевич²

¹ Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

² ПАО «Фармак»

Резюме. Актуальность. Сравнение объемов потребления различных пероральных гипогликемических средств позволяет оценить подходы в лечении больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Значительно более высокие объемы потребления метформина и более низкие — препаратов сульфонилмочевины в западных европейских странах в сравнении с Украиной указывают, что в нашей стране СД 2-го типа диагностируется преимущественно в среднетяжелых и тяжелых формах и недостаточно диагностируются предиабетические состояния, для лечения которых преимущественно используется монотерапия метформином. С учетом низкого потребления метформина относительно других стран с меньшим числом жителей представляло интерес рассчитать показатели доступности для потребителей препаратов метформина и гликлазида. **Методы исследования.** Определение номенклатуры представленных на украинском фармацевтическом рынке торговых наименований метформина и гликлазида осуществляли по данным информационно-поисковой системы MORION (период с 2012 по 2014 гг.). Экономическую доступность оценивали по показателю адекватности платежеспособности и коэффициенту доступности. Показатель адекватности платежеспособности (Ca.s.) определяет долю (в %) средней заработной платы (ЗП), необходимую на закупку определенных лекарственных средств (ЛС) в объеме на курс лечения. Коэффициент доступности (D) характеризует соотношение между темпом роста минимальной ЗП и темпом роста прожиточного минимума с учетом сведенного индекса цен на ЛП. Значение коэффициента $D \geq 1$ свидетельствует о доступности ЛП для населения. **Результаты.** Препараты метформина и гликлазида в 2014 году были представлены на фармацевтическом рынке Украины в ассортименте: 49 и 13 ТН соответственно. По показателю адекватности платежеспособности (Ca.s.) оцениваемые препараты метформина относятся к группе высокодоступных (Ca.s. $\leq 5\%$, от 1,38% до 4,75%). Одним из доступных является отечественный препарат Диаформин® (Фармак, Украина) — Ca.s. от 1,57% до 2,36%. Большой доступностью для потребителей обладает отечественный генерический препарат Диаглизид® MR 60 мг № 30 (Фармак, Украина) — Ca.s. 1,6% от среднемесячной заработной платы. Динамика коэффициентов доступности для большинства препаратов метформина и гликлазида свидетельствует, что рост цен в 2014 году значительно превысил рост заработной платы. **Выводы.** Несмотря на обширный ассортимент ТН препаратов метформи-

* Адреса для листування (Correspondence): Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна.
E-mail: feknfau@ukr.net

© Л.В. Яковлева, О.Н. Кириченко, П.Ю. Лукашевич

Оригінальні дослідження

на и гликлазида, економічна нестійкість української економіки формує стійку тенденцію к снижению доступности ЛП для потребителей.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин, гликлазид, показатели доступности.

Введение

Результативность фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) складывается из многих компонентов: ранней постановки диагноза, клинической эффективности выбранной схемы медикаментозного лечения, ее своевременной коррекции, комплаенса больного, наличия на фармацевтическом рынке качественных брендовых и генерических лекарственных средств и т.д. Немаловажным фактором успешности лечения является экономическая доступность для потребителя ежедневно и пожизненно применяемых лекарственных средств. Значимость ценовой доступности для каждого больного и системы здравоохранения резко возрастает в периоды экономической неустойчивости.

Для осуществления гликемического контроля Национальный унифицированный клинический протокол первичной и вторичной медицинской помощи «Сахарный диабет 2-го типа» (2012 г.) рекомендует к использованию разные группы пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП): бигуаниды, производные сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидинионы, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), ингибиторы α -гликозидазы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), меглитиниды. Бигуаниды (монотерапию метформином) назначают в дебюте заболевания и при уровне HbA1c до 7,0%. Уровень HbA1c > 7% предполагает переход на иные группы ПСП. При этом выбор дальнейшей стратегии сахароснижающей терапии должен быть основан на индивидуальном подходе к пациенту и определении для него индивидуального целевого уровня HbA1c. Предпочтение на этом этапе контроля с учетом всех возможных рисков отдают ПСМ. Для пациентов с неупорядоченным образом жизни рекомендуют лекарственные средства (ЛС), которые усиливают секрецию инсулина быстрого действия, — меглитиниды (репаглинид). При значительном риске гипогликемии (или ее по-

следствий) рассматривают замену ПСМ (или меглитинидов) на ингибиторы ДПП-4 или агонисты рецепторов ГПП-1 [1, 2].

В реальности, согласно данным количественного фармако-эпидемиологического исследования, в целях терапии СД2 в Украине в 2013 г. использовались 2 группы ПСП — ПСМ и бигуаниды, на долю которых приходится 98,95% от общего объема потребления ПСП. Уровень потребления в 2013 г. ПСМ составил 73,84% от общего объема потребления ПСП, бигуанидов — 25%. Доля потребления препаратов всех остальных групп составила только 1,16% [3, 4].

Структура потребления ПСП в европейских странах (Франция, Германия, Великобритания и др.) несколько иная: в больших объемах, чем в Украине, используются бигуаниды (с долевым участием от 38,50% до 48,00% от общего объема). На долю ПСМ приходится от 33,30% до 46,66%, что меньше, чем в Украине, и значительно больше по сравнению с Украиной используются ЛС иных (новых) групп (от 6,13% до 28,2%) [3-5].

Большой объем потребления в экономически развитых странах бигуанидов объясняется наличием и практической эффективностью программ по профилактике развития СД в группах риска, образовательных программ, позволяющих повысить комплаенс и результативность терапии ПСП в достижении и поддержании гликемического контроля на ранних этапах СД2. Применение разных групп ПСП указывает на иные финансовые возможности систем здравоохранения европейских стран и позволяет при выборе ПСП и коррекции стратегии лечения максимально учитывать индивидуальные особенности больных СД2.

Использование в незначительном объеме новых групп ПСП украинской диабетической популяцией определяется прежде всего экономическим аспектом, что снижает возможности и врачей, и пациентов индивидуализировать процесс лечения и достигать желаемого результата.

Бигуаниды на фармацевтическом рынке представлены единственным препаратом по международному непатентованному наименованию (МНН) — метформин. Среди ПСМ в 2013 г. в Украине по результатам оценки потребления ПСП использовались 4 МНН: глибенкламид, гликлазид, глимепирид и гликвидон, с долевым участием 24,69%; 38,27%; 36,30% и 0,74% соответственно [3, 4]. Лидерами по уровню потребления за анализируемый период стали гликлазид и глимепирид — препараты, имеющие лучший профиль безопасности по сравнению с глибенкламидом, объемы использования которого в Украине до сих пор остаются достаточно высокими [6, 7].

С учетом изложенных данных о реальном потреблении ПСП на фармацевтическом рынке Украины с целью исследования ассортимента и ценовой доступности были выбраны наиболее используемые 2 МНН ПСП — метформин и гликлазид.

Материалы и методы

Определение номенклатуры представленных на украинском фармацевтическом рынке торговых наименований метформина и гликлазида осуществляли по данным информационно-поисковой системы MORION (период с 2012 по 2014 гг.). Экономическую доступность оценивали по показателю адекватности платежеспособности и коэффициенту доступности. Показатель адекватности платежеспособности (Ca.s.) определяет долю (в %) средней заработной платы (ЗП), необходимую на закупку определенных ЛС в объеме на курс лечения. Рассчитывается Ca.s. по формуле: $Ca.s. = P / Wa.w. \times 100\%$ (I), где P — стоимость курса лечения ЛС (из расчета 1 месяц); Wa.w. — среднемесячная заработная плата за исследуемый год. Для оценки доступности использовали следующую градацию: $Ca.s. \leq 5\%$ — высокодоступные ЛС, $5\% < Ca.s. < 15\%$ — среднедоступные ЛС, $Ca.s. \geq 15\%$ — низкодоступные ЛС [8].

Расчетный коэффициент доступности (D) характеризует соотношение между темпом роста минимальной ЗП и темпом роста прожиточного минимума с учетом сведенного индекса цен на ЛС. Значение коэффициента D, равное единице и более ($D \geq 1$), свидетельствует о доступности ЛС для населения

и показывает, что минимальная заработная плата растет быстрее или пропорционально увеличению цены на препарат. Рассчитывается по формуле: $D = I_x \times Z_{min} / (I_s \times V_k)$ (II), где Z_{min} — минимальная заработная плата за исследуемый год; I_x — индекс изменения среднемесячной зарплаты ($I_x = Z_n / Z_{n-1}$, Z_n — заработная плата за исследуемый год; Z_{n-1} — заработная плата за предыдущий год); V_k — прожиточный минимум; I_s — сведенный индекс цен ЛП ($I_s = C_n / C_{n-1}$, где C_n — средняя стоимость курса лечения в исследуемом году; C_{n-1} — средняя стоимость курса лечения в предыдущем году). Изменение (снижение или повышение) доступности ЛС определяли по динамике коэффициентов доступности за определенный период: $\Delta D = D_n - D_{n-1}$. Положительное значение ΔD свидетельствует о повышении доступности ЛС. Отрицательное значение ΔD указывает на снижение доступности ЛС, что объясняется превышением темпов роста цены на ЛС над темпами роста минимальной заработной платы [8].

Результаты и их обсуждение

На украинском фармацевтическом рынке в 2014 г. метформин и гликлазид были представлены 49 и 13 ТН. За период с 2012 г. по 2014 г. отмечается увеличение номенклатуры метформина на 9 ТН и гликлазида на 5 ТН. В 2014 году фармрынок Украины пополнился двумя отечественными препаратами гликлазида в форме таблеток с модифицированным высвобождением: Диаглизид® MR, Фармак, 60 мг № 30 и Диаглизид® MR, Фармак, 60 мг № 60. Цены на ЛС представлены в широком диапазоне и варьируют для метформина от 17,16 грн до 212,14 грн и для гликлазида — от 24,09 грн до 199,97 грн за упаковку. Представленный диапазон цен позволяет потребителю выбирать препарат с учетом своих финансовых возможностей.

Среди всего ассортимента ТН метформина и гликлазида для исследования доступности в динамике (по итогам 2012-2014 гг.) были выбраны как наиболее потребляемые их ТН, так и ТН с минимальными, средними и максимальными ценовыми характеристиками.

Доступность метформина по Ca.s. рассчитывали для 5 ТН: Глюкофаж, Takeda (Япония),

Оригінальні дослідження

Диаформин®, Фармак ОАО (Украина), Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия), Сиофор® 1000, Berlin-Chemie (Германия). В соответствии с рассчитанными показателями Ca.s. все выбранные ЛС относятся к группе высокодоступных (Ca.s.≤5%) с диапазоном значений показателя Ca.s. от 1,38% до 4,75%. В 2012 г. месяц лечения изучаемыми ЛС стоил пациенту от 1,38% до 4,02% среднемесячной заработной платы, в 2013 году — от 1,34% до 4,06%, а в 2014 году — от 1,57% до 4,77%. За исследуемый период наблюдали постепенное увеличение как минимальных, так и максимальных значений Ca.s., что свидетельствует о незначительном снижении доступности широкоиспользуемых препаратов метформина (табл. 1). Данная тенденция не коснулась отечественного препарата Диаформин® (Фармак), который среди всех ТН метформина на протяжении периода исследования являлся одним из доступных (диапазон значений его показателя Ca.s. по данным 2014 г. составил от 1,57% до 2,36%).

Доступность по показателю Ca.s. ТН гликлазида оценивали для 2 ТН: Диабетон® MR, Servier (Франция) и Диаглизид® MR, Фармак (Украина), в разных дозировках. Оба препарата по показателю Ca.s. относятся к группе высоко-

доступных (Ca.s.≤5%). В 2012 г. месяц лечения Диабетоном MR 30 мг № 60 и Диабетоном MR 60 мг № 30 стоил пациенту соответственно 4,66% и 2,34% его среднемесячной заработной платы, в 2013 году — 4,75% и 2,27%, а в 2014 году — 5%, 75% и 2,68% (табл. 1).

Значения показателя Ca.s. у Диаглизида MR 30 мг № 60, Фармак (Украина) ниже в 3,11 раза, чем у Диабетона MR 30 мг № 60, Servier (Франция), и в 1,68 раза ниже у Диаглизида MR 60 мг № 30 по сравнению с Диабетоном MR в аналогичной дозировке, что свидетельствует о большей доступности отечественного генерического препарата Диаглизид® MR, Фармак (Украина).

Расчетные величины ΔD (динамики коэффициентов доступности) для 22 из 24 ТН метформина имели отрицательные значения (табл. 2). Так, наибольшее изменение отрицательных значений величин ΔD (от 1,99 до 6,86 раза) по коэффициенту $D_{2014/2013}$ по сравнению с $D_{2012/2011}$ отмечается для ТН: Сиофор®, Berlin-Chemie (Германия), Метформин, Teva (Израиль), Метформин Сандоз®, Sandoz (Швейцария), Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия), Диаформин®, Фармак ОАО (Украина), наименьшее — от 1,3 до 1,54 раза — для препаратов Глюкофаж, Takeda (Япония) и Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия). Изменение положительных значений величин ΔD ($D_{2014/2013}$ по сравнению с $D_{2012/2011}$) в 1,16 раза отмечалось для 2 ТН — Метформин Сандоз® 850 мг № 120, Sandoz (Швейцария) и Метфогамма® 1000 мг № 120, Woerwag Pharma (Германия).

Таким образом, динамика коэффициентов доступности наиболее потребляемых препаратов метформина свидетельствует, что рост цен в 2014 году по сравнению с 2012 годом на 92% препаратов метформина, кроме Метфогаммы 850 мг и 1000 мг № 120, значительно превысил рост заработной платы, и указывает на снижение доступности лечения препаратами метформина.

Данные значений величин ΔD ($D_{2014/2013}$ — $D_{2012/2011}$) для 3 ТН гликлазида (Диабетон® MR 60 мг № 30, Диабетон® MR 30 мг № 60 и Диаглизид® MR 30 мг № 60) свидетельствуют о снижении соответственно в 1,48; 2,17 и 1,32 раза их доступности для пациентов. Доступнее для пациентов в 1,45 раза по величине ΔD за анализируемый период стал отечественный препарат Диаглизид® MR 30 мг № 30, Фармак (Украина).

Таблица 1. Показатель адекватности платежеспособности (Ca.s) для отдельных ТН метформина и гликлазида

Показатель Ca.s. (%)		Значение		
		2012 г.	2013 г.	2014 г.
МЕТФОРМИН				
Глюкофаж, Takeda (Япония)	Min	2,4	2,35	2,76
	Max	4,02	4,06	4,77
Диаформин®, Фармак ОАО (Украина)	Min	1,61	1,49	1,57
	Max	2,27	2,1	2,36
Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия)	Min	1,38	1,34	1,86
	Max	2,99	2,86	2,78
Метформин Сандоз®, Sandoz (Швейцария)	Min	1,97	2,09	2,09
	Max	2,87	3,23	4,3
Сиофор® 1000, Berlin-Chemie (Германия)	Min	2,05	2,27	3,44
	Max	2,87	3,21	4,75
ГЛИКЛАЗИД				
Диабетон® MR, Servier (Франция), 60 мг № 30		2,34	2,27	2,68
		4,66	4,75	5,75
Диаглизид® MR, Фармак (Украина), 60 мг № 30		1,56	1,46	1,6
		0	0	1,85

Таблица 2. Коэффициенты доступности и их динамика для ТН метформина и гликлазида

Торговые наименования	D _{2012/2011}	D _{2013/2012}	D _{2014/2013}	$\Delta D = \frac{D_{2014/2013} - D_{2012/2011}}{D_{2012/2011}}$
МЕТФОРМИН				
1. Глюкофаж, Takeda (Япония), 1000 мг № 30	1,22	0,94	0,91	-0,31
2. Глюкофаж Takeda (Япония), 1000 мг № 60	1,34	0,96	0,87	-0,47
3. Глюкофаж, Takeda (Япония), 500 мг № 30	1,32	0,92	0,85	-0,47
4. Глюкофаж, Takeda (Япония), 500 мг № 60	1,34	0,95	0,88	-0,46
5. Глюкофаж, Takeda (Япония), 850 мг № 30	1,34	0,93	0,91	-0,43
6. Глюкофаж, Takeda (Япония), 850 мг № 60	1,33	0,95	0,85	-0,48
7. Диаформин®, Фармак ОАО (Украина), 500 мг № 30	4,76	1,12	0,94	-3,82
8. Диаформин®, Фармак ОАО (Украина), 850 мг № 30	2,82	1,11	0,95	-1,87
9. Диаформин®, Фармак ОАО (Украина), 1000 мг № 30	0	0	0,95	-
10. Диаформин®, Фармак ОАО (Украина), 1000 мг № 60	0	0	0,94	-
11. Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия), 1000 мг № 120	0,63	0,79	0,73	+0,10
12. Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия), 1000 мг № 30	2,57	0,91	0,72	-1,85
13. Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия), 500 мг № 120	1,29	1,1	1,08	-0,21
14. Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия), 500 мг № 30	5,15	1,08	1,07	-4,08
15. Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия), 850 мг № 120	0,77	1,07	0,65	-0,12
16. Метфогамма®, Woerwag Pharma (Германия), 850 мг № 30	3,11	1,08	0,73	-2,38
17. Метформин Сандоз®, Sandoz (Швейцария), 500 мг № 120	1,13	0,92	0,71	-0,42
18. Метформин Сандоз®, Sandoz (Швейцария), 500 мг № 30	4,56	0,92	0,75	-3,81
19. Метформин Сандоз®, Sandoz (Швейцария), 850 мг № 120	0,65	0,98	0,76	+0,11
20. Метформин Сандоз®, Sandoz (Швейцария), 850 мг № 30	2,64	0,92	0,74	-1,9
21. Метформин, Teva (Израиль), 500 мг № 30	5,08	1,15	0,74	-4,34
22. Сиофор®, Berlin-Chemie (Германия), 1000 мг № 30	2,66	0,9	0,67	-1,99
23. Сиофор®, Berlin-Chemie (Германия), 500 мг № 60	2,57	0,92	0,68	-1,89
24. Сиофор®, Berlin-Chemie (Германия), 850 мг № 60	1,53	0,94	0,66	-0,87
ГЛИКЛАЗИД				
1. Диабетон® MR, Servier (Франция), 60 мг № 30	1,25	0,96	0,84	-0,41
2. Диабетон® MR, Servier (Франция), 30 мг № 60	1,78	0,91	0,82	-0,96
3. Диаглизид® MR, Фармак (Украина), 30 мг № 30	0,62	0,99	0,90	+0,28
4. Диаглизид® MR, Фармак (Украина), 30 мг № 60	1,20	0,99	0,91	-0,29
5. Диаглизид® MR, Фармак (Украина), 60 мг № 30	0	0	0	-
6. Диаглизид® MR, Фармак (Украина), 60 мг № 60	0	0	0	-

Выводы

1. Препараты метформина и гликлазида на фармацевтическом рынке Украины по данным 2014 г. представлены в достаточном количестве: 49 и 13 ТН соответственно.
2. Цены на ЛС представлены в широком диапазоне и варьируют для метформина от 17,16 грн до 212,14 грн и для гликлазида — от 24,09 грн до 199,97 грн за упаковку.
3. По показателю адекватности платежеспособности (Ca.s.) оцениваемые препараты метформина относятся к группе высокодоступных (Ca.s.≤5%) с диапазоном значений показателя Ca.s. от 1,38% до 4,75%. Одним из доступных является отечественный препарат Диаформин® (Фармак) с диапазоном значений показателя Ca.s. от 1,57% до 2,36%. Оцениваемые по показателю Ca.s. препараты гликлазида относятся к группе высокодоступных (Ca.s.≤5%). Большой доступностью для потребителей обладает отечественный генерический препарат Диаглизид® MR 60 мг № 30, Фармак (Украина), в 2014 году лечение которым стоило пациенту 1,6% от его среднемесячной заработной платы.
4. Данные динамики коэффициентов доступности для большинства препаратов метформина и гликлазида свидетельствуют, что рост цен в 2014 году значительно превысил рост заработной платы, что снизило (от 1,99 до 6,86 раза для ТН метформина и от 1,32 до 2,17 раза для ТН гликлазида) доступность препаратов для пациентов.
5. При достаточном количестве на фармацевтическом рынке торговых наименований препаратов метформина и гликлазида периоды экономической нестабильности украинской экономики отрицательно сказываются на их доступности для потребителя, что формирует устойчивую тенденцию снижения возможности выбора ЛП для пациента.

Список использованной литературы

1. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу / МОЗ України ДП «Державний експертний центр МОЗ України» // За ред. М.К. Хобзей, А.В. Степаненко, І.А. Власенко. — К., 2012.
2. Маньковский Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа — что изменилось, в чем значение для клиничес-

Оригінальні дослідження

- кой практики? // *Диабет. Ожирение. Метаболический синдром.* — 2012. — № 1. — С. 31-37.
- Кириченко О.М., Кириченко О.А., Леонченко О.І. Фармакотерапія цукрового діабету 2 типу: оцінка споживання пероральних цукрознижувальних препаратів на українському фармацевтичному ринку // *Клінічна фармація.* — 2015. — № 2. — С. 14-18.
 - Iakovlieva L., Kyrychenko O., Gerasymova O., Kuznetsov I. Analysis of volume and structure of oral antidiabetic drugs consumption in Ukraine / *ISPOR17th Annual European Congress 8-12 november 2014, Amsterdam, The Netherlands // Value in Health.* — 2014. — V. 17. — № 7. — P. A578.
 - Pichetti S., Sermet C., van der Erf S. The Diffusion of New Anti-diabetic drugs: an International Comparison // *Questions d'economie de la santé.* Режим доступу: <http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/Irdes-Publications/QES187.pdf>
 - Недосугова Л.В. Препараты сульфонилмочевины в современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2011. — № 2. — С. 99-109.
 - Полторак В.В., Кравчук Н.А., Горшунская М.Ю., Красова Н.С. Глимепирид (Амарил®) в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа (патофизиологическое обоснование и клиническая реализация) // *Международный эндокринологический журнал.* — 2014. — № 1 (57). — С. 77-89.
 - Яковлева Л.В., Передерій А.В. Доступність антигістамінних засобів для українських пацієнтів у 2013-2014 роках // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* — 2015. — № 4 (42). — С. 87-94.

(Надійшло до редакції 14.04.2016 р.)

Оцінка доступності препаратів метформіну та гліклазиду на фармацевтичному ринку України

Л.В. Яковлева¹, О.М. Кириченко¹, П.Ю. Лукашевич²

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків

² ПАТ «Фармак»

Резюме. **Актуальність.** Порівняння обсягів споживання різноманітних пероральних гіпоглікемічних засобів дозволяє оцінити підходи до лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу. Значно більші обсяги споживання метформіну та нижчі — препаратів сульфонілсечовини (ПСС) у західних європейських країнах порівняно з Україною вказують, що у нашій країні ЦД 2-го типу діагностується переважно в середньотяжких і тяжких формах і недостатньо діагностуються переддіабетичні стани, для лікування яких переважно використовується монотерапія метформіном. З урахуванням низького споживання метформіну відносно інших країн із меншою кількістю мешканців становило інтерес розрахувати показники доступності для споживачів препаратів метформіну та гліклазиду. **Методи дослідження.** Визначення номенклатури представлених на українському фармацевтичному ринку торгових найменувань метформіну та гліклазиду здійснювали за даними інформаційно-пошукової системи MORION (період з 2012 по 2014 рр.). Економічну доступність оцінювали за показником адекватності платоспроможності та за коефіцієнтом доступності. Показник адекватності платоспроможності (Ca.s.) визначає частку (у %) середньої заробітної плати (ЗП), необхідну для закупівлі певних ЛЗ в обсязі на курс лікування. Коефіцієнт доступності (D) характеризує співвідношення між темпом росту мінімальної ЗП і темпом росту прожиткового мінімуму з урахуванням зведеного індексу цін на ЛП. Значення коефіцієнта $D \geq 1$ свідчить про доступність ЛП для населення. **Результати.** Препарати метформіну та гліклазиду 2014 року було представлено на фармацевтичному ринку України в асортименті: 49 та 13 ТН відповідно. За показником адекватності платоспроможності

(Ca.s.) оцінювані препарати метформіну відносять до групи високо-доступних (Ca.s. $\leq 5\%$) (Ca.s. від 1,38% до 4,75%). Одним із доступних є вітчизняний препарат Діаформін® (Фармак) (Ca.s. від 1,57% до 2,36%). Велику доступність для споживачів має вітчизняний генеричний препарат Діаглізид® MR 60 мг № 30, Фармак (Україна) (Ca.s. 1,6%). Динаміка коефіцієнтів доступності для більшості препаратів метформіну та гліклазиду свідчить, що зростання цін 2014 року значно перевищило зростання заробітної плати. **Висновки.** Попри досить великий асортимент ТН препаратів метформіну та гліклазиду економічна нестабільність української економіки формує стійку тенденцію до зниження доступності ЛП для споживачів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, метформін, гліклазид, показники доступності.

Evaluation of metformin and gliclazide availability in the pharmaceutical market of Ukraine

L.V. Iakovlieva¹, O.N. Kyrychenko¹, P.Yu. Lukashevych²

¹ National University of Pharmacy, Kharkiv

² Farmak PJSC

Summary. Relevance. Comparison of the consumption of various oral hypoglycemic agents allows evaluating the approaches to the treatment of type 2 diabetes patients. Significantly higher metformin consumption and lower sulfonylurea consumption in Western European countries by contrast to Ukraine indicates that in Ukraine, type 2 diabetes is diagnosed mostly in its moderate and severe forms, and the pre-diabetic conditions treated mainly with metformin monotherapy are diagnosed insufficiently. In the light of the low metformin consumption in relation to other countries with smaller population, it is of interest to calculate metformin and gliclazide availability for consumers. **Research methods.** Determination of the nomenclature of metformin and gliclazide trade names presented in the Ukrainian pharmaceutical market is performed according to the information retrieval system MORION (the period from 2012 to 2014). Economic availability is assessed in terms of solvency adequacy rate and availability index. The solvency adequacy rate (Ca.s.) determines the share (%) of the average wage required for the purchase of certain medicines in the amount of treatment course. Availability index (D) describes the correlation between the growth rate of the minimum wage and the growth rate of the subsistence minimum factored in the drug composite price index. The D index ($D \geq 1$) indicates the availability of the drugs for the population. **Results.** In 2014, in the pharmaceutical market of Ukraine, metformin and gliclazide drugs were presented in the range of 49 and 13 trade names respectively. In terms of the solvency adequacy rate (Ca.s.), the evaluated metformin drugs are classified as highly available (Ca.s. $\leq 5\%$) (Ca.s. from 1.38% to 4.75%). One of the most available medicines is domestic product Diaformin® (Farmak) (Ca.s. from 1.57% to 2.36%). The domestic generic drug Diaglizide® MR 60 mg № 30, Farmak (Ukraine) also has good availability (Ca.s. 1.6%) in respect of the average monthly wage. The availability index data of the most metformin and gliclazide drugs indicates that the price growth significantly exceeded the wage growth in 2014. **Conclusions.** Despite the extensive range of the trade names for metformin and gliclazide drugs, economic instability of the Ukrainian economy generates a steady tendency to reduce the availability of medicines for consumers.

Keywords: type 2 diabetes, metformin, gliclazide, availability rate.

Рівні гонадотропних і статевих гормонів у чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози в динаміці лікування

Є.В. Лучицький,
В.Є. Лучицький,
Г.А. Зубкова,
В.М. Рибальченко,
І.І. Складанна,
С.В. Гулеватий,
І.П. Волинець

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

Резюме. Мета дослідження — вивчення стану гіпофізарно-статевої системи у чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози, на різних етапах лікування. **Матеріали та методи.** Обстежено 24 чоловіки репродуктивного віку (21-40 років), хворих на РЩЗ, і 26 практично здорових чоловіків (віком 20-45 років). Усім обстеженим проводилося визначення концентрації загального та вільного тестостерону (Тзаг, Тв.), лютропіну (ЛГ), фолітропіну (ФСГ), естрадіолу (Е2) і пролактину (ПРЛ), секстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), антиспермальних антитіл (Ас/ат) у сироватці крові. Хворих на РЩЗ обстежували перед тиреоїдектомією, через 1 місяць після її проведення (перед застосуванням радіоїодтерапії, в стані гіпотиреозу) та через 4 і 12 місяців після 1-го курсу радіоїодтерапії. Рівень гормонів визначали імуноферментним методом (аналізатор Stat Fax 3200) стандартними наборами фірми DRG. **Результати.** Середні концентрації Тзаг, Тв. у крові у чоловіків із РЩЗ перед лікуванням, через 4 і 12 місяців після першого курсу радіоїодтерапії вірогідно не відрізнялися від показників у контрольній групі, а середній рівень Е2 був вірогідно підвищеним. Середні рівні ФСГ були вірогідно підвищеними у чоловіків із РЩЗ через 4 місяці після 1 курсу радіоїодтерапії, але через 12 місяців були нижчими, ніж у контрольній групі та групі пацієнтів через 4 місяці. Середні показники ЛГ у пацієнтів після 1-го курсу радіоїодтерапії вірогідно не змінювалися. У чоловіків із РЩЗ були вірогідно підвищеними середні рівні Ас/ат через 4 і 12 місяців після 1-го курсу радіоїодтерапії.

Ключові слова: чоловіки, радіоїодтерапія, рак щитоподібної залози, гонадотропні гормони, статеві гормони.

Проблема захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) і визначення підходів до їх лікування тривалий час залишається актуальною в сучасній ендокринології з огляду на високу їх поширеність. Вагомого значення ці питан-

ня набувають у випадках онкологічних захворювань ЩЗ, які посідають друге місце серед злоякісних новоутворень ендокринної системи. Останніми десятиліттями спостерігається збільшення випадків раку щитоподібної залози (РЩЗ) у загальній популяції, надто серед населення, яке в дитячому віці перебувало в радіоактивно забруднених внаслідок техногенних катастроф регіонах [1-3].

* 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, І.І. Складанна, С.В. Гулеватий, І.П. Волинець

Оригінальні дослідження

Тотальна тиреоїдектомія та застосування радіоактивного йоду (^{131}I) є стандартом лікування диференційованого РЩЗ. Призначення йоду показано для поопераційної абляції залишкової тканини ЩЗ і девіталізації регіонарних і віддалених метастазів. За наявності віддалених метастазів (легені, середостіння) радіойодтерапія найчастіше — єдиний метод лікування. У період від 4 до 6 тижнів після тиреоїдектомії з приводу РЩЗ хворим призначають ^{131}I , повторні курси радіойодтерапії проводять у проміжок від 4 до 6 місяців до повної відсутності активного накопичення. Ефективність і безпечність використання ^{131}I за даної патології до теперішнього часу залишається предметом досліджень і дискусій.

Під час радіойодтерапії яєчка отримують опромінення від вільних і йодованих білків, що циркулюють у крові, а також від радіоактивного йоду, що виводиться із сечею. З огляду на те, що у хворих після радіойодтерапії відзначаються статеві розлади, зниження андрогенної функції тестикул і падіння рівня тестостерону, підвищення вмісту в крові лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, естрогенів [4-7], проблема дослідження стану репродуктивної функції в чоловіків, хворих на РЩЗ, які отримують лікування радіоактивним йодом, залишається актуальною.

За даними експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що доза опромінення від 0,5 Гр до 1 Гр у більшості тварин призводить до масивного клітинного спустошення сім'яників, а доза понад 2 Гр — до тривалої стерильності [8, 9]. Лікування радіоактивним йодом може призвести до тимчасового погіршення функції статевих залоз. Доза опромінення, яка поглинається в яєчках після однієї абляційної дози радіоактивного йоду, за оцінками, є значно нижчою від рівня, який би призводив до незворотного пошкодження зародкового епітелію. Ризик неплідності у цих пацієнтів у тривалій перспективі є мінімальним. Пацієнти, які потребують декількох доз ^{131}I для лікування метастазів РЩЗ, можуть мати більші пошкодження статевих органів, що пов'язано з постійним опроміненням зародкового епітелію [10].

Зважаючи на той факт, що захворюваність на РЩЗ серед чоловічого населення України припадає на активний репродуктивний вік

(понад 25 років), доцільним є вивчення впливу ^{131}I на репродуктивну функцію в чоловіків. Виявлення ризиків несприятливих ефектів радіойодтерапії є важливим для проведення ретельного інформування пацієнтів про короточасні та тривалі наслідки терапії, а також для запобігання, раннього виявлення та вчасного лікування цих порушень.

Мета даного дослідження — вивчення стану гіпофізарно-статевої системи в чоловіків, хворих на РЩЗ, на різних етапах лікування.

Матеріали та методи

Обстежено 24 чоловіки репродуктивного віку (21-40 років), хворих на РЩЗ, і 26 практично здорових чоловіків (віком від 20 до 45 років). Усім обстеженим проводили визначення концентрації загального та вільного тестостерону (Тзаг., Тв.), естрадіолу (Е2), ЛГ, ФСГ і пролактину (ПРЛ), сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), антиспермальних антитіл (Ас/ат) у сироватці крові. Хворих на РЩЗ обстежували напередодні тиреоїдектомії, через 1 місяць після її проведення, перед застосуванням радіойодтерапії (у стані гіпотиреозу) та через 4 і 12 місяців після 1-го курсу радіойодтерапії.

Рівень гормонів визначали імуноферментним методом (аналізатор Stat Fax 3200) стандартними наборами фірми DRG.

Результати та їх обговорення

Середні рівні Тзаг. і Тв. у чоловіків, хворих на РЩЗ, були нижчими порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі, але різниця не була вірогідною (**табл. 1**). Аналіз індивідуальних показників в обстежених засвідчив, що у більшості чоловіків обидва показники були в межах нижньої границі коливань у здорових чоловіків. Середні рівні ССЗГ у пацієнтів напередодні та після оперативного лікування були нижчими, ніж у контрольній групі, але вірогідної різниці не відзначено, що можна пояснити значними коливаннями індивідуальних показників ССЗГ і невеликою кількістю обстежених. Можливо, підвищенням рівнів ССЗГ у частини пацієнтів після оперативного лікування можна пояснити зниження концентрації Тв. у крові. Середній

Таблиця 1. Рівні статевих гормонів і сексстероїдв'язуючого глобуліну в крові обстежених

Група	Стат. показник	Тзаг. (нмоль/л)	Тв. (пг/мл)	Е2 (пг/мл)	ССЗГ (нмоль/л)
РЩЗ перед операцією (n=24)	M±m p	16,4±0,5 >0,1	13,1±0,8 >0,5	36,6±4,4 <0,01	29,3±5,7 >0,5
РЩЗ після операції (n=18)	M±m p p ₁	15,6±0,4 0,05<0,1 >0,2	10,1±1,4 <0,05 0,1>0,05	32,2±5,1 >0,1 >0,5	19,5±4,3 >0,2 >0,2
4 міс. після 1-го курсу радіоїодтерапії (n=24)	M±m p p ₁ p ₂	17,0±1,2 >0,1 >0,5 >0,5	16,6±2,7 >0,5 >0,2 <0,05	38,4±2,8 <0,01 >0,5 >0,5	24,9±4,1 >0,5 >0,5 >0,1
12 міс. після 1-го курсу радіоїодтерапії (n=24)	M±m p p ₁ p ₂ p ₃	16,4±1,2 >0,2 >0,5 >0,5 >0,5	12,7±1,3 >0,2 >0,5 >0,1 >0,1	29,0±6,8 >0,2 >0,2 >0,5 >0,2	25,8±6,9 >0,2 >0,5 >0,2 >0,5
Контроль (n=21)	M±m	19,1±1,7	14,5±1,3	23,7±2,7	33,4±3,5

Примітки: порівняно з показником контрольної групи — p; групи РЩЗ перед операцією — p₁; групи після операції — p₂; групи через 4 міс. Після 1-го курсу радіоїодтерапії — p₃.

рівень Е2 у крові чоловіків із РЩЗ перед початком лікування був вірогідно підвищеним (табл. 1). У пацієнтів після тиреоїдектомії відбулося деяке зниження середнього рівня Е2 у крові.

Визначення концентрації Тзаг. у крові через 4 місяці після курсу радіоїодтерапії за свідчило, що середній рівень гормону вірогідно не змінювався. У чоловіків після курсу радіоїодтерапії середній рівень Тзаг. був дещо нижчим, ніж у контрольній групі, але різниця була невірогідною. Середній рівень Тв. у крові не різнився вірогідно у групах перед лікуванням і після радіоїодтерапії, але відзначено виражені індивідуальні коливання гормону в обстежених. У цій групі відбулося вірогідне підвищення середнього рівня Е2 у крові порівняно з показником контрольної групи. Вірогідної різниці між показниками концентрації гормону в групах пацієнтів після курсу радіоїодтерапії та перед лікуванням не зафіксовано, вони були вірогідно підвищеними в обох групах. Середній рівень ССЗГ у хворих після курсу радіоїодтерапії вірогідно не відрізнявся від показника контрольної групи.

Через 12 місяців після курсу радіоїодтерапії середні рівні Тзаг. і Тв. залишалися нижчи-

ми від показника контрольної групи, але різниця не була вірогідною. Середня концентрація Е2 у крові цих пацієнтів знижувалася порівняно з показником у групах перед лікуванням і через 4 місяці після курсу радіоїодтерапії та вірогідно не відрізнялася від аналогічних показників контрольної групи та груп пацієнтів перед лікуванням, після тиреоїдектомії, через 4 місяці після радіоїодтерапії.

Середній рівень ССЗГ вірогідно не відрізнявся від аналогічних показників в усіх групах обстежених.

Середні рівні ЛГ у групі чоловіків із діагностованим РЩЗ вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників у чоловіків контрольної групи (табл. 2).

