

Ендокринологія

E N D O K R Y N O L O G I A

ТОМ 22
№ 1
2017



БЕНФОГАМА® 300

ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ^{1,2}



ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЧИНАЮЧИ з 20-го ДНЯ ТЕРАПІЇ^{3,4}

1. P. Kempfer Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. 2002. 2. Подачина С.В. «От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти» ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология №1/2012. 3. Веин А.М. «Лечение диабетической полинейропатии препаратом Мильгамма» // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. №9. С. 30–32. 4. Строков И.А. «Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний» РМЖ №11 от 12.05.2009.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату БЕНФОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Прості препарати вітаміну В. Код АТХ А11D А03. **Склад:** 1 таблетка містить бенфотіаміну 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Лікування полінейропатії та кардіоваскулярних порушень, спричинених дефіцитом вітаміну В. Клінічно підтверджена недостатність вітаміну В, або незбалансоване харчування (наприклад, бері-бері), парентеральне живлення упродовж тривалого періоду часу, «нульова» дієта, гемодіаліз, порушення всмоктування поживних речовин, підвищена потреба у вітаміні В (наприклад, у період вагітності або годування груддю). Хронічний алкоголізм (алкогольна кардіоміопатія, енцефалопатія Вернике, синдром Корсакова). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом протипоказаний при алергічних реакціях на вітамін В. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, таблетку приймати цілою, запиваючи достатньою кількістю рідини. Для лікування недостатності вітаміну В, приймають по 1 таблетці на добу. При лікуванні полінейропатії рекомендована доза становить 1 таблетку на добу протягом 3 тижнів. Подальше лікування лікар призначає відповідно до отриманого терапевтичного ефекту. **Побічні реакції.** Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), рідко (>1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), включаючи окремі повідомлення. З боку імунної системи: дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції (кропив'янка, екзантема); свербіж, почервоніння. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, біль у животі, діарея. Інші: запаморочення, головний біль, тахікардія. Р.л. МОЗ України № UA/11334/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62,
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2017

TOM 22, № 1
VOLUME 22, No. 1

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік

INDEX  COPERNICUS
INTERNATIONAL



OAJI 
.net

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2017
© Видавничий дім Медкнига, 2017

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2017

Том 22, №1

Volume 22, No. 1

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

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

Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до

Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
МИКОША О.С. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]
Богданова Т.І., Боднар П.М., Большова О.В., Гульчій М.В., Ефімов А.С., Зубкова С.Т., Караченцев Ю.І.,
Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М.,
Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полтораєв В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів),
Кирилюк М.Л. (Київ), Ларін О.С. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація),
Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Томас Дж. (Велика Британія),
Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Ямашіта С. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: iem_admi@bigmir.net

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті <http://www.endokrynologia.kiev.ua>
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки
ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 31.01.2017 р. (протокол № 1)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації.
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів
дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: Видавничий дім Медкнига, www.medkniga.kiev.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007

Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05
Адреса: вул. Сирецька, 31, м. Київ, 04073, Україна
Тел./факс: (044) 485-15-86

Підписано до друку 02.02.2017. Наклад 4000 прим.

Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл. – вид. арк.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2017
© Видавничий дім Медкнига, 2017

Медітан®

Gabapentin

СВОБОДА ВІД БОЛЮ



**ЕФЕКТИВНИЙ У ЛІКУВАННІ
НЕВРОПАТИЧНОГО БОЛЮ***

**ВИСОКИЙ ПРОФІЛЬ
БЕЗПЕКИ****

Медітан капсули 300 мг № 30, 400 мг № 30

Діюча речовина: габапентин

Спосіб застосування: ефективна доза препарату становить 900–3600 мг/добу (розділивши на 3 прийоми) для дорослих

* Backonja M., Serra J. Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. Pain Med., 2004, 5 (Suppl. 1), S28-S47.

** Bennel M. (ed). Neuropathic pain. Oxford University Press, 2006. 176 p.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату МЕДІТАН® Склад. Діюча речовина: gabapentin; 1 капсула містить габапентину у перерахуванні на 100% безводну речовину 300 мг або 400 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Габапентин. Код АТС N03A X12. **Показання.** Лікування парціальних епілептичних нападів з або без вторинної генералізації у дорослих та дітей віком від 6 років у комбінації з іншими протиепілептичними препаратами. Лікування парціальних епілептичних нападів з або без вторинної генералізації у дорослих та дітей віком від 12 років, як монотерапія. Лікування супутнього неврологічного болю у дорослих при діабетичній нейропатії та постгерпетичній невралгії. **Побічні реакції.** Вірусні інфекції, пневмонія, респіраторні інфекції, інфекції сечової системи, отит середнього вуха; лейкопенія, тромбоцитопенія; алергічні реакції (висипання); анорексія, підвищення апетиту, збільшення маси тіла, коливання рівня глюкози у пацієнтів, хворих на діабет; занепокоєння, емоційна лабільність, депресія, порушення мислення, збудження, галюцинації; сонливість, запаморочення, атаксія, судоми, гіперкінезія, дизартрія, амнезія, тремор, безсоння, головний біль, парестезія, гіпостезія, порушення координації, ністагм, посилення, послаблення або відсутність рефлексів, гіпо кінезія, інші рухомі порушення (хореоатетоз, дискінезія, дистонія); порушення зору, амбліопія, диплопія; вертиго, дзвін у вухах; відчуття серцебиття, артеріальна гіпертензія, вазодилатація; диспное, бронхіт, фарингіт, кашель, риніт (див. повний текст інструкції). **Упаковка.** По 10 капсул у блістері. Капсули по 400 мг: по 3 блістери, вкладені у пачку. Капсули по 300 мг: по 3 або 6 блістерів, вкладених у пачку. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак». Р. п. МОЗ України: № UA/12318/01/02, № UA/12318/01/03.

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

Фармак

ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ,
04080, Україна, тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/07/2016/МДТ/ДМ/001

Діапірид®

Glimepiride

ВОЛОДАР «ЦУКРОВИХ» СТИХІЙ!



- подвійна сила*
- надійний захист*
- прогнозований контроль*

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Діапірид®

Склад: 1 таблетка містить глімепіриду (мікронізованого) 2 мг, 3 мг або 4 мг у перерахуванні на 100% речовину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні засоби. Пероральні гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12. **Показання.** Інсулінонезалежний цукровий діабет II типу, якщо рівень цукру в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. **Протипоказання.** Інсулінозалежний цукровий діабет I типу, діабетичний кетозидоз, діабетична кома; тяжкі порушення функцій нирок або печінки; підвищена чутливість до глімепіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (ризик розвитку реакції підвищеної чутливості). **Спосіб застосування та дози.** Дозування залежить від результатів аналізів вмісту глюкози в крові та сечі. Зазвичай Діапірид застосовують 1 раз на добу. Препарат рекомендується приймати незадовго до чи під час ситного сніданку або, якщо сніданку немає, незадовго перед або під час першого основного прийому їжі. Початкова доза становить 1 мг глімепіриду на добу. Якщо така доза дає змогу адекватно контролювати рівень цукру, її застосовують як підтримуючу. Якщо гілікемічний контроль не є оптимальним, дозування потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1–2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг Діапіриду на добу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак». Р. п. МОЗ України: № UA/4784/01/01, № UA/4784/01/02, № UA/4784/01/03.

* Recent development of single preparations and fixed-dose combination tablets for the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A comprehensive summary for antidiabetic drugs Jianwen Li, He Lian 2016.

Інформація для розповсюдження серед лікарів під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.



ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ,
04080, Україна, тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/07/2016/ДІП/ДІМ/001

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 6 Вивчення тиреоїдного стану після хірургічних втручань на щитоподібній залозі з використанням електрозварювання біологічних тканин
Кваченюк А.М., Сук Л.Л., Антонів В.Р.
- 10 Ранні маркери атеросклерозу та серцево-судинний ризик у жінок із гіпертонічною хворобою на тлі гіпотиреозу
Мітченко О.І., Романов В.Ю., Гвоздик М.В.
- 18 Діагностика змін серцево-судинної діяльності під впливом гіпоглікемії в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу
Перцева Н.О., Мошенець К.І.
- 25 Принципи корекції вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ознаками уповільнення моторики шлунка
Костицька І.О.
- 31 Рівень остеокальцину та конституційно-метаболичні фенотипові параметри у хворих на цукровий діабет 2-го типу
Ковальчук А.В., Корпачев В.В., Корпачева-Зінч О.В., Кушнарєва Н.М., Прибила О.В.
- 37 Взаємозв'язок рівня адипонектину в циркуляції з імунними показниками та коагуляційними властивостями периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки
Дунаєва І.П., Чернявська І.В., Дорош О.Г., Караченцев Ю.І.
- 45 Сучасні підходи до забезпечення цукрознижувальною терапією хворих на цукровий діабет в Україні
Лукашевич П.Ю., Орленко В.Л., Тронько М.Д.

ОГЛЯДИ

- 51 Modern conceptions on diffuse toxic goiter: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment (review)
Раков О.В., Ракова В.В., Пона С.М., Гурявенко О.Я.

ORIGINAL PAPERS

- 6 Study of thyroid status after surgery on the thyroid gland with electric welding of biological tissues
Kvachenyuk A.N., Suk L.L., Antoniv V.R.
- 10 Early markers of atherosclerosis and cardiovascular risk in women with hypertensive disease against the background of hypothyroidism
Mitchenko O.I., Romanov V.Yu., Gvozdyk M.V.
- 18 Diagnostics of changes of cardiovascular activity under the influence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes
Pertseva N.O., Moshenets K.I.
- 25 Principles of compensation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes with evidence of slowing intestinal motility
Kostizka I.O.
- 31 The level of osteocalcin and constitutional-metabolic phenotype parameters in patients with type 2 diabetes
Kovalchuk A.V., Korpachev V.V., Korpacheva-Zinych O.V., Kushnareva N.M., Prybyla O.V.
- 37 Association of circulating adiponectin level with immunological indices and peripheral blood coagulation properties in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease
Dunaeva I.P., Chernyavskaya I.V., Dorosh A.G., Karachentsev Yu.I.
- 45 Modern approaches to providing the treatment of diabetic patients by hypoglycemic agents in Ukraine
Lukashevich P.Y., Orlenko V.L., Tronko N.D.

REVIEWS

- 51 Сучасні уявлення про дифузний токсичний зоб: етіологія, патогенез, діагностика, лікування (огляд літератури)
Раков О.В., Ракова В.В., Пона С.М., Гурявенко О.Я.

Зміст/ Table of contents

- 65 Використання метформіну пролонгованої дії в практиці сімейного лікаря: системний огляд

Ткаченко В.І., Садовник Я.А.

ЛЕКЦІЇ

- 72 Jerome W. Conn и его первая пациентка – рождение нового направления в эндокринологии

Рыбаков С.И.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 80 Выявление и лечение отдаленных метастазов в легких высокодифференцированных форм рака щитовидной железы у пациентов с нормальной рентгенографической картиной органов грудной полости

Волынец И.П.

- 81 Динаміка поширеності мультифокальних карцином щитоподібної залози в мешканців України після Чорнобильської катастрофи

Кобрынська Н.Я.

- 82 Рівень експресії протеїнкіназ ERK1/2 у позапухлинній тканині та тканинах гормонально неактивних і гормонально активних пухлин кори надниркових залоз людини

Левчук Н.І.

- 83 Зміни активності та експресії синтази оксиду азоту в тканині надниркових залоз під дією агоністів

Лукашеня О.С., Гончар І.В.

- 83 Вдосконалення діагностики целиакії в дітей із цукровим діабетом 1-го типу

Лукашук І.В., Большова О.В.

- 84 Ефективність терапії препаратами гормону росту в дітей із внутрішньоутробною затримкою росту

Музь Н.М.

- 65 Use of metformin with prolonged release in practice of family doctor: a systematic review

Tkachenko V.I., Sadovnik Ya.A.

LECTURE

- 72 Jerome W. Conn and his first patient – the birth of a new tendency in Endocrinology

Rybakov S.I.

ACTUAL INFORMATION

- 80 Identification and treatment of distant lung metastases from well-differentiated thyroid cancer in patients with a normal X-ray picture of the chest cavity

Volynets I.P.

- 81 Dynamics of multifocal thyroid carcinomas prevalence in residents of Ukraine after the Chernobyl disaster

Kobrynska N.Ya.

- 82 The level of ERK1 / 2 protein kinases expression in extratumoral tissue and tissues of hormonally inactive and hormonally active human adrenal tumors

Levchuk N.I.

- 83 Changes in activity and expression of nitric oxide synthase in the tissue of the adrenal glands under the effect of agonists

Lukashenya O.S., Gonchar I.V.

- 83 Improving the diagnosis of celiac disease in children with type 1 diabetes

Lukashuk I.V., O.V. Bolshova

- 84 The efficiency of therapy by growth hormone in children with intrauterine growth retardation

Muz N.M.

Фармак

УРОПРЕС®
DESMOPRESSIN

АБСОЛЮТНИЙ КОНТРОЛЬ НАД НЕЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

ОПТИМАЛЬНА
ТОЧНІСТЬ
ДОЗУВАННЯ

УНІКАЛЬНЕ
ПОЄДНАННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ
ТА БЕЗПЕКИ

ПОКРАЩУЄ ЯКІСТЬ
ЖИТТЯ ПАЦІЄНТА



Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63
Тел.: (044) 531 9676, (044) 239 1944
www.farmak.ua


Інформаційне повідомлення для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для застосування препарату.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Уропрес®. Склад: діюча речовина: desmopressin; 1 мл розчину містить десмопресину ацетат у перерахуванні на десмопресин 100% речовину 0,1 мг. Лікарська форма. Краплі назальні. Спрей назальний. **Фармакогеперативна група.** Препарати гормонів для системного застосування, окрім статевих гормонів та інсулінів. Гормони задньої частки гіпофіза: Вазопресин та його аналоги. Код АТС Н01В А02. **Показання.** Як антидіуретичний засіб: лікування нецукрового діабету центрального генезу; при посттравматичній поліурії та полідипсії при наявності транзиторної недостатності або відсутності антидіуретичного гормону після гіпофізектомії, операції у ділянці гіпофіза або черепномозкової травми. Як діагностичний засіб: для експрес-теста для визначення концентраційної здатності нирок; для диференційної діагностики нецукрового діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до десмопресину або до інших компонентів препарату; первинна або психогенна полідипсія, полідипсія у хворих на алкоголізм; тяжкі форми хвороби Віллебранда (тип IIb); зниження активності фактора VIII до 5% та наявність антитіл до фактора VIII; серцева недостатність або інші стани, що вимагають призначення діуретиків; помірна або виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 50 мл/хв); гіпонатріємія; синдром порушення секреції антидіуретичного гормону. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують інтраназально. Перед застосуванням слід очистити ніс. В 1 краплі міститься 5 мкг лікарського засобу. 1 спреї-доза містить 5 мкг лікарської речовини і відповідає одному натисканню. **Термін придатності.** 2 роки. Термін придатності після розкриття флакону — 50 днів. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати у захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі від 2 °С до 8 °С. **Упаковка.** По 2,5 мл або 5 мл у флаконі, вкладеному у паку. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак». Р. п. МОЗ України: №UA/6944/01/01, №UA/6944/02/01. Промо код УКР/ПРОМО/02/2017/УРП/ДМ/001

Свій інсулін краще!



Глимакс® – бережливе керування глікемією!

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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Глимакс® Реєстраційне посвідчення № UA/11974/01/01, № UA/11974/01/02, № UA/11974/01/03. Склад: діюча речовина: глімепіриде; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг, 3 мг або 4 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні засоби. Пероральні гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12. Показання. Інсулінонезалежний цукровий діабет II типу, якщо рівень цукру в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. Протипоказання. Підвищена чутливість до глімепіриду або до будь-якого компоненту препарату, до похідних сульфонілсечовини або до інших сульфонамідів. Інсулінозалежний цукровий діабет I типу, діабетичний кетоацидоз, діабетична кома, тяжкі порушення функції нирок та печінки. У разі тяжкого порушення функції нирок або печінки необхідно перевести пацієнта на терапію інсуліном. Побічні реакції. З боку системи крові: рідко – тромбоцитопенія від середнього до тяжкого ступеня, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритроцитопенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які зазвичай зникають після припинення лікування. З боку імунної системи: дуже рідко – алергічний васкуліт, реакції підвищеної чутливості від незначних до серйозних із розвитком диспное, зниженням артеріального тиску, іноді – шок. Можлива перехресна алергія із сульфонілсечовиною, сульфонамідами або спорідненими сполуками. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

- 84 Особливості метаболічних змін у хворих на цукровий діабет 2-го типу з різними фенотиповими особливостями на тлі застосування інгібіторів SGLT-2
Прибила О.В., Корпачева-Зінич О.В., Кушнар'ова Н.М., Ковальчук А.В.
- 84 Characteristics of metabolic changes in patients with type 2 diabetes and different phenotypic features during treatment by SGLT-2 inhibitors
Prybyla O.V., Korpacheva-Zynych O.V., Kushnar'ova N.M., Koval'chuk A.V.
- 85 Комбінована дія інгібітору NF-κB – DHMEQ і паклітакселу на клітини анапластичної карциноми щитоподібної залози *in vitro* та *in vivo*
Пушкар'ов В.В.
- 85 The combined effect of NF-κB - DHMEQ inhibitor and paclitaxel on cells of anaplastic thyroid carcinoma *in vitro* and *in vivo*
Pushkarev V.V.
- 86 Параметри кровотоку в загальній сонній артерії у хворих на цукровий діабет, ускладнений кардіоваскулярною автономною нейропатією
Саєнко Я.А., Маньковський Б.М., Коваленко А.В., Ліхощапко О.О.
- 86 Parameters of blood circulation in general carotid artery in patients with diabetes mellitus complicated by cardiovascular autonomic neuropathy
Sayenko Ya.A., Man'kovsky B.M., Kovalenko A.V., Likhoshapko O.O.
- 86 Хірургічне лікування пухлин надниркових залоз
Тарасченко Ю.М., Коваленко А.Є., Болгов М.Ю., Омельчук О.В.
- 86 Surgical treatment of adrenal tumors
Taraschenko Yu.M., Kovalenko A. Ye., Bolgov M.Yu., Omelchuk O.V.
- 87 Роль доплерометричних показників передклінічного порушення ниркового кровотоку в оцінці ризику розвитку діабетичної нефропатії
Шишкань-Шишова К.О., Журавльова Ю.Б., Корпачева-Зінич О.В., Кушнар'ова Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В.
- 87 Role of dopplerometry in pre-clinical disorders of renal blood circulation assessing the risk of diabetic nephropathy development
Shyshkan'-Shyshova K.O., Zhuravl'ova Yu.B., Korpacheva-Zynych O.V., Kushnar'ova N.M., Koval'chuk A.V., Prybyla O.V.
- 88 Характеристика папілярних карцином щитоподібної залози та результати їх лікування після виконання органозберігаючих операцій
Янчій І.Р.
- 88 Characteristics of papillary thyroid carcinomas and results of their treatment after organ-saving surgery
Yanchiy I.R.
- 89 Пам'яті видатного ендокринолога
- 89 Memory of prominent endocrinologist
- 90 **Анонси**
- 90 **Announcement**

Вивчення тиреоїдного стану після хірургічних втручань на щитоподібній залозі з використанням електрозварювання біологічних тканин

А.М. Кваченюк¹,
Л.Л. Сук¹,
В.Р. Антонів²

¹ ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України"

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Резюме. Вступ. Проаналізовано тиреоїдний стан пацієнтів після хірургічних втручань на щитоподібній залозі (ЩЗ) із застосуванням хірургічної тактики, вдосконаленої технологією електрозварювання біологічних тканин (ЕБТ). **Матеріали та методи.** Спостерігали 212 пацієнтів, які підлягали хірургічним втручанням на ЩЗ за медичними показаннями. Розподілили пацієнтів на основну групу (96 осіб), де використовували ЕБТ, і порівняльну (116 осіб), де оперували без ЕБТ. Також пацієнтів розподіляли за обсягом операцій і передопераційним тиреоїдним станом. У пацієнтів визначали тиреотропний гормон, вільний тироксин, вільний трийодтиронін перед операцією, через 2 місяці та через рік після операції. **Результати.** Доведено, що поопераційний тиреоїдний стан залежить від обсягу виконаної операції, від якості замісної гормональної терапії в поопераційний період і майже не залежить від суттєво поліпшеної впровадженням ЕБТ хірургічної технології.

Ключові слова: хірургія щитоподібної залози, електрозварювання біологічних тканин, тиреоїдний стан.

В Україні виконують близько 9 тисяч хірургічних втручань на щитоподібній залозі (ЩЗ) за рік. Основною вимогою хірургічного підходу в лікуванні патології ЩЗ є онкологічна профілактика,

яка обумовлює тенденцію радикалізму в хірургії: дедалі більше виконують операцій ектомічних і менше — огранозберігаючих, резекційних. Внаслідок цього у пацієнтів після хірургічного лікування формується гіпотиреоїдний стан, і вони потребують довічної замісної терапії [1, 2].

Хірургічну тактику останніми роками суттєво удосконалено технологією електрозварюван-

* 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

ня біологічних тканин (ЕБТ). Вона є подальшим розвитком технології електрокоагуляції, відомої ще з кінця минулого сторіччя, але настільки суттєвим, що забезпечило надійне перекриття анатомічних трубчатих структур — кровоносних судин будь-якого розміру, а також дозволяє якісно обробляти паренхіматозну тканину після її розтину, запобігаючи кровотечі або зупиняючи її [3-5]. Отже, застосування ЕБТ є, з одного боку, вдосконаленням хірургічної тактики: зменшується час виконання операцій крововтрати, механічна травмиація органа, спрощується техніка операції. З іншого боку, поліпшується перебіг поопераційного періоду: зменшується кількість ускладнень — як специфічних, так і загальнохірургічних, поліпшується якість загоювання поопераційної рани [6, 7].

Метою даної роботи було вивчення тиреоїдного стану пацієнтів після хірургічних операцій на щитоподібній залозі із застосуванням хірургічної тактики, удосконаленої технологією ЕБТ.

Матеріали та методи

Для клінічного спостереження відібрали 212 пацієнтів, які потребували оперативних втручань на ЩЗ за медичними показаннями. Всі пацієнти дали добровільну згоду на операцію та були поінформовані про типові та випадкові наслідки. Серед них було 32 (15,1%) чоловіків і 180 (84,9%) жінок — пропорційно середньостатистичним показникам статевого розподілу пацієнтів, які підлягають хірургічним втручанням на ЩЗ. Вік пацієнтів складав від 20 до 80 років. У 96 (45,3%) пацієнтів виконували операції на ЩЗ із використанням ЕБТ та в 116 (54,7%) — без такої, із тради-

ційним нитково-лігатурним гемостазом і густим обшиванням межі після резекційних операцій.

Пацієнтів обох груп розподілили додатково за обсягом операції та передопераційним тиреоїдним станом (**табл. 1**)

Усі хірургічні втручання виконано під ендотрахеальним наркозом, всі були «відкритими» за традиційним способом Кохера з «комірцевим» доступом, відсерединним розведенням претиреоїдних м'язів. Закривали операційну рану також традиційно: пошарово вузловими швами. Дренували трубкою з вакуумним аспіратором протягом 20 годин по операції.

Виходячи з обсягу проведеної операції в поопераційний період пацієнтам призначали замісну медикаментозну гормональну терапію. Для забезпечення порівнянності результатів спостережень усім пацієнтам призначали аналогічний препарат левотироксину. У таблиці 1 наведено дози даного препарату, який призначали через 10 діб після операції і не змінювали впродовж року, поки велось спостереження. Пацієнти, яким було видалено одну частку ЩЗ, замісної терапії не отримували. Пацієнти, які перенесли втручання на обох частках ЩЗ із залишенням певної кількості тиреоїдної тканини, отримували по 50 мкг/добу левотироксину. Пацієнти, яким було виконано тотальну тиреоїдектомію, отримували по 100 мкг/добу препарату.

Для оцінки тиреоїдного стану визначали тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин (vT_4) і вільний трийодтиронін (vT_3). Обстеження проводили всім пацієнтам перед операцією, після операції визначали гормони через 2 місяці і через рік: ТТГ — усім пацієнтам, а тиреоїдні гормони — лише тим, які не отримували замісної терапії. Ви-

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за видом оперативних втручань, n (%)

Таб. Характеристика підгрупи оперованих код	Основна група (n=96)	Група порівняння (n=116)	Доза тироксину з 10-го дня по операції (мкг/добу)
Г гемитиреоїдектомія в пацієнтів з однобічним вузловим зобом із будь-яким тиреоїдним станом	28 (29)	34 (29)	-
РНТ усі види органозберігаючих операцій на обох частках (субтотальні резекції, гемитиреоїдектомії з резекцією іншої частки) у пацієнтів без синдрому тиреотоксикозу	15 (16)	18 (16)	50
РТ усі види органозберігаючих операцій на обох частках (субтотальні резекції, гемитиреоїдектомії з резекцією іншої частки) у пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу	7 (7)	8 (7)	50
ТНТ тиреоїдектомії в пацієнтів без синдрому тиреотоксикозу	22 (23)	28 (24)	100
ТТ тиреоїдектомії в пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу	13 (14)	13 (11)	100
ТД тиреоїдектомії з дисекціями в пацієнтів із карциномою, ускладненою регіонарним метастазуванням — «розширені» операції	11 (11)	15 (13)	100

Оригінальні дослідження

значення проводили імунохімічним методом. Референтні значення виробника хімічних реактивів: TSH — 0,4-4,0 мкМО/мл, вТ₄-10,3-24,5 пмоль/л, вТ₃-1,2-4,2 пг/мл.

Результати та їх обговорення

Перед операцією в обох групах переважали пацієнти з евтиреодним станом. Пацієнтів із гіпертиреозом, ускладненим синдромом тиреотоксикозу, було загалом 41 (19,3%). Пацієнтів із гіпотиреозом було менше, їх не виділяли в окремі групи, а розглядали разом з евтиреодними, розподіляючи лише за обсягом операції. Перед операцією в групі ТНТ (тиреоїдектомії в пацієнтів без синдрому тиреотоксикозу середні гормональні показники наближались до гіпотиреозу, але вкладались у норму, бо в цій групі переважали пацієнти в евтиреодному стані. Серед пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу було 2 оперативні підгрупи: пацієнти, які перенесли тиреоїдектомію, та хворі, яким виконували резекції ЩЗ, зазвичай субтотальні, коли залишали близько 2-3 см³ тиреоїдної тканини з кожного боку, тобто по 10-20% від передопераційного об'єму ЩЗ.

У таблиці 2 наведено результати визначення гормонів перед операцією та в поопераційний період.

Через 2 місяці, тобто в період, коли протягом 50 днів вже застосовувалася замісна гормональна терапія, тиреоїдний стан найбільш змінився (знизився вміст у крові тиреоїдних гормонів і підвищився — ТТГ) у пацієнтів, які перенесли гемітиреоїдектомію та не отримували замісних препаратів, а також у хворих із передопераційним синдромом тиреотоксикозу, які перенесли тиреоїдектомію та субтотальні резекції. Слід зазначити, що серед пацієнтів «тиреотоксичних» підгруп, які отримували 100 мкг левотироксину,

на тлі помірно підвищеного показника ТТГ було багато хворих, які протягом 2 місяців по операції ще мали деякі ознаки гіпертиреозу: тремор, пітливість, екзофтальм, але тахікардії вже не було.

Через рік по операції, впродовж якого дозу та тип замісного препарату не змінювали, і пацієнти приймали останній безперервно, відбулося помірне вирівнювання тиреоїдного стану саме в тих групах, де він найбільше відрізнявся від нормального. У групах, пацієнти яких перед операцією не мали гіпертиреозу, відзначено помірне поступове підвищення рівня ТТГ, і таку тенденцію спостерігали в групах після тиреоїдектомії. Це можна пояснити тим, що багатьом хворим після тотального видалення ЩЗ стандартної дози левотироксину 100 мкг/добу виявилось замало, тому таким пацієнтам цієї групи дозу збільшили до 125 мкг/добу та до 150 мкг/добу вже за межами періоду спостереження.

Отже, через 2 місяці по операції рівень ТТГ зріс, наблизившись до верхньої межі норми, та поступово (через рік) помірно зменшився (рис.). Ще раз уточнимо, що такі результати отримано за умов відсутності замісної терапії в пацієнтів після гемітиреоїдектомії, приймання левотироксину в дозі 50 мкг/добу в пацієнтів із двобічними резекційними втручаннями та в дозі 100 мкг/добу в пацієнтів після тиреоїдектомії. З вказаного можна дійти висновку, що 100 мкг/добу після цілковитого видалення ЩЗ, 50 мкг/добу після двобічних резекцій і відсутності замісної терапії після видалення однієї частки ЩЗ в середньому недо-

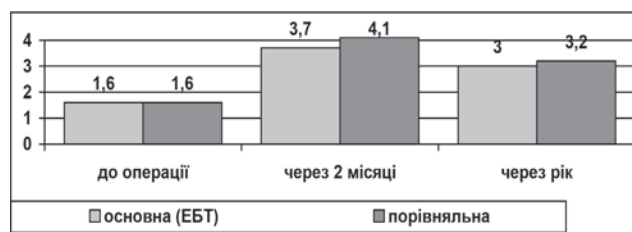


Рис. Динаміка показників рівня ТТГ в обстежених.

Таблиця 2. Динаміка гормональних показників залежно від обсягу оперативного втручання

Таб. код	ТТГ (мкМО/мл) / вТ ₄ (пмоль/л) / вТ ₃ (пг/мл)					
	перед операцією		2 місяці по операції		1 рік по операції	
	основна гр.	гр. порівняння	основна гр.	гр. порівняння	основна гр.	гр. порівняння
Г	1,9 / 18,5 / 4,0	2,0 / 17,3 / 3,9	4,6 / 10,5 / 2,2	5,1 / 9,8 / 2,0	3,5 / 14,4 / 2,9	3,8 / 12,6 / 2,7
РНТ	2,6 / 11,2 / 2,7	2,5 / 11,8 / 2,9	2,9 / — / -	3,3 / — / -	2,7 / — / -	2,9 / — / -
РТ	0,01 / 43,5 / 5,2	0,01 / 44,7 / 5,3	4,0 / — / -	4,3 / — / -	1,8 / — / -	2,0 / — / -
ТНТ	3,2 / 10,8 / 1,7	3,4 / 10,5 / 1,5	2,9 / — / -	3,2 / — / -	3,8 / — / -	3,7 / — / -
ТТ	0,009 / 52,3 / 4,8	0,008 / 54,5 / 4,9	5,2 / — / -	5,8 / — / -	3,0 / — / -	3,2 / — / -
ТД	1,6 / 18,2 / 2,3	1,5 / 19,4 / 2,5	2,7 / — / -	2,9 / — / -	3,3 / — / -	3,6 / — / -
СЕРЕДНЯ	1,6 / 25,8 / 3,5	1,6 / 26,4 / 3,5	3,7 / — / -	4,1 / — / -	3,0 / — / -	3,2 / — / -

статньо, а для досягнення чіткої компенсації багатьом пацієнтам доводиться призначати після видалення ЩЗ по 150 мкг/добу левотироксину.

За результатами гормональних обстежень пацієнтів основної групи та групи порівняння суттєвої різниці не виявлено, але дещо ліпші результати (до 10%) все ж отримано в основній групі пацієнтів, які були оперовані із застосуванням ЕБТ.

Висновки

Після виконання операцій на ЩЗ пацієнти потребують замісної терапії. Протягом першого року після операцій потрібно неодноразово контролювати рівень ТТГ для адекватного добору замісної дози тиреоїдних препаратів.

Раніше було доведено технологічні та якісні переваги ЕБТ. Отримані в даному дослідженні результати дозволяють впевнено стверджувати, що ЕБТ не погіршує поопераційного тиреоїдного статусу, який залежить від обсягу виконаної операції та якості замісної гормональної медикаментозної терапії.

Список використаної літератури

1. Тиреоїдна хірургія / за ред. С.Й. Рибаківа, В.О. Шидловського, І.В. Комісаренка, М.П. Павловського. — Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига». — 2008. — 424 с. (Thyroid Surgery / za red. S.Y. Ribakov, V.O. Shidlovsky, I.V. Komisarenko, M.P. Pavlovsky. — Ternopil: TDMU «Ukrmedkniga». — 2008. — 424 s.)
2. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидной железы. — С-Пб ИПК Вести. — 2009. — 648 с. (Romanchishen A.F. Surgery of thyroid and parathyroid glands. — Saint-Petersburg IPK Vesti. — 2009. — 648 s.)
3. Швед О.Е. Обгрунтування нового хірургічного методу гемостазу: дис. канд. мед. наук. — Київ, 2008. — 171 с. (Shved O. Ye. Justification of the new surgical method of hemostasis: dis. ... kand. med. nauk. — Kyiv, 2008. — 171 s.)
4. Тканесохраняющая высокочастотная электросварочная хирургия. Атлас / за ред. Б.Е. Патона, О.Н. Ивановой. — Київ: Наукова думка, 2009. — 200 с. (Tissue preserving high frequency electrowelding surgery. Atlas / za red. B.E. Paton, O.N. Ivanova. — Kyiv: Naukova dumka, 2009. — 200 s.)
5. Manouras A., Markogiannakis H.E., Kekis P.B., Lagoudianakis E.E., Fleming B. Novel hemostatic devices in thyroid surgery: electrothermal bipolar vessel sealing system and harmonic // Expert. Rev. Med. Devices. — 2008. — Vol. 5, № 4. — P. 447-466.
6. Електрозварювання живих тканин: тези XII щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю // Клінічна хірургія. — 2012. — № 11. — С. 42-53. (Electrical welding of living tissues: tezi XII shchorichnoyi naukovo-praktichnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu // Klinichna khirurgiya. — 2012. — № 11. — S. 42-53.)
7. Ничитайло М.Ю., Литвиненко О.М., Гулько О.М., Кваченюк А.М., Супрун І.С., Негрієнко К.В., Кваченюк Д.А. Досвід застосування високочастотного електрозварювання в ендокринній хірургії // Клінічна хірургія. — 2013. — № 8. — С. 5-8. (Nychytaylo M. Yu., Lytvynenko O.M., Gulko O.M., Kvachenyuk A.M., Suprun I.S., Nehriyenko K.V., Kvachenyuk D.A. Experience of high frequency electrowelding in endocrine surgery // Klinichna khirurgiya. — 2013. — № 8. — S. 5-8.)

(Надійшла до редакції 27.01.2017 р.)

Изучение тиреоидного статуса после хирургических вмешательств на щитовидной железе с использованием электросварки биологических тканей

А.Н. Кваченюк¹, Л.Л. Сук¹, В.Р. Антонив²

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

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. Введение. Проанализирован тиреоидный статус пациентов после хирургических вмешательств на щитовидной железе (ЩЖ) с учетом хирургической тактики, усовершенствованной технологией электросварки биологических тканей (ЭБТ). **Материалы и методы.** Наблюдали 212 пациентов, подлежащих хирургическим вмешательствам на ЩЖ по медицинским показаниям. Пациентов распределили на основную группу (96 человек), где использовали ЭБТ, и группу сравнения (116 человек), где оперировали без ЭБТ. Также пациентов распределяли по объему выполненных операций и предоперационным тиреоидным состоянием. У пациентов определяли тиреотропный гормон, свободный тироксин, свободный трийодтиронин до операции, через 2 месяца и через год после операции. **Результаты.** Доказано, что послеоперационный тиреоидный статус зависит от объема выполненной операции, от качества заместительной гормональной терапии в послеоперационный период и почти не зависит от хирургической технологии, существенно улучшенной внедренным ЭБТ.

Ключевые слова: хирургия щитовидной железы, электросварка биологических тканей, тиреоидный статус.

Study of thyroid status after surgery on the thyroid gland with electric welding of biological tissues

A.N. Kvachenyuk¹, L.L. Suk¹, V.R. Antoniv²

¹State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

²A.A. Bogomolets National Medical University

Abstract. The thyroid status of patients after thyroid surgery considering the surgery tactics, improved technology with electric welding of biological tissues (EWBT) was analyzed. **Materials and methods.** 212 patients exposed to thyroid surgery by medical indications were observed. Patients were divided into the main group (96 patients) with EWBT use and a comparison group (116 patients) without EWBT use. Also patients were distributed by the volume of operations and preoperative thyroid condition. Thyroid stimulating hormone, free thyroxine, free triiodothyronine were determined before surgery, in 2 months after and in a 1 year after surgery. **Results:** The dependence of postoperative thyroid condition on the volume of operations, the quality of hormone replacement therapy in the postoperative period, and the independence of that on significantly improved surgical technology with EWBT use were proved.

Keywords: Thyroid surgery, electric welding of biological tissue, thyroid status.

Ранні маркери атеросклерозу та серцево-судинний ризик у жінок із гіпертонічною хворобою на тлі гіпотиреозу

О.І. Мітченко,
В.Ю. Романов,
М.В. Гвоздик

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України»

Резюме. Мета роботи — дослідження ранніх маркерів атеросклерозу (товщини КІМ, наявності атеросклеротичних бляшок у ЗСА, показника кісточно-плечового індексу) та ССР у жінок із гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Обстежено 134 жінки з ГХ (середній вік $56,8 \pm 0,5$ року). Усім пацієнтам визначали показники ліпідогрामी, товщину комплексу інтима-медіа КІМ) і наявність атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях, кісточно-плечовий індекс КПІ), проводили стратифікацію серцево-судинного ризику (ССР) за допомогою шкал SCORE. **Результати.** Жінки із ГХ характеризуються вірогідно вищими рівнями ХС-ЛПНЩ порівняно з жінками без дисфункції ЩЗ — $6,7 \pm 1,5$ ммоль/л і $5,6 \pm 1,2$ ммоль/л відповідно. Встановлено вірогідно більшу частоту потовщення КІМ і виявлення атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях у жінок із СГ порівняно з евтиреоїдними пацієнтами — 66,7% проти 45,7% і 45,5% проти 31,4% відповідно; нижчі показники КПІ — $1,07 \pm 0,02$ проти $1,16 \pm 0,02$. За стандартною шкалою SCORE високий і дуже високий ССР виявлено в 36,4% жінок із ГХ на тлі СГ, після додаткового проведення УЗД сонних артерій і КПІ — у 75,7%. **Висновки.** Підтверджено несприятливий ефект СГ на ранні маркери атеросклерозу та ССР у жінок з артеріальною гіпертензією. Гіпотиреоз має зв'язок із підвищеними рівнями ЗХС, ХС-ЛПНЩ, потовщенням КІМ, зниженням КПІ. Жінки з артеріальною гіпертензією та СГ на тлі терапії левотироксином мають ліпший профіль ліпідів і нижчий ризик серцево-судинних захворювань порівняно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією та СГ без замісної терапії левотироксином.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, серцево-судинний ризик, кісточно-плечовий індекс, комплекс інтима-медіа, субклінічний гіпотиреоз.

Вступ

У структурі захворюваності та смертності населення України спостерігається невпинний ріст патології системи кровообігу, що па-

тогенетично обумовлено формуванням атеросклеротичного ураження та гіпертонічною хворобою (ГХ). В Україні близько 12 млн осіб хворіють на ГХ, що вимагає розробки ефективних профілактичних заходів щодо запобігання серцево-судинним ускладненням у даного контингенту хворих [1, 2]. Загальновідомим є

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України», вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03151, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик

часте поєднання з артеріальною гіпертензією таких чинників ризику (ЧР), як абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, цукровий діабет [10]. Менш вивченим є вплив порушень функції щитоподібної залози (ЩЗ), надто субклінічного гіпотиреозу (СГ), на серцево-судинний ризик (ССР) [3]. Актуальність даної проблеми підтверджується результатами Українського популяційного дослідження, де вивчались 20 ЧР у міській популяції в м. Дніпро. У ньому не проводилося додаткового скринінгу гормонального фону респондентів, аналізувалися лише відомості про раніше діагностовану тиреопатію. Патологію ЩЗ у респондентів було діагностовано в середньому у 8,9% випадків (2,4% серед чоловіків і 14,5% серед жінок). Дану патологію слід враховувати в клінічних й епідеміологічних розробках, по-перше, внаслідок тісного зв'язку гіпотиреозу з атерогенною дисліпідемією, а по-друге, через стрімке зростання патології ЩЗ після аварії на ЧАЕС [4].