Після оперативного лікування у пацієнтів спостерігали тенденцію до зниження середнього рівня ЛГ порівняно з показниками контрольної групи та групи перед оперативним втручанням. Середній рівень гормону в крові чоловіків через 4 міс. після курсу радіоїодтерапії був вірогідно вищим, ніж після тиреоїдектомії. Рівень гормону знижувався через 12 міс. після курсу радіоїодтерапії, але вірогідно не відрізнявся від показників контрольної групи, перед лікуванням, після тиреоїдектомії і через 4 міс. після радіоїодтерапії. Середній

Таблиця 2. Рівні гіпофізарних гормонів та антиспермальних антитіл у крові обстежених

Група	Стат. показник	ЛГ (Од/л)	ФСГ (Од/л)	ПРЛ (Од/л)	Ас/ат (Од/мл)
РЩЗ перед операцією (n=24)	M±m p	5,6±0,6 >0,5	7,0±0,7 >0,2	169,4±18,9 >0,1	43,6±5,0 >0,2
РЩЗ після операції (n=18)	M±m p p ₁	3,76±0,8 0,1>0,05 0,1>0,05	5,86±1,0 >0,2 >0,5	217,8±33,0 >0,1 >0,1	39,5±3,9 >0,5 >0,5
4 міс. після 1-го курсу радіоїодтерапії (n=24)	M±m p p ₁ p ₂	6,7±0,9 >0,2 >0,2 <0,05	9,6±2,0 <0,05 >0,2 >0,1	189,0±24,0 >0,1 <0,001 >0,5	59,3±3,3 <0,001 <0,001 <0,001
12 міс. після 1-го курсу радіоїодтерапії (n=24)	M±m p p ₁ p ₂ p ₃	4,9±1,3 >0,5 >0,5 >0,5 >0,1	3,8±0,8 <0,001 <0,001 >0,1 <0,01	273±51,0 >0,1 >0,2 >0,1 >0,1	54,7±4,6 <0,01 <0,01 <0,01 >0,5
Контроль (n=21)	M±m	5,7±0,5	6,3±0,5	189,0±18,0	37,2±1,9

Примітки: порівняно з показником контрольної групи — p; групи РЩЗ перед операцією — p₁; групи після операції — p₂; групи через 4 міс. Після 1-го курсу радіоїодтерапії — p₃.

Оригінальні дослідження

рівень ФСГ у крові чоловіків із РЩЗ перед оперативним лікуванням не відрізнявся від аналогічного показника в контрольній групі та групі пацієнтів після тиреоїдектомії. У чоловіків, обстежених через 4 місяці після курсу радіойодтерапії, відзначено вірогідне підвищення середнього рівня ФСГ порівняно з показником у контрольній групі, проте вірогідної різниці порівняно з групою пацієнтів перед лікуванням не було, що може пояснюватися широкими індивідуальними коливаннями показника в осіб після радіойодтерапії. Середній рівень ФСГ знижувався через 12 міс. після радіойодтерапії та був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі та групі пацієнтів через 4 міс. після радіойодтерапії.

Середні показники рівня ПРЛ в усіх групах вірогідно не різнилися. Середні рівні антиспермальних антитіл у крові пацієнтів із РЩЗ та у групі хворих після оперативного лікування вірогідно не відрізнялися від показника контрольної групи. Водночас відзначено вірогідне підвищення середнього показника рівня антиспермальних антитіл у пацієнтів через 4 місяці після курсу радіойодтерапії порівняно з аналогічним показником контрольної групи. Через 12 міс. після курсу радіойодтерапії середній рівень антиспермальних антитіл у крові пацієнтів дещо зменшувався, але залишався вірогідно підвищеним порівняно з аналогічним показником контрольної групи.

Отже, отримані результати свідчать, що у певної частини чоловіків із РЩЗ має місце абсолютний андрогенодефіцит, а у більшості — відносний андрогенодефіцит, зумовлений підвищеними рівнями Е2 у крові. Після тиреоїдектомії у пацієнтів спостерігали вірогідне зниження середніх рівнів Тв. і тенденцію до зниження показника Тзаг. У них виявляли як підвищені, так і нормальні рівні Е2 у крові, тому середній показник вірогідно не відрізнявся від такого в контрольній групі. Після 1-го курсу радіойодтерапії середні показники Тзаг. і Тв. через 4 і 12 місяців не відрізнялися від показників у контрольній групі. Водночас середні рівні Е2 були вірогідно підвищеними у пацієнтів через 4 місяці після курсу радіойодтерапії, але нормалізувалися через 12 місяців після лікування.

Середні рівні ЛГ мали тенденцію до зниження у чоловіків після оперативного лікування, але вірогідно не відрізнялися від по-

казника контрольної групи через 4 і 12 місяців після курсу радіойодтерапії. Середні показники ФСГ вірогідно підвищувалися в обстежених через 4 місяці після радіойодтерапії, через 12 місяців відбувалася нормалізація рівнів ФСГ. За результатами індивідуального аналізу показників концентрації гонадотропінів встановлено, що у хворих мали місце як підвищені, так і знижені рівні гормонів, що може вказувати на розвиток змін у периферичній і центральній ланках системи гіпофіз — статеві залози. Обстеження чоловіків віком від 23 до 39 років із РЩЗ, які отримували радіойодтерапію, засвідчило тимчасове порушення функції статевих залоз, яке характеризувалося підвищенням рівнів ФСГ і зниженням рівнів тестостерону [10]. Доза опромінення, що поглинається яєчками після одноразового приймання абляційної дози радіоактивного йоду, за оцінками автора, є значно нижчою від тієї, яка призводить до сталого пошкодження зародкового епітелію, і ризик неплідності у цих пацієнтів був мінімальним [12]. Пацієнти, які потребують декількох доз радіойодтерапії для лікування метастатичного РЩЗ, можуть мати більший ризик пошкодження гонад. На відміну від цього, у старшій когорті чоловіків (віком 17-60 років) [13] виявили, що ФСГ був тимчасово підвищений у 36% випадків, а потім, як правило, повільно знижувався до базової лінії. У пацієнтів, яким потрібно кілька курсів терапії I^{131} із найвищою сумарною дозою для лікування РЩЗ, виявлено більш суттєве зростання рівнів ФСГ. Аналіз сперми, проведений у невеликої кількості пацієнтів, показав зниження кількості нормокінетичних сперматозоїдів у 39% обстежених [14]. Крім того, у систематизованому аналізі літератури визначено, що у чоловіків, оперованих із приводу РЩЗ, після радіойодтерапії (доза препарату менша від 150 мКи) також відбувалося зниження рівнів тестостерону на тлі підвищення рівнів ЛГ.

Отримані нами дані засвідчили, що середні рівні антиспермальних антитіл були вірогідно підвищеними у чоловіків із РЩЗ через 4 місяці після першого курсу радіойодтерапії та залишалися підвищеними через 12 міс. Ми не знайшли літературних даних стосовно дослідження концентрації антиспермальних антитіл у крові або сім'яній рідині у чоловіків із РЩЗ.

Результати, подібні до отриманих нами, опубліковано Wichers M. et al. Автори обстежили 25 чоловіків віком 23-73 років із диференційованою карциномою ЩЗ у тривалому проспективному дослідженні. Рівні ФСТ, ЛГ, інгібіну В і Т визначали напередодні та через 3, 6, 12 і 18 місяців після радіойодтерапії, середня доза ^{131}I — $9,8 \pm 0,89$ GBq. Рівні ФСТ вірогідно зростали через 6 міс. після лікування і падали до нормальних значень через 18 міс. Концентрації Т і ЛГ були нормальними протягом всього дослідження, проте середні рівні ЛГ вірогідно підвищувалися через 6 міс. після лікування та знижувалися через 18 міс. Середні рівні Тзаг. були в межах низьконормальних рівнів перед лікуванням і вірогідно зростали через 12 і 18 місяців після лікування. Співвідношення Тзаг./ЛГ знижувалося вірогідно через 3 і 6 місяців після лікування та зростало до вихідного показника через 18 місяців [14].

Висновок

Результати даного дослідження чітко засвідчили розвиток порушень функціонального стану гіпофізарно-статевої системи в пацієнтів із РЩЗ після оперативного лікування та одного курсу радіойодтерапії. Гормональні порушення були тимчасовими в більшості обстежених, і через 12 місяців відбувалась їх нормалізація. Зважаючи на ту обставину, що більшості пацієнтів призначають декілька курсів радіойодтерапії, а вищі кумулятивні дози ^{131}I , за даними літератури, можуть призводити до більш інтенсивних гормональних і сперматологічних порушень, необхідним є проведення подібних досліджень у більшій кількості пацієнтів із РЩЗ на різних етапах лікування.

Список використаної літератури

- Тронько М.Д. Рак щитоподібної залози у дітей та підлітків України, що були опромінені внаслідок аварії на ЧАЕС (18 років після аварії) // Світовий екологічний журнал. — 2005. — Т. 17, № 1-2. — С. 24. (Tronko M.D. Thyroid cancer in children and adolescents of Ukraine that were irradiated as a result of ChNPP accident (18 years after the accident) // Svitoviy ekologichnyi zhurnal. — 2005. — Vol. 17, № 1-2. — С. 24).
- Мущкачева Г.С., Рабинович Е.И., Привалов В.А., Поголоцкая С.В., Рыжова Е.Ф., Шорохова В.Б., Турдакова В.А., Соколова С.Н. Отдаленные эффекты облучения йодом-131 в детском возрасте // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2006. — Т. 51, № 2. — С. 51-60. (Mushkacheva G.S., Rabinovich Ye.I., Privalov V.A., Povolotskaya S.V., Ryzhova Ye.F., Shorokhova V.B., Turdakova V.A., Sokolova S.N. Distant effects of ^{131}I irradiation in childhood // Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost. — 2006. — Vol. 51, № 2. — P. 51-60).
- Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. — М.: Энергоатомиздат, 1989. — 263 с. (Moskalev Yu.I. Radiobiology of incorporated radionuclides. — М.: Energoatomizdat, 1989. — 263 p.).
- Возианов А.Ф., Горпинченко И.И. Нарушение половой функции и сперматогенеза у мужчин, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Сексология и андрология. — 1992. — Вып. 1. — С. 10-16. (Voizianov A.F., Gorpichenko I.I. Sexual dysfunction and spermatogenesis in men taking part in clean-up work of the Chernobyl consequences // Seksologiya i andrologiya. — 1992. — Issue. 1. — P. 10-16).
- Горбань Є.М. Ендокринна система в умовах низьких доз іонізованого випромінювання // УРЖ. — 1996. — № 4. — С. 96-103. (Gorban Ye.M. Endocrine system at low doses of ionized radiation // URZh. — 1996. — № 4. — P. 96-103).
- Пачес А.И. Рак щитовидной железы (опухоль головы и шеи). — М.: Медицина, Изд. 4-е, 2000. — С. 379-407. (Paches A.I. Thyroid cancer (head and neck tumors). — М.: Meditsina, Ed. 4th, 2000. — P. 379-407).
- Возианов А.Ф., Горпинченко И.И. Половые функции у мужчин, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Сексология и андрология. — 1992. — Вып. 1. — С. 3-10. (Voizianov A.F., Gorpichenko I.I. Sexual functions in men exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident // Seksologiya i andrologiya. — 1992. — Issue 1. — P. 3-10).
- Карпенко Н.О., Лаф'яновська Ю.Б., Алесіна М.Ю. Морфофункціональна характеристика сперматогенезу щурів при довгостроковому внутрішньому та зовнішньому опромінуванні у малих дозах // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології: збірник наукових праць. — К., 2006. — Вип. 11. — С. 601-610. (Karpenko N.O., Lafyanov'ska Yu.B., Alesina M.Yu. Morphofunctional characteristics of rat spermatogenesis in long-term internal and external irradiation at small doses // Problemy radiatsiyanoi medycyny ta radiobiologii: zbirnyk naukovykh prats. — K., 2006. — Issue 11. — P. 601-610).
- Weiss S.R., Burns J.M. The effects of acute treatment with two goitrogens on plasma thyroid hormones, testosterone and testicular morphology in adult rats // Comp. Biochem. Physiol. — 1990. — Vol. 123. — P. 449-452.
- Lee S.L. Thyroid carcinoma: complications of radioactive iodine treatment: gonadal radiation and fertility. Faculty and Disclosures CME Released: 11/17/2010; Valid for credit through 11/17/2011.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. — 2010, fifth edition. — 286 p.
- Hyer S., Vini L., O'Connell M., Pratt B., Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I (131) therapy for thyroid cancer // Clin. Endocrinol. (Oxf.) — 2002. — Vol. 56, № 6. — P. 755-758.
- Pacini F., Gasperi M., Fugazzola L., Ceccarelli C., Lippi F., Centoni R., Martino E., Pinchera A. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine // J. Nucl. Med. — 1994. — Vol. 35, № 9. — P. 1418-1422.
- Wichers M., Benz E., Palmedo H., Biersack HJ, Grünwald F, Klingmüller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma // Eur. J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 27, № 5. — P. 503-507. (Надійшла до редакції 28.04.2016 р.)

Уровни гонадотропных и половых гормонов у мужчин, больных раком щитовидной железы

В.Е. Лучицкий, Е.В. Лучицкий, Г.А. Зубкова,
В.М. Рыбальченко, И.И. Складанная, С.В. Гулеватый,
И.П. Волянец

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

Резюме. Цель исследования — изучить состояние гипофизарно-половой системы у мужчин, больных раком щитовидной железы, на разных этапах лечения. **Материалы и методы.** Обследованы 24 мужчины репродуктивного возраста (21–40 лет), больные раком щитовидной железы, и 26 условно здоровых мужчин (20–45 лет). У всех обследованных определяли концентрацию общего и свободного тестостерона, эстрадиола, лютропина, фолитропина, пролактина, сексостероидсвязывающего глобулина, антиспермальных антител в сыворотке крови. Больных раком щитовидной железы обследовали до тиреоидэктомии, через 1 месяц после ее проведения (перед курсом радиойодтерапии в состоянии гипотиреоза), через 4 и 12 месяцев после лечения радиойодом. Уровень гормонов определяли иммуноферментным методом (анализатор Stat Fax 3200) стандартными наборами фирмы DRG. **Результаты.** Средние концентрации общего и свободного тестостерона у мужчин с раком щитовидной железы до лечения и через 4 месяца после первого курса радиойодтерапии достоверно не отличались от показателей контрольной группы, а средний уровень эстрадиола был достоверно повышенным. Через 12 месяцев после 1-го курса радиойодтерапии средние показатели общего, свободного тестостерона и эстрадиола достоверно не отличались от показателей контрольной группы. Уровень ФСГ был достоверно повышенным у мужчин с раком щитовидной железы через 4 месяца после 1-го курса радиойодтерапии, но через 12 месяцев достоверно ниже по сравнению с показателями контрольной группы и группы пациентов через 4 месяца после радиойодтерапии. Средние показатели ЛГ у обследованных после 1 курса радиойодтерапии достоверно не изменялись. Уровни антиспермальных антител были достоверно повышенными через 4 и 12 месяцев после 1-го курса радиойодтерапии.

Ключевые слова: мужчины, радиойодтерапия, рак щитовидной железы, гонадотропные гормоны, половые гормоны.

Levels of gonadotropic and sexual hormones in men with thyroid cancer in the dynamics of treatment

V.Ye. Luchytsky, Ye.V. Luchytsky, G.A. Zubkova,
V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna, S.V. Gulevatyi,
I.P. Volynets

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

Summary. Aim of the study. To study the status of pituitary-gonadal axis in men with thyroid cancer at different stages of treatment.

Materials and methods. 24 men of reproductive age (21 to 40 years) with thyroid cancer and 26 virtually healthy men aged from 20 to 45 years have been followed up. The following indices were tested for all study subjects: concentration of total and free testosterone (T total, T free), LH, FSH, estradiol and prolactin, sex steroid-binding globulin, antispermatic antibodies (As/Ab) in blood serum. The patients with thyroid cancer were examined before thyroidectomy, in one month after it (prior to radiotherapy, under condition of hypothyroidism), and in 4 and 12 months after one course of radioiodine therapy. Hormones' levels were tested by the immunoenzymic method (analyzer Stat Fax 3200) using standard kits from DRG Firm. **Results of the study.** Mean blood concentrations of total and free testosterone in men with thyroid cancer before treatment, in 4 and 12 months after 1 course of radioiodine therapy did not significantly differ from indices of the control group, while mean level of estradiol was significantly increased. Mean levels of total and free testosterone and estradiol were not significantly differed from controls in 12 months after 1 course of therapy. FSH level were significantly increased in men with thyroid cancer in 4 months after 1 course of radioiodine therapy, but it was significantly lower than in the control group and in the patient group in 4 months after radiotherapy. Mean LH indices in study patients in one course after radioiodine therapy did not significantly change. Men with thyroid cancer had significantly increased mean levels of antispermatic antibodies in 4 and 12 months after one radioiodine therapy course.

Keywords: men, radioiodine therapy, thyroid cancer, gonadotropic hormones, sexual hormones.

Ремоделювання серця та судин у хворих на гіпотиреоз, асоційований з артеріальною гіпертензією

С.Т. Зубкова,
О.Ю. Михайленко

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

Резюме. У статті наведено результати дослідження особливостей змін структурних і гемодинамічних показників серцево-судинної системи у хворих на гіпотиреоз, асоційований з артеріальною гіпертензією (АГ), які оцінювали методами ехокардіографії та дуплексного ультразвукового сканування брахіоцефальних судин й артеріальних мозкових судин вілізієвого кола (ВК). Обстеження проведено із застосуванням апарата Phillips IE33 у 46 хворих на гіпотиреоз у поєднанні з АГ, у 45 хворих на АГ без захворювань щитоподібної залози та у 29 осіб контрольної групи. Виявлено ознаки гіпертрофії лівого передсердя, асиметричної гіпертрофії лівого шлуночка та ремоделювання судин: їх деформації, порушення еластичності, збільшення діаметра, потовщення КІМ, зменшення лінійної швидкості кровотоку одночасно в 2 або 3 відділах сонної артерії, основних артеріях ВК, наявність атеросклеротичних бляшок, які у 80% пацієнтів здебільшого мали гетерогенну структуру. Встановлені зміни судин були частішими та більш вираженими у хворих на гіпотиреоз у поєднанні з АГ, ніж у пацієнтів лише з АГ.

Ключові слова: гіпотиреоз, артеріальна гіпертензія, дуплексне УЗ-сканування брахіоцефальних та інтракраніальних судин.

Патологія серця та судин мозку на тлі дисфункції ЩЗ дуже часто є провідною в клініці захворювання й нерідко призводить до втрати працездатності, а за тяжких форм серцевих змін — і до летальності. Ознаки серцево-судинних порушень виявляються у 80% хворих на гіпотиреоз [1-3]. У клінічній практиці у хворих на гіпотиреоз відзначаються різні типи порушень ритму серця, артеріальна гіпертензія, дисгормональна кардіоміопатія, хронічна серцева

недостатність, дисциркуляторна енцефалопатія, атеросклероз із його ускладненнями [4-7]. Метаболічний дисбаланс, що виникає за гіпотиреозу, насамперед спричиняє розвиток кардіоміопатії та її ускладнення — хронічної серцевої недостатності (ХСН). На тлі гіпотиреозу фіксується значна частота розвитку артеріальної гіпертензії (47,5%), діастолічний характер якої виявляється у 3 рази частіше, ніж у загальній популяції. Дослідження показали, що АГ є найважливішим чинником ризику розвитку серцевої недостатності, коли рівень смертності надзвичайно високий, причому раптова серце-

* 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.Т. Зубкова, О.Ю. Михайленко

Оригінальні дослідження

ва смерть трапляється у 6-9 разів частіше, ніж у загальній популяції [1, 8, 9]. За артеріальної гіпертензії виникають як структурні, так і функціональні зміни судин. До структурних належать ремоделювання та гіпертрофія судинної стінки, до функціональних — зниження ендотеліальної залежної релаксації [10-12]. Виявлення останньої є дуже важливим для ранньої діагностики та вимагає подальшого вивчення у хворих на гіпотиреоз. Необхідним у хворих на гіпотиреоз є й вивчення ознак ремоделювання міокарда, гіпертрофії лівого шлуночка, які є предикторами виникнення ХСН як ускладнення тиреоїдної кардіоміопатії.

Метаболічні порушення та серцево-судинні зсуви виявляються незалежно від типу гіпотиреозу та його тяжкості (субклінічний або маніфестний).

Роттердамським і Базельським дослідженнями встановлено наявність ознак атеросклерозу та змін ліпідного обміну у жінок, хворих на субклінічний гіпотиреоз [12, 13]. Виявлено порушення ендотеліальної вазодилатації, що є значущим чинником ризику атеросклерозу аорти та інфаркту міокарда у людей старечого віку [8, 10, 14, 15].

Мета дослідження — визначити особливості структурних і гемодинамічних змін серця та мозкових судин у хворих на гіпотиреоз у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи

Обстежено 111 осіб, серед яких 46 мали гіпотиреоз у маніфестній або субклінічній стадії, що розвинувся на тлі автоімунного тиреоїдиту чи після тиреоїдектомії. Переважали хворі на маніфестний гіпотиреоз. Решта 65 осіб не мали захворювань ЩЗ. Для аналізу результатів було сформовано 3 групи: групу 1 склали хворі на гіпотиреоз (середній вік — $57,79 \pm 1,62$ року) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АТ — $155,0 \pm 4,41 / 95,0 \pm 1,76$ мм рт. ст.), групу 2 — особи, які мали лише артеріальну гіпертензію (середній вік — $53,12 \pm 2,23$ року; АТ — $147,69 \pm 3,74 / 94,08 \pm 2,16$ мм рт. ст.) і групу 3 — практично здорові люди (середній вік — $48,0 \pm 2,31$ року; АТ — $125 \pm 1,12 / 81,0 \pm 1,90$ мм рт. ст.). Хворі на гіпотиреоз мали атеросклеротичну або гіпертонічну енцефалопатію, приймали замісну гормонотерапію та гіпотензивні медикаменти.

Функціональний стан міокарда та мозкових судин визначено за допомогою апарата Phillips IE33 із використанням для обстеження серця М-

і В-режимів у комплексі з доплерівським режимом, для оцінки судин брахіоцефального відділу й основних судин мозку — дуплексне сканування з використанням ультразвукових датчиків із частотою 5-10 мГц і 1,9-2,5 мГц. Оцінку стану серця здійснювали за розрахунком основних стандартних структурно-геометричних показників, що відображають насамперед систолічну функцію серця. Під час інтра- та транскраніального сканування судин оцінювали їх прохідність та еластичність, тип кровотоку та його швидкість за показником лінійної систолічної швидкості (V_s), діаметр загальної сонної та хребтової артерій, товщину комплексу інтима-медіа (КІМ). Стан ендотеліальної функції судин мозку визначали оцінкою цереброваскулярної реактивності за величинами резистивного індексу (ІР), який розраховували на підставі змін швидкості кровотоку (V_s) під час функціональних проб: метаболічно-дилататорної із затриманням дихання на видиху та метаболічної — активація біогенного механізму регуляції з навантаженням на руку (тонічне стискання руки в кулак впродовж 30-40 с). Для оцінки типів реакцій на проведення стимуляційних тестів й аналізу активності авторегуляторних механізмів використовували класифікацію [15], згідно з якою проба розцінюється як позитивна за величин ІР у межах 1,1-1,4, як негативна — за ІР у межах 0,9-1,1, як парадоксальна — за ІР меншого від 0,9. До 4-го типу реакції відносять підсилену позитивну реакцію (ІР понад 1,4), яка виникає за вже наявних фонових порушень тону судин.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики стандартного пакета для статистичних підрахунків Statistica for Windows, MS Excel 2010.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів обстеження (табл. 1) методом ЕхоКГ виявив в осіб груп 1 і 2 порівняно з його величиною в осіб контрольної групи 3 збільшення діаметра аорти та середнього розміру передсердь (ПП і ЛП). Розміри ПП і ЛП коливались у межах 3,1-4,9 см. Натомість величина індексу ППП, для розрахунку якого враховується площа тіла, була у межах норми. Збільшений розмір ЛП асоціювався зі збільшенням ІЛП. Виявлені зміни величин ЛП можуть свідчити про підвищення тиску наповнення ЛШ

Таблиця 1. Середні величини (M±m) показників структури та гемодинаміки серця в обстежених за даними ЕхоКГ

Показник	Група 1 (n=46)	Група 2 (n=45)	Група 3 (n=20)
Діаметр КА, см	3,09±0,05*	3,12±0,04*	2,88±0,07
Розк. АК, см	1,81±0,03	1,89±0,03	1,83±0,04
ПП, см	3,15±0,13*	3,28±0,07*	2,70±0,06
ІПП, см/м ²	1,63±0,05	1,68±0,04*	1,58±0,02
ПШ, см	2,35±0,07*	2,51±0,06*	2,11±0,05
ІПШ, см/м ²	1,20±0,04	1,28±0,03*	1,13±0,04
ЛП, см	3,56±0,05*	3,69±0,06*	3,03±0,08
ІЛП, см/м ²	1,87±0,03*	1,86±0,03*	1,73±0,03
ІЛШ, см/м ²	2,57±0,04*	3,07±0,48	2,86±1,25
ТМШП, см	1,31±0,28*	1,05±0,03*	0,81±0,03
ТЗСЛШ, см	1,07±0,02*	1,04±0,02*	0,81±0,02
КДР, см	4,91±0,07	5,08±0,05*	4,90±0,03
КСР, см	3,13±0,07	3,27±0,05*	3,03±0,05
КДО, мл	111,1±4,36	122,2±3,27	111,2±4,9
КСО, мл	40,16±1,95	43,37±1,47*	36,6±2,47
ФВ, %	63,60±0,93*	64,47±0,92	67,50±1,07
УО, мл	71,83±2,68	64,32±2,15*	74,66±2,97

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 3 (p<0,05).

і наявність ризику застійних явищ у малому колі кровообігу.

Оцінка структурних показників товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) виявила їх збільшення у пацієнтів груп 1 і 2 порівняно з особами групи 3 і відсутність різниці між показниками груп 1 і 2. Індеси ПШ і ЛШ (ІПШ, ІЛШ), кінцеві діастолічні та систолічні розміри та об'єми ЛШ (КДР, КСР, КДО, КСО) були збільшеними лише у хворих групи 2 і також не різнилися між собою у пацієнтів груп 1 і 2. Фракція викиду мала тенденцію до зниження (p≥0,05).

Виявлені зміни показників ЕхоКГ вказують на наявність в обстежених пацієнтів із гіпотиреозом, асоційованим з АГ, як і у хворих на артеріальну гіпертензію, ознак гіпертрофії лівого передсердя та асиметричної гіпертрофії лівого шлуночка без порушень його систолічної функції.

Встановлені ознаки структурно-геометричних змін серця за гіпертонічної хвороби відносять до чинників ремоделювання міокарда. Структурно-функціональна перебудова лівого шлуночка серця є типовим і одним із найбільш ранніх уражень органів-мішеней, що значною мірою обумовлює прогноз гіпертонічної хвороби [9, 11].

Визначення структури брахіоцефальних судин у більшості осіб означених груп методом дуплексного УЗ-сканування виявило деформації

анатомічного ходу сонних артерій (ЗГ СА, ВСА). Деформації локалізувались над устям ВСА, перед входом ВСА в порожнину черепа з переважанням S-подібного типу. Спостерігалися зміни стінок судин: порушення диференціювання на шари, ущільнення з локальним або суцільним потовщенням, ущільнення без потовщення виявлено у 81,25% випадків у групі 1.

Однією з важливих характеристик структури та гемодинаміки екстракраніальних судин є визначення товщини КІМ загальних сонних артерій (ЗгСА), яка в здорових осіб дорівнює 1,0 мм, коливаючись у межах 0,6-1,1 мм [15, 16]. Оцінюючи товщину КІМ у хворих на гіпотиреоз у поєднанні з АГ, виявили її збільшення порівняно з показником 3-ї групи, як і у пацієнтів 2-ї групи, без різниці між ними (зміни >1,0 мм зафіксовано у 68,75% випадків). У хворих групи 1, як і у пацієнтів групи 2, виявили збільшення діаметра ЗгСА (табл. 2). Середні значення даного показника у хворих цієї групи були підвищеними порівняно з контрольною групою з обох боків. У хворих групи 2 зміни КІМ було виявлено в 37,5% випадків, порушення еластичності та деформацію каротид — у 58,7%, тобто значно рідше, ніж у групі хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ, що вказує на внесок гіпотиреозу у розвиток структурних змін мозкових судин.

Згідно з результатами дослідження ARIS, потовщення КІМ є предиктором розвитку ішемічного інсульту навіть у пацієнтів без гемодинамічно значущого стенозу [10, 16]. Варто зазначити, що відповідно до рекомендацій Європейського

Таблиця 2. Показники діаметра (мм), КІМ і лінійної швидкості кровотоку (Vs, см/с) у хворих на гіпотиреоз за даними дуплексного сканування мозкових судин (M±m)

Показник	Група 1 (n=38)	Група 2 (n=44)	Група 3 (n=29)
Діаметр ЗгСА	5,78±0,09*	5,76±0,09*	5,15±0,06
Діаметр ХА	3,06±0,09*	3,08±0,05*	2,80±0,07
КІМ	0,87±0,03*	0,84±0,03*	0,60±0,03
Vs ЗгСА	71,57±2,21*	74,40±1,58*	92,75±3,60
Vs ВСА	69,29±2,24*	71,64±0,93*	80,27±2,74
Vs ЗСА	78,07±2,37*	83,81±2,78	89,0±2,96
Vs ХА екстр.	46,81±2,12	48,0±0,30	49,80±1,78
Vs ХА інтр.	55,64±2,69*	57,70±2,60*	69,24±3,03
Vs ПМА	71,23±3,12*∞	80,85±2,39*	89,05±2,24
Vs ЗМА	68,06±2,39*	69,03±2,03*	77,06±3,05
Vs СМА	105,64±2,69*	113,80±3,48	120,53±3,86

Примітки: * — вірогідна різниця з показником групи 3 (p<0,05); ∞ — вірогідна різниця з показником групи 2 (p<0,05).

Оригінальні дослідження

товариства кардіологів із лікування пацієнтів з АГ, потовщення КІМ ЗгСА понад 0,9 мм є чинником стратифікації ризику й раннім маркером субклінічних уражень органів. Підтверджено навіть наявність потовщення КІМ у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом [7].

Виявлені деформації судин і збільшення їхнього діаметра розцінюються як чинники ризику розвитку дисциркуляторної енцефалопатії та гіпертонічної ангіопатії, а за подальшого прогресування — і появи гемодинамічно значущих змін як предикторів гострих або хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу [1, 9, 11].

За оцінкою стану еластичності хребтових судин виявили деформації (перегин, кутове згинання), що локалізувались у зоні С6. У хворих групи 1 змінювалися характеристика кровотоку. Він набував ознак склеротичного (17,6% випадків) або гіпертонічного типу (17,6%) і в поодиноких пацієнтів мав вазоспастичний характер або знижувався.

Оцінку стану гемодинаміки здійснювали з обчисленням показника лінійної систолічної швидкості кровотоку (V_s) в сонних артеріях (ЗгСА, ЗСА, ВСА) та в артеріях вілізівського кола мозку (ПМА, СМА, ЗМА) і в екстра- та інтракраніальних відділах хребтових артерій — ХА (табл. 2). У таблиці наведено лише величини, визначені праворуч, оскільки вірогідної різниці між показниками з різних боків не встановлено.

Вимірювання V_s у хворих на гіпотиреоз групи 1 показало зниження цього показника у ЗгСА, ВСА, ЗСА, усіх трьох мозкових артеріях і в інтракраніальному відділі ХА, як і у пацієнтів групи 2, за винятком середньої мозкової артерії (СМА), де вона у них не змінювалась порівняно з групою здорових осіб.

Отже, ми виявили зміни швидкісного показника кровотоку в басейні середньої артерії мозку, яка поряд із передньою артерією забезпечує кровообіг основної маси кори головного мозку. Більш виражене зниження швидкості кровотоку спостерігали у хворих на гіпотиреоз у поєднанні з АГ. Відомо, що доплерівським еквівалентом дефіциту перфузії є зниження швидкісних показників кровотоку або збільшення показників гемодинамічно значущої асиметрії в парних артеріях мозку відносно нормативного діапазону у відповідному судинному басейні.

Аналіз стану цереброваскулярної реактивності на підставі проведення функціональних

проб виявив різні типи реакцій: позитивну, що свідчить про мінімальну активність авторегуляторних механізмів рівня мозкового кровообігу в гомеостатичному діапазоні, негативну та парадоксальну, які є проявами напруження авторегуляторних механізмів (табл. 3). У хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ, превалювали позитивна та негативна реакції. Парадоксальну реакцію констатували зрідка. Підсилена позитивна реакція мала місце лише у хворих на АГ на тлі еутиреозу. У групі хворих з АГ і еутиреозом спостерігали майже дворазове превалювання позитивної реакції над негативною.

Типи реакцій кровотоку та їх частота (%) на проведення стимуляційних тестів залежно від індексу резистивності

Переважає патологічних реакцій у хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ, можна пояснити тим, що кровоносні судини за цих двох патологій зазнають механічного стресу, токсичної дії тиреотропного гормону на ендотеліальні клітини, що разом з атерогенною дисліпідемією призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції та порушення судинної реактивності, до змін локального кровотоку й може бути причиною хронічної церебральної недостатності [3, 10, 15]. Вчасне виявлення зазначених порушень становить підґрунтя стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень та оптимізації їх лікування.

Стан судин також характеризує наявність атеросклеротичних бляшок (АСК), місце їх знаходження, відсоток відображення стенозування. АСК виявлено у 80% пацієнтів групи 1 з однаковою частотою локалізації праворуч і ліворуч, з яких у 80% випадків — у ділянці ВСА (по 4 бляшки) та у 20% — в усті ЗгСА (по 1 бляшці), що спричинило стеноз у межах 30-50%.

У 3 хворих виявлено комбіновані атеросклеротичні ураження МАГШ та ендовазальні утворення кальцію у вигляді АСК, які найчастіше траплялися в зоні біфуркації ЗгСА.

Таблиця 3. Типи реакцій кровотоку та їх частота (%) на проведення стимуляційних тестів залежно від індексу резистивності

Група хворих	Позитивна реакція, ІР 1,1-1,4	Підсилена позитивна реакція, ІР > 1,4	Негативна реакція, ІР 0,9-1,1	Парадоксальна реакція, ІР < 0,9
1 (гіпотиреоз+АГ)	50,0	-	41,67	8,33
2 (АГ)	59,0	2,20	32,0	8,80

У пацієнтів групи 2 виявлено 13 бляшок, які викликали стеноз у межах 30-65% з ідентичною локалізацією, як і у хворих попередніх груп, проте з меншою частотою (54%).

АСБ мали різну ехогенність, здебільшого гетерогенну структуру.

У результаті аналізу цілої низки досліджень ДС було доведено, що ризик розвитку неврологічних порушень у пацієнтів із гіпоехогенними й гетерогенними АСБ є вірогідно вищим, ніж у хворих із гіперехогенними та гомогенними АСБ [15]. Визначення характеристик бляшки необхідно для прогнозування патогенетичної значущості стенозу, тобто пошкодження, яке потенційно може бути джерелом емболії. Гомогенні бляшки за структурою є фіброзними утвореннями на різних стадіях формування. Гетерогенні — це бляшки у стадії атероматозу й атерокальцинозу. Встановлено, що бляшка, яка зменшує просвіт судини наполовину, частіше призводить до збільшення максимальної систолічної швидкості кровотоку.

Гемодинамічний чинник відіграє також суттєву роль у механізмі атерогенезу. Кровоносні судини постійно зазнають механічного стресу, пов'язаного з впливом АГ і кровотоку. Будь-які зміни механічного навантаження супроводжуються адаптацією до нової гемодинамічної ситуації, що призводить до ремоделювання стінки судин [8-10, 13]. Це проявляється пошкоджуючою локальною дією кровотоку на стінку судини та насамперед ендотелій у місцях фізіологічного або патологічного вигину судин і розгалуження. Дія цього чинника посилюється за підвищеного артеріального тиску. Пошкодження ендотелію призводить до порушення його проникності й надходження до внутрішньої оболонки артерій різних компонентів плазми крові, що стимулює проліферацію міоцитів, клітин сполучної тканини та спричиняє локальне потовщення інтими. Ремодювання спостерігається на тлі стійких змін локального тиску та кровотоку, наприклад, за АГ й атеросклерозу.

Отже, проведене комплексне дослідження функціонального стану мозкових судин різних відділів за допомогою дуплексного УЗ-сканування дозволило у хворих на гіпотиреоз виявити особливості структурних змін, пов'язаних із дією комплексу патогенетичних чинників, властивих цьому захворюванню. Судинні зміни були більш вираженими за поєднання гіпотиреозу з АГ.

Висновки

1. За даними ЕхоКГ в обстежених хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ, виявлено ознаки гіпертрофії лівого передсердя (збільшення ЛП і ІЛП) та асиметричної гіпертрофії лівого шлуночка (за рахунок збільшення ТМШЛ і ТЗСЛШ) без ознак порушень систолічної функції лівого шлуночка.
2. Дуплексне УЗ-сканування екстракраніальних відділів сонних і хребтових артерій у хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ, виявило ремоделювання судинної стінки у вигляді деформації, порушення еластичності, збільшення їх діаметра й потовщення комплексу інтима-медіа. Встановлено зміни кровотоку за різними типами (гіпертонічний, атеросклеротичний, вазоспастичний) і порушення артеріальної реактивності у вигляді формування негативних (41,6%) і парадоксальних реакцій (8,33%), що свідчить про напруження авторегуляторних механізмів.
3. На тлі структурних змін у хворих на гіпотиреоз із наявністю АГ, як і у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, відзначено зменшення лінійної систолічної швидкості кровотоку в 2 або 3 відділах сонної артерії, частота й вираженість якого була більшою у зовнішній сонній артерії, що відіграє суттєву роль у розвитку атеросклерозу, та в усіх відділах мозкових артерій. У 80% хворих встановлено формування атеросклеротичних бляшок здебільшого гетерогенної структури з локалізацією в інтимі внутрішньої сонної артерії, в зоні біфуркації та в усті загальної сонної артерії, що викликає їх стеноз у межах 30-50%. Виявлені зміни були більш вираженими у хворих на гіпотиреоз з АГ, ніж у пацієнтів лише з АГ.

Список використаної літератури

1. Баранова Г.А. Особенности хронической недостаточности мозгового кровообращения при гипотиреозе: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. — Саратов, 2011. — 21 с. (Baranova G.A. Features of chronic cerebrovascular insufficiency of cerebral circulation in hypothyroidism: avtoref. diss. cand. med. nauk. — Saratov. 2011. — 21 p.)
2. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Грекова Г.И. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология // Медицинский научный и научно-методический журнал. — 2007. — № 38. — С. 85-105. (Budnevsky A.V., Burlachuk V.T., Grekova G.I. Hypothyroidism and cardiovascular pathology // Meditsinskiy nauchniy e nauchno-metodicheskiy zhurnal. — 2007. — № 38. — P. 85-105).
3. Ермолаева А.И. Цереброваскулярные расстройства при гипотиреозе. — Пенза: Издательство Пенз. гос. мед.