Гіпотезу про зв'язок гіпотиреозу та атеросклерозу висунуто 1883 року Теодором Кохером, який звернув увагу на високу частоту розвитку атеросклерозу вінцевих артерій у хворих, які перенесли струмектомію. Одним з основних чинників, який прискорює прогресування атеросклеротичного ураження у хворих на гіпотиреоз, є атерогенна дисліпідемія. За результатами обстеження 25862 хворих у Колорадському дослідженні виявлено, що вираженість гіперхолестеринемії напряму залежить від рівня тиреотропного гормону ТТГ [7]. До інших відомих предикторів розвитку атеросклерозу на тлі гіпотиреозу належать діастолічна гіпертензія, інсулінорезистентність, схильність до гіперкоагуляції, підвищення жорсткості судинної стінки, ендотеліальна дисфункція. Останнім часом активно вивчаються інші додаткові можливі механізми розвитку атеросклеротичного ураження — зокрема, автоімунна агресія на тлі автоімунного тиреоїдиту, що призводить до розвитку локального запалення внаслідок активації прозапальних цитокінів, системи зсідання крові. Рецептори до ТТГ виявлено в печінці, передсердях і шлуночках, сонних і коронарних артеріях. Підвищення рівня ТТГ може ініціювати проліферацію гладеньком'язових клітин у сонних і коронарних судинах [4, 12]. Вивчається вплив СГ на товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) загальної сонної артерії

(ЗСА), потовщення якого є раннім маркером розвитку атеросклерозу та незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень [6, 9]. Існують дані про наявність потовщення КІМ у пацієнтів із СГ і зменшення товщини КІМ після 6-місячного приймання левотироксину. В декількох дослідженнях описано зв'язок гіпотиреозу з ураженням артерій нижніх кінцівок [13].

Понад 40 років тому вперше було висловлено припущення про зв'язок СГ із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), підтвердженням чому стали результати Роттердамського дослідження, яке продемонструвало, що в жінок із СГ ризик розвитку інфаркту міокарда та атеросклерозу вдвічі перевищує такий в осіб із нормальним рівнем ТТГ [14]. Потім двадцятирічне спостереження 2779 пацієнтів не виявило зв'язку між автоімунними захворюваннями ЩЗ і ССЗ, але в повторному аналізі результатів було виявлено негативний вплив СГ на серцево-судинні події та смертність [5, 22]. За результатами 4-річного спостереження пацієнтів встановлено, що СГ супроводжується підвищеним ризиком розвитку застійної серцевої недостатності в осіб із рівнем ТТГ > 7,0 мОд/л [19]. Іншими авторами також підтверджено прямий зв'язок між частотою серцево-судинних подій і рівнем ТТГ [8]. У пацієнтів із рівнем ТТГ 4,5-6,9 мОд/л збільшення серцево-судинної смертності виявлено не було (відносний ризик — ВР 1,09 [0,91-1,30]), тоді як у пацієнтів із ТТГ > 7,0 мОд/л серцево-судинна смертність зростала (ВР 1,42 [1,03-1,95]) [21]. СГ пов'язано з підвищеним ризиком фатальної та нефатальної ІХС. В аналізі даних 55 тис. пацієнтів з ІХС ВР із поправкою на вік склав 1,89 (95% ДІ 1,28-2,80) для подій ІХС у хворих із ТТГ > 10 мОд/л і 1,58 (95% ДІ 1,10-2,27) для летальної ІХС [18]. Цей ризик не збільшувався в осіб із ТТГ < 7 мОд/л, причому смертність від усіх причин не підвищувалася зі збільшенням показника ТТГ. Інше, пізніше опубліковане дослідження, також не виявило збільшення загальної смертності літніх пацієнтів із СГ. У дослідженні Leiden 85+ Study, навпаки, продемонстровано зниження серцево-судинної та загальної смертності осіб із СГ віком понад 85 років [20].

Отже, дані про розвиток ССЗ на тлі СГ є досить суперечливими. З метою відповіді на

Оригінальні дослідження

питання про можливий негативний вплив СГ на серцево-судинну систему проведено декілька мета-аналізів, результати яких вказують на наявність зв'язку між СГ і ССЗ. У двох дослідженнях встановлено, що в групі СГ набагато частіше траплялась ІХС або пов'язані з нею ускладнення. Крім того, проведені мета-аналізи дають важливу інформацію про демографічні характеристики пацієнтів, яких можна віднести до групи високого ризику [18]. В одному з досліджень, в якому взяли участь пацієнти віком понад 65 років, оцінювали вплив віку на серцево-судинний ризик за СГ [12]. Збільшення частоти серцево-судинних подій або смертності від них у групі СГ порівняно з показником пацієнтів без СГ виявлено не було. Натомість у групі молодих пацієнтів із СГ частота цих ускладнень була набагато вищою, ніж у групі без СГ [11]. Тобто, вік і рівень ТТГ, можливо, є одними з тих предикторів, які визначають більший ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із СГ.

Метою даної роботи було дослідження ранніх маркерів атеросклерозу (товщини КІМ, наявності атеросклеротичних бляшок у ЗСА, показника кісточно-плечового індексу) та ССР у жінок із гіпертонічною хворобою та гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Обстежено 134 жінки з ГХ II стадії 1-2-го ступеня, середній вік — $56,8 \pm 0,5$ року, з них 120 мали надмірну масу тіла або ожиріння I ступеня (середній ІМТ — $31,9 \text{ кг/м}^2$). 1). Тривалість ГХ у групах значуще не різнилася й у середньому склала $11,1 \pm 5,1$ р. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії / Європейського товариства кардіологів 2013 року та рекомендацій Української асоціації кардіологів (2011, 2014 рр.). Середній АТ за даними офісного вимірювання складав по групах: 1-ша — САТ $153,5 \pm 4,6$ мм рт. ст. і ДАТ $92,2 \pm 2,3$ мм рт. ст.; 2-га — $148,5 \pm 2,1$ мм рт. ст. і $88,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. відповідно; 3-я — $159,1 \pm 2,8$ мм рт. ст. і $97,2 \pm 3,1$ мм рт. ст. відповідно; 4-та — $144,2 \pm 1,9$ мм рт. ст. і $79,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. відповідно.

Залежно від функції ЩЗ було сформовано чотири групи хворих: 1-ша — 33 жінки з ГХ і вперше виявленим СГ (середній вік

$57,6 \pm 1,0$ року, рівень ТТГ $5,50 \pm 0,24$ мОд/л, вільного тироксину — $vT_4 1,53 \pm 0,03$ пг/мл; 2-га — 32 жінки з ГХ (середній вік $55,8 \pm 1,4$ року, терапія левотироксином з приводу СГ — препарат Euthyrox® (Merck KGaA, Germany) у середній дозі $76,9 \pm 6,8$ мкг/добу, усі жінки на момент залучення до дослідження досягли евтиреоїдного стану (рівень ТТГ $2,16 \pm 0,26$ мОд/л, $vT_4 1,16 \pm 0,09$ пг/мл; 3-тя — 34 жінки з ГХ і вперше виявленим маніфестним гіпотиреозом (МГ), (середній вік $57,1 \pm 0,8$ року, рівень ТТГ $10,9 \pm 1,2$ мОд/л, $vT_4 0,48 \pm 0,09$ пг/мл; 4-та — 35 жінок із ГХ без патології ЩЗ (середній вік $56,7 \pm 1,0$ року, рівень ТТГ $1,60 \pm 0,14$ мОд/л, $vT_4 1,16 \pm 0,26$ пг/мл.

Визначення рівня глюкози в сироватці венозної крові проводили натще ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (BioSystem, Іспанія). Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ендокринологів 2014 р нормоглікемією натще вважали показник $<5,6$ ммоль/л, за глікемії $\geq 5,6$ ммоль/л але <7 ммоль/л діагностували порушення толерантності до глюкози (ПТГ), за глікемії ≥ 7 ммоль/л — цукровий діабет (ЦД). За результатами перорального глюкозотолерантного тесту через 2 години після приймання 75 мг глюкози нормальною вважали глікемію $<7,8$ ммоль/л, ПТГ діагностували за глікемії $\geq 7,8$ ммоль/л але $<11,1$ ммоль/л, ЦД — $\geq 11,1$ ммоль/л. Визначали вміст інсуліну в сироватці венозної крові натще імуноферментним методом (набір DRG Insulin ELISA, Німеччина). Інсулінорезистентність (ІР) оцінювали за індексом НОМА, який розраховували за формулою: $\text{НОМА} = \text{інсулін} \times \text{глюкоза} / 22,5$. За індексу НОМА $\geq 2,77$ діагностували ІР. Вивчення ліпідного обміну включало визначення вмісту загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) у сироватці венозної крові ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (BioSystem, Іспанія). Фракції ХС ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ХС-ЛПНЩ і ХС-ЛПДНЩ) розраховували за формулою Friedwald.

Критеріями встановлення діагнозу СГ були нормальний рівень vT_4 ($0,8-1,8$ нг/мл) і помірно підвищений рівень ТТГ — $4,01-10,0$ мОд/л. Критеріями встановлення діагнозу мГ було значне підвищення рівня ТТГ — по-

над 10 мОд/л або помірне підвищення вмісту ТТГ (4,01-10 мОд/л) на тлі зниженого рівня вТ₄ [16]. Визначення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії, кісточково-плечового індексу (КПІ) та дослідження сонних артерій проводили на ультразвуковому діагностичному апараті Omnia № FAE0172 (Siemens Medical Inc., США). ЕЗВД встановлювали згідно з Рекомендаціями з ультразвукової оцінки ЕЗВД плечової артерії. КПІ вираховували відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів. Сонні артерії досліджували згідно з Консенсусом Американського товариства ехокардіографістів 2008 р.: товщину КІМ ЗСА розраховували як середнє значення трьох вимірювань, які здійснювали на відстані 1 см від біфуркації ЗСА на задній стінці [15]. Товщину КІМ окремо вимірювали для правої та лівої ЗСА, нормальним вважали показник до 0,9 мм, а значення від 0,9 мм до 1,3 мм оцінювали як потовщення КІМ. З метою виявлення атеросклеротичних бляшок проводили ультразвукове обстеження екстракраніальних відділів сонних артерій на всій довжині сонних артерій, атеросклеротичну бляшку діагностували за товщини КІМ понад 1,3 мм або якщо вона на 50% перевищувала товщину прилеглих ділянок. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із профілактики серцево-судинних захворювань 2016 р. усім жінкам визначали загальний ССР з використанням стандартної шкали SCORE для країн із високим ССР [10].

Статистична обробка отриманих результатів передбачала створення бази даних і статистичний аналіз за допомогою програми SPSS v.17.0. Залежно від нормальності розподілу вибірки відмінності між двома групами визначали за допомогою t-тесту або U-критерію Манна-Уїтні, а кореляційний аналіз проводили за методами Пірсона або Спірмена. Відмінності вважали значущими за $p < 0,05$. Отримані результати представлено як $M \pm m$, де M — середнє арифметичне, m — стандартна похибка середнього арифметичного.

Результати та їх обговорення

Дослідження вуглеводного обміну не виявило вірогідних відмінностей між групами за рівнями глюкози, тоді як за вмістом інсуліну та

індексом НОМА встановлено більш виражену ІР у групах із гіпотиреозом. У 1-й групі хворих із вперше виявленим СГ індекс НОМА становив $3,17 \pm 0,18$, що вірогідно перевищувало показник жінок 4-ї групи без патології ЩЗ ($2,51 \pm 0,11$) і жінок 2-ї групи з медикаментозно компенсованою функцією ЩЗ ($2,40 \pm 0,19$). У 2-й групі з компенсованою функцією ЩЗ виявлено найменший індекс НОМА — $2,40 \pm 0,19$ і відсутність ІР. Найвищу частоту ІР відзначено в 3-й групі (МГ) — 88,2%, що може свідчити про наявність тісного патогенетичного зв'язку гіпофункції ЩЗ із розвитком ІР. Гормони ЩЗ справляють виражений вплив на гомеостаз глюкози. Цей вплив полягає в змінах рівня інсуліну та контрінсулінових гормонів у крові, абсорбції глюкози в кишечнику, продукції глюкози печінкою й утилізації її периферичними тканинами. У периферичних тканинах (м'язовій і жировій) тиреоїдні гормони контролюють процеси транспорту та утилізації глюкози, за гіпотиреозу ці процеси сповільнено, що може призводити до розвитку ІР.

За результатами визначення ліпідного профілю встановлено, що середні рівні ЗХС і ХС-ЛПНЩ перевищували цільові в усіх групах (табл. 1). У 1-й і 3-й групах, із вперше виявленими СГ і МГ, відзначено вірогідно ($p < 0,01$) вищі рівні ЗХС і ХС-ЛПНЩ, ніж у 4-й групі. Не виявлено вірогідних відмінностей між групами за рівнями ТГ і ХС-ЛПВЩ. Варто зазначити, що в 1-й групі жінок, із вперше виявленим СГ, порівняно з 2-ю групою, з компенсованою функцією ЩЗ, частіше виявляли підвищені рівні ЗХС ($> 5,0$ ммоль/л) і ХС-ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль/л) — 90,9% і 87,9% випадків

Таблиця 1. Показники вуглеводного та ліпідного профілю в обстежених ($M \pm m$)

Показник	Група			
	1	2	3	4
Глікемія натще, ммоль/л	$5,16 \pm 0,15$	$5,08 \pm 0,13$	$5,33 \pm 0,23$	$5,08 \pm 0,07$
Інсулін, мОд/мл	$13,53 \pm 1,18^*$	$10,50 \pm 1,08$	$17,66 \pm 1,97^*$	$11,19 \pm 0,19$
НОМА, ум. од.	$3,17 \pm 0,18^*$	$2,40 \pm 0,19$	$4,08 \pm 0,26^*$	$2,51 \pm 0,11$
ЗХС, ммоль/л	$6,89 \pm 0,22$	$5,88 \pm 0,17$	$7,66 \pm 0,24^*$	$5,85 \pm 0,18$
ТГ, ммоль/л	$1,43 \pm 0,10$	$1,36 \pm 0,11$	$1,57 \pm 0,10$	$1,52 \pm 0,14$
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	$1,43 \pm 0,03$	$1,44 \pm 0,04$	$1,47 \pm 0,03$	$1,40 \pm 0,03$
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	$4,43 \pm 1,22^*$	$3,81 \pm 0,14$	$5,60 \pm 0,19^*$	$3,72 \pm 0,17$

Примітка: * — вірогідна різниця з показником 4-ї групи ($p < 0,01$).

Оригінальні дослідження

проти 62,9% і 57,1% відповідно. Зміни в ліпідному спектрі пояснюються тим, що на тлі гіпотиреозу знижується активність печінкової ліпопротеїнліпази, погіршується транспорт та виведення атерогенних ліпідів із жовчю. Водночас відбувається порушення структури ХС-ЛПВЩ та апоА1, знижуються кількість і чутливість рецепторів до ХС-ЛПНЩ у гепатоцитах, що призводить до зниження печінкової екскреції ХС і подальшого підвищення вмісту ХС-ЛПНЩ і ХС-ЛПДНЩ.

З огляду на те, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) має тісний асоціативний зв'язок із розвитком атеросклеротичного процесу, одним із завдань роботи було дослідження ЕД шляхом визначення ЕЗВД плечової артерії. Встановлено, що жінки всіх груп, крім 2-ї, характеризувалися зменшенням середніх показників ЕЗВД від нормативних на 10%. Найнижчі показники ЕЗВД реєстрували в жінок 3-ї та 1-ї груп (6,4±1,1% і 7,8±1,0% відповідно), а найвищі — у жінок 2-ї групи, з компенсованою функцією ЩЗ (12,2±0,9%). Показник ЕЗВД у 1-й групі був вірогідно ($p<0,05$) нижчим, ніж у жінок 4-ї групи, без патології ЩЗ — 7,8±1,0% проти 9,8±1,2%. Дослідження ЕЗВД встановило, що ЕД (ЕЗВД<10%) мали більшість жінок із гіпофункцією ЩЗ, причому найчастіше ЕД діагностували в групі МГ (табл. 2). Частота виявлення ЕД у групі жінок із СГ була вірогідно ($p<0,05$) вищою, ніж в обстежених 4-ї (жінки без патології ЩЗ) і 2-ї груп (жінки з медикаментозно компенсованим гіпотиреозом). Привертає увагу відсутність значущої різниці в частоті ЕД між групою жінок, які приймали левотироксин, та евтиреоїдною групою, що підтверджує дані про позитивний вплив замісної терапії левотироксином на функцію ендотелію в пацієнтів із СГ [17]. Отже, результати дослідження свідчать про наявність зв'язку СГ із розвитком ЕД, механізм якої пов'язують із підвищенням у плазмі рівнів окислених

ЛПНЩ та пошкоджувальною дією імунних комплексів на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) на ендотелій судинної стінки.

З метою визначення товщини КІМ ЗСА і наявності атеросклеротичних бляшок усім пацієнтам провели ультразвукове дуплексне сканування сонних артерій. Середні показники перевищували нормативні (0,9 мм) в усіх групах, проте найбільшою була товщина КІМ ЗСА в жінок із вперше виявленими СГ і МГ — 0,98±0,04 мм і 1,09±0,05 мм відповідно, тоді як показник у групі жінок з евтиреозом був вірогідно ($p<0,05$) нижчим — 0,83±0,04 мм. Крім цього, відзначено різницю і в частоті його потовщення. Найчастіше наявність потовщення КІМ ЗСА фіксували в групах жінок із СГ і МГ — 66,7% і 76,5% відповідно, частота в 4-й групі була найменшою — 45,7%. Привертає увагу вірогідно ($p<0,05$) менша товщина КІМ ЗСА у 2-й групі жінок, із СГ на тлі застосування левотироксину, порівняно з показником 1-ї групи, жінок із вперше виявленим СГ — 0,87±0,03 мм проти 0,98±0,04 мм. Під час ультразвукового дослідження, крім вимірювання товщини КІМ у ділянці біфуркації ЗСА, проводили сканування шийного відділу сонних артерій із метою виявлення атеросклеротичних бляшок. Найчастіше атеросклеротичні бляшки виявляли в 3-й групі, із МГ — 55,9%, а найрідше — у групі з евтиреозом — 31,4%. У жінок 1-ї групи частота атеросклеротичних бляшок була вірогідно ($p<0,05$) вищою, ніж у пацієнок 4-ї групи — 45,5% проти 31,4%, нижчою порівняно з 3-ю групою (55,9%) і не відрізнялася від показника жінок, які приймали левотироксин (43,8%).

Для виявлення атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок усім жінкам визначали КПІ. Середні показники КПІ в усіх групах були в межах норми (від 0,9 до 1,4). Вірогідно ($p<0,01$) нижчими вони були в групах жінок із МС або СГ порівняно з групою жінок без дисфункції ЩЗ — 0,97±0,03 і 1,07±0,02 відповідно проти 1,16±0,02. Лише в 2 жінок 1-ї групи КПІ був меншим від 0,9, що можна пояснити відносно молодим віком жінок, адже, за даними літератури, основна частка уражень артерій нижніх кінцівок припадає на вік понад 65 років. Натомість нижчі показники КПІ в жінок із гіпотиреозом можуть свідчити про наявність більш вираженого периферичного

Таблиця 2. Частота ендотеліальної дисфункції та ураження артерій (%) в обстежених

Порушення	Група			
	1	2	3	4
ЕЗВД<10%	54,5*	40,6*	79,4*	42,9
Потовщенням КІМ	66,7*	56,3*	76,5*	45,7
Бляшки в сонних артеріях	45,5*	43,8*	55,9*	31,4
КПІ<0,9	6,1	6,3	8,8	5,7

Примітка: * — вірогідна різниця з показником 4-ї групи ($p<0,01$).

атеросклерозу, що деякі автори пов'язують із розвитком атерогенної дисліпідемії [17, 21].

З метою виявлення зв'язку між СГ і серцево-судинними ЧР проведено кореляційний аналіз зв'язку між рівнями ТТГ, показниками ліпідограми, ЕЗВД і ранніми маркерами атеросклерозу (рис.).

Найбільшу кореляцію вмісту ТТГ виявлено з рівнями ЗХС ($p < 0,01$) і ХС-ЛПНЩ ($p < 0,01$), що підтверджує наявність прямого патогенетичного впливу підвищеного рівня ТТГ на розвиток атерогенної дисліпідемії.

Останнім етапом роботи стала стратифікація загального ССР за допомогою шкал SCORE з урахуванням ранніх маркерів атеросклерозу в групах обстеження. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, залежно від ризику фатальних ускладнень жінок відносили до однієї з чотирьох груп ризику — низького, помірного, високого або дуже високого (табл. 3). Найчастіше високий ризик визначали в групах жінок із вперше виявленими СГ або МГ. Пацієнтів із дуже високим ССР

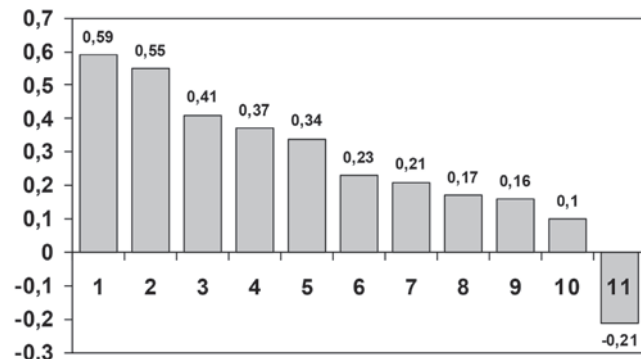


Рис. Коефіцієнти залежності рівнів ТТГ у жінок із МС і ГХ: 1 — ЗХС, 2 — ХС-ЛПНЩ, 3 — індекс НОМА, 4 — наявність ЕД, 5 — наявність потовщення КІМ ЗСА, 6 — товщина КІМ ЗСА, 7 — показник ЕЗВД, 8 — ТГ, 9 — наявність бляшок у сонних артеріях, 10 — ХС-ЛПВЩ, 11 — КПІ.

Таблиця 3. Стратифікація загального серцево-судинного ризику за допомогою шкал SCORE з урахуванням ранніх маркерів атеросклерозу (%)

Шкала	Ризик	Група			
		1	2	3	4
SCORE	низький (SCORE < 1%)	0	0	0	0
	помірний (1% ≤ SCORE < 5%)	63,6	87,5	50	88,6
	високий (5% ≤ SCORE < 10%)	36,4	12,5	50	11,4
	дуже високий (SCORE ≥ 10%)	0	0	0	0
SCORE + УЗД судин	низький (SCORE < 1%)	0	0	0	0
	помірний (1% ≤ SCORE < 5%)	24,3	56,2	38,2	62,9
	високий (5% ≤ SCORE < 10%)	24,2	0	0	2,9
	дуже високий SCORE ≥ 10%)	51,5	43,8	61,8	34,3

за стандартною шкалою SCORE в усіх групах виявлено не було.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із профілактики серцево-судинних захворювань 2016 р. пацієнтів, які мають ознаки атеросклеротичного ураження периферичних артерій (атеросклеротична бляшка за даними УЗД сонних артерій, зниження КПП < 0,9), необхідно відносити до груп високого та дуже високого ризику. Тому після врахування даних УЗД периферичних артерій відсоток пацієнтів із високим і дуже високим ризиком у 4-й групі жінок, без патології ЩЗ, збільшився з 11,4% до 37,2%, у 2-й групі, з компенсованою функцією ЩЗ на тлі приймання левотироксину (Euthyrox®, Merck KGaA, Germany) — з 12,5% до 43,8%, у 1 групі, із вперше виявленим СГ — з 36,4% до 75,7% та із вперше виявленим МГ — з 50,0% до 61,8%.

Отже, жінки із ГХ і наявністю як субклінічного, так і маніфестного гіпотиреозу характеризуються більшими проявами та частішим виявленням ІР та атерогенних дисліпідемій, ЕД, вірогідно більшими показниками товщини КІМ ЗСА та меншими значеннями КПП, вірогідно частішим виявленням атеросклеротичних бляшок, що свідчить про значний атерогенний потенціал гіпофункції ЩЗ ще на передклінічній стадії та необхідність вирішення питання про призначення терапії левотироксином для запобігання прогресуванню атеросклеротичного процесу.

Висновки

1. У жінок із ГХ наявність СГ поглиблює атерогенні зсуви за рахунок дисліпідемії та ІР, про що свідчить вища частота підвищених рівнів ЗХС і ХС-ЛПНЩ, а також ІР у них порівняно з групою жінок без порушень функції ЩЗ.
2. Наявність СГ у жінок із ГХ супроводжується більш вираженими ознаками сурогатних маркерів атеросклерозу (зниження ЕЗВД, потовщення КІМ, збільшення частоти атерогенних бляшок, зменшення КПП).
3. У жінок із ГХ і СГ найсильніший кореляційний зв'язок виявлено між рівнями ТТГ і ЗХС і ХС-ЛПНЩ, що підтверджує патогенетичне значення СГ у розвитку атерогенної дисліпідемії. Розподіл кореляцій-

Оригінальні дослідження

них зв'язків між ТТГ і проаналізованими характеристиками в порядку поступового зменшення сили зв'язку виглядає так: ЗХС > ХС-ЛПНЩ > наявність ЕД > наявність потовщення КІМ ЗСА > товщина КІМ ЗСА > індекс НОМА > показник КПІ > показник ЕЗВД.

4. У жінок із ГХ наявність СГ і МГ, на відміну від пацієнтів із ГХ на тлі приймання левотироксину (Euthyrox®, Merck KGaA, Germany) та без патології ЩЗ супроводжується більшою частотою виявлення пацієнтів із високим ССР за допомогою стандартної шкали SCORE. Додаткове визначення ранніх маркерів атеросклерозу (КІМ і КПІ) підвищує кількість осіб груп високого та дуже високого ризику серед когорти хворих на ГХ із вперше виявленим СГ.

Довідка

Оригінальний левотироксин Еутирокс виробництва компанії Merck KGaA, Німеччина представлений ТОВ «Такеда Україна» — єдиний в Україні левотироксин, зареєстрований в шести дозуваннях — 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг та 150 мкг, що спрощує підбір дози пацієнтам з гіпотиреозом залежно від індивідуальної потреби. Доза замісної терапії оригінальним препаратом Еутирокс, згідно інструкції для медичного застосування розраховується індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Оцінка ефективності лікування заснована на визначенні рівня ТТГ, який повинен бути в межах нормальних величин. У більшості випадків лікування починається з призначення повної розрахованої дози левотироксину, за винятком літніх пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, для яких безпечним буде поступове (кожні 2 тижні) збільшення дози з 12,5 мкг / добу до підтримуючої під регулярним контролем рівня гормонів щитоподібної залози. (Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06).

Список використаної літератури

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. — К., 2013. — 239 с. (Kovalenko V.M., Kornatsky V.M. Regional medical and social problems of cardiovascular diseases. Dynamics and analysis. — Kyiv, 2013. — 239 p.)
2. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сиренко Ю.М., Сичов О.С. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. — К.: Моріон, 2016. — С. 53-59. (Kovalenko V.M., Lutay M.I., Sirenko Yu.M., Sychov O.S. Cardiovascular disease. Classification, standards, diagnosis, and treatment. — Kyiv: Morion, 2016. — P. 53-59.)
3. Зубкова С.Т. Сердечно-сосудистые нарушения при субклинических изменениях функции щитовидной железы // Здоров'я України. — 2015. — Тематич. № 1 березень: Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади. — С. 29-31. (Zubkova S.T. Cardiovascular disorders in subclinical changes of thyroid function // Zdorov'ya Ukrainy. — 2015. — Tematychn. № 1 berezen': Diabetologiya. Tiroeyidologiya. Metabolichni rozlady. — P. 29-31.)
4. Митченко Е.І., Колесник Т.В. Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины // Здоров'я України — 2014. — № 10 (335). — С. 20-21. (Mitchenko E.I., Kolesnik T.V. Actual aspects of cardiovascular risk in city population of Ukraine // Zdorov'ya Ukrainy. — 2014. — № 10 (335). — P. 20-21.)
5. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of sub-clinical thyroid dysfunction // Endocr. Rev. — 2008. — Vol. 29, № 1. — P. 76-131.
6. Cabral M.D., Teixeira P.F.S., Silva N.A.O., Morais F.F.C., Soares D.V., Salles E., Henriques J.M., Leite S.P., Montenegro C.A.B., Vaisman M. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2009. — Vol. 42, № 5. — P. 426-432.
7. Canaris G., Manowitz N., Mayor G. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526-534.
8. Collet T.H., Gussekloo J., Bauer D.C., den Elzen W.P., Cappola A.R., Balmer P., Iervasi G., Åsvold B.O., Sgarbi J.A., Völzke H., Gencer B., Maciell R.M., Molinaro S., Bremner A., Luben R.N., Maisonneuve P., Cornuz J., Newman A.B., Khaw K.T., Westendorp R.G., Franklyn J.A., Vittinghoff E., Walsh J.P., Rodondi N; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // Arch. Intern. Med. — 2012. — Vol. 172, № 10. — P. 799-809.
9. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M.A., Deanfield J., Drexler H., Gerhard-Herman M., Herrington D., Vallance P., Vita J., Vogel R. A Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39, № 2. — P. 257-265.
10. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37, № 29. — P. 2315-2381.
11. Garin M.C., Arnold A.M., Lee J.S., Tracy R.P., Cappola A.R. Subclinical hypothyroidism, weight change, and body composition in the elderly: the Cardiovascular Health Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 99, № 4. — P. 1220-1226.
12. Gang Chen, Juan Wu, Yinghua Lin, Baoying Huang, Jin Yao, Gang Chen, Qiqin Jiang, Junping Wen, Lixiang Lin. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, b-cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China // Eur. J. Endocrinol. — 2010. — Vol. 163. — P. 775-782.
13. Mya M., Aronow W. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary arterial disease in older persons // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. — 2002. — Vol. 57. — P. 658-659.

14. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk indicator for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam Study // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 270-278.
15. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., Lonn E., Kendall Ch.B., Mohler E.R., S.S. Najjar, Rembold Ch.M., Post W.S. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine // *J. Amer. Society Echocardiography.* — 2008. — Vol. 21, № 2. — P. 93-111.
16. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J., Meinders A.E., Frolich M., Westendorp R.G. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292, № 21. — P. 2591-2599.
17. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality // *Arch. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 172, № 10. — P. 811-817.
18. Rodondi N., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: how to end the controversy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98, № 6. — P. 2267-2269.
19. Rodondi N., Newman A.B., Vittinghoff E., de Rekeneire N., Satterfield S., Harris T.B., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165, № 21. — P. 2460-2466.
20. Somwaru L.L., Rariy C.M., Arnold A.M., Cappola A.R. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, № 6. — P. 1962-1969.
21. Vahab Fatourehchi. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians // *Mayo Clin. Proc.* — 2009. — Vol. 84, № 1. — P. 65-71.
22. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley E.J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1995. — Vol. 43, № 1. — P. 55-68.

(Надійшла до редакції 02.11.2016)

Ранние маркеры атеросклероза и сердечно-сосудистый риск у женщин с гипертонической болезнью на фоне гипотиреоза

Е.И. Митченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик

ГУ «ННЦ Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАН України

Резюме. С целью изучения связи субклинического гипотиреоза (СГ) с маркерами атеросклероза и ССР обследованы 134 женщины (средний возраст 56,8±0,5 года) с гипертонической болезнью, которые в зависимости от функции ЩЖ сформировали 4 группы: с впервые выявленным СГ, скомпенсированным гипотиреозом на фоне приема левотироксина, с впервые выявленным мГ и без дисфункции ЩЖ. **Результаты.** Установлено достоверно более высокую частоту утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) и выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у женщин с СГ по сравнению с эутиреоидными пациентами — 66,7% против 45,7% и 45,5% против 31,4% соответственно; низкие показатели лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) — 1,07±0,02 против 1,16±0,02. По стандартной шкале SCORE высокий и очень высокий ССР обнаружен у 36,4% женщин с ГБ и МС на фоне СГ, в то время как учет данных УЗИ сонных артерий и ЛПИ увеличивает процент обнаружения до 75,7%. **Выводы.** Подтвержден неблагоприятный эффект СГ на ранние маркеры атеросклероза и ССР

у женщин с артериальной гипертензией. Гипотиреоз имеет связь с повышенными уровнями ОХС, ХС-ЛПНП, утолщением КИМ, снижением ЛПИ. Женщины с артериальной гипертензией и СГ на фоне терапии левотироксином имеют лучший профиль липидов и более низкий ССР по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией и СГ без заместительной терапии левотироксином.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, лодыжечно-плечевой индекс, комплекс интима-медиа, периферический атеросклероз, субклинический гипотиреоз.

Early markers of atherosclerosis and cardiovascular risk in women with hypertensive disease against the background of hypothyroidism

O.I. Mitchenko, V.Yu. Romanov, M.V. Gvozdyk

SI «National Scientific Center of M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Aim — to study the early markers of atherosclerosis (intima-media thickness, presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries, and ankle-brachial index) and cardiovascular risk in women with hypertensive disease and hypothyroidism. **Methods.** 134 women (mean age 56.8 ± 0.5 years) with hypertensive disease were examined for studying the relationship between subclinical hypothyroidism (SH) and markers of atherosclerosis and cardiovascular risk. 4 groups of patients were formed depending on thyroid function: with newly diagnosed SH, with compensated hypothyroidism against the background of levothyroxine taking, with newly diagnosed manifested hypothyroidism, and without thyroid dysfunction.

Results. Significant higher frequency of the intima-media thickness, and prevalence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries of hypothyroid women comparing to euthyroid patients — 66.7% vs 45.7% and 45.5% vs 31.4%; and low indicators of ankle-brachial index — 1.07±0.02 vs 1.16±0.02 were established respectively. The high and very high risk was found in 36.4% women with hypertensive disease and manifested hypothyroidism against the background of SH by SCORE scale while the percent of detection is increased by 75.7% with accounting ultrasound data of the carotid arteries and ankle-brachial index. **Conclusion.** Adverse effect of SH on early markers of atherosclerosis and cardiovascular risk in women with hypertensive disease was confirmed. Hypothyroidism was associated with increased level of total cholesterol, LDL-cholesterol, intima-media thickness, and decreased ankle-brachial index. Women with arterial hypertension and SH against the background of levothyroxin treatment have the better lipids profile and lower cardiovascular risk comparing to patients with arterial hypertension and SH without levothyroxine replacement therapy.

Keywords: hypertensive disease, endothelial dysfunction, ankle-brachial index, intima-media complex, peripheral atherosclerosis, subclinical hypothyroidism.

Стаття друкується за підтримки ТОВ «Такеда-Україна»
UA/XMP/1116/0222

Діагностика змін серцево-судинної діяльності під впливом гіпоглікемії в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу

Н.О. Перцева,
К.І. Мошенець

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме. Проведено огляд літератури за проблемою впливу гіпоглікемічних станів як досить частих і небезпечних ускладнень цукрового діабету 1-го типу на серцеву діяльність. Розглянуто переваги контролю стабільності глікемії за допомогою систем її тривалого моніторингу. Звернено увагу на можливість оцінки змін стану серцево-судинної системи за допомогою визначення довжини QT- інтервалу та обчислення часових і частотних параметрів варіативності ритму серця за даними холтеровського моніторингу. Розглянуті методи дозволяють виявити потенціальні групи ризику серед пацієнтів із цукровим діабетом, надто з частими гіпоглікеміями, дають можливість контролювати вегетативне забезпечення серцевої діяльності та запобігти виникненню фатальних аритмій на тлі гіпоглікемічних станів.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, гіпоглікемія, інтервал QT, варіативність ритму серця.

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) є хронічним, прогресуючим захворюванням, пов'язаним з абсолютною недостатністю інсуліну внаслідок аутоімунного ураження β -клітин [1]. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, станом на 01 січня 2016 року в Україні зареєстровано

2790 хворих на ЦД на 100 000 населення [12]. Пацієнти із ЦД1 складають 10-15% усіх хворих на діабет. На нього хворіють приблизно 20 млн переважно молодих людей на Землі [13].

Гіперглікемія є провідним пошкоджуючим чинником за ЦД і призводить до низки хронічних ускладнень (мікро- та макроангіопатії, нейропатії), що прогресують зі збільшенням тривалості діабету. Крім того, у хворих на ЦД1

* Адреса для листування (Correspondence): ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, 49044, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.О. Перцева, К.І. Мошенець

виникають такі гострі ускладнення, як кетоацидотична та гіпоглікемічна коми [1, 2, 13]. Саме тяжкі гіпоглікемії та кетоацидотичні стани є провідними причинами екстрених госпіталізацій із приводу основного захворювання серед пацієнтів із ЦД1 в усьому світі [1, 12, 32].

Гіпоглікемією в людей без ЦД називають зниження рівня глюкози в крові нижче від 2,8 ммоль/л, що супроводжуються клінічною симптоматикою, або нижче від 2,2 ммоль/л незалежно від наявності симптоматики. Крім того, гіпоглікемія як лабораторний феномен (зниження плазмової концентрації глюкози нижче від 2,2-2,8 ммоль/л) не є тотожною поняттю «гіпоглікемічна симптоматика», оскільки лабораторні критерії та клінічні симптоми не завжди збігаються. Причиною гіпоглікемії є надмірна концентрація інсуліну відносно глікемії [1, 2]. У хворих на ЦД існує декілька класифікацій гіпоглікемії. Найбільш розповсюдженими є критерії гіпоглікемії, прийняті робочою групою з гіпоглікемії Американської діабетичної асоціації (ADA). Вони включають усі епізоди низького рівня глюкози в крові, які можуть нанести потенційну шкоду організму з точки зору не лише прямого впливу, але й через порушення контррегуляції та чутливості до гіпоглікемії [7].

У зв'язку з цим ADA розрізняє такі види гіпоглікемії [22]:

- 1) тяжка гіпоглікемія: подія, що вимагає допомоги сторонніх осіб для введення вуглеводів, глюкагону або інших дій; може призвести до коми; вимір глюкози в плазмі може бути доступним або недоступним; неврологічне відновлення пов'язано з підвищенням рівня глюкози до нормального;
- 2) підтверджена симптоматична гіпоглікемія: типові симптоми гіпоглікемії; виміряна глюкоза плазми становить $\leq 3,9$ ммоль/л;
- 3) безсимптомна гіпоглікемія: виміряна глюкоза плазми становить $\leq 3,9$ ммоль/л; немає симптомів гіпоглікемії;
- 4) ймовірна симптоматична гіпоглікемія: наявні симптоми гіпоглікемії; немає вимірювання глюкози плазми; багато пацієнтів лікують симптоми вуглеводами без вимірювання глюкози плазми (ймовірно, симптоми гіпоглікемії викликані рівнем глюкози в плазмі $\leq 3,9$ ммоль/л);
- 5) відносна гіпоглікемія: наявні симптоми гіпоглікемії; виміряна глюкоза плазми становить

$>3,9$ ммоль/л; стосується пацієнтів із хронічно високою глікемією, які у зв'язку з поганим глікемічним контролем відчують симптоми гіпоглікемії за рівнем глюкози в плазмі $>3,9$ ммоль/л.

Український уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги молодим і дорослим із ЦД1 визначає гіпоглікемію як зниження рівня глюкози в плазмі $<3,9$ ммоль/л у пацієнтів, які отримують цукрознижувальну терапію [13].

У хворих на ЦД розбіжності у встановленні лабораторних критеріїв гіпоглікемії обумовлено тим, що існують безсимптомні гіпоглікемії, або клініка гіпоглікемії виникає на рівні глюкози в крові 4-5 ммоль/л і більше, що надто стосується пацієнтів, які тривало перебувають у стані декомпенсації (за рівнем глікованого гемоглобіну). Крім того, симптоми гіпоглікемії можуть з'являтися внаслідок різкого зниження рівня глюкози в крові, тобто за великої амплітуди глікемії протягом короткого часу [1, 2, 7, 13]. Розвиток гіпоглікемії можуть провокувати блювота, синдром мальабсорбції, підвищення чутливості до інсуліну, тривале фізичне навантаження, вагітність (перший триместр), ранній післяпологовий період, лактація [1, 11].

Гіпоглікемія є клінічним синдромом, основні прояви якого пов'язано з активацією симпатoadреналової системи (гіперсимпатикотонія) та наступним порушенням у центральній нервовій системі (нейроглікопенія) [1, 2, 7].

Перша відповідь на зниження глікемії — це продукція контрінсулярних гормонів. Глюкагон та адреналін є основними гормонами зворотного зв'язку за гіпоглікемії, і підвищення їх секреції починається за глікемії 3,6-3,9 ммоль/л. Метаболічні ефекти глюкагону та адреналіну є миттєвими, вони запускають глікогеноліз у печінці. Глюкагон є найважливішим у регуляції зворотного зв'язку у випадку гострої гіпоглікемії. Якщо нормоглікемія не відновлюється, то за рівнем глюкози в плазмі близько 3,3 ммоль/л виникають симптоми, зумовлені викидом катехоламінів й ацетилхоліну [1, 2].

Активация симпатoadреналової системи проявляється слабкістю, тремором, пітливістю, мідріазом, тахікардією, дратівливістю, тривожністю, відчуттям голоду, нудотою, блюванням, парестезіями. Нейроглікопенічні симптоми зазвичай з'являються за концентрації глюкози близь-

Оригінальні дослідження

ко 2,8 ммоль/л та обумовлюються недостатнім забезпеченням головного мозку глюкозою (слабкість, порушення концентрації, запаморочення, головний біль, порушення координації, порушення зору, утруднена мова, порушення поведінки, емоційна лабільність). За тяжкої гіпоглікемії виникають сплутаність свідомості, судоми, амнезія, кома [1, 2, 11].