Оригінальні дослідження

- ун-та, 2008. — 94 с. (Yermolaeva A.I. Cerebrovascular disorders in hypothyroidism. — Penza: Penz. Gos. Med. Universitet, 2008. — 94 p.).
4. Sylvia Vela. Эндокринная патология и сердечно-сосудистая система // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 389. — С. 14-34. (Sylvia Vela. Endocrine pathology and cardiovascular system // Novosti meditsiny e farmatsii. — 2011. — № 389. — P. 14-34).
 5. Петунина Н.А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы // Сердце. — 2003. — Т. 2, № 6. — С. 272-280. (Petunina N.A. Cardiovascular system in diseases of the thyroid gland // Serdtse. — 2003. — Vol. 2, № 6. — P. 272-280).
 6. Зубкова С.Т., Булдыгина Ю.В., Михайленко Е.Ю. Факторы сердечно-сосудистого риска при гипотиреозе // Семейная медицина. — 2011. — № 4. — С. 31-36. (Zubkov S.T., Buldygina Yu.V., Mikhaylenko Ye.Yu. Factors of cardiovascular risk in hypothyroidism // Simeynaya meditsina. — 2011. — № 4. — P. 31-36).
 7. Самитин В.В., Родионова Т.И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия, при субклиническом гипотиреозе // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2009. — Т. 5, № 1. — С. 26-29. (Samitin V.V., Rodionova T.I. Factors of cardiovascular risk associated with endothelial function in subclinical hypothyroidism // Clinicheskaya e experimentalnaya tireoidologia. — 2009. — Vol. 5, № 1. — P. 26-29).
 8. Физлова И.Х., Гуранова Н.Н., Гур'янова Л.Н. Ремоделирование сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией: Матер. Росс. Национальн. конгр. кардиологов. — М., 2010. — С. 335-336. (Fizlova I.Kh., Guranova N.N., Gur'yanova L.N. Remodeling of the vascular wall in patients with hypertension: Mater. Ross. Natsionaln. Congr. Cardiologov. — M., 2010. — P. 335-336).
 9. Hirata Y., Nagata D., Suzuki E., Nishimatsu H, Suzuki J., Nagai R. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease // Int. Heart J. — 2010. — Vol. 51, № 1. — P. 1-6.
 10. Коваленко В.М., Талалаева Т.В., Братусь В.В. Значимость артериальной гипертензии как фактора сердечно-сосудистой патологии, механизмы её проатерогенного действия // Український кардіологічний журнал. — 2010. — Додаток 1. — С. 138-141. (Kovalenko V.M., Talalaeva T.V., Bratus' V.V. The importance of arterial hypertension as a factor for cardiovascular pathology, the mechanisms of its proatherogenic action // Ukrainsky kardiologichny zhurnal. — 2010. — Dodatok 1. — P. 138-141).
 11. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132, № 4. — P. 270-278.
 12. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160, № 4. — P. 526-534.
 13. Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота // Укр. мед. часопис. — 2015. — № 5. — С. 50-55. (Berezin A.E. The role of endothelial dysfunction in the development of cardiovascular diseases: perspectives of pharmacological correction by nitric oxide donators // Ukr. med. chasopis. — 2015. — № 5. — P. 50-55).
 14. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основы клинической интерпретации данных ультразвуковых ангиологических исследований: методическое пособие. — М., 2005. — 40 с. (Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Basis of clinical interpretation of ultrasonic angiologic research data: metodicheskoye posobie. — M., 2005. — 40 p.).
 15. Vita J.A., Keoney J.F. Endothelial function: A barometer for cardiovascular risk? // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 640-642.

(Надійшла до редакції 05.05.2016 р.)

Ремоделирование сердца и сосудов у больных гипотиреозом, ассоциированным с артериальной гипертензией

С.Т. Зубкова, Е.Ю Михайленко

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

Резюме. В статье приведены результаты исследования особенностей изменений структурных и гемодинамических показателей сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом, ассоциированным с артериальной гипертензией (АГ), оценка которых осуществлялась методами эхокардиографии и дуплексного ультразвукового сканирования брахиоцефальных сосудов и артериальных мозговых сосудов виллизиевого круга (ВК). Для исследования использовали аппарат Phillips IE33 у 46 больных с гипотиреозом, сочетанным с АГ, 45 больных с АГ без заболеваний щитовидной железы и у 29 здоровых людей контрольной группы. Выявлены признаки гипертрофии левого предсердия, асимметричной гипертрофии левого желудочка и ремоделирования сосудов: их деформации, нарушение эластичности, увеличение диаметра и утолщение КИМ, снижение V_s одновременно в 2 или 3 отделах сонной артерии, основных артериях ВК, появление атеросклеротических бляшек, которые у 80% пациентов были гетерогенной структуры. Данные изменения выявляли чаще, и они были более выраженными у больных гипотиреозом АГ, чем у пациентов только с АГ.

Ключевые слова: гипотиреоз, артериальная гипертензия, дуплексное УЗ-сканирование, брахиоцефальные и интракраниальные сосуды мозга.

Cardiac and vascular remodeling in patients with hypothyroidism, associated with hypertension

S.T. Zubkova, O.Yu. Mikhaylenko

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

Summary. The results of studying the peculiarities of changes in structural and hemodynamic indices of cardiovascular system in patients with hypothyroidism, associated with hypertension (HT), evaluated by echocardiography and ultrasound duplex scanning of brachiocephalic vessels and arterial cerebral vessels of Vilizyev circuit (VC) are demonstrated in this article. The examination was conducted in 46 patients with hypothyroidism associated with arterial hypertension, in 45 hypertensive patients without thyroid disease, and in 29 control individuals with using the Phillips IE33 apparatus. The hypertrophy signs of the left atrium, asymmetric left ventricular hypertrophy and remodeling of the vascular wall were revealed: disorders of elasticity, increase in the diameter, CIM thickening, reduction of the linear velocity in blood flow simultaneously in 2 or 3 sections of the carotid arteries, the main arteries VC, in 80% of patients the atherosclerotic plaques were mostly with heterogeneous structure. The established changes were more frequent and in greater volume in patients with hypothyroidism associated with arterial hypertension comparing to patients only with hypertension.

Keywords: hypothyroidism, arterial hypertension, ultrasound duplex scanning, brachiocephalic intracranial cerebral vessels.

Comparison characteristics of mercazolilum and thyrozol in treatment of patients with diffuse toxic goiter

O.V. Rakov

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

Summary. The aim of the work was to evaluate the therapeutic efficacy and safety of merkazolilum («Zdorovya» Ukraine) and thyrozol (Takeda) in the treatment of patients with diffuse toxic goiter (DTG). **Materials and methods.** 59 patients aged 20-73 years (mean age 43.17 ± 1.85), 17 men (28.8%) and 42 women (71.9%) among them were examined in hospital for resolving determined tasks. Graves' disease of middle severity was diagnosed in all patients. The patients of study groups were matched by the age, sex, thyroid size and duration of thyrotoxicosis. The diagnosis of Graves' disease was verified on the basis of clinical characteristics, data of anamnesis, clinical examination, hormonal and immunological studies, ultrasound examination of the thyroid gland. The observation time from thyrostatic drug prescription consisted of 6 months. Such indices as TSH, fT_4 , fT_3 , TRAbs and thyroid gland ultrasound were monitored during the observation period — in 1, 3, 6 months after the treatment. All patients were treated by thyrostatic drugs (mercazolilum, thyrozol), β -blockers (bisoprolol, metoprolol), sedative means, and potassium drugs. The patients with DTG were divided into two groups by the nature of the conservative treatment: 30 patients who received mercazolilum were included in group 1, 29 patients who were taken thyrozol — in group 2. The daily dose of thyrostatic drugs was 20-30 mg for observed patients of both groups. No relationship between the manifestation of clinical symptoms of thyreotoxicosis, the levels of TSH, free T_3 , free T_4 , TRAbs in the peripheral blood and the degree of thyroid increase was revealed as a result of the examination. A decrease in the levels of thyroid hormones and TRAbs was observed in patients of both groups in a month after starting the medicamentous therapy, without a detection of significant differences between these parameters depending on the used thyrostatic drugs ($p > 0.05$). Normalized levels of peripheral hormones such as fT_4 , fT_3 under a low level of TSH were demonstrated in 100% of the subjects in both groups. Similar indices were determined in 3 and 6 months after beginning of thyrostatic therapy in patients of both groups later on. Euthyroid state was achieved in 100% (59 patients) patients of both groups against a background of thyrostatic therapy. No significant side effects (agranulocytosis, toxic hepatitis) were observed in patients of both groups in our case, in six months after treatment of patients with DTG by thyrostatic drugs. **Conclusions.** No difference in the timing of thyrotoxicosis compensation occurrence was found in patients receiving both mercazolilum and thyrozol. No differences in

* 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.V. Rakov

Оригінальні дослідження

frequency of principal complications occurrence were also found as a result of medicamentous therapy with thyrostatic drugs. Mercazolilum and thyrozol can be considered equivalent drugs for their efficacy and safety.

Keywords: diffuse toxic goiter, thyrozol, mercazolilum.

In structure of endocrine pathology side by side with diabetes mellitus the significant increase in global incidence of thyroid disease consisting of 10-15% population is noted in recent years.

One of the pathologies, determining the frequency and importance of this disease group, is diffuse toxic goiter (DTG). Frequency of manifestation symptomatic form of the disease is approximately 2% in women and 0.2% in men [1, 2]. Currently, DTG is considered as a systemic disease of autoimmune origin, that is characterized by stable pathological hyperactivity of the thyroid gland with development of Graves' disease syndrome in combination with extrathyroidal pathology [3, 4]. According to scientific data, the general morbidity rate of DTG in Ukraine is gradually increased – from 101.5 cases per 100 thousand of population in 2006 to 128.8 cases in 2013 [5].

As it is generally known, there are three main treatment methods of DTG: drug therapy with thyrostatic drugs, radioiodine therapy and surgical intervention.

Conservative therapy is realized with the use of thyrostatic drugs which principal mechanism is a suppression of the thyroid hormones synthesis. Thyrostatic drugs remain the fundamental ones in the treatment of Graves' disease patients. Thianomides such as thiamazole (tyrosol, methimazole, mercazolilum) carbimazole and propylthiouracil are used for drug therapy of DTG currently [6-14].

The key mechanism of thianomides is caused by their central effect – that is an inhibition of two stages of the thyroid hormones biosynthesis – the organification and condensation. Entering the thyroid gland, thianomides suppress the activity of thyroid peroxidase, which deficiency decreases the iodine oxidation, thyroglobulin iodination, and iodotyrosine condensation [15, 16].

It is known that thiamazole does not affect the release of the synthesized thyronines from the thyroid follicles. This explains the latent period of the drug effect, which is preceded by normal levels of T_3 and T_4 in the blood plasma and the clinical effect from thyrostatic drugs using occurs only in several

weeks (as a rule, in 3-6 weeks) after beginning of its intake. That is, when earlier formed thyroid hormones, which are located in the follicle lumen as a complex connection with thyroglobulin, will be used up, and the synthesis of thyroid hormone new number does not occur because of the blockade of their bio-synthesis by thyrostatic drugs [16, 17].

It was proved that thianomides influence on immunological disorders arising in DTG – increasing the amount and activity of certain lymphocyte subpopulations, decreasing the immunogenicity of thyroglobulin as a result of reducing its iodination and synthesis of prostaglandins E_2 , interleukin-1, interleukin-6, and the production of heat shock proteins by thyrocytes [2, 18-19]. Traditionally thyrostatic drugs are used in the dose titration mode: treatment starts with the highest possible therapeutic doses (30-40 mg per day) with gradually decreasing to maintaining dose (5-10 mg per day) [10, 11, 16]. The duration of thyrostatic drugs therapy is one of the important conditions to achieve thyreotoxicosis remission [6, 7, 10], since the short course of treatment with such therapy (during 3-6 months) is achieved persistent remission only in minority of patients (30-40%). A number of patients with the disease remission is greatly increased during long-term course of thyrostatic drugs intake (about 18-24 months) [7-11, 16]. Therefore, planning long-term therapy of DTG, there is arising a question for choice of one or another thyrostatic drugs, as there is the risk of complications and side effects of therapy (nausea, skin itch, joint pain, agranulocytosis, cholestasis, aplastic anemia) [2, 20-22].

It is shown that the high and low doses of thyrostatic drugs equally reduce the level of antibodies to TSH receptor, while the frequency of thyreotoxicosis relapse in 12 months after treatment is practically the same, and high doses of these drugs is much more likely cause agranulocytosis [2, 20-22].

According to the available data, propylthiouracil and thiamazole very seldom have the side effects. The general risk of these effects accounts only 3% for propylthiouracil and 7% for thiamazole, and the most severe reaction – agranulocytosis – is

respectively developed in 0.44 and 0.12% cases [23]. The risk of agranulocytosis development, while thiamazole taking, depends on the dose, whereas such dependence has not been identified for propylthiouracil [22, 24, 25]. Light leucopenia can be both a symptom of thyreotoxicosis and a sign of agranulocytosis beginning [16, 24, 26-28].

The most common side effect of thyrostatic drugs is light urticarial (occasionally hemorrhagic) rash. It often disappears without the discontinuation of treatment.

Less common side effects include pain and stiffness of joints, paresthesias, headache, nausea, skin pigmentation, and alopecia. Drug fever, liver and kidney damages are not often observed, even if the activity of hepatic enzymes is not frequently increased against a background of propylthiouracil intake [21, 22, 25-29].

The main thianomides used in Ukraine for the treatment of Graves' disease are mercazolilum («Zdorovya» Ukraine) and thyrozol (Takeda). In recent years, more often clinicians give preference to import drugs for the thyreotoxicosis treatment, such as thyrozol, considering it more safe and efficient [16, 30].

Thus, the aim of our study was to compare the efficiency, safety of using mercazolilum («Zdorovya» Ukraine) and thyrozol (Takeda) for the treatment of Graves' disease.

Materials and methods

The study was conducted in the clinic of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» in the certificated department of functional diagnostics, which has a Certificate of Attestation № 2604/4692, issued 27.07.11. To perform those tasks, 59 patients aged 20 to 73 years (mean age 43.17 ± 1.85), 17 of which were male (28.8%), and 42 women (71.9%) were examined. Graves' disease of middle severity was diagnosed in all patients under hospital conditions. The diagnosis of Graves' disease was verified on the basis of clinical characteristics, data of anamnesis, clinical examination, hormonal and immunological studies, ultrasound examination of the thyroid gland.

All patients were divided into 2 groups, depending on the use of thyrostatic drugs. The observation time from the thyrostatic drugs prescription was 6 months. In the first group (n=30)

patients were received mercazolilum in initial dose 20-30 mg per day. Patients of the second group (n=29) were prescribed thyrozol in dose of 20-30 mg per day. The thyroid size (according to thyroid palpation and ultrasound examination) and indices of thyroid status (TSH, free T_3 , free T_4 , TRAbs) were controlled in all patients, and were also fixated complications occurring in some patients as a result of conducted therapy (urticarial rash, joint pain, headache, nausea).

The ultrasound examination was conducted to determine the thyroid size and structure, by standard methods (with apparatus «Toshiba» SSA-580A and «Ultima» PA GRIS. 941217.01343 IZ).

Thyroid status was assessed by the level of free fractions of thyroid hormones (fT_4 , fT_3) and TSH in venous blood serum by radioimmunoassay with the help of standard kits of «Immunotech» company (Czech Republic), intended for the quantitative determination of these hormones. Reference values for fT_4 consisted of 11.5-23.0 pmol/l and fT_3 – 2.5-5.8 pmol/l, and normal TSH values were in the range of 0.17-4.05 mIU/mL.

The method of immunoenzyme assay using standard kits of «Medizim» firm (Germany) was used to determine the level of antibodies to the TSH receptor (TRAbs) in the blood serum. The indices that do not exceed 1.5 mIU/l are considered as the normal values of TRAbs.

Level of TSH, thyroid hormones (fT_4 , fT_3) and TRAbs was evaluated in patients before treatment, and then in 1, 3 and 6 months after thyrostatic drug therapy.

The total blood count was also determined in all patients 1 time every 10 days, and during transition to maintaining doses of thyrostatic drugs (5-10 mg) later – 1 time per month.

Ultrasound examination of the thyroid gland was performed before the appointment of thyrostatic drugs, as well as in 3 and 6 months after beginning of anti-thyroid therapy.

In addition to anti-thyroid therapy, all patients were treated with β -blockers (bisoprolol, metoprolol), sedatives, and potassium supplements.

Criteria of thyrostatic drugs effectiveness, with the exception of an elimination of the clinical picture of thyreotoxicosis, was normalization of such laboratory indices such as fT_4 , fT_3 , TSH and TRAbs.

Materials were statistically processed using the Student t-test (determination of significance of index P) and the non-parametric method of Pearson's chi-squared test (χ^2)

Results and discussion

The increased thyroid sizes were determined in both groups of patients before starting thyrostatic drugs therapy that corresponded to II degree of goiter by the results of palpation study. At the ultrasound examination an increase in the thyroid volume was revealed, upon the average of 90% with respect to the upper limit of patients' age norm. Thus, the average volume of the thyroid gland, amounted $39.54 \pm 3.47 \text{ cm}^3$ in patient population of group I and $37.84 \pm 2.1 \text{ cm}^3$ – in patients of group II.

As it is shown in the **Table 1**, the following results were obtained studying the hormonal status in patients of both groups: average quantities of fT_3 and fT_4 were expectedly increased in comparison with the indices of healthy individuals, and TSH serum concentration was reduced and, on average, amounted $0.025 \pm 0.01 \text{ mIU/l}$ ($p < 0.001$) in the I st group of patient population, and $0.017 \pm 0.04 \text{ mIU/l}$ – in the II nd group ($p < 0.001$). Indices of blood serum TRAbs were significantly increased ($p < 0.001$) comparing to the respective indices of healthy individuals and, on average, amounted $20.19 \pm 2.8 \text{ IU/l}$ in the I st group of patients and $17.86 \pm 2.16 \text{ IU/l}$ in the II nd group of patients.

While controlling in a month after the beginning of drug therapy the received results of TSH thyroid hormones and TRAbs examinations are presented in the **Table 2**.

As it is demonstrated with the data of the **Table 2**, the decreased level of thyroid hormones and TRAbs was observed in both groups of patients, while significant differences between these indices were not detected ($p > 0.05$), depending on used thyrostatic drugs. The disease compensation occurs within a month after the beginning of thyrostatic

Table 1. Main examination results of patients' two groups at the thyrotoxicosis decompensation period

Main indices	group I (n=30)	group II (n=29)	p
Age (years)	43 ± 2.4	44 ± 2.1	> 0.05
Sex	men	7	9
	women	23	20
TSH, mIU/l	0.025 ± 0.01	0.017 ± 0.04	> 0.05
fT_3 , pmol/l	31.86 ± 1.95	33.12 ± 1.81	> 0.05
fT_4 , pmol/l	36.4 ± 2.42	35.29 ± 2.67	> 0.05
TRAbs, IU/l	20.19 ± 2.8	18.86 ± 2.16	> 0.05
The thyroid gland volume, cm^3	39.54 ± 3.47	37.84 ± 2.1	> 0.05

Note. P — significance of differences between groups.

drugs therapy. The normalization in the levels of peripheral hormone (fT_4 , fT_3) was observed in 100% patients of both groups. At the same time the TSH level was remained low and amounted $0.15 \pm 0.02 \text{ mIU/l}$ in patients of group I and $0.12 \pm 0.05 \text{ mIU/l}$ in patients of group II.

In the future, similar indices were determined in 3 and 6 months after the beginning of thyrostatic drug therapy. The results are shown in the **Table 3**.

As it is indicated in the **Table 3**, euthyroid status was achieved in 100% (59 patients) in both groups against a background of thyrostatic therapy.

Analyzing the results of thyroid volume changes in patients of both groups in 6 months after treatment, one can concluded that the thyroid gland was decreased in patients of group I from $39.54 \pm 3.47 \text{ cm}^3$ to $34.96 \pm 2.5 \text{ cm}^3$ ($p > 0.05$) and in group II – from $37.84 \pm 2.1 \text{ cm}^3$ to $33.96 \pm 3.4 \text{ cm}^3$ ($p > 0.05$). No significant differences were observed between the indices of the average volumes in the patients of both groups.

Normalization of the levels of TSH and thyroid hormones was registered in all observed patients. The TRAbs levels were significantly decreased during 6 months of therapy, reaching the minimum

Table 2. Indices of thyroid hormones, TSH, TRAbs and thyroid volume in 1 month after conservative treatment of patients with Graves' disease

Groups of patients	fT_3 , pmol/l	fT_4 , pmol/l	TSH, mIU/l	TRAbs, IU/l
I group (n=30)	5.49 ± 0.45	20.52 ± 0.79	0.15 ± 0.02	12.39 ± 1.74
II group (n= 29)	5.8 ± 0.15	19.94 ± 0.66	0.12 ± 0.05	11.81 ± 1.64
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Note. P — significance of differences between groups.

Table 3. Indices of thyroid hormone, TSH, TRAbs and thyroid volume in 3 and 6 months after conservative treatment of patients with Graves' disease

Indices	3 months after treatment		6 months after treatment		P
	Group I (n=30)	Group II (n=29)	Group I (n=30)	Group II (n=29)	
TSH	0.68 ± 0.17	0.71 ± 0.01	0.98 ± 0.26	1.2 ± 0.56	> 0.05
fT_3	3.16 ± 0.25	2.99 ± 0.14	4.12 ± 0.5	3.02 ± 1.2	> 0.05
fT_4	15.18 ± 1.29	14.67 ± 1.12	14.28 ± 2.2	14.11 ± 3.4	> 0.05
TRAbs	8.94 ± 1.17	9.36 ± 1.32	3.69 ± 1.6	4.54 ± 1.5	> 0.05
Thyroid Gland Volume, cm^3	35.6 ± 2.1	34.21 ± 2.8	34.96 ± 2.5	33.96 ± 3.4	> 0.05

Note. P — significance of differences between groups.

values in 6 months after the beginning of thyrostatic drugs therapy.

No significant differences were also observed in the levels of TSH, thyroid hormones (fT_3 , fT_4) and TRAbs in patients of groups I and II (Table 3).

Based on the aims of the study, the complications that were noted during anti-thyroid therapy are presented in the **Table 4**.

Table 4. Complications of medicamentous therapy as a result of imidazole drug therapy

Complications of drug therapy	Group I (n=10)	Group II (n=8)	χ^2
Urticarial rash	3	1	0.3169
Joint pain	2	2	0.6121
Headache	2	3	0.9719
Nausea	3	2	0.6687

Note. P — in accordance with the criterion χ^2 .

For six months of treating patients with Graves' disease with mercazolilum and thyrozol, no significant side effects were observed in patients of both groups (Table 4). As a rule, registered headaches, nausea, joint pain, and urticarial rash were independently without the discontinuation of therapy. No significant differences in the occurrence of major complications from drug therapy were observed in patients of I and II groups.

Conclusions

No differences were found in the timing of thyrotoxicosis compensation occurrence in patients taking both mercazolilum and thyrozol.

Also, no significant differences were found in the frequency of main complications occurrence as a result of drug therapy by anti-thyroids.

Mercazolilum and thyroszl can be considered equivalent drugs for their efficacy and safety.

References

1. Vanushko V.E., Fedak I.R. Hypothyroidism as the outcome of surgical treatment of diffuse toxic goiter // Zhurn. lechashchiv vrach. — 2005. — № 8. — P. 38-41.
2. Gregory A., Brent M.D. Graves disease // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359, № 13. — P. 1407-1412.
3. Bartalena L., Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update // J. Endocrinol. Invest. — 2014. — Vol. 37, № 8. — P. 691-700.
4. Endocrinology: national manual / I.I. Dedov, G.A. Melnichenko (eds.). — M.: GEOTAR-Media, 2008. — 1072 p.
5. Chernobrov A.D. Key figures of endocrinology Service of Ukraine for 2013. — K.: Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine, Ministry of Public Health of Ukraine, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», 2014. — 40 p.

6. Abramova N.A., Fadeyev V.V. Conservative treatment of Graves' disease: principles, markers of relapse and remission // Problem. endokrynologii. — 2005. — Vol. 51, № 6. — P. 44-49.
7. Abraham P., Avenell A., Watson W.A., Park C.M., Bevan J.S. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — Vol. 18, № 2. — CD003420.
8. Sviridenko N.Y., Dedov I.I. Graves' disease and endocrine ophthalmopathy / I.I. Dedov, G.A. Melnichenko (eds.). — M.: Medicine, 2012. — 143 p.
9. Fumarola A., Calvanese A., Di Fiore A., Dainelli M., D'Armiento M. Antithyroid drugs therapy // Clin. Ter. — 2009. — Vol. 160, № 1. — P. 47-53.
10. Cooper D.S. Antithyroid drugs // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 905-917.
11. Davies T.F. Grave's disease: pathogenesis. In: Braverman L.E., Utiger R.D. (eds.): Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), 2000. — P. 518-530.
12. Weetman A.P. Autoimmune thyroid disease // Autoimmunity. — 2004. — Vol. 37. — P. 337-340.
13. Actual problems of clinical thyroidology: Proceedings of the conference of Ukrainian Association of Endocrine Surgeons (Kiev, June 25, 2013) // Zdorovya Ukrainy. — 2013. — № 3-4 (23-24). — P. 49-52.
14. Cherenko S.M. Features of pregnant women with thyroid pathology // Zdorovya Ukrainy. — 2014. — № 2 (26). — P. 33-35.
15. Farkhutdinova L., Allaberdirina D., Hasarova G., Biglova G., Gusev P., Mazherina L., Khamitov A., Kashaev M., Polyakov I., Bakiyev I., Kruglov I. Diffuse toxic goiter — systemic autoimmune disease // Doctor. — 2011. — № 9. — P. 27-30.
16. Pan'kiv V.I. Thyrostatic drugs in the treatment of diffuse toxic goiter // Mezhdunar. Endocrinol. Zhurnal. — 2013. — № 3 (51). — P. 10-16.
17. Brokken L.J., Scheenart J.W., Wiersinga W.M., Prummel M.F. Suppression of serum TSH by Graves' Ig: evidence for a functional pituitary TSH receptor // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86, № 10. — P. 4814-4817.
18. Fadeev V.V. Graves' disease // Russkiy med. Zhurnal. — 2002. — Vol. 10, № 27. — P. 1262-1268.
19. Abraham P., Avenell A., Park C.M., Watson W.A., Bevan J.S. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism // Eur. J. Endocrinology. — 2005. — Vol. 153, № 4. — P. 489-498.
20. Bahn R.S. Autoimmunity and Graves' disease // Clin. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 91, № 4. — P. 577-579.
21. Ming-Tsung Sun, Chen-Hao Tsai, Kuang Chung Shih. Antithyroid drugs-induced agranulocytosis // J. Chin. Med. Association. — 2007. — Vol. 72, № 8. — P. 438-441.
22. Takata K., Kubota S., Fukata S., Kudo T., Nishihara E., Ito M., Amino N., Miyauchi A. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily // Thyroid. — 2009. — Vol. 19, № 6. — P. 559-563.
23. Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S. Graves' disease: modern view on the problems of treatment // Effectivnaya farmakoterapiya. — 2011. — № 48. — P. 24-29.
24. Bodnar P.M., Mikhalechishin H.P., Komisarenko Yu.I., Pristupnyuk O.M., Bol'shova O.V., Ventskiy B.M., Ventskiy I.B., Vlasenko M.V., Gulchiy M.V., Zhaboiedov G.D., Komisarenko I.V., Luchitsky Ye.V., Maydannik V.G., Netyazhenko V.Z., Pashkovska N.V., Pertseva T.O., Pinsky L.L., Pishak V.P., Prilutsky O.S., Reznikov O.G., Sergienko O.O., Skrypnyk N.V., Skripnik R.L., Fomin P.D., Tsimbalyuk V.I., Shepet'ko Ye.M. Endokrynologiya: manual for students / P.M. Bodnar (ed.). — Vinnitsa: Nova Knyha, 2013. — 480 p.
25. Diav-Citrin O., Ornoy A. Teratogen update: antithyroid drugs methimazole, carbimazole, and propylthiouracil // Teratology. — 2002. — Vol. 65. — P. 38-44.
26. Sundaresh V., Brito J.P., Wang Z., Prokop L.J., Stan M.N., Murad M.H., Bahn R.S. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 98, № 9. — P. 3671-3677.

Оригінальні дослідження

27. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview // Nat. Rev. Endocrinol. — 2013. — Vol. 9, № 12. — P. 724-734.
28. Clinical pharmacology during pregnancy / Donald R. Mattison (ed.). — 2013. — P. 338 p.
29. Tagami T., Yambe Y., Tanaka T., Tanaka T., Ogo A., Yoshizumi H., Kaise K., Higashi K., Tanabe M., Shimazu S., Usui T., Shimatsu A., Naruse M.; BGD Study Group. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease // Intern. Med. — 2012. — Vol. 51, № 17. — P. 2285-2290.
30. Petunina N.A. Conservative treatment of diffuse toxic goitre: opportunities, challenges, and way of solutions // Problem. endokrynologii. — 2005. — Vol. 51, № 6. — P. 44-49.

(Надійшло до редакції 06.05.2016 р.)

Порівняльна характеристика ефективності мерказолілу й тирозолу у лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб

О.В. Раков

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

Резюме. Метою роботи була оцінка терапевтичної ефективності та безпеки застосування мерказолілу («Здоров'я України») й тирозолу (Takeda) у лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ).

Матеріали та методи. В умовах стаціонару обстежено 59 хворих віком від 20 до 73 років (43,17±1,85 року), серед яких 17 (28,8%) чоловіків і 42 (71,9%) жінки. У всіх пацієнтів діагностували ДТЗ середньої тяжкості. Групи обстежуваних були порівнянними за віковим, статевим складом, розмірами щитоподібної залози (ЩЗ) і тривалістю тиреотоксикозу. Діагноз ДТЗ верифіковано на підставі характерної клінічної картини, даних анамнезу, клінічного огляду, гормонального, імунологічного обстеження та УЗД ЩЗ. Термін спостереження — 6 місяців. Через 1, 3, 6 місяців лікування здійснювали контроль ТТГ, T_4 в., T_3 в., АТ-рТТГ, УЗД ЩЗ. Усім хворим проводили лікування ТСТ (мерказоліл, тирозол), β -блокаторами (бісопролол, метопролол), седативними засобами та препаратами калію. Хворих на ДТЗ розподілили на дві групи: пацієнти I групи (30 осіб) отримували мерказоліл, II групи (29 осіб) — тирозол. Додаткова доза тиреостатиків складала 20-30 мг. За результатами обстеження не було виявлено взаємозв'язку між вираженістю клінічних симптомів тиреотоксикозу, рівнями ТТГ, T_4 в., T_3 в., АТ-рТТГ у периферичній крові та ступенем збільшення ЩЗ. Через місяць від початку медикаментозної терапії у пацієнтів обох груп спостерігалось зниження рівнів тиреоїдних гормонів й АТ-рТТГ без вірогідної залежності від застосовуваного ТСТ. В обох групах у 100% випадків відбулася нормалізація рівнів T_4 в., T_3 в. на тлі низького вмісту ТТГ. Далі показники визначали через 3 і 6 місяців від початку тиреостатичної терапії. На тлі тиреостатичної терапії евтиреоїдного стану досягнуто у 100% випадків. Впродовж 6 місяців лікування не відзначено значущих побічних ефектів (агранулоцитоз, токсичний гепатит) у пацієнтів обох груп. **Висновки.** У пацієнтів, які лікувались мерказолілом або тирозолом, не виявлено різниці у термінах компенсації тиреотоксикозу. Також не спостерігалось значущих ускладнень медика-

ментозної терапії даними ТСТ. Мерказоліл і тирозол за ефективністю та безпечністю можна вважати рівноцінними препаратами.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, тирозол, мерказоліл.

Сравнительная характеристика эффективности мерказолила и тирозола в лечении больных диффузным токсическим зобом

О.В. Раков

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

Резюме. Целью работы была оценка терапевтической эффективности и безопасности применения мерказолила («Здоровье» Украины) и тирозола (Takeda) в лечении больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ). **Материалы и методы.** В условиях стационара обследованы 59 больных в возрасте от 20 до 73 лет (43,17±1,85 года), среди них 17 (28,8%) мужчин и 42 (71,9%) женщины. У всех пациентов диагностировали ДТЗ средней тяжести. Группы не различались по возрастному, половому составу, размерам щитовидной железы (ЩЖ) и длительности тиреотоксикоза. Диагноз ДТЗ верифицирован на основании характерной клинической картины, данных анамнеза, клинического осмотра, гормонального и иммунологического обследования, УЗИ ЩЖ. Время наблюдения от момента назначения тиреостатических препаратов составило 6 месяцев. Через 1, 3, 6 месяцев лечения осуществляли контроль ТТГ, T_4 св., T_3 св., АТ-рТТГ, УЗИ ЩЖ. Всем больным проводили лечение ТСТ (мерказолил, тирозол), β -блокаторами (бисопролол, метопролол), седативными средствами и препаратами калия. Больных ДТЗ разделили на две группы: пациенты I группы (30 человек) получали мерказолил, II группы (29 больных) — тирозол. Суточная доза тиреостатиков составляла 20-30 мг. По результатам обследования не выявлено взаимосвязи между выраженностью клинических симптомов тиреотоксикоза, уровнями в периферической крови ТТГ, T_4 св., T_3 св., АТ-рТТГ и степенью увеличения ЩЖ. Через месяц у пациентов обеих групп наблюдалось снижение уровней тиреоидных гормонов и АТ-рТТГ, при этом достоверного различия между этими показателями в зависимости от применяемого тиреостатика выявлено не было. В обеих группах в 100% случаев наблюдалась нормализация уровней T_4 св., T_3 св. при низком уровне ТТГ. В дальнейшем аналогичные показатели определяли через три и шесть месяцев. На фоне тиреостатической терапии эутиреоидное состояние достигнуто в 100% случаев (59 человек). За шесть месяцев лечения больных ДТЗ тиреостатиками мы не наблюдали значимых побочных эффектов (агранулоцитоз, токсический гепатит) у пациентов обеих групп. **Выводы.** У пациентов, принимающих мерказолил или тирозол, не обнаружено различия в сроках компенсации тиреотоксикоза. Также не обнаружено различия в частоте возникновения основных осложнений в результате медикаментозной терапии тиреостатиками. Мерказолил и тирозол по эффективности и безопасности можно считать равноценными препаратами.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, тирозол, мерказолил.

Україна, м. Дніпро
16-17 червня 2016 р.

Науково-практична конференція
з міжнародною участю:

**«IV наукова сесія інституту
гастроентерології НАМН України.
Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології»**

Наукова програма заходу охоплює питання:

- 1. епідеміології захворювань органів травлення;**
- 2. етіології та патогенезу (зокрема експериментальні дослідження);**
- 3. профілактики, діагностики та лікування (в т.ч. хірургічного) захворювань органів травлення;**
- 4. дитячої гастроентерології;**
- 5. міждисциплінарного підходу до вирішення проблеми;**
- 6. нутриціології, дієтології та лікувального харчування.**

Планується участь провідних вчених України та зарубіжних колег у вигляді особистої участі або через телеміст.

Конференція буде працювати в режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозиумів у т.ч. у формі дискусійної панелі, клінічних розборів, консиліумів.

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які відбудуться в 2016 р. № 158.

Участь у конференції безкоштовна.

Місце проведення: Єврейський діловий центр «Менора», вул. Шолом Алейхема 4/26

По питаннях мешкання в готелі відповідальна канд. мед. наук Кудрявцева Валентина Євгенівна, звертатися по тел.: 0509046273.

Початок реєстрації учасників **16 червня о 8:00** год. Відкриття конференції о **9:00** год.

Науковий керівник: д-р мед наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, зав. кафедри гастроентерології та терапії ФПО Дніпропетровської державної медичної академії – **Степанов Ю.М.**

З усіх питань звертатися в Оргкомітет конференції:

Заст. директора Інститут з наукової роботи,
канд. мед. наук **Діденко В.І.**
e-mail: vladdidenko@gmail.com,
тел.: (056) 760-33-05

Пров. наук. співроб,
канд. мед. наук **Гравіровська Н.Г.**
e-mail: gastro.grav@gmail.com,
тел.: 0501349254; 0988284547.

Вплив іонів літію на стероїдогенез і рівень експресії протеїнкінази ERK у тканині кори надниркових залоз

Н.І. Левчук,
О.С. Лукашеня,
О.І. Ковзун,
О.С. Микоша

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

Резюме. Відомо, що препарати літію використовують у лікуванні психічних розладів. Натомість ефекти іона, пов'язані з процесами синтезу стероїдних гормонів у корі надниркових залоз, вивчено недостатньо. **Мета.** Дослідити вплив різних концентрацій літію хлориду *in vitro* на вміст 11-гідроксикортикостероїдів (11-ОКС) і рівень експресії тотальних форм ERK1/2 у тканині надниркових залоз. **Матеріали та методи.** У досліджах *in vitro* використано поопераційну адренкортикальну тканину та тканину надниркових залоз морських свинок. Кількісне визначення рівня 11-ОКС проводили флуориметричним мікрометодом. Рівень експресії ERK1/2 вивчали за допомогою вестерн-блот-аналізу. **Результати.** Інкубація зрізів позапухлинної тканини надниркових залоз людини з літію хлоридом приводить до підвищення рівня 11-ОКС у живильному середовищі та рівня експресії ERK1/2 у тканині надниркових залоз морських свинок. **Висновок.** Стимуляція синтезу кортикостероїдів за умов дії літію хлориду в адренкортикальній тканині *in vitro* може бути опосередкованою ERK1/2.

Ключові слова: літію хлорид, 11-ОКС, ERK1/2, тканина кори надниркових залоз.

До регуляції проліферації клітин і функції надниркових залоз залучено значну кількість чинників найрізноманітнішої природи, які реалізують свої ефекти через складні мережі месенджерних каскадів. Серед них важливе місце посідають системи цАМФ-залежної протеїнкінази А та протеїнкінази С [1]. Участь протеїнкіназ, що активуються мітогенами (МАРК), зокрема ERK (від англ. extracellular signal regulated kinase), в регуляції

синтезу кортикостероїдних гормонів залишається майже не дослідженою.

Відомо, що солі літію використовують як терапевтичний засіб у психіатрії для лікування маніакально-депресивних станів, а також в ендокринології для лікування захворювань, пов'язаних із підвищеною функцією щитоподібної залози [2, 3]. Нашу увагу іони літію привернули своєю здатністю впливати на синтез кортикостерону та альдостерону в тканині кори надниркових залоз [4-6]. Проте механізми впливу літію на функцію залози залишаються далекими від цілковитого розуміння.

* 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

© Н.І. Левчук, О.С. Лукашеня, О.І. Ковзун, О.С. Микоша

Дія літію в різних типах клітин опосередковується низкою систем внутрішньоклітинної сигналізації. Показано, що літій знижує активність аденілатциклази [7], рівень цАМФ у корі мозку [8], змінює вміст цАМФ-чутливого білка CREB [9], утворення цАМФ в активованих тиреотропним гормоном тиреоцитах [10]. Крім того, іони літію спричиняли двократне підвищення вмісту цГМФ у мозку [11]. Літій регулює через ПКС-залежні механізми активність мітоген-активованої протеїнкінази JNK у мозку [8]. Є дані про вплив іонів літію на активність кінази глікогенсинтази-3 β (GSK-3 β) [12].

З огляду на вищевикладене **метою** роботи було дослідження впливу літію хлориду *in vitro* на секрецію 11-ОКС і рівень експресії ERK1/2 у тканині кори надниркових залоз.

Матеріали та методи

Експерименти *in vitro* виконано на тканині надниркових залоз морських свинок і поопераційній тканині надниркових залоз хворих, прооперованих у хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Для досліджень відбирали ділянки візуально незміненої тканини кори надниркових залоз людини (позапухлинна тканина), що межує з пухлиною. Перед початком досліджень було отримано дозвіл від комісії Інституту з питань біоетики. Принципи проведення експериментів відповідали схваленим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин положенням, що використовуються для експериментальних і інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Досліди з вивчення впливу літію хлориду на стероїдогенез проводили на адренкортикальній тканині людини. Залозу після видалення перенесли на лід, очищали від сполучної, жирової та хромафінної тканин. Ретельно подрібнювали гострим лезом на зрізи товщиною приблизно 0,5 мм. Наважку тканини масою 20 мг поміщали в інкубаційне середовище, яке складалось із 500 мкл живильного середовища 199 (Державний завод медичних препаратів, Україна) і містило 10 ммоль/л HEPES (pH 7,4) (Calbiochem, США) та 0,2% бичачого сироваткового альбуміну (Serva, Німеччина). У дослідні проби перед початком інкубації вносили LiCl (ч.д.а., Мерск, Німеччина) у кінцевій

концентрації 5 ммоль/л і 10 ммоль/л. Проби інкубували на водяній бані впродовж 3 год за температури 37 °C і постійного струшування. Інкубацію припиняли, видаляючи зрізи із середовища. В інкубаційному середовищі визначали вміст 11-ОКС флуориметричним методом [13]. Як стандарт для визначення сумарних 11-ОКС використовували гідрокортизон (Koch-Light, Велика Британія). Концентрацію сумарних 11-ОКС виражали в мкг/мг тканини.

Вплив літію хлориду *in vitro* на рівень експресії ERK1/2 вивчали в тканині кори надниркових залоз морських свинок за допомогою вестерн-блот-аналізу. Досліди проводили на зрізах, які інкубували в 1 мл середовища. Склад середовища та тривалість інкубації описано вище. По завершенні інкубації зрізи тканини гомогенізували у 2 об'ємах охолодженого лізуючого буферу (Sigma, США). Гомогенат центрифугували за 24100 g впродовж 10 хв, надосадові фракції зберігали до використання за температури -60 °C. У супернатанті визначали білок за методом Бредфорд [14], електрофорез проводили за методом Леммлі [15].

У роботі використано моноклональні антитіла проти ERK1/2 (Cell Signaling Technology, США), β -актину (Sigma, США) та вторинні антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (Sigma, США). Кількісний аналіз ERK1/2 здійснювали за допомогою комп'ютерної обробки сканованих результатів імуноблотингу (Gel Pro Analyzer v. 4.0). Нормалізацію оптичної щільності ERK1/2 здійснювали за вмістом β -актину. Отримані дані наведено в умовних одиницях оптичної густини.

Обробку отриманих даних проводили за загальноприйнятими методами з використанням t-критерію Стьюдента та U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Дані експериментів наведено у вигляді $M \pm m$. Вірогідно значущою вважали різницю за $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

На **рис. 1** наведено дані про вплив різних концентрацій літію хлориду *in vitro* на секрецію 11-ОКС. Результати досліджень показали, що літій хлорид в концентрації 5 ммоль/л не впливав на інтенсивність синтезу кортикостероїдних гормонів у позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини, хоча у концентрації 10 ммоль/л спостерігали вірогідне підвищення (на 38%) вмісту 11-ОКС у середовищі інкубації. Отже, отримані результати

Оригінальні дослідження

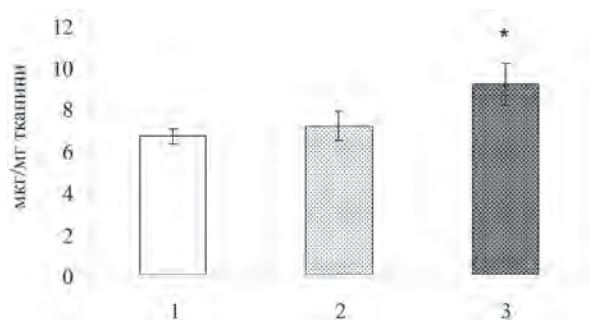


Рис. 1. Вплив літію хлориду *in vitro* на вміст 11-ОКС в інкубаційному середовищі у процесі інкубації зрізів тканини кори надниркових залоз (n=5): 1 — контроль; 2-5 ммоль/л літію хлориду; 3-10 ммоль/л літію хлориду; * — $p < 0,05$ — порівняно з контрольною пробою без хлориду літію (t-критерій Стьюдента).

свідчать про стимулюючий вплив літію хлориду на процеси стероїдогенезу *in vitro* у позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини.

У літературі наводяться суперечливі дані про вплив літію хлориду на процеси стероїдогенезу. З одного боку, одноразова ін'єкція літію хлориду та тривале його введення викликали підвищення рівня кортикостерону у щурів [4]. З іншого боку, 10 ммоль/л хлориду літію пригнічували стимульований ангіотензином II біосинтез альдостерону [5]. Показано, що літій пригнічує стимульований калієм стероїдогенез [6]. Автори висловили припущення, що цей факт може бути пов'язаним із гальмуванням ресинтезу фосфоінозитидів та активності протеїнкінази С внаслідок інгібіції іоном інозитолфосфатази.

Водночас необхідно враховувати, що функції залози можуть регулюватися не лише змінами швидкості синтезу гормонів, але й шляхом зміни маси функціонуючої залози. У зв'язку з цим регуляція мітогенезу та апоптозу також може робити свій внесок до загальної функціональної відповіді надниркових залоз. У попередніх наших роботах було показано, що літію хлорид пригнічує інтенсивність фрагментації ДНК в умовно нормальній тканині та тканині пухлин кори надниркових залоз людини [16].

Аби оцінити можливу участь ERK1/2 в опосередкованні дії іонів літію на функцію та проліферацію клітин в адренкортикальній тканині, визначали рівень експресії її тотальних форм залежно від концентрації літію хлориду в інкубаційному середовищі. З рис. 2 видно, що рівень експресії ERK1/2 у тканині кори надниркових залоз морських свинок помітно зростає вже за наявності 5 ммоль/л літію хлориду, а підвищення концентрації до 10 ммоль/л

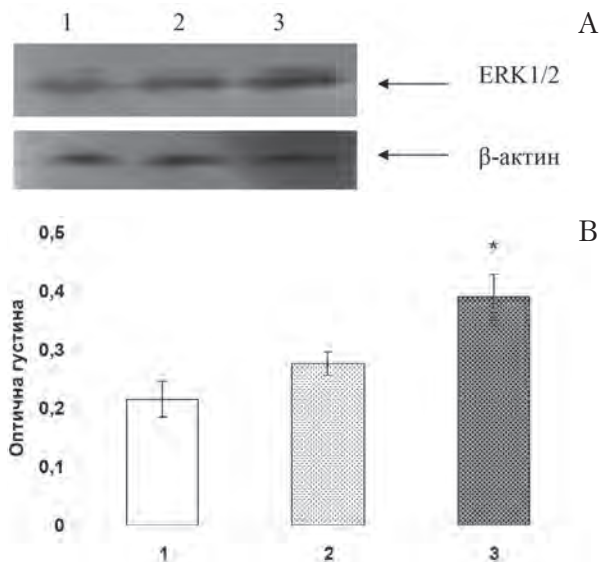


Рис. 2. Вплив хлориду літію *in vitro* на рівень експресії вільних форм ERK1/2 у тканині кори надниркових залоз (n=3): А — типові результати імуноблотингу одного досліді з 3; Б — усереднені дані; 1 — контроль; 2-5 ммоль/л хлориду літію; 3-10 ммоль/л хлориду літію; * — $p = 0,05$ — порівняно з контрольною пробою без хлориду літію (U-критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні).

призводить до збільшення її вмісту в 1,9 раза. Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури про участь ERK1/2 у регуляції синтезу кортикостероїдних гормонів [17]. Отже, стимуляція синтезу стероїдних гормонів в адренкортикальній тканині літєм може відбуватися шляхом залучення вільних форм ERK1/2.

Наразі в літературі немає жодного повідомлення про вплив іонів літію на активність ERK1/2 у клітинах кори надниркових залоз. Зрозуміло, що ERK1/2 є не єдиною протеїнкіназою, що їх залучено до реалізації ефекту літію на процеси стероїдогенезу. Так, у попередніх дослідженнях нами було показано, що літію хлорид *in vitro* підвищує рівень експресії GSK-3 β у тканині кори надниркових залоз морських свинок [18]. Висловлено припущення про можливу роль цієї кінази у процесах регуляції стероїдогенезу.

Не виключено також участь деяких інших регуляторних шляхів, які опосередковують стероїдогенні ефекти літію хлориду в тканині кори надниркових залоз, зокрема ПКА- і ПКС-залежних механізмів.

Отже, вперше встановлено зміни вмісту ERK1/2 у тканині кори надниркових залоз під впливом літію хлориду. Збільшення синтезу 11-ОКС може пояснюватись участю ERK1/2 у регуляції стероїдогенезу в адренкортикальній тканині *in vitro*.

Список використаної літератури

1. Тронько М.Д., Микоша О.С., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.М. Регулятори функції кори надниркових залоз. — К.: Доктор-Медіа, 2009. — 244 с. (Tronko M.D., Mikosha O.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M. Regulators of adrenocortical function. — K.: Doctor-Media, 2009. — 244 p.).
2. Петров Н.М., Семенов В.В. Литий в ліченні тиреотоксикоза // Пробл. ендокринології. — 1986. — Т. 32, № 2. — С. 83-86. (Petrov N.M., Semenov V.V. Lithium in the treatment of thyrotoxicosis // Probl. endocrinol. — 1986. — Vol. 32, № 2. — P. 83-86).
3. Prakash I., Nylen E.S., Sen S. Lithium as an alternative option in graves thyrotoxicosis // Case Rep. Endocrinol. — 2015. — Vol. 2015. — article ID869343. — P. 4. — doi.org/10.1155/2015/869343.
4. Jacobs J.J. Effect of lithium chloride on adrenocortical function in the rat // Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. — 1978. — Vol. 157. — P. 163-167.
5. Balla T., Enyedi P., Hunyady L., Spat A. Effects of lithium on angiotensin-stimulated phosphatidylinositol turnover and aldosterone production in adrenal glomerulosa cells: a possible causal relationship // FEBS Lett. — 1984. — Vol. 171. — P. 179-182.
6. Тронько М.Д., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.М. Механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз. — К.: Центр навчальної літератури, 2006. — 304 с. (Tronko M.D., Kovzun O.I., Pushkarev V.M. The mechanisms of regulation of steroidogenesis in the adrenal cortex. — K.: Centr navchalnoi literatury, 2006. — 304 p.).
7. Ebstein R.P., Lerer B., Bennett E.R., Shapira B., Kindler S., Shemesh Z., Gerstenhaber N. Lithium modulation of second messenger signal amplification in man: inhibition of phosphatidylinositol-specific phospholipase C and adenylate cyclase activity // Psychiatry Res. — 1988. — Vol. 24, № 1. — P. 45-52.
8. Chen G., Masana M.I., Manji H.K. Lithium regulates PKC-mediated intracellular cross-talk and gene expression in the CNS in vivo // Bipolar Disord. — 2000. — Vol. 2. — P. 217-236.
9. Alda M., Shao L., Wang J.F., Lopez de Lara C., Jaitovich-Groisman I., Lebel V., Sun X., Duffy A., Grof P., Rouleau G.A., Turecki G., Young L.T. Alterations in phosphorylated cAMP response element-binding protein (pCREB) signaling: an endophenotype of lithium-responsive bipolar disorder? // Bipolar Disord. — 2013. — Vol. 15, № 8. — P. 824-831.
10. Tsuchiya Y., Saji M., Isozaki O., Arai M., Tsushima T., Shizume K. Effect of lithium on deoxyribonucleic acid synthesis and iodide uptake in porcine thyroid cells in culture // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, № 1. — P. 460-465.
11. Harvey B.H., Carstens M.E., Taljaard J.J.F. Antagonism of a novel cholinergic property of lithium by scopolamine: a cyclic GMP hypothesis // South Afric. J. Sci. — 1990. — Vol. 86. — P. 265-269.
12. Nadeem R.I., Ahmed H.I., El-Denshary E.E. Effect of imipramine, paroxetine, and lithium carbonate on neurobehavioral changes of streptozotocin in rats: impact on glycogen synthase kinase-3 and blood glucose level // Neurochem Res. — 2015. — Vol. 40, № 9. — P. 1810-1818.
13. Балашов Ю.Г. Флюориметрический метод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами // Физиол. журн. СССР. — 1990. — Т. 76, № 2. — С. 280-283. (Balashov Yu.G. Fluorometric micromethod of corticosteroids determination: comparison with other methods // Fisiol. Zhurn. SSSR. — 1990. — Vol. 76, № 2. — P. 280-283).
14. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 72. — P. 248-254.
15. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. — 1970. — Vol. 227. — P. 680-685.
16. Pushkarev V.M., Tronko N.D., Kostyuchenko N.N., Mikosha A.S. Effect of o, p'-DDD and Li⁺ on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumour tissues of human adrenal cortex // Ukr. Biochem. J. — 2007. — Vol. 79, № 2. — P. 44-49.
17. Vargyas V.E., Kaushal K.M., Monau T.R., Myers D.A., Ducsay C.A. Extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) signaling pathway plays a role in cortisol secretion in the long-term hypoxic ovine fetal adrenal near term // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2013. — Vol. 304. — R636-R643.
18. Ковзун О.І., Левчук Н.І., Пушкар'єв В.М., Пушкар'єв В.В., Тронько М.Д. Вплив іонів калію та літію на рівень експресії кінрази глікогенсинтази в адренкортикоцитах морських свинок // Ендокринологія. — 2013. — Т. 18, № 4. — С. 11-15. (Kovzun O.I., Levchuk N.I., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., Tronko M.D. Effect of potassium ions on the level of expression of glycogen synthase kinase in guinea pig adrenocorticocytes // Endokrynologia. — 2013. — Vol. 18, № 4. — P. 11-15).

(Надійшла до редакції 06.05.2016 р.)

Влияние ионов лития на стероидогенез и уровень экспрессии протеинкиназы ERK в ткани коры надпочечников

Н.И. Левчук, О.С. Лукашеня, Е.И. Ковзун, А.С. Микоша

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

Резюме. Известно, что препараты лития используют при лечении психических расстройств. Однако эффекты иона, которые связаны с процессами синтеза стероидных гормонов в коре надпочечников, изучены недостаточно. **Цель.** Исследовать влияние разных концентраций лития хлорида *in vitro* на содержание 11-гидроксикортикостероидов (11-ОКС) и уровень экспрессии тотальных форм ERK1/2 в ткани надпочечников. **Материалы и методы.** В опытах *in vitro* использована послеоперационная адренкортикальная ткань и ткань надпочечников морских свинок. Количественное определение уровня 11-ОКС проводили флуориметрическим микрометодом. Уровень экспрессии ERK1/2 изучали с помощью вестерн-блот-анализа. **Результаты.** Показано, что инкубация срезов внеопухолевой ткани надпочечников человека с лития хлоридом приводит к повышению уровня 11-ОКС в питательной среде и уровня экспрессии ERK1/2 в ткани надпочечников морских свинок. **Вывод.** Стимуляция синтеза кортикостероидов под действием лития хлорида в адренкортикальной ткани *in vitro* может быть опосредована ERK1/2.

Ключевые слова: лития хлорид, 11-ОКС, ERK1/2, ткань коры надпочечников.

Effect of lithium ions on steroidogenesis and ERK protein kinase expression level in tissue of the adrenal cortex

N.I. Levchuk, O.S. Lukashenia, O.I. Kovzun, O.S. Mikosha

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

Summary. It is known that lithium preparations are used in the treatment of mental disorders. However, the ion effects that are associated with the processes of synthesis of steroid hormones in the adrenal cortex are not studied enough. **Aim.** To study the effect of different concentrations of lithium chloride on the content of 11-Hydroxycorticosteroids (11-OHCS), and ERK1/2 expression level of total form in tissue of the adrenal glands *in vitro*. **Materials and methods.** Postoperative adrenocortical tissue and tissue of the adrenal glands of guinea pigs were used in experiments *in vitro*. The quantitative determination of 11-OHCS level was conducted by fluorometric micromethod. The ERK1/2 expression level was studied by Western blot analysis. **Results.** It was shown that incubation of extratumoral tissue sections of human adrenal glands with lithium chloride leads to the increased level of 11-OHCS in the culture medium and ERK1/2 expression level in tissue of the guinea pig adrenal glands. **Conclusion.** Stimulation of the corticosteroid synthesis under lithium chloride effect in adrenocortical tissue can be mediated by ERK1/2 *in vitro*.

Keywords: lithium chloride, 11-OHCS, ERK1/2, tissue of the adrenal cortex.

Сцинтиграфія з ^{99m}Tc -MIBI в діагностиці аденом прищитоподібних залоз

В.Ю. Кундін,
І.В. Новерко,
М.В. Сатир

Державна установа «Інститут серця МОЗ України»

Резюме. Метою роботи було вивчення можливостей застосування та ефективності сцинтиграфії, технологій ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ із ^{99m}Tc -MIBI в діагностиці аденом прищитоподібних залоз. **Результати.** Обстежено 143 пацієнти з пухлинною патологією прищитоподібних залоз. У 115 (80,4%) пацієнтів отримано діагностичні зображення високої якості. Негативні результати спостерігались у 16 (11,2%) пацієнтів, сумнівні — у 9 (6,3%). Зроблено висновок про високу діагностичну значущість сцинтиграфії з ^{99m}Tc -MIBI в діагностиці пухлинної патології прищитоподібних залоз, а також ОФЕКТ і ОФЕКТ/КТ із ^{99m}Tc -MIBI у визначенні атипично розташованих аденом прищитоподібних залоз.

Ключові слова: аденома, прищитоподібні залози, сцинтиграфія, ОФЕКТ, ОФЕКТ/КТ, ^{99m}Tc -MIBI.

Вступ

Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) є одним із найпоширеніших захворювань прищитоподібних залоз (ПЩЗ) і останнім часом дедалі більше привертає увагу лікарів різних фахів, що пов'язано не лише з високою захворюваністю, а й із суттєвим поглибленням знань про патогенез, генетичну обумовленість та ефективні методики лікування даної патології [3, 8, 9]. Останніми роками спостерігається зростання частоти ПГПТ. В Україні ПГПТ виявляється в переважній більшості випадків на стадії виражених клінічних проявів. У процесі розвитку ПГПТ патологічні зміни виникають в усіх системах організму з переважним ураженням органів-мішеней [3, 5].

Поширеність ПГПТ, обумовленого, як правило, аденомою ПЩЗ, складає у жінок 3-4%, у чоловіків — приблизно 0,1%. Основними причинами ПГПТ є поодинокі аденоми ПЩЗ (до 90% випадків), множинні аденоми (4%), гіперплазія ПЩЗ (6%) і карцинома ПЩЗ (<1%) [3, 4, 6-8].

Результати лікування ПГПТ залежать від ефективності виявлення випадків захворювання. Єдиним радикальним методом лікування ПГПТ є хірургічний, який передбачає видалення патологічно змінених ПЩЗ [5, 9].

Частота незадовільних результатів хірургічного лікування ПГПТ складає від 1-2% до 10-15% і обумовлюється складністю знаходження оперуючим хірургом ураженої ПЩЗ у типовому місці, наявністю нерозпізнаного множинного ураження ПЩЗ, часто пов'язаного з яскраво вираженими клінічни-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут серця МОЗ України», вул. Братиславська, 5-а, м. Київ, 02660, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

© В.Ю. Кундін, І.В. Новерко, М.В. Сатир

ми генетичними синдромами, наявністю супутньої патології щитоподібної залози (ЩЗ), а також з ектопічним розташуванням пухлин ПЩЗ: інтратиреоїдним, ретростернальним, медіастинальним тощо [2, 9, 14]. Зазначені чинники призводять до необхідності проведення широкої інтраопераційної ревізії та не дають можливості гарантувати радикальність операції у випадку мультигландулярного ураження. Проблемними питаннями залишаються також вчасне виявлення захворювання, яке має різноманітні клінічні прояви, доступний для практичного застосування діагностично-лікувальний алгоритм із чіткими критеріями хірургічної корекції, програма та критерії операційної реабілітації пацієнтів [5, 8].

Методи візуалізації ПЩЗ за ПГПТ поділяються на перед- та інтраопераційні. Передопераційні включають неінвазійні та інвазійні. Найчастіше застосовуються такі неінвазійні методи візуалізації: ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну томографію (КТ), мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), сцинтиграфію ПЩЗ із ^{99m}Tc -метоксиізобутил-ізонітрилом (^{99m}Tc -МІВІ), однофотонно-емісійну комп'ютерну томографію (ОФЕКТ) із ^{99m}Tc -МІВІ. Інвазійні методи візуалізації застосовують у випадках сумнівних результатів, розбіжності отриманих результатів неінвазійних методів візуалізації. До інвазійних методів належать тонкогolkова аспіраційна біопсія та ангіографія ПЩЗ [2, 9].

Донедавна найінформативнішим методом топічної діагностики патологічно змінених ПЩЗ було УЗД [1]. Чутливість УЗД для ПГПТ складає 56-85%, специфічність — до 99%. Недоліками УЗД є складність диференціювання патологічно змінених ПЩЗ і вузлів ЩЗ, лімфатичних вузлів, неможливість виявлення дрібних утворень, обмеженість ділянок візуалізації (позаду стравоходу, за грудниною) [1, 2, 9, 11]. М.І. De Feo і співавт. порівняли результативність КТ, МРТ, УЗД і сцинтиграфії з ^{99m}Tc -МІВІ в діагностиці патології ПЩЗ. За даними авторів, сцинтиграфія з ^{99m}Tc -МІВІ є найбільш специфічним і вірогідним методом візуалізації ПЩЗ, надто у поєднанні з УЗД (чутливість складає 96%). Тому застосування ^{99m}Tc -МІВІ стало значним досягненням у поліпшенні топічної діагностики патологічно змінених ПЩЗ [1, 4, 10, 15].

МІВІ — жиророзчинний комплекс, який з'єднується з мембраною мітохондрій та акумулюється в клітинах зі значною їх кількістю (міокардіоцити, еозинофіли), в проліферуючих доброякісних і злоякісних пухлинах [1, 9, 11]. Встановлено, що чутливість до ^{99m}Tc -МІВІ за солітарних аденом ПЩЗ є більшою (до 90%), ніж за гіперплазії ПЩЗ (67%). За даними Torregrosa J.V. і співавт., гіперплазовані ПЩЗ візуалізуються в 10-62,5% випадків [1, 12, 15]. Сцинтиграфія ПЩЗ із ^{99m}Tc -МІВІ в комплексі з визначенням рівня паратиреоїдного гормону має особливу значущість у плануванні хірургічного втручання та для повторних операцій. Точність цього методу перевищує 90%. Надто ефективною виявилася сцинтиграфія з ^{99m}Tc -МІВІ у діагностиці ектопічно розташованих ПЩЗ, які спостерігаються, за даними D. Rubello і співавт., у 20% випадків, причому ефективність сцинтиграфії не залежить від локалізації патологічного процесу. Останніми роками разом із планарною сцинтиграфією ПЩЗ застосовують ОФЕКТ, а в деяких складних клінічних випадках — ОФЕКТ/КТ. Перевага ОФЕКТ полягає в тому, що вона дозволяє отримати не просто площинні зображення, а серію топографічних зрізів органа або частини тіла, що значно підвищує точність і наочність діагностики. Чутливість її складає 86,8%. Крім ОФЕКТ із ^{99m}Tc -МІВІ, для уточнення локалізації уражених ПЩЗ застосовують ОФЕКТ/КТ середостіння та шиї. Показаннями є персистуючий і резидуальний гіперпаратиреоз, підозра на ектопію ПЩЗ у середостіння або ділянку шиї, яку неможливо детально візуалізувати за допомогою УЗД і планарної сцинтиграфії. Чутливість ОФЕКТ/КТ із ^{99m}Tc -МІВІ перевищує 90% [2, 6, 9, 11, 13].

Метою роботи було вивчення можливостей застосування та ефективності сцинтиграфії, технологій ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ із ^{99m}Tc -МІВІ в діагностиці аденом прищитоподібних залоз.

Матеріали та методи

Обстежено 143 пацієнти з патологією ПЩЗ, серед яких жінок — 129 (90,2%), чоловіків — 14 (9,8%), середній вік — $46,0 \pm 22,0$ року (24-68 років). Попередньо усім пацієнтам було виконано стандартний діагностичний алгоритм,

Оригінальні дослідження

який включав фізикальне обстеження, визначення рівнів загального та іонізованого кальцію, неорганічного фосфору та паратиреоїдного гормону в сироватці крові, а також УЗД щитоподібної залози. Окремим пацієнтам було виконано КТ шиї та середостіння.

Паратиреосцинтиграфію з ^{99m}Tc -МІВІ проведено усім пацієнтам, крім того 9 (6,3%) хворим додатково було виконано ОФЕКТ і 3 (2,1%) – ОФЕКТ/КТ.

Препарат ^{99m}Tc -МІВІ готували згідно з інструкцією виробника (Polatom, Польща) з використанням як радіоактивної мітки елюату ^{99m}Tc , отриманого з генератора молібдену ^{99}Mo .

^{99m}Tc -МІВІ вводили активністю 370-555 МБк болюсно в ліктьову вену. Через 10 хв (рання фаза обстеження), 120 хв і 180 хв після ін'єкції (пізня фаза обстеження) пацієнтам виконували планарну сцинтиграфію ПЩЗ у передній проекції. Також через 180 хв після ін'єкції (одразу після пізньої фази обстеження) усім пацієнтам виконували оглядову сцинтиграфію грудної порожнини. Одразу після оглядової сцинтиграфії грудної порожнини окремим пацієнтам було виконано ОФЕКТ або ОФЕКТ/КТ.

Дослідження проводили на гамма-камері Infinia Hawkeye, що об'єднує в собі 1-зрізовий комп'ютерний томограф із гамма-камерою Infinia. Для планарної сцинтиграфії застосовували коліматор загального призначення, матрицю 64×64 пікселів. Для ОФЕКТ використовували такі установки: орбіта руху – циркулярна, положення детекторів – під кутом 180° один до одного (H-mode position), напрям руху детекторів – проти годинникової стрілки, коліматор загального призначення, матриця 128×128 пікселів, 120 проекцій, експозиція – 20 с на проекцію. Детектори гамма-камери здійснювали обертання в 360° навколо пацієнта. Рентгенівську КТ виконували на 1-зрізовому комп'ютерному томографі, електрична напруга складала 140 кВ, сила струму – 2,5 мА, товщина зрізу – 10 мм.

Під час аналізу отриманих сцинтиграм вивчали характер фіксації РФП у тканинах організму пацієнтів, оцінювали коефіцієнт відносного накопичення ^{99m}Tc -МІВІ в ураженій ділянці порівняно з оточуючими тканинами (глом), за який використовували симетричні ділянки.

За даними ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ за допомогою програмних засобів системи Xeleris проводили реконструкцію аксіальних, фронтальних і сагітальних зрізів розподілу накопичення ^{99m}Tc -МІВІ в тканинах організму пацієнтів. Розподіл РФП оцінювали на всіх зрізах ОФЕКТ, продивляючись їх послідовно покроково (товщина кроку для ОФЕКТ складала 0,4-0,8 см).

Результати та їх обговорення

На підставі проведених обстежень у 115 (80,4%) пацієнтів отримано діагностичні зображення високої якості з інтенсивною акумуляцією РФП у патологічно змінених ПЩЗ, що дозволило зробити висновок про осередкове ураження ПЩЗ у них. Слід зазначити, що у 99 (69,2%) хворих гіперфіксація ^{99m}Tc -МІВІ в типово розташованих уражених ПЩЗ візуалізувалась як на ранніх, так і на пізніх фазах обстеження, а також на оглядовій сцинтиграмі грудної порожнини. У 95 (66,4%) випадках було діагностовано поодинокі аденоми ПЩЗ та у 4 (2,8%) – подвійні. На **рисунку 1** наведено результати сцинтиграфії пацієнта з аденомою правої нижньої ПЩЗ. За результатами обстеження в ранній, обох пізніх фазах і на оглядовій сцинтиграмі грудної порожнини візуалізувалася ділянка інтенсивно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -МІВІ в проекції правої нижньої ПЩЗ. На **рисунку 2** наведено сцинтиграми пацієнта з мультигландулярним ураженням. За результатами обстеження в ранній, обох пізніх фазах і на оглядовій сцинтиграмі грудної порожнини візуалізувалися дві ділянки інтенсивно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -МІВІ в проекції правої нижньої (типово розташованої) ПЩЗ і лівої нижньої (розташованої за-груднинно) ПЩЗ.

У 3 (2,1%) пацієнтів на оглядовій сцинтиграмі грудної порожнини визначались ділянки патологічно підвищеної фіксації РФП у верхньому середостінні. У вказаних хворих рівні паратиреоїдного гормону та кальцію сироватки крові значно перевищували нормальні показники, тому для уточнення локалізації виявлених осередкових утворень, а також для підтвердження даних, отриманих за результатами планарної сцинтиграфії, цим пацієнтам додатково було виконано ОФЕКТ/КТ серед-

остіння та грудної порожнини. У результаті було підтверджено наявність та встановлено точну локалізацію раніше виявлених осередків гіперфіксації РФП. На підставі виконаних обстежень та отриманих даних зроблено висновок про наявність у вищевказаних пацієнтів атипово (медіастинально) розташованих аденом ПЩЗ. На **рисунку 3** наведено результати сцинтиграфії пацієнтки з аденомою лівої нижньої ПЩЗ, розташованою у верхньому середостінні. За результатами обстеження в ранній, обох пізніх фазах і на оглядовій сцинтиграмі грудної порожнини візуалізувалася ділянка інтенсивно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -MIBI в проекції лівої нижньої, розташованої медіастинально, ПЩЗ.

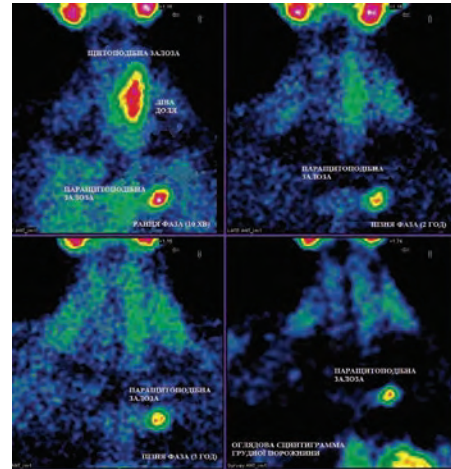


Рис. 3. Сцинтиграми пацієнтки В., 35 років: візуалізується ділянка інтенсивно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -MIBI в проекції лівої нижньої, розташованої медіастинально, ПЩЗ.

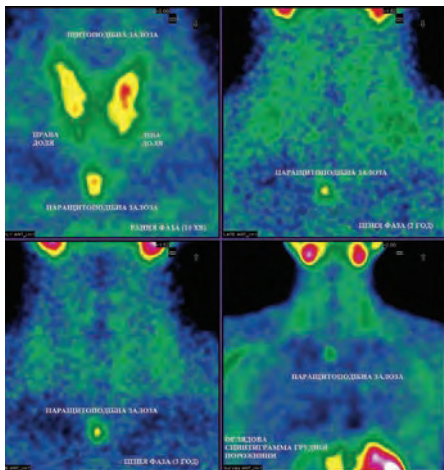


Рис. 1. Сцинтиграми пацієнта О., 39 років: візуалізується ділянка інтенсивно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -MIBI в проекції правої нижньої ПЩЗ.

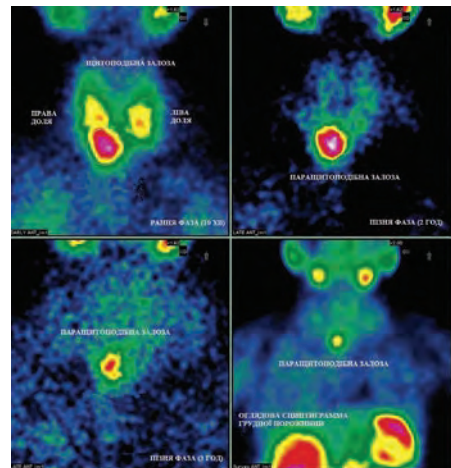


Рис. 4. Сцинтиграми пацієнтки Г., 65 років: візуалізується ділянка інтенсивно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -MIBI в проекції правої нижньої, розташованої інтраатиреоїдно, ПЩЗ.

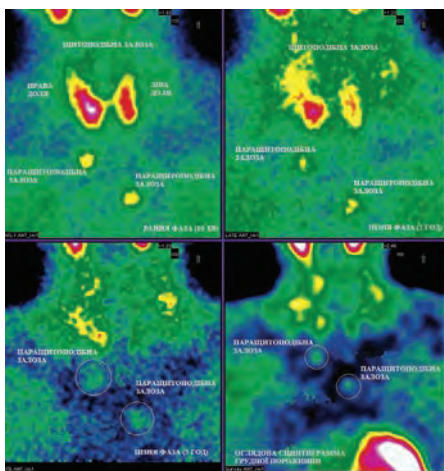


Рис. 2. Сцинтиграми пацієнта Ш., 47 років, із мультигландулярним ураженням: візуалізуються дві ділянки інтенсивно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -MIBI в проекції правої нижньої (типово розташованої) ПЩЗ і лівої нижньої (розташованої загруднинно) ПЩЗ.

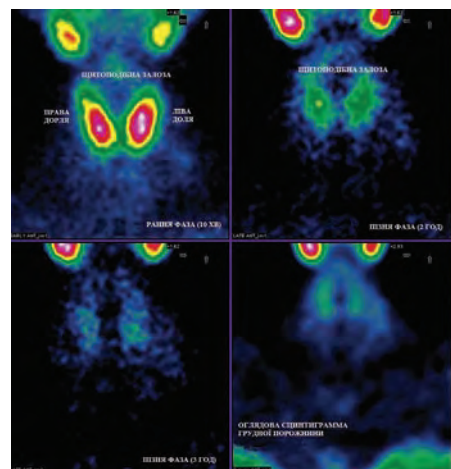


Рис. 5. Сцинтиграми пацієнтки Є., 35 років, із фізіологічним розподілом ^{99m}Tc -MIBI: візуалізується фіксація препарату в підщелепних слинних залозах, ЩЗ і міокарді.

Оригінальні дослідження

У 13 (9,1%) пацієнтів ділянки патологічно підвищеної фіксації препарату в проекції ПЩЗ було виявлено лише на пізніх фазах обстеження та на оглядовій сцинтиграмі грудної порожнини, що могло бути обумовленим межуванням аденоми ПЩЗ безпосередньо з тканиною ЩЗ або інтратиреоїдно. Отже, візуалізація ураженої ПЩЗ стала можливою лише після вимивання ^{99m}Tc -МІВІ з тканини ЩЗ. На **рисунку 4** наведено сцинтиграми пацієнтки з інтратиреоїдним розташуванням ПЩЗ. За результатами обстеження в ранній фазі визначено ділянку гіперфіксації РФП у проекції нижнього полюсу правої частки ЩЗ. На обох пізніх фазах і на оглядовій сцинтиграмі грудної порожнини візуалізувалася вищевказана ділянка інтенсивно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -МІВІ в проекції правої нижньої, розташованої інтратиреоїдно, ПЩЗ.

У 16 (11,2%) пацієнтів ділянок патологічно підвищеної фіксації РФП у проекції ЩЗ, шиї та грудної порожнини як на ранніх, так і на пізніх фазах обстеження виявлено не було. Розподіл ^{99m}Tc -МІВІ відповідав фізіологічному (візуалізувалася фіксація препарату в привушних і підщелепних слинних залозах, ЩЗ і міокарді, **рисунком 5**). Отримані негативні результати можуть бути пов'язаними з малими розмірами уражених ПЩЗ або зі зниженою їх метаболічною активністю чи наявністю багатовузлового зоба в анамнезі.

У 9 (6,3%) хворих сцинтиграфічно визначались сумнівні ділянки помірно підвищеної фіксації препарату в тканинах шиї та надключичних ділянках на ранніх, пізніх фазах обстеження та на оглядовій сцинтиграмі грудної порожнини. Цим пацієнтам було додатково виконано ОФЕКТ шиї, за результатами якої у 4 (2,8%) хворих було підтверджено наявність осередкових утворень атипово розташованих ПЩЗ: надключично – 1 (0,7%) і в м'яких тканинах шиї на 3-4 см нижче від ЩЗ – 3 (2,1%). У 5 (3,5%) пацієнтів за даними ОФЕКТ ділянок підвищеної фіксації РФП у проекції ЩЗ і шиї, які вказували на осередкове ураження ПЩЗ, виявлено не було.

Висновок

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що паратиреоїдосцинтиграфія з ^{99m}Tc -МІВІ є чутливим неінвазивним методом

передопераційної діагностики осередкових утворень ПЩЗ, який у поєднанні з технологіями ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ дозволяє підвищити точність встановлення локалізації атипово розташованих аденом ПЩЗ у складних діагностичних випадках, що дає можливість значно мінімізувати обсяг оперативного втручання та ширше застосовувати малоінвазивні операції на ПЩЗ.