Тридцятьма роками ХХ століття було виявлено, що ліквідувати симптоми гіпоглікемії дозволяє хірургічне видалення пухлини підшлункової залози (інсуліноми). Для документації клінічного синдрому гіпоглікемії 1938 року було запропоновано тріаду Whipple, яка включає зазначені вище симптоми гіпоглікемії, низький визначений рівень глюкози в плазмі, зникнення симптомів після нормалізації рівня глюкози. Allen O. Whipple був одним із перших, хто проводив хірургічні втручання на підшлунковій залозі. У своїй статті «Терапія гіперінсулінізму» 1938 року він зауважив, що значна частина людей із симптомами гіпоглікемії, не потребували хірургічного втручання [7, 11]. Критерії O. Whipple більше не використовуються для виправдання хірургічного видалення інсуліном, а набагато частіше застосовуються ендокринологами для реєстрації епізодів гіпоглікемії [11].

Для характеристики глікемії використовують методи точкового визначення рівня глюкози в крові в певний час залежно від мети дослідження. Для вивчення динаміки глікемії за тривалий проміжок часу більш доречним є використання систем тривалого моніторингу глікемії (CGMS), що дозволяють досить точно скласти уявлення про зміни глікемії, виявити причини лабільного перебігу та недостатньої компенсації ЦД, визначити частоту виникнення гіпоглікемії (у тому числі безсимптомних і нічних) та оптимізувати інсулінотерапію [6, 16, 23]. Крім того, графіки багаторазових вимірювань глікемії протягом декількох діб наочно демонструють пацієнтам результати похибок у дієті і небажання підрахунку хлібних одиниць, що сприяє їхній мотивованості та комплаєнтності та надає змогу досягти цільових значень глікемії протягом доби та глікованого гемоглобіну, що у свою чергу дає можливість відстрочити розвиток та прогресування хронічних ускладнень ЦД.

Приховані гіпоглікемії суттєво ускладнюють перебіг ЦД. Найчастіше вони розвиваються вночі, що обумовлено складністю контролю глікемії

під час нічного сну. Нічні та приховані гіпоглікемії можуть проявлятися нічною пітливістю, кошмарними сновидіннями, ранковим головним болем або ж взагалі не супроводжуються клінічними проявами. Основні причини розвитку прихованих нічних гіпоглікемічних станів у хворих на ЦД не відрізняються від загальних причин розвитку гіпоглікемічних станів [17].

Низкою авторів доведено, що епізоди гіпоглікемії супроводжуються подовженням інтервалу QT [6, 11, 18, 27]. Останнім часом в електрокардіології стали активніше розвиватися дослідження в напрямку аналізу дисперсії, варіативності та циркадіанності QT за допомогою холтерівського моніторингу (ХМ). Інтервал QT є відображенням процесів де- та реполяризації міокарда. Клінічно синдром подовженого QT може проявлятися епізодами синкопальних станів, обумовленими нападами поліморфної шлуночкової тахікардії типу torsade de pointes [6, 9, 11]. Тривалість інтервалу QT залежить від частоти серцевих скорочень (ЧСС) і статі пацієнта. Тому використовують не абсолютне, а кориговане значення інтервалу QT (QTc), яке розраховують за формулою Базетта: $QTc = QT \text{ виміряний} / \sqrt{RR}$. Подовження інтервалу QT діагностують у тому випадку, коли тривалість QTc перевищує 0,44 с [6, 10].

Маркером негомогенності процесів реполяризації є дисперсія інтервалу QT (QTd). Це різниця між максимальними та мінімальними значеннями інтервалу QT, виміряними у 12 стандартних відведеннях ЕКГ: $QTd = QT_{\max} - QT_{\min}$. Проте відсутній єдиний погляд на значення верхньої межі нормальних показників дисперсії коригованого інтервалу QT [8].

У хворих на ЦД1 описано синдром «померлого в ліжку» («Dead in bed syndrome», який вперше згадувався 1991 року). Його пов'язують із подовженням QT через гіпоглікемію [11, 25, 27]. Розвиток раптової смерті на тлі гіпоглікемії включає декілька механізмів. Важливою патогенетичною ланкою є розвиток порушення автономної регуляції, пов'язане з частими епізодами гіпоглікемії. Внаслідок цього знижується порогова глікемія, що запускає контрінсулярну відповідь, необхідну для відновлення нормоглікемії на тлі відсутності клінічних симптомів. Такі повторні та тривалі гіпоглікемії справляють проаритмогенну дію, оскільки супроводжуються подовженням інтервалу QT [21, 25].

Інший аритмогенний механізм за гіпоглікемії реалізується також через активацію симпатичної та контрінсулярної систем у відповідь на зниження вмісту глюкози в крові. На цьому тлі підвищується потреба міокарда в кисні, відбувається вазоконстрикція та погіршуються реологічні властивості крові, що на додаток до мікрота макроангіопатій у хворих ЦД призводить до погіршення кровопостачання міокарда.

Зміни тривалості інтервалу QT на тлі гіпоглікемії пов'язано зі зміною тривалості шлуночкової реполяризації. Питання про патогенетичні механізми цього процесу залишається відкритим [5]. Оскільки в умовах гіпоглікемічного клемп-тесту було виявлено зниження рівня калію та підвищення рівня адреналіну в ході контрінсулярної відповіді на гіпоглікемію, вважається, що подовження інтервалу QT виникає внаслідок порушення роботи калієвих іонних каналів і зміни відповіді міокарда на дію катехоламінів [19]. Адреналін, у свою чергу, впливає безпосередньо на кардіоміоцити або опосередковано через β -адренорецептори викликає затримку інактивації вхідних кальцієвих потоків, що також призводить до подовження потенціалу дії. Також певна роль належить кардіальній формі діабетичної автономної нейропатії з порушенням вегетативного забезпечення серцевої діяльності [26, 34].

Тривалий час не вдавалося знайти зв'язок між гіпоглікемією та феноменом раптової смерті. 2010 року описано смерть молодого пацієнта із ЦД1 на тлі дуже низьких показників глюкози в крові під час тривалого моніторингу глікемії [21]. Навіть за відсутності чітких доказів смерті хворих ЦД1 внаслідок розвитку поліморфної шлуночкової тахікардії на тлі подовженого інтервалу QT поєднання досить частого розвитку гіпоглікемічних станів із появою змін інтервалу QT і підвищений ризик смерті хворих на ЦД порівняно з показником загальної популяції можуть свідчити про високу значущість цього патологічного механізму в структурі смертності цих пацієнтів [6, 10, 33-35].

Варіативність ритму серця (ВРС) є потужним предиктором раптової серцевої смерті як у пацієнтів із серцево-судинною патологією, так і в загальній популяції [28]. Крім того, зниження показників ВРС тісно пов'язано з погіршенням функціонального стану серцево-судинної системи [12, 28, 30, 33].

Робочою групою Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології 1996 року було стандартизовано технології та розроблено рекомендації щодо практичного використання показників ВРС [31]. На оцінці останніх ґрунтується діагностика одного з ускладнень ЦД — автономної нейропатії, яка значно погіршує прогноз у пацієнтів із ЦД. Аналіз ВРС (варіативності інтервалів R-R) використовується сьогодні в усіх серійних системах ХМ [10, 15, 30, 34]. Традиційно вважається, що зміни серцевого циклу від скорочення до скорочення відображають баланс між симпатичними та парасимпатичними впливами на серце [10, 20, 23].

Для оцінки показників ВРС запропоновано безліч методів, які діляться на 6 груп: методи часових характеристик (статистичні та геометричні), методи частотних характеристик, автокореляційні методи, нелінійні методи, методи незалежних компонент, методи математичного моделювання. Основними з них є часовий і спектральний методи [9, 31]. Для визначення параметрів ВРС використовують або тривалі (24 години), або короткострокові (5 хвилин) записи. ВРС зростає зі збільшенням періоду спостереження [31].

Часовий аналіз (Time Domain) засновано на використанні статистичних програм обрахунку значень вибраної кількості інтервалів R-R із наступною клінічною та фізіологічною інтерпретацією результатів. Часові параметри включають розрахункові показники, які безпосередньо не пов'язано з тривалістю окремого циклу. Цей метод дає змогу в простий спосіб виявити пацієнтів зі зниженою ВРС. Усі математичні підходи до часового аналізу ВРС відображають ступінь синусової аритмії [10, 31]. Показники часової ВРС збільшуються зі збільшенням парасимпатичних впливів і знижуються на тлі фармакологічної та хірургічної вагусної блокади або за рахунок стимуляції β -адренорецепторів. Із віком відбувається поступове зниження ВРС, що, певно, пов'язано з тотальним зниженням вегетативного впливу на серцеву діяльність [8].

Спектральний, або частотний аналіз ВРС (Frequency domain) — це розподіл вибірки R-R інтервалів за допомогою швидкого перетворення Фур'є та/або авторегресивного аналізу частотних спектрів різної щільності. Класично за рекомендаціями експертів American College

Оригінальні дослідження

Cardiology та American Heart Association обробляються короткі 5-хвилинні відрізки запису (short-term) [31].

Виділяють 4 основних частотних діапазони: високочастотний (high frequency – HF) – 0,15-0,40 Гц, низькочастотний (low frequency – LF) – 0,04-0,15 Гц, дуже низькочастотний (very low frequency – VLF) – 0,0033-0,04 Гц, наднизькочастотний (ultra low frequency – ULF) – менше від 0,0033 Гц [10, 14, 31]. Крім того, розраховується відношення низькочастотних до високочастотних компонентів (LF/HF), що відображає рівень вагосимпатичного балансу [28].

Обидва зазначені методи доповнюють один одного та є лише різними математичними методами аналізу одного й того самого феномена. Проте перевагою користується метод часового (time domain) аналізу, оскільки його більше відпрацьовано клінічно і він менше залежний від технічних аспектів проведення дослідження. У сучасних системах ХМ в опції оцінки ВРС включено, як правило, обидва методи, що дозволяє комплексно підійти до оцінки всіх фізіологічних і патологічних змін серцевого ритму [8, 31].

За даними літератури, ЦД супроводжується поступовим порушенням автономного нервового контролю. ВРС у цих хворих знижується більше ніж на 21%, ЧСС знижується щороку на 1 уд/хв, що втричі швидше, ніж в осіб здорової популяції. Причому мінімальна ЧСС є значно вищою, ніж у здорових, а максимальна – значно нижчою, відповідно різниця між ЧСС під час сну і в активний період є мінімальною [3, 20, 34, 29]. Ранньою та чутливою ознакою зниження ВРС внаслідок ЦД вважається падіння LF у денний час і HF – у нічний. У хворих на ЦД1 у перші 3-5 років захворювання щільність спектра в HF і LF ділянках є подібною до такої здорових. Надалі зниження абсолютних показників ВРС і показника спектральної потужності у високочастотному діапазоні (HF), а також збільшення відношення LF/HF корелюють із тривалістю ЦД [8, 20, 28].

Низкою авторів проведено аналіз праць, в яких оцінювали ВРС за допомогою холтерівського моніторингу в пацієнтів із ЦД1. Зокрема, за допомогою паралельного моніторингу глікемії та ЕКГ протягом доби визначали вплив гіпоглікемії на тривалість інтервалу QT і показники ВРС у дітей і підлітків із ЦД1. Було обстежено 150 хворих віком від 6 до 18 років. Гіпоглікеміч-

ним вважався епізод глікемії <3,9 ммоль/ глікемії тривалістю щонайменше 20 хвилин. Встановлено вірогідне подовження інтервалу QTc під час епізодів гіпоглікемії та зниження часових показників ВРС [5]. В іншій праці ХМ ЕКГ проводили 63 дітям віком 10-16 років із тривалістю ЦД1 2-10 років. Було отримано зниження як спектральних, так і часових показників ВРС. Причому зниження ВРС відзначено у 18,2% випадків серед дітей із тривалістю ЦД1 менше від 3 років і в 33,3% випадків серед обстежених із тривалістю стажем хвороби понад 3 роки [4]. У праці [9] обстежено 30 хворих на ЦД1 (середній вік 40,1±12,69 року) з тривалістю захворювання 1-26 років. Усім було проведено добовий моніторинг ЕКГ із визначенням спектральних показників ВРС і вегетативні проби, за якими визначали наявність діабетичної автономної кардіоваскулярної нейропатії. Зниження спектральних показників ВРС у цьому дослідженні випереджало зміни показників вегетативних проб [9].

У дослідженні [24] вивчали показники ВРС під час нічних гіпоглікемії у хворих на ЦД1. Обстежено 27 дорослих (середній вік 28±6 років), тривалість ЦД – 1-30 років, без серцево-судинних захворювань в анамнезі, рівень HbA1c склав 8,0%. Показники глікемії визначали за допомогою CGMS. Гіпоглікемічним вважали епізод глікемії <3,5 ммоль /л тривалістю щонайменше 20 хвилин. Отримано висновки, що спонтанна гіпоглікемія не справляє ніякого впливу на серцевий ритм. Під час гіпоглікемії часовий показник SDNN15 мав несуттєву тенденцію до зниження, хоча низькочастотний компонент ВРС значно зменшувався.

Усі наведені дослідження свідчать, що гіпоглікемічні епізоди безпосередньо впливають на часові та частотні показники ВРС, тому необхідність проведення холтерівського моніторингу хворим на ЦД є обґрунтованою, оскільки саме зниження ВРС передуює розвитку клінічно значущих порушень серцевої діяльності.

Висновок

Узагальнюючи вищезазначене, можна дійти висновку, що подальше вивчення впливу показників та амплітуди глікемії, а також частоти виникнення гіпоглікемії на тривалість інтервалу QT і показники ВРС за допомогою сучасних

систем холтерівського моніторингу з автоматичним аналізом QT і QTc із паралельним визначенням рівня глюкози в крові за допомогою систем тривалого моніторингу глікемії є надзвичайно актуальним і перспективним у хворих на ЦД1, оскільки дозволить зменшити кількість ускладнень, пов'язаних із відсутністю компенсації діабету, визначити додаткові чинники ризику порушення серцевої діяльності та запобігти виникненню фатальних серцево-судинних ускладнень у цих хворих.

Список використаної літератури

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. — М.: МИА, 2008. — 752 с. (Balabolkin M.I., Klebanova Ye.M., Kreminskaya V.M. Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases. — М.: МИА, 2008. — 752 p.).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18, № 1S. — 112 с. (Dedov I.I., Shestakova M.V. Standards of specialized diabetes care (7th edition) // Sakharnyy diabet. — 2015. — Vol. 18, № 1S. — 112 p.).
3. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. — 2014. — № 2. — С. 76-82. (Klimontov V.V., Myakina N.E. The variability of blood glucose in diabetes mellitus: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications // Sakharnyy diabet. — 2014. — № 2. — P. 76-82).
4. Кожевникова К.В., Малюжинская Н.В., Полякова О.В. Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике диабетической автономной кардиальной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа // Молодой ученый. — 2016. — № 9. — С. 387-390. (Kozhevnikova K.V., Malyuzhinskaya N.V., Polyakova O.V. The role of Holter ECG in the diagnosis of diabetic autonomic cardiac neuropathy in children with type 1 diabetes // Molodoy uchenyy. — 2016. — № 9. — P. 387-390).
5. Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторировании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. — 2013. — № 4. — С. 66-71. (Laptev D.N., Ryabykina G.V. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia, registered with prolonged ECG monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes // Sakharnyy diabet. — 2013. — № 4. — P. 66-71).
6. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии // Сахарный диабет. — 2012. — № 1. — С. 25-30. (Laptev D.N., Shmushkovich I.A. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia // Sakharnyy diabet. — 2012. — № 1. — P. 25-30).
7. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете // Сахарный диабет. — 2010. — № 3. — С. 46-50. (Mayorov A. Yu., Mel'nikova O.G. Clinical and psychological aspects of hypoglycemia in diabetes // Sakharnyy diabet. — 2010. — № 3. — P. 46-50).
8. Макаров Л.М. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. — 2014. — Т. 2, № 106. — С. 6-71. (Makarov L.M. Russian National recommendations on the use of Holter monitoring techniques in clinical practice // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. — 2014. — Vol. 2, № 106. — P. 6-71).
9. Мухарямов Р.Р., Маянская С.Д., Валева Ф.В., Мангушева М.М., Бареева Л.Т., Латыпова Н.Г. Диагностика нарушений variability сердечного ритма у пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа // Практическая медицина. — 2014. — Т. 1, № 4(80). — С. 83-87. (Mukharyamov R.R., Mayanskaya S.D., Valeeva F.V., Mangusheva M.M., Bareeva L.T., Latypova N.G. Diagnosis of disorders of heart rate variability in patients with type 1 diabetes // Prakticheskaya meditsina. — 2014. — T. 1, № 4(80). — P. 83-87).
10. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии: учебное пособие. — М.: МИА. — 2012. — 560 с. (Orlov V.N. Guidance on electrocardiography: a manual. М.: МИА. — 2012. — 560 p.).
11. Погорелова А.С. Гипогликемия как фактор внезапной смерти // Эндокринология. — 2016. — № 4. — С. 9699. (Pogorelova A.S. Hypoglycemia as a factor in the sudden death // Endokrinologiya. — 2016. — № 4. — P. 9699).
12. Українська база медико-статистичної інформації [Електронний ресурс]: за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» за 2014 рік. — Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports/html>. (Ukrainian base of medical and statistical information [electronic resource]: According to SE «Center for Health Statistics Ministry of Health of Ukraine» in 2014. — Access: <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports/html>.)
13. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих. Наказ МОЗ від 29. 12. 2014 № 1021. (The unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Type 1 diabetes in young people and adults. Order of the Ministry of Health 29. 12. 2014 № 1021)
14. Anaruma C.P., Ferreira M., Sponton C.H., Delbin M.A., Zanesco A. Heart rate variability and plasma biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus: Effect of a bout of aerobic exercise // Diabetes Res Clin Pract. — 2016. — Vol. 111. — P. 19-27.
15. Koivikko M.L., Tulppo M.P., Kiviniemi A.M., Kallio M.A., Perkiömäki J.S., Salmela P.L., Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Autonomic cardiac regulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35, № 7. — P. 1585-1590.
16. Cichosz S.L., Frystyk J., Hejlesen O.K., Tarnow L., Fleischer J. A novel algorithm for prediction and detection of hypoglycemia based on continuous glucose monitoring and heart rate variability in patients with type 1 diabetes // Diabetes Sci Technol. — 2014. — Vol. 8, № 4. — P. 731-737.
17. Cichosz S.L., Tarnow L., Fleischer J. Combining information of autonomic modulation and CGM measurements enables prediction and improves detection of spontaneous hypoglycemic events // Diabetes Sci. Technol. — 2015. — Vol. 9, № 1. — P. 132-137.
18. Clayton D., Woo V., Yale J.F. Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee // Can. J. Diabetes. — 2013. — Vol. 37. — P. 69-71.
19. Galli-Tsinopoulou A., Chatzidimitriou A., Kyrgios I., Rousso I., Varlamis G., Karavanaki K. Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a sixfold greater risk for prolonged QTc interval // Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 27, № 3-4. — P. 237-243.
20. Guzik P., Piskorski J., Contreras P., Migliaro E.R. Asymmetrical properties of heart rate variability in type 1 diabetes // Clin. Auton. Res. — 2010. — Vol. 20, № 4. — P. 255-257.
21. Hsieh A., Twigg S. M. The enigma of the dead-in-bed syndrome: challenges in predicting and preventing this devastating complication of type 1 diabetes // J. Diabetes Complications. — 2014. — Vol. 28, № 5. — P. 585-587.
22. Seaquist E.R., Anderson J., Childs B., Cryer P., Dagogo-Jack S., Fish L., Heller S.R., Rodriguez H., Rosenzweig J., Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, № 5. — P. 1384-1395.
23. Jensen M.H., Christensen T.F., Tarnow L., Seto E., Dencker Johansen M., Hejlesen O.K. Real-time hypoglycemia detection from continuous glucose monitoring data of subjects with type 1 diabetes // Diabetes Technol. Ther. — 2013. — Vol. 15, № 7. — P. 1-6.
24. Koivikko M.L., Tulppo M.P., Kiviniemi A.M., Kallio M.A., Perkiömäki J.S., Salmela P.L., Juhani Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Autonomic cardiac regulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35, № 7. — P. 1585-1590.
25. Luna J., Gilliland M.G., Hewan-Lowe K.O., Tanenberg R.J. Postmortem diagnosis of diabetic ketoacidosis presenting as the

Оригінальні дослідження

- «dead-in-bed syndrome» // *Endocr. Pract.* — 2014. — Vol. 20, № 7. — P. 123-125.
26. Parekh B. The mechanism of dead-in-bed syndrome and other sudden unexplained nocturnal deaths // *Curr. Diabetes Rev.* — 2009. — Vol. 4, № 5. — P. 210-215.
 27. Gruden G., Giunti S., Barutta F., Chaturvedi N., Witte D.R., Tricarico M., Fuller J.H., Cavallo Perin P., Bruno G. QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35, № 1. — P. 125-127.
 28. Jaiswal M., Fingerlin T.E., Urbina E.M., Wadwa R.P., Talton J.W., D'Agostino R.B. Jr, Hamman R.F., Daniels S.R., Marcovina S.M., Dolan L.M., Dabelea D. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 157-162.
 29. Tang M., Donaghue K.C., Cho Y.H., Craig M.E. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review // *Pediatr. Diabetes.* — 2013. — Vol. 14, № 4. — P. 239-248.
 30. Tannus L.R., Drummond K.R., Clemente E.L., da Matta Mde F., Gomes M.B. Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in persons with type 1 diabetes // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2014. — Vol. 25. — P. 191.
 31. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* — 1996. — Vol. 93. — P. 1043-1065.
 32. Umpierrez G., Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 12, № 4. — P. 222-232.
 33. Uysal F., Ozboyaci E., Bostan O., Saglam H., Semizel E., Cil E. Evaluation of electrocardiographic parameters for early diagnosis of autonomic dysfunction in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus // *Pediatr. Int.* — 2014. — Vol. 56, № 5. — P. 675-680.
 34. Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammations and cardiovascular disease // *Diabetes Invest.* — 2013. — Vol. 4. — P. 4-18.
 35. Watters K., Munro N., Feher M. QTc prolongation and diabetes therapies // *Diabet. Med.* — 2012. — Vol. 29, № 3. — P. 290-292.

(Надійшла до редакції 31.01.2017 р.)

Диагностика изменений сердечно-сосудистой деятельности под влиянием гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Н.О. Перцева, Е.И. Мошенец

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. Проведен обзор литературы по проблеме влияния гипогликемических состояний как довольно частых и опас-

ных осложнений сахарного диабета 1-го типа на сердечную деятельность. Рассмотрены преимущества контроля стабильности гликемии с помощью систем длительного мониторинга гликемии. Обращено внимание на возможность оценки изменений состояния сердечно-сосудистой системы с помощью определения длины QT- интервала и вычисления временных и частотных параметров variability ритма сердца по данным холтеровского мониторинга. Указанные методики позволяют выявить потенциальные группы риска среди пациентов с сахарным диабетом, особенно с частыми гипогликемиями, и дают возможность контролировать вегетативное обеспечение сердечной деятельности, а также предупреждать возникновение фатальных аритмий на фоне гипогликемических состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, гипогликемия, интервал QT, variability сердечного ритма.

Diagnostic of changes of cardiovascular activity under the influence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes

N.O. Pertseva, K.I. Moshenets

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Summary. Scientific medical literature on the effect of hypoglycemic states, as frequent and dangerous complications of type 1 diabetes, on cardiac function was reviewed. The advantages of stability glycaemic control using continuous monitoring systems for glycaemia. The possibility of evaluating the changes in the cardiovascular system by determining the length of the QT- interval and calculating the domain and frequency of the heart rate variability parameters according to Holter monitoring was considered. These techniques make it possible to identify the potential risk groups among diabetic patients, especially those with frequent hypoglycemia and allow to control the vegetative heart activity, as well as prevent the occurrence of fatal arrhythmias in the background of hypoglycemic states.

Keywords: type 1 diabetes, hypoglycemia, QT interval, heart rate variability.

Принципи корекції вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ознаками уповільнення моторики шлунка

I.O. Костіцька

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У статті висвітлено оновлені принципи нормалізації глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу з ознаками порушення моторно-евакуаторної функції (М-ЕФ) шлунка. Виявлено позитивний вплив перорального цукрознижувального препарату похідного сульфанілсечовини Діаглізид® MR 60 мг (гліклазид) ПАТ «Фармак» щодо поліпшення показників вуглеводного обміну із низьким ризиком епізодів гіпоглікемії в групі хворих з уповільненням М-Е функції шлунка.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, гліклазид.

Сьогодні епідемією XXI століття вважають цукровий діабет (ЦД), адже ріст захворюваності суттєво випереджає прогнози експертів: кожні шість секунд діагностують два нових випадки ЦД й один летальний від його ускладнень. За даними 7-го видання «Діабетичного атласу» (2015 р.), у світі налічується 415 млн хворих на ЦД, тоді як ще 10 років тому експерти до 2025 р.

прогнозували лише 330 млн [14, 17]. Незважаючи на невпинний розвиток клінічної медичної науки, залишаються недостатньо вивченими патогенетичні ланки виникнення та перебігу гастроінтестинальної форми автономної нейропатії, зокрема одного із її проявів — діабетичного гастропарезу (ДГ). Науковці-клініцисти дедалі більше акцентують увагу практичних лікарів на ранній діагностиці ДГ і проводять активний пошук уніфікованих діагностичних і лікувальних алгоритмів, необхідних у повсякденній діяльності.

* Адреса для листування (Correspondence): ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», вул. Галицька, 99/1, м. Івано-Франківськ, 76019, Україна. E-mail: irynakostitska@ukr.net

© I.O. Костіцька

Оригінальні дослідження

Але, на жаль, відсутні клінічні протоколи корекції вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу з початковими ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка. З патогенетичної точки зору прогресування порушень моторики шлунка у хворих на ЦД є багатокомпонентним процесом із запуску «хибного кола»: стан хронічної гіперглікемії провокує сповільнення евакуаторної функції шлунка з виникненням тяжких порушень антродуоденальної акомодатії, яка у свою чергу погіршує стан компенсації вуглеводного обміну. Гіперглікемія знижує функціональну активність блукаючого нерва, який у фізіологічних умовах бере участь у процесі травлення. Зі сповільненням процесів травлення маніфестують симптоми гастропарезу, який уповільнює процес всмоктування глюкози в кров [1, 3, 11, 15]. Внаслідок постійного відчуття переповнення шлунка, тривалого насичення в пацієнтів різко знижується апетит, прогресує декомпенсація вуглеводного обміну, які у свою чергу викликають різку втрату маси тіла та провокують лабільний перебіг ЦД із високим ризиком гіпоглікемій. Тяжкі стадії ДГ збільшують число госпіталізацій і вартість лікування, а також підвищують смертність хворих на ЦД внаслідок зниження апетиту, десинхронізації часу настання дії інсуліну та надходження їжі в тонку кишку, а також порушення кінетики таблетованих пероральних цукрознижувальних препаратів.

Тому з метою попередження прогресування хронічних ускладнень ЦД слід проводити постійний моніторинг раціонального застосування таблетованих цукрознижувальних препаратів залежно від низки чинників із використанням індивідуалізованих схем лікування. У рекомендаціях Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA, 2011 рік) запропоновано скринінгову програму ранньої діагностики діабетичної автономної нейропатії, яку слід проводити таким групам пацієнтів: усім хворим із вперше діагностованим ЦД 2-го типу, за тривалості ЦД 1-го типу п'ять і більше років, за наявності мікросудинних ускладнень, частих епізодів безсимптомних гіпоглікемій, проявів лабільності перебігу основного захворювання, а також тахікардії, ортостатичної гіпотонії, порушень больової або вібраційної чутливості [5, 10, 13, 16].

Результати багаторічних досліджень свідчать про ефективність вчасного початку лікування ЦД із підтриманням рівня глікованого гемо-

глобіну (HbA1c) близького до норми, що значно зменшує прояви діабетичної нейропатії [14, 19], але в низці клінічних спостережень навіть із досягненням компенсації вуглеводного обміну в частини хворих також діагностують діабетичну автономну нейропатію. 2015 року прийнято рекомендації консенсусу ADA/EASD щодо рівня HbA1c, який має не перевищувати 7% [17]. Тому слід прагнути досягнення цільових значень, що асоціюється з максимально позитивним ефектом цукрознижувальної терапії. А на початку 2016 року науковці ADA сформулювали оновлені «Стандарти медичної допомоги за цукрового діабету», у яких досягнення основних цілей лікування хворих на ЦД ґрунтується на пацієнт-орієнтованому підході, що враховує вік, наявність ускладнень, супутньої патології, можливість перенесення лікування, бажання та прихильність пацієнта до зміни способу життя й комплаєнтність до фармакотерапії, з урахуванням економічних ресурсів, очікуваної тривалості життя, а також клінічного досвіду лікаря. Отже, підґрунтям вибору стратегії застосування протидіабетичних препаратів мають бути індивідуальний підхід до хворого з визначенням цільового рівня HbA1c [6, 17].

Багаточинниковий патогенетично обґрунтований аналіз клінічної симптоматики перебігу ЦД 2-го типу з уповільненням М-ЕФ шлунка дозволяє визначити основні критерії та провести пошук нових лікувальних алгоритмів із визначенням фармакотерапевтичних ефектів пероральних цукрознижувальних препаратів, оптимізувати терапію та витрати на її здійснення [2, 4, 8, 9].

Фармакотерапевтична ефективність гліклазиду (Діаглізид® MR) із модифікованим вивільненням діючої речовини дає можливість зменшити дозу препарату до 60 мг у таблетці та збільшити тривалість дії до 24 годин. Діючу речовину в Діаглізид® MR розташовано між волокнами гідромелази різної розчинності, вона поступово поглинає рідину під час травлення, завдяки чому гліклазид рівномірно вивільнюється з таблетки. Вивільнення препарату співпадає з інтенсивністю травлення та відповідає коливанням вмісту глюкози в плазмі крові. Подібна заощадлива дія Діаглізид® MR не виснажує інсулінопродукуючої здатності β-клітин інсулярного апарата та дозволяє збільшити термін його використання та віддалити час переведення пацієнтів на інсулінотерапію.

У низці наукових праць встановлено глюкозозалежну секрецію інсуліну під час приймання гліклазиду, тобто висота першого піку та кількість виділення інсуліну завжди відповідають потребам пацієнта: що вищою є глікемія, то більше інсуліну виділяється, що нижчою, то менше. Отже, глюкозу та гліклазид слід вважати синергістами (від гр. *synergos* — спільно діючий) у стимуляції секреції інсуліну, що підтверджується таким фактом: гіперглікемія потенціює високу ефективність гліклазиду щодо виділення підшлунковою залозою задовільних порцій інсуліну. Дана властивість дозволяє уникнути ризику виникнення епізодів гіпоглікемії та лабільного перебігу ЦД [7,18]. Тому відсутні протипоказання до використання даного препарату з метою корекції вуглеводного обміну у хворих з уповільненням М-ЕФ шлунка. Стратегічним напрямом фарміндустрії в усьому світі є фокусування всіх галузей медицини на розробку нових індивідуальних схем лікування пацієнта згідно з його потребами.

Натомість бракує інформації про ефективність застосування пероральних цукрознижувальних препаратів із групи похідних сульфанілсечовини — гліклазиду (Діаглізид® MR) у хворих на ЦД 2-го типу з порушенням М-ЕФ шлунка, відсутні відповіді на низку важливих питань: ефективність і безпечність застосування за наявності початкових ознак ДГ, перебіг гастроінтестинальних проявів, частота виникнення гіпоглікемічних станів тощо.

Мета дослідження — з'ясувати ефективність і безпечність корекції вуглеводного обміну гліклазидом (Діаглізид® MR) у хворих на ЦД 2-го типу з уповільненням М-ЕФ шлунка.

Матеріали та методи

В ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ після підписання інформованої згоди обстежено 45 (19 чоловіків і 26 жінок, віком від 46 до 68 років) хворих на ЦД 2-го типу.

Усім обстеженим на початку та через 3 місяці терапії за результатами анкетування (PAGI-SYM «Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index») визначено ступінь гастроінтестинальних проявів ДГ, а частоту та тяжкість епізодів гіпоглікемії встановлено за даними опитувальника діагностичної шка-

ли адаптованої поведінки (D-ABS «Diagnostic Adaptive Behavior Scale»). Для визначення швидкості М-ЕФ шлунка проведено інструментальне обстеження — ^{13}C -октаноевий дихальний тест (^{13}C -ОДТ): уповільнення моторики легкого ступеня діагностували, якщо час напіввиведення (Т 1/2) вмісту шлунка у дванадцятипалу кишку становив від 75 до 95 хвилин, уповільнення середнього ступеня — Т 1/2 96-115 хвилин, тяжке уповільнення — за Т 1/2 понад 115 хвилин [12].

За допомогою глюкозооксидантного методу на автоматичному аналізаторі АГКМ-01 «Кверті-Мед» (Україна) вимірювали рівень глюкози в крові, рівень HbA1c-методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії. У діагностиці ЦД 2-го типу та оцінці ступеня компенсації вуглеводного обміну керувались національними стандартами (Накази МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р. «Уніфіковані клінічні протоколи первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2-го типу»).

У **табл. 1** відображено основні клініко-лабораторні та інструментальні показники, за якими проводили скринінг хворих на ЦД 2-го типу.

Таблиця 1. Характеристика включених у дослідження пацієнтів

Показник	Результат
Тривалість ЦД 2-го типу, роки	16,28±2,44
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,72±2,61
Сума балів PAGI-SYM	10,68±3,38
Ступінь ДГ	
легкий, n [%]	15 [33,3]
середньої тяжкості, n [%]	14 [31,1]
тяжкий, n [%]	1 [2,2]
Частота випадків безсимптомних гіпоглікемії за результатом анкетування D-ABS, n [%]	4 [8,9]
Вуглеводний обмін	
Глікований гемоглобін (HbA1c),%	8,64±0,39
Прандіальна глікемія, ммоль/л	8,96±0,49
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	10,92±1,02
Інструментальна оцінка М-ЕФ шлунка ^{13}C -ОДТ, Т _{1/2} , хв.	84,14±4,66
Ступінь уповільнення моторики шлунка	
легке, n [%]	16 [35,6]
середньої тяжкості, n [%]	13 [28,9]
тяжке, n [%]	1 [2,2]
Синтропічні ускладнення ЦД 2-го типу	
Периферична полінейропатія, n [%]	39 [86,7]
Ретинопатія, n [%]	28 [62,2]
Нефропатія, n [%]	7 [15,6]

Оригінальні дослідження

В обстежених діагностовано хронічні ускладнення ЦД 2-го типу, частота яких у даній популяції відповідає результатам інших досліджень [10,15].

Критеріями виключення вважали стандартні протипоказання до використання лікарських засобів, приймання препаратів, які впливають на моторику шлунка, а також порушення функції печінки, органічні ураження шлунково-кишкового тракту, жовчнокам'яну хворобу, вірусні гепатити, захворювання щитоподібної залози та нирок.

Після визначення М-ЕФ шлунка за результатами ^{13}C -ОДТ методом простої рандомізації хворих розподілили на три групи: до першої включено пацієнтів ($n=16$) з уповільненням моторики шлунка легкого ступеня, до другої ($n=14$) – зі зниженням М-ЕФ шлунка середнього ступеня, контрольну групу склали пацієнти ($n=15$) без симптомів порушення М-ЕФ шлунка. Дози Діаглізид® MR добирали індивідуально залежно від вихідних показників вуглеводного обміну, а цільовим значенням глікемії натще вважали не вище за 7,0 ммоль/л. За даними щоденника самоконтролю дозу препарату титрували протягом усього періоду дослідження, максимальна доза – 120 мг/добу.

Для статистичної обробки матеріалу на всіх етапах дослідження розроблено авторські комп'ютерні програми на основі Microsoft Excel (розрахунок відносних величин, їх похибок, t -тесту). Середні величини та стандартні відхилення розраховували з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel, зокрема програм описової статистики для показників з інтервальним типом шкали. Якісні показники визначено у вигляді абсолютних частот і часток у групі у відсотках. Коефіцієнт кореляції визначали з вико-

ристанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Statistica 7.0 за методом квадратів (метод Пірсона), різницю із $p<0,05$ вважали вірогідною.

Для всіх пацієнтів дотримано заходів забезпечення безпеки здоров'я, прав пацієнта, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України.

Результати та їх обговорення

Запропоновану дванадцятитижневу програму лікування завершили всі пацієнти, які відзначали добру її стерпність. За даними додаткових методів обстеження знайдено прямий кореляційний зв'язок між середнім показником шкал опитувальника PADI-SYM і результатами ^{13}C -ОДТ ($r=0,64\pm 0,01$, $p<0,001$), а також виявлено сильний прямий зв'язок ($r=0,75\pm 0,02$, $p<0,001$) між станом компенсації вуглеводного обміну (HbA1c, \%) і ступенем уповільнення моторики шлунка за показниками ^{13}C -ОДТ.

Під час виконання ^{13}C -ОДТ в обстежених проведено оцінку прандіальної та постпрандіальної глікемії, а також за результатами анкетування D-ABS визначено частоту виникнення гіпоглікемічних станів, їх тяжкість, перебіг із підрахунком епізодів безсимптомних гіпоглікемій.

Динаміку основних критеріїв ефективності лікування з урахуванням стану вуглеводного обміну в обстежених із ЦД 2-го типу відображено в **табл. 2**.

У хворих на ЦД 2-го типу через 3 місяці лікування виявлено вірогідне зниження постпрандіальної глікемії в усіх групах, зміни по-

Таблиця 2. Динаміка симптомів уповільнення М-ЕФ шлунка та показників вуглеводного обміну в обстежених після трьох місяців лікування

Показник	Контрольна група (n=15)		Перша група (n=16)		Друга група (n=14)	
	0 місяців	3 місяці	0 місяців	3 місяці	0 місяців	3 місяці
М-ЕФ шлунка						
Сума балів PADI-SYM	–		8,82±1,32	5,84±0,61*	10,81±3,08	4,47±0,12*
^{13}C -ОДТ, хв.	56,60±9,64	52,48±6,41	94,21±1,02	89,54±1,89*	101,61±3,31	93,19±1,11*
Вуглеводний обмін						
HbA1c, %	8,64±0,31	7,79±0,20*	7,76±0,23	7,11±0,21*	9,53±0,64	8,02±0,35*
Прандіальна глікемія, ммоль/л	8,84±0,60	7,29±0,45*	8,92±0,72	7,38±0,20*	9,11±0,16	7,41±0,69*
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	10,94±0,98	8,88±0,21*	10,92±0,68	8,48±0,99*	10,89±1,41	9,20±0,60*

Примітка: * — вірогідна різниця з показником на початку лікування за t -критерієм Стьюдента ($p<0,05$).



Рис. Динаміка показників постпрандіальної глікемії протягом доби в обстежених після тримісячного курсу лікування.

казників відображено на **рисунку**. Внаслідок ефективності глікемічного контролю за результатами анкетування PAGI-SYM у пацієнти обох груп виявлено вірогідне поліпшення суб'єктивних проявів ДГ. Завдяки модифікованому виділенню діючої речовини Діаглізид® MR ефективно запобігає виникненню епізодів гіпоглікемії навіть у хворих з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка, що підтверджено даними опитувальників D-ABS (на початку лікування було 4 випадки гіпоглікемії, тоді як за 3 місяці терапії жоден пацієнт не відзначив жодного симптому гіпоглікемії).

Результати ^{13}C -ОДТ підтверджують ефективність тримісячного курсу лікування гліклазидом MR із вірогідним в 1,05 разу поліпшенням моторики шлунка (на початку лікування $T_{1/2}$ -94,21±1,02 хв, через 3 місяці $T_{1/2}$ -89,54±1,89 хв; $p<0,05$) у хворих першої групи, проте ліпшого ефекту досягнуто у хворих другої групи, в яких в 1,09 разу після проведеного курсу лікування відновилися М-ЕФ шлунка: уповільнення моторики перейшло із середнього ступеня в легкий (на початку лікування $T_{1/2}$ -101,61±3,31 хв, через 3 місяці $T_{1/2}$ -93,19±1,11 хв; $p<0,05$). Вміст HbA1c у крові через 3 місяці лікування вірогідно знизився на 0,65% ($p<0,05$) у хворих першої групи, тоді як у пацієнтів другої групи – на 1,51% ($p<0,05$), а в обстежених контрольної групи – на 0,85%

($p<0,05$). Не виключено, що ліпшої компенсації ЦД 2-го типу досягнуто у хворих зі стартовим показником HbA1c понад 9,0% внаслідок стабільного контролю глікемії протягом доби, а завдяки фармакотерапевтичним властивостям гліклазиду MR не виявлено протипоказань до його застосування навіть пацієнтам із симптомами уповільнення М-ЕФ шлунка легкого та середнього ступеня, що підтверджено у низці наукових праць [17, 18]. Отже, ефективний контроль вуглеводного обміну поліпшує М-ЕФ шлунка, запобігає лабільному перебігу ЦД і прогресуванню його хронічних ускладнень.

Висновки

Доведено ефективність і безпечність застосування похідного сульфанілсечовини – гліклазиду (Діаглізид® MR), який сприяє досягненню ліпшої компенсації вуглеводного обміну (прандіальної та постпрандіальної глікемії, рівня глікованого гемоглобіну) з низьким ризиком гіпоглікемії, а також відновленню моторики шлунка у хворих на ЦД 2-го типу з ознаками дизритмії шлунка легкого та середнього ступенів. Слід розглядати можливість тривалого застосування даного класу препаратів із метою уникнення лабільного перебігу ЦД. Отже, гліклазид – це препарат вибору для пацієнтів із ЦД 2-го типу з ознаками уповільнення М-ЕФ шлунка та без них.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження патогенетичних механізмів розвитку порушень моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на ЦД дозволить розробити уніфіковані діагностичні алгоритми раннього виявлення ДГ, а також удосконалити принципи медикаментозної корекції.

Список використаної літератури

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Нарушения моторики органов пищеварения и общие принципы их коррекции // Лечащий Врач. — 2010. — № 7. — С. 12-15. (Belmer S.V. Gasilina T.V. Disorders of the digestive system motility and the principles of their correction // Lechashchiy Vrach. — 2010. — № 7. — С. 12-15).
2. Бирюкова Е.В. Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа: что нового? // Эффективная фармакотерапия. — 2012. — Спец. выпуск «Сахарный диабет». — С. 12-18. (Birukova E.V. // Effektivnaya farmakoterapiya. — 2012. — Spets. vypusk «Sakharnyy diabet». — С. 12-18).
3. Кирилук Д.В., Шишкин А.Н. Диабетическая гастропатия (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета (Серия 1. Медицина). — 2006. — Вып. 1. — С. 5-15. (Kirilyuk D.V. Shishkin A.N. Diabetic gastropathy (review) // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta (Seriya 1. Meditsina). — 2006. — Vyp. 1. — С. 5-15).
4. Вишневская В.В., Лоранская И.Д., Малахова Е.В. Коррекция моторно-двигательных нарушений гастродуоденальной зоны // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 2(15). — С. 130-134. (Vishnevskaya V.V. Loranskaya I.D. Malakhova E.V. Correction of motor-mobility disorders of gastroduodenal zone // Russkiy meditsinskiy zhurnal. — 2007. — № 2(15). — С. 130-134).
5. Леушина Е.А., Чичерина Е.Н. Современная диагностика заболеваний желудка (научный обзор) // Справочник врача общей практики. — 2014. — № 10. — С. 62-68. (Leushina E.A., Chicherina E.N. Modern diagnosis of stomach diseases (scientific review) // Spravochnik vracha obshchey praktiki. — 2014. — № 10. — С. 62-68).
6. Погромов А.П., Батурова В.Ю. Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения // Фарматека. — 2011. — № 5. — С. 42-45. (Pogromov A.P. Baturova V. Yu. Diabetic autonomic neuropathy and digestive organs // Farmateka. — 2011. — № 5. — С. 42-45).
7. Смирнова О.М., Кононенко И.В. Диабетон МВ в лечении сахарного диабета 2 типа и профилактике его поздних осложнений // Фарматека. — 2011. — № 16. — С. 30-36. (Smirnova O.M. Kononenko I.V. Diabeton MB in the treatment of type 2 diabetes and prevention of its late complications). — Farmateka. — № 16. — С. 30-36).
8. Филиппов Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии // Врач. — 2011. — № 4. — С. 96-101. (Filippov Yu. Gastrointestinal disorders in diabetic neuropathy // Vrach. — 2011. — № 4. — С. 96-101).
9. Циммерман Я.С., Зинатуллин М.Р. Сахарный диабет и функционально-структурные изменения в гастродуоденальной зоне: клинико-эпидемиологическое исследование // Тер. архив. — 2011. — № 2 (83). — С. 71-75. (Tsimmerman Ya.S., Zinatullin M.R. Diabetes mellitus and the functional and structural changes in the gastroduodenal zone: clinical and epidemiological research // Ter. arkhiv. — 2011. — № 2 (83). — С. 71-75).
10. Olausson E.A., Storsrud S., Grundin Y., Isaksson M., Attvall S., Simren M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial // Am. J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 109. — P. 375-385.
11. Azpiroz F., Malagelad C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis // Diabetologia. — 2016. — Vol. 59. — P. 404-408.
12. Perri F., Bellini M., Portincasa P. ¹³C-octanoic acid breath test (OBT) with a new test meal (EXPIROGer): Toward standardization for testing gastric emptying of solids // Dig. Liver. Dis. — 2010. — Vol. 42. — P. 549-553.
13. Haans J.J., Masclee A.A. Review article: The diagnosis and management of gastroparesis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26. — P. 37-46.
14. Medical care in diabetes — 2016 American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. S2-S112.
15. Morrison G., Weston P. Gastroparesis associated with diabetes: Symptoms, diagnosis and treatment // J. Diab. Nursing. — 2015. — Vol. 1, № 19. — P. 12-18.
16. Patrizio T., Felice S., Annabel B. Diabetic gastrointestinal neuropathy: Elusive diagnosis and difficult treatment // The Open Clin. Trials J. — 2011. — Vol. 3. — P. 20-25.
17. Standards of medical care in diabetes. — 2015 // Diabetes Care. — 2015. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. S1-S94.
18. Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy // Diabetologia. — 2016. — Vol. 59. — P. 409-413.
19. Valencia W.M., Florez H. Pharmacological treatment of diabetes in older people // Diabetes Obes. Metab. — 2014. — Vol. 16. — P. 1192-1203.

(Надійшла до редакції 26.01.2017 р.)

Принципы коррекции углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа с признаками замедления моторики кишечника

Костицкая И.О.

ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Резюме. В статье описаны основные принципы нормализации гликемического контроля у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и признаками нарушения моторно-эвакуаторной функции (М-ЭФ) желудка. Выявлено положительное влияние приема сахароснижающего препарата — производного сульфанилмочевины Диаглизид® MR 60 мг (гликлазид) ПАО «Фармак» с улучшением показателей углеводного обмена и низким риском эпизодов гипогликемии у больных с замедлением М-ЭФ желудка.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, гликлазид.

Principles of compensation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes with evidence of slowing intestinal motility

Kostizka I.O.

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

Abstract. Basic principles of glycemic control normalization in patients with type 2 diabetes mellitus and signs of impaired motor-evacuation function of the stomach were described in the article.

The positive effect of oral hypoglycemic drug such as sulfonylurea derivative Diaglizid® MR (gliclazide) 60 mg JSC «Farmak» with improved carbohydrate metabolism indices and low risk of hypoglycemic episodes in patients with decreased motor-evacuation function of stomach was revealed.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, Gliclazide, impaired motor-evacuation function of stomach.

Рівень остеокальцину та конституційно-метаболичні фенотипові параметри у хворих на цукровий діабет 2-го типу

**А.В. Ковальчук,
В.В. Корпачев,
О.В. Корпачева-Зінич,
Н.М. Кушнарєва,
О.В. Прибила**

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

Резюме. Мета — дослідження взаємозв'язків між рівнем гормону кісткової тканини остеокальцину та конституційно-метаболичними фенотиповими ознаками у хворих на цукровий діабет 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 44 особи віком понад 50 років, серед них 23 чоловіки та 21 жінка в стані постменопаузи. У пацієнтів визначали вміст у сироватці крові остеокальцину, вираховували індекс вісцерального ожиріння (ІВО). **Результати.** Встановлено, що на тлі посилення вісцерального ожиріння відбувається вірогідне зниження вмісту в крові остеокальцину. Це свідчить про уповільнення процесів остеосинтезу на тлі конституційно-метаболичних порушень, що призводять до певних фенотипових змін у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Причому показник вісцерального ожиріння — ІВО, який враховує гуморальні та антропометричні показники, був точнішим уніфікованим параметром фенотипових змін порівняно з окружністю талії.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, остеокальцин, індекс вісцерального ожиріння.

Вступ

Стан інсулінорезистентності та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) характеризуються порушенням поглинання, транспорту, депонування та утилізації вуглеводів і ліпідів як енергетичних субстратів. Ці порушення проявля-

ються в змінах фенотипу, який за сучасними уявленнями включає як конституційно-морфологічні, так і метаболичні ознаки організму, що склалися в процесі життя внаслідок взаємодії генетично зумовлених та екологічних чинників [1, 2]. Конституційні та метаболичні фенотипові ознаки є відображенням взаємодії численних гормонально-метаболичних чинників, що набувають особливого значення на тлі інволютивних зсувів у хворих на ЦД2.

* 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: alla.kovalchuk@i.ua

Оригінальні дослідження

Останні дані літератури свідчать про участь остеокальцину, що виділяється остеобластами в процесі кісткового ремоделювання (резорбції та формування кісткової тканини), в гуморальній регуляції деяких гомеостатичних процесів, у тому числі енергетичного балансу. Зокрема показано асоціацію остеокальцину з регуляторними впливами на метаболізм глюкози та ліпідів. Це дало підстави говорити про роль кісткової тканини як ендокринного органу, який бере участь в координації вуглеводного та ліпідного обміну [3-5].

Експериментальні дослідження на тваринах дозволили з'ясувати деякі механізми, завдяки яким остеокальцин може виступати медіатором взаємозв'язків між кістковим та енергетичним метаболізмом. Ці асоціації починаються зі спільного походження з мезенхімальних стовбурових клітин адипоцитів та остеобластів. Обидва типи клітин після їх диференціації продукують гормонально активні речовини, які впливають на гомеостаз енергетичних субстратів та інсуліну [6].

Продемонстровано, що декарбоксильований (активний) остеокальцин стимулює експресію генів інсуліну в β -клітинах підшлункової залози та адипонектину в адипоцитах мишей. У свою чергу, експресія гена остеокальцину (*Gla* – ген кісткового γ -карбоксиглютамат-протеїну) підлягає регуляції ростовими чинниками, гормонами, цитокінами та фізикальними стимулами через шляхи сигнальної трансдукції та регуляцію ядерних чинників транскрипції [7]. Інсулін та лептин, впливаючи на остеоласти через відповідні рецептори, модулюють секрецію остеокальцину за механізмом зворотного зв'язку [8].

Клінічні дослідження виявили, що рівень остеокальцину значно нижчий у хворих на ЦД2, ніж у здорових осіб [9, 10] і зворотно асоціюється з глікемією та рівнем інсуліну натще, ступенем інсулінорезистентності, визначеним за допомогою евлікемічного клемпу та моделі НОМА-IR, рівнем адипокінів, а також з ознаками метаболічного синдрому та серцево-судинним ризиком [7, 8, 11, 12]. Виявлено, що остеокальцин, відомий як маркер кісткового формування остеобластами, також проявляє здатність зменшувати жирову масу, підвищу-

вати продукцію адипонектину та периферичну чутливість до інсуліну в людей [6].

Показано, що рівень остеокальцину в плазмі крові значно різниться в групах людей із нормальною глюкозотолерантністю, в стані предіабету та у хворих на ЦД. Причому остеокальцин проявляє позитивну кореляцію з поліпшенням глюкозотолерантності (за результатом глюкозного тесту), інсуліночутливістю та секрецією інсуліну (за даними НОМА-IR та НОМА- β %) [13]. Відзначають роль зниження рівня остеокальцину в розвитку остеопору та ЦД2 в осіб похилого віку. За різними даними, зміни кісткової маси відбуваються у 20-60% хворих на ЦД2 [13]. Деякі автори вважають, що остеокальцин є єдиним кістковим маркером, незалежно пов'язаним зі ступенем дисметаболізму глюкози у хворих на ЦД2, оскільки концентрація остеокальцину підвищувалась у процесі цукрознижувальної терапії [14, 15].

Отже, поряд з інсуліном та контрінсулярними гормонами (катехоламінами, глюкагоном, кортикостероїдами), остеокальцин як гормонально активна сполука може бути суттєвим чинником гуморальної регуляції енергетичних процесів і формування фенотипових ознак організму, зокрема в аспекті визначення регіональності розподілу та метаболічної активності жирової тканини.

Сьогодні найбільш поширеними методами скринінгу та діагностики порушення ліпідного обміну на клінічному етапі залишаються визначення індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ), відношення окружностей талії та стегон, а також визначення дисліпидемії за показниками ліпідного спектру. Проте ці підходи не дозволяють кількісно оцінити співвідношення підшкірного та вісцерального жиру та не відображують функціональних властивостей жирової тканини в цих депо.

Одним зі зручних інструментів, що поєднує фізичні та метаболічні параметри, може бути індекс вісцерального ожиріння – ІВО (Visceral Adiposity Index – ІВО) [16, 17]. Цей індекс враховує як антропометричні (ІМТ, ОТ), так і метаболічні параметри (тригліцериди – ТГ, ліпопротеїни високої щільності – ЛПВЩ), тобто одночасно характер розподілу та метаболічну активність жирової тканини,

даючи змогу отримати інтегральну оцінку впливу чинників інсулінорезистентного синдрому через головні показники обміну ліпідів. Показано, що ІВО, на відміну від попередніх сурогатних маркерів, добре корелює зі ступенем інсулінорезистентності, кардіо-метаболічним ризиком та ЦД2 [16, 17].

Метою дослідження було вивчення взаємозв'язків між морфо-функціональними особливостями жирової тканини (визначеними за показником ІВО порівняно з показником окружності талії) та рівнем остеокальцину в сироватці крові хворих на ЦД2 на тлі вікових інволюційних змін.

Матеріали та методи

До дослідження залучено 44 пацієнти із ЦД2, віком від 50 до 75 років, які приймали пероральні цукрознижувальні препарати. З них 21 жінка в стані постменопаузи (вік $60,14 \pm 1,57$ року) та 23 чоловіки (вік $59,42 \pm 2,18$ року). Контрольну групу склали особи такого ж віку без ЦД2. Відповідно до Міжнародного кодексу медичної етики, клінічні дослідження проводили за згодою пацієнтів після відповідного роз'яснення. В усіх пацієнтів вимірювали антропометричні параметри (масу тіла, зріст, окружність талії), визначали індекс маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$). У сироватці крові натще визначали вміст холестерину ЛПВЩ (референтні показники $>1,0$ ммоль/л для чоловіків, $>1,2$ ммоль/л для жінок), ТГ (референтний показник $<1,7$ ммоль/л) за допомогою колориметричного ферментативного методу. За цими даними обчислювали ІВО окремо для жінок і чоловіків за відомою формулою [16, 17]. Вміст остеокальцину, який є маркером процесів остеосинтезу, визначали методом хемілюмінесцентного імунного аналізу з використанням парамагнітних часток за допомогою імуноаналізатора «Immulite» (Siemens, Німеччина) (референтні показники 2,0-22,0 нг/мл). Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою методів варіаційної статистики з використанням стандартних пакетів статистичних розрахунків Origin 7.1. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стьюдента для незалежних і парних вибірок. Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Хворих на ЦД2 (окремо чоловіків і жінок) розподілили на 3 групи (тертилі) за рівнем остеокальцину в крові. У кожній із груп вивчали взаємозв'язки між вмістом остеокальцину в крові, ІВО та ОТ.

Встановлено, що в чоловіків, хворих на ЦД2, вміст остеокальцину в крові є вірогідно нижчим порівняно з показником осіб такого ж віку контрольної групи (табл. 1). Крім того, зі збільшенням рівня остеокальцину ІВО суттєво зменшувався, тобто зниження рівня остеокальцину супроводжувалося погіршенням морфо-функціональних параметрів жирової тканини, оцінюваних шляхом розрахунку ІВО.

Відсутність вірогідних змін показника ОТ у групах із різним рівнем остеокальцину в крові може пояснюватись тим, що даний антропометричний показник є складовою не лише вісцерального, а й загального ожиріння, та не завжди може бути адекватною фенотиповою ознакою тих або інших метаболічних проявів.

Отже, ІВО був точішим показником метаболічних змін порівняно з величиною ОТ, для якої взаємозв'язки не завжди були закономірними.

Зміни показників у групах жінок (табл. 2) мали аналогічну спрямованість, хоча були не настільки переконливими, оскільки різниця між показниками ІВО в трьох групах жінок не знайшла статистичного підтвердження ($p > 0,05$). Це може бути зумовлено впливом додаткових чинників (що не модифікуються або модифікуються), таких як гіпоестрогенія, більший ступінь комплаєнтності до приймання гіполіпідемічної терапії, недостатня

Таблиця 1. Рівень остеокальцину в сироватці крові чоловіків із ЦД залежно від ОТ та ІВО

Група	Остеокальцин ІВО (нг/мл)	ОТ (см)
1 (n=6)	$<2,0$	$4,21 \pm 1,09$
2 (n=10)	$2,75 \pm 0,21$	$106,67 \pm 5,1$
3 (n=7)	$5,3 \pm 0,39$	$109,82 \pm 2,45$
Контроль (n=9)	$10,78 \pm 1,08$	$95,17 \pm 1,74$
p	$p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,01$	$p > 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$

Примітка: p — вірогідність різниці між групами 1 і 2; p_1 — вірогідність різниці між групами 1 і 3; p_2 — вірогідність різниці між групами 2 і 3; p_3 — вірогідність різниці з контролем.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Рівень остеокальцину в сироватці крові жінок із ЦД2 залежно від ОТ та ІВО

Група	Остеокальцин (нг/мл)	ІВО	ОТ (см)
1 (n=5)	<2,0	4,86±1,17	114±2,45
2 (n=11)	2,91±0,15	3,15±0,58	103,58±1,22
3 (n=5)	6,01±0,56	2,75±0,53	110,4±2,93
Контроль (n=10)	8,12±1,03		
p	p ₂ <0,01 p ₃ <0,01; <0,1	p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	p<0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05

Примітка: p — вірогідність різниці між групами 1 і 2; p₁ — вірогідність різниці між групами 1 і 3; p₂ — вірогідність різниці між групами 2 і 3; p₃ — вірогідність різниці з контролем.

кількість обстежених пацієнтів і варіативність значень.

Отримані результати щодо статевих особливостей взаємозв'язків між рівнями остеокальцину та ІВО узгоджуються з даними літератури, які демонструють, що остеокальцин диференційно проявляє властивості регуляції інсулінової секреції, чутливості до інсуліну та ліпідного обміну в чоловіків і жінок [18-20]. Так, виявлено незалежну асоціацію рівня остеокальцину з віком і рівнем глікованого гемоглобіну в жінок у постменопаузі та тригліцеридів — у жінок у пременопаузі. У чоловіків у тому ж дослідженні незалежно корелювали з остеокальцином інші показники, такі як вік, відсоток жиру, рівні ЛПВЩ, глюкози та інсуліну [10]. В іншому дослідженні показано негативну кореляцію сироваткового рівня остеокальцину в чоловіків з ІМТ, діастолічним артеріальним тиском, глікемією натще та постпрандіальною; у жінок у постменопаузі — з відношенням ОТ/ОС, ЛПНП, С-реактивним протеїном і позитивну — з адипонектином. Незалежно від статі проявлялись негативні кореляційні зв'язки остеокальцину з показниками інсулінемії, НОМА-IR, ТГ, загального холестерину та позитивні — з показником функції β-клітин НОМА-β [19].

У багатьох працях підтверджено роль остеокальцину в регуляції рівня глюкози в крові та наявність незалежних зворотних зв'язків його рівня в крові з показниками глікемії, інсулінемії, HbA1c, індексу інсулінорезистентності, характеристиками ожиріння, ліпідним профілем та іншими ознаками метаболічного синдрому в чоловіків і жінок у пострепродуктивний період, що дозволяє включити остео-

кальцин до списку маркерів метаболічного ризику захворювання на ЦД2 і розвитку його ускладнень [19, 21, 22].

В експерименті на мишах обох статей було встановлено, що підвищення остеокальцину в крові справляло позитивний вплив на обмін глюкози та інсуліну та зменшувало кількість вісцерального жиру, причому остеокальцин підвищував продукцію тестостерону в самців. Ці дані, частково підтверджені в людей, вказують на ендокринну роль остеокальцину, але вимагають ширших досліджень у різних популяціях і когортах пацієнтів із метаболічними порушеннями, зокрема із ЦД2 [23], що засвідчує актуальність напрямку даного дослідження.

Отже, оскільки остеокальцин прямо або опосередковано (через вплив на продукцію інсуліну, адипокінів і на інсуліночутливість периферичних тканин) впливає на метаболізм і депонування ліпідів, зміни рівня остеокальцину, асоційовані з інволюційними процесами, можуть бути одним із механізмів фенотипових змін у хворих на ЦД2 в похилому віці. ІВО, який враховує як метаболічний, так і морфологічний аспекти сукупності фенотипових ознак, може бути корисним уніфікованим інструментом для кількісної оцінки ступеня метаболічних ризиків, у тому числі й пов'язаних із порушенням рівня остеокальцину. Це підтверджують результати даного дослідження, які показали, що зниження рівня остеокальцину в 1-3-й групах хворих на ЦД2 відбувається паралельно зі зростанням величини ІВО, але не залежить від показника ОТ.

Зазначимо, що остеокальцин є найінформативнішим маркером, що відображає динамічні процеси розпаду та утворення кісткової тканини (кісткового ремоделювання), впродовж яких активні клітини синтезують білки та вивільнюють продукти деградації. Важливе значення остеокальцину в розвитку остеопорозу зумовлює практичне значення використання сурогатних маркерів для оцінки можливого ризику порушення кісткового ремоделювання як досить частого ускладнення у хворих на ЦД2 похилого віку, надто в жінок у менопаузі [24]. Виявлений нами зворотний зв'язок між рівнем остеокальцину та величиною ІВО робить цей індекс придатним для визначення

групи підвищеного ризику порушень у кістковій системі серед хворих на ЦД2 за умови всебічної попередньої оцінки клініко-лабораторних показників та анамнестичних даних.

Висновки

Встановлено, що вірогідне зниження вмісту в крові остеокальцину відбувається на тлі посилення вісцерального ожиріння та дисліпидемії, що свідчить про уповільнення процесів остеосинтезу на тлі конституційно-метаболических порушень, які є проявом певних фенотипових змін у хворих на ЦД2. Причому показник вісцерального ожиріння (ІВО), що враховує гуморальні та антропометричні показники, є точнішим параметром фенотипових змін порівняно з показником окружності талії.

Перспективою досліджень є встановлення взаємозв'язків між показниками остеокальцину та параметрами вуглеводного обміну в умовах посилення відносного інсулінодефіциту, визначення патогенетичної ролі остеокальцину у формуванні характерного метаболического фенотипу у хворих на ЦД2. Враховуючи, що рівень остеокальцину обернено корелює з частотою розвитку ЦД2 типу незалежно від віку, статі, індексу маси тіла та глікемії натще [7, 13, 15], можна стверджувати, що застосування ІВО дозволить уніфікувати результати досліджень.

Список використаної літератури

- Vaag A., Lund S.S. Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention? // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2007. – Vol. 32, № 5. – P. 912-920.
- Geetha L., Deepa M., Anjana R.M., Mohan V. Prevalence and clinical profile of metabolic obesity and phenotypic obesity in Asian Indians // *J. Diab. Sci. Technol.* – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 439-446.
- Sullivan T.R., Duque G., Keech A.C., Herrmann M. An old friend in a new light: The role of osteocalcin in energy metabolism // *Cardiovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 31. – P. 65-75.
- Yoshizawa T. Bone remodeling and glucose/lipid metabolism // *Clin. Calcium.* – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 709-714.
- Wieczorek-Baranowska A., Nowak A., Pilaczyńska-Szcześniak L. Osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women subjected to aerobic training program for 8 weeks // *Metabolism.* – 2012. – Vol. 61, № 4. – P. 542-545.
- Ruzicka E., Poór G. Diabetes and bone metabolism // *Orv. Hetil.* – 2011. – Vol. 152, № 29. – P. 1156-1160.
- Villafán-Bernal J.R., Sánchez-Enríquez S., Muñoz-Valle J.F. Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review) // *Int. J. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 28, № 3. – P. 283-293.
- Zanatta L.C., Boguszewski C.L., Borba V.Z., Kulak C.A. Osteocalcin, energy and glucose metabolism // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 444-451.
- Liu C., Wo J., Zhao Q., Wang Y., Wang B., Zhao W. Association between serum total osteocalcin level and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *Horm. Metab. Res.* – 2015. – Vol. 47, № 11. – P. 813-819.
- Zhou M., Ma X., Li H., Pan X., Tang J., Gao Y., Hou X., Lu H., Bao Y., Jia W. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161, № 5. – P. 723-729.
- Saleem U., Mosley T.H., Kullo I.J. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, № 7. – P. 1474-1478.
- Kanazawa I., Yamaguchi T., Tada Y., Yamauchi M., Yano S., Sugimoto T. Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes // *Bone.* – 2011. – Vol. 48, № 4. – P. 720-725.
- Hwang Y.C., Jeong I.K., Ahn K.J., Chung H.Y. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level // *Osteoporos Int.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 1337-1342.
- Bao Y.Q., Zhou M., Zhou J., Lu W., Gao Y.C., Pan X.P., Tang J.L., Lu H.J., Jia W.P. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2011. – Vol. 38, № 1. – P. 50-54.
- 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-CrossLaps in obese subjects with varying degrees of glucose tolerance // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2011. – Vol. 75, № 2. – P. 184-188.
- Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Midiri M., Galluzzo A.; AlkaMeSy Study Group. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk // *Diab. Care.* – 2010. – Vol. 33, № 4. – P. 920-922.
- Petta S., Amato M., Cabibi D., Camm C., Di Marco V., Giordano C., Galluzzo A., Craxi A. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1 // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, № 5. – P. 1543-1552.
- Rui X., Xu B., Su J., Pan C., Zhan C., Su B., Li H., Wang J., Sheng H., Qu S. Differential pattern for regulating insulin secretion, insulin resistance, and lipid metabolism by osteocalcin in male and female T2DM patients // *Med. Sci. Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 711-719.
- Chen L., Li Q., Yang Z., Ye Z., Huang Y., He M., Wen J., Wang X., Lu B., Hu J., Liu C., Ling C., Qu S., Hu R. Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese // *Diabet. Med.* – 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 309-317.
- Alissa E.M., Alnahdi W.A., Alama N., Ferns G.A. Relationship between the components of the metabolic syndrome and measures of bone mineral density in post-menopausal women // *J. Diabetes Mellitus.* – 2014. – Vol. 4. – P. 155-164.
- Im J. – A., Yu B. – P., Jeon J.Y., Kim S. – H. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. – Vol. 396, № 1-2. – P. 66-69.
- García-Martín A., Cortés-Berdonces M., Luque-Fernández I., Rozas-Moreno P., Quesada-Charneco M., Muñoz-Torres M. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women // *Menopause.* – 2011. – Vol. 18, № 5. – P. 537-541.
- Patti A., Gennari L., Merlotti D., Dotta F., Nuti R. Endocrine actions of osteocalcin // *Int. J. Endocrinol.* – 2013, ID846480, 10 p.
- Yamaguchi T., Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus [Review] // *Endocr. J.* – 2011. – Vol. 58, № 8. – P. 613-624.

(Надійшла до редакції 30.01.2017 р.)

Оригінальні дослідження

Уровень остеокальцина и конституционно-метаболические фенотипические параметры у больных сахарным диабетом 2-го типа**А.В. Ковальчук, В.В. Корпачев, О.В. Корпачева-Зиных, Н.Н. Кушнарева, О.В. Прибила**

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

Резюме. Цель — исследование взаимосвязей между уровнем гормона костной ткани остеокальцина и конституционно-метаболическими фенотипическими признаками у больных сахарным диабетом 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 44 пациента возрастом более 50 лет, из них 23 мужчины и 21 женщина в состоянии постменопаузы. У пациентов определяли содержание в сыворотке крови остеокальцина, рассчитывали индекс висцерального ожирения (ИВО). **Результаты.** Установлено, что достоверное снижение содержания в крови остеокальцина происходит на фоне усиления висцерального ожирения. Это свидетельствует о замедлении процессов остеосинтеза на фоне конституционно-метаболических нарушений, которые приводят к определенным фенотипическим изменениям у больных сахарным диабетом 2-го типа. При этом ИВО, который учитывает гуморальные и антропометрические показатели, представлял собой более унифицированный и точный параметр фенотипических изменений в сравнении с показателем окружности талии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, остеокальцин, индекс висцерального ожирения.

The level of osteocalcin and constitutional-metabolic phenotype parameters in patients with type 2 diabetes**A.V. Kovalchuk, V.V. Korpachev, O.V. Korpacheva-Zinych, N.M. Kushnareva, O.V. Prybyla**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS Ukraine»

Abstract. Aim is to study the relationships between the level of the bone tissue hormone, osteocalcin, and constitutional-metabolic phenotypic characteristics in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** Generally 44 patients older than 50 years, including 23 men and 21 women in a state of menopause were examined. The level of blood serum osteocalcin and the visceral adiposity index were measured in patients. **Results.** A significant decrease in the blood osteocalcin level was revealed against a background of increased visceral adiposity. This indicates a significant decrease in osteosynthesis process against a background of **constitutional and metabolic** disorders resulting in certain **phenotypic** changes in patients with type 2 diabetes mellitus. At the same time the visceral adiposity index that includes humoral and anthropometric indicators was more accurate unified parameter of phenotypic changes, comparing to waist circumference index.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, osteocalcin, visceral adiposity index.

Взаємозв'язок рівня адипонектину в циркуляції з імунними показниками та коагуляційними властивостями периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу з неалкогольною жировою хворобою печінки

І.П. Дунаєва,
І.В. Чернявська,
О.Г. Дорош,
Ю.І. Караченцев

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

Резюме. Мета — вивчення імунних особливостей і коагуляційних властивостей периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) і неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) залежно від рівня адипонектину та стадії НАЖХП. **Методи.** Обстежено 122 хворих на ЦД2 із НАЖХП (62 жінки та 60 чоловіків). Хворих розподілили на 3 групи залежно від стадії НАЖХП. Рівень адипонектину визначали імуноферментним методом. Проводили дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл (відсотковий вміст Т-лімфоцитів: Т-лімфоцитів загальних (CD3⁺), Т-хелперів (CD4⁺), Т-супресорів (CD8⁺) і Т-активних лімфоцитів (CD25⁺)). **Результати.** У пацієнтів із ЦД2 із НАЖХП та ожирінням виявлено зміни імунного статусу, які характеризуються імуносупресією, збільшенням значення імунорегуляторного індексу (CD4⁺/CD8⁺) за рахунок зниження кількості CD8⁺ Т-супресорів, а також активації CD25⁺ Т-активних лімфоцитів на тлі гіпоадипонектиемії. **Висновок.** Визначено взаємозв'язки між змінами показників імунної системи, які потенціюють хронічне запалення низької інтенсивності, складовими системи коагуляції залежно від рівня адипонектину та стадій НАЖХП у пацієнтів із ЦД2, будуть сприяти вдосконаленню раннього

* 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

© І.П. Дунаєва, І.В. Чернявська, О.Г. Дорош, Ю.І. Караченцев

Оригінальні дослідження

діагностичного алгоритму дисфункції гепатобіліарної системи, а в подальшому — зменшенню ризику розвитку макросудинних ускладнень у даної категорії хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, адипонектин, субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові, фібринолітична активність.

Вступ

Захворюваність на ЦД2 неухильно зростає [1]. Значне збільшення в популяції ЦД2 і його ускладнень є однією зі злободенних невідкладних проблем сучасної ендокринології, оскільки захворювання призводить до зниження працездатності, ранньої інвалідизації та передчасної смерті великої кількості осіб працездатного віку. Лише за останні 20 років кількість хворих на ЦД у світі збільшилася майже в 4 рази [1].

Останні десятиріччя ознаменовано значними досягненнями в галузі вивчення патофізіологічних, генетичних та імунних механізмів ЦД2. Відповідно до сучасних уявлень, ЦД2 є прогресуючим полісистемним, гетерогенним, запальним захворюванням, в етіопатогенезі якого кардинальна роль належить асоціації генетичної схильності з різними чинниками довкілля [2]. Наразі отримано переконливі дані відносно участі в патогенезі ЦД2 імунної системи, що проявляється, у першу чергу, дисфункцією цитокінового ланцюга та розвитком хронічного запалення низької інтенсивності [3-6].

Серед відомих механізмів розвитку ЦД2 сьогодні одне з провідних місць відводиться змінам в імунній системі [7]. Імунні порушення на етапі маніфестації захворювання зумовлюють характер перебігу ЦД, вираженість і специфічність його ускладнень, особливості розвитку коморбідної патології, зокрема НАЖХП [8, 9].

За сучасними уявленнями, патогенез обох захворювань (ЦД2 і НАЖХП) є багатокомпонентним, натомість головна роль належить інсулінорезистентності, а також активації глюконеогенезу, руйнуючій дії оксидативного стресу, які призводять до каскаду змін у гепатоцитах та запуску запальних процесів у печінкових клітинах [10] за безпосередньої участі імунної системи на тлі існуючого хронічного запалення низької інтенсивності та імносупресії Т-клітинної ланки імунітету.

У результаті дослідження на мишах лінії C57B1/6, які отримували дієту з високим вмістом жирів, виявлено зниження кількості Т-лімфоцитів регуляторних, що пояснюється інгібуючим впливом дендритних клітин у паренхімі печінки та збільшенням кількості CD8⁺ Т-лімфоцитів. Необхідно відзначити, що CD8⁺ Т-лімфоцитів з'являються раніше, ніж тканинні макрофаги. Активність хронічного запалення зменшувалася з активацією CD8⁺ Т-лімфоцитів. Отже, саме CD8⁺ Т-лімфоцити за допомогою прозапальних цитокінів забезпечують проникнення макрофагів у жирову тканину, паренхіму печінки, їх активацію та підтримують запальний процес. Саме активні чинники, які секретуються макрофагами, викликають прогресування стеатозу та стеатогепатиту, погіршуючи перебіг ЦД2 і підвищуючи ризик макросудинних ускладнень (рис. 1) [11].

До активації гуморальної ланки імунної системи в сукупності із супресією Т-клітинної ланки відбувається активація CD25⁺ Т-лімфоцитів, які мають здібності спонтанно знешкоджувати як вірус-інфіковані, так і мутаген-трансформовані клітини. CD25⁺ Т-лімфоцити відіграють важливу

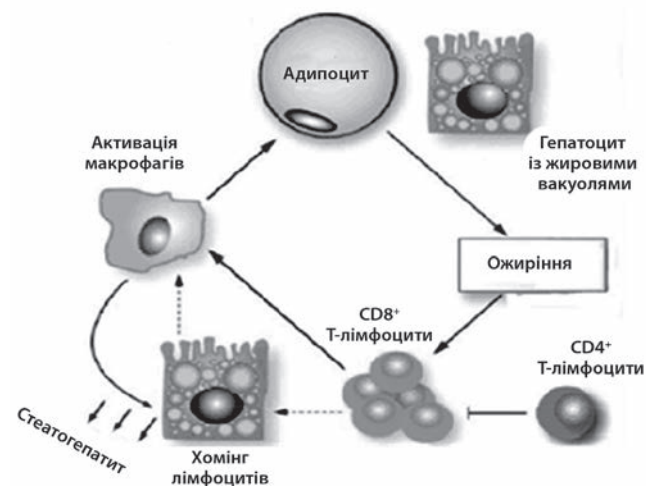


Рис. 1. Роль CD8⁺ Т-лімфоцитів у патогенезі НАЖХП [11].

роль у формуванні автоімунітету. Неодноразово було показано, що функціональна активність CD25⁺ Т-лімфоцитів регулюється балансом між активуючими та інгібуючими сигналами, що генеруються рецепторами на поверхні печінки. За умов глюкозотоксичності, ліпотоксичності у хворих на ЦД2 і НАЖХП та ожирінням промутагенна активність клітин посилюється на тлі імуносупресії Т-клітинної ланки, а отже, відбувається й активація гуморальної ланки, що провокує розвиток автоімунних захворювань. Існують дані, що в патогенезі інсулінорезистентності відіграє провідну роль автоімунізація до рецепторів інсуліну, але роль імунних змін у цьому процесі вивчено недостатньо.

Водночас багато питань, що стосуються імунних механізмів поєданого розвитку та перебігу ЦД2 і НАЖХП, залишаються остаточно не вирішеними.

Безсумнівно, НАЖХП — це загальнотерапевтична проблема. За НАЖХП підвищується ризик тромбоутворення, провідним патогенетичним механізмом якого є збільшення пулу прозапальних цитокінів, а також наявність проатерогенних дисліпідемій на тлі зниження вмісту адипонектину, який справляє протективну дію. Відомо, що сама по собі НАЖХП — чинник ризику серцево-судинних захворювань, у більшості пацієнтів вона тривалий час перебігає безсимптомно або малосимптомно. Виявлення захворювання часто відбувається випадково на УЗД, а також за результатами подальшого біохімічного обстеження пацієнтів, які на момент звернення не пред'являють скарг, пов'язаних із патологією печінки.

Численними дослідженнями доведено, що на першій стадії НАЖХП відбувається порушення зберігання ліпідів у жировій тканині — розвивається стеатоз печінки [12, 13]. Вміст жиру в печінці прямо корелює зі ступенем інсулінорезистентності, навіть незалежно від маси тіла хворих, а також цей зв'язок обумовлений порушенням пригнічення інсуліном ендогенної продукції глюкози. Пролонгація накопичення жиру в гепатоциті, у свою чергу, викликає появу запальної реакції, а метаболічна активність печінки знижується. Цитокіни та інші сигнальні молекули, а також ядерні рецептори, ліпіди, транскрипційні чинники та ендокринні медіатори викликають дисфунк-

цію клітин і прогресування НАЖХП від стеатозу до фіброзу [14, 15].

Гіперпродукція ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) печінкою та порушення кліренсу викликає гіпертригліцеридемію й є можливим механізмом акумуляції ліпідів у печінці, запальних реакцій, що знижують функціональну активність печінки. Продукція печінкою аполіпопротеїну (апо) В у складі ЛПДНЩ пов'язано з інсулінорезистентністю (ІР) [12, 16]. Наразі молекулярні механізми, що викликають акумуляцію жиру в печінці, остаточно не з'ясовано, але виділяють такі загальні причини: підвищення захоплення ліпідів, збільшення синтезу жирних кислот (ЖК) і зниження їх окислення, порушення синтезу або секреції ліпопротеїнів. Адипоцитокіни, такі як адипонектин, лептин, чинник некрозу пухлин α (TNF- α) тощо, відіграють важливу роль у регуляції метаболізму ліпідів, патогенезі стеатозу та фіброзу печінки [17-21].

Акумуляція вісцерального жиру викликає порушення регуляції функції адипоцитів, включаючи гіпосекрецію адипонектину. Тому саме гіпоадипонектинемія в пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП є значущим чинником ризику розвитку макросудинних катастроф.

На даний час практично відсутні дослідження взаємозв'язку рівня адипонектину в циркуляції на різних стадіях НАЖХП з імунними особливостями та коагуляційними властивостями у хворих на ЦД2.

Метою даного дослідження було вивчення низки імунних параметрів і коагуляційних властивостей периферичної крові у хворих на ЦД2 на різних стадіях НАЖХП; виявлення залежності зазначених показників від рівня адипонектину.

Матеріали та методи

До дослідження було включено 122 хворих на ЦД2 і НАЖХП, яких розподілили на 3 групи залежно від стадії НАЖХП. До I групи увійшли 69 хворих на ЦД2 і НАЖХП на стадії стеатозу; до II — 35 хворих на стадії стеатогепатиту та до III групи — 18 хворих на стадії фіброзу. Середній ІМТ в обстежених у середньому складав $31,59 \pm 0,60$ кг/м²; ОТ/ОБ — $(0,98 \pm 0,01)$.

Стадії НАЖХП встановлювали за даними УЗД і біохімічних показників за World

Оригінальні дослідження

gastroenterology organisation global guidelines (Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis), 2012: стадія стеатозу — посилення ехогенності печінки, зниження звукопровідності ультразвукового сигналу, погіршення візуалізації гілок порталної та печінкових вен, збільшення розмірів печінки; стадія стеатогепатиту — поєднання УЗД ознак жирової дистрофії печінки та лабораторних ознак гепатиту; стадія фіброзу — збільшення щільності печінкової тканини, зміни судин печінки та жовчних протоків і біохімічних параметрів. Наявність вірусного ураження печінки в анамнезі в обстежених була критерієм виключення з дослідження.

Серед обстежених було 60 чоловіків і 62 жінки. Середній вік пацієнтів склав $56,62 \pm 0,83$ року, тривалість ЦД2 — $7,92 \pm 0,61$ року.

У ході обстеження збирали скарги, вивчали анамнез захворювання, у тому числі для виключення алкогольного та медикаментозного ураження печінки. Визначали антропометричні параметри (зріст, вага, окружність талії — ОТ, окружність стегон — ОС та їх співвідношення — ОТ/ОС, ІМТ).