Список використаної літератури

1. Гульчий Н.В., Кушаева Е.С., Makeev С.С., Цимбалюк С.Н., Олейник А.Б. Использование сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МІВІ для диагностики заболеваний щитовидной и прищитовидной желез // Український медичний часопис. – 2003. – № 1. – С. 43-52. (Gulchiy N.V., Kushchayeva Ye.S., Makeev S.S., Tsimbalyuk S.N., Oleynik A.B. Using of scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI for the diagnosis of the thyroid and parathyroid diseases // Ukrainiyskiy medychniy chasopys. – 2003. – № 1. – P. 43-52.)
2. Калинин А.П., Котова И.В., Алаев Д.С., Астахов П.В. «Ложноположительные» и «ложноотрицательные» результаты визуализирующих околощитовидные железы методов исследования при первичном гиперпаратиреозе // Сучасні медичні технології. – 2013. – № 3. – С. 71-73. (Kalinin A.P., Kotova I.V., Alaev D.S., Astakhov P.V. «False positives» and «false negative» results of methods imaging parathyroid glands in primary hyperparathyroidism // Suchasni medichni tehnologii. – 2013. – № 3. – P. 71-73.)
3. Кундін В.Ю., Новерко І.В., Сатир М.В. Застосування технологій ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ у діагностиці атипово розташованих аденом прищитоподібних залоз // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. 23, Вип. 3. – С. 107-109. (Kundin V.Yu., Noverko I.V., Satyr M.V. Usage of SPECT and SPECT/CT technologies in diagnosis of nontypically located adenomas of the parathyroid glands // Ukrainiyskiy radiolohichny zhurnal. – 2015. – Vol. 23, Issue 3. – P. 107-109.)
4. Makeev С.С., Церковняк В.І. Сцинтиграфія прищитоподібних залоз // Радіологічний вісник. – 2014. – № 4. – С. 25-28. (Makeev S.S., Tserkovnyak V.I. Scintigraphy of the parathyroid glands // Radiolohichnyy News. – 2014. – № 4. – P. 25-28.)
5. Никоненко А.С., Завгородний С.Н., Вильховой С.О., Доля О.С. Возможности диагностики и хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза // Сучасні медичні технології. – 2013. – № 3. – С. 134-136. (Nikonenko A., Zavgorodniy S.N., Vilhovoy S.O., Dolya O.S. Features of diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism // Suchasni medichni tehnologii. – 2013. – № 3. – P. 134-136.)
6. Церковняк В.І., Makeev С.С., Коваленко А.Є., Болгов М.Ю. Возможности сцинтиграфии у диагностики опухолевой патологии прищитоподібних залоз: результаты власних досліджень // Український радіологічний журнал. – 2014. – Т. 22, Вип. 3. – С. 120-123. (Tserkovnyak V.I., Makeev S.S., Kovalenko A.Ye., Bolgov M.Yu. Scintigraphic possibilities in diagnosis of parathyroid tumor pathology: results of own examinations // Ukrainiyskiy radiolohichny zhurnal. – 2014. – Vol. 22, Issue 3. – P. 120-123.)
7. Церковняк В.І., Makeev С.С. Радіонуклідне дослідження прищитоподібних залоз. Огляд літератури // Український радіологічний журнал. – 2013. – Т. 21, Вип. 3. – С. 367-369. (Tserkovnyak V.I., Makeev S.S. Radionuclide examination of the parathyroid glands. Literature review // Ukrainiyskiy radiolohichny zhurnal. – 2013. – Vol. 21, Issue 3. – P. 367-369.)
8. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения: монография. – К.: Экспресс-Полиграф, 2011. – 147 с. (Cheren'ko S.M. Primary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis and surgical treatment: a monograph. – K.: Express-Polygraph, 2011. – 147 p.)
9. Шентуха С.А., Черенько С.М. Сложные клинические ситуации в лечении первичного гиперпаратиреоза // Сучасні ме-

дичні технології. — 2013. — № 3. — С. 230-234. (Sheptuha S.A., Cheren'ko S.M. Complex of clinical situations in the treatment of primary hyperparathyroidism // Suchasni medychni tehnolohii. — 2013. — № 3. — P. 230-234).

10. De Feo M.L., Colagrande S., Biagini C., Tonarelli A., Bisi G., Vaggelli L., Borrelli D., Cicchi P., Tonelli F., Amorosi A., Serio M., Brandi M.L. Parathyroid glands: combination of (99m) Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules // Radiology. — 2000. — Vol. 214, № 2. — P. 393-402.
11. Hedieh K.E., Ziessman H.A. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc Sestamibi SPECT and SPECT/CT // RadioGraphics. — 2008. — Vol. 28, № 5. — P. 1461-1476.
12. Lumachi F., Zucchetta P., Marzola M.C., Boccagni P., Angelini F., Bui F., D'Amico D.F., Favia G. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143, № 6. — P. 755-760.
13. Rubello D., Giannini S., De Carlo E., Mariani G., Muzzio P.C., Rampin L., Pelizzo M.R. Minimally invasive (99m)Tc-sestamibi radioguided surgery of parathyroid adenomas // Panminerva Med. — 2005. — Vol. 47, № 2. — P. 99-107.
14. Suliburk J.W., Perrier N.D. Primary hyperparathyroidism // Oncology. — 2007. — Vol. 12, № 6. — P. 644-653.
15. Torregrosa J.V., Fernández-Cruz L., Canalejo A., Vidal S., Astudillo E., Almaden Y., Pons F., Rodriguez M. (99m)Tc-sestamibi scintigraphy and cell cycle in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism // World J. Surg. — 2000. — Vol. 24, № 11. — P. 1386-1390.

(Надійшла до редакції 11.05.2016 р.)

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-MIBI в диагностике аденом паращитовидных желез

В.Ю. Кундин, И.В. Новерко, М.В. Сатыр

Государственное учреждение «Институт сердца МЗ Украины»

Резюме. Целью работы было изучение возможностей использования и эффективности сцинтиграфии, технологий ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-MIBI в диагностике аденом паращитовидных желез. **Результаты.** Обследованы 143 пациента с опухолевой

патологией паращитовидных желез. У 115 (80,4%) пациентов получены диагностические изображения высокого качества. Отрицательные результаты наблюдались у 16 (11,2%) пациентов, сомнительные — у 9 (6,3%). Сделан **вывод** о высокой диагностической значимости сцинтиграфии с ^{99m}Tc-MIBI в диагностике опухолевой патологии паращитовидных желез, а также ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-MIBI в определении атипично расположенных аденом паращитовидных желез.

Ключевые слова: аденома, паращитовидные железы, сцинтиграфия, ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ, ^{99m}Tc-MIBI.

Scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in diagnosis of the parathyroid glands adenomas

V.Yu. Kundin, I.V. Noverko, M.V. Satyr

Institute of Heart, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Summary. The aim of our study was to explore the possibilities and the effectiveness of scintigraphy, SPECT and SPECT/CT technologies with ^{99m}Tc-MIBI in diagnosis of the parathyroid glands adenomas. The study involved 143 patients with tumor pathology of the parathyroid glands. In 115 patients (80.4%) high-quality diagnostic images were obtained. Negative results of scintigraphy were occurred in 16 patients (11.2%). Questionable results of scintigraphy were noted in 9 patients (6.3%). The high diagnostic value of scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in diagnosis of tumor pathology of the parathyroid glands and SPECT/CT with ^{99m}Tc-MIBI in diagnosis of atypical located adenomas of the parathyroid glands were revealed by the authors.

Keywords: adenoma, parathyroid glands, scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, ^{99m}Tc-MIBI.

Клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку

М.Є. Яроцький¹,
С.Г. Гичка²,
О.П. Дорога³,
І.В. Яроцька⁴,
Л.В. Дем'яненко¹

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

² Київський медичний університет УАНМ

³ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини ДУС»

⁴ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме. Мета — визначити клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки (ЛМ) у жінок репродуктивного віку. **Матеріали та методи.** Обстежено 90 жінок репродуктивного віку (основна група), хворих на ЛМ, яких було прооперовано із застосуванням малоінвазивних хірургічних методів. Контрольну групу склали 45 практично здорових жінок. Усім жінкам проводили ультразвукове обстеження з використанням доплерометрії. Гормональний гомеостаз досліджували шляхом визначення вмісту в крові гормонів гіпофізарно-яєчникової системи напередодні та після операції радіоімунним методом. Комплексне морфологічне дослідження включало гістологічний, імуноморфологічний і морфометричний методи. **Результати та обговорення.** В основній групі виявлено підвищення рівня ФСГ і ЛГ у периферичній крові майже вдвічі порівняно з групою контролю. Вміст статевих гормонів у периферичній крові жінок основної групи теж було підвищено ($p < 0,05$). Щодо особливостей кровопостачання вузлів за даними доплерографії виявлено, що переважній більшості інтрамуральних вузлів жінок репродуктивного віку з ЛМ притаманний значний внутрішньовузловий кровобіг, тоді як вузли субсерозного розташування характеризуються помірним кровопостачанням. Морфологічно ендометрій пацієнток із ЛМ, на відміну від ендометрія здорових жінок, мав розбіжності за фазами менструального циклу між строю та залозами. Характерною (за результатами дослідження зішкребів ендометрія) у жінок основної групи була наявність у 38,8% випадків залозисто-фіброзних або фіброзних поліпів ендометрія. **Висновки.** Результати дослідження гормонального балансу жінок із ЛМ свідчать про гіперфункцію гіпофізарної ланки регуляції менструального циклу. Інтрамуральним вузлам притаманний значний внутрішньовузловий кровобіг, а для субсерозно розташованих вузлів спостерігали помірне кровопостачання. Результати гістоскопії продемонстрували деформацію порожнини матки у 56,6% випадків, гіперплазію ендометрія — у 55,5%. Цей факт свідчить про тісний взаємозв'язок розвитку лейоміоми та патологічних змін ендометрія.

Ключові слова: лейоміома матки, клініко-морфологічні особливості, репродуктивний вік.

Вступ

Лейоміома матки (ЛМ) становить одну з найактуальніших проблем гінекології через значну її поширеність у структурі пухлин жіночої стате-

вої сфери. ЛМ складає 10-20% усієї гінекологічної патології та діагностується у 20-30% жінок репродуктивного віку. Міому матки відносять до захворювань із мультифакторною природою. Наразі питання виникнення та прогресування ЛМ залишаються суперечливими та остаточно не дослідженими [1, 3, 5, 9, 10].

* Адреса для листування (Correspondence): Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© М.Є. Яроцький, С.Г. Гичка, О.П. Дорога, І.В. Яроцька, Л.В. Дем'яненко

Важливу роль у виникненні та розвитку міоматозних вузлів відіграє порушення рецепторного апарату матки [2, 11]. Порушення секреції та метаболізму естрогенів, а також співвідношення їх фракцій призводять до морфологічних змін у міометрії [1, 6, 8]. Разом з естрогенами ріст пухлини стимулює прогестерон, підвищуючи в лютеїнову фазу міотичну активність клітин міоми, а також індукуючи вироблення чинників росту [4, 7, 12-14]. Отже, механізми та чинники розвитку ЛМ є складними та різноманітними, але лише їх розшифрування може відкрити перспективи для розробки ефективних стратегій профілактики й терапії цієї патології.

Мета дослідження — визначити клініко-морфологічні особливості лейоміоми матки в жінок репродуктивного віку.

Завдання дослідження:

- 1) проаналізувати чинники ризику виникнення та клінічні прояви ЛМ різної локалізації у жінок репродуктивного віку;
- 2) охарактеризувати вміст гіпофізарно-яєчникових гормонів у периферичній крові та в судинах малого таза в жінок репродуктивного віку, хворих на ЛМ;
- 3) визначити ультразвукові та доплерометричні особливості ЛМ у жінок репродуктивного віку;
- 4) визначити морфологічні особливості ЛМ у жінок репродуктивного віку;
- 5) визначити особливості ендометрія в жінок репродуктивного віку з ЛМ.

Матеріали та методи

Обстежено 90 жінок репродуктивного віку (основна група), хворих на ЛМ, яких було прооперовано із застосуванням малоінвазійних хірургічних методів у зв'язку з відсутністю ефекту або частковим ефектом від попередньої консервативної терапії. Контрольну групу склали 45 практично здорових жінок, які звернулися в клініку для обстеження з приводу неплідності чоловіка. За віковим показником основна та контрольна групи були порівнянними. Дослідження проводили виключно за умови добровільної письмової згоди жінок на участь у ньому. У письмовій згоді на участь у науковому дослідженні детально описувалися всі передбачувані ризики для здоров'я та застосовувані методики.

Топічну та нозологічну верифікацію діагнозу проводили на підставі результатів комплексного клініко-лабораторного й інструментально-функціонального обстеження згідно з клінічними протоколами, затвердженими Наказами МОЗ України від 31.12.04 № 676 і від 27.12.06 № 905 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Гормональний гомеостаз жінок досліджували шляхом визначення вмісту в крові гормонів: фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), естрадіолу (Е), на 5-7-й та прогестерону (П) на 19-21-й день менструального циклу. Вміст гормонів у сироватці крові визначали напередодні, під час оперативного втручання та після операції за такими методиками: радіоімунним методом із використанням стандартних наборів реактивів фірм Immunotech (Чехія) — ЛГ, ФСГ, і ХОП ІБОХ (Білорусь) — прогестерону, естрадіолу. Під час сонографічного обстеження органів малого таза дотримували клініко-ультразвукової класифікації ЛМ згідно з Наказом МОЗ України від 15.12.2003 р. № 582 і топографічною класифікацією субмукозних міоматозних вузлів (за Wamsteker & DE Blok, 1995):

II тип — понад 50% об'єму міоматозного вузла розташовано міжм'язово, меншу частину — у порожнині матки;

I тип — <50% об'єму міоматозного вузла розташовано міжм'язово, більшу частину — у порожнині матки;

0 тип — міоматозний вузол на ніжці, цілком розташований у порожнині матки.

Комплексне ультразвукове обстеження органів малого таза здійснювали у I фазу менструального або умовного циклу за допомогою сканера Aloka-1700 (Японія) трансабдомінальним (3,5 МГц) або трансвагінальним датчиками (5-7,0 МГц) із застосуванням кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії, під час якої оцінювали розташування, розміри, форму матки, структуру міометрія, ендометрія, наявність гіпер- і гіпоехогенних включень у порожнині матки та міометрії та особливості кровотоку.

Хірургічне втручання в пацієнок основної групи виконували на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ у відділенні гінекології Київської міської лікарні № 18 в обсязі гістероскопії або лапароскопічної міомектомії. Оперативні втручання здійснювали з викорис-

Оригінальні дослідження

танням ендоскопічного устаткування та інструментів фірми WISAP (Німеччина). Візуальний контроль і відеозапис проводили за допомогою ендоскопічної відеокамери тієї ж фірми. Гістерорезектоскопію здійснювали за стандартною методикою резектоскопом (Karl Storz, Німеччина) зовнішнім діаметром 9 мм, із використанням неелектролітичних низькомолекулярних розчинів (5% розчин глюкози), що нагнітаються за допомогою помпи Namou Endomat (Karl Storz, Німеччина). Усі операції проводили під ендотрахеальним із нейролептаналгезією наркозом.

Дослідження слизової оболонки матки проводили з метою визначення стану ендометрія за підозри на патологічний процес. Забирання матеріалу здійснювали шляхом аспіраційної біопсії (пайпель-біопсія) вмісту порожнини матки у пацієнок групи контролю. Мазки фіксували в суміші Нікіфорова та забарвлювали гематоксиліном й еозином. Дослідження проводили на базі міської клінічної лікарні № 18 м. Києва та Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС м. Києва.

Як контроль для комплексної морфологічної оцінки досліджено 30 зразків тканини міометрія різної локалізації (дно, ребро, передня та задня стінки матки), отриманих на судово-медичних секціях жінок віком 24-35 років (середній вік — $32,8 \pm 1,3$ року) без патології репродуктивної системи, автоімунних або онкологічних захворювань. Комплексне морфологічне дослідження включало гістологічний, імуноморфологічний і морфометричний методи. Зішкреби ендометрія та фрагменти операційного матеріалу (лейоміомі тіла матки) фіксували у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації шматочки заливали в парафін за стандартною методикою. Гістологічні препарати завтовшки 4-5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. На серійних парафінових зрізах завтовшки 3-4 мкм проводили імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену, прогестерону та андрогену з використанням первинних антитіл до естрогенів (Estrogen Receptors), прогестерону (Progesteron Receptors) та андрогенів (Androgen receptors), а також системи візуалізації En Vision із діамінобензидином. Препарати дозбарвлювали гематоксиліном Майєра. Результат імуногістохімічних реакцій оцінювали так: 0 — відсутність реак-

ції; + — слабка реакція у невеликій кількості клітин епітелію та строми; ++ — слабка або помірна реакція у великій кількості або виражена реакція менше ніж у чверті поля зору; +++ — виражена реакція більше ніж у чверті поля зору. Гістологічному дослідженню підлягав матеріал із порожнини матки, отриманий під час гістероскопії, та поопераційний матеріал (міоматозні вузли або ендометрій). Макроскопічне дослідження включало вимірювання розмірів вузлів, визначення їх консистенції та кольору.

Результати та їх обговорення

У процесі комплексного обстеження вивчали: анамнестичні дані про перенесені гінекологічні та супутні екстрагенітальні захворювання, оперативні втручання, особливості преморбідного тла; характеристики менструальної (вік менархе, особливості становлення та перебігу менструальної функції, її порушення), статевої та репродуктивної (кількість вагітностей, полохів, абортів) функцій.

Серед жінок основної групи (n=90) у дитинстві та в період статевого дозрівання перенесли дитячі інфекційні захворювання — 59 (65,5%), із них мали ускладнення — 9 (10,0%), перенесли в дитинстві нейроінфекцію — 12 (13,3%) і мали черепно-мозкові травми — 5 (8,5%). За результатами загального клінічного огляду серцево-судинні захворювання мали 18 (20,0%) пацієнок, порушення з боку шлунково-кишкового тракту — 18 (20,0%), ендокринну патологію (ожиріння, гіпотиреоз) — 36 (40,0%), неврози та неврозоподібні розлади — 18 (20,0%).

За результатами загального огляду молочні залози були нормально розвинутими у 32 (35,5%) пацієнок, у решти відзначено фіброзно-кістозні зміни того або іншого ступеня. Оцінку ступеня оволошіння проводили за допомогою шкали Феррімана-Голлвея. Нормальне гірсутне число в основній групі мали 63 (70,0%) жінки, пограничне — 19 (21,1%), підвищене — 8 (8,9%). Супутні запальні захворювання внутрішніх статевих органів в анамнезі мали: ендометрити — 24 (26,6%) жінки, дисплазії шийки матки — 28 (31,1%). Гіперпластичні процеси ендометрія спостерігали у 31 (34,4%) пацієнтки.

Порушення менструальної функції в основній групі відзначено у 26 (28,9%) жінок проти 2 (4,4%) жінок контрольної групи (p<0,05). Ан-

овуляторний цикл мав місце у 32 (57,8%) жінок основної групи. За характером менструальних порушень в основній групі пацієнтки розподілилися таким чином: дисменорея — 8 (8,9%), опсоменорея — 7 (7,8%), метромєнорагія — 23 (25,5%), гіперменорея — 19 (21,1%), поліменореї — 25 (27,8%), проїменореї — 8 (8,9%) відповідно.

В основній групі 60 (66,6%) жінок мали неплідність тривалістю $3,8 \pm 0,9$ року. Аналіз характеру неплідності показав, що первинну мали 11 (18,3%) пацієнток, вторинну — 49 (81,6%). Серед пацієнток із вторинною неплідністю 6 (12,2%) мали одні пологи, 27 (55,1%) — аборти і лише 5 (10,2%) жінок мали повторні пологи, у 4 (8,2%) жінок основної групи вагітність завершувалася мимовільними викиднями.

Результати дослідження гормонального балансу у пацієнток основної групи засвідчили вірогідне підвищення рівня ФСГ ($4,93 \pm 0,53$ МО/л) і ЛГ ($8,1 \pm 1,03$ МО/л) у периферичній крові майже вдвічі порівняно з показниками групи контролю, що може свідчити про гіперфункцію гіпофізарної ланки регуляції менструального циклу. Вміст статевих гормонів у периферичній крові в основній групі теж був вірогідно вищим за контрольні показники (табл. 1).

Усім жінкам основної та контрольної груп проведено ультразвукове обстеження та доплерометрію.

Середні ехографічні розміри матки у жінок основної групи дорівнювали: передньозадній розмір — $9,81 \pm 10,2$ см; ширина — $10,03 \pm 1,07$ см; довжина — $11,71 \pm 1,41$ см; М-ехо перевищувало показник контрольної групи в 1,38 рази ($p < 0,05$).

За даними УЗД в основній групі поодинокі лейоматозні вузли виявлено у 30 (33,3%) жінок, від 2 до 4 вузлів — у 40 (45,5%) і 5 і більше вузлів — у 20 (22,2%) (табл. 2).

Оцінка розташування лейоматозних вузлів продемонструвала, що у 30 (33,3%) пацієнток основної групи мала місце солітарна міома матки із субмукозним розташуванням у 9 (30,0%) випадках і з субсерозною локалізацією вузлів у 18 (90,0%), причому солітарні вузли локалізувалися частіше субсерозно або субмукозно по передній, задній стінці та в дні матки. Вузли інтрамуральної локалізації частіше виявляли у жінок з їх кількістю від 2 до 4 (30 пацієнток, 75,0%) і розташовано їх було найчастіше по передній та задній стінках, лише іноді — в дні. Множинні вузли у 20 (100%) жінок основної групи мали субсерозну та інтрамуральну локалізацію по передній і задній стінках (табл. 3).

За результатами УЗД у жінок основної групи виявлено вірогідне збільшення об'єму матки порівняно з показником здорових жінок контрольної групи. Визначено середній об'єм домінуючих вузлів матки у жінок основної групи (табл. 4).

Таблиця 2. Розподіл пацієнток основної групи за кількістю лейоматозних вузлів (n=90)

Солітарні вузли		Від 2 до 4 вузлів		5 і більше вузлів	
n	%	n	%	n	%
30	33,3	40	45,5	20	22,2

Таблиця 3. Розподіл жінок основної групи за локалізацією лейоматозних вузлів (n=90)

Локалізація вузлів		Солітарні (n=30)	Від 2 до 4 вузлів (n=40)	5 і більше вузлів (n=20)
Дно матки	субсерозна	7	3	-
	інтрамуральна	-	5	-
	підслизова	3	-	-
Задня стінка матки	субсерозна	6	3	3
	інтрамуральна	2	10	10
	підслизова	2	-	-
Передня стінка матки	субсерозна	5	2	2
	інтрамуральна	1	11	5
	підслизова	2	-	-
Перешийок	субсерозна	-	-	-
	інтрамуральна	-	-	-
	підслизова	1	-	-
Ребро матки	субсерозна	-	2	-
	інтрамуральна	-	4	-
	підслизова	1	-	-

Таблиця 4. Середні об'єми (мм³) матки та домінуючого вузла в обстежених (M±m)

Група	n	Матка	Домінуючий вузол
Основна	90	$316,7 \pm 25,62^*$	$43,75 \pm 9,87$
Контрольна	45	$51,11 \pm 19,84$	-

Примітка: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) з контролем.

Таблиця 1. Показники гормонального гомеостазу обстежених жінок напередодні оперативного втручання (M±m)

Показник	Група	
	контрольна (n=30)	основна (n=90)
ЛГ, МО/л	$4,3 \pm 1,21$	$8,1 \pm 1,03^*$
ФСГ, МО/л	$2,12 \pm 0,47$	$4,93 \pm 0,53^*$
E ₂ , нмоль/л	$31,0 \pm 2,6$	$53,4 \pm 2,3^*$
Прогестерон, нмоль/л	$2,00 \pm 0,08$	$4,63 \pm 0,05^*$

Примітка: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) з контролем (I фаза менструального циклу).

Оригінальні дослідження

За результатами визначення характеристик кровотоку в маткових судинах у хворих на міому матки незалежно від розташування міоматозних вузлів виявлено вірогідне збільшення пульсового індексу та індексу резистентності в лівій і правій маткових артеріях порівняно з контрольними показниками (табл. 5).

Детальний аналіз особливостей кровопостачання вузлів матки у жінок основної групи за даними доплерографії виявив, що у переважній більшості випадків інтрамуральні вузли характеризувалися значним внутрішньовузловим кровотоком, тоді як за їх субсерозного розташування спостерігалось помірне кровопостачання вузлів.

Субмукозні вузли характеризувалися селективним кровотоком, який прямо пропорційно залежав від діаметра домінантного вузла — у вузлах від 15 мм до 20 мм спостерігався помірний внутрішньовузловий кровотік, зі збільшенням діаметра підслизового вузла до 25-35 мм внутрішньовузловий кровотік різко локально зростав на тлі зниження мікроциркуляції ділянки ендометрія, в якій розташовано вузол (табл. 6).

Для уточнення локалізації міоматозних вузлів, виявлення внутрішньоматкової патології та оцінки стану ендометрія всім жінкам основної групи проведено діагностичну гістеро-

Таблиця 5. Показники швидкості кровотоку в маткових артеріях обстежених перед міомектомією (M±m)

Маткові артерії	Показник	Групи обстежених	
		основна (n=90)	контрольна (n=45)
Права	МСШК, см/с	44,6±0,95*	25,6±0,95
	КШДК, см/с	4,73±0,19	3,33±0,19
	IP	0,93±0,02	0,65±0,02
	PI	3,54±0,33	2,46±0,33
Ліва	МСШК, см/с	38,56±0,33*	27,2±0,33
	КШДК, см/с	3,97±0,22	3,75±0,22
	IP	0,91±0,22	0,65±0,02
	PI	3,43±0,31*	2,41±0,33

Примітка: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) з контролем.

Таблиця 6. Аналіз особливостей кровопостачання вузлів у жінок основної групи (n)

Локалізація вузлів	Кровопостачання вузлів		
	інтенсивне	помірне	незначне
Множинні інтрамуральні	45	15	10
Солітарні субсерозні	2	18	-
Солітарні підслизові	4	2	4
Вірогідність	$\chi^2=0,45; p=0,978$		

скопію з біопсією ендометрія. Деформацію порожнини матки виявлено в 51 (56,6%) пацієнтки, гіперплазію ендометрія — у 50 (55,5%), поліп ендометрія — у 35 (38,8%).

Ендометрій пацієнток із ЛМ, на відміну від ендометрія здорових жінок, мав розбіжності за фазами менструального циклу між строю та залозами, хоча їх було взято з однієї ділянки. Якщо залози перебували в секреторній фазі, то строма в деяких випадках — у фазі проліферації. Структура її мала мозаїчний характер. Чіткої межі між функціональним і базальним шарами строми виявлено не було у переважної більшості (61 жінка, 67,7%) випадків. Наявність строми спостерігали у 18 (20,0%) випадках. Траплялися осередки строми із секреторною трансформацією, фіброзована строма та ділянки гіперпластичної строми. Для гіперпластичної строми, яку виявлено у 69 (76,61%) жінок, характерними були округлі клітини зі значною кількістю мітозів, які мали полігональну форму, непомітні межі, ядра світлого забарвлення, обідець цитоплазми був досить широким.

У 18 (20,0%) випадках з осередками секреторної трансформації спостерігали клітини овальної та круглої форми. Навколо них був просвітлений обідець. Деякі клітини в 4 (4,6%) випадках мали децидуалізаційні прояви у вигляді більш опуклої форми з чіткими межами, наявності великої вакуолізованої цитоплазми, та не мали мітозів. У ділянках фіброзованої строми в 57 (63,3%) випадках клітини частіше мали витягнуту та подовжену форму, невелику кількість цитоплазми, добре забарвлені ядра. На відміну від секреторної трансформації строми та гіперпластичної строми, в ділянках фіброзованої строми відзначено відсутність мітозів і наявність великої кількості колагенових волокон.

За результатами дослідження залозистого епітелію ендометріальних гіперплазій виявлено його неоднорідність у більшості випадків. Визначали ендометрій проліферативного, секреторного, гіперпластичного та світлоклітинного характеру. У 29 (32,2%) випадках виявлено епітелій проліферативного типу.

Епітелій секреторного типу спостерігали у 6 (6,6%) випадках. Кістозну трансформацію залоз ендометрія та фіброз строми ендометрія виявлено також у 6 (6,6%) випадках. Ознаки

хронічної запальної інфільтрації ендометрія спостерігали у 7 (7,7%) випадках, набряк цитогенної строми ендометрія — у 18 (20,0%), аденоматозну гіперплазію ендометрія — у 7 (7,7%) жінок.

За результатами дослідження зішкребів ендометрія у жінок основної групи виявлено в 35 (38,8%) випадках залозисто-фіброзні або фіброзні поліпи ендометрія.

Висновки

1. Преморбідним тлом для виникнення міоми матки в репродуктивному віці може бути несприятливий перебіг пубертату — перенесені дитячі інфекційні захворювання та їх ускладнення, нейроінфекції та черепно-мозкові травми, серцево-судинні захворювання, шлунково-кишкові порушення, ендокринна патологія (ожиріння, гіпотиреоз), неврози та неврозоподібні розлади.
2. Чинниками ризику розвитку лейоміоми матки можуть бути порушення менструальної функції, супутні запальні захворювання внутрішніх статевих органів, дисплазія шийки матки, гіперпластичні процеси ендометрія.
3. У жінок репродуктивного віку з ЛМ підвищено рівні ФСГ і ЛГ у периферичній крові майже вдвічі порівняно з контролем, що може свідчити про гіперфункцію гіпофізарної ланки регуляції менструального циклу. Вміст статевих гормонів у периферичній крові цих жінок також підвищено.
4. Переважній більшості інтрамуральних вузлів жінок репродуктивного віку з ЛМ притаманний значний внутрішньовузловий кровобіг, тоді як вузли субсерозного розташування характеризуються помірним кровопостачанням.
5. Ендометрій пацієнток із ЛМ, на відміну від ендометрія здорових жінок, мав розбіжності за фазами менструального циклу між стромою та залозами, хоча їх було взято з однієї ділянки. Цей факт свідчить про тісний взаємозв'язок розвитку лейоміоми та патологічних змін ендометрія.

Список використаної літератури

1. Сидорова И.С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // Рус. мед. журнал. — 2002. — № 7. — С. 336-339. (Sidorova I.S. Hysteromyoma: possibilities of treatment and prevention // Rus. med. zhurnal. — 2002. — № 7. — P. 336-339).
2. Тихомиров А.Л., Серов В.Н. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки // Рус. мед. журнал. — 2000. — № 11. — С. 473-476. (Tikhomirov A.L., Serov V.N. Modern principles of diagnostics, treatment and prevention of uterine leiomyoma // Rus. med. zhurnal. — 2000. — № 11. — P. 473-476).
3. Hrgović Z., Kulas T., Habek D., Izetbegović S., Hrgović I. New options in the diagnosis and management of uterine myoma // Med. Arh. — 2008. — Vol. 62, № 4. — P. 234-239.
4. Brahma P.K., Martel K.M., Christman G.M. Future directions in myoma research // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2006. — Vol. 33, № 1. — P. 199-224.
5. Шиманська О.Г. Міома матки. Доклінічна діагностика. Генетичні та імунно-гормональні аспекти: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 / О.Г. Шиманська. — Вінниця, 2001. — 20 с. (Shymanska O.H. Hysteromyoma Preclinical diagnosis. Genetic and immune-hormonal aspects: avtoref. dys. ... kand. med. nauk: spets. 14.01.01 / O.H. Shymanska. — Vynnytsya, 2001. — 20 p.).
6. Сидорова И.С., Капустина И.Н., Рыжова О.В. Дооперационное прогнозирование пролиферативной активности доброкачественных гладкомышечных опухолей матки / И.С. Сидорова, И.Н. Капустина, О.В. Рыжова // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 5. — С. 25-29. (Sidorova I.S., Kapustina I.N., Ryzhova O.V. Preoperative predicting of proliferative activity of benign smooth muscle tumors of the uterus // Akusherstvo i ginekologiya. — 2004. — № 5 — P. 25-29).
7. Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки // Вопросы онкологии. — 2001. — № 2. — С. 200-204. (Vikhlyayeva Ye.M. Molecular genetic determinants of tumor growth and substantiation of modern strategy of patients conducting with uterine leiomyoma // Voprosy onkologii. — 2001. — № 2. — P. 200-204).
8. Fujii S. Experimental approach to leiomyomatosis peritonealis disseminata — progesterone-induced smooth muscle-like cells in the subperitoneal nodules produced by estrogen (author's transl.) // Acta Obstet. Gynaecol. Jpn. — 1981. — Vol. 33, № 5. — P. 671-680.
9. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: (Проблема патогенеза и патогенетической терапии): [для акушеров-гинекологов, эндокринологов, хирургов, общих патологов] / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 235 с. (Savitskiy G.A., Savitskiy A.G. Hysteromyoma: (The problem of pathogenesis and pathogenetic therapy): [for obstetrician- gynecologists, endocrinologists, surgeons, general pathologists]. — SPb.: ELBI, 2000. — 235 p.).
10. Rein M.S., Friedman A.J., Pandian M.R., Heffner L.J. The secretion of insulin-like growth factors I and II by explant cultures of fibroids and myometrium from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 76, № 3, pt. 1. — P. 388-394.
11. Кулаков В.И. Гинекологическая эндокринология: новые аспекты старых проблем // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 2. — С. 6-9. (Kulakov V.I. Gynaecological endocrinology: new aspects of old problems // Akusherstvo i ginekologiya. — 2003. — № 2. — P. 6-9).
12. Меглей С. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки // Новые мед. технологии. — 2005. — № 2. — С. 88-96. (Megley S. Modern aspects of etiology and pathogenesis of hysteromyoma // Novyye med. tekhnologii. — 2005. — № 2. — P. 88-96).
13. Okamoto T., Koshiyama M., Yamamoto K. Rapidly growing leiomyoma in a postmenopausal woman // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2004. — Vol. 30, № 4. — P. 316-318.
14. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Практическая гинекология: Руководство для врачей. — МИА, 2009. — 432 с. (Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Practical Gynecology: Guidelines for doctors. — MIA, 2009. — 432).

(Надійшла до редакції 12.05.2016 р.)

Клинико-морфологические особенности лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста

Н.Е. Яроцкий¹, С.Г. Гичка², Е.П. Дорогая³,
И.В. Яроцкая⁴, Л.В. Демьяненко¹

¹ Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

² Киевский медицинский университет УАНМ

³ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины ГУД»

⁴ Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Цель — определить клинико-морфологические особенности лейомиомы матки (ЛМ) у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследованы 90 женщин репродуктивного возраста (основная группа) с лейомиомой матки, которые были прооперированы с использованием малоинвазивных хирургических методов. Контрольную группу составили 45 практически здоровых женщин. Всем женщинам проводили ультразвуковое обследование с использованием доплерометрии. Гормональный гомеостаз исследовали путем определения содержания в крови гормонов гипофизарно-яичниковой системы до и после операции радиоиммунным методом. Комплексное морфологическое исследование включало гистологический, иммуноморфологический и морфометрический методы. **Результаты и обсуждение.** В крови женщин основной группы выявлено повышение уровня ФСГ и ЛГ почти в два раза в сравнении с группой контроля. Содержание половых гормонов в крови пациенток основной группы также было выше в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Относительно особенностей кровоснабжения узлов у женщин с ЛМ по данным доплерографии выявлено, что подавляющему большинству интрамуральных узлов свойственен значительный внутриузловой кровоток, в то время как узлы субсерозного расположения характеризуются умеренным кровоснабжением. Морфологически эндометрий женщин с ЛМ, в отличие от эндометрия здоровых женщин, имел расхождения по фазам менструального цикла между стромой и железами. Характерным при исследовании соскобов эндометрия у женщин основной группы было наличие в 38,8% случаев железисто-фиброзных или фиброзных полипов эндометрия. **Выводы.** Результаты исследования гормонального баланса женщин с ЛМ свидетельствуют о гиперфункции гипофизарного звена регуляции менструального цикла. Интрамуральным узлам присущ значительный внутриузловой кровоток, а при субсерозной локализации узлов наблюдается умеренное их кровоснабжение. Результаты гистероскопии выявили деформацию полости матки в 56,6% случаев, гиперплазию эндометрия — в 55,5%. Этот факт свидетельствует о тесной взаимосвязи развития лейомиомы и патологических изменений эндометрия.

Ключевые слова: лейомиома матки, клинико-морфологические особенности, репродуктивный возраст.

Clinical morphological peculiarities of uterine leiomyoma in women of reproductive age

M.E. Yarotskyi¹, S.G. Gichka², O.P. Doroga³,
I.V. Yaroska⁴, L.V. Demyanenko¹

¹ Ukrainian Scientific Research Center for Endocrine Surgery, Transplantation of endocrine organs and tissues MoH Ukraine

² Kiev Medical University of UAFM

³ State Scientific Institution «Scientific Center Preventive and Clinical Medicine SAD»

⁴ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. The aim of the research: to identify the clinical morphological peculiarities of uterine leiomyoma (UL) in women of reproductive age. **Materials and methods.** 90 women of reproductive age with uterine leiomyoma (the main group) operated by minimal invasive surgical methods were examined. The control group consisted of 45 apparently healthy women. All the women were examined using ultrasound dopplerometry. Hormone homeostasis was analyzed by determining the content of blood pituitary-ovarian hormones using radioimmunoassay before and after the surgery. Complex morphological examination consisted of histological, immunomorphological and morphometrical methods.

Results and discussion. The increased levels of blood FSH and LH were almost two times higher in the women of main group comparing to controls. The content of blood sex hormones was also higher in the patients of the main group comparing to controls ($p < 0,05$). Significant intranuclear blood flow was noted by the dopplerography in the greater part of intramural nodules while the nodules of subserous localization were characterized with moderate blood flow regarding the peculiarities of nodular blood supply in women with UL. The endometrium of women with UL unlike the endometrium of healthy women had disparity according to the phases of the menstrual cycle between the stroma and the glands revealed by morphological examination. The presence of glandular-fibrous or fibrous endometrial polyps in 35 cases (38.8%) was typical when examining the endometrium scrapes of women in the main group. **Conclusions.** Thus, the results of hormonal balance study in women with UL are indicative of the pituitary axis hyperfunction regulating the menstrual cycle. Significant intranodular blood flow is characteristic for intramural nodules and moderate blood supply — for subserously located nodules. The deformation of uterine cavity was revealed by the results of hysteroscopy in 51 (56.6%) cases, and hyperplasia of endometrium in 50 (55.5%) women. This fact testifies to the close relationship of leukomyoma and pathological endometrial changes.

Keywords: uterine leiomyoma, clinical morphological peculiarities, reproductive age.

Стрес і фітоестрогенізація у неонатальний період як чинники гіпофертильності самців щурів

Е.Є. Чистякова,
Н.Ф. Величко,
Н.П. Смоленко,
Н.О. Карпенко

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

Резюме. З метою визначення наслідків дії емоційного стресу або/та надмірного надходження фітоестрогенів під час молочного вигодовування для перебігу процесів програмування, дозрівання та функціонування репродуктивної функції у самців щурів досліджено здатність до відтворення. **Результати.** Виявлено, що дія емоційного стресу у цей критичний період призводить до зниження копуляторної активності та плідності (більше ніж на 40%) у дорослих самців. Вживання фітоестрогенів на тлі стресування у підсосний період посилює вираженість цих наслідків, результатом чого є збільшення відсотка самців, які не здатні спаровуватися та отримувати життєздатних нащадків. **Висновок.** Емоційний стрес і надмірне надходження фітоестрогенів під час молочного вигодовування можуть бути чинниками диспрограмною гіпофертильності дорослих самців. **Ключові слова:** стрес, фітоестрогени, період молочного вигодовування, статеве поведінка, спермограма, фертильність.

Пошук причин зниження репродуктивного потенціалу населення — актуальна задача сьогодення. В Україні майже в 40% неплідних шлюбів виявляється чоловічий чинник, а приблизно 30% серед усіх випадків чоловічої неплідності складає так звана ідіопатична форма, у зв'язку з чим виявлення причин останньої є актуальним і важливим завданням [1].

Відомо, що становлення програми розвитку репродуктивної системи — складний, дуже чутливий до несприятливих умов процес. Соціологічні дані останніх років свідчать, що

близько чверті дітей народжуються у неповних сім'ях [2, 3], що змінює традиційну роль жінки у сім'ї, підвищує її невротизацію [4], позначається на здоров'ї внаслідок постійного психоемоційного стресу [5]. Тривожність матерів є як причиною, так і наслідком так званої «епідемії» гіпогалакції, що підвищує роль штучного вигодовування, зокрема використання штучних молочних сумішей із додаванням соєвого молока, джерела фітоестрогенів (ФЕ), які є чинником розвитку репродуктивних порушень [6]. Кількість геністеїну та дайдзеїну, що надходять до організму дитини із соєвими молочними сумішами, у тисячу разів перевищує кількість ФЕ у грудному моло-

* 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

© Е.Є. Чистякова, Н.Ф. Величко, Н.П. Смоленко, Н.О. Карпенко

Оригінальні дослідження

ці, навіть за умов вживання матір'ю багатого на сою раціону [7], що спричиняє 500-кратне збільшення їх вмісту у сечі дітей [8].

Отже, шалений ритм життя, нерегулярне та/або неякісне харчування, стреси призводять до порушення нормального функціонування організму матері, яка вигодовує дитину, що може бути причиною гіпофертильності нащадків у зрілому віці [6, 9].

У доступній літературі ми не знайшли жодних повідомлень про наслідки сумісної дії ФЕ та стресу. Тому **метою** даного дослідження було визначення імпринтингових наслідків стресування та фітоестрогенізації у неонатальний період для репродуктивної функції дорослих самців щурів.

Матеріали та методи

Дослідження проводилися на дорослих щурах-самцях лінії Вістар, частину яких піддавали дії емоційного стресу з 3-ї по 15-у добу після народження шляхом висаджування самиці-матері на 15 хв у клітку, де до цього знаходились «чужі» самці. У цей же час щурята викладалися поодиноці на чисту підстилку (група стрес) [10]. У другій частині самців було відтворено модель сумісної дії емоційного стресу та ФЕ (група стрес+ФЕ) шляхом згодовування матері суміші ФЕ у дозі 100 г/кг [10].

Показники репродуктивної функції самців вивчали у 10-місячному віці. Статеву поведінку досліджували 15 хв у парному тесті з оварієктомованою рецептивною самицею у присмерковий час. Оварієктомію самиць щурів проводили під ефірним наркозом [11], після якої впродовж 16 діб вивчали цитологію вагінальних мазків для верифікації стадії спокою. Рецептивність в оварієктомованих самиць викликали послідовним введенням олійних розчинів E_2 дипропіонату (10 мкг на щура, підшкірно) за 48 год і Δ_4P (500 мкг на щура, підшкірно) за 4-5 год перед початком тесту. У тесті з рецептивною самицею визначали кількість наближень самця до самиці, кількість садок, інтромісій та еякуляцій. Оцінювали часові показники: латентність садки, інтромісії, еякуляції, розраховували тривалість рефрактерного періоду.

Фертильність самців визначали за результатами парування з інтактними самицями

впродовж 8 діб. Розраховували індекси запліднення та вагітності; рівень загальних внутрішньоутробних втрат за даними розтину на 20-у добу вагітності [12]; показник середньої реалізованої плідності самців Φ_i (фертильність інтегральна) [13]. Стан сперматогенезу оцінювали за концентрацією епідидимальних спермій, їх рухливістю та відсотком патологічних форм на 200 досліджених клітин [12]. Інтактні самці аналогічного віку склали групу контролю. Тварин утримували в стандартних умовах віварію, на рекомендованому раціоні та вільному доступі до питної води. Всі експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей. Умертвіння тварин проводили під тіопенталовим наркозом.

З огляду на відповідність розподілу даних у вибірках закону нормального розподілу отримані дані наведено як середнє арифметичне (\bar{x}) та його похибка ($S_{\bar{x}}$). Розбіжності вважали статистично значущими за $p \leq 0,05$ за критеріями χ^2 для якісних і Q Данна для множинних порівнянь [14].

Результати та їх обговорення

Відомо, що механізми регулювання статевої поведінки самців щурів умовно діляться на центральний (статева мотивація), про який свідчать латентність садки та рефрактерний період після еякуляції, та периферичний (копуляція та еякуляція), що характеризується кількістю інтромісій, необхідних для настання еякуляції, та її латентним періодом [15].

У самців групи контролю під час парування зафіксовано по одній, а у 25% щурів — по дві еякуляції (**табл.**). У стресованих тварин порушується робота обох регуляторних механізмів: до 25% зменшувалася кількість самців з еякуляцією за час тесту ($p < 0,01$ за критерієм χ^2 проти контролю), та не завершувався рефрактерний період після еякуляції впродовж тесту.

Продовження тестування до 25 хв продемонструвало в усіх самців групи стресу еякуляцію, латентний період якої збільшився в 1,8 рази ($p < 0,05$), що свідчить про її ретардацію. Це супроводжувалося зменшенням кількості інтромісій (на 35%), потрібних для досягнення

Таблиця. Показники статевої поведінки самців із неонатальною патологією

Показник	Група	Група		
		контроль, (n=11)	стрес, (n=16)	стрес+ФЕ, (n=16)
		$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$
Садки	кількість	1,4±0,5	1,6±0,4	2,9±0,9
	латентність, с	80,0±16,0	93,1±25,2	95,3±20,4
Інтромісії	кількість	23,9±0,6	15,5±0,7 ¹⁾	24,3±2,3 ²⁾
	латентність, с	84,1±14,8	80,0±21,1	75,3±13,2
Еякуляції	кількість	1,2±0,1	0,3±0,1 ¹⁾	0,6±0,1
	латентність, с	423,6±41,2	746,3±63,9 ¹⁾	586,7±79,8
Обнюхування самки		5,1±1,2	7,3±0,8	6,8±1,0
Рефрактерний період, с		395,0±82,1	–	247,0±43,3

Примітка: 1) — вірогідна різниця ($p < 0,05$) із показником контролю; 2) — вірогідна різниця ($p < 0,05$) із показником групи стресу.

еякуляції. Згідно з даними літератури, робота периферичного регуляторного механізму (еякуляції) вимагає наявності достатньої концентрації активного метаболіту тестостерону (Тс) — 5 α -дигідротестостерону [16]. Отже, затримка еякуляції може свідчити про недостатність останнього внаслідок зниження синтезу Тс або змін його метаболізму (ароматизації чи 5 α -відновлення) [17]. Відомо, що на ранніх етапах онтогенезу самців (у щурів між 19-ю добою ембріонального періоду та 3-7-ю добою життя) відбувається програмує статево диференціацію мозку зростання концентрації Тс у крові. Порушення цього процесу внаслідок стресу, як показують наші дані, може бути одним із механізмів змін метаболізму андрогенів у дорослому віці.

У групі стрес+ФЕ більша кількість самців виявилася здатною до еякуляції (56%), більше було й спроможних до початку другої серії парувань (див. табл.). На відміну від самців групи стресу, у щурів групи стрес+ФЕ кількість інтромісій не відрізнялася від контрольних значень. Це дозволяло вважати, що фітоестрогенізація нівелює негативну дію стресу на статево поведінку.

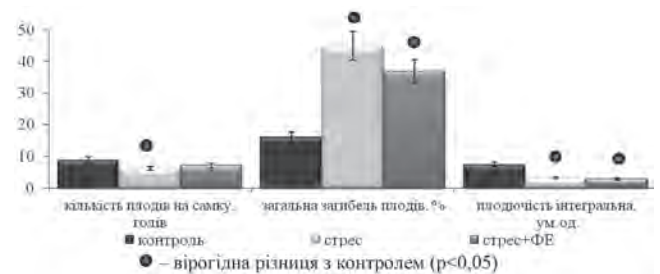
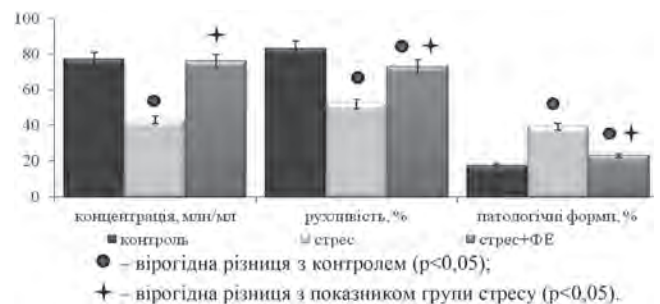
Після парування самців групи стрес+ФЕ з інтактними самицями було виявлено лише 67% запліднених самиць проти 92% у контролі ($p = 0,001$), і навіть менше, ніж у групі стресу (82%). Причому індекс вагітності в цій групі (92%) відповідав показникам груп контролю (93%) і стресу (86%). Натомість результати розтинів вагітних самиць показали статис-

тично значущий ріст внутрішньоутробних втрат (у 2-3 рази) в обох піддослідних групах (рис. 1).

Можливою причиною таких ускладнень перебігу вагітності могли бути порушення сперматогенезу. Так, концентрація сперматозоїдів та їх рухливість у самців групи стресу знижувалися на 44% і 26% відповідно, а кількість аномальних сперміїв зростала на 123% ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи контролю (рис. 2). Такі показники спермограми у чоловіків кваліфікують як олігоастенозооспермію, що може бути причиною неплідності або спричиняти зрив вагітності у запліднених ними жінок.

У самців групи стрес+ФЕ також зменшувалася відсоток рухливих сперміїв (на 12%, $p < 0,05$) і збільшувалася кількість їх патологічних форм (на 33%, $p < 0,05$) порівняно з групою контролю (див. рис. 2). Але ці зміни не були настільки вираженими, як у групі стресу. Навпаки, фітоестрогенізація на тлі стресування пом'якшувала наслідки останнього для сперматогенезу. Отже, причини гіпофертильності самців групи стрес+ФЕ слід шукати в іншому напрямку.

Після розрахунку інтегрального показника репродуктивного потенціалу самців Φ_i встановлено, що у самців груп стресу та стрес+ФЕ цей показник був нижчим на 40% від конт-

**Рис. 1.** Показники фертильності самців із неонатальною патологією.**Рис. 2.** Показники спермограми самців із неонатальною патологією.

Оригінальні дослідження

рольних даних ($p < 0,05$, див. рис. 1). Отже, зменшення плідності у самців піддослідних груп не можна пояснити грубими порушеннями сперматогенезу. Відомо, що навіть слабкий стрес самиці, яка годує, викликає відповідну стресорну реакцію й у її щурят [18, 19]. Стрес подібної сили у так званий «період відносної стрес-резистентності», що у щурів припадає на 2-6-у добу постнатального життя (період статевої диференціації мозку), викликає зниження в крові концентрації кортикостерону у нащадків і чутливості їх надниркових залоз до дії адренкортикотропного гормону, призводить до зростання тривожності дорослих тварин і появи деяких інших поведінкових розладів [20].

Рання естрогенізація змінює експресію мРНК α - та β -рецепторів естрогенів у сім'яниках, гіпоталамусі та гіпофізі самців щурів [21, 22]. Щодо ФЕ експериментально доведено, що у критичні періоди, такі як вагітність або лактація, коли плоди або новонароджені є найбільш чутливими до дії сполук з естрогеноподібною дією, надходження ФЕ може викликати транзиторні або стійкі зміни у процесах статевого розвитку та дозрівання особин [23], а також спричинити порушення статевої диференціації самців, призводячи до пригнічення їхньої статевої активності [24]. Можливо, емоційний стрес окремо та сумісно з ФЕ у підсосний період призводять у самців щурів до порушень програмування регуляції стероїдогенезу, виразність яких залежить від виду чинника. Адже відомо, що глюкокортикоїди можуть впливати на розвиток мозку, діючи на формування системи гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози. Механізми вказаних програмуючих ефектів глюкокортикоїдів пов'язують із впливом на гени, що регулюють синтез рецепторів до цих гормонів у нейронах у різних відділах мозку [25]. Тому стає зрозумілим, що наявність (надходження) чинників з естрогенною активністю, які можуть взаємодіяти з рецепторами естрогенів, становить загрозу нормальному перебігу статевої диференціації організму та його репродуктивній функції [9, 26].

Отже, в неонатальний період дія стресу окремо або сумісно з ФЕ справляє тривалий вплив на показники, що визначають міжнейрональні взаємини, змінює концентрацію ре-

човин, що беруть участь у регуляції репродуктивної функції.

Отримана модель чоловічої гіпофертильності може бути використаною для розробки нових лікарських засобів, підходів до її профілактики тощо та вивчення механізмів виникнення патології репродуктивної функції у чоловіків.

Висновки

1. Емоційний стрес самців у підсосний період призводить у дорослому віці до розладу статевої поведінки, порушення сперматогенезу та зниження плідності.
2. Вживання надлишку ФЕ на тлі емоційного стресу у той же період зменшує пошкоджуючу дію стресу на статеву поведінку, сперматогенез, але не поліпшує плідності.

Список використаної літератури

1. Яцків О., Тарновська А. Причини і форми чоловічого непліддя та методи діагностики еякуляту як основного показника чоловічого здоров'я // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. — 2012. — Вип. № 60. — С. 4-20. (Yatskiv O., Tarnovska A. Causes and forms of male infertility and methods of ejaculate diagnosis, as the main indicator of male health // Visnyk Lvivskyi Universitet. Series Biology. — Issue 60. — P. 4-20).
2. Ничипоренко С.В. Демографічний аспект сімейної політики в Україні // Демографія та соц. економіка. — 2005. — № 2. — С. 30-37. (Nychyporenko S.V. Demographic aspect of family policy in Ukraine // Demografia ta soc. ekonomika. — 2005. — № 2. — P. 30-37).
3. Лист № 28/17 від 23.01.2009 р. Головного управління статистики у Харківській області. (List № 28/1723.01.2009 Golovnoho upravlinnya statistiky v Kharkivska oblast).
4. Гайдаєв Ю.О. Дослідження демографічних процесів та проблем системи охорони здоров'я України // Укр. мед. часопис. — 2007. — Т. 61, № 5. — С. 3-8. (Haidaev Yu.O. Investigation of the demographic processes and problems of public health system in Ukraine // Ukr. Med. Chasopis. — 2007. — Vol. 61, № 5. — P. 3-8).
5. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2006. — № 3. — С. 66-74. (Tatarchuk T.F. Stress and reproductive function of woman // Mizhnar. Endokrinol. zhurn. — 2006. — № 3. — P. 66-74).
6. Никитин А.И. Фитоэстрогены и репродуктивная функция // Репрод. медицина. — 2011. — № 3-4 (08-09). — С. 12-17. (Nikitin A.I. Fitoestrogens and reproductive function // Reprod. Meditsina. — 2011. — № 3-4 (08-09). — P. 12-17).
7. Franke A.A., Custer L.J. Daidzein and genistein concentrations in human milk after soy consumption // Clin. Chem. — 1996. — № 42. — P. 955-964.
8. Cao Y.A., Calafat A.M., Doerge D.R. Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot study on the estrogenic activity of soy formula // J. Exp. Sci. Environ. Epidemiol. — 2008. — Vol. 30. — P. 225-235.
9. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мислицкий В.Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. — Чернівці: Медакадемія, 2004. — 320 с. (Reznikov O.G., Pishak V.P., Nosenko N.D., Tkachuk S.S., Mislitsky V.F. Prenatal stress and neuroendocrine pathology. — Chernivtsi: Medacademia, 2004. — 320 p.).
10. Пат. 95758 Україна. Спосіб моделювання неонатально індукованої гіпофертильності самців / Н.О. Карпенко, Е.Є. Чистякова, Є.М. Коренева, Н.Ф. Величко. Опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

(Ukraine Pat. 95758. Method of modeling of male neonatal induced hypofertility / N.O. Karpenko, Ye.M. Chistyakova, Ye. Korenyeva, N. Velichko, Bjul. — 2015. — № 1).

11. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии // Из-во Московского ун-та, 1968. — 276 с. (Kabak Ya.M. Practicum on the Endocrinology. — M., 1968. — 276 p.)
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с. (Preclinical studies of medical drugs: methodical recommendations / Ed. O.V. Stefanov. — K.: Avicena, 2001. — 528 p.)
13. Карпенко Н.О., Талько В.В., Омельчук С.Т., Лапта С.С. Інтегральна оцінка репродуктивної функції самців лабораторних тварин // Укр. біофармацевт. журн. — 2011. — № 2 (13). — С. 64-68. (Karpenko N.O., Talko V.V., Omelchuk S.T., Lapta S.S. Integral assessment of the reproductive function of male laboratory animals // Ukr. Biopharmaceut. zhurn. — 2011. — № 2 (13). — P. 64-68).
14. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2001. — 408 с. (Lapach S.N., Gubenko A.V., Babich P.N. Statistic methods in medical and biologic researches using Excel. — K.: Morion, 2001. — 408 p.)
15. Lisk R., Greenwald D. Central plus peripheral stimulation by androgen is necessary for complete restoration of copulatory behavior in the male hamster // Neuroendocrinology. — 1983. — V. 36, № 3. — P. 211-217.
16. Пат. № 4258639/28-14. Способ моделирования эякуляции у животного / А.И. Гладкова, Н.А. Карпенко. Заяв. 9.06.87. Оpub. 30.08.89. Бюлл. № 32. (Pat. № 4258639/28-14. Method of ejaculation modeling in animal / A.I. Gladkova, N.A. Karpenko. — Bjull. № 32).
17. Величко Н.Ф., Карпенко Н.А., Чистякова Э.Е. Состояние гормонального профиля у взрослых самцов крыс в следствии импринтингового действия стресса и/или фитоэстрогенов в период молочного вскармливания // XII Междунар. заоч. науч. — практ. конф., Москва, 2013 г. — М., 2013. — С. 13-17. (Velichko N.F., Karpenko N.A., Chistyakova E.Ye. Condition of hormonal profile in adult male rats as a result of imprinting stress action and/or fitoestrogens in milk feeding period // XII Mezhdunar. Zaoch. Nauch.-prakt. konf., M., 2013 — M., 2013. — P. 13-17).
18. Gerardin D.C., Pereira O.C., Kempinas W.G. Sexual behavior, neuroendocrine, and neurochemical aspects in male rats exposed prenatally to stress // Physiol. Behav. — 2005. — Vol. 84, № 1. — P. 97-104.
19. Rhees R.W., Lephart E.D., Eliason D. Effects of maternal separation during early postnatal development on male sexual behavior and female reproductive function // Behav. Brain Res. — 2001. — № 1. — P. 1-10.
20. Wisniewski A.B. Perinatal exposure to genistein alters reproductive development and aggressive behavior in male mice // Physiol. Behav. — 2005. — Vol. 15, № 2. — P. 327-334.
21. Schwarz J.M., Nugent B.M., McCarthy M.M. Developmental and hormone-induced epigenetic changes to estrogen and progesterone receptor genes in brain are dynamic across the life span // Endocrinology. — 2010. — Vol. 151, № 10. — P. 4871-4881.
22. Tena-Sempere M., Navarro J., Pinilla L. Neonatal exposure to estrogen differentially alters estrogen receptor alpha and beta mRNA expression in rat testis during postnatal development // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 165, № 2. — P. 345-357.
23. Faqi A.S., Johnson W.D., Morrissey R.L., McCormick D.L. Reproductive toxicity assessment of chronic dietary exposure to soy isoflavones in male rats // Reprod. Toxicol. — 2004. — Vol. 18, № 4. — P. 605-611.
24. Wisniewski A.B. Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinized the reproductive system in rats // J. Urol. — 2003. — Vol. 169, № 4. — P. 1582-1586.
25. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга в ранние периоды онтогенеза: последствия некоторых воздействий // Соросов. образоват. журн. — 2000. — № 1. — С. 37-43. (Ryzhavskii B.Ya. Development of brain in early ontogenetic periods: the consequences of some influences // Sorosov. Obrazovat. Zhurn. — 2000. — № 1. — P. 37-43).
26. Cimafranca M.A., Davila J., Ekman G.C. Acute and chronic effects of oral genistein administration in neonatal mice // Biol. Reprod. — 2010. — № 1. — P. 114-121.

(Надійшла до редакції 29.04.2016 р.)

Стресс и фитоэстрогенизация в неонатальном периоде как факторы гипофертильности самцов крыс

Э.Е. Чистякова, Н.Ф. Величко, Н.П. Смоленко, Н.А. Карпенко

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

Резюме. С целью выявления последствий действия эмоционального стресса или/и избыточного поступления фитоэстрогенов во время молочного вскармливания для протекания процессов программирования, созревания и функционирования репродуктивной функции у самцов крыс исследована их способность к размножению. **Результаты.** Выявлено, что действие эмоционального стресса в этот критический период приводит к снижению копуляторной активности и плодовитости (более чем на 40%) у взрослых самцов. Употребление фитоэстрогенов на фоне стрессирования в подсосный период усиливает выраженность этих последствий, результатом чего стало увеличение части самцов, не способных к спариванию и получению жизнеспособных потомков. **Вывод.** Эмоциональный стресс и избыточное поступление фитоэстрогенов во время молочного вскармливания могут быть факторами диспрограммной гипофертильности взрослых самцов.

Ключевые слова: стресс, фитоэстрогены, период молочного вскармливания, половое поведение, спермограмма, фертильность.

Stress and fitoestrogenization in the neonatal period as factors of hypofertility in male rats

E.Ye. Chistyakova, N.F. Velichko, N.P. Smolenko, N.O. Karpenko

SI «V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Summary. Aim. In order to identify the effects of emotional stress and/or phytoestrogen excess intake of during milk feeding for course of programming processes, maturation and functioning of reproductive function of adult males their ability to reproduction have been investigated. **Results.** It was revealed that the effect of emotional stress in this critical period leads to a decrease of copulatory activity and fertility (more than by 40%) in adult males. Consumption of phytoestrogens against the background of stress at between feeding period enhances these consequences, resulting in an increase of the part of males who were unable to mating and to be the fathers of viable offspring. **Conclusions.** Emotional stress and excess intake of phytoestrogens during milk feeding may be the factors for disprogramming hypofertility of adult males.

Keywords: emotional stress, phytoestrogens, milk feeding, sexual behavior, spermogram, fertility.

30 років після аварії на Чорнобильській АЕС: огляд публікацій у журналі «Ендокринологія»

М.Д. Тронько,
І.П. Пастер,
О.А. Стаценко,
О.Я. Гирявенко

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

Резюме. Представлено огляд наукових публікацій стосовно медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у журналі «Ендокринологія».

Ключові слова: аварія на Чорнобильській АЕС, журнал «Ендокринологія», наукові публікації.

26 квітня 1986 року внаслідок аварії на четвертому реакторі Чорнобильської атомної електростанції (ЧАЕС) стався викид величезної кількості радіоактивних речовин у довкілля, які у вигляді радіоактивних опадів розповсюдилися на великих територіях України та Білорусі. Особливу небезпеку для організму людини становить радіоактивний йод, який надходить аліментарним або інгаляційним шляхом та інтенсивно накопичується у щитоподібній залозі (ЩЗ), викликаючи порушення в її роботі.

На жаль, найчутливішою до негативного впливу радіоїоду є ЩЗ дітей і підлітків, що спричинило істотне збільшення кількості виявлених випадків захворювання на злоякісні новоутворення ЩЗ серед цього контингенту. Ситуацію значно ускладнив дефіцит йоду на переважній більшості найбільш радіаційно за-

бруднених територій, що зумовило більш інтенсивне накопичення радіоїоду в ЩЗ.

Для детального вивчення медичних наслідків впливу іонізуючого опромінення ЩЗ після аварії на ЧАЕС проводяться широко-масштабні дослідження, а їх результати публікуються в провідних наукових журналах. Так, аналіз публікацій в електронно-пошуковій системі PubMed, яку було розроблено Національною медичною бібліотекою США (National Library of Medicine), дав 4628 записів під ключові слова «Chernobyl» і «Chornobyl».

Предметом цього огляду є інформація про наукові публікації стосовно медичних наслідків аварії на ЧАЕС у науково-практичному медичному журналі «Ендокринологія». За весь період видання журналу (1996-2015 рр.) було виявлено 34 публікації з цієї проблематики.

Богданова Т.И. Статистика и морфологическая характеристика рака щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС // Эндокринология. — 1996. — Т. 1, № 1. — С. 49-63.

* 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@ukr.net

(Bogdanova T.I. *Statistics and morphological characteristics of thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident // Endokrynologia.* — 1996. — Vol. 1, № 1. — P. 49-63).

Наведено дані про частоту, захворюваність, вікові та статеві співвідношення хворих із карциномами, про морфологічні ознаки пухлин, що їх було виявлено за допомогою методів світлової, електронної мікроскопії, а також імуногістохімії та *in situ* гібридизації. Повідомляється, що в Україні після аварії на ЧАЕС (1986-1994 рр.) прооперовано 211 дітей і 128 підлітків. Морфологічно досліджені раки ЩЗ у більшості випадків були папілярними карциномами, частіше солідно-фолікулярної будови, з ознаками багатофокусного росту, інфільтрації капсули залози та м'яких тканин, інвазії клітин пухлини до лімфатичних і кровоносних судин, проявляли виражену позитивну реакцію на різні чинники росту та онкогени, що у сукупності обумовлює високу агресивність біологічної поведінки таких пухлин із великою кількістю регіонарних і віддалених метастазів.

Кравченко В.І., Чорнобров А.Д., Терещенко В.П., Литовченко Ю.С., Присяжнюк Т.М., Турчин В.І., Дзюба В.І. *Деякі підсумки та завдання епідеміологічних досліджень ендокринних захворювань в Україні // Ендокринологія.* — 1996. — Т. 1, № 1. — С. 87-94. (Kravchenko V.I., Chernobrov A.D., Tereschenko V.P., Litovchenko Yu.S., Prisyazhnyuk T.M., Turchin V.I., Dzyuba V.I. *Some results and tasks for epidemiological study of endocrine diseases in Ukraine // Endokrynologia.* — 1996. — Vol. 1, № 1. — P. 87-94).

Наведено дані про епідеміологію раку ЩЗ в Україні перед і після аварії на ЧАЕС: серед дорослого населення загальна кількість хворих на рак ЩЗ сягнула за 10 тис. осіб, тобто 19,3 на 100 тис. населення, захворюваність — 1600 випадків на рік, на 100 тис. — 3,2. Серед хворих на рак ЩЗ 18,4% складають чоловіки, 81,6% — жінки. У дитячому віці у дівчинок рак ЩЗ траплявся в 1,5 раза частіше, ніж серед хлопчиків. Із віком кількість хворих на рак ЩЗ значно зростає: на людей віком 60 років і старше припадає понад 30% випадків. У цілому в Україні показники захворюваності серед дітей зросли від 0,05 випадку на 100 тис. дітей 1981 року та 0,07 випадку 1985 року до 0,37 випадку 1994 року. Відносний ризик, розрахований за 1992 і 1993 роки, складав відповідно 5,2 і 5,4. Серед дітей, які на момент аварії на ЧАЕС мешкали в Чорнобильському районі, зареєстровано 13 випадків раку ЩЗ на

8 тис. дитячого населення, або 162 випадки на 100 тис. населення, що перевищує відповідний показник в Україні в десятки разів.

Богданова Т.І., Тронько М.Д., Соболев Б.Г., Ліхтарьов І.А., Кайро І.А., Чепурний М.І. *Аналіз зв'язку між опроміненням щитовидної залози внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС і частотою розвитку солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми у дітей України // Ендокринологія.* — 1997. — Т. 2, № 1. — С. 10-16. (Bogdanova T., Tronko N., Sobolev B., Likhtarev I., Kairo I., Chepurnoy N. *Analysis of the connection between radiation exposure of the thyroid gland as a result of the Chernobyl accident and frequency of development of the solid-follicular variant of papillary carcinoma in children of Ukraine // Endokrynologia.* — 1997. — Vol. 2, № 1. — P. 10-16).

Встановлено вірогідне зростання з 1990 р. захворюваності дітей на рак ЩЗ. Виділено найбільш специфічний для післячорнобильських форм раку в дітей і підлітків солідно-фолікулярний підтип папілярної карциноми, який характеризується широкими інвазійними властивостями. Зафіксовано збільшення відносного ризику розвитку вказаного варіанта папілярної карциноми у дітей України залежно від отриманої дози опромінення ЩЗ внаслідок аварії на ЧАЕС.

Романенко А.Ю., Гридько О.М. *Результати вивчення перебігу захворювань щитовидної залози в осіб, що брали участь у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, через 5-7 років після опромінення // Ендокринологія.* — 1997. — Т. 2, № 1. — С. 17-23. (Romanenko A.Yu., Gridko A.N. *Results of the study of thyroid diseases in liquidators of the Chornobyl accident 5-7 years after radiation exposure // Endokrynologia.* — 1997. — Vol. 2, № 1. — P. 17-23).

Результати клініко-лабораторного обстеження 2917 пацієнтів, яких було госпіталізовано до клініки НЦРМ АМН України 1990-1993 роками (2429 учасників ліквідації наслідків аварії в «йодний» період і 488 — в «нейодний» період віком 19-68 років), з урахуванням статі та дози опромінення, свідчать про відсутність впливу комплексу чинників «йодного» періоду опромінення на частоту появи вузлів ЩЗ у ранній поаварійний період. Збільшення частоти випадків гіпотиреозу та хронічного автоімунного тиреоїдиту у реконвалесцентів ГПХ та опромінених у дозі понад 0,5 Гр розглядається як наслідок реалізації нестохастичних тиреоїдних ефектів впливу комплексу чинників аварії на ЧАЕС.

Зуєва Н.О. Структурні властивості мембран еритроцитів у здорових і хворих на цукровий діабет, що постійно працювали в 30-кілометровій зоні ЧАЕС у 1986-1994 рр. // *Ендокринологія*. — 1997. — Т. 2, № 2. — С. 45-49. (Zuyeva N.A. Structural properties of erythrocyte membranes in diabetic patients and non-diabetic persons who worked within a 30-kilometers zone of the Chornobyl Atomic Power Station for a long time // *Endokrynologia*. — 1997. — Vol. 2, № 2. — P. 45-49).

Засвідчено значне зниження осмотичної резистентності еритроцитів у гіпотонічному та ізотонічному розчинах натрію хлориду, а також виражену перебудову в мембранах еритроцитів (надто білків) у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, які хворіють на цукровий діабет.

Зуєва Н.О., Коваленко А.М., Маньковський Б.М., Герасименко Т.І., Єфімов А.С. Вміст інсуліну у крові учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // *Ендокринологія*. — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 124-132. (Zuyeva N.A., Kovalenko A.N., Man'kovsky B.N., Gerasimenko T.I., Yefimov A.S. Blood insulin content in the participants of the liquidation of the Chernobyl accident consequences // *Endokrynologia*. — 1998. — Vol. 3, № 2. — P. 124-132).

У ліквідаторів наслідків аварії, які працювали не довше за 3 місяці в 30-кілометровій зоні ЧАЕС 1986-1987 роками, в умовах гострого радіоекологічного та психогенного стресу, протягом 3-4 років після виходу із зони реєстрували підвищення концентрації інсуліну в крові з поступовим зниженням показника до нормальних величин. Проте під час проведення інсулінової проби у цих осіб на тлі нормальної базальної секреції інсуліну відзначено відсутність регуляторного ефекту гормону — введення інсуліну не супроводжувалося зниженням концентрації глюкози в крові. Результати глюкозо-толерантного тесту через 11 років після аварії засвідчили, що на тлі пласкуватої кривої концентрації глюкози спостерігалось неадекватне підвищення концентрації інсуліну в крові. Гіперінсулінемію виявлено також у ліквідаторів наслідків аварії, які тривалий час працювали у 30-кілометровій зоні ЧАЕС, в умовах хронічного радіоекологічного та психогенного стресу. Найвищу базальну концентрацію інсуліну в крові виявлено у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Халангот Н.Д. Проблема діагностики тиреопатій у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС: вплив зафіксованої дози облучення і йодної профілактики на частоту гіпотиреоза // *Ендокринологія*. — 1998. — Т. 3,

№ 2. — С. 169-175. (Khalangot N.D. Problem of thyroid disease in the Chernobyl accident liquidators. Documented irradiation dose and effect of iodine administration // *Endokrynologia*. — 1998. — Vol. 3, № 2. — P. 169-175).

Відзначено істотне збільшення кількості хворих на гіпо- та гіпертиреоз, а також на рак ЩЗ серед ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС порівняно з показниками у регіоні Донецька. Встановлено, що серед ліквідаторів наслідків аварії, хворих на гіпотиреоз, порівняно з ліквідаторами без тиреопатій значно більше жінок і тих осіб, які не приймали стабільного йоду в «йодний» період аварії. Не простежено кількісного зв'язку між документованою дозою опромінення та розвитком тиреопатій.

Тронько М.Д., Кравченко В.І., Турчин В.І., Суоніо Еро, Боярська О.Я., Белінгіо Т.О., Гембицький М., Кульчинська Я.Б. Йодний дефіцит і стан щитовидної залози у дітей північних регіонів Київської області, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії // *Ендокринологія*. — 1999. — Т. 4, № 1. — С. 4-10. (Tronko M.D., Kravchenko V.I., Turchin V.I., Suonio Eero, Boyarskaya O.Ya., Belingio T.A., Gembyztsky M., Kulchynska Ya.B. Iodine deficiency and thyroid status in children from northern areas of Kyiv region affected as a consequences of the Chornobyl accident // *Endokrynologia*. — 1999. — Vol. 4, № 1. — P. 4-10).

За результатами обстеження 955 дітей у трьох населених пунктах Іванківського району Київської області, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС і належать до контрольованих районів, виявлено, що захворюваність на ендемічний зоб є неоднорідною серед дітей і підлітків і в середньому складає від 15% до 30%. За даними екскреції йоду з сечею констатовано, що значна частина населення (близько 40%) перебуває в умовах слабкої та помірної йодної недостатності. Зроблено висновок, що основною причиною підвищеної захворюваності на зоб є недостатність йоду у довкіллі.

Зуєва Н.О., Метелиця Л.О., Єфімов А.С. Показники неспецифічного імунітету та структурні властивості мембран лейкоцитів у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих і не хворих на цукровий діабет 2-го типу // *Ендокринологія*. — 1999. — Т. 4, № 1. — С. 38-43. (Zuyeva N.A., Metelitsa L.A., Yefimov A.S. Indices of non-specific immunity and structural properties of leucocyte membranes in liquidators of the Chernobyl accident consequences with and without type II diabetes mellitus // *Endokrynologia*. — 1999. — Vol. 4, № 1. — P. 38-43).

В усіх ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС віком 30-56 років із сумарною поглиненою дозою до 100 сГр, які тривало працювали в 30-кілометровій зоні, тобто зазнавали впливу хронічного опромінення та психогенного стресу, виявлено зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, підвищення рівнів комплементу та С3-компонента комплементу, зміни в структурі мембран лейкоцитів — зменшення рівня занурення білків у ліпідний матрикс і зміни мікров'язкості ліпідного бішару. У 16 осіб, в яких у різні роки після аварії було діагностовано цукровий діабет 2-го типу, виявлені зміни були більш вираженими.

Зуєва Н.О., Герасименко Т.І., Метелиця Л.О., Алюхіна С.М., Єфімов А.С. Особливості метаболічних порушень у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на цукровий діабет 2-го типу // Ендокринологія. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 141-145. (Zuyeva N.A., Gerasimenko T.I., Metelitsa L.A., Alyekhina S.M., Yefimov A.S. Peculiarities of metabolic disorders in liquidators of consequences of the Chernobyl accident who suffered from type 2 diabetes mellitus // Endokrynologia. — 1999. — Vol. 4, № 2. — P. 141-145).

У 16 ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, в яких у різні роки після аварії було діагностовано цукровий діабет 2-го типу, зменшувалась ємність антиоксидантної системи, підвищувалися показники імунного (комплемент, його С3-компонент і реакція авторозеткоутворення у крові) і гормонального (зниження вмісту катехоламінів і підвищення 17-ОКС у добовій сечі) станів.

Іванюта Л.І., Дубчак А.Є., Яковлев О.О. Функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи у жінок з неплідністю після аварії на ЧАЕС // Ендокринологія. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 4-9. (Ivanyuta L.I., Dubchak A.E., Yakovlev A.A. Functional state of the pituitary-gonadal system in women with infertility after the Chernobyl accident // Endokrynologia. — 2000. — Vol. 5, № 1. — P. 4-9).

У жінок із неплідністю, які зазнали різної радіаційної дії після аварії на ЧАЕС, виявили дисфункцію та, можливо, дезадаптацію центральної та периферичної систем ендокринної регуляції. Виявлено гіперпролактинемічну недостатність яєчників за відсутності даних про безпосередню пошкоджуючу дію несприятливих чинників довкілля на яєчники (гіпергонадотропна аменорея). Значний відсоток гіперпластичних процесів у матці (орган-мішень) на тлі відносної гіпоестрогенії свідчить про переважний регуляторний характер даних порушень у гіпофізарно-гонадній системі.

Бездробний Ю.В., Зуєва Н.О., Віннікова Н.В., Єфімов А.С. Ретроспективний аналіз рівнів інсуліну, С-пептиду, глюкагону та тироксину у дітей з радіаційно забруднених територій // Ендокринологія. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 54-58. (Bezdrobniy Yu.V., Zuyeva N.A., Vinnikova N.V., Efimov A.S. Retrospective analysis of insulin, C-peptide, glucagon and thyroxine contents in blood in children living in radiocontaminated territories // Endokrynologia. — 2000. — Vol. 5, № 1. — P. 54-58).

У частини дітей віком на момент аварії від 2 до 15 років із районів жорсткого радіаційного контролю концентрація інсуліну у крові перевищувала верхню межу нормальних коливань більше ніж удвічі, а вміст С-пептиду був істотно зниженим, що може бути пов'язаним з уповільненням метаболізму гормону.

Арабська Л.П., Антипкін Ю.Г., Поворознюк В.В., Толкач С.І., Лукомська І.Г., Апуховська Л.І., Бабко С.О., Клименко О.П., Андреева В.М., Помиткін А.А. Особливості взаємозв'язків паратгормону, кальцитоніну та їх вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини за умов інкорпорації радіонуклідів у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС // Ендокринологія. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 70-80. (Arabskaya L., Antipkin Y., Povoroznyuk V., Tolkach S., Lukomskaya I., Apukhovskaya L., Babko S., Klimenko E., Andreeva V., Pomitkin A. Peculiarities of correlations between parathyroid hormone and calcitonin and their influence on structural and functional state of the osteal tissue under incorporation of radionuclides in children who were born after the Chernobyl accident // Endokrynologia. — 2000. — Vol. 5, № 1. — P. 70-80).