Рівень адипонектину досліджено імуноферментним методом у плазмі крові за допомогою набору EA2500-1 людини Адипонектин ІФА (лабораторна норма 4-16 нг/мл) на біохімічному аналізаторі Stat Fax 3200. Вміст у плазмі крові фібриногену визначали ваговим методом за Рутберг Р.А., фібрину — спектрофотометричним методом за Беліцер В.А. (нормальні показники фібриногену — 2-4 г/л, фібрину — 9-18 мг). Визначення АЧТВ, протромбінового індексу та фібринолітичної активності здійснювали розрахунковим методом.

Для вивчення стану імунної системи в пацієнтів із поєднаною патологією проведено дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл (відсотковий вміст Т-лімфоцитів: Т-лімфоцитів загальних ($CD3^+$), Т-хелперів ($CD4^+$), Т-супресорів ($CD8^+$) і Т-активних лімфоцитів ($CD25^+$). Норма для $CD3^+$ — 50-80%, $CD4^+$ — 33-46%, $CD8^+$ — 17-30% і $CD25^+$ — 12-23%. Також проводили розрахунок імунорегуляторного індексу супресії — $CD4^+/CD8^+$ (Тх/Тс), норма — 1,5-2,5.

Значущість відмінностей для нормального розподілу даних оцінювали за критерієм

Стьюдента (t). Отримані результати в таблицях і тексті наведено як відносні величини — (%), а також як $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$, де \bar{x} — середнє арифметичне значення, $S_{\bar{x}}$ — статистична похибка середнього арифметичного. Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (r_s). Відмінності вважали значущими за $p < 0,05$. Базу даних сформовано в ліцензійній програмі Excel. Розрахунки проведено за допомогою програми Statistica 6.

Результати та їх обговорення

В обстежених із ЦД2 та ожирінням залежно від стадії НАЖХП встановлено, що рівень адипонектину знижувався із прогресуванням НАЖХП. Тобто, найнижчим рівень адипонектину в сироватці крові був саме на стадії фіброзу (рис. 2).

Отримані дані підтверджуються й результатами досліджень інших авторів [22]. Оpubліковано праці, які показали, що в пацієнтів із НАЖХП та ожирінням рівень адипонектину значно нижчий, ніж у хворих з аналогічним ІМТ без НАЖХП.

Відомо, що фібриноген є не лише найважливішим білком прокоагуляційної системи, а й джерелом утворення фібринопептидів, які мають протизапальну активність.

В усіх обстежених із поєднаною патологією підтверджено ознаки мезенхімального запалення та за результатами дослідження коагуляційних властивостей крові виявлено збіль-

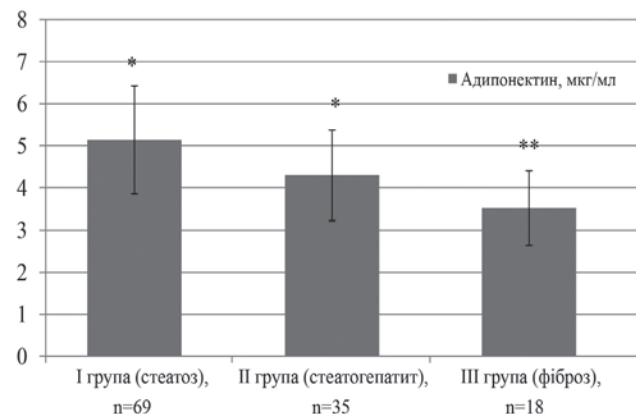


Рис. 2. Рівень адипонектину у хворих на ЦД2 і НАЖХП залежно від її стадії: * — вірогідна різниця з показником I групи ($p < 0,05$); ** — вірогідна різниця з показником III групи ($p < 0,001$).

шення фібринолітичної активності, надто на стадіях стеатозу та стеатогепатиту (табл. 1).

Отже, виявлені зміни вказують на інформативність даного показника коагулограми, оскільки з його збільшенням виникає ризик тромбоутворення в зонах стазу крові в ділянці синусоїду та термінальних вен із прогресуванням процесу фіброзу внаслідок підвищення тиску в печінкових венах із наступним розвитком перисинусоїдального набряку з порушенням трофіки гепатоцитів. Вказані патологічні зміни можуть призвести до некрозу гепатоцитів. Раннє виявлення коагуляційних порушень крові з визначенням саме фібринолітичної активності є важливим компонентом діагностики прогресування НАЖХП у хворих на ЦД2.

У Т-клітинній ланці імунітету у хворих на ЦД2 і НАЖХП виявлено збільшення кількості CD4⁺ Т-клітин, які визначають спрямованість імунопатологічної реакції (підвищення вмісту інтерферону- γ , зниження — ІЛ-4, зміна підтримки CD25⁺ Т-активних лімфоцитів) на активацію гуморальної ланки імунної системи, разом із тим кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів була стабільною незалежною від стадії НАЖХП (табл. 2).

Відомо, що CD4⁺ Т-клітини — індуктори імунної відповіді організму на чужорідний антиген, контролюють сталість внутрішнього середовища (антигенний гомеостаз). Підвищення кількості CD4⁺ Т-клітин свідчить про наявність і вираженість хронічного запалення низької інтенсивності та дизрегуляцію адаптивного імунітету на тлі метаболічних порушень.

Таблиця 1. Показники коагулограми у хворих на ЦД2 і НАЖХП ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Група та кількість обстежених		
	I (стеатоз, n=69)	II (стеатогепатит, n=35)	III (фіброз, n=18)
АЧТВ, с	28,04 \pm 0,49	28,08 \pm 0,86	26,36 \pm 0,57 $p_{1-3} < 0,05$
Протромбіновий індекс, %	94,20 \pm 0,73	95,03 \pm 1,4	95,22 \pm 1,07
Фібриноген, г/л	3,00 \pm 0,1	2,77 \pm 0,11	2,84 \pm 0,15
Фібрин, мг	13,36 \pm 0,44	12,45 \pm 0,51	12,82 \pm 0,70
Фібринолітична активність, хв.	262,53 \pm 4,11	238,00 \pm 6,52 $p_{1-2} < 0,01$	244,12 \pm 8,71 $p_{1-3} < 0,01$

Примітка: p — вірогідність різниці за t -критерієм Стьюдента.

Встановлено, що кількість CD8⁺ Т-лімфоцитів була клінічно значуще низькою на стадіях стеатозу та стеатогепатиту, на стадії фіброзу вміст CD8⁺ Т-лімфоцитів підвищувався. На тлі хронічного низькоградієнтного запалення в пацієнтів, хворих на ЦД2 і НАЖХП та ожирінням саме на стадіях стеатозу та стеатогепатиту активність запального процесу в паренхімі печінки була вищою. Наявні метаболічні зміни, висока прозапальна цитокинова активність в умовах поєднання ЦД2, НАЖХП та ожиріння ініціюють активне залучення з крові лімфоцитів до паренхіми печінки.

Безпосередній контакт мутагенного чинника, антитіла із CD8⁺ Т-лімфоцитами супроводжується активацією CD8⁺ Т-лімфоцитів та їх атакою на гепатоцити (пряме Т-клітинне ушкодження), що маніфестує появу гепатиту, підйом активності АЛАТ, цитокинів, у т.ч. і виділення купферовськими клітинами TNF- α . За супутньої гіпоадипонектиемії, в умовах зниження протекторного потенціалу клітини, швидко прогресує НАЖХП і прискорюється перехід до стадії фіброзу. На цій стадії активність запалення в паренхімі печінки знижується, відповідно знижується і рекрутування лімфоцитів у печінку та підвищується кількість CD8⁺ Т-лімфоцитів у плазмі крові. Проте в плазмі крові кількість CD8⁺ Т-лімфоцитів залишається нижчою від нормативних значень, що обумовлено імуносупресією Т-клітинного ланцюга та, відповідно, активацією гуморальної ланки. Зниження кількості, а отже і функціональної активності CD8⁺ Т-лімфоцитів

Таблиця 2. Імунні показники у хворих на ЦД2 і НАЖХП, ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Група та кількість обстежених		
	I (стеатоз, n=69)	II (гепатит, n=35)	III (фіброз, n=18)
ЦіК, Од.	63,33 \pm 8,21	64,00 \pm 3,86	67,67 \pm 1,07
CD3 ⁺ (Т-лімфоцити), %	67,50 \pm 3,46	64,91 \pm 1,80	67,00 \pm 2,15
CD4 ⁺ (Т-хелпери), %	52,25 \pm 4,26	49,27 \pm 3,09	46,80 \pm 2,79
CD8 ⁺ (Т-супресори), %	14,00 \pm 1,33	13,45 \pm 1,80	18,20 \pm 0,86 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
CD25 ⁺ (Т-активні лімф.), %	47,50 \pm 1,73 $p_{1-2} < 0,05$	41,73 \pm 1,60	42,60 \pm 3,22
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (Тх/Тс)	4,42 \pm 0,79	4,36 \pm 0,76	2,60 \pm 0,28 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примітка: ЦіК — циркулюючі імунні комплекси; p — вірогідність різниці за t -критерієм Стьюдента.

Оригінальні дослідження

призводить до стимулюючого впливу $CD4^+$ Т-лімфоцитів, які продукують цитокіни та посилюють активність гуморального ланцюга.

Провідне значення в оцінці стану імунної системи має співвідношення $CD4^+$ Т-лімфоцитів і $CD8^+$ Т-лімфоцитів ($CD4^+/CD8^+$) – імунорегуляторний індекс, його значення $>2,5$ відповідає гіперактивності імунної відповіді. Встановлено підвищення імунорегуляторного індексу в пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП на стадіях стеатозу та стеатогепатиту, але за рахунок збільшення кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів і зниження $CD8^+$ Т-лімфоцитів, що підтверджує активність і напругу імунної відповіді гуморального ланцюга на тлі супресії Т-клітинної ланки імунітету.

За результатами кореляційного аналізу зв'язків рівня проєктивного цитокину адипонектину з показниками Т-клітинної ланки імунітету встановлено вірогідний негативний зв'язок із $CD25^+$ Т-активними лімфоцитами на стадії стеатогепатиту та фіброзу НАЖХП у хворих на ЦД2, що засвідчує збільшення цитотоксичної активності з прогресуванням захворювання печінки та зниженням протективних властивостей захисного цитокину – адипонектину (рис. 3).

Вказаних змін на стадії стеатозу не відбувалося, що можна пояснити відсутністю запальних змін на даній стадії та наявністю лише структурних змін в архітектоніці печінки за

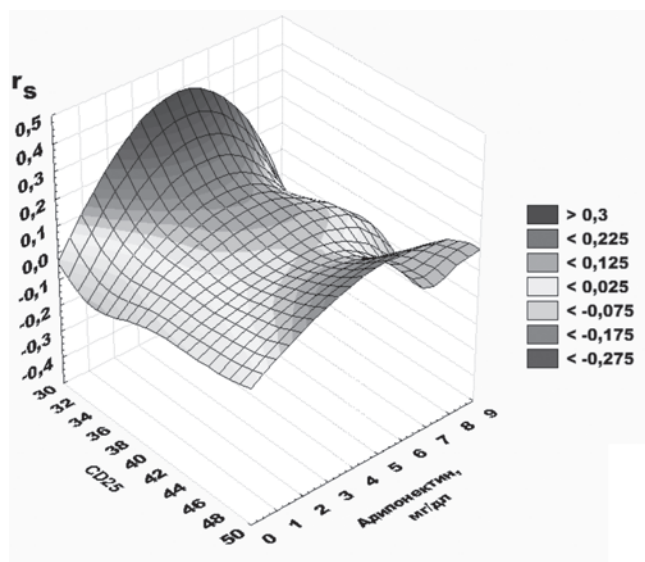


Рис. 3. Математична модель кореляційних зв'язків за Спірманом показників рівня Т-активних лімфоцитів та адипонектину у хворих із різними формами ураження печінки (стеатогепатит, фіброз).

даними УЗД. Причому рівень адипонектину на даній стадії може залишатися нормальним або мати тенденцію до незначного зниження.

Проведене дослідження засвідчує протекторну роль адипонектину на тлі низькоградієнтного запалення та існуючої імуносупресії Т-клітинної ланки імунітету у хворих на ЦД2 і НАЖХП та ожирінням. За умов гіпоадипонектинемії на тлі імунної напруги в гуморальному ланцюзі відбуваються зміни фібринолітичних властивостей крові, надто на стадії фіброзу.

Отже, з'ясування патогенетичних взаємозв'язків імунної відповіді та коагуляційних властивостей крові у хворих на ЦД2 і НАЖХП та ожирінням на тлі гіпоадипонектинемії є необхідним для проведення ранньої діагностики дисфункції гепатобіліарної системи, запобігання ризику фібротичних змін печінки внаслідок запалення в гепатоциті, кровотеч і розвитку макросудинних ускладнень.

З метою встановлення ролі адипоцитів як ресурсу імунітету та їх потенційної властивості впливу на імунні реакції та загальний метаболізм необхідні подальші наукові дослідження.

Висновки

1. У хворих на ЦД2, НАЖХП та ожиріння на стадіях стеатозу та стеатогепатиту на підставі зниження кількості $CD8^+$ Т-лімфоцитів і підвищення $CD4^+$ Т-лімфоцитів виявлена активність гуморального ланцюга імунної системи з супресією Т-клітинної ланки.
2. Визначено ризик автоімунного ушкодження клітинних структур, надто на стадіях стеатозу та стеатогепатиту, на підставі підвищення значення імунорегуляторного індексу за рахунок збільшення кількості $CD4^+$ Т-лімфоцитів і зниження – $CD8^+$ Т-лімфоцитів.
3. Встановлено, що на стадії фіброзу кількість $CD8^+$ Т-лімфоцитів клінічно значуще підвищується, що засвідчує максимальну реалізацію цитотоксичної дії в гепатоциті за умов гіпоадипонектинемії.
4. Проведений кореляційний аналіз між показниками рівнів Т-активних лімфоцитів ($CD25^+$) та адипонектину у хворих на ЦД2 і НАЖХП дозволив встановити протективну роль цитокину – адипонектину на стадіях стеатогепатиту та фіброзу.

5. Визначено протективна роль адипонектину щодо підвищення можливого ризику кардіальних подій у пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП та ожирінням на підставі встановлення кореляційних взаємозв'язків між його рівнем і фібринолітичною активністю крові.
6. У пацієнтів із ЦД2 і НАЖХП виявлено підвищення ризику розвитку макросудинних ускладнень на різних її стадіях за умов гіпоадипонектинемії, а саме — зниження фібринолітичної активності крові на стадії фіброзу та підвищення активності цитотоксичної дії лімфоцитів шляхом реалізації дії прозапальних цитокінів, що поглиблює ендотеліальну дисфункцію на стадіях стеатозу та стеатогепатиту. Тому саме наявність НАЖХП є ризиком макросудинних ускладнень за рахунок інтенсивного прогресування атеросклерозу.

Список використаної літератури

1. Diabetes Atlas Seventh Edition [Text] / International Diabetes Federation (IDF). — 2015. — 142 p.
2. Зак К.П., Маньковский Б.Н., Кондрацкая И.Н., Попова В.В., Саенко Я.А., Липская О.Е., Семионова Т.А., Афанасьева В.В. Иммуитет у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим метаболическим синдромом / ожирением. Сообщение 1. Лейкоцитарный состав крови, иммунофенотип лимфоцитов и ультраструктура нейтрофилов // *Ендокринологія*. — 2013. — Т. 18, № 1. — С. 27-36. (Zak K.P., Man'kovskiy B.N., Kondratskaya I.N., Popova V.V., Sayenko Ya.A., Lipskaya O. Ye., Semionova T.A., Afanas'yeva V.V. Immunity in patients with type 2 diabetes, and concomitant metabolic syndrome / obesity. Communication 1. Leukocytic blood content, immunophenotype of lymphocytes and neutrophils ultrastructure // *Endokrynolohiya*. — 2013. — Т. 18, № 1. — P. 27-36).
3. Кравчун Н.А., Земляничина О.В., Чернявская И.В. Сравнительный анализ показателей иммунного статуса у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и пациентов с полиэндокринопатиями (СД 1 и 2 типов в сочетании с АИТ) // *Питання експеримент. та клін. медицини*. — 2009. — Т. 2, вип. 13. — С. 45-51. (Kravchun N.A., Zemlyanitsyna O.V., Chernyavskaya I.V. Comparative analysis of the immune status indices in type 1 and type 2 diabetic patients and 2 patients with polyendocrinopathies (type 1 and type 2 in conjunction with AIT) // *Pitannya eksperiment. ta klin. medytsyny*. — 2009. — Т. 2, вип. 13. — P. 45-51).
4. Кравчун Н.О., Чернявська І.В., Алексеева І.І. Порівняльний аналіз показників тиреоїдного статусу та рівня інтерлейкіну-4 у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів з аутоімунним тиреоїдитом // *Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Дев'яті Данилевські читання): матеріали науков. — практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 2-3 берез. 2010 р.)*. — Харків, 2010. — С. 59-60. (Kravchun N.O., Chernyavs'ka I.V., Aleksëeva I.I. A comparative analysis of thyroid status parameters and level of interleukin-4 in patients with types 1 and 2 diabetes and autoimmune thyroiditis // *Dosyahnennya ta perspektivy eksperymental'noyi ta klinichnoyi endokrynolohiyi (Dev'yati Danylevs'ki chytannya): materialy nauk. — prakt. konf. z mizhnar. uchastyu (Kharkiv, 2-3 berez. 2010 r.)*. — Kharkiv, 2010. — P. 59-60).
5. Кравчун Н.О., Чернявська І.В. Дослідження показників клітинної ланки імунної системи та рівнів інтерлейкіну-6 і лептину у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом // *Перший міжнародний конгрес «Профілактика. Антиейджинг»: матеріали конгресу (Київ, 12-13 жовт. 2011 р.)*. — К., 2011. — С. 42-43. (Kravchun N.O., Chernyavs'ka I.V. Research of indicators in cellular link of immune system and levels of interleukin-6 and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with autoimmune thyroiditis // *Pershyi mizhnarodnyy konhres «Profilaktyka. Antyeidzhynh»: materialy konhresu (Kyuyiv, 12-13 zhovt. 2011 r.)*. — K., 2011. — P. 42-43).
6. Кравчун Н.О., Чернявська І.В., Земляничина О.В., Темнікова О.А. Активність лептину та інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу в сполученні з аутоімунним тиреоїдитом // *Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали. наук. — практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 27-28 жовт. 2011 р.)*. — Харків, 2011. — С. 55-56. (Kravchun N.O., Chernyavs'ka I.V., Zemlyanitsyna O.V., Tyemnikova O.A. The activity of leptin and interleukin-6 in the blood serum of patients with type 2 diabetes in combination with autoimmune thyroiditis // *Endokrynna patolohiya u vikovomu aspekti: materialy. nauk. — prakt. konf. z mizhnar. uchastyu (Kharkiv, 27-28 zhovt. 2011 r.)*. — Kharkiv, 2011. — P. 55-56).
7. Кондратюк Е.А., Боднар П.Н., Лисяный Н.И., Бельская Л.Н., Потапова А.И. Цитокиновый статус и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени // *Ендокринологія*. — 2015. — Т. 20, № 1. — С. 401-407. (Kondratyuk E.A., Bodnar P.N., Lysyanuy N.Y., Bel'skaya L.N., Potapova A.Y. Cytokine status and subpopulation content of lymphocytes in peripheral blood of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease // *Endokrinolohiya*. — 2015. — Vol. 20, № 1. — P. 401-407).
8. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото С.Х., Сенцова Т.Б., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Шарафетдинов Х.Х., Семенченко И.Ю., Кузнецов В.Д. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением // *Вопросы питания*. — 2012. — Т. 81, № 5. — С. 60-65. (Trushina E.N., Mustafina O.K., Soto S. Kh., Sentsova T.B., Plotnikova O.A., Alekseyeva R.I., Sharafetdinov Kh.Kh., Semenchenko I. Yu., Kuznetsov V.D. Subpopulations content of peripheral blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes and obesity // *Voprosy pitaniya*. — 2012. — Vol. 81, № 5. — P. 60-65).
9. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // *РЖГПН*. — 2007. — № 4. — С. 35-39. (Mammayev S.N., Bagomedova N.V., Bogomolov P.O. Cytokine system in nonalcoholic steatohepatitis // *RZhGGN*. — 2007. — № 4. — P. 35-39).
10. Тронько Н.Д., Зак К.П., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины. — К.: Книга-плюс, 2015. — 488 с. (Tron'ko N.D., Zak K.P., Popova V.V., Butenko A.K. Diabetes. Immunity. Cytokines. — K.: Kniga-plyus, 2015. — 488 p.).
11. Nielsen J.S., Nelson B.H. Tumor-infiltrating B cells and T cells: Working together to promote patient survival // *Oncoimmunology*. — 2012. — Vol. 1, № 9. — P. 1623-1625.
12. Kim C.H., Younossi Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome // *Clev. Clin. J. Med.* — 2008. — Vol. 75, № 10. — P. 721-728.
13. Guilherme A., Virbasius J.V., Puri V., Czech M.P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 367-377.
14. Wallace T.M., Utzsecneider K.M., Tong G., Carr D.B., Zraika S., Bankson D.D., Knopp R.H., Kahn S.E. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat // *DiabetesCare*. — 2007. — Vol. 30, № 10. — P. 2673-2678.
15. Ran J., Hirano T., Fukui T., Saito K., Kageyama H., Okada K., Adachi M. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance // *Metabolism*. — 2006. — Vol. 55, № 4. — P. 478-488.
16. Bloomgarden Z.T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 1518-1523.
17. Tarantino G., Savastano S., Colao A. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, № 38. — P. 4773-4783.

Оригінальні дослідження

18. Xiaokun D., Neeraj K.S., Songbai L. The roles of leptin and adiponectin. A novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology // *Am. J. Pathol.* — 2005. — Vol. 166, № 6. — P. 1655-1679.
19. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., Eto K., Akanuma Y., Froguel P., Foufelle F., Ferre P., Carling D., Kimura S., Nagai R., Kahn B.B., Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1288-1295.
20. Полторак В.В., Горшунська М.Ю., Красова Н.С. Адипонектин та цукровий діабет 2-го типу (патогенетичні аспекти як підґрунтя для оптимізації антидіабетичної фармакотерапії) // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 5. — С. 95-104. (Poltorak V.V., Horshun'ska M. Yu., Krasova N.S. Adiponectin and type 2 diabetes mellitus (pathogenic aspects as a basis for optimizing the antidiabetic drug therapy) // *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* — 2014. — № 5. — P. 95-104).
21. Горшунська М.Ю. Загальний та високої молекулярної ваги адипонектин у хворих на цукровий діабет 2 типу з урахуванням статі, глікемічного контролю та ступеня інсулінорезистентності // Проблеми ендокринної патології. — 2012. — № 2. — С. 91-107. (Horshun'ska M. Yu. General and high molecular weight adiponectin in patients with type 2 diabetes on the basis of gender, degree of glycemic control and insulin resistance // *Problemy endokrynnoyi patolohiyi.* — 2012. — № 2. — P. 91-107).
22. Harwood H.J. Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis // *Neuropharmacology.* — 2011. — Vol. 17. — P. 543-556.

(Надійшла до редакції 23.01.2017 р.)

Взаємозв'язь рівня адипонектина в циркуляції з імунними показателями та коагуляційними свойствами периферическої крові у больних сахарним діабетом 2-го типу з неалкогольною жировою болезню печени

И.П. Дунаева, И.В. Чернявская, А.Г. Дорosh, Ю.И. Караченцев

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Резюме. Цель — изучение иммунологических особенностей и коагуляционных свойств периферической крови у больнх СД2 с НАЖБП в зависимости от уровня адипонектина и стадии НАЖБП. **Методы.** Обследовано 122 больнх СД2 с НАЖБП (62 женщины и 60 мужчин). Больнх разделили на 3 группы в зависимости от стадии НАЖБП. Уровень адипонектина определяли иммуноферментным методом. Проводили исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови иммунопероксидантным методом с помощью моноклональных антител (процентное содержание Т-лимфоцитов: Т-лимфоцитов общих (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), Т-супрессоров (CD8⁺) и Т-активных лимфоцитов (CD25⁺). **Результаты.** У пациентов с СД2, НАЖБП и ожирением выявлены изменения иммунного статуса, которые характеризуются иммуносупрессией, увеличением иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺) за счет снижения количества CD8⁺ Т-супрессоров, а также активации CD25⁺ Т-активных лим-

фоцитов на фоне гипоадипонектинемии. **Выводы.** Определены взаимосвязи между изменениями показателей иммунной системы, которые потенцируют хроническое воспаление низкой интенсивности, и составляющими системы коагуляции в зависимости от уровня адипонектина и стадий НАЖБП у пациентов с СД2, что будет способствовать совершенствованию раннего диагностического алгоритма дисфункции гепатобилиарной системы, а в дальнейшем — уменьшению риска развития макросудистых осложнений у данной категории больнх.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезню печени, адипонектин, субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, фибринолитическая активность.

Association of circulating adiponectin level with immunological indices and peripheral blood coagulation properties in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease

I.P. Dunaeva, I.V. Chernyavskaya, A.G. Dorosh, Yu.I. Karachentsev

State Institution «V. Danilevskiy Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

Abstract. Aim — to study immunological peculiarities and peripheral blood coagulation properties in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) depending on adiponectin level and NAFLD stage. **Methods.** 122 patients with type 2 DM and NAFLD (62 females and 60 males) were examined. All patients were divided into 3 groups depending on NAFLD stage. Adiponectin levels were determined by immunoassay technique. Peripheral blood lymphocyte subpopulation subsets were determined by immune peroxidation method with monoclonal antibodies (percentage content of T-lymphocytes: total T-lymphocytes (CD3⁺), helper T-lymphocytes (CD4⁺), suppressor T-lymphocytes (CD8⁺) and active T-lymphocytes (CD25⁺). **Results.** Type 2 diabetic patients with NAFLD and obesity demonstrated immune status alterations which are characterized with immune suppression, increased value of immune regulation index (CD4⁺/CD8⁺) due to reduced number of CD8⁺ T-suppressors, and as well CD25⁺ active T-lymphocytes activation at the background of hypo adiponectinemia. **Conclusions.** The association between changes in the immune system potentiating low intensity chronic inflammation, and coagulation system indices depending on adiponectin level, and NAFLD stages in type 2 diabetics will contribute to the improvement of early diagnostic algorithm for hepatobiliary system dysfunction — reducing the risk of the development of macrovascular complications in this cohort of patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, adiponectin, peripheral blood lymphocyte subpopulation subset, fibrinolytic activity.

Сучасні підходи до забезпечення цукрознижувальною терапією хворих на цукровий діабет в Україні

П.Ю. Лукашевич¹,
В.Л. Орленко²,
М.Д. Тронько²

¹ ПАТ «Фармак»

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

Резюме. Проведено аналіз забезпеченості пероральними цукрознижувальними препаратами та інсулінами хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го та 2-го типів, що дозволило зробити висновки про реальний стан споживання та призначення цукрознижувальних препаратів, порівняти реальну ситуацію з діючими рекомендаціями та настановами з лікування ЦД. Проаналізовано ефективність лікування хворих на ЦД за рівнем компенсації захворювання в різних регіонах України. Запропоновано оптимальні моделі забезпечення хворих на ЦД цукрознижувальними препаратами.

Ключові слова: цукровий діабет, цукрознижувальні препарати, інсулін, компенсація.

За визначенням ВООЗ, цукровий діабет (ЦД) належить до глобальних медико-соціальних проблем. Тому вирішення питань, пов'язаних із цим захворюванням, є одним із першочергових завдань національних систем охорони здоров'я. Це обумовлено не лише прогресуючим зростанням кількості хворих на ЦД, але й надзвичайно високим ризиком розвитку його ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та передчасної смерті цієї категорії хворих.

* 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

© П.Ю. Лукашевич, В.Л. Орленко, М.Д. Тронько

Рівень захворюваності на ЦД постійно зростає, за даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF) 2015 року нараховувалося 415 млн пацієнтів із ЦД, тобто кожен одинадцятий житель планети страждає на цю недугу. Прогнозується, що 2040 року кількість хворих на ЦД сягне 642 млн. Поширеність ЦД, а також його наслідки у вигляді ускладнень та асоційованих хвороб становлять найбільший виклик світовій охороні здоров'я, переважно це пов'язано, на думку IDF, із фактом, що близько 46% пацієнтів не підозрюють про своє захворювання [1].

Кожні шість секунд помирає один хворий на ЦД. Ці шокуючі цифри говорять про гло-

Оригінальні дослідження

бальність проблеми та актуальність боротьби з цим захворюванням і його ускладненнями. Відповідно до росту кількості хворих зростають й витрати на лікування ЦД і його ускладнень. Витрати на ЦД у світі 2014 року зросли до 612 млрд доларів США [1].

За статистичними даними МОЗ України, станом на 01.01.2016 р. в Україні офіційно зареєстровано 1 223 607 хворих на цукровий діабет (E10-E14), що складає близько 2,86% від усього населення (дані без врахування статистики АР Крим та окупованих територій Донецької й Луганської областей), із них 5990 дітей. Якщо врахувати, що на кожен зареєстрований випадок припадає два-три випадки не діагностованого захворювання, можна говорити про понад 2-2,5 мільйона хворих на ЦД. Із них потребують замісної терапії препаратами інсуліну за життєвими показаннями 223 161 осіб (E-10), або 18,2% від усіх зареєстрованих хворих із ЦД, серед них дітей віком до 17 років включно – 5990, дорослих – 217 171 [2].

Одним з основних критеріїв компенсації ЦД, адекватності обраної цукрознижувальної терапії, ефективності проведеного лікування, а також прогнозу захворювання є рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c). Внаслідок проведеного аналізу показників компенсації ЦД у різних регіонах України констатовано, що 75% дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу не досягають цільового рівня HbA1c. Більше того, з цього числа в 43,3% випадків рівень HbA1c знаходиться в межах 9-14%, що свідчить про виражену декомпенсацію захворювання. Дані результати обґрунтовують необхідність пошуку адекватних шляхів забезпечення хворих на ЦД цукрознижувальними препаратами, а також оптимізацію підходів до лікування [3].

До 2013 року в Україні десять років поспіль працювала Державна цільова програма «Цукровий діабет». Основним досягненням Програми стало 100% безкоштовне забезпечення препаратами інсуліну хворих на ЦД і частково глюкометрами та тест-смужками до них дітей. Решту завдань програми було виконано частково, або вони залишилися лише на папері через обмежене фінансування та відсутність фокусу на проблемі ЦД із боку керівництва МОЗ України. З 2014 року запроваджено державні субвенції як продовження дії даної Програми.

Фінансування Програми покривало лише забезпечення препаратами інсуліну, іншими словами, переважна більшість хворих на ЦД (82% усіх зареєстрованих пацієнтів із діагнозом ЦД, дані на початок 2015 року) всі ці роки сплачували лікування таблетованими цукрознижувальними препаратами самостійно, що досить часто через фінансову скруту призводить не лише до зниження комплаєнсу в лікуванні, а й до цілковитої відмови від повноцінної терапії захворювання [4].

Останніми роками хворі на ЦД перебувають у фокусі владних структур України лише із точки зору забезпечення препаратами інсуліну та обмежуються численними спробами змінити систему забезпечення препаратами інсуліну. На різних етапах розвитку молоді держави питання забезпечення хворих на ЦД 2-го типу таблетованими цукрознижувальними засобами або відкладалося, або частково вирішувалося на регіональному рівні з подачі місцевих діабетичних асоціацій, з огляду на політичну доцільність або актуальність проблеми для керівництва регіону. Іншими словами, системно питання забезпечення цієї категорії хворих таблетованими цукрознижувальними препаратами не вирішувалося і не вирішується [5].

Метою даної роботи було дослідження реального стану забезпечення хворих на ЦД препаратами інсуліну та таблетованими цукрознижувальними засобами для розробки методики (рекомендацій) з оптимізації забезпечення хворих на ЦД базовою цукрознижувальною терапією. Проведено аналіз споживання лікарських засобів (АТС/DDD методологія), що дозволило зробити висновки про реальний стан споживання та призначення цукрознижувальних препаратів, порівняти з діючими рекомендаціями та настановами з лікування пацієнтів із ЦД [6]. На підставі отриманих даних зроблено спробу запропонувати кілька моделей забезпечення хворих на ЦД в Україні цукрознижувальними та препаратами інсуліну, що допоможе практичній медицині оптимізувати витрати на медикаментозне лікування даної категорії хворих.

Для оцінки препаратів інсуліну та таблетованих цукрознижувальних використовувалися дані роздрібного та госпітального аудитів ринку, моніторинг акцептів конкурсних торгів

Таблиця 1. Загальні витрати на препарати інсуліну та таблетовані цукрознижувальні в Україні, 2015 рік

Стаття витрат	млн грн.
Витрати держави на закупівлю препаратів інсуліну	600
Витрати пацієнтів на закупівлю препаратів інсуліну	30
Витрати пацієнтів на закупівлю таблетованих цукрознижувальних препаратів	685
Витрати держави на закупівлю таблетованих цукрознижувальних препаратів	67
Всього	1 382

(за даними PharmXplorer, компанії Proxima Research), статистичні дані МОЗ і підрозділів НАМН України.

Отже, держава забезпечує цукрознижувальною терапією лише 21,5% усіх хворих на ЦД, решта забезпечує себе самостійно, купуючи препарати в аптечній мережі.

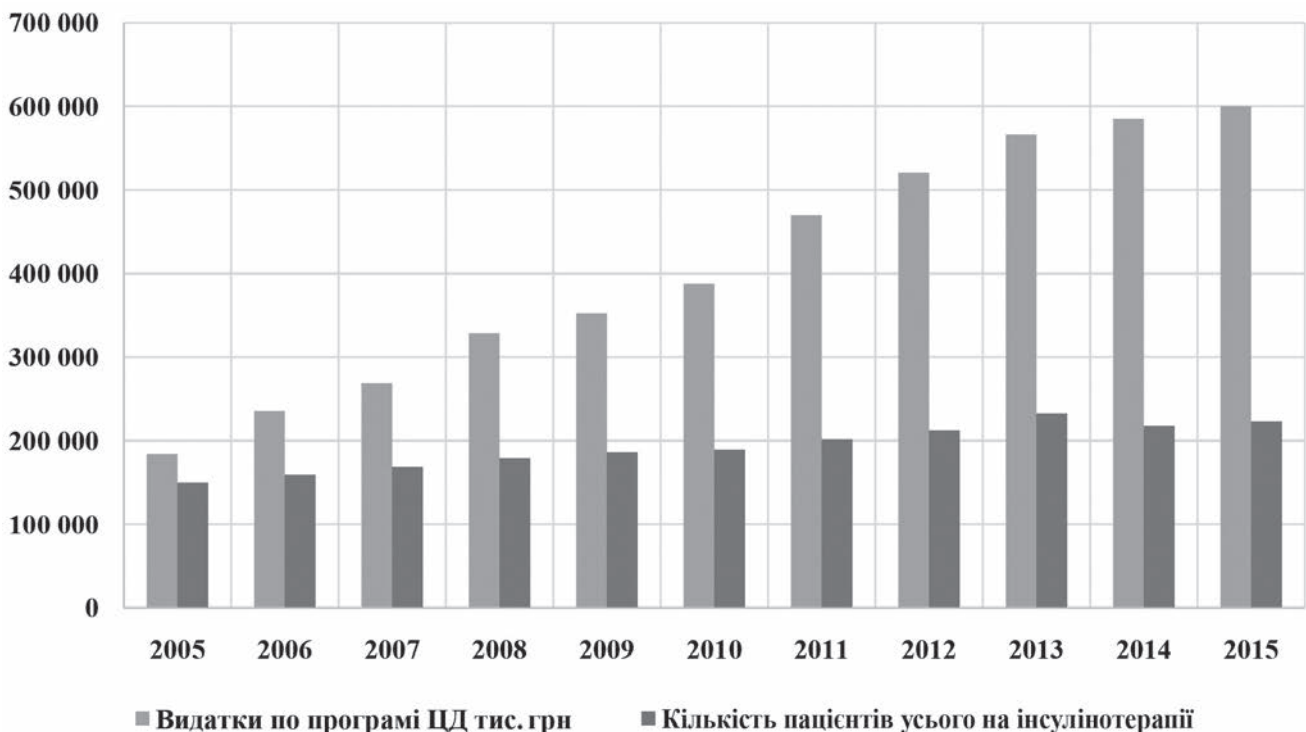
За даними PharmXplorer, компанії Proxima Research, дані акцептів проведених закупівель, структура ринку інсулінів, дія наказу МОЗ України № 160 останні кілька років залишається практично незмінною, ринок на 55% є флаконним, 34% складають картриджні форми інсулінів і 11,4% — аналогові інсуліни (рис. 1).

Але якщо розглянути ринок інсулінів у розрізі витрат на їх придбання, то бачимо іншу ситуацію, де на 11,4% хворих, які отримують

терапію аналоговими формами інсулінів, витрачається понад 31% коштів, виділених на забезпечення хворих із ЦД (орієнтовно 600 млн гривень щороку) (рис. 2).

З одного боку, це говорить про штучний характер розподілу ринку інсулінів (адміністративний), з іншого — модель тендерних закупівель є недосконалою з позиції відсутності відповідальності, залученості пацієнта до результатів лікування, адже незважаючи на вид і форму інсуліну пацієнт отримує препарати інсуліну цілком безкоштовно. Можна довго припускати, що у випадку іншої структури ринку був би інший відсоток компенсованих, але зважаючи на досвід більшості розвинених країн — лише співучасть хворого в забезпеченні лікування ЦД (а це не лише частковий, часто символічний співплатіж, але й регулярне вимірювання глікованого гемоглобіну, відвідування шкіл самоконтролю, які сьогодні практично не затребувані пацієнтами).

Аналізуючи споживання таблетованих цукрознижувальних препаратів, можна констатувати жахливу ситуацію, адже понад 50% хворих із ЦД 2-го типу, за розрахунковими даними, не отримують цукрознижувальної терапії. Натомість аналізуючи листи призначень, ми відзначили таку картину:

**Рис. 1.** Ріст видатків на закупівлю інсулінів (тис. грн.) і кількості пацієнтів на інсулінотерапії в Україні

Оригінальні дослідження

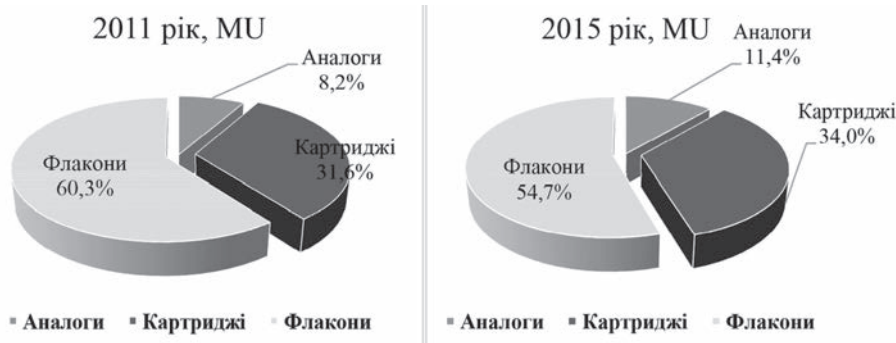


Рис. 2. Структура ринку інсулінів в Україні в одиницях MU (2011-2015 рр., 1 MU дорівнює 1 млн міжнародних одиниць інсуліну). Дані акцептів тендерних закупівель.



Рис. 3. Структура ринку інсулінів в Україні в грн. (2011-2015 рр.)

Таблиця 2. Споживання цукрознижувальних таблетованих DDD (defined daily dose), грн. 2014-2015 рр.

МНН (міжнародна непатентована назва)	2014 рік		2015 рік	
	Сума (тис. грн)	К-ть DDD	Сума (тис. грн)	К-ть DDD
Метформін	222 073	57 468 448	314 905	60 023 083
Гліклазид	139 803	52 779 170	155 717	51 256 198
Глімепірид	107 469	56 637 439	143 674	68 595 875
Глібенкламід+метформін	43 287	0	55 510	0
Глібенкламід	17 444	27 581 325	21 201	23 233 267
Метформін+глімепірид	14 482	0	25 966	0
Гліклазид+метформін	5 219	0	4 816	0
Сітагліптин	6 267	447 951	5 047	151 431
Дапагліфозин	3 799	279 940	11 654	630 689
Саксагліптин	7 944	580 531	8 096	439 148
Ліраглутид	4 594	0	5 740	0
Всього	572 382	195 774 804	752 325	204 329 691
Розрахункова кількість пацієнтів, які лікуються		549 929		573 960

- хворі з ЦД 2-го типу, як правило, отримують суттєво нижчу DDD, ніж рекомендовано ВООЗ;
- часто, надто на стадії передіабету пацієнти припиняють приймання цукрознижувальних препаратів через настання суб'єктивного поліпшення стану;

- останнім часом пацієнти дедалі більше відмовляються від приймання цукрознижувальних таблетованих препаратів через відсутність коштів на їх придбання;

- відсутність діючого реєстру та масштабних всеукраїнських скринінгів не дає можливості оцінити реальну компенсацію захворювання в пацієнтів.

За період незалежності України було кілька спроб зі створення реєстру хворих на ЦД. Але, на жаль, варто констатувати факт, що реєстр не створений і не працює. Відповідно, зробити аналіз компенсації хворих із ЦД в Україні, які отримують цукрознижувальну терапію, було практично неможливо. Основним показником, індикатором компенсації захворювання є показник глікованого гемоглобіну (HbA1c) – відображення середньодобової глікемії впродовж останніх 3-х місяців, тому одним із першочергових кроків у лікуванні пацієнтів із ЦД має стати впровадження Всеукраїнського уніфікованого реєстру хворих на ЦД, що дозволить оцінити ефективність цукрознижувальної терапії, динаміку розвитку ускладнень, інвалідності, смертності, пов'язаних із діабетом. Лише наявність функціонуючого реєстру дозволить провести фармако економічні розрахунки витраток і визначити доцільність та ефективність тієї або іншої схеми лікування. Адже основне завдання медикаментозної терапії ЦД є не факт отримання якогось цукрознижувального препарату, а досягнення пацієнтом компенсації захворювання.

Рівень HbA1c (%), Україна, 2013 рік

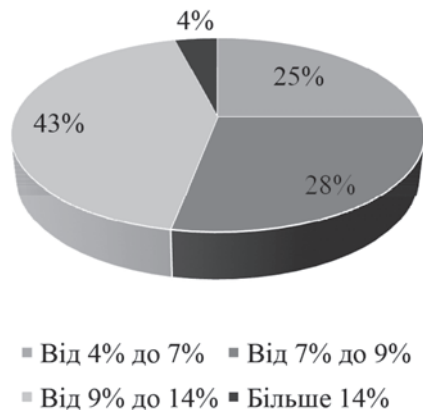


Рис. 4. Розподіл пацієнтів із ЦД залежно від рівня HbA1c (за даними проекту Changing Diabetes Barometer).

Згідно зі стандартами лікування ЦД визначення концентрації HbA1c необхідно проводити кожні 3 місяці у пацієнтів, в яких було змінено схему терапії або не вдалося досягти цільових значень глікемії. У пацієнтів, які досягли індивідуальних цільових значень глікемії та в яких глікемічний контроль є стабільним — двічі на рік.

Єдиним масштабним дослідженням, де оцінювали рівень компенсації ЦД, був проект Changing Diabetes Barometer 2013 року. Вперше було зібрано понад 85 тис. уніфікованих даних показника HbA1c у хворих на ЦД із різних регіонів України. Згідно з отриманими даними, лише 25% пацієнтів мають показник HbA1c $\leq 7\%$, тобто отримують ефективне цукрознижувальне лікування [3].

З іншого боку, в Україні (табл. 3) відзначається низька поширеність інсулінотерапії серед хворих із ЦД 2-го типу, в 1,5-3 рази нижча, ніж в країнах Євросоюзу (табл. 4).

Отже, поширеність інсулінотерапії серед хворих на ЦД 2-го типу є вкрай низькою, подібною до такої в РФ, де цей показник складає 9,7%.

Висновки та рекомендації

1. Для впровадження будь-якої системи забезпечення препаратами інсуліну необхідно в першу чергу впровадити реєстр пацієнтів.
2. Зважаючи на низький рівень компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД, надто тих, які отримують безкоштовно препарати інсуліну, необхідно підвищити відповідальність хворого шляхом часткової (міні-

Таблиця 3. Поширеність інсулінотерапії серед хворих на ЦД 2-го типу в середньому по Україні згідно зі звітами головних позаштатних фахівців-ендокринологів (2013-2015 рр.)

Кількість хворих на цукровий діабет	Рік		
	2013	2014	2015
Кількість хворих на ЦД 2-го типу, які потребують лікування препаратами інсуліну	132 671	130 586	135 741
Кількість хворих на ЦД 2-го типу	1 279 751	1 110 130	1 136 184
Питома вага хворих на ЦД 2-го типу, які потребують лікування препаратами інсуліну	10,4%	11,8%	11,9%

Таблиця 4. Поширеність інсулінотерапії серед хворих на цукровий діабет 2-го типу в різних країнах світу (IDF Diabetes Atlas 3rd edition, 2006)

Країна	Питома вага (%) пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримують лише інсулін (%)	Питома вага (%) пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримують комбіновану терапію (інсулін + ПЦЗП)
США	15,3	12,4
Данія	30,4	9,7
Велика Британія	19,9	6,5
Фінляндія	24,3	17,9
Франція	14,5	4,3
Німеччина	13,0	11,0

мальної) співплати за отримані препарати інсуліну.

3. Для забезпечення хворих на ЦД 2-го типу необхідно впровадити реімбурсацію по трьох основних цукрознижувальних препаратах: метформін, гліклазид і гліметірид.
4. Для оцінки компенсації діабету і подальших фармакоекономічних досліджень необхідно впровадити для всіх хворих на ЦД вимірювання HbA1c 1 раз на квартал за рахунок бюджетних коштів.
5. Дотримання стандартів Уніфікованого протоколу та сучасних алгоритмів лікування дозволить не лише зменшити витрати держави на лікування але й збільшити тривалість та якість життя пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Онлайн-версія Атласа Діабета IDF: www.idf.org/diabetesatlas (Online version Atlas of diabetes IDF: www.idf.org/diabetesatlas).
2. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2015 рік // Ендокринологія. — 2016. — Т. 21, № 1 (додаток 1). — 40 с. (Reference book of the main indicators of

Оригінальні дослідження

- the endocrinology service in Ukraine for 2015 // Endocrinology. – 2016. – Vol. 21, № 1 (Appendix 1). – 40 p.).
3. Гульчій М.В., Замолотова К.О., Соколова Л.К., Бойко О.А., Сакало О.А., Власенко Н.Г., Петренко Л.І. Системний контроль глікозильованого гемоглобіну – шлях до покращення лікування і якості життя людей з цукровим діабетом // Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. – 2014. – № 4. – С. 91-98. (Hul'chiy M.V., Zamolotova K.O., Sokolova L.K., Boyko O.A., Sakalo O.A., Vlasenko N.H., Petrenko L.I. System control of glycated hemoglobin – the way to improve treatment and quality of life in people with diabetes mellitus // Diabet. Ozhyrinnya. Metabolichnyy syndrom. – 2014. – № 4. – P. 91-98).
 4. Тронько М.Д. Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 2015-2020 роки // Ендокринологія. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 373-381. (Contemporary state and prospects of development of fundamental and clinical endocrinology in 2015 // Endokrynolohiya. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 373-381).
 5. Тронько М.Д., Караченцев Ю.І., Соколова Л.К., Кравчун Н.О. Актуальні аспекти інсулінотерапії у пацієнтів із цукровим діабетом // Ендокринологія. – 2016, Т. 21, № 2. – С. 100-106. (Tron'ko M.D., Karachentsev Yu.I., Sokolov L.K., Kravchun N.A. Actual aspects of insulin therapy in patients with diabetes mellitus // Endokrynolohiya. – 2016, Vol. 21, № 2. – P. 100-106).

(Надійшла до редакції 17.01.2017 р.)

Современные подходы к обеспечению сахароснижающими препаратами больных сахарным диабетом в Украине

П.Ю. Лукашевич¹, В.Л. Орленко², Н.Д. Тронько²

¹ ПАО «Фармак»

² ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМНУ»

Резюме. Проведен анализ обеспеченности пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином больных сахарным

диабетом 1-го и 2-го типов, что позволило сделать выводы о реальном состоянии потребления и назначения сахароснижающих препаратов, сравнить существующую ситуацию с действующими рекомендациями и наставлениями по лечению диабета. Проанализирована эффективность лечения больных сахарным диабетом по уровню компенсации заболевания в разных регионах Украины. Предложены оптимальные модели обеспечения больных сахарным диабетом сахароснижающими средствами.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахароснижающие препараты, инсулин, компенсация.

Modern approaches to providing the treatment of diabetic patients by hypoglycemic agents in Ukraine

P.Y. Lukashevich¹, V.L. Orlenko², N.D. Tronko²

¹ Farmak Joint Stock Company

² State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. An analysis to provide patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus by oral hypoglycemic agents and insulin was carried out. It allowed to conclude about the real state of consumption and prescription of hypoglycemic agents, to compare the actual situation with the current recommendations and instructions for the treatment of diabetes. The efficiency of the treatment of diabetic patients was analyzed by the level of disease compensation in different regions of Ukraine. The optimal models to ensuring diabetic patients with hypoglycemic agents were proposed.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycemic agents, insulin, compensation.

Modern conceptions on diffuse toxic goiter: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment (review)

**O.V. Rakov,
V.V. Rakova,
S.M. Pona,
O.Ja. Gyryavenko**

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

Abstract. The article is devoted to the analysis and systematization of the latest scientific data on the problem of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of diffuse toxic goiter. Much attention is paid to the role of diffuse toxic goiter in the structure of endocrine diseases, to the major factors defining its occurrence and progression, to the influence of environmental factors for its development. Modern conceptions on mechanisms triggering the pathological process in diffuse toxic goiter were described. The paper presents etiopathogenetic, morphological, clinical classifications of diffuse toxic goiter.

Keywords: diffuse toxic goiter, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Diffuse toxic goiter, first described by the English physician Caleb H. Parry (1755-1822), is also known as Graves' disease (after Robert J. Graves) in the English-speaking world and as Basedow disease (after Karl A. von Basedow) in the rest of Europe. It is the most common diseases of endocrine system [23] that occurs in about 0.5% to 2.0% people according to the literature data [50]. The disease develops in people between the age of 40 to 60, and is 10-20 times more common in women than in men [35]. Graves' disease is systemic autoim-

mune disease characterized by persistent abnormal hyperfunction, hyperplasia and hypertrophy of the thyroid gland (TG) with the development of thyrotoxicosis, which is often combined with extra thyroidal disorders [7].

Etiology and pathogenesis

Graves' disease (GD) develops as a result of the thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) production, which competes with thyrotropin (TSH) for its receptors and stimulates the formation of thyroid hormones. The disease belongs to multiple-factorial diseases where the genetic characteristics of the immune response are implemented on the background of environmental factors [35].

* 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, V.V. Rakova, S.M. Pona, O.Ja. Gyryavenko

Огляди

Heredity and psychogenic effects are the factors provoking the autoimmune changes. Up to 80% of patients with Graves' disease have psychic trauma in anamnesis [10]. Emotional stress is seen as a factor of the immune system suppression and its adequate response to pathogenic environmental factors [86]. Acute and chronic infectious diseases [55], viral infections, ionizing radiation, solar insolation, pregnancy, menopause [33, 69] are preceded Graves' disease development in 17-20% cases. Iodine in pharmacological doses (amiodarone, radiopaque substances) can not only induce thyrotoxicosis, but complicate the GD treatment too [63, 83]. Often Graves' disease causes the iodine deficiency in some regions [81].

In genetically predisposed people, the disease development is affected by smoking that increases the risk of development and progression of Graves' ophthalmopathy (GO) [46].

A significant role of the genetic predisposition of the disease occurrence was confirmed by antibody screening test to thyroglobulin, toxic goiter or other thyroid pathology in several generations of patients' relatives with GD [35]. In identical twins the same incidence of toxic goiter and titers of antibodies to the thyroid antigens is observed. Study of histocompatibility (HLA-antigens) shows that the presence of HLA-DW3 and HLA-DR3 haplotypes increases the risk of disease in 3.86 and 5.9 times, respectively, compared to having only genes HLA-B8. Combination of Graves' disease with antigens HLA-DQA1*0501 is the most often observed [1]. In Graves' disease heredity, except the genes of HLA system, are involved other genes, that is evidence of the multiple-factorial type of heredity [86].

The main role in the development of Graves' disease belongs to various disorders of the immune system appearing by lymphoid infiltration and thyroid hyperfunction [20]. The role of STLA-4 gene association that is localized on 2q33 chromosome and encodes a protein of superficial cells of D28 molecules with HLA-B7 gene was defined. CTLA-4/B7 complex is competitive to CD28/B7, resulting in a negative signal that is obtained by T-cells, which is responsible for T-cell infiltration, cytokines formation and immune response. Expression of intracellular adhesion molecule type-1 (ICAM-1), that are of the IgG class is amplified in thyrocytes of patients with Graves' disease. They can also indicate the predisposition to Graves' disease and GO de-

velopment. These molecules are ligands to the lymphatic antigen-1 (LFA-1). ICAM-1 expression is regulated by a number of inflammatory cytokines, including interferon- γ , interleukin-1 β , TNF α etc. ICAM-1 and LFA-1 interaction is a critical moment between the immune cells and tissue target-cells and it triggers the immune process occurring in the case of Graves' disease [1]. T. Arao et al. revealed for the first time that infiltration with lymphocytes, producing interferon- γ , stimulates thyrocytes proliferation throughout ICAM-1 and LFA-1 adhesion that is key factor in the enlargement of thyroid volume and Graves' disease development [37]. T-suppressors deficiency leads to mutation of forbidden T-helper clones, that stimulate the specific immunoglobulin production in B-lymphocytes that are capable to interact with thyrotropin receptors on thyrocytes [69].

A key element in the GD pathogenesis is the formation of stimulating antibodies to TSH receptor (TRAbs) in 88-98% of cases. These antibodies, binding to the TSH receptor, activate it by triggering the cAMP and phosphatidyl inositol cascades, which stimulate the thyroid iodine capture, synthesis and secretion of thyroid hormones and thyrocyte proliferation [1].

Interaction between oxidative stress and antioxidant system and participation of selenium compounds in this process is now considered in the pathogenesis of this autoimmune disease [57]. Excess of T₄ and T₃ causes increased oxygen uptake, stimulates the oxidation processes in tissues, separates the processes of oxidative phosphorylation and decreases the accumulation of energy in macroergic compounds. The dissimilation processes are prevailed, protein and glycogen destruction is increased in the organism. There is decreased in the tissues of the heart, liver, muscles, and fat mobilization from fat depots is increased [19].

Participation of cytokines in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease is actively studied. It is not proved how the level of opposition cytokines changes depending on the duration of autoimmune feedback and severity of thyrotoxicosis under the treatment with different methods and on the presence or absence of thyrotoxicosis complications [8, 45].

Much attention is paid to the mechanisms of the cardiovascular lesions development in patients with Graves' disease. Cytokines participation in this process is beyond any doubt, however, the methods

of its influence were not fully elucidated, and data from different studies are contradictory [31].

It remains not clear either thyrotoxicosis remission is induced with the specific immunomodulator influence of thyrostatics or occurs independently of their effects. Levels of antithyroid antibodies and TRAbs were not studied during thyrostatic therapy in patients at thyrotoxicosis remission peak.

Diagnosis

Clinical manifestation of Graves' disease is gradually developed. At the forefront are The symptoms of nervous, cardiovascular, digestive systems disorder, thyroid gland enlargement, ophthalmic signs, osteoporosis formation are symptoms of the first line [22].

Graves' disease is diagnosed taking into account the clinical symptoms (irritability, weight loss, muscle weakness, tachycardia, increased sweating, body tremor, heat intolerance, the presence of eye symptoms, goiter). The size of goiter, gland structure, consistency, mobility, sensitivity are determined according to the WHO classification [7].

Determination of TSH, T_4 and T_3 content in blood serum is generally accepted in GD diagnosis. The combination of low TSH level and elevated T_4 and T_3 levels (at least one of the two) indicates the manifestation of thyrotoxicosis. The T_3 and T_4 concentration within the reference values indicates subclinical thyrotoxicosis [25]. Basal TSH level is an accessible prognostic marker of disease relapse 4 weeks later after discontinuation of antithyroid agents (ATA) [51].

Ultrasound investigation of thyroid gland using Doppler sonography is of great importance both for diagnosis and for monitoring the treatment of Graves' disease. This method detects diffuse increase of thyroid, determines tissues hypoechogenity, specific increased blood circulation, local changes (nodal formations, cysts) in 80% cases [27]. Thyroid hypervascularization is determined at color cartogram, indicating accelerated blood circulation, laminar nature of which changes to turbulent («thyroid hell phenomenon»). These processes are stopped, that is correlated with a decrease of thyroid hormones during treatment [7].

To determine the degree of autoimmune process in the preoperative period, fine-needle aspiration puncture biopsy (FAPB) is used [35].

According to data of thyroid section of the German Society of Endocrinology, diagnosis of Graves'-Basedow's disease, immunogenic thyro-

toxicosis can be considered confirmed, if relevant results of the above study methods are received and there is Graves' ophthalmopathy present, and further diagnostic search is unpractical [35].

Determination of TRAbs titers is also considered in the Graves' disease diagnosis, it is positive in a case of active form of the disease in 80-90% patients. The indicator allows to differentiate Graves' disease with autoimmune thyroiditis, to determine thyrotoxicosis during pregnancy and to predict the relapse after thyrostatic therapy course [7]. The most sensitive and specific method to determine antibody titers is an immunoassay of the 2nd and 3rd generations [82].

In Graves' disease the elevated levels of antibodies to thyroid peroxidase can be detected in 90% cases and of thyroglobulin – in 50% cases [35]. Several authors emphasize the level of these antibodies has a direct correlation with clinical manifestations of ophthalmopathy, which determines the severity and prognosis of disease [34]. Determination of their level can also be used to assess the risk of thyrotoxicosis relapse development after thyrostatic therapy [21]. TRAbs determination as a method of Graves' disease remission assessment after thyrostatic therapy is not statistically based, and therefore the results of this test should be interpreted together with the results of other diagnostic methods [11].

Radioisotope diagnostic methods are used for assessing the functional activity of the thyroid gland. Thyroid scintigraphy with ^{131}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ allows to determine the diffuse increase of isotope capture by thyroid gland and also is used in diagnosis of unexplained cases [35, 50].

Electrocardiography (ECG), except tachycardia and arrhythmia, detects the signs of left ventricular hypertrophy, which have functional character and disappear after elimination of thyrotoxicosis in a third part of patients with Graves' disease [48].

Graves' disease diagnosis in pregnant women has its own peculiarities. High level of T_3 and T_4 and low level of TSH in blood are observed [33]. However, some authors suggest that the latter indicator is not always informative, as far as in early terms of pregnancy TSH is increased under the influence of chorionic gonadotropin (CG), which is similar to its structure and can stimulate the thyroid function («gestational transient thyrotoxicosis») as TSH [12]. Control of TSH and fT_4 levels should be performed every 2-4 weeks at the start of treatment

Огляди

and every 4-6 weeks after the achievement of desired outcomes [33, 40]. Increased TRAbs level is the most sensitive marker in pregnant women, who received thyreostatic therapy for Graves' disease, besides it is necessary to conduct the fetal ultrasound to detect signs of thyroid dysfunction [33].

As for optimal method of Graves' disease diagnosis sights of researchers do not coincide [42].

Treatment of Graves' disease

Thyroid hormones inhibition, hyperthyroidism correction and euthyroid state are the main treatment task of patients with Graves' disease [16]. Treatment methods of Graves' disease are divided into three main groups: conservative, surgical and radioiodine therapy [1].

The choice of treatment is dependent on many factors: patient's age, disease severity, size and location of goiter, geophysical conditions of residence, doctor qualification and experience, cost, presence of contraindications to the use of radioisotopes [70].

The questionnaire regarding the treatment choice in patients with Graves' disease established that radioiodine therapy will choose 22% in Europe, 22% – in China and 11% respondents – in Japan. Radioactive iodine therapy is the most frequently used in the US, regardless of the thyroid size, the terms of the disease and other factors [67]. However, antithyroid drugs are the first-line treatment choice in Korea, Japan and European countries [35]. More than 75% Russia doctors prefer the long-term, treatment with thyrostatics, 6% – surgical treatment and 3% – radioactive iodine therapy [4, 16].

Convincing evidence of the treatment choice and the relapses incidence occurring after each of these methods gives the assessment of the thyreostatic side effects. According to the data of meta-analysis, the thyreostatic therapy consequences, compared to surgical treatment, have significantly higher incidence of relapses and tendency to increase the incidence of side effects [77].

Some scientists consider surgical treatment method and treatment with radioactive iodine is more effective than others in 3.44 times [49].

Choice of optimal treatment method remains controversial [18] and requires further clinical studies.

Conservative treatment

Conservative treatment includes complex of anti-thyroid agents, such as thioamides, β -adrenoblockers, iodides, potassium perchlorate, lithium agents, glucocorticoids, sedative agents [1]. The ef-

fect of these agents is directed to reducing the thyroid hormones secretion by inhibition of their synthesis and release, as well as inhibition of the thyroid-stimulating antibody secretion [2]. However, according to the data of some authors, in a case of relapse after one course of thyreostatic therapy, the prescription of the second course is pointless [19].

Use of thyreostatic agents

More than half a century thioamides, which includes thiamazole (tyrosol, methimazole, mercazolil), carbimazole and propylthiouracil are used for Graves' disease treatment [35, 40, 64]. According to the recommendations of the American Thyroid Association (ATA) and the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), a main agent in the treatment of Graves' disease is thiamazole [2]. This agent is registered under the name of tyrosol in Ukraine [16].

Inhibition of two stages of thyroid hormones biosynthesis: organification and condensation is a key mechanism of these agents effect. Entering the thyroid gland, thioamides suppress the activity of thyroid peroxidase, which deficiency decreases iodine oxidation, thyroglobulin iodination and iodotyrosine condensation. As a result, the thyroid hormones synthesis stops and thyrotoxicosis is cut off [16, 29, 35]. It is known that thiamazole does not affect the release of the synthesized thyronines of thyroid follicles. This explains the latent period of the drug effect, which can be preceded to normalization of T_3 and T_4 levels in the blood plasma that is to improve the clinical picture [40, 50].

Carbimazole that has good recommendations in Europe was also appeared in Ukraine in 2013 [16]. The therapeutic effects of these two drugs, thioamides, are equivalent, but carbimazole causes fewer side effects and allergic reactions. Propylthiouracil can suppress T_4 deiodination to active T_3 , that makes it possible to use it for severe hyperthyroidism [16, 35, 38].

Thioamides influence the immunological disorders – increasing the activity and the amount of certain lymphocytes subpopulations, decreasing immunogenicity of thyroglobulin as result of reducing its iodination, and decreasing the production of E2 prostaglandins, interleukin-1, interleukin-6, and the production synthesis of heat shock proteins by thyrocytes [35]. Immunosuppressive and immunomodulatory effects are not the same for all thyreostatic drugs, there are data, which show a significant reduction in the TRAbs concentration

and increase of T-suppressors number under carbimazole compared to propylthiouracil in treatment Graves' disease patients [36].

Thiamazole is accumulated in the thyroid gland; its half-life period consists of 4-6 hours that allows to prescribe the drug 1-2 times per day. Propylthiouracil has less half-life period – 75 min. Therefore it is needed more frequent intake (3-4 times per day) at a dose 10 times higher than thiamazole [52]. In turn, propylthiouracil is a drug of choice for treating pregnant and breast-feeding women, because of its limited transfer through the placenta and breast epithelium [50].

Thyreostatic drugs are used in a dose titration regimen. Treatment starts with the highest therapeutic doses (30-40 mg/day of thiamazole or 75-150-300 mg/day of propylthiouracil), with gradually dose reducing to maintaining euthyroid state during long time with minimal dose (thiamazole 5-10 mg/day, propylthiouracil 50-100 mg/day) [35]. Thioamides block the T_4 biosynthesis in the thyroid gland only de novo, so their clinical effect appears 3-4 weeks later after drug intake starting [16].

According to the results of four randomized clinical trials comparing the different periods of disease course – 6, 12, 18, 24 months it was found that optimal for achieve the lasting remission is treatment with thyrostatics for – 18 months [36], that was also confirmed by other authors [1, 20].

Thyreostatic treatment can cause immunosuppressive effect on autoimmune process in thyroid gland. This prompted the clinicians to explore different treatment schemes to decrease the incidence of relapses [35, 77]. After treatment of hyperthyroidism with methimazole in a dose of 10 mg and 40 mg there were no difference in the relapse rate (58.3% and 57.8%, respectively) [43]. Minimum thyreostatic dose that is necessary for Graves' disease treatment provides the same remission as the high dose; risk of complications is reduced [17]. Some authors, taking into attention the metabolic rate of thiourea derivatives, recommend taking a single daily-dose of drug. It should be noted that at the start of therapy, high doses of drug (30-40 mg) should be divided into 3-4 intake for minimizing the risk of side effects. Later, when the dose is reduced and its use does not cause the side effects, scheme can be replaced by once per day [16, 36]. A single-day dose of thyrostatics was investigated in two groups of patients with Graves' disease. Patients of the first group received methimazole in a

single dose 15 mg/day, of the second one – 150 mg of propylthiouracil for 12 weeks. At the end of the study authors concluded that methimazole in a dose of 15 mg/day was more effective in inducing euthyroidism than propylthiouracil. Methimazole therapy by the scheme of single-day dose not only quickly reduced the levels of T_3 and T_4 in blood serum, but also increased euthyroidism achievement in 4 times comparing with propylthiouracil treatment according the analogic scheme [52].

Long-term results of combined therapy in Graves' disease are widely discussed in literature [16, 28, 35]. To prevent iatrogenic hypothyroidism in cases of using high doses of thyreostatics, some clinicians use the combination therapy «block and replace», namely 10-15 mg of thiamazole and 50-100 mcg of levothyroxine ($L-T_4$): one drug blocks the gland, another replaces the deficiency of thyroid hormones. This scheme is simple to use, allows to block thyroid hormones production preventing a relapse of thyrotoxicosis [12, 83]. Maintenance of normal levels of TSH and T_4 is criterion of adequacy of therapy. Course of treatment lasts from 12 to 24 months. This scheme allows to avoid the enlargement of thyroid size in case of medicationous hypothyroidism development during thyrostatics use [16].

However, this therapy has been supported not by all researchers. It has been analyzed the patients' thyrostatics treatment results in 12-15 months after treatment with thyrostatics. Groups were divided by risk factor – the size of the goiter, TRAbs level – with $L-T_4$ administration in different suppressive doses. The authors have found the hyperthyroidism relapses in all groups (% in a year, 32% in 2 years). In patients who did not receive additional $L-T_4$, the relapse rate was 18% and 24%, respectively. Studies have been shown that $L-T_4$ does not prevent hyperthyroidism relapse after euthyroid function recovery by thyrostatics, and has no effect on TRAbs level and does not reduce the size of the goiter [18, 23, 51, 63]. The searching the optimal method to treat patients with Graves' disease continues.

Side effects of the thyrostatics use

The thyrostatics use can cause the side effects in nearly 13% of patients: dyspepsia, pain and swelling in the joints, vasculitis, cholestasis, skin rash, itching [7, 18]. Dangerous complication is agranulocytosis, aplastic anemia in 0.2-2.0% cases as a result of high doses thyrostatics [79]. It is well known the

Огляди

toxic effects of thyrostatics on the liver: metazole can cause cholestasis [18] aprotiouracyl – systemic vasculitis associated with the formation of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies [66].

β-adrenoblockers in the treatment of Graves' disease

In the complex treatment of Graves' disease, along with ATD, if euthyroidism is not achieved, β-blockers are used, which affect the symptoms caused by catecholamines: anxiety, sweating, fear, tremor, tachycardia [7, 50, 78]. Propranolol is prescribed in a dose of 40 mg every 6 hours [7, 18]. According to some authors, it is better to prescribe the cardioselective β-adrenoblockers, which block myocardial 1-adrenergic receptors and do not affect the bronchi 2-adrenergic receptors: atenolol (50-100 mg/day), metoprolol (100-200 mg/day), bisoprolol (5-10 mg/day), and is recommended to decrease the dose with interval of 10-14 days in the process of treatment [16, 35, 50]. These drugs are also included Spesicor, Concor. The signs of dose adequacy are decrease of heart beat, heart pain, absence of side effects [78].

Treatment of Graves' disease by lithium agents

As an independent therapy for thyrotoxicosis of mild and moderate severity, and, in some cases, for complex treatment of Graves' disease lithium is used in addition to the traditional thyrostatics [44]. Lithium acts as a membranes stabilizer, reduces sensitivity of tyrocytes to stimulating effect of thyrotropin and thyroid-stimulating antibodies, and reduces the release of thyroid hormones from the thyroid gland into the blood. This provides a quick effect and the euthyroidism state [7, 44]. Depending on the symptoms severity, lithium carbonate is prescribed in a dose of 900-1500 mg/day [18]. Thyroid sensitivity to lithium is stored for 3-4 months, then comes «slipping phenomenon». Because of this, lithium can not be used for a long-term treatment [7, 44]. Lithium can have toxic effects on the body: it can cause nausea, increase tremor, damage of kidneys and heart. As normotonic drug, it can cause drowsiness, increase fatigue. The drug is permeable through the placenta, so it can not be used to treat pregnant women [7].

Treatment of patients with Graves' disease by inorganic iodine agents

Today the use of inorganic iodine agents are limited in Graves' disease. They are used in patient's with thioamide intolerance. Iodides (Lugol's io-

dine, saturated solution of potassium iodide) reduce their own transportation to the thyroid gland, inhibit the iodine organification and quickly block the T_3 and T_4 release from the gland that promotes rapid euthyroidism attainment [7]. However, antithyroid effect of iodides is stopped in some days or weeks, and thyrotoxicosis is restored or even become more pronounced [7].

The average thyroid volume was significantly increased in patients treated with potassium iodide that was revealed by ultrasound examination in patients with Graves' disease. The increase of thyroid gland exceeded 30% in 17% cases [91].

Glucocorticoids treatment of patients with Graves' disease and Graves' ophthalmopathy

Complex treatment of patients with Graves' disease, along with thyrostatics includes also glucocorticoids. Their use is appropriated in the cases of significant activation of autoimmune mechanism in disease and clinical signs of adrenal insufficiency, one of which is the increased hyperpigmentation [20]. Glucocorticoids (dexamethasone in a dose of 8 mg/day, prednisone 15-30 mg/day with decreased dose every 5 days up to 5 mg) cause a direct antithyroid effect, inhibit thyroid hormones secretion and T_4 to T_3 conversion [7, 17]. There is evidence that the effect of pulse therapy with methylprednisolone is temporary and does not increase the remission time in patients with Graves' disease [58].

As Graves' ophthalmopathy is mostly combined with Graves' disease, stable euthyroid is sufficient to decrease or disappearance of its manifestations [17]. Taking into account that GO is an organspecific autoimmune disease, glucocorticoids that are prescribed for a long time with high initial dose are included into treatment scheme [7, 40]. It is proved that oral corticosteroid intake is effective in 60% of cases, and retrobulbar administration – in 40%. The use of necessary high doses may be accompanied by some side effects. The relapse of GO is a common problem after a decrease of a dose or discontinuation of glucocorticoids. An orbital radiation therapy is used either alone or in combination with glucocorticoids, but there are various opinions of its effectiveness [80].

The results of prospective randomized trial comparing the efficacy and safety of oral and intravenous glucocorticoid therapy of complicated GO found both variants of treatments effective, pulse therapy was closer to the optimum, efficient, and safer [65].

Additional method of Graves' disease treatment

To increase the effectiveness of thyrotoxicosis treatment, immunomodulators are proposed to use [3]. Today are continuing studies of Rituximab immunomodulatory. Its high effectiveness is revealed in 91% patients with GO, but this agent is expensive and produces side effect [20, 41, 73]. Some scientists offer the herbal products, as an alternative in case of allergy against thyrostatics, decreasing the levels of T_3 and T_4 [59]. Phenobarbital is the drug, which indirectly affects the content of thyroid hormones, and accelerates the metabolism of T_4 and cause the sedative effect [7]. Low molecular antagonists of TSH receptor have therapeutic potential as the active agents blocking stimulation of antibodies in Graves' disease [71]. Plasmapheresis, the therapeutic effect of which is associated with the removal of thyroid hormone excess, antibodies, toxic substances is used in a case of the allergic reactions to thyrostatics [7]. As the correlation between an oxidative stress and antioxidant system was proven; selenium compounds are useful in Graves' disease treatment [57].

The treatment problem of pregnant women with Graves' disease

A separate issue is Graves' disease treatment during pregnancy. Data of Graves' disease rate in pregnancy are controversial and varies from 0.05% to 4% (about 1 case per 1000 pregnancies) [7, 33]. The immediate abortion in Graves' disease is not discussed. An adequate treatment of patients with thyrotoxicosis begins from the early stages of gestation that is a crucial condition for improving pregnancy course. If a compensation state is reached during pregnancy, the threat for the mother and fetus is minimal [7, 33, 92].

Thyrostatics are prescribed for treatment of pregnant women with Graves' disease. Thiamazole (metimazol) is associated with the development of skin aplasia, esophageal atresia and other congenital anomalies of the fetus, propylthiouracil are more preferred [92]. The initial dose is propylthiouracil consists of 100-300 mg/day, metimazol – 20 mg/day and is conditioned by the degree of hyperthyroidism. Further it carry monthly maintenance dose adjustment for T_4 at the upper limit of normal or slightly above normal For preventing fetal hypothyroidism monthly dose correction is realized to maintenance T_4 at the upper limit of a norm or slightly above a norm [2] Medicamentous treat-

ment is not stopped after the child birth [7, 26]. a small amount of thyrostatics are secreted into the mother's milk but propylthiouracil in a dose of 750 mg/day or methimazole in a dose of 20 mg/day that are taken by mother during lactation do not affect the function of the child's thyroid gland that was shown in prospective clinical studies [92].

β -adrenoblockers can be used in pregnant women only for a short period of her preparation for surgery or in the case of thyrotoxic crisis [33, 36].

Subtotal thyroidectomy or thyroidectomy may be performed in the women with allergy or severe adverse reactions against thyrostatics, in the necessity of thyreostatics high doses and in cases of compliance absence in pregnant, and it is preferable at the second trimester [7, 33, 92, 93].

Iodine-131 therapy is contraindicated during pregnancy [13].

Congenital hyperthyroidism is caused by the increased secretion of thyroid hormones in fetus (as a result of crossing thyroid stimulating antibodies through placenta). The disease can be manifested after child birth as well as in utero. The risk of fetus hyperthyroidism depends on the mother's thyroid stimulating antibodies, but not on her hyperthyroidism [7, 33].

Thus, conservative therapy of Graves' disease is a method of treatment that is not psychologically traumatic ones and provides relatively rapid therapeutic effect: health normalization and decrease of thyroid hormones in the majority of patients within 4-6 weeks after start of treatment [88]. Stable remission of disease is achieved in 20-25% patients, according to the data of some authors [12, 23, 88], according to others – in 40-60% patients [23]. The absence of clinical symptoms of hyperthyroidism, normalization of thyroid sizes, TSH, T_3 and T_4 levels, ultrasound thyroid echogenicity, absence of TRABS and improvement of the psychological state in patient are considered as criteria of stable euthyroidism by the greatest part of researchers [7, 9].

The main disadvantage of the thyreostatic treatment is a high risk of hyperthyroidism relapse, that is occurring in 30-82,5% cases after conservative therapy [60], in most cases during the first year after discontinuation of treatment [9, 10].

Among unresolved questions are optimal starting dose of thyreostatics, duration of their use, rationality of their combination with thyroid agents. Advantages of one or another agent are unclear till the end.

Treatment of patients with Graves' disease by radioactive iodine

Radioiodine therapy is an effective method for treating Graves' disease, which ensures elimination of hyperthyroidism in 70-95% of patients [34, 63, 67, 72]. In many European countries and in Japan radioiodine is used in hyperthyroidism relapses after conservative and surgical treatments of Graves' disease. Iodine-131 therapy is the method of choice for treating new-onset of Graves' disease in many countries [89].

In Graves' disease treatment drug of choice is iodine-131 with a short half-life (8.04 days). The therapeutic effect of this isotope is caused by β -radiation, which destroys the thyroid tissue with increased function, resulting in euthyroidism or hypothyroidism [30].

Iodine-131 treatment in a dose of 10-15 mCu is the sufficient therapy in patients with Graves' disease according to the ATA / AACE recommendations confirmed by the results of treatment [67]. Many endocrinologists prefer high doses of iodine-131 for thyroid tissue destruction and the achievement of persistent hypothyroidism [30]. The attempts to prescribe the low radioiodine dose lead to treatment failure or persistent subclinical hyperthyroidism [87]. Dose consisted of 30-40 Gy is considered an optimal, as euthyroidism is seldom achieved as a result of iodine-131 treatment [23]. However, there is evidence where hypothyroidism incidence is 50% in 10 years and is independent of radioiodine dose since lymphoid infiltration and thyroid tissue destruction are developed [50]. Some authors claim that the dose should be chosen individually depending on the mass of thyroid [89]. Thus, choice of the optimal iodine-131 dose for treatment for Graves' disease is controversial [63, 84]. Almost all the researchers agree that iodotherapy is contraindicated for pregnant and breast-feeding women [7, 35]. The advantage of this treatment is the ability to assign it without pretreating patients with thyreostatics [87].

Usually iodine-131 is prescribed in 2-10 days after cessation of thyreostatic therapy [35, 50]. There is evidence that treatment with iodine-131 prescribed after thyreostatics withdrawal, does not reduce its effectiveness [87]. The investigation of prior thyreostatic therapy effect on patients treated with iodine-131 showed that in patients with thyroid mass more than 60 g, who were taking propylthiouracil, the hypothyroidism incidence was significantly lower than in patients receiving methimazole in 3 and 6 months after radioiodine therapy [4].

It is shown the prescription of adjuvant therapy with lithium carbonate decreases the percentage of patients with thyrotoxicosis in 1.5 months after radioiodine therapy. In patients who were not taken lithium hypothyroidism was developed up to the 3rd month. By the 6th month of treatment, the disease was not dependent on the use of this drug [6].

Several authors believe that factors of progression and exacerbation of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy is the presence of ophthalmopathy before treatment, smoking, high TRAb level, thyroid hormones, not timely detected hypothyroidism after radioiodine therapy etc. [34, 89].

The problem regarding possible use of radioiodine therapy in young patients (including children) remains debatable [28, 72], because iodine-131 radiation can cause carcinogenic effects on the thyroid gland [7]. However, some authors proved the absence of such effect [67].

Unfortunately, the use of radioiodine therapy in treatment of Graves' disease patients' in Ukraine, as in many other countries of the world, is difficult of access.

Patient preparation for surgical treatment of Graves' disease

Currently, the preparation of patients for surgical treatment of Graves' disease is an urgent problem [7]. There is a point of view that in the preoperative period the attention must be paid to the patient's age, disease duration and thyreostatic use as these factors affect the state of extrafollicular epithelium and the stroma and regenerative ability of the thyroid gland [18, 23].

An important role preparing for surgery belongs to β -blockers, which have antithyroid indirect effects. β -blockers slow the T_4 peripheral tissues conversion to T_3 , increasing the number of reverse T_3 , potentiate the thyreostatics effect, allowing to quickly reach the euthyroid state without thyreostatics dose increase [7].

Many authors support the advisability of iodide prescription with thyreostatic effect [7, 16]. As it was shown the 7-10-daily preoperative treatment with Lugol's solution blocks the thyroid hormones secretion and decreases thyroid vascularization, thereby improving the quality of operative intervention and decreasing a number of postoperative complications quantity (bleeding, temporary vocal cords paralysis and hypoparathyroidism) [47]. To decreasing the thyroid vascularization in case of iodine intolerance before surgery, lithium drugs are used [7, 44].

The immunomodulators use normalizes immune parameters, decreases the preparation of preoperative period, improves the results of surgical treatment and reduces the rate of postoperative hypothyroidism and disease relapse [3]

Some authors propose plasmapheresis use to remove thyroid-stimulating immunoglobulin thereafter surgery is performed on a back ground of glucocorticoids treatment [7].

However, the problems of the effect of various treatment regimens and patient preparation to surgery on the complications development in early and late postoperative periods are not fully clarified, and their researches stay actual ones.

Surgical treatment of Graves' disease

Surgery is the oldest method of treatments in Graves' disease patients among the three main ones. It is used in a stable and long-lasting medicationous euthyroidism [5]. There are hemithyroidectomy, thyroidectomy, subtotal resection distinguished by the size of interventions [3, 10, 28, 75].

Thyroidectomy is considered an optimal method by some authors [49, 54, 76], while others prefer subtotal thyroid resection [7, 18, 23]. Thyroid surgery allows to achieve an euthyroidism by reducing a number of hyperfunctioning follicular cells [35], hypothyroidism or relapse can develop in the future [5].

The indications for surgical treatment were formulated: unsuccessful conservative therapy, occurrence of complications during therapy; relapse; goiter of large sizes, compression of neck organs by the increased gland; nodular forms of goiter; the young age of patients; pregnant women or people who are planning a pregnancy; a condition when the patient requires the rapid elimination of hyperthyroidism, but cannot take thyreostatics [5, 10, 84]. The discussion about appropriate indications for surgical treatment of Graves' disease is continued [5, 17]. Surgery should be mandatory in a case of nodule formations in patients with Graves' disease because in 3.4-13.5% of cases they are a sign of thyroid carcinoma [54].