Виявлено статеві відмінності утворюваних адаптивних взаємозв'язків паратгормону та кальцитоніну за умов інкорпорації радіонуклідів у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС, низьку ефективність цих взаємозв'язків, що може бути однією з причин розвитку ранніх порушень структури кістки надалі.

Данилова О.І., Федірко П.А., Письменна Н.В., Бірук М.П., Тронько К.М. Цукровий діабет, діабетична ангіоретинопатія та діабетична катаракта в учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС: результати клініко-епідеміологічних досліджень // Ендокринологія. — 2000. — Т. 5, № 2. — С. 138-145. (Danilova O.I., Fedirko P.A., Pismennaya N.V., Biruk M.P., Tronko E.M. Diabetes mellitus, diabetic angioretinopathy, and diabetic cataract in clean-up workers of the Chernobyl accident: results of clinico-epidemiological investigations // Endokrynologia. — 2000. — Vol. 5, № 2. — P. 138-145).

Огляди

За результатами комплексного ендокринологічного та офтальмологічного обстеження 5194 учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС встановлено, що кількість хворих на цукровий діабет збільшилася за рахунок діабету 2-го типу. Серед ліквідаторів кумулятивний показники частоти випадків цукрового діабету — у 3,7, діабетичної ретинопатії — у 7,8, діабетичної катаракти — у 5,1 раза були вищими, ніж у населення північного регіону України, забрудненого радіонуклідами. Відносний ризик розвитку ангіопатій сітківки у ліквідаторів, хворих на цукровий діабет, був у 2,7 раза вищий, ніж у ліквідаторів без цукрового діабету. Кількість хворих, які мають діабетичну ангіопатію сітківки, збільшується з віком, але зв'язку між віком і наявністю діабетичної ретинопатії та катаракти не виявлено. Знайдено вірогідний зв'язок між тривалістю цукрового діабету та наявністю діабетичних змін сітківки. Не встановлено залежності частоти виникнення цукрового діабету, діабетичної ретинопатії та діабетичної катаракти від поглинутої дози іонізуючої радіації.

Іванюта Л.І., Дубчак А.Є. Гінекологічна захворюваність та характер менструального циклу у жінок з неплідністю, які зазнали дії радіації після аварії на ЧАЕС // Ендокринологія. — 2000. — Т. 5, № 2. — С. 196-200. (Ivanjuta L.I., Dubchak A.E. Gynecologic sickness rate and character of the menstrual cycle in women with infertility exposed to radiation after the Chernobyl accident // Endokrynologia. — 2000. — Vol. 5, № 2. — P. 196-200).

Встановлено зростання гінекологічної захворюваності у жінок, які постійно мешкали на забруднених радіонуклідами контрольованих територіях, через 6 років після аварії, тоді як в евакуйованих із м. Чорнобиля та м. Прип'яті у перші три дні після аварії на ЧАЕС, які після цього мешкали у м. Києві, ці зміни були вже у перші роки. У евакуйованих і жінок із контрольованих територій збільшилася частота запальних захворювань внутрішніх статевих органів, доброякісних пухлин яєчників, фіброміоми матки, генітального ендометріозу, патології шийки матки, порушень менструального циклу. Зростання частоти гіпоменструального синдрому у жінок із контрольованих територій свідчить про ознаки старіння яєчників під впливом тривалої дії малих доз радіації.

Чеботарьова Е.Д., Шишкіна В.В., Джуужа Д.О., Синюта Б.Ф., Чебан А.К., Трацевський В.В., Саган Д.Л. Порівняльна оцінка радіоїодотерапії хворих на диференційований рак щитоподібної залози із різних регіонів України, у тому

числі постраждалих від аварії на ЧАЕС // Ендокринологія. — 2001. — Т. 6, № 1. — С. 12-18. (Chebotareva E.D., Shishkina V.V., Dzhuzha D.A., Sinyuta B.F., Cheban A.K., Tracetsky V.V., Sagan D.L. Comparative evaluation of radioiodine therapy of patients with differentiated thyroid cancer from different regions of Ukraine and victims of the Chernobyl accident // Endokrynologia. — 2001. — Vol. 6, № 1. — P. 12-18).

Шляхом порівняльного ретроспективного дослідження результатів морфологічного, радіонуклідного обстеження та радіоїодотерапії хворих на диференційований рак ЩЗ встановлено, що група постраждалих від аварії на ЧАЕС відрізняється від пацієнтів, які мешкали в «чистих» і забруднених регіонах, більшою кількістю чоловіків, молодшим віком, переважанням хворих із папілярним раком, метастазами в регіонарних лімфовузлах і легенях.

Тронько М.Д., Кравченко В.І., Бертоліні Р., Суоніо Е., Турчин В.І., Лузанчук І.А., Письменна Н.В., Кульчинська Я.Б., Шаблій О.В. Частота зоба та йодної недостатності у дітей і підлітків з радіаційно забруднених районів Житомирської області // Ендокринологія. — 2002. — Т. 7, № 2. — С. 154-161. (Tronko M.D., Kravchenko V.I., Bertolini R., Suonio E., Turchyn V.I., Luzanchuk I.A., Pysmennaya N.V., Kulchynska Ya.B., Shabliiy O.V. Goiter prevalence and iodine deficiency in children and adolescents of radiation affected Zhytomyr region // Endokrynologia. — 2002. — Vol. 7, № 2. — P. 154-161).

За результатами обстеження 3999 дітей і підлітків віком 6-18 років у радіаційно забруднених після аварії на ЧАЕС районах Житомирської області у середньому від 15% до 63% осіб мали зоб. Екскреція йоду з сечею була зниженою та відповідала гострому (14,8%), середньому (39,2%) і слабкому ступеню (33,7%) йодної недостатності. Лише у 12,8% випадків обстежені мали достатнє надходження йоду в організм. Медіана екскреції йоду із сечею складала 46,7 мкг/л. Рекомендовано проведення масової йодної профілактики.

Комісаренко І.В., Рыбаков С.Й., Коваленко А.Є., Люткевич О.В. Прогностичний аналіз результатів лікування папілярного раку щитоподібної залози післячорнобильського періоду // Ендокринологія. — 2005. — Т. 10, № 2. — С. 187-193. (Komisarenko I.V., Rybakov S.Y., Kovalenko A.E., Lyutkevych A.V. Prognostic analysis of treatment of papillary carcinoma of the thyroid gland after the Chernobyl accident // Endokrynologia. — 2005. — Vol. 10, № 2. — P. 187-193).

Розглянуто чинники, які впливають на прогноз папілярного раку ЩЗ (стать, вік, місце мешкання, клінічна стадія захворювання, обсяг первинного хірургічного втручання). Проведено ретроспективний аналіз власних даних про результати лікування папілярного раку ЩЗ і 5-річного спостереження 616 хворих.

Тронько М.Д. Скринінгове обстеження — вірогідний метод оцінки впливу Чорнобильської катастрофи на стан щитовидної залози у дітей та підлітків України // Ендокринологія. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 80-92. (Tronko M.D. Screening examination: a reliable method of assessing the impact of the Chornobyl accident on the thyroid status in children and adolescents of Ukraine // Endokrynologia. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 80-92).

Викладено методологію організації та виконання спільного Українсько-Американського тиреоїдного проекту, головна мета якого — проведення широкомасштабного тривалого епідеміологічного та клініко-морфологічного дослідження для виявлення різних форм патології ЩЗ в осіб віком 0-18 років на момент аварії на ЧАЕС, які мали визначену дозу опромінення залози радіоактивним йодом і мешкали у 8 контрольованих районах Київської, Чернігівської та Житомирської областей. Протягом 1998-2000 років створено шляхом скринінгового медичного обстеження когорту, яка включала в себе 13243 таких обстежених. Кожні 2 роки члени когорти проходили повторне обстеження. Отримані результати свідчать про наявність у 26-28% членів когорти тиреоїдної патології, в тому числі за час проходження всіх 4 циклів скринінгу діагностовано 88 випадків раку ЩЗ. Встановлено залежність розповсюдженості цього захворювання від дози опромінення залози.

Богданова Т.І., Зурнадзхи Л.Ю. Морфологічна характеристика карцином щитовидної залози дітей і підлітків України, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи // Ендокринологія. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 93-108. (Bogdanova T.I., Zurnadzhy L.Yu. Morphologic characterization of thyroid carcinomas in children and adolescents of Ukraine, who have been affected by the Chornobyl accident // Endokrynologia. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 93-108).

У результаті аналізу морфологічних характеристик карцином ЩЗ, що їх було видалено у пацієнтів групи посиленого ризику розвитку тиреоїдного раку після аварії на ЧАЕС (діти та підлітки 0-18 років на час аварії), встановлено переважання папілярної карциноми (понад 90% випадків). Відзначено також деяке зростання

відсотка фолікулярних карцином із часом, що минув після аварії. Описано зміни морфологічної будови папілярних карцином ЩЗ із часом, що минув після аварії на ЧАЕС.

Эпштейн Е.В., Матящук С.И., Божок Ю.М., Сovenko Т.К., Зелинская А.В., Найда Ю.Н., Шелковой Е.А., Гулеватый С.В., Кучменко Т.М., Устименко А.Я., Кулиниченко Г.Н. Рак щитовидной железы: диагностика и послеоперационное лечение // Эндокринология. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 109-118. (Epshtein O.V., Matyashchuk S.I., Bozhok Yu.M., Zelinska A.V., Sovenko T.K., Naida Yu.M., Shelkovoy Ye.A., Gulevaty S.V., Kuchmenko T.M., Ustymenko G.Ya., Kulynychenko G.N. Thyroid cancer: diagnosis and postoperative treatment // Endokrynologia. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 109-118).

Проаналізовано існуючі методи диференційної діагностики новоутворень ЩЗ, серед яких тонкоігольову аспіраційну пункційну біопсію вузлів залози під контролем ехографії з наступним цитологічним, цитохімічним та імуноцитохімічним аналізом визнано найінформативнішим методом. Описано 10 можливих симптомокомплексів, які виявляються за допомогою ультрасонографічного обстеження хворих із новоутвореннями ЩЗ, що разом із багатьма вдосконаленими методами цитології, цитохімії та імуноцитохімії дозволяють значно підвищити ефективність передопераційної діагностики раку ЩЗ. Наведено результати поопераційної радіойоддіагностики та радіойодтерапії 1544 хворих на диференційований рак ЩЗ, з яких 84,4% виліковано.

Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. Хирургическое лечение рака щитовидной железы: 20 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Эндокринология. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 119-121. (Komissarenko I.V., Rybakov S.I., Kovalenko A.Ye. Surgical treatment of thyroid cancer: 20 years after the Chernobyl accident // Endokrynologia. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 119-121).

Показано, що виконання первинної тиреоїдектомії у хворих на рак ЩЗ знижує ризик розвитку локальних рецидивів у 3,2 раза (з 2,3% до 0,7%) порівняно з органозберігаючими операціями. Впровадження комплексу заходів дозволило знизити частоту ускладнень тиреоїдектомії (сталого ларингеального парезу — до 3,2%, сталого гіпопаратиреозу — до 1,1%) і кількість повторних операцій за наявності резидуальних метастазів до 1,8%. Вживання протягом 5 років після лікування карцином ЩЗ склало 97,3%.

Гульчій М.В., Олійник О.Б., Сай І.Б., Сташук А.В., Кущаєва Є.С. Диференційований підхід до лікування раку щитоподібної залози з інвазією в трахею // *Ендокринологія*. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 122-123. (Gulchiiy M.V., Oliynyuk O.B., Sai I.B., Stashuk A.V., Kushchayeva Ye.S. Differentiated approach to the treatment of thyroid cancer with invasion to the trachea // *Endokrynologia*. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 122-123).

Висвітлено питання хірургічного лікування раку ЩЗ з інвазією в трахею. Запропоновано додаткову кріодеструкцію ділянки інвазії в трахею після ексцизії пухлини «за типом гоління» за наявності екстралюмінарної інвазії диференційованого раку ЩЗ.

Кравченко В.І., Миронюк Н.І., Турчин В.І., Лузанчук І.А., Ткачук Л.А. Динаміка йодного статусу в північних областях України, що були забруднені внаслідок Чорнобильської аварії // *Ендокринологія*. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 124-133. (Kravchenko V.I., Myroniuk N.I., Turchyn V.I., Luzanchuk I.A., Tkachuk L.A. The dynamics of iodine status in northern oblasts of Ukraine contaminated as a result of the Chernobyl accident // *Endokrynologia*. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 124-133).

Обстеження 1997-2000 роками 10 500 тисяч дітей і підлітків північних областей України, забруднених радіацією внаслідок аварії на ЧАЕС, показали, що частота випадків зоба складала за результатами пальпації 12-77%, ультразвукового дослідження — 6-54%. Екскреція йоду із сечею в обстежених була зниженою різною мірою.

Большова О.В. Профілактика та лікування тиреоїдної патології в дитячому віці // *Ендокринологія*. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 138-141. (Bolshova O.V. Prevention and treatment of thyroid pathology in childhood // *Endokrynologia*. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 138-141).

Висвітлено питання профілактики та лікування гіпотиреозу та йододефіцитних захворювань у дитячому віці.

Воскобойник Л.Г. Експресія MET та EGFR в післячорнобильських пухлинах щитовидної залози // *Ендокринологія*. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 227-239. (Voskoboynuk L.G. Expression of MET and EGFR in post-Chernobyl thyroid tumors // *Endokrynologia*. — 2007. — Vol. 12, № 2. — P. 227-239).

Встановлено, що післячорнобильські папілярні карциноми характеризуються підвищенням експресії гена MET, тоді як у доброякісних пухлинах ЩЗ знижується експресія генів MET і EGFR.

Тепла О.В., Коваленко О.М. Ризик виникнення злоякісних пухлин інших локалізацій у хворих на диференційований рак щитоподібної залози, які зазнали впливу негативних чинників аварії на ЧАЕС // *Ендокринологія*. — 2008. — Т. 13, № 1. — С. 13-20. (Tepla O.V., Kovalenko O.M. Risk of second primary malignancies in patients with differentiated thyroid cancer who were exposed to negative factors of Chernobyl Power Plant Accident // *Endokrynologia*. — 2008. — Vol. 13, № 1. — P. 13-20).

За допомогою регресійної моделі пропорційного ризику Сох у 177 хворих на диференційований рак ЩЗ, які зазнали негативних наслідків аварії на ЧАЕС, показано, що лише вік, в якому діагностовано рак ЩЗ, впливає на розвиток пухлин інших локалізацій.

Тронько М.Д., Терещенко В.П., Пастер І.П., Шпак В.М., Дерев'янка А.А., Чайковська Л.В., Замотаєва Г.А., Однолько Т.А., Hatch M., Masnyk I.J., Zablotska L.B., Howe G.R. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний проект. II. Епідеміологічна характеристика процедури першого скринінгового обстеження учасників Проекту // *Ендокринологія*. — 2009. — Т. 14, № 2. — С. 166-187. (Tronko M.D., Tereshchenko V.P., Pasteur I.P., Shpak V.M., Derevyanko A.A., Chaikovska L.V., Zamotayeva G.A., Odnolko T.A., Hatch M., Masnyk I.J., Zablotska L.B., Howe G.R. The joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. II. Epidemiological characteristic of the procedure of first screening examination of study subjects // *Endokrynologia*. — 2009. — Vol. 14, № 2. — P. 166-187).

Виконання спільного Українсько-Американського тиреоїдного проекту «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (у подальшому — Проект) започатковано 1998 року. Цей Проект передбачав обстеження мешканців України: а) які на момент аварії на ЧАЕС постійно мешкали або тимчасово перебували в найбільш радіаційно забруднених районах Житомирської, Київської та Чернігівської областей; б) яким на момент аварії було до 18 років; в) яким у перші тижні після аварії було проведено радіометрію ЩЗ; г) яких було відібрано згідно з методом випадкової вибірки. Процедура обстеження учасників Проекту складалася з реєстрації, ультразвукового обстеження ЩЗ, аналізу крові (визначення рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, тиреоглобуліну, іонізованого кальцію, антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну) та визначення рівня йоду в сечі,

консультації лікаря-ендокринолога з пальпацією ЩЗ, а також опитування з метою реконструкції доз опромінення ЩЗ. За необхідності призначали додаткове поглиблене обстеження в клініці Інституту (зокрема, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ) і відповідне лікування. За період з квітня 1998 року до грудня 2000 року включно пройшли перше медичне обстеження 13243 потенційних учасника Проекту, серед яких 46,4% осіб мали дозу опромінення ЩЗ менше від 0,3 Гр, 26,3% — від 0,3 Гр до 1,0 Гр і 27,3% — понад 1,0 Гр (інформація була відсутньою для 20 осіб); 50,8% обстежених були жінками, 49,2% — чоловіками; 34,2% осіб на момент аварії на ЧАЕС мали вік до 4 років, 29,7% — від 5 до 9 років, 29,9% — від 10 до 14 років, 6,2% — від 15 до 18 років включно. Учасники Проекту пройшли такі етапи обстеження: 13243 особи — реєстрацію, 13235 — аналіз крові, 13230 — ультразвукове обстеження ЩЗ, 13230 — огляд ендокринолога, 13181 — аналіз сечі та 13228 — дозиметричне опитування. 287 особам було виконано пункційну біопсію, а 83 осіб госпіталізували в клініку Інституту для стаціонарного лікування та прооперували. Ендокринологи оформили 13214 кінцевих ендокринологічних висновків, терміни відсилання яких склали: до 3 міс. включно — 9,5%, 4-6 міс. — 42,3%, 7-9 міс. — 27,7%, 10-12 міс. — 10,9%, 13-18 міс. — 5,1%, 19-24 міс. — 2,4%, понад 24 міс. — 2,1% від загальної кількості відправлених висновків.

Тронько М.Д., Пастер І.П., Олійник В.А., Шпак В.М., Терещенко В.П., Замотаєва Г.А., Дерев'янка А.А., Чайковська Л.В., Терехова Г.М., Hatch M., Masnyk I.J., Zablotska L.B. *Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний проект. III. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скринінгового обстеження учасників Проекту // Ендокринологія. — 2010. — Т. 15, № 1. — С. 4-19.* (Tronko M.D., Pasteur I.P., Oliynyk V.A., Shpak V.M., Tereshchenko V.P., Zamotayeva G.A., Derevyanko A.A., Chaikovska L.V., Terekhova G.M., Hatch M., Masnyk I.J., Zablotska L.B. *Joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. III. Clinical and epidemiological characteristic of the results of first screening examination of study subjects // Endokrynologia. — 2010. — Vol. 15, № 1. — P. 4-19.*)

За період з квітня 1998 року до грудня 2000 року в рамках виконання спільного Українсько-Американського тиреоїдного Проекту «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській

АЕС» (у подальшому — Проект) пройшли перше медичне обстеження 13243 учасника Проекту, для яких були оформлені 13216 попередніх або кінцевих (залежно від повноти проходження рекомендованих процедур) ендокринологічних висновків. Виявлено 3612 випадків основних нозологічних одиниць тиреоїдної патології, серед яких злякисні новоутворення ЩЗ склали 1,60%, фолікулярна аденома — 0,75%, дифузний нетоксичний зоб — 81,01%, дифузний токсичний зоб — 0,22%, нетоксичний вузловий зоб — 6,87%, автоімунний тиреоїдит — 7,28%, поопераційний гіпотиреоз — 1,88% і набутий гіпотиреоз — 0,39%. Проаналізовано поширеність і встановлено відносний ризик виникнення основних нозологічних одиниць тиреоїдної патології серед учасників Проекту залежно від місця постійного мешкання, віку на момент обстеження та статі.

Воскобойник Л.Г. *Порівняльний аналіз експресії симпортера натрію/йоду (NIS), рецепторних тирозинкіназ (EGFR, MET) та онкогенів RET/PTC у фолікулярних аденомах щитовидної залози // Ендокринологія. — 2010. — Т. 15, № 1. — С. 20-29.* (Voskobounyk L.G. *Comparative analysis of the expression of sodium iodide symporter (nis), tyrosine kinase receptors (EGFR, MET) and RET/PTC oncogenes in follicular thyroid adenomas // Endokrynologia. — 2010. — Vol. 15, № 1. — P. 20-29.*)

Аналіз 24 післячорнобильських фолікулярних аденом ЩЗ, видалених оперативним шляхом в осіб, які були дітьми або підлітками на час аварії на ЧАЕС, показав посилення експресії симпортера натрію/йоду (NIS) порівняно зі зразками незміненої тканини ЩЗ у 54,2% випадків, індукцію онкогенів RET/PTC — у 25,0% випадків; кількісний рівень експресії рецепторних тирозинкіназ MET і EGFR був майже однаковим в усіх зразках.

Воскобойник Л.Г., Богданова Т.І., Журнаджи Л.Ю., Бурко С.В. *Наявність C-клітин у післячорнобильських папілярних карциномах і фолікулярних аденомах щитовидної залози у пацієнтів різних вікових груп // Ендокринологія. — 2010. — Т. 15, № 2. — С. 240-247.* (Voskobounyk L.G., Bogdanova T.I., Zurnadzy L. Yu., Burko S.V. *Presence of C-cells in postchernobyl papillary thyroid carcinomas and follicular thyroid adenomas in patients from different age group // Endokrynologia. — 2010. — Vol. 15, № 2. — P. 240-247.*)

З'ясовано, що в пацієнтів різних вікових груп (дітей, підлітків і молодих дорослих) нейросе-

Огляди

креторні С-клітини (безпосередньо в пухлинній тканині або в перитуморальних ділянках) виявлено лише в неінкапсульованих папілярних карциномах ЩЗ, водночас серед інкапсульованих тканин (як злоякісних, так і доброякісних) не було жодного випадку з ознаками С-клітинної гіперплазії. Відзначено чітку кореляцію між віком хворих і відсотком папілярних карцином із наявністю нейросекреторних С-клітин безпосередньо в тканині пухлини. Частка папілярних карцином із наявністю зазначених клітин у перитуморальних ділянках була майже однаковою у групах пацієнтів різного віку. На відміну від дітей, у підлітків і дорослих не встановлено взаємозв'язку між інвазійними властивостями папілярних карцином і наявністю в них С-клітин.

Тронько Н.Д., Комиссаренко И.В., Коваленко А.Е., Омельчук А.В. Папиллярный рак щитовидной железы в Украине в период после аварии на Чернобыльской АЭС // Эндокринология. — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 4-12. (Tronko N.D., Komissarenko I.V., Kovalenko A.Ye., Omelchuk O.V. Post-Chernobyl papillary thyroid cancer in Ukraine // Endokrynologia. — 2011. — Vol. 16, № 1. — P. 4-12).

Аналіз результатів лікування 590 пацієнтів дитячого та підліткового віку з папілярною карциномою ЩЗ, що розвинулася після аварії на ЧАЕС, виявив високий біологічний потенціал злоякісності, короткий латентний період із високою тиреоїдною та лімфатичною інвазійністю (екстратиреоїдна інвазія — 48%, регіонарне метастазування — 50,8%, віддалене метастазування в легені — 13,5%). Пацієнтам проведено оперативні втручання: тиреоїдектомія — 87,6%, дисекція шиї — 65,4%, гемітиреоїдектомія з резекцією протилежної частки — 12,4%. Оптимальним протоколом лікування папілярної тиреоїдної карциноми у дітей і підлітків визнано тиреоїдектомію з дисекцією шиї, наступною абляцією радіоїодом і супресивною гормонотерапією. П'ятнадцятирічне виживання склало 84,9%.

Бранован И., Дрозд В. Скрининг заболеваний щитовидной железы среди проживающих в США лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС // Эндокринология. — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 13-20. (Branovan I., Drozd V. Screening of thyroid diseases among subjects exposed as a result of the Chornobyl accident living in the U.S.A. // Endokrynologia. — 2011. — Vol. 16, № 1. — P. 13-20).

Серед 2550 осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно з 4320 особами, які 1986 року мешкали в «чистих» районах України,

Білорусі та на інших територіях СРСР і не були опроміненими (на момент скринінгового дослідження всі особи мешкали в США), виявлено більшу частоту значущої патології ЩЗ: у них частіше спостерігався вузловий зоб, удвічі частіше — рак, зокрема фолікулярний варіант папілярної карциноми, та інші види дисфункції ЩЗ. Частота тотальної тиреоїдектомії серед опромінених осіб була вірогідно вищою, ніж у когорті неопромінених осіб.

Воскобойник Л.Г., Журнаджи Л.Ю., Бурко С.В., Дегтярѳова Т.Л., Гулий Т.В., Богданова Т.І. Порівняльний аналіз експресії тиреоглобуліну та симпортера натрію/йоду у папілярних карциномах і фолікулярних аденомах щитовидної залози // Эндокринология. — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 28-39. (Voskoboynyk L.G., Zurnadzhy L.Yu., Burko S.V., Degtiareva T.L., Guliy T.V., Bogdanova T.I. The comparative analysis of the expression of both thyroglobulin and sodium/iodide symporter in thyroid papillary carcinomas and follicular adenomas // Endokrynologia. — 2011. — Vol. 16, № 1. — P. 28-39).

Досліджено 59 післячорнобильських пухлин ЩЗ — 24 фолікулярні аденоми та 35 папілярних карцином ЩЗ, видалених в осіб, які були дітьми або підлітками на час аварії на ЧАЕС. Імуногістохімічна реакція з антитілами до тиреоглобуліну була позитивною в усіх досліджених випадках. Більшість фолікулярних аденом ЩЗ характеризувалися позитивною імуногістохімічною реакцією з антитілами до NIS, а серед папілярних карцином вірогідно переважали NIS-негативні пухлини (77,1%). У фолікулярних аденомах ЩЗ локалізація NIS-білка та розповсюдженість імуногістохімічної реакції не були асоційованими з гістологічною будовою пухлин, водночас у папілярних карциномах ЩЗ експресія NIS вірогідно частіше спостерігалася в пухлинах типової папілярної будови.

Тронько М.Д., Пастер І.П., Терещенко В.П., Шпак В.М., Чайковська Л.В., Замотаєва Г.А., Дерев'яно А.А., Однолько Т.А., Hatch M., Brenner A.V., Zablotska L.B. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний проект. IV. Епідеміологічна характеристика процедури другого скринінгового обстеження учасників Проекту // Эндокринология. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 8-18. (Tronko M.D., Pasteur I.P., Tereshchenko V.P., Shpak V.M., Chaikovska L.V., Zamotayeva G.A., Derevyanko A.A., Odnoenko T.A., Hatch M., Brenner A.V., Zablotska L.B. The joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. IV. Epidemiological characteristic of the procedure of

second screening examination of study subjects // Endokrynologia. — 2012. — Vol. 17, № 1. — P. 8-18).

За період із березня 2001 року до грудня 2003 року включно пройшли друге медичне обстеження 12419 учасників Проекту, серед яких 46,5% осіб мали дозу опромінення ЩЗ менше від 0,3 Гр, 26,4% — від 0,3 до 1,0 Гр і 27,1% — понад 1,0 Гр; 34,7% осіб на момент аварії на ЧАЕС мали вік до 4 років, 29,5% — від 5 до 9 років, 29,6% — від 10 до 14 років, 6,2% — від 15 до 18 років включно; 51,6% обстежених були жінками, 48,4% — чоловіками. Учасники Проекту пройшли такі етапи обстеження: 12419 осіб — реєстрацію, 12383 особи — аналіз крові, 12418 осіб — ультразвукове обстеження ЩЗ, 12414 осіб — огляд лікаря-ендокринолога, 12145 осіб — аналіз сечі та 11499 осіб — дозиметричне опитування. Додатковий аналіз крові було зроблено 296 особам, ультразвукове обстеження ЩЗ — 478 особам, пункційну біопсію ЩЗ — 296 особам, а 42 осіб було госпіталізовано в клініку Інституту для стаціонарного лікування та прооперовано. Лікарі-ендокринологи оформили 12369 кінцевих ендокринологічних висновків, терміни відсилання яких склали: до 3 міс. включно — 1,2%, 4-6 міс. — 17,2%, 7-9 міс. — 32,2%, 10-12 міс. — 15,3%, 13-18 міс. — 28,6%, 19-24 міс. — 4,3%, понад 24 міс. — 1,2% від загальної кількості відправлених висновків. 599 учасників Проекту змінили місце постійного мешкання після першого скринінгу.

Воскобойник Л.Г. Нові аспекти виявлення експресії NIS-білка в папілярних карциномах щитовидної залози за умов його низького вмісту в пухлинних клітинах // Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 1. — С. 26-31. (Voskobounyk L.G. New aspects of detection of NIS-protein expression in thyroid papillary carcinomas in the presence of its low level in tumor cells // Endokrynologia. — 2012. — Vol. 17, № 1. — P. 26-31).

За допомогою імуногістохімічних методів досліджено експресію NIS-білка в 35 папілярних карциномах ЩЗ, видалених в осіб, які були дітьми на час аварії на ЧАЕС. У переважній більшості злоякісних тиреоїдних пухлин відзначено експресію NIS-білка, проте ступінь її інтенсивності був різним. NIS-негативні папілярні карциноми ЩЗ були агресивнішими за інвазійними властивостями, і для деструкції їх метастазів у поопераційний період була потрібна більша кількість лікувальних курсів радіоїодтерапії порівняно з випадками карцином, в яких спостерігалася позитивна імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS. Встановлено, що в па-

пілярних карциномах ЩЗ експресія NIS-білка залежить від типу онкогенної активації: в усіх NIS-негативних пухлинах виявлено індукцію реаранжованих онкогенів, водночас усі карциноми з наявністю мутації BRAF V600E були NIS-позитивними.

Коваленко А.Е., Комиссаренко И.В. Протокол диагностики и лечения узловых форм зоба у пострадавшего от радиации населения Украины // Эндокринология. — 2012. — Т. 17, № 4. — С. 37-43. (Kovalenko A.Ye., Komissarenko I.V. Protocol of diagnosis and treatment of nodular goiter in radiation-affected population of Ukraine // Endokrynologia. — 2012. — Vol. 17, № 4. — P. 37-43).

Представлено концепцію клініко-патогенетичного підходу до діагностики та лікування вузлових форм зоба і пухлин ЩЗ у потерпілого від радіації населення України, в основі якої лежить об'єктивна оцінка онкологічного ризику, визначення чітких показань та обсягу оперативного втручання.

Тронько М.Д., Гулеватий С.В., Совенко Т.К., Матящук С.І., Марков В.В., Божок Ю.М., Зелінська Г.В. Діагностика та радіонуклідне лікування тиреоїдного раку у хворих молодого віку // Ендокринологія. — 2013. — Т. 18, № 2. — С. 5-10. (Tronko M.D., Gulevaty S.V., Sovenko T.K., Matyashchuk S.I., Markov V.V., Bozhok Yu.M., Zelinska G.V. Diagnostics and radionuclide therapy of thyroid cancer in young patients // Endokrynologia. — 2013. — Vol. 18, № 2. — P. 5-10).

За результатами поопераційної радіоїодтерапії та радіоїоддіагностики у третини з 1944 пацієнтів 1968-1986 рр. народження виявлено метастази в лімфатичних вузлах шиї, у 6,8% — віддалені метастази в легенях. Проведене діагностичне сканування та повторні курси радіоїодтерапії дали змогу у 86-74,2% випадків досягти цілковитої ремісії.

Янчій І.Р., Болгов М.Ю., Богданова Т.І. Органозберігаючі операції при вискодиференційованих карциномах щитоподібної залози // Эндокринология. — 2014. — Т. 19, № 1. — С. 16-19. (Ianchii I.R., Bolgov M.Yu., Bogdanova T.I. Organ-preserving surgeries in highly differentiated thyroid carcinoma // Endokrynologia. — 2014. — Vol. 19, № 1. — P. 16-19).

Після виконання органозберігаючих операцій із приводу папілярної (139 хворих) і фолікулярної (11 хворих) карцином ЩЗ безрецидивний перебіг захворювання з тривалим (до 19 років) терміном спостереження зареєстровано у 98,0% пацієнтів, що свідчить про можливість виконання за певних умов органоз-

Огляди

берігаючих операцій із приводу високодиференційованих карцином ЩЗ.

Янчій І.Р., Болгов М.Ю., Богданова Т.І. Обґрунтування органозберігаючих операцій при папілярній карциномі щитоподібної залози в пацієнтів, які були дітьми та підлітками на час Чорнобильської аварії // *Ендокринологія*. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 177-183. (Ianchii I.R., Bolgov M.Yu., Bogdanova T.I. Background for organ-preserving operations in cases of papillary thyroid carcinoma in patients, who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident // *Endokrynologia*. — 2014. — Vol. 19, № 3. — P. 177-183).

Доведено, що майже 40% пацієнтів, яких прооперовано в клініці Інституту з приводу папілярної карциноми ЩЗ впродовж 1996-2012 років, є особами, які на час аварії на ЧАЕС були дитячого та підліткового віку. Причому у 15,8% випадків мало місце оперативне втручання органозберігаючого характеру, а їх розподіл за роками демонстрував вірогідну зростаючу лінійну тенденцію. Переважно більшість (94,6%) недостатньо радикально прооперованих пухлин складала карциноми з низьким потенціалом злякисності — мікрокарциноми та інкапсульовані папілярні карциноми. Головна причина виконання органозберігаючих операцій — неможливість встановити факт наявності карциноми на передопераційному (ТАПБ) або інтраопераційному етапах діагностики. Незважаючи на те, що папілярні карциноми у групі спостереження були потенційно радіогенними, лише 33,5% пацієнтів погодилися на проведення повторної радикальної операції, і детермінуючим чинником у цих випадках був розмір пухлини.

Янчій І.Р., Гулеватий С.В., Болгов М.Ю., Богданова Т.І. Віддалені результати лікування хворих із потенційно радіоіндукованим диференційованим раком щитоподібної залози після остаточної тиреоїдектомії // *Ендокринологія*. — 2015. — Т. 20, № 1. — С. 386-390. (Ianchii I.R., Gulevaty S.V., Bolgov M.Yu., Bogdanova T.I. Results of life-long follow-up of patients with potential

radioinduced well differentiated thyroid cancer after ultimate thyroidectomy // Endokrynologia. — 2015. — Vol. 20, № 1. — P. 386-390).

Показано, що потенційно радіоіндуковані диференційовані карциноми ЩЗ із низьким потенціалом агресивності у пацієнтів, які були дітьми або підлітками на час аварії на ЧАЕС, після виконання остаточної тиреоїдектомії характеризувалися низькою частотою розвитку метастазів (7,0% випадків для папілярних карцином і 0% — для фолікулярних) і наявністю пухлинних локусів у протилежній частці залози (4,2% випадків для папілярних і 0% — для фолікулярних карцином), а також тривалим безрецидивним поопераційним періодом перебігу.

(Надійшла до редакції 28.03.2016 р.)

30 лет после аварии на Чернобыльской АЭС: обзор публикаций в журнале «Эндокринология»

Н.Д. Тронько, И.П. Пастер, А.А. Стаценко, Е.Я. Гирявенко
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлен обзор научных публикаций относительно медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС в журнале «Эндокринология».

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, журнал «Эндокринология», научные публикации.

30 years after the accident at the Chornobyl NPP: review of publication in the journal «Endokrynologia»

М.Д. Тронко, І.Р. Пастер, О.А. Стаценко, О. Я. Гирявенко
State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The authors present a review of scientific publications related to the health after-effects of the accident at the Chornobyl NPP in the journal «Endokrynologia».

Keywords: accident at the Chornobyl NPP, journal «Endokrynologia», scientific publication.

Ivar Viktor Sandström — великое открытие и трагическая судьба

С.И. Рыбаков

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

Настоящая лекция является завершающей в цикле работ, посвященных истории хирургии паразитовидных желез, первому хирургу, который положил начало этому направлению. И естественным явилось желание рассказать о том, кому человечество и медицина обязаны открытием этих жизненно важных органов.

История открытия паразитовидных желез — последнего из обнаруженных макроскопических органов человека — содержит множество вопросов, толкований, предположений. Параллельно она открывает пространство для размышлений об особенностях научного творчества, роли случая в научных исследованиях, о судьбах открытий и достижений, которые явились результатом озарения или кропотливого труда. В свою очередь, эта история оказалась окрашенной в трагические тона судьбой автора открытия. Участниками этих событий, которые разворачивались во второй половине XIX столетия, явились трое известных, можно сказать выдающихся, ученых и официальный Автор открытия, ранее неизвестный шведский студент, который ныне канонизирован и тоже причислен к сонму великих. Жизнь и деятельность последнего и является предметом настоящего сообщения.

Ивар Виктор Сандстрём (Ivar Victor Sandström) [1-6] родился 22 марта 1852 г. в Стокгольме в бедной семье землемера Городского департамента геодезии. Когда мальчику исполнилось 6 лет, умер от холеры отец, оста-



вив вдову с семьей детьми. Материальное положение семьи все годы было тяжелым, и мать была вынуждена отдать Ивара и его сестру Анну (в будущем известного педагога) в семью приемных родителей. Под родной кров он вернулся через 7 лет благодаря поддержке старшего брата Нильса.

С его же помощью Ивар Виктор закончил школу и в девятнадцать лет, в 1872 г., поступил на медицинский факультет Университета в Уппсале. Вскоре он стал помощником (ассистентом) профессора анатомии Эдварда Класона (Edvard Clason), который высоко оценивал способности молодого человека и оказывал ему всяческую поддержку. В 1878 г., сдав соответствующие экзамены, И. Сандстрём получает должность прозектора при университетской кафедре анатомии, а с 1881 г. работает

* 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

Клінічна лекція

внештатным преподавателем гистологии, продолжая образование. В 1886 г. он становится дипломированным врачом.

У молодого человека рано проявились хорошие исследовательские способности в гистологии, склонность к преподаванию. Изготавливаемые им гистологические препараты отличались очень высоким качеством и широко применялись для обучения студентов. Профессор гистологии, пионер изучения морфологии тимуса Август Хаммар (August Hammar) [1] давал высокую оценку разработанной И. Сандстрёмом оригинальной методики обучения гистологии студентов, которая предусматривала индивидуальную работу с микроскопом и препаратами, способствовала выработке навыков и склонности к самостоятельному мышлению. Он же оставил одно из немногих описаний внешности И. Сандстрёма: «Его высокая, мощная фигура с красиво очерченной головой, пронизательным взглядом оставляла впечатление личности с необычными способностями».