After surgical treatment of patients with Graves' disease may be noted early and late complications [10]. The most significant of them is bleeding (0.3-5%), which can lead to fatal outcome as a result of asphyxia and injury of the laryngeal nerve (0.2-2.0%) [39]. Postoperative hypoparathyroidism – transient or steady with 2.5-7.0% rate can also be occurred [10]. Late postoperative complications in-

clude relapse of hyperthyroidism (0,6-20%) [5, 10] and hypothyroidism which rate is ranged from 5% to 80% [5].

The risk of postoperative relapse and hypothyroidism

As it was noted, most authors prefer subtotal resection of the thyroid gland, because it can be possible to use the differentiated approach to the remaining part of tissue [62]. The remaining part of thyroid stump should be such that can preclude relapse of thyrotoxicosis or hypothyroidism development, and to ensure a sufficient euthyroid state [23]. Some scintists accent that the functional state of thyroid stump after surgery is dependent not on its volume but of the autoimmune process intensity in patient: after subtotal resection hypothyroidism is achieved approximately in 80% of patients, in 10% of patients – euthyroidism, in 10% operated persons hyperthyroidism is kept or relapse is developed [5, 15].

K. Sugino et al., comparing the group of patients with Graves' disease, who were subjected to subtotal and total thyroidectomy with a control of the thyroid function in 2 and 3 years after surgery, concluded that the result of reducing the residual thyroid stump mass from the first to the third periods was the reduction of thyrotoxicosis relapse by 13%, but the number of patients who had hypothyroidism, increased by 50% [76].

According to the data of P. Moreno et al., high rate of euthyroidism is observed in patients in those cases where the stump mass varies within range of 6 to 8 g. The authors prove that after subtotal thyroidectomy euthyroidism is better achieved when there is smaller stump mass in elderly age women and the greater – in the young men [68].

E.A. Valdina reports that thyroid remnant should be determined from calculation of 50-60 mg/kg of patient body mass (3.4 g) in group of patients of patients with risk of thyrotoxicosis relapse, and postoperative hypothyroidism – 100 mg/kg (7.8 g) in the group of postoperative hypothyroidism risk. In other cases, the mass of remaining part should be calculation of 80 mg/kg body mass (5.6 g) [4].

V.G. Aristarkhov believes that for determining the mass of remaining thyroid tissue it is necessary to take into account the state of the morphological structure of the thyroid gland, the patient's age, disease duration, use of thyreostatics that directly effect on the follicular epithelium, as well as the gland regenerative ability. For example, in a pa-

Огляди

tient aged 50 years with disease duration of more than two years and a large tight gland should be leaved about 1 / 7-1 / 8 gland mass; in patients aged 25-30 and 50-1/10 part of the thyroid gland; person aged 25-30 years with disease anamnesis up to one year, and with the small gland – 1/12 lobe of thyroid mass. To achieve euthyroidism the immunomodulatory effect on the thyroid stump with a wavelength of 0.89 microns [23] laser radiation is necessary.

By dynamic ultrasound control of thyroid tissue after resection E.E. Khoroshko et al. identified certain changes of its stages. Echostructure normalization and functional adaptation of thyroid parenchyma were occurred within 3-6 months after surgery and were finished up to a year in patients without replacement therapy, while this process was stopped in thyroxin treated patients [32]. Discussion on the necessary and the sufficient volume of the thyroid remnant after surgery is lasted for decades [18].

Prognostic factors of complications in surgery of Graves' disease are genetic and immune characteristics of the body [5, 25], in particular some genetic markers. An increased rate of thyrotoxicosis relapse is observed after surgery in patients with the phenotype HLA-B8 and DR3; that is too great in patients with both antigens [5, 10, 25]. The presence of thyroid-stimulating antibodies in blood serum of patients with Graves' disease, which preservation is correlated in patients after surgery with the rate of thyrotoxicosis relapse, has prognostic significance [51].

N.C. Suaryshvili et al. believe that pronounced autoimmune process in thyroid gland is a risk factor of postoperative thyrotoxicosis relapse, and recommend to calculate the necessary volume of thyroid remnant depending on the stage of autoimmune process in the preoperative period, determined with using fine-needle aspiration (FNA) [24]. Other authors did not find this connection.

To determine the NIS mRNA content (sodium iodide symporter) in extracted thyroid tissues as an indicator of postoperative hypothyroidism after partial thyroidectomy is offered by some authors [66].

There is reason to believe that cytotoxic autoantibodies, which together with cellular mediators of immune response support the destructive processes in the thyroid gland, are played an important role in the formation of post-operative hypothyroidism [25].

It is proved that the risk factor of postoperative thyrotoxicosis relapse is a high level of free T_4 and low indices of TSH before surgery [25]. As was noted by some authors, thyrotoxicosis relapse occurs more often in young women with large goiter [76]. No sex significant differences in development of postoperative hypothyroidism risk were not found [14].

Most exposed patients [14], to develop postoperative hypothyroidism are those older than 50 with long-term course (up to 2 years) of thyreostatic treatment in Graves' disease with, with high levels of antibodies to tireoperoxidase, and most importantly, the presence of thyroid lymphoid infiltration tissue. There is evidence that elevated preoperative level of serum TSH after thyreostatic treatment (more than 3.0-3.5 mIU/l) increases the risk of postoperative hypothyroidism development almost in 60% [76], that agreed to the data of other authors.

To determine the surgery volume, the prognostic significance have such clinical signs: age and sex of the patient, the thyrotoxicosis severity, the gland size, thyreostatic therapy duration, regimen of patients' thyreostatic treatment in preoperative period [3, 5]. Prophylaxis of recurrent goiter is thyroidectomy or maximum subtotal thyroid resection, adequate replacement therapy with thyroid hormones under control of TSH and free T_4 levels in postoperative period [76].

Thus, today scientists' opinions on prediction of complications like relapse and postoperative hypothyroidism are rather contradictory. The effect of preoperative treatment with different thyreostatic combinations on the development of postoperative complications in patients, hypothyroidism in particular was not studied.

The current state of postoperative hypothyroidism treatment

Now, the majority of scientists believe that postoperative hypothyroidism is the aim of surgical treatment of patients with Graves' disease and it is not a complication [5]. The rate of primary hypothyroidism consisted of 2-7% in the world [56]. The conception of this condition treatment was changed by the appearance of synthetic thyroid hormone drugs with exactly dosage. It is believed the postoperative hypothyroidism is easily compensated and does not lead to decrease of life quality in patients [5]. The therapy hypothyroidism with L- T_4 drug is rightly considered «Gold standard» [53].

The principles of hypothyroidism replacement therapy are well known [5] and are summarized in the recommendations of the International laboratory diagnosis of thyroid disease. It was based on: initial dose of L-T₄ and period to achieve full replacement therapy is individually determined and is dependent on age, body mass and presence of concomitant heart pathology; euthyroidism in adult is achieved with prescription of the L-T₄ drug in a dose of 1.6 mg/kg body mass/day; the aim of replacement therapy is to maintain TSH level within 0.5-1.5 mIU/l; the typical variant of the gradual achievement of the total replacement dose is its increase by 25 mg every 6-8 weeks; patients receiving L-T₄ matched dose are recommended to annual control of TSH level [53].

In recent years, an attention to the use of combination therapy with L-T₄ and triiodothyronine was increased in a case of hypothyroidism. The published results of researches demonstrate the superiority of this therapy. Blood lipid profile, mood, memory were improved in patients [90].

Early postoperative hypothyroidism is accompanied by secondary immunodeficiency, activation of lipid peroxidation and decreased antioxidant defense [15]. So, the use of thyroid drugs and immunomodulating effect, including laser therapy are contributed to reparative regeneration of remaining thyroid extrafollicular cells [23].

So, summarizing data of literature review, one can conclude that all three methods of Graves' disease treatment have advantages and disadvantages. Thyreostatic prescription is the method of choice for initial therapy of thyrotoxicosis.

Recently, the incidence of postoperative complications is significantly decreased by improving preoperative preparation and surgery technique. However, there are significant differences in predicting the results of surgery.

The risk factors of hypothyroidism development after subtotal thyroid resection of are not fully investigated

Great importance has necessity to development and scientific substantiation of methods for preoperative preparation of patients with Graves' disease.

There are no criteria for predicting the results of surgical treatment of Graves' disease because the determination of the risk factors in development of postoperative complications in different periods after subtotal resection of the thyroid gland in patients with Graves' disease have not lost their actuality and require further investigation.

References

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. — М.: Медицина, 2002. — 752 с. (Balabolkin M.I., Klebanova Ye.M., Kreminskaya V.M. Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases. Guide. — M.: Meditsina, 2002. — 752 p.).
2. Бебезов Б.Х., Нуралиев М.А., Какчекеева Т.Т., Салиева Б.Р., Чазымов Р.М. Тактика лечения диффузного токсического зоба // Клиническая медицина. — 2013. — № 9. — С. 61-67. (Bebezov B.H., Nuraliev M.A., Kakchekeeva T.T., Salieva B.R., Chazyimov R.M. The tactics of diffuse toxic goiter treatment // Klinicheskaya meditsina. — 2013. — № 9. — P. 61-67).
3. Бобылев М.К., Коршунов Д.В. Этиология, диагностика и современные методы лечения диффузного токсического зоба // Успехи современного естествознания. — 2011. — № 8. — С. 93. (Bobylev M.K., Korshunov D.V. Etiology, diagnosis and modern methods of treatment of diffuse toxic goiter // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. — 2011. — № 8. — P. 93).
4. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Руководство. — СПб: Питер, 2006. — 338 с. (Valdina Ye.A. Thyroid diseases. Guide. — SPb: Piter, 2006. — 338 p.).
5. Ванушко В.Э., Фадеев В.В., Латкина Н.В. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 3. — С. 50-56. (Vanushko V.E., Fadeev V.V., Latkina N.V. Surgical treatment of diffuse toxic goiter // Problemy endokrinologii. — 2006. — Т. 52, № 3. — P. 50-56).
6. Древал А.В., Цыб А.Ф., Нечаева О.А., Комердус И.В., Дроздовский Б.Я. Влияние адьювантной терапии карбонатом лития на результаты лечения радиоактивным йодом больных диффузным токсическим зобом // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 15-19. (Dreval A.V., Tsyb A.F., Nechaeva O.A., Komerdus I.V., Drozdovskiy B. Ya. Effect of adjuvant therapy with lithium carbonate on the result of treatment diffuse toxic goiter by radioactive iodine // Problemy endokrinologii. — 2007. — Vol. 53, № 6. — P. 15-19).
7. Эндокринологія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред. П.М. Боднара. — вид. 3-є, переробл. та допов. — Вінниця: Нова Книга, 2013. — 480 с. (Endokrinologiya: textbook for students (vischih med. navch. zakladiv) / za red. P.M. Bodnara. — 3 ed., pererobl. ta dopov.]. — Vinnytsya: Nova Knyha, 2013. — 480 p.).
8. Здор В.В., Маркелова Е.В. Патогенетическая роль системы цитокинов при аутоиммунном тиреотоксикозе // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2013. — Т. 9, № 4. — С. 27-30. (Zdor V.V., Markelova E.V. The pathogenetic role of cytokines in autoimmune hyperthyroidism system // Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya. — 2013. — Vol. 9, № 4. — P. 27-30).
9. Исмаилов С.И., Рахманова С.Б. Прогнозирование рецидивов после консервативной терапии болезни Грейвса // Врач-аспирант. — 2011. — Т. 45, № 2/4. — С. 601-606. (Ismaïlov S.I., Rahmanova S.B. Prediction of recurrences after conservative therapy of Graves' disease // Vrach-aspirant. — 2011. — Vol. 45, № 2/4. — P. 601-606).
10. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. — СПб: Питер, 2004. — С. 81-264. (Kalinin A.P., Maystrenko N.A., Vetshev P.S. Surgical Endocrinology. — SPb: Piter, 2004. — P. 81-264).
11. Колода Д.Е., Сумин М.Н., Савельев Л.И. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении болезни Грейвса-Базедова // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 8-12. (Koloda D.E., Sumin M.N., Savelev L.I. Antibodies against thyroid stimulating hormone receptor in the diagnosis and treatment of disease Graves-Basedow // Problemy endokrinologii. — 2005. — Vol. 51, № 2. — P. 8-12).
12. Кондратьева Л.В. Лечение тиреотоксикоза // Лечащий врач. — 2005. — № 5. — С. 24-29. (Konдрateva L.V. Treatment of hyperthyroidism // Lechaschiy vrach. — 2005. — № 5. — P. 24-29).
13. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов В.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика. — М.: Медицина, 2003. — 35 с. (Melnichenko G.A., Fadeev V.V., Dedov V.I. Thyroid disease in pregnancy: diagnosis, treatment, prevention. — M.: Meditsina, 2003. — 35 p.).

Огляди

14. Меньков А.В. Прогнозирования послеоперационного гипотиреоза при хирургическом лечении диффузного токсического зоба // Сибирское медицинское обозрение. — 2010. — Т. 62, № 2. — С. 45-48. (Menkov A.V. Forecasting of postoperative hypothyroidism in the surgical treatment of diffuse toxic goiter // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. — 2010. — Vol. 62, № 2. — P. 45-48).
15. Олифирова О.С., Трынов Н.Н., Кналян С.В., Решетникова Л.К., Штарберг М.А., Проклова Н.И. Послеоперационный гипотиреоз: клинико-гуморальные аспекты // Новости хирургии. — 2014. — Т. 22, № 1. — С. 44-50. (Olifirova O.S., Tryinov N.N., Knalyan S.V., Reshetnikova L.K., Shtarberg M.A., Proklova N.I. Postoperative hypothyroidism: clinical and humoral aspects // Novosti hirurgii. — 2014. — Vol. 22, № 1. — P. 44-50).
16. Панькив В.И. Тиреостатические препараты в терапии диффузного токсического зоба // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2013. — № 3 (51). — С. 10-16. (Pan'kiv V.I. Thyreostatics in the treatment of diffuse toxic goiter // Mizhnarodnyi endokrinologichnyi zhurnal. — 2013. — № 3 (51). — P. 10-16).
17. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд // Пробл. эндокринологии. — 2012. — Т. 58, № 6. — С. 24-32. (Petunina N.A., Truhina L.V., Martirosyan N.S. Endocrine ophthalmopathy: a modern view // Problemy endokrinologii. — 2012. — Vol. 58, № 6. — P. 24-32).
18. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Болезнь Грейвса: современный взгляд на вопросы лечения // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — № 48. — С. 24-29. (Petunina N.A., Truhina L.V., Martirosyan N.S. Graves' disease: modern view on the issues of treatment // Effektivnaya farmakoterapiya. — 2011. — № 48. — P. 24-29).
19. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под общей ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литература, 2006. — Т. 12. — 1072 с. (Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders / pod obschey red. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. — M.: Literatura, 2006. — Vol. 12. — 1072 p.).
20. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МАИ-ПРИНТ, 2012. — 143 с. (Sviridenko N. Yu., Belovalova I.M., Sheremeta M.S., Tabeeva K.I., Remizov O.V. Graves' disease and endocrine ophthalmopathy / pod red. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. — M.: MAI-PRINT, 2012. — 143 p.).
21. Скородок О.Л., Дитковская Л.В. Диагностическое, клиническое и прогностическое значение антител к рецептору тиреотропного гормона при диффузном токсическом зобе // Российский педиатрический журнал. — 2007. — № 1. — С. 8-10. (Skorodok O.L., Ditkovskaya L.V. Diagnostic, clinical and prognostic significance of antibodies to thyroid-stimulating hormone in diffuse toxic goiter // Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. — 2007. — № 1. — P. 8-10).
22. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / за ред. М.Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM ДОКТОР Ендокринолог». — 2-е вид. переробл. і доповн. — К.: ТОВ «ДОКТОР МЕДІА», 2007. — 352 с. (Standards for the diagnosis and treatment of endocrine diseases / za red. M.D. Tronka // Dovidnyk «VADEMECUM DOKTOR Endokrynolog». — 2 ed. pererobl. i dopovn. — K.: TOV «DOKTOR MEDIA», 2007. — 352 p.).
23. 100 избранных лекций по эндокринологии / под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — [2-й выпуск]. — Х.: «С.А.М.», 2014. — 1000 с. (100 Selected lectures in endocrinology / pod. red. Yu.I. Karachentseva, A.V. Kazakova, N.A. Kravchun, I.M. Illinoy. — [ed. 2]. — Harkov: «S.A.M.», 2014. — 1000 p.).
24. Суаршвили Н.З., Трунин Е.М. Дисфункция щитовидной железы после оперативного лечения диффузного токсического зоба // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2007. — Сер. 11, Вып. 3. — С. 128-133. (Suarishvili N.Z., Trunin E.M. Thyroid dysfunction after surgical treatment of diffuse toxic goiter // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. — 2007. — Ser. 11, Vyp. 3. — P. 128-133).
25. Трухина Л.В. Иммунологические, генетические и морфологические маркеры прогнозирования хирургического лечения диффузного токсического зоба: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.14. — М., 2005. — 20 с. (Truhina L.V. Immunological, genetic and morphological markers predicting surgical treatment of diffuse toxic goiter: avtoref. disc. ... kand. med. nauk: spets. 14.01.14. — M., 2005. — 20 p.).
26. Убайдуллаева Н.Б., Хакимджанова Д.М. Влияние консервативного лечения диффузного токсического зоба на состояние организма женщин репродуктивного возраста // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2012. — № 2 (42). — С. 109-113. (Ubaydullaeva N.B., Hakimdzhanova D.M. The effect of conservative treatment of diffuse toxic goiter on the condition of the body of women of reproductive age // Mizhnarodnyi endokrinologichnyi zhurnal. — 2012. — № 2 (42). — P. 109-113).
27. Успенская А.А., Чинчук И.К., Слепцов И.В., Черников Р.А., Бубнов А.Н. Ультразвуковая доплерография как метод диагностики при токсическом зобе // Вестник Санкт-Петербургского университета. — Сер. 11, Медицина. — 2011. — № 4. — С. 26-33. (Uspenskaya A.A., Chinchuk I.K., Slepsov I.V., Chernikov R.A., Bubnov A.N. Doppler ultrasound as a diagnostic method in toxic goiter // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. — Ser. 11, Meditsina. — 2011. — № 4. — P. 26-33).
28. Фадеев В.В. Диагностика и лечение болезни Грейвса // Медицинский совет. — 2014. — № 4. — С. 44-49. (Fadeev V.V. Diagnosis and treatment of Graves' disease // Meditsinskiy sovet. — 2014. — № 4. — P. 44-49).
29. Фархутдинова Л.М., Аллабердина Д.У., Гайсарова Г.А., Биглова Г.А., Круглова И.С., Гусева П.С., Мажерина Л.Я., Хамитов А.А., Кашаев М.Ш., Поляков И.В., Бакиев И.М. Диффузный токсический зоб — системное аутоиммунное заболевание // Врач. — 2011. — № 9. — С. 27-30. (Farhutdinova L.M., Allaberdina D.U., Gaysarova G.A., Biglova G.A., Kruglova I.S., Guseva P.S., Mazherina L. Ya., Hamitov A.A., Kashaev M. Sh., Polyakov I.V., Bakiev I.M. Graves' disease — systemic autoimmune disease // Vrach. — 2011. — № 9. — P. 27-30).
30. Фірсова М.М., Мечев Д.С., Полякова Н.І., Кащенко О.В. Досвід застосування I-131 у лікуванні дифузного токсичного зоба // Український радіологічний журнал. — 2011. — Т. 19, № 3. — С. 334-336. (Firsova M.M., Mechev D.S., Polyakova N.I., Kashchenko O.V. Experience of J-131 in the treatment of diffuse toxic goiter // Ukrainsky radiologichny zhurnal. — 2011. — Vol. 19, № 3. — P. 334-336).
31. Фролова А.В., Родионова Т.И. Роль цитокинов в развитии поражения сердечно-сосудистой системы при диффузном токсическом зобе // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 7. — С. 412-418. (Frolova A.V., Rodionova T.I. The role of cytokines in the development of lesions of the cardiovascular system in diffuse toxic goiter // Fundamentalnyie issledovaniya. — 2014. — № 7. — P. 412-418).
32. Хорошко Е.Е., Шайдулина О.Г., Архангельский В.В. Сонографические характеристики тиреоидной ткани после операций при диффузном токсическом зобе // Медицинская визуализация. — 2011. — № 1. — С. 121-124. (Horoshko E.E., Shaydulina O.G., Arhangel'skiy V.V. Sonographic characteristics of thyroid tissue after surgery in diffuse toxic goiter // Meditsinskaya vizualizatsiya. — 2011. — № 1. — P. 121-124).
33. Черенько С.М. Особливості ведення вагітних із патологією щитоподібної залози // Здоров'я України. — 2014. — № 2 (26). — С. 33-35. (Cheren'ko S.M. Features of pregnant women with thyroid disorders // Zdorov'ya Ukrainy. — 2014. — № 2 (26). — P. 33-35).
34. Шеремета М.С., Беловалова И.М., Свириденко Н.Ю. Радиоiodтерапия болезни Грейвса как фактор риска эндокринной офтальмопатии // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 51-55. (Sheremeta M.S., Belovalova I.M., Sviridenko N. Yu. Radioiodine therapy of Graves' disease as a risk factor for endocrine ophthalmopathy // Problemy endokrinologii. — 2009. — Vol. 55, № 1. — P. 51-55).
35. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с. (Endocrinology: national textbook / pod red. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. — M.: GEOTAR-Media, 2008. — 1072 p.).
36. Abraham P., Avenell A., McGeoch S.C., Clark L.F., Bevan J.S. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism //

- Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1): CD003420. doi: 10.1002/14651858.CD003420.pub4.
37. Arao T, Morimoto I, Kakinuma A, Ishida O, Zeki K, Tanaka Y, Ishikawa N, Ito K, Ito K, Eto S. Thyrocyte proliferation by cellular adhesion to infiltrating lymphocytes through the intercellular adhesion molecule-1/lymphocyte function-associated antigen-1 pathway in Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 382-389.
 38. Bahn R.S. Autoimmunity and Graves' disease // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 91, № 4. – P.577-579.
 39. Barakate M.S., Agarwal G., Reeve T.S., Barraclough B., Robinson B., Delbridge L.W. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease // *ANZ J. Surg.* – 2002. – Vol. 72, № 5. – P. 321-324.
 40. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9, № 12. – P. 724-734.
 41. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 26, № 3. – P. 371-379.
 42. Bartalena L., Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update // *J. Endocrinol. Invest.* – 2014. – Vol. 37, № 8. – P. 691-700.
 43. Benker G., Reinwein D., Kahaly G., Tegler L., Alexander W.D., Fassbinder J., Hirche H. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1998. – Vol. 49, № 4. – P. 451-457.
 44. Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, Brogioni S, Traino C, De Martino F, Rossi G, Lippi F, Pinchera A, Martino E. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamid withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 10. – P. 4490-4495.
 45. Dastmalchi R., Farazmand A., Noshad S., Mozafari M., Mahmoudi M., Esteghamati A., Amirzargar A. Polymorphism of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) and their HLA ligands in Graves' disease // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41, № 8. – P. 5367-5374.
 46. Eckstein A., Quadbeck B., Mueller G., Rettenmeier A.W., Hoermann R., Mann K., Steuhl P., Esser J. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87, № 6. – P. 773-776.
 47. Erbil Y., Ozluk Y., Giri M., Salmaslioglu A., Issever H., Barbaros U., Kapran Y., Ozarma an S., Tezelman S. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' Disease // *Clin. Endocrin. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 6. – P. 2182-2189.
 48. Ertek S., Cicero A.F. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology // *Arch. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 31, № 9(5). – P. 944-952.
 49. Genovese B.M., Noureldine S.I., Gleeson E.M., Tufano R.P., Kandil E. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 660-667.
 50. Gregory A., Brent M.D. Graves' disease // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 13. – P. 1407-1412.
 51. Hoermann R., Quadbeck B., Roggenbuck U., Szabolcs I., Pfeilschifter J., Meng W., Reschke K., Hackenberg K., Dettmann J., Prehn B., Hirche H., Mann K.; Basedow Study Group. Relapse of Graves' disease after successful outcome of antithyroid drug therapy: results of a prospective randomized study on the use of levothyroxine // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12, № 12. – P. 1119-1128.
 52. Homsanit M., Sriussadaporn S., Vannasaeng S., Peerapatdit T., Nitiyanant W., Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2001. – Vol. 54, № 3. – P. 385-390.
 53. International thyroid testing guidelines. National academy of clinical biochemistry. – Los Angeles, 2001 (http://www.nach.org/Thyroid_LMPG.htm).
 54. James R., Atkin S. Total thyroidectomy is best operation for thyrotoxicosis // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334. – P. 710.
 55. Jin H.Y., Kang S.M., Kim S.Y., Park J.H., Baek H.S., Park T.S. A case of Graves disease combined with Hantaan virus infection // *J. Korean Med. Sci.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 158-161.
 56. Junglee N.A., Scanlon M.F., Rees D.A. Increasing thyroxine requirements in primary hypothyroidism: don't forget the urinalysis! // *J. Postgrad. Med.* – 2006. – Vol. 52, № 3. – P. 201-203.
 57. Kryczyk J., Zagrodzki P. Selenium in Graves' disease // *Postepy Hig Med. Dosw (Online)*. – 2013. – Vol. 67, № 24. – P. 491-498.
 58. Kubota S., Ohye H., Nishihara E., Kudo T., Ito M., Fukata S., Amino N., Kuma K., Miyauchi A. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy followed by oral prednisolone administration on the production of anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in Graves' disease // *Endocr. J.* – 2005. – Vol. 52, № 6. – P. 735-741.
 59. Lantz M., Planck T., Asman P., Hallengren B. Increased TRAB and/or low anti-TPO titers at diagnosis of graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2014. – Vol. 122, № 2. – P. 113-117.
 60. Lauberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? // *Eur. J. Endocrinology.* – 2006. – Vol. 155. – P. 783-786.
 61. Lee B.C., Kang S.I., Ahn Y.M., Doo H.K., Ahn S.Y. An alternative therapy for Graves disease: clinical effect and mechanisms of an herbal remedy // *Biol. Pharm. Bull.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 583-587.
 62. Limonard E.J., Bisschop P.H., Fliers E., Nieveen van Dijkum E.J. Thyroid function after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' hyperthyroidism // *Sci. World J.* – 2012:2012:548796. doi: 10.1100/2012/548796. Epub 2012 Feb 1.
 63. Liu M., Jing D., Hu J., Yin S. Predictive factors of outcomes in personalized radioactive iodine (131I) treatment for Graves' disease // *Am. J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 348, № 4. – P. 288-293.
 64. Liu X., Qiang W., Liu X., Liu L., Liu S., Gao A., Gao S., Shi B. A 6-year follow-up of a randomized prospective trial comparing methimazole treatment with or without exogenous L-thyroxine in Chinese patients with Graves' Disease // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2014. – Vol. 122, № 10. – P. 564-567.
 65. Marocchi C., Bartalena L., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Rocchi R., Barbesino G., Mazzi B., Bartolomei M.P., Lepri P., Cartei F., Nardi M., Pinchera A. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 8. – P. 3562-3567.
 66. McDonnell M.E., Braverman L.E. Drug-related hepatotoxicity // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 20. – P. 2191-2193.
 67. Montesano T., Totada M., D'Apollo R., Di Nicola A.D., Acqualonga G., Ciancamerla M. 131 I therapy and Graves' disease in a long term observation: euthyroidism is a suitable goal. Our experience // *Clin. Ter.* – 2014. – Vol. 165, № 2. – P. 139-144.
 68. Moreno P., Gomez J.M., Gomez N., Francos J.M., Ramos E., Rafecas A., Jaurrieta E. Subtotal thyroidectomy: a reliable method to achieve euthyroidism in Graves' disease. Prognostic factors // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30, № 11. – P. 1950-1956.
 69. Morshed S.A., Latif R., Davies T.F. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease // *Immunol. Res.* – 2012. – Vol. 54, № 1-3. – P. 191-203.
 70. Muldoon B.T., Mai V.Q., Burch H.B. Management of Graves' disease: an overview and comparison of clinical practice guidelines with actual practice trends // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 495-516.
 71. Neumann S., Kleinau G., Costanzi S., Moore S., Jiang J.K., Raaka B.M., Thomas C.J., Krause G., Gershengorn M.C. A low-molecular-weight antagonist for the human thyrotropin receptor with therapeutic potential for hyperthyroidism // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, № 12. – P. 5945-5950.
 72. Read C.H., Tansley M.J., Menda Y. A 36-years retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves patients // *J. Clin. Endocrinology.* – 2004. – Vol. 89, № 9. – P. 4229-4233.
 73. Salvi M., Vannucchi G., Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 11. – P. 4291-4299.

Огляди

74. Shi G.M., Xu Q., Zhu C.Y., Yang Y.L. Influence of propylthiouracil and methimazole pre-treatment on the outcome of iodine-131 therapy in hyperthyroid with Graves' disease // J. Int. Med. Res. — 2009. — Vol. 37, № 2. — P. 576-582.
75. Snyder S., Govednik C., Lairmore T., Jiang D.S., Song J. Total thyroidectomy as primary definitive treatment for Graves' hyperthyroidism // Am. Surg. — 2013. — Vol. 79, № 12. — P. 1283-1288.
76. Sugino K., Ito K., Nagahama M., Kitagawa W., Shibuya H., Ohkuwa K., Yano Y., Uruno T., Akaishi J., Suzuki A., Masaki C., Ito K. Changes in the thyroid function of Graves' disease patients treated by subtotal thyroidectomy // Endocr. J. — 2012. — Vol. 59, № 12. — P. 1115-1120.
77. 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.
78. 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.; BBGD 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.
79. 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.
80. Tanda M.L., Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97, № 11. — P. 3857-3865.
81. Tonacchera M., Vitti P., De Servi M., Agretti P., De Marco G., Chiovato L., Pinchera A. Gain of function TSH receptor mutation and iodine deficiency: implications in iodine prophylaxis // J. Endocrinol. Invest. — 2003. — Vol. 26, Suppl. 2. — P. 2-6.
82. Tozzoli R., Bagnasco M., Giavarina D., Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis // Autoimmun. Rev. — 2012. — Vol. 12, № 2. — P. 107-113.
83. Tsang W., Houlden R.L. Amiodaron-induced thyrotoxicosis: a review // Can. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 25, № 7. — P. 421-424.
84. Tütüncü N.B., Tütüncü T., Ozgen A., Erbas T. Long-term outcome of Graves' disease patients treated in region with iodine deficiency: relaps rate increases in years with thionamides // J. Natl. Med. Assoc. — 2006. — Vol. 98, № 6. — P. 926-930.
85. Vita R., Lapa D., Trimarchi F., Benvenga S. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease // Endocrine. — 2015. — Vol. 48, № 1. — P. 254-263.
86. Vos X.G., Endert E., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Genotypes in relation to phenotypic appearance and exposure to environmental factors in Graves' hyperthyroidism // Eur. J. Endocrinol. — 2012. — Vol. 167, № 6. — P. 783-792.
87. Walter M.A., Christ-Crain M., Schindler C., Müller-Brand J., Müller B. Outcome of radioiodine therapy without, on or 3 days off carbimazole: a prospective interventional three-group comparison // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2006. — Vol. 33, № 6. — P. 730-737.
88. Weetman A.P. Graves' disease // Thyroid international. — 2003. — N2. — P. 3-15.
89. Willegaignon J., Sapienza M.T., Coura-Filho G.B., Watanabe T., Traino A.C., Buchpiguel C.A. Graves' disease radioiodine-therapy: choosing target absorbed doses for therapy planning // Med. Phys. — 2014. — Jan; 41(1):012503. doi: 10.1118/1.4846056.
90. William J., Hueston M.D. Treatment of hypothyroidism // Am. Family physician. — 2001. — Vol. 64, № 10. — P. 381-390.
91. Yabuta T., Ito Y., Hirokawa M., Fukushima M., Inoue H., Tomoda C., Higashiyama T., Kihara M., Uruno T., Takamura Y., Kobayashi K., Miya A., Matsuzuka F., Miyauchi A. Preoperative administration of excess iodide increases thyroid volume of patients with Graves' disease // Endocr. J. — 2009. — Vol. 56, № 3. — P. 371-375.
92. Yoshihara A., Noh J., Yamaguchi T., Ohye H., Sato S., Sekiya K., Kosuga Y., Suzuki M., Matsumoto M., Kunii Y., Watanabe N., Mukasa K., Ito K., Ito K. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97, № 7. — P. 2396-2403.
93. Yoshihara A., Noh J.Y., Watanabe N., Iwaku K., Kobayashi S., Suzuki M., Ohye H., Matsumoto M., Kunii Y., Mukasa K., Ito K. Lower incidence of postpartum thyrotoxicosis in women with Graves' disease treated by radioiodine therapy than by subtotal thyroidectomy or with antithyroid drugs // Clin. Nucl. Med. — 2014. — Vol. 39, № 4. — P. 326-329.

(Надійшла до редакції 01.02.2017 р.)

Современные представления о диффузном токсическом зобе: этиология, патогенез, диагностика, лечение (обзор литературы)

О.В. Раков, В.В. Ракова, С.М. Пона, Е.Я. Гирявенко

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

Резюме. Проведен анализ и систематизация современных научных данных о диффузном токсическом зобе (ДТЗ). Отмечено место ДТЗ в структуре заболеваний эндокринной системы, основные факторы, определяющие его возникновение и прогрессирование, роль экологических факторов риска развития. Описаны современные представления о механизмах, обуславливающих реализацию патологического процесса при ДТЗ. Представлена этиопатогенетическая, морфологическая, клиническая классификация ДТЗ.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, этиология, патогенез, диагностика, лечение.

Сучасні уявлення про дифузний токсичний зоб: етіологія, патогенез, діагностика, лікування (огляд літератури)

О.В. Раков, В.В. Ракова, С.М. Пона, О.Я. Гирявенко

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

Резюме. Проведено аналіз та систематизацію сучасних наукових даних про дифузний токсичний зоб (ДТЗ). Визначено місце ДТЗ в структурі захворювань ендокринної системи, основні чинники його виникнення та прогресування, роль екологічних чинників ризику розвитку. Надані сучасні уявлення про механізми, що зумовлюють реалізацію патологічного процесу при ДТЗ. Наведено етіопатогенетичну, морфологічну, клінічну класифікацію ДТЗ.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, етіологія, патогенез, діагностика, лікування.

Використання метформіну пролонгованої дії в практиці сімейного лікаря: системний огляд

В.І. Ткаченко,
Я.А. Садовнік

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є і хронічним неінфекційним захворюванням із високими темпами розповсюдження, і часто стає причиною смерті, і має цілу низку ускладнень, а також є чинником, який збільшує видатки системи охорони здоров'я. **Мета** — проаналізувати особливості фармакотерапії та фармакодинаміки, безпечність та ефективність використання метформіну пролонгованої дії у хворих із ЦД 2-го типу (ЦД2) у практиці сімейного лікаря. **Матеріали та методи.** Проведено системний аналіз публікацій за 2000-2015 рр. у пошукових системах JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library та PubMed, а також у журналах і виданнях матеріалів конференцій, які найбільше відповідали розкриттю поставленої мети. **Результати.** Встановлено, що метформін пролонгованої дії як препарат першої лінії в лікуванні ЦД2 є високоефективним цукрознижувальним препаратом, вірогідно має кардіопротекторні, протипухлинні властивості, ефективно знижує інсулінорезистентність, вміст у крові загального холестерину та його фракцій, зменшує ІМТ, збільшує рівень ЛПВЩ, поліпшує мікроциркуляцію, знижує рівні С-реактивного білка та тромбогенних чинників. Високий рівень безпеки обумовлено зниженням частоти побічних впливів на ШКТ і практично відсутністю лактат-ацидозу, можливістю застосування у хворих із супутньою серцево-судинною патологією та онкологічними захворюваннями, а також у дітей і підлітків з ожирінням. **Висновки.** Показано високу ефективність і безпечність застосування метформіну пролонгованої дії в моно- та комбінованій терапії, що дозволяє ширше застосовувати препарат у загальній лікарській практиці. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, метформін пролонгованої дії, фармакокінетика, фармакодинаміка, ефективність, безпечність, первинна медична допомога, сімейний лікар.

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найбільш глобальних захворювань XXI століття. ЦД і його ускладнення є основними причинами смерті в більшості країн світу. Наразі понад 415 мільйонів

дорослих хворіють на ЦД, і понад 318 мільйонів дорослих (кожна 15-та людина) мають порушену толерантність до глюкози та високий ризик розвитку захворювання в майбутньому. Крім того, кожні сьомі пологи проходять на тлі гестаційного діабету, що обумовлює підвищений ризик розвитку ЦД2 [1].

* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Огляди

ЦД — це комплексна медична й соціальна проблема, у вирішенні якої беруть участь лікарі різних фахів. Сьогодні відповідно до уніфікованого клінічного протоколу з надання медичної допомоги хворим на ЦД2 (Наказ МОЗ України від 21.12. 2012 р. № 1118) до ведення пацієнтів із чинниками ризику, предіабетом і компенсованим ЦД2 широко залучаються лікарі амбулаторно-поліклінічного та первинного етапів медичної допомоги. Згідно з протоколом і сучасними міжнародними рекомендаціями для хворих на ЦД2 препаратом першої лінії терапії є бігуанід метформін. Попри те, що препарат досить добре вивчено, його широке призначення лікарями амбулаторно-поліклінічного та первинного етапів медичної допомоги обмежено певними застереженнями щодо його безпеки застосування [2-4].

Мета — проаналізувати особливості фармако-терапії та фармакодинаміки, безпечність та ефективність використання метформіну пролонгованої дії у хворих із цукровим діабетом 2-го типу в практиці сімейного лікаря.

Матеріали та методи

Для добору матеріалів виконували пошук інформації по базам даних JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library та PubMed за 2000-2015 рр. за ключовими словами: ЦД2, метформін пролонгованої дії, фармакокінетика, фармакодинаміка, позитивні ефекти, побічні дії, ефективність, безпечність, первинна медична допомога, сімейний лікар. До даного системного огляду було залучено всі дослідження, в яких безпосередньо вказувалися особливості застосування, механізм дії та ефекти метформіну пролонгованої дії у хворих на ЦД2 незалежно від їх дизайну. За наявності декількох публікацій із подібною інформацією обирали останню за часом публікацію. Усі дані підсумовували шляхом системного аналізу.

Таблиця 1. Ефект метформіну на ІМТ та ліпідограму крові

Дослідження, рік	Добова доза, термін	ІМТ, кг/м ²		ЗХ, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ЛПНЩ, ммоль/л		ЛПВЩ, ммоль/л	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
[9]	1000 мг, 21 день	35,97±1,5	зниження на 1-7 кг	5,21±0,27	4,73±0,16	2,24±0,27	1,54±0,26	3,61±0,16	3,25±0,16	1,16±0,08	1,17±0,07
		p>0,05		p=0,06		p=0,03		p=0,08		p=0,09	
[7]	1000-2000 мг, 2 міс.	34,2±5,8	28,1±4,8			2,1±0,25	1,63±0,2			0,98±0,04	1,12±0,05
[8]	1000 мг, 12 міс.	32,8±1,1	31,2±1,1	4,7±1,2	4,45±0,68	1,4±0,65	0,9±0,3	3,1±1,0	2,7±0,7	1,1±0,2	1,3±0,2
		p<0,01		p>0,05							

Примітка: I — на початку дослідження, II — наприкінці.

Результати та їх обговорення

Метформін було введено в клінічну практику для лікування ЦД2 1957 року в Європі та 1995 року в США. Наразі метформін є пероральним цукрознижувальним препаратом, який найчастіше призначають в Європі, США та інших країнах. Основну, гіпоглікемічну дію метформіну пов'язано з пригніченням синтезу глюкози в печінці та підвищенням чутливості периферичних тканин до інсуліну на рівні рецепторних і пострецепторних шляхів передачі інсулінового сигналу. Крім того, він уповільнює всмоктування глюкози в тонкому кишечнику, пригнічує ліполіз у висцеральній жировій тканині, що призводить до зниження надходження вільних жирних кислот у печінку. Саме це сприяє зниженню рівня тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ); підвищенню вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [5, 6]. Визначено, що на тлі приймання препарату в середній добовій дозі 1000 мг впродовж від 2 місяців до 1 року знижувалися ІМТ, рівні загального холестерину (ЗХ), ТГ, а також, незначною мірою, рівень ЛПНЩ і підвищувався рівень ЛПВЩ (табл. 1) [7-9]. З іншого боку, існує припущення, що метформін може посилювати фосфорилування й активацію АТФ-залежної протеїнкінази, яку не лише пов'язано з переносниками глюкози, але й вона бере участь у регуляції генів, відповідальних за утримання інсулінстимулюючого транскрипційного чинника, що відіграє важливу роль у патогенезі інсулінорезистентності, дисліпідемії та ЦД2 [10].

Встановлено, що метформін не впливає безпосередньо на секрецію інсуліну β-клітиною, а справляє екстрапанкреатичну дію [5, 11]. Вивчено зміни рівня інсуліну та С-пептиду на тлі приймання метформіну пролонгованої дії. Виявлено, що препарат сприяє зниженню вмісту в крові ін-

суліну та С-пептиду як натще, так і через 2 години після їди на тлі його приймання від 2 до 12 місяців у середньодобовій дозі 1000 мг/добу (табл. 2) [7, 12]. Позитивний ефект здійснюється як на рівень базального інсуліну у хворих на ЦД2 із надмірною масою тіла, так і на рівень постпрандіального інсуліну у хворих на ЦД2, які не могли дотримувати дієти [10].

Ефективність цукрознижувальної дії метформіну неодноразово було підтверджено в низці досліджень [7, 9, 13]. Авторами доведено вірогідне зниження глікемії натще, постпрандіальної, а також рівня HbA1c незалежно від терміну приймання препарату (від 21 дня до 4 місяців) (табл. 3).

Монотерапія метформіном дозволяє знизити рівень HbA1c у середньому на 1,5%, що вищою є вихідна глікемія, то більш вираженим буде зниження рівня глюкози в крові після застосування метформіну. За умови нормального рівня глюкози в сироватці крові препарат не викликає гіпоглікемічних станів, що належить до його переваг [5].

Вважають, що ендотеліальна дисфункція є ранньою ознакою серцево-судинної патології. За результатами попередніх досліджень, метформін пригнічує адгезію моноцитів до ендотелію, а також знижує концентрацію циркулюючого С-реактивного білка та сприятливо впливає на тканинний кровообіг, посилює гемодинамічну відповідь на L-аргінін попередника вазодилатора оксиду азоту. Експериментальні дані також показали, що препарат здатний збільшувати арте-

ріоларну та венозну вазомоторну реакцію, зменшувати капілярну проникність і збільшувати постішемичну щільність капілярів. У пацієнтів із «кардіальним синдромом Х», у яких дисфункція ендотелію складає підґрунтя ішемії міокарда, метформін поліпшував мікросудинний кровообіг і зменшував симптоми міокардіальної ішемії: на 38% знижувалася максимальна депресія сегмента ST і на 30% — частота виникнення болю у ході виконання тестів із навантаженням [14, 15].

Вазопротекторні ефекти метформіну полягають у нормалізації циклу скорочення/розслаблення артерій, зменшенні проникності судинної стінки та гальмуванні процесів неоангіогенезу [16]. Відомо, що він має антиоксидантну активність, зумовлену гальмуванням клітинних окислювальних реакцій, у тому числі й окисного глікування білків [17, 18]. Препарат має також властивість зменшувати рівень та активність інгібітору тканинного активатору плазміногену [19]. Відзначено також структурні та функціональні зміни фібриногену, що призвело до порушення процесів його полімеризації та агрегації та визначало позитивний ефект метформіну на реологічні властивості [20-22].

Метформін послаблює формування кінцевих продуктів глікування, які накопичуються в місцях вузлових і дифузних пошкоджень клубочкового апарату нирок, а також у відкладеннях гіаліну, локалізованого в артеріолах, і прискорює процес їх розщеплення, що зумовлює його нефропротекторну дію [23].

Таблиця 2. Порівняння результатів досліджень змін рівня інсуліну та С-пептиду

Дослідження, рік	Добова доза, термін	Інсулін натще, мкОд/мл		Інсулін через 2 год., мкОд/мл		С-пептид натще, нг/мл		С-пептид через 2 год., нг/мл	
		I	II	I	II	I	II	I	II
[7]	1000-2000 мг, 2 міс.	7,5±0,11	4,1±0,12	36,2±3,3	32,1±2,9	2,1±0,4	3,4 ±0,3	10,65±0,9	7,84±0,5
[8]	1000 мг, 1 рік	20,8±11,3	11,1±3,5	183,2±79,5	79,1±20,2	Дані відсутні			

Примітка: I — на початку дослідження, II — наприкінці.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика результатів досліджень цукрознижувальної ефективності метформіну

Дослідження, рік	Добова доза, термін	HbA1c, %		Глікемія натще, ммоль/л		Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	
		I	II	I	II	I	II
[9]	1000 мг, 21 день	Дані відсутні		10,96±0,26	7,99±0,69	10,38±1,45	8,56±0,73
[7]	1000-2000 мг, 2 міс.	7,43±0,2	6,8±0,2	6,1±0,2	5,3±0,5	10,3±0,3	5,4±0,2
[13]	1700 мг, 3 міс.	7,0	6,0	6,55	5,55	Дані відсутні	
		p=0,009		p=0,023			

Примітка: I — на початку дослідження, II — наприкінці.

Огляди

Згідно з даними мета-аналізу Cochrane, використання метформіну в інтенсивному контролі рівня глюкози, надто в пацієнтів з ожирінням, сприяє зниженню ризику загальної смерті порівняно з інтенсивним контролем за допомогою препаратів сульфанілсечовини або монотерапії інсуліном. Смертність у групі монотерапії метформіном була в 3,7 разу меншою, ніж у групі монотерапії препаратами сульфанілсечовини [24]. Виявлено, що монотерапія метформіном сприяла зниженню ризику госпіталізацій і кардіоваскулярної смерті на 19%, а ризику смерті — на 25% порівняно з показниками пацієнтів, які отримували препарати сульфанілсечовини [5, 25]. У дослідженні PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) метформін асоціювався зі значним поліпшенням прогнозу — зниженням ризику розвитку всіх клінічно значущих подій, інфаркту міокарда та смертності від усіх причин [26].

Серед пацієнтів із ЦД і встановленим діагнозом ІХС, які перебували на дієті або приймали метформін або глібурид, або комбінацію «метформін + глібурид» протягом 7,7 року, частота смертельних випадків у групах терапії метформіном (31,6%) вірогідно не відрізнялася від такої в групі пацієнтів, які отримували дієту (26,3%) або приймали глібурид (34%) [8, 27].

Ще один позитивний ефект метформіну показали дослідження [28-30], в яких встановлено прямий вплив метформіну на ріст пухлинних клітин у досліджах *in vitro*. Так, метформін пригнічував проліферацію різних клітинних пухлин, включаючи пухлини легень, передміхурової залози, аденоми грудної залози, яєчників, кишечника після внесення його в культуру клітин у дозах від 5 ммоль до 30 ммоль на 1 мл середовища, що в 100-300 разів більше, ніж рекомендовано для клінічного застосування в лікуванні ЦД. Малі дози метформіну також використовували в культурах клітин. Встановлено, що в дозі 0,1-0,3 ммоль/мл метформін пригнічує лише стовбурові пухлинні клітини, резистентні до хімотерапевтичних препаратів. Натомість виявилось, що ці малі дози не діють на нестовбурні інтактні клітини. На клітинному рівні метформін пригнічує клітинний цикл G0/G1 і S-фазу [29, 30]. Метформін не лише зупиняв проліферацію пухлинних клітин, він здатний активувати апоптоз та автофагію пухлинних клітин [21, 29].

Важливою особливістю препарату є блокуючий вплив на пухлинні стовбурові клітини, відповідальні за інвазійний ріст, міграцію, метастазу-

вання та виникнення нових осередків пухлинного росту. Метформін знижує резистентність пухлини та підвищує її чутливість до дії хіміопрепаратів, що дозволяє знизити дози хіміопрепаратів і зменшити частоту ускладнень після такого лікування. Виходячи із цих даних, метформін може бути використаним для запобігання виникненню та прогресуванню росту пухлин, надто в групах підвищеного ризику [31, 32].

Одним з актуальних напрямків у вивченні іншого використання метформіну є праці, пов'язані з можливістю лікування неалкогольної жирової хвороби печінки за рахунок дії на рівні печінки [33].

Обмежують застосування метформіну стани, які супроводжуються гіпоксією тканин (гостра серцева або дихальна недостатність, 1 місяць тому перенесений інфаркт міокарда, сепсис, тяжка печінкова недостатність, алкоголізм із підвищенням рівня печінкових ферментів у 2,5 разу), у зв'язку з можливістю розвитку лактат-ацидозу — потенційно фатального гострого ускладнення ЦД2 (лабораторними критеріями є рН крові 7,35, рівень лактату в крові 5 ммоль/л) [2-4]. Для метформіну частота розвитку лактат-ацидозу становить 0-0,09 випадку на 1000 пацієнтів, тобто є дуже низькою [4, 9, 26]. Причому не існує залежності між плазмовими концентраціями метформіну та підвищенням вмісту лактату в крові, як і не існує зв'язку концентрації препарату або лактату зі збільшенням ризику смерті [26, 35]. Водночас захворювання, які сприяють розвитку лактат-ацидозу (цироз печінки, сепсис, гострі кардіоваскулярні події, знижена функція нирок), навпаки, значно збільшують ризик смерті [36]. У дослідженні COSMIC (the Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional approach) впродовж 1 року порівнювали безпеку лікування метформіном і «звичайною терапією» іншими протидіабетичними засобами щодо розвитку лактат-ацидозу: у жодній із груп лактат-ацидоз не розвинувся [33, 34].

Небажані ефекти застосування метформіну можуть виникати в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), що трапляються приблизно у 20% хворих, в основному на початку терапії [18], і нерідко є основною перешкодою для застосування метформіну. У рандомізованих дослідженнях близько 30-40% хворих відзначали ті або інші небажані явища в ШКТ: діарею, метеоризм, біль у животі. Пороте незважаючи на це, лікування метформіном було перервано лише в 5% випадків. Небажа-

них ефектів вдається уникнути шляхом зниження початкової дози препарату (500 мг/добу протягом тижня). Всмокткування стандартного метформіну відбувається на обмеженій ділянці верхніх відділів ШКТ і практично відсутнє в нижніх його відділах. Ступінь абсорбції метформіну з ШКТ залежить від швидкості його евакуації зі шлунка [37].

З метою зменшення небажаних ефектів було розроблено нову таблетовану форму метформіну — із пролонгованим вивільненням. Під час лікування пролонгованою формою препарат вивільняється за 10 годин. Швидкість надходження метформіну в ШКТ не залежить від вираженості перистальтики або від зміни рН. Високу ефективність і ліпшу стерпність препарату підтверджено в низці клінічних досліджень за участю великої кількості пацієнтів із ЦД2 [11, 18, 31, 33, 37].

Підвищення толерантності до метформіну пролонгованої дії насамперед пов'язано з тривалішим вивільненням активної речовини у верхніх відділах травного тракту та, відповідно, із повільнішою абсорбцією препарату з одного боку, а з іншого — зі збільшенням часу досягнення максимальної концентрації речовини в плазмі, пік якої, враховуючи вечірнє приймання, доводиться на нічний час, що і визначає менший дискомфорт пацієнта. Вивчали фармакокінетику пролонгованого метформіну порівняно з формою короткої дії на 16 добровольцях. Максимальна концентрація метформіну пролонгованої дії в плазмі досягалася через 7 годин, короткої дії — через 2-3 години. Середня концентрація після разового приймання 2000 мг препарату тривалої дії була на 36% вищою, ніж після приймання звичайного метформіну в дозі 1000 мг 2 рази на день [38].

Подвійне сліпе дослідження ефективності, стерпності та безпеки нової пероральної форми метформіну з пролонгованим вивільненням порівняно з метформіном звичайного вивільнення в пацієнтів із ЦД2 протягом 24 тижнів показало, що у двох групах, які отримували пролонговану форму метформіну (по 1500 мг/добу), середнє зниження концентрації HbA1c ($-0,73\%$ і $-0,74\%$) вірогідно не відрізнялося від такого в групі стандартного метформіну ($-0,70\%$), але в пацієнтів, які отримували терапію метформіном пролонгованої дії в дозі 2000 мг/добу, спостерігалася більш виражене зниження рівня HbA1c ($-1,06\%$) [39]. За результатами вивчення різних доз метформіну пролонгованої дії (приймання 1 раз на день) показано дозозалежність ефектів цієї форми препара-

ту, причому максимальної ефективності було досягнуто для доз 1500 мг/добу та 2000 мг/добу [11].

Отже, застосування пролонгованих форм метформіну не лише сприяє підвищенню комплаєнтності пацієнтів, але й дозволяє збільшувати дозу препарату для досягнення максимального ефекту [38].

Безпечність і ефективність метформіну підтверджено також у багатоцентровому міжнародному дослідженні застосування метформіну в лікуванні інсулінорезистентності серед дітей і підлітків із ЦД2 [40-42]. Дослідження The Diabetes Prevention Trial (2001-2003 рр.) продемонструвало, що тривале застосування метформіну в осіб із порушеною толерантністю до глюкози знижує ризик розвитку ЦД2 на 45% [43].

На сьогоднішній день на ринку України метформін у різних формах широко представлений виробником — компанією ПАТ «Фармак». У переліку лікарських засобів даної компанії є препарати зі звичайним метформіном — Діаформін® 500 мг, 850 мг, 1000 мг, так і препарати пролонгованої форми — Діаформін® SR500 мг і Діаформін® SR1000 мг. Багаторічний досвід лікарів і наукові дослідження довели, що пролонговані препарати метформіну не поступаються за безпечністю та ефективністю оригінальному препарату, та є біоеквівалентними. А прийнятність ціни сприяє дотриманню адекватного лікування багатьма пацієнтами.

Висновки

1. Метформін як препарат першої лінії в лікуванні пацієнтів із ЦД2, є високоефективним і безпечним цукрознижувальним засобом.
2. Метформін, крім цукрознижувального ефекту, справляє низку інших: знижує інсулінорезистентність, сприяє зниженню маси тіла, рівня холестерину в крові та його фракцій, має кардіопротекторні та протипухлинні властивості, що дає можливість застосування його у хворих із супутньою серцево-судинною патологією та онкологічними захворюваннями.
3. Високий рівень безпеки пролонгованих форм метформіну забезпечується повільним вивільненням препарату, що зумовлює зменшення частоти небажаних явищ у ШКТ, зручність використання, надає можливість широкого призначення в загально-лікарській практиці, у тому числі в дітей і підлітків із ожирінням з метою профілактики розвитку ЦД2.

Список використаної літератури

1. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. — 162 p. [Электронный ресурс]. (Online version of IDF Diabetes Atlas: www.idf.org/diabetesatlas).
2. Ткаченко В.І. Проект уніфікованого клінічного протоколу ведення цукрового діабету 2 типу на етапі первинної медичної допомоги (відповідно до міжнародних рекомендацій, існуючих на 2012 рік) // Ліки України. — 2012. — № 6 (162). — С. 51-61. (Tkachenko V.I. The unified project of clinical protocol for managing type 2 diabetes at the stage of primary medical care (according to international recommendations, existing in 2012) // Liky Ukrayiny. — 2012. — № 6 (162). — P. 51-61).
3. Ткаченко В.І. Розробка та впровадження уніфікованого та локального протоколів з надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу на етапі первинної медичної допомоги (методичні рекомендації). — Київ. — 2014. — 54 с. (Tkachenko V.I. Development and implementation of a unified and local protocols of medical care in type 2 diabetes mellitus during primary medical care (guidelines). — Kyiv. — 2014. — 54 p.).
4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу № 1118 від 21 грудня 2012 року. — 115 с. (Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care in type 2 diabetes № 1118 of December 21, 2012. — 115 p.).
5. Толкачева В.В., Виллєвальде С.В., Кобалава Ж.Д. Применение метформина у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Фармакотерапия. — 2010. — № 2. — С. 16-23. (Tolkacheva V.V., Vylval'de S.V., Kobalava Zh.D. Application of metformin in elderly patients, who were exposed to myocardial infarction // Farmakoterapiya. — 2010. — № 2. — P. 16-23).
6. Горбенко Н.И., Горшунская М.Ю. Метформин — средство выбора для предупреждения и уменьшения выраженности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 4. — С. 29-36. (Horbenko N.I., Horshunskaya M. Yu. Metformin — choice of warning and reduction for cardiovascular pathology severity in patients with type 2 diabetes // Ukr. med. chasopys. — 2005. — № 4. — P. 29-36.).
7. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б., Синицина Е.Н., Танаева Е.Г., Балтаева Р.У. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с артериальной гипертензией, и их коррекция // РМЖ. Эндокринология. — 2009. — Т. 17, № 10. — С. 678-683. (Shilov A.M., Avshalumov A. Sh., Markovskiy V.B., Sinitsina E.N., Tanaeva E.G., Baltaeva R.U. Factors of cardiovascular complications risk in patients with an excess body weight, combined with arterial hypertension and their correction // RMZh. Endokrynologiya. — 2009. — Vol. 17, № 10. — P. 678-683).
8. Васюкова О.В., Петеркова В.А. Эффективность метформина в коррекции метаболических нарушений при ожирении у детей и подростков // Ожирение и метаболизм. — 2007. — № 1. — С. 24-28. (Vasyukova O.V., Peterkova V.A. Efficiency of metformin in correction of metabolic disorders in obesity in children and adolescents // Ozhyrenie y metabolizm. — 2007. — № 1. — P. 24-28).
9. Корпачев В.В., Мосендз И.А., Ковальчук А.В., Литвиненко Е.А., Гурина Н.М. Опыт применения метформина у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 1 (15). — I/II. — С. 61-65. (Korpachev V.V., Mosendz I.A., Koval'chuk A.V., Litvinenko Ye.A., Gurina N.M. Experience of metformin use in patients with type 2 diabetes and obesity // Ukr. med. chasopys. — 2000. — № 1 (15). — I/II. — P. 61-65).
10. Calabrese A.T., Coley K.C., DaPos S.V., Swanson D., Rao R.H. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 434-437.
11. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I., Bruce S., Joyal S., Swanink R., Pans M. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies // Diabetes Obes. Metab. — 2005. — Vol. 7, № 1. — P. 28-39.
12. Garber A.J., Donovan D.S. Jr., Dandona P., Bruce S., Park J.S. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3598-3604.
13. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Богдарина А.В., Яшанова М.И., Щербатюк Т.Г. Синергизм при комбинированном использовании пероральных сахароснижающих препаратов // СТМ. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 85-90. (Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V., Bogdarina A.V., Yashanova M.I., Shcherbatyuk T.G. Sinergism in combined use of oral hypoglycemic agents // STM. — 2014. — Vol. 6, № 3. — С. 85-90).
14. Mather K.J., Verma S., Anderson T.J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37 (5). — P. 1344-1350.
15. Khurana R., Malik S. Metformin: safety in cardiac patients // Postgrad. Med. J. — 2010. — Vol. 86. — P. 371-373.
16. Katakam P.V., Ujhelyi M.R., Hoenig M., Miller A.W. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats // Hypertension. — 2000. — Vol. 35. — P. 108-12.
17. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // Angiology. — 2004. — Vol. 55, № 6. — P. 3145-3152.
18. Scarpello J., Howlett H. Metformin therapy and clinical uses // Diabetes Vasc. Dis. Res. — 2008. — Vol. 5. — P. 157-167.
19. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // Diabetes Metab. — 2003. — Vol. 29 — P. 6S44-6S52.
20. Gargiulo P., Caccese D., Pignatelli P. Metformin decreases platelet superoxide anion production in diabetic patients // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2002. — Vol. 18, № 2. — P. 156-159.
21. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S., Nolan R., Pittenger G.L. Platelet dysfunction in type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, № 8. — P. 1476-1485.
22. Standeven K.F., Ariens R.A., Whitaker P. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 189-197.
23. Davis P.H., Dawson J.D., Riley W.A., Lauer R.M. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study // Circulation. — 2001. — Vol. 104, № 23. — P. 2815-2819.
24. Evans J.M., Ogston S.A., Emslie-Smith A., Morris A. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulphonylureas and metformin // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 930-936.
25. Johnson J.A., Simpson S.H., Toth E.L., Majumdar S.R. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes // Diabet. Med. — 2005. — Vol. 22. — P. 497-502.
26. Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. — Vol. 1. — CD002967.
27. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Boyko V., Benderly M., Adler Y., Friedensohn A., Kohanovski M., Rotzak R., Schneider H., Behar S., Motro M. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: Time-related increased mortality on combined glyburide metformin therapy over a 7.7-year follow-up // Clin. Cardiol. — 2001. — Vol. 24. — P. 151-158.
28. Gotlieb W.H., Saumet J., Beauchamp M.C. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer // Gynec. Oncol. — 2008. — Vol. 110. — P. 246-250.
29. Ben Sahra I., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F., Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? // Mol. Cancer. Ther. — 2010. — Vol. 9. — P. 1092-1099.
30. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tschlis P.N., Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission // Cancer Res. — 2009. — Vol. 69. — P. 507-511.
31. Schwartz S., Fonseca V., Berner B., Cramer M., Chiang Y.K., Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29, № 4. — P. 759-764.
32. Landman G.W.G., Kleefstra N., Van Haleren K.J.J. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33. — P. 322-326.
33. Паньків В.І. Применение метформина пролонгированного высвобождения у больных сахарным диабетом 2-го типа: новые возможности достижения компенсации // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — № 4 (36). — С. 92-96. (Pan'kiv V.I. Use of metformin with prolonged release in type 2 diabetes patients: new opportunities to achieve compensation //

- Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal. — 2011. — № 4 (36). — P. 92-96).
34. Cryer D.R., Nicholas S.P., Henry D.H., Mills D.J., Stadel B.V. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 539-543.
 35. Tahrani A., Varughese G., Scarpello J., Hanna F. Metformin, heart failure and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? // *BMJ*. — 2007. — Vol. 335. — P. 508-512.
 36. Радченко А.Д. Применение метформина у пациентов с сахарным диабетом: взгляд кардиолога // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — № 3(17). <http://www.mif-ua.com/archive/article/18441>. (Radchenko A.D. The use of metformin in patients with diabetes mellitus: a view of cardiologist // *Arterial'naya hipertenziya* — 2011. — № 3 (17). <http://www.mif-ua.com/archive/article/18441>).
 37. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // *Clin. Pharmacokinet.* — 2005. — Vol. 44. — P. 721-729.
 38. Jabbour S., Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Postgrad Med.* — 2011. — Vol. 123, № 1. — P. 15-23.
 39. Лисянский Н.И. Метформин — новое средство для профилактики и лечения злокачественных опухолей человека // *Укр. нейрохирург. журнал*. — 2012. — № 3. — С. 9-13. (Lisyanyy N.I. Metformin — a new tool for the prevention and treatment of human malignant tumors // *Ukr. Neyrokhirurg. zhurnal*. — 2012. — № 3. — С. 9-13).
 40. Jones K.L., Arslanian S., Peterkova V.A., Park J.S., Tomlinson M.J. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 89-94.
 41. Ten S., Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2526-2539.
 42. Yeckel C.W., Weiss R., Dziura J., Taksali S.E., Dufour S., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Caprio S. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 3. — P. 1096-1101.
 43. Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R., Haffner S., Ratner R., Marcovina S., Fowler S., and Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142, № 8. — P. 611-619.

(Надійшла до редакції 25.01.2017 р.)

Использование метформина пролонгированного действия в практике семейного врача: системный обзор

В.И. Ткаченко, Я.А. Садовник

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Сахарный диабет (СД) — хроническое неинфекционное заболевание с высокими темпами распространения, часто выступает причиной смерти и имеет целый ряд осложнений, а также является фактором, который увеличивает расходы системы здравоохранения.

Цель — проанализировать особенности фармакотерапии и фармакодинамики, безопасность и эффективность использования метформина пролонгированного действия у больных СД 2-го типа (СД2) в практике семейного врача. **Материалы и методы.** Проведен системный анализ публикаций за 2000-2015 гг. в поисковых системах JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library и PubMed, а также в журналах и изданиях материалов конференций, которые наиболее соответствовали раскрытию поставленной цели. **Результаты.** Определено, что метформин

пролонгированного действия как препарат первой линии в лечении СД2, является высокоэффективным сахароснижающим препаратом, достоверно владеет кардиопротекторными, противоопухолевыми способностями, эффективно снижает инсулинорезистентность, уровень общего холестерина и его фракций, уменьшает ИМТ, увеличивает содержание ЛПВП, улучшает микроциркуляцию, снижает уровень С-реактивного белка и тромбогенных факторов. Высокий уровень безопасности обусловлен снижением частоты побочных действий на ЖКТ и практическим отсутствием лактат-ацидоза, возможностью использования у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и онкологическими заболеваниями, а также у детей и подростков с ожирением. **Выводы.** Доказанные высокая эффективность и безопасность использования метформина пролонгированного действия в качестве моно- и комбинированной терапии позволяют шире использовать препарат в общей врачебной практике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин пролонгированного действия, фармакокинетика, фармакодинамика, эффективность, безопасность, первичная медицинская помощь, семейный врач.

Use of metformin with prolonged release in practice of family doctor: a systematic review

V.I. Tkachenko, Ya.A. Sadovnik

PL. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. Diabetes mellitus (DM) is the chronic noninfectious diseases with high rate of prevalence, and frequent cause of death, a number of complications and also is a factor that increases the costs of health care. **Aim** is to analyze the features of pharmacotherapy and pharmacodynamics, safety and efficiency of prolonged metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus in practice of family doctor. **Material and methods.** A systematic analysis of publications (2000-2015) was conducted in data bases of JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library and PubMed, as well as in journals and publications of conference proceedings that are the most consistent with the disclosure of the goal. **Results.** It was established that metformin of prolonged effect, as first-line medication in the treatment of type 2 diabetes mellitus, has highly hypoglycemic effect with significant cardioprotective, anticancer properties, effectively reduces insulin resistance, cholesterol and its fractions, BMI, increases HDL levels, improves microcirculation, reduces levels of C-reactive protein and thrombogenic factors. High level of safety is caused by reduction in the incidence of side effects on the gastrointestinal tract and the practical absence of lactic acidosis, the ability to use in patients with cardiovascular disease and cancer, as well as in children and adolescents with obesity. **Conclusions.** High efficiency and safety of metformin with prolonged effect as mono- and combined therapy allows greater use of the medication in general medical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metformin of prolonged effect, pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficiency, primary care, family doctor.

Jerome W. Conn и его первая пациентка — рождение нового направления в эндокринологии

С.И. Рыбаков

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

В соответствии с современными представлениями артериальную гипертензию разделяют на эссенциальную (80-85% всех случаев) и симптоматическую (15-20%). Причины и тонкие механизмы развития эссенциальной гипертензии пока остаются невыясненными, а проводимая терапия фактически является симптоматической. Более конкретные представления существуют о симптоматических формах заболевания. По причинам возникновения, механизмам развития, терапевтическим подходам они делятся на 3 подгруппы: сосудистые, почечные, эндокринные. Стойкая артериальная гипертензия часто сопутствует тиреотоксикозу, гиперпаратиреозу, заболеваниям надпочечных желез (гормонально активные опухоли, болезнь Иценко-Кушинга, адреногенитальный синдром, феохромоцитомы). В этом перечне артериальная гипертензия, обусловленная нарушениями минералокортикоидной функции коры надпочечников, занимает особое место в силу высокой распространенности, тяжести течения, сложности диагностики, наличия нескольких форм.

* 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.И. Рыбаков

Пятидесятые годы минувшего столетия явились самым плодотворным периодом развития клинической эндокринологии. С успехом были синтезированы большинство основных гормонов и изучены обуславливаемые изменением их уровня клинические синдромы, а также открыты новые, ранее неизвестные. Это было время, когда клиницисты, патофизиологи, биохимики трудились бок о бок, генерировали идеи и обменивались новыми разработками. Итогом явилось создание новых моделей ряда патологических процессов, новых методов диагностики и лечения. В ряду актуальных проблем того времени оставались вторичные артериальные гипертензии, в частности надпочечникового генеза. Как оказалось в последующем, при кажущейся редкости адреналовой патологии масштабы этого клинического синдрома оказались гораздо шире, и возникла необходимость в создании новых принципов диагностики и лечения данной формы патологии. Исторически сложилось так, что на этом фоне была востребована наиболее подготовленная фигура, которая по уровню интеллекта, эрудиции и запасам знаний и опыта была готова к решению этих проблем. Такой личностью оказался американский исследователь-клиницист, профессор

University of Michigan Jerome W. Conn (1907-1994), в поле зрения которого в апреле 1954 г. попала больная со сложным, трудно объяснимым синдромом, включавшим артериальную гипертензию, нейромышечную симптоматику, нарушения почечных функций и минерального метаболизма. В историю медицины он войдет под названием синдрома Конна. В последующем J. Conn сам писал, что «этот пациент не мог попасть к кому-либо другому, кто бы более чем я четко представлял в то время сущность гиперальдостеронизма» [1].



Jerome W. Conn

Кем же был этот человек, явившийся одной из выдающихся, ярких личностей в эндокринологии? [2-4]. Jerry, как называли его сверстники, родился 24 сентября 1907 г. в Нью-Йорке. Он был старшим из четырех детей Joseph и Dora Conn. Его отец был владельцем небольшого магазина-закусочной, мать — домашней хозяйкой. Родители понимали ценность образования и приложили максимальные усилия, чтобы их дети могли его получить. Jerry с детства отличался активностью, трудолюбием, любознательностью, успешно учился в школе. Друг их семьи, врач, возможно, повлиял на выбор им профессии. После успешного трехлетнего обучения в колледже Rutgers University J. Conn в 1928 г. поступил в медицинскую школу University of Michigan в Анн-Арборе. Начавшаяся через год Великая депрессия привела к значительному ухудшению материального положения семьи. Две его сестры, работавшие скромными секретаршами, финансово поддержали брата и дали ему возможность закончить Университет. Jerry не забыл этого и, когда его брат Harold, который был на 20 лет младше, поступил в тот же Университет, он полностью оплатил расходы за его обучение. Когда брат начинал свою академическую карьеру, J. Conn снабдил его двумя весьма мудрыми наставлениями: трудиться, по возможности, на одном месте, т.к. каждая перемена стоит потерянному минимум одного года, и найти хорошего руководителя-наставника («зонтик»)

и находиться под ним, но не терять своей самостоятельности. В последующие годы Harold достиг значительных успехов в гепатологии, работая в Yale University. Личная жизнь J. Conn сложилась вполне благоприятно. Еще на первом курсе Университета он познакомился со своей соученицей Betty Stern, которая разделяла его интересы к научным исследованиям и вскоре стала его женой.

В 1932 г. J. Conn с отличием окончил Университет и решил посвятить себя хирургии. Однако через год он переключился на внутренние болезни, т.к. решил, что эта область медицины предоставляла более широкое поле для развития интеллектуальных способностей. После двухлетнего обучения в резидентуре в 1935 г. он был привлечен к исследованиям проблем ожирения, энергетического обмена, диабета в отделе клинических исследований, руководимом профессором L.H. Newburgh. Здесь, пройдя все ступени карьерной лестницы, в 1943 г. он стал заведующим отделом эндокринологии и метаболизма. Вся дальнейшая профессиональная деятельность J. Conn была связана с University of Michigan, и он оставался на названном посту до ухода на пенсию в 1976 г. J. Conn со своими сотрудниками внесли значительный научно-практический вклад в изучение ряда актуальных проблем клинической эндокринологии. В руководимом им отделе в течение ряда лет изучались проблемы физиологии и патофизиологии гипоталамо-надпочечниковой системы, системы ренин-ангиотензин-альдостерон, вопросы акклиматизации к условиям высокой температуры и повышенной влажности, сахарного диабета (регуляция секреции инсулина, спонтанные гипогликемии и др.), лечения болезни Аддисона, синдрома Кушинга, гиперпаратиреоза (нормокальциемической формы). Наиболее выдающимися достижениями, которые обессмертили имя J. Conn, явились результаты изучения минералокортикоидной функции коры надпочечников и открытие новой формы патологии — первичного альдостеронизма.

Дорога к важнейшему открытию J. Conn — первичному альдостеронизму, шла через серию практических исследований, выполненных в его отделе [4]. После вступления США в 1941 г. во Вторую мировую войну военные действия в основном протекали в юго-восточной Азии, в районе Тихого океана. Очень важ-

Клінічна лекція

ной оказалась проблема акклиматизации военослужащих к условиям с высокими температурами и повышенной влажностью. К решению этой проблемы были привлечены несколько лабораторий, в том числе J. Conn. С этой целью он создал экспериментальную камеру, где поддерживалась температура до 90°F и влажность 80-90%, куда поместили добровольцев на 90 дней. Как выяснилось, процессы адаптации занимали 10-20 дней. Наиболее показательными были изменения кардиоваскулярной деятельности, минерального обмена, функций потовых желез. При акклиматизации существенным оказалось поддержание адекватного сосудистого объема. В условиях высокой влажности и температуры происходило обильное потоотделение, но температура тела не снижалась. Отмечалось также значительное снижение в поте содержания хлористого натрия. В начале акклиматизации потоотделение достигало 5-7 л/сут, потери хлористого натрия — 10-14 г/сут. К 10-му дню они снижались до 1 г/сут. Почки фактически задерживали выделение хлористого натрия, но содержание его в моче возрастало, что приводило к выравниванию солевого баланса примерно с десятого дня исследования. Предполагалось, что на ранней стадии имело место повышение активности коры надпочечников за счет продукции дезоксикортикостеронподобного гормона. У человека введение 7 мг/сут дезоксикортикостерона вызывало аналогичные изменения потоотделения и характера мочи, как и у неакклиматизировавшихся лиц. Как выяснилось в последующем, этим соль-задерживающим гормоном оказался альдостерон. Исследования показали, что эти процессы не сопровождалась повышением уровня АКТГ, т.е. отсутствовали признаки центральной регуляции. Было установлено, что выработка надпочечниками повышенного количества этого соединения являлась основным фактором адаптации организма к повышению температуры путем снижения потерь (до 95%) хлористого натрия через кожу (потоотделение) [5-7]. Это явление представляло интерес для хирургов. J. Conn в этот период сотрудничал с лабораторией F. Collier, в которой изучались послеоперационные потребности организма в жидкости и электролитах. Они установили, что задержка хлористого натрия в ответ на воздействие стресса (большие абдоминальные операции) имеет место примерно в те-

чение восьми дней и обусловлена селективным повышением секреции минералокортикоидов корой надпочечников. Эти данные имели большое значение для обеспечения эффективности хирургических вмешательств [8].

В последующем J. Conn отмечал, что исследования акклиматизации имели неслучайное отношение к выработке подходов к проблеме первичного гиперальдостеронизма и явились удачным предшествующим шагом, создав определенный прецедент [1, 9]. Следует отметить, что все эти исследования были выполнены до открытия электрокортина (альдостерона) H. Grandy, S. Simpson, J. Tait в 1952 г., который через 2 года был выделен в чистом виде, идентифицирован и синтезирован [10, 11]. Таким образом, благодаря успехам в изучении процессов акклиматизации, J. Conn был готов к встрече с первым пациентом с гиперальдостеронизмом [4, 12].

Молодая 34-летняя женщина M.W. в апреле 1954 г. была направлена в клинику University of Michigan с диагнозом — периодический паралич, возможно, на почве гипопаратиреоза. Первичное обследование больной было выполнено молодым коллегой J. Conn доктором S. Fajans, который записал: гипокалиемический алкалоз, этиологию которого необходимо определить. Алкалоз, возможно, является причиной параличей. Обычные этиологические факторы гипокалиемии не наблюдаются. Возможно повышение адренокортикальной функции, регулирующей минеральный обмен, или специфический почечный тубулярный дефект с потерей калия. Рекомендуются обследование.

Больная в течение 7 лет жаловалась на мышечную слабость, периодические мышечные судороги и даже параличи. В 1947 г. в течение двух дней наблюдался паралич нижних конечностей, периодические судороги. Все эти годы отмечались полиурия, никтурия. В течение последних 4 лет развилась постоянная артериальная гипертензия, 180-190/100-105 мм рт. ст. Содержание калия в сыворотке составляло 1,5-2,4 мэкв/л, натрия — 146,0-152,0 мэкв/л, рН мочи 7,62, А/Д — 170/110. Отеки отсутствовали; симптомы Хвостека и Труссо — положительные. Больная была консультирована J. Conn, который предположил, что гипокалиемия, гипернатриемия и алкалоз являются следствием повышения минералокортикоидной функции коры надпочечников, т.к. признаков гиперсекреции кортизола

и андрогенов не наблюдалось. В последующие годы доктор S. Fajans, который первым осматривал эту пациентку, проделал длительную успешную научную карьеру, занимаясь в основном диабетом. Начиная с 1973 г., он возглавил отдел J. Conn после его ухода на пенсию. Последнюю научную работу он представил в октябре 2011 г. в возрасте 92 лет [4].

Больную 27 апреля 1954 г. поместили в отдел изучения метаболизма, где провели серию исследований содержания солей в поте в ответ на температурное воздействие. Как и предполагал J. Conn, содержание натрия оказалось сниженным. Одно исследование продолжалось 35 дней: уровень натрия в поте и слюне оказался резко сниженным, тогда как калия — повышенным. Попытки повысить уровень калия путем приема его в больших дозах сопровождались кратковременным эффектом. Уровни 17-OXS и 17-KS оставались нормальными. Сотрудник лаборатории D. Streeten установил высокое содержание минералокортикоидов в моче больной, используя разработанный им биометрический метод. Сравнение проб мочи больной с показателями исследования семи проб практически здоровых людей отчетливо показало превышение уровня исследуемых гормонов. Все эти данные позволили J. Conn заключить, что наблюдаемая патология обусловлена избыточной продукцией минералокортикоидов, и больная нуждается в тотальной адреналэктомии. По поводу ранее неизвестного заболевания он рискнул предложить большое и тяжелое оперативное вмешательство с перспективой постоянной надпочечниковой недостаточности и пожизненной заместительной терапии. J. Conn не сомневался в диагнозе и принял полную меру моральной ответственности за свое решение. Как свидетельствовал впоследствии S. Fajans, последовала короткая дискуссия по поводу планируемого серьезного вмешательства, и все сотрудники согласились с его необходимостью.

Располагая материалами проведенного обследования и опираясь на предыдущий опыт изучения вопросов акклиматизации, J. Conn 29 октября 1954 г. выступил на заседании Общества клинических исследований с Президентским адресом (Программный доклад Председателя) о новом клиническом синдроме — первичном альдостеронизме [12]. Вот какими словами он описал новое заболевание: «В выраженной форме он (альдо-

стеронизм) характеризуется наличием в моче повышенного количества натрий-задерживающего кортикоида, тяжелой гипокалиемией, гипернатриемией, алкалозом, нарушением тубулярной реабсорбции жидкости в почках... Клиническая картина состоит из перемежающихся судорог, парестезий, периодически выраженной мышечной слабости, «параличей», полиурии, полидипсии, гипертензии без отеков». Большинство авторов, описывающих в последующем клинику альдостеронизма, практически слово в слово повторяют формулировку его первооткрывателя. Кроме научного обоснования для подобного выступления была необходима определенная смелость и уверенность в достоверности проведенных исследований и правильности выводов. Больная еще не была оперирована, и окончательное подтверждение выдвинутой гипотезы отсутствовало. J. Conn в полной мере обладал названными чертами характера и не ошибся. Он выразил убеждение, что больной показана двусторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией, и только она позволит устранить имеющиеся клинические и метаболические нарушения.

14 декабря 1954 г., после более чем 7-месячного обследования больная была оперирована. Имели место некоторые нюансы. Оперировал рядовой хирург урологического отделения W. Baum. Заведующий отделением R. Nesbit в операции участия не принимал, хотя изредка заходил в операционную. Интересно, что всех последующих больных с гиперальдостеронизмом, направляемых J. Conn, он оперировал и считался специалистом по хирургическому лечению этой патологии. Он был крупным хирургом-урологом, одно время являлся президентом Американского общества хирургов, известен, в частности, предложенной им операцией трансуретральной резекции предстательной железы. J. Conn присутствовал на операции.

Операция выполнялась из двустороннего, заднего подреберного доступа с резекцией 12-го ребра. Планировалась двусторонняя тотальная адреналэктомия. При ревизии была обнаружена аденома, исходящая из правого надпочечника, что изменило план операции. Были произведены правосторонняя адреналэктомия с аденомой, биопсия левого надпочечника, мышц и почек. J. Conn и его коллеги были воодушевлены находкой. Следует отметить, что в то время еще отсутствовали совершенные методы топиче-

Клінічна лекція

ской диагностики, что не позволило обнаружить аденому таких размеров до операции. Удаленная аденома была диаметром в 4,0 см, весом в 14,8 г, имела выраженную охряно-желтую окраску. При микроскопическом исследовании был подтвержден доброкачественный характер опухоли, обнаружена атрофия клубочковой зоны обоих надпочечников. Как показал опыт последующих лет, обнаруженная 4-сантиметровая доброкачественная аденома оказалась крайне большой редкостью. Обычно размеры подавляющего большинства доброкачественных альдостером не превышают 1,0-2,0 см. Мистически это звучало как сигнал судьбы, которая наглядно посылала