Дорога к великому открытию не была «усыпана розами». Все начиналось достаточно тривиально. Летом 1877 г. 25-летний студент медицинского факультета И. Сандстрём проходил практику в качестве ассистента профессора Е. Класона. Выполняя диссекцию шеи собаки, он впервые обнаружил «новые железы». Три года спустя, весной 1880 г. в своем труде «О новых железах у человека и некоторых животных», ставшем классическим, он описал, как это было [7, 8]. «Около трех лет тому назад я случайно обнаружил на щитовидной железе собаки маленькое, величиной с конопляное семя образование, которое находилось в одной капсуле с железой, но отличалось более яркой окраской». Поверхностный осмотр и микроскопическое исследование выявили обильно васкуляризированный орган, по структуре совершенно отличный от щитовидной железы. Заинтересованный молодой исследователь поспешил поделиться находкой со своим учителем, профессором Е. Класоном. Не обошлось без небольшой юмористической коллизии. Взглянув в микроскоп профессора, он с удивлением увидел препарат, сходный с недавно открытой им «новой железой». В удивлении он воскликнул: «Профессор, Вы уже видели железу, которую я собирался Вам показать?» Объяснение оказалось простым. Гистологическая техника в то время была недостаточно совершенна и не всегда позволяла

определить различия железистых структур. В профессорском микроскопе находился препарат гипофиза. Продолжая исследования, И. Сандстрём обнаружил подобные железы у кошек и кроликов.

Из-за занятости в Университете он не смог продолжить исследования, начатые в 1877 г., и вернулся к ним только в конце 1879 — начале 1880 г. К тому времени он уже занял (с 1878 г.) более серьезную должность прозектора при кафедре анатомии. И. Сандстрём занялся исследованиями на других животных — быках, лошадях. У них позади задней поверхности щитовидной железы обнаруживалось по одной железе с каждой стороны. Ободренный полученными результатами, он предположил, что «...существование ранее неизвестных желез, выявленных при анатомических исследованиях у животных, является достаточным основанием для проведения аналогичных поисков в зоне щитовидной железы человека». Правда, приступал он к этой работе с определенной долей скептицизма, т.к., по его мнению «...возможность обнаружения чего-либо нового, ранее неизвестного (в этой зоне) была невелика». Целью работы он считал необходимость завершения начатых исследований.

Однако выполненные на 50 человеческих трупах исследования превзошли все ожидания и подтвердили высказанные ранее предположения. Он писал, что уже при первой диссекции шеи «...с обеих сторон по нижнему краю щитовидной железы был обнаружен орган величиной с горошину, который по внешнему виду не являлся ни лимфатическим узлом, ни дополнительной тиреоидной тканью и имел особую гистологическую структуру... В большинстве случаев обнаруживались по две подобные железы с каждой стороны». При 43 аутопсиях он нашел по 4 железы; в 7 случаях количество их было меньше.

Далее в упомянутой работе И. Сандстрём представил детальное описание макро- и микроскопических характеристик желез, включая топографию, цвет, форму, размеры, клеточную структуру. Было подчеркнуто, что в большинстве случаев железы могут быть обнаружены невооруженным глазом. Располагаются они позади обеих долей щитовидной железы, тесно прилегая к ее капсуле, вдоль нижней щитовидной артерии: одна сразу над ней, вторая — в месте, где артерия входит в железу. Локализация нижней железы отличается вариабельностью. «Хотя железы были обычно

связаны с капсулой щитовидной железы нежной соединительной тканью, они обладали определенной подвижностью». Многие железы оказывались окруженными скоплениями дольчатой жировой ткани. Размеры желез колебались от 3 до 15 мм, в среднем 6 мм. К каждой железе подходила одна или несколько более мелких артериальных веточек от нижней щитовидной артерии. При окраске микроскопических срезов различными красителями, в разных режимах (сроки забора препаратов, концентрация и виды красителей) в клетках обнаруживались гранулы и жировые включения различных размеров. Они присутствовали также в межклеточной интерстициальной ткани. Иногда создавалось впечатление, что участки паренхимы заключены в жировые скопления. Местами наблюдался коллоид в клетках и вне их, фолликулярные структуры в окружении альвеол. Интересной находкой явилось обнаружение нежной «сети», в ячейках которой группировались клетки, и отсутствие соединительнотканной оболочки многочисленных капилляров, которые прилегали к клеткам. Эти и еще ряд интересных находок свидетельствовали о наблюдательности, тщательности, добросовестности и высокой квалификации исследователя.

И. Сандстрём высказал мнение, что отсутствие выводных протоков даже в тех железах, где определяются альвеолярные структуры, позволяет предполагать, что они являются аналогами «так называемых сосудистых желез типа каротидных телец». Автор доказывал, что обнаруженные железы не являлись ни эктопической, ни дополнительной тканью щитовидной железы, но в силу ограниченности эмбриологических знаний того периода все же считал, что они были «эмбриональными тиреоидными железами», развитие которых затормозилось на определенном этапе. Тем не менее, признавая их отличительные особенности, он счел необходимым дать им определенное наименование — парацистовидные железы, которое утвердилось за ними, очевидно, навсегда.

Автор открытия не имел представления о функциях в организме обнаруженных им желез. Он писал: «... касательно физиологической важности этих желез для организма мы не в состоянии по вполне понятным причинам даже высказать об этом предположение». Однако он считал, что они могут играть определенную роль при патологии и заслужи-

вают пристального внимания. В частности, он обнаружил в одном случае амилоидное переорождение железы и в другом — тонкостенную кисту величиной с орех. И, наконец, высказал предположение, что парацистовидные железы могут быть источником опухолевого роста.

Завершив свое исследование, И. Сандстрём оформил 30-страничную статью, снабженную многочисленными собственными иллюстрациями, и отправил в немецкий журнал, который редактировал великий Р. Вирхов (R. Virchow). Но здесь судьба оказалась немилостива к молодому автору. Статья была возвращена с рекомендациями сократить объем. Это обоснование выглядело довольно странно, учитывая огромные размеры многих статей, публикуемых в немецких журналах в то время. Некоторые исследователи усматривают иную причину отказа. Сам Р. Вирхов наблюдал парацистовидные железы еще в 1863 г. и не придавал значения своей находке. Ему, очевидно, не очень хотелось отдавать пальму первенства в открытии нового органа неизвестному молодому шведскому исследователю [9-11]. Таким образом, «последнему великому открытию в анатомии» [5], как определяли современники, угрожало забвение еще до его рождения на свет. Статья была опубликована на шведском языке в местном журнале «Труды медицинского общества г. Уппсала» («Uppsala Läkaresällskapets förhandlingar») [7]. Уровень издания и язык публикации не обещали, что работа скоро станет достоянием мирового научного сообщества. Положение несколько исправил выдающийся шведский анатом Густав Ретциус (Gustav Retzius), который опубликовал короткие тезисы работы в Ежегоднике анатомии и физиологии за 1880 г. [12, 13]. Полный перевод работы на английский язык и ее публикация были осуществлены К. Сейпель (C. Seipel) лишь в 1938 г. [8].

Прошло еще 10 лет, прежде чем ученые заинтересовались эпохальным открытием скромного шведского студента. Выдающийся французский физиолог Э. Глей (E. Gley) в серии блестяще поставленных опытов доказал жизненно важную роль парацистовидных желез в организме [14, 15]. А пока отношение к этому выдающемуся достижению оставалось более чем сдержанным. В 1880 г. И. Сандстрём был приглашен на заседание Национального общества естествоиспытателей в Стокгольм с докладом о своей работе. Оттуда он вернулся крайне разочарованным, назвав в письме сво-

Клінічна лекція

ей сестре Анне эту встречу «большим шведским жульничеством». Вместо высоконаучного собрания он столкнулся с людьми, меньше всего заинтересованными в обсуждении научных вопросов, но крайне озабоченных лишь вопросами собственного престижа.

После завершения исследований жизнь И. Сандстрёма существенно не изменилась. Он оставался скромным прозектором при кафедре анатомии и внештатным преподавателем гистологии. Усилия профессора Э. Класона добиться для него более престижной должности не увенчались успехом. Полученный в 1886 г. врачебный диплом также не повлиял на его положение. В 1885 г. он женился, и у него родились двое детей. Материальное положение семьи было трудным. Глава вынужден был много и тяжело работать, чтобы обеспечить сносные условия существования. Помимо преподавательской и исследовательской деятельности, приходилось выкраивать время для выполнения любых работ, которые обеспечивали бы какой-нибудь заработок. Отношения с женой из-за финансовых неурядиц становились все более напряженными, и после нескольких лет семейной жизни она покинула его, забрав детей [1, 5, 16]. И. Сандстрём с молодого возраста страдал наследственным психическим недугом, как считают, переданным по линии матери. По этому поводу в юности он несколько раз лечился в соответствующих учреждениях. Положение одно время усугублялось наличием алкогольной и медикаментозной зависимости [2, 6]. С 1886 г. усилилась депрессия, которая дополнительно в определенной степени поддерживалась отсутствием признания его научных заслуг. По поводу острого психоза он очередной раз прошел лечение в госпитале в Уппсала. В начале 1889 г. старший брат Нильс забрал его в свой дом в Аскеста (Askesta), где он занимался лесопильным бизнесом. Он рассчитывал, что семейная обстановка, повышенное внимание окружающих могут оказать благотворное воздействие. Но его надежды не оправдались. 3 июня 1889 г. И. Сандстрём в возрасте 37 лет покончил жизнь самоубийством [1, 2, 16]. Накануне этого дня, сидя в кругу семьи Нильса, он с горечью заметил: «... хорошо было бы, если бы я был профессором и имел имя» [16].

Ивар Виктор Сандстрём не стал профессором, но его открытие подарило ему имя, которое навсегда осталось в истории медицины. Многие авторы по прошествии ряда лет отда-

вали должное Исследователю и восхищались его работой, отмечая тщательность и качество исполнения. В 1898 г. профессор Д. Уэлш (D. Welsh) писал [17]: «Я не могу не подчеркнуть ту восхитительную точность и аккуратность, которые характеризуют первое описание этих желез у человека». Аналогично в 1906 г. профессор Р. Томпсон (R. Thompson) отмечал [18], что «...эта работа И. Сандстрёма выполнена особенно тщательно, и мало что может быть добавлено к нашим представлениям о паразитовидных железах со времени их открытия; она столь полная, что не остается сомнения в том, что автор заслуживает чести открытия этих органов». В последующие десятилетия усилиями многочисленных исследователей были определены функции паразитовидных желез, изучена их роль в минеральном метаболизме, идентифицированы различные формы патологии, методы их диагностики, лечения, и редкая работа обходится сейчас без упоминания автора их открытия.

Через год после сообщения И. Сандстрёма, в 1881 г., английский гистолог Е. Бэйбер (E. Baber) [19] также идентифицировал паразитовидные железы и описал их микроскопическое строение. Подобно И. Сандстрёму, о работе которого ему было неизвестно, он считал, что обнаруженные образования представляют «неразвитую часть щитовидной железы, однако в последующем они не дифференцируются в тиреоидную ткань». Хотя он доложил о своей находке на заседании Королевского общества, результаты исследований оставались неизвестными до 1966 г. [20].

Как нередко бывает с большими открытиями в любой области знаний, возник вопрос о приоритете. Документально известно, что как минимум трое выдающихся ученых обнаруживали паразитовидные железы и упоминали о них в своих трудах [21-23]. Это были великий патолог Р. Вирхов, выдающийся микроанатом и эмбриолог Р. Ремак (R. Remak) и известный профессор сравнительной анатомии и хранитель Музея королевского колледжа хирургов в Лондоне Р. Оуэн (R. Owen). Но могли ли их находки быть признаны как факт открытия паразитовидных желез? Об их сообщениях упоминалось в предыдущих работах данной серии, и поэтому ограничимся короткими ссылками в хронологическом порядке. Р. Оуэн [24] в 1849 г. при вскрытии погибшего носорога обнаружил «маленькое компактное желтое железистое тело, прилегающее к щи-

товидной железе в месте выхода вен». Больше к этой находке он не возвращался и не проводил никаких исследований. В 1855 г. Р. Ремак [25], изучая тимус у котят, сообщил, что обнаружил «... в области его верхнего полюса небольшую желтую железку, которая по своей структуре не соответствовала ни тимусу, ни лимфатическому узлу, ни щитовидной железе». И, наконец, Р. Вирхов в 1863 г. [26] в области верхнего края перешейка и задней поверхности долей щитовидной железы в одном случае наблюдал мелкие, величиной с горошину округлые образования, которые, по его мнению, не являлись ни дополнительной тиреоидной тканью, ни лимфоузлом или другим известным образованиям. Больше к этому вопросу оба исследователя не обращались. Столь скудная информация вряд ли может считаться достаточной для признания ее материалами великого открытия. Следует отметить, что И. Сандстрём в своей работе упоминал о сообщениях Р. Ремака и Р. Вирхова [4, 23]. Работа же Р. Оуэна первый раз была опубликована в малоизвестном издании и более подробно лишь через много лет после обнаружения «новых желез». Можно думать, что паращитовидные железы попадались на глаза другим исследователям, которые не придавали значения подобным находкам. Сам И. Сандстрём признавал, что «...предположительно два автора наблюдали паращитовидные железы, хотя я не могу отрицать возможность, что и другие могли наблюдать их до меня» [27].

В связи с изложенным есть все основания считать Ивара Виктора Сандстрёма автором великого открытия в медицине — обнаружения и описания паращитовидных желез. Его имя по праву может быть поставлено в один ряд с такими великими исследователями, как Гиппократ (Hippocrates), А. Везалий (A. Vesalius), Л. да Винчи (L. Da Vinci), Т. Вартон (T. Warton), открывшие и в разное время описавшие щитовидную железу, и Б. Эустахиус (B. Eustachius), впервые обнаруживший надпочечные железы.

Открытие И. Сандстрёма и сообщения его коллег возвращают к давно обсуждаемой, но так и не решенной, извечной проблеме механизмов научного творчества: является ли открытие результатом систематических исследований или это плод случайного научного озарения. Об этом написаны сотни томов, и в рамках данного сообщения возможно лишь краешком коснуться данной темы.

W. Beveridge в своей известной книге «Искусство научного исследования» [28] анализирует роль случая в открытии, обращая особое внимание на необходимость наличия предшествующих факторов, обязательных для реализации случайности. При описании различных типов научного интеллекта автор выделяет две большие категории — созерцательный и системный тип и считает, что большинство ученых обладают характеристиками обоих. И. Сандстрём имел развитую склонность к системным исследованиям и критический ум, который не позволял ему вначале поверить в «...возможность обнаружения чего-либо ранее неизвестного». Тем не менее можно допустить, что существовало нечто более существенное, чем «желание завершить исследование», и послужило движущей силой для продолжения работы. Без сомнения, в дополнение к гениальной научной любознательности у него существовала затаенная надежда обнаружить значимую общепатологическую закономерность, что послужило стимулом к продолжению упорных и тщательных поисков истины.

Как известно, для И. Сандстрёма толчком к открытию явилось случайное обнаружение неизвестных желез при препарировании щитовидной железы собаки. К Исследователю оказалось применимым высказывание великого Л. Пастера: «...В области научных исследований случай благоприятствует подготовленному уму». Проблематичная значимость обнаружения двух маленьких тканевых телец, отличающихся макро- и микроскопически от щитовидной железы, и последующая верификация идентичных образований у других видов животных овладела его умом в последующие годы. Несмотря на тяжелые материальные условия, он с большим упорством продолжил тщательные аутопсийные исследования на людях и в итоге пришел к своему открытию. Таким образом, талант исследователя, последовательность, упорство и скрупулезность в сочетании со случаем явились основой для реализации одного из крупнейших научных достижений XIX столетия.

Возвращаясь к судьбе Автора открытия, следует сказать, что ни при жизни, ни определенное время после смерти он не получил должного признания. Прошло немало лет, прежде чем общество осознало значимость открытия паращитовидных желез, их общепатологическую роль в организме, участие в физиологических и патологических про-

Клінічна лекція

цессах, была изучена более тонкая морфологическая структура, некоторые молекулярно-генетические характеристики, установлены закономерности секреторной деятельности, разработаны способы диагностики и лечения различных форм патологии. Минул почти век, точнее 87 лет, прежде чем в Уппсала на здании Медицинского факультета Университета была установлена мемориальная доска [4]. Дословная надпись на ней гласит: «В память Ивара Сандстрёма, 1852-1889, первооткрывателя парашитовидных желез, 1887, медицинский факультет установил эту доску, 1967». К слову, мраморная плита была взята с анатомического стола, на котором И. Сандстрём, возможно, выполнял свои диссекции, но это уже совсем другая история.

Список использованной литературы

1. Hammar A. Glandula parathyroidea (Sandström): a review of the history // *Hygiea*. – 1908. – Vol. 42. – P. 1-24.
2. Breimer L., Sourander P. The discovery of the parathyroid glands in 1880 // *Bull. History Medicine*. – 1981. – Vol. 55. – P. 558-563.
3. Medvei V. The history of clinical endocrinology. – New-York: Parthenon Publishing Group Inc., 1993. – 451 p.
4. Carney J. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandström: Contributions from two continents // *Am. J. Surg. Pathology*. – 1996. – Vol. 20. – P. 1123-1144.
5. Johnson H. Parathyroid history and the Uppsala anatomist Ivar Sandström // *J. History Medicine*. – 2009. – Vol. 21. – P. 387-401.
6. Johnson H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid glands // *Ups. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 120, № 2. – P. 72-77.
7. Sandström I.V. Om en ny körtel hos menniskan och åtskilliga däggdjur // *Upsala läkaref. Förh.* – 1880. – Vol. 15. – P. 441-471.
8. Sandström I.V. On new gland in man and several mammals (Glandulae parathyroideae) English translation by Carl M. Seipel // *Bull. Inst. History Medicine*. – 1938. – Vol. 6. – P. 192-222.
9. Kock W. Ivar Viktor Sandström och bisköldkörtlarna. En svensk insats I anatomiens historia // *Nordisk medicinhistorisk årsbok*. – 1996. – Suppl. 2. – P. 8-15.
10. Vermeulen A. The birth of endocrine pathology. How Erdheim misunderstood parathyroids // *Virchows Arch.* – 2010. – Vol. 457. – P. 283-290.
11. Johnson H. Ivar Sandström. Uppsalaanatomien som upptäckte bisköldkörteln // *Medicinhistoriska museet I Uppsala*. – 2013.
12. Sandström I. Glandulae parathyroideae (abstract) // *Schmidts. Jahrbuch d ges Med.* – 1880. – Vol. 187. – P. 114-118.
13. Sandström I. Glandulae parathyroideae (abstract) // *Jahresberg Fortsschr. Anat. Physiol.* – 1880. – Vol. 9. – P. 224-226.
14. Gley E. Sur les effectes de l'extirpation du corps thyroide – remarques au sujet de la note de MM arthaudet Magon // *Compt. Rend. Soc. Biol.* – 1891. – Vol. 3. – P. 551-554.
15. Gley E. Sur les fonctions du corps thyroide // *Compt. Rend. Soc. Biol.* – 1891. – Vol. 43. – P. 841-843.
16. Ask-Upmark E., Rexed B., Sandström B. Ivar Sandström and the parathyroid glands: a 90-year anniversary // *Acta Universitatis Uppsaliensis*. – 1967. – Vol. 13. – P. 1-3.
17. Welsh D. Concerning the parathyroid glands: A critical anatomical and experimental study // *J. Anat. Physiol.* – 1898. – Vol. 32. – P. 292-307, 380-402.
18. Thompson R. A study of parathyroid glands in paralysis agitans // *J. Med. Res.* – 1906. – Vol. 15. – P. 399-423.
19. Baber E. Researches on the minute structure of the thyroid gland // *Phil. Trans. Roy. Soc.* – 1881. – Vol. 172. – P. 577-608.
20. Taylor S. History of hyperparathyroidism // *Progr. Surg.* – 1986. – Vol. 18. – P. 1-12.
21. Kalra S., Manash P., Sahey R. The history of parathyroid endocrinology // *Indian J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 17. – P. 320-322.
22. Taylor S. Hyperparathyroidism: retrospect and prospect // *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* – 1976. – Vol. 38. – P. 255-265.
23. Boothby W. The parathyroid glands: a review of literature // *Endocrinology*. – 1921. – Vol. 5. – P. 403-425.
24. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros (Rh. Unicornis, L.) // *Trans. Zool. Soc. London*. – 1862. – Vol. 4. – P. 31-58.
25. Remak R. Untersuchungen über die Entwicklung der Wisbeethiere. – Berlin: G. Reimer, 1855. – Vol. 194. – P. 39-40, 122-124.
26. Virchow R. Die krankhaften Geschwülste dreissig Vorlesungen gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin. – Berlin: Springer Verlag, 1978. – P. 13.
27. Organ C. The history of parathyroid surgery, 1850-1996: The Excelsior Surgical Society 1998 Edward D. Churchill Lecture // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 191. – P. 284-299.
28. Beveridge W. The art of scientific investigation. – London: Heinemann, 1974. – 171 p.

(Надійшла до редакції 27.04.2016 р.)

Євген Васильович Лучицький

(до 70-річчя від дня народження)

31 березня 2016 року виповнилось 70 років від дня народження та 44 роки наукової діяльності доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України Євгена Васильовича Лучицького.



Лучицький Є.В. є одним із фундаторів вітчизняної андрології: за його ініціативи та під його керівництвом на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 1991 року було створено відділення клінічної андрології, 2013 року розширене у відділ патології статевих залоз. Тривалий час наукову та клінічну роботу Лучицького Є.В. зосереджено на вивченні ролі андрогенодефіциту та ефективності застосування тестостеронзамісної терапії у чоловіків із цукровим діабетом і коморбідними станами з метою розробки методів корекції метаболічних порушень, діагностики та лікування еректильної дисфункції як раннього маркера мікроангіопатій, розробці проблем репродуктивної ендокринології, дослідженні стану статевого та репродуктивного здоров'я у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС та мешканців постраждалих районів. У складі групи науковців Інституту він займався розробкою та впровадженням у клінічну практику радіоізотопних і радіоімунних методів дослідження, брав участь в експериментальних дослідженнях регуляції ендокринної системи з використанням трансплантатів тваринного походження.

Він є автором і співавтором понад 300 наукових праць, у т.ч. 2 монографій, 2 підручників, 4 навчально-методичних посібників, 5 патентів на винахід. Є.В. Лучицький — віце-президент Асоціації ендокринологів України, член спеціалізованої вченої ради із захисту дисертацій за фахом «ендокринологія», заступник головного редактора журналу «Андрология и сексуальная медицина» (Україна), член редколегій журналів «Ендокринологія», «Міжнародний ендокринологічний журнал», «Andrologia» (Болгарія); член Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), голова наукової ради Української міждисциплінарної асоціації «Чоловіче здоров'я».

Редколегія журналу, колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Асоціація ендокринологів України та наукова спільнота нашої країни щиро вітають Євгена Васильовича з 70-річним ювілеєм і зичать йому міцного здоров'я, подальших здобутків у науковій діяльності, щастя, оптимізму, віри, надії та любові. Нехай роки не затьмарюють радість і повноту буття, нехай прихильною буде доля, а любов близьких надихає на нові досягнення, хай будуть святковими Ваші будні та завжди квітне сад у душі!



VII Международный медицинский форум вновь подтвердил статус главного события отрасли здравоохранения Украины!

С 19 по 21 апреля 2016 года в ВЦ «КиевЭкспоПлаза» состоялся VII Международный медицинский форум «Инновации в медицине — здоровье нации». Форум объединил научную, дискуссионную, деловую площадки, а также крупнейшие в Украине специализированные выставки последних достижений рынка здравоохранения и фармацевтики. Высокий профессиональный уровень события позволил специалистам повысить квалификацию, обменяться опытом, ознакомиться с международными достижениями, наладить партнерские отношения, представить инновационные разработки, которые уже в ближайшее время будут внедряться в практику здравоохранения Украины.

Форум вызвал небывалый интерес со стороны специалистов медицинской науки и практики. В этом году событие объединило **11 045** зарегистрированных специалистов. Среди участников и посетителей: **высшее руководящее звено здравоохранения, руководители и представители ведущих научных, образовательных и медицинских учреждений, объединений, владельцы и топ-менеджмент частных медицинских клиник, бизнес-компаний, ученые, практикующие врачи, специалисты в области медицины и фармацевтики.**

Организаторами представительного Форума являются Национальная академия медицинских наук Украины, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Компания LMT.

Соорганизатор — Национальная академия наук Украины.

Событие состоялось **при поддержке** Президента Украины и **под патронатом** Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения.

Официальная поддержка — Кабинета Министров Украины, Министерства здравоохранения Украины, Киевской городской государственной администрации.

При содействии — медицинских ассоциаций, общественных объединений, высших учебных медицинских заведений Украины и зарубежья.

Форум открыл руководитель департамента по вопросам здравоохранения и социальной политики Администрации Президента Украины **Лурин Игорь Анатольевич**. Он поздравил присутствующих с началом работы мероприятия и зачитал **приветственное слово Президента**

Украины Петра Алексеевича Порошенко. Президент в своем обращении выразил надежду, что «*профессиональный обмен опытом во время Форума позволит установить эффективный диалог между специалистами, представить последние методы и методики профилактики, диагностики и лечения заболеваний, что будет способствовать сохранению и укреплению здоровья нации*».

По словам Президента Национальной академии медицинских наук Украины, академика НАМН Украины **Цимбалюка Виталия Ивановича**, Форум является «важным шагом для украинской науки и медицины». Он также подчеркнул, что, благодаря усилиям организаторов, специалисты смогли перенять передовой опыт в оказании медицинской помощи участникам АТО и пострадавшему населению.

В свою очередь ректор НМАПО имени П.Л. Шупика, академик НАМН Украины **Вороненко Юрий Васильевич** отметил, что Международный медицинский форум по праву заслужил признание и уважение со стороны организаторов здравоохранения, ученых, врачей, фармацевтов, и подчеркнул, что в работе Форума сконцентрирован лучший научный и технический потенциал нашей страны.

В церемонии официального открытия также принял участие Первый вице-президент Национальной академии наук Украины, академик НАН Украины **Наумовец Антон Григорьевич**. Известный ученый во время своего выступления подчеркнул, что Медицинский форум позволяет продемонстрировать конкурентные разработки НАН Украины в сфере медицины, получить отзывы и найти инвесторов.

Дискуссионные и образовательные панели

Все три дня работы Форума ознаменовались проведением уникальных междисциплинарных научно-практических мероприятий. В этом году под эгидой Форума прошел **V юбилейный Международный медицинский конгресс «Внедрение современных достижений медицинской науки в практику здравоохранения Украины»** (№ 3, с. 8, раздел «Конгрессы» *Реестр съездов, конгрессов, симпозиумов и научно-практических конференций, которые будут проводиться в Украине в 2016 году*).

В рамках Конгресса состоялось рекордное количество научно-практических мероприятий — **68 конференций, симпозиумов, семинаров, круглых столов, школ и 60 мастер-классов**. Докладчиками выступили **800 ведущих экспертов с Украины и зарубежья**.

Организаторы, соорганизаторы и партнеры Конгресса: **5** медицинских учреждений МЗ Украины, **21** научно-исследовательский институт НАМН Украины, **21** кафедра НМАПО имени П.Л. Шупика, **23** авторитетные ассоциации и объединения, медицинские учреждения Министерства обороны Украины, Министерства социальной политики Украины, высшие учебные медицинские учреждения, учреждения последипломного образования и многие другие.

Для руководителей здравоохранения, директоров и главных врачей государственных и частных медицинских учреждений были предусмотрены программы «**Организация и управление здравоохранением**», «**Дни частной медицины**».

В частности, состоялись семинар «**Государственная медицина: реалии практики**» и VI Практическая конференция «**Частная медицина: реалии практики**». Организаторы мероприятий — Компания LMT, журнал «Практика управления медицинским учреждением». НМУ имени А.А. Богомольца, Институт последипломного образования, кафедра менеджмента здравоохранения организовали **II Школу главного врача**. В рамках школы с успехом прошла научно-практическая конференция с международным участием «**Автономизация учреждений здравоохранения: управление финансами ресурсами и реализация системы финансирования на основе лечебно-родственных групп в больницах второго и третьего уровня медицинской помощи**».

Впервые на площадке Форума состоялось **Открытое заседание Общественного Совета при Минздраве Украины**.

В программу также вошли многочисленные мероприятия, посвященные вопросам государственной политики, реформирования здравоохранения, страховой медицине, финансово-экономическим и организационно-правовым механизмам осуществления управления медучреждениями.

Который год подряд собрала специалистов научно-практическая программа «**Дни лабораторной медицины**». В рамках программы состоялась научно-практическая конференция с международным участием «**Формирование диалога клиницистов и специалистов клинической лабораторной диагностики: современные методы лабораторной диагностики социально опасных заболеваний**». Организаторы мероприятия — МЗ Украины, Всеукраинская ассоциация клинической химии и лабораторной медицины, НМАПО имени П.Л. Шупика, Технический комитет стандартизации 166.

Лабораторная и метрологическая службы НАМН, Межинститутский Референтный лабораторный центр НАМН, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины» провели научно-практическую конференцию «**Прикладной аспект современной науки в лабораторной диагностике и клинической практике**», а также 10 интенсивных мастер-классов в рамках **Украинской лабораторной школы**.

Впервые состоялись научно-практическая конференция «**Роль современных лабораторных методов в диагностике инфекционных болезней и осложнений**» и **Съезд Украинского общества клинической лабораторной диагностики**. Организатор мероприятий — Украинское общество клинической лабораторной диагностики.

В расширенном формате состоялась **научно-практическая программа «Медицинская радиология»**. Впервые на площадке Конгресса проходило **Совместное заседание главных внештатных специалистов МЗ Украины по специальности «Радиология», «Рентгенология», «Лучевая терапия», «Радионуклидная диагностика», «Ультразвуковая диагностика»**.

Значительно усилился организационный состав программы «Медицинская радиология». Ассоциация радиологов Украины, Украинская Ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики, кафедра лучевой диагностики НМАПО имени П.Л. Шупика, Компания LMT провели ряд мастер-классов **Всеукраинской школы ультразвуковой и функциональной диагностики**. Занятия проходили на инновационном оборудовании, которое предоставили ведущие компании рынка.

Помимо этого, ряд актуальных мероприятий были посвящены инновационным технологиям в медицинской визуализации, лучевым методам исследований в современной онкологии, современным подходам к лечению лучевых повреждений и многим другим вопросам. Среди организаторов секции: ДУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», Национальный институт рака МЗ Украины, ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины».

Значительное внимание на Форуме было уделено **научно-практической программе «Военная медицина»**. В частности, ведущие специалисты учреждений НАМН представили свои разработки, методы и методики оказания медицинской помощи участникам АТО и пострадавшему населению.

Состоялись мастер-классы и лекции «**Современные аспекты тактической медицины**», организованные Украинской военно-медицинской академией. Всеукраинский Совет реанимации (ресuscитации) и экстренной медицинской помощи провел тренинги «**Современные технологии оказания экстренной медицинской помощи пострадавшим при высокоопасных чрезвычайных ситуациях**».

Ведущих специалистов собрал второй по счету Межотраслевой научно-практический семинар «**Боевые повреждения опорно-двигательной системы: гостеприимный этап и медико-социальная реабилитация**». Организаторами выступили МЗ Украины, НАМН Украины, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», ВОО «Украинская ассоциация ортопедов-травматологов».

Различные вопросы совершенствования экстренной медицинской помощи в Украине были рассмотрены

Пост-реліз

на симпозиумі *«Медицина неотложных состояний и медицина катастроф»*. Симпозиум організували НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра медицини неотложных состояний і кафедра медицини катастроф і військової медичинської підготовки, кафедри ХМАПО, ЗМАПО, ГУ «УНПЦ ЕМП і МК МЗ України», Київська городська станція екстреної медичинської допомоги і МК, ВОО «Асоціація працівників медицини неотложных состояний і медицини катастроф».

Проблеми медичинської реабілітації бойців АТО і мирного населення були розглянуті в рамках круглого столу, який відбувся під патронатом Комітету ВРУ по питанням здоров'я. Мероприяття організували ГУ «Український науково-дослідницький інститут медичинської реабілітації і курортології МЗ України», ГУ «Український науково-практичний медичинський центр неврології і реабілітації МЗ України».

С колосальним успіхом відбулась **Школа реабілітаційної медицини**, яку традиційно організовує Українська Асоціація фізичної терапії.

Многолітній партнер Конгресу — кафедра гематології і трансфузіології НМАПО імені П.Л. Шупика разом з Київським городським центром крові Департаменту здоров'я КГГА і іноземними експертами організували науково-практичну конференцію з міжнародним участям, присвячену **найновішим тенденціям розвитку трансфузіології і гематології**.

НАМН України, Асоціація кардіологів України, ГУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» НАМН України» в цьому році знову обрали площадку Конгресу для проведення **Української кардіологічної школи ім. акад. Н.Д. Стражеско «Стрес і серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України»**.

Значительний інтерес спеціалістів викликала науково-практична конференція **«Актуальні питання офтальмології»**, організована ГУ «Інститут очних захворювань і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» і спільно з офтальмологів України.

Серед заходів, які вперше відбулись на Форумі, слід виділити науково-практичну конференцію **«Впровадження сучасних технологій в сімейну медицину»**, організовану НМАПО імені П.Л. Шупика, Інститутом сімейної медицини, Міжнародною громадською організацією «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства». Вперше раз в рамках **науково-практичної програми «Функціональна діагностика»** ГУ «Інститут серця МОЗ України», кафедра функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика провели **науково-практичний семінар «Інтервенційні технології лікування серцевої недостатності і кардіоміопатії»**.

Спеціалісти також змогли взяти участь і в інших науково-практичних програмах: *«Телемедицина і медичинські інформаційні системи»*; *«Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія»*; *«Травматологія і ортопедія»*; *«Онкологія»*; *«Терапія, педіатрія, неврологія, гастроентерологія, ендокринологія, дерматовенерологія»*; *«Акушерство, гінекологія, неонатологія»*; *«Отоларингологія»*; *«Урологія»*; *«Сестринське діло»*; *«Health*

Beauty: пластична хірургія, комбустіологія»; *«Організація і управління фармацією»*.

Крім цього, відбулись унікальні освітні школи — *Терапевтична школа і Українська школа медсестринства*, в межах яких слухачі отримали кваліфіковану консультацію професіоналів.

Форум дозволив розглянути проблемні питання медицини, визначити стратегічні завдання розвитку галузі здоров'я. Результати роботи Конгресу знайдуть практичне застосування і сприятимуть удосконаленню практики надання медичинської допомоги населенню України.

Інноваційні технології для діагностики, лікування і реабілітації

Форум знову закріпив за собою статус важливого бізнес-заходу для спеціалістів галузі здоров'я. Найбільші в Україні медичинські виставки **Міжнародна виставка здоров'я MEDICAEXPO** і **Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO** дозволили компаніям ринку представити найновіше медичинське обладнання, повний спектр інструментарія, товарів медичинського призначення, фармацевтичні препарати.

За результатами проведеного опитування, кожен п'ятий відвідувач Форуму вплинув на прийняття рішення про закупівлю, а кожен другий — відвідав заход з метою ознайомлення з експозицією і вибору обладнання для лікувальних закладів і діагностичних лабораторій.

А вибір був гідним! В цьому році в експозиції Форуму взяли участь **322** компаній-лідера здоров'я. Серед експонентів **42** компаній, які вперше брали участь у заході.

Значительно розширилась географія експонентів — на виставці були представлені учасники і торгові марки з США, України, Німеччини, Швеції, Австрії, Швейцарії, Великобританії, Іспанії, Канади, Франції, Чехії, Південної Кореї, Китаю, Нідерландів, Японії, Індії, Фінляндії, Данії, Латвії, Італії, Росії, Угорщини, Словаччини, Бельгії, Польщі, Ізраїлю, Норвегії, Малайзії, Словенії, Туреччини, В'єтнаму, Боснії і Герцеговини, Сербії, Болгарії, Румунії.

Паралельно з Форумом відбулась **V ювілейна Міжнародна виставка медичинського туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo** — перша в Україні виставка, орієнтована на практику представлення високоякісних медичинських і оздоровчих послуг на території України і за її межами.

Цифри і факти:

5649 м² експозиційної площі. **322** учасників ІМФ і НТЕХРО. **42** нових учасників. **35** країн. **11 045** спеціалістів-відвідувачів. **110** організаторів і соопорганізаторів науково-практичних заходів. **68** науково-практичних заходів. **60** майстер-класів. **800** доповідників. **9** практичних шкіл.

До зустрічі на VIII Міжнародному медичинському форумі «Інновації в медицині — здоров'я нації» 25-27 квітня 2017 року в ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2-Б)!

www.medforum.in.ua





І.П. Катеренчук

Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини

У навчальному посібнику наведено діагностичні значення й клінічне тлумачення лабораторних показників у терапевтичній клініці, визначено референтні норми клінічних і біохімічних показників крові й сечі та інших біологічних рідин залежно від віку й статі, висвітлено механізми змін цих показників при різних захворюваннях і патологічних станах, акцентовано увагу на тому, що точний результат можливий лише за умови чіткого дотримання правил проведення діагностичної процедури.

Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.

Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. Тронько Н.Д.

Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет. Нікберг І.І., Крайничин Н.Я.

Практическая оптометрия для офтальмологов. Коваленко В.В.

Ожирение: профилактика и лечение. Калмыков З.А.

Харчування в піст. Григоров Ю.Г., Семесько Т.М., Синєок Л.Л.

10 заповідей здорового питания. Гумовска І.

Этюды о природе человека. Мечников И.И.

Мое водолечение. Кнейп С.

Анатомия стресса. Ганс Селье и его последователи.

Замовити книги можна за телефоном (044) 485-15-86 або на сайті www.medkniga.kiev.ua

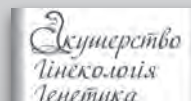
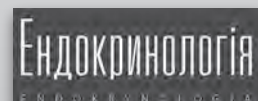
Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
3. Вказати Ваше прізвище та ім'я.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.





ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

**Запрошуємо Вас відвідати
Конгрес «Людина та ліки» - Україна,
який відбудеться 31.03–1.04.2016 р.
у Конгрес-холі готелю «Космополіть»
(м. Київ, вул. В.Гетьмана, 6)**

Чернівці

вул. Комарова, 13А (Комплекс «Черемош»)
25 травня 2016

Дніпропетровськ

пл. Шевченка, 1 (парк ім. Шевченка)
15 вересня 2016

Вінниця

5 жовтня 2016

Львів

20 жовтня 2016

Одеса

3 листопада 2016

Харків

24 листопада 2016

Регструйтеся на сайті
chil.com.ua

**Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій
на головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>**

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»

Адреса: Київ, С. Петлюри, 13/135, 2 поверх, офіс 23

Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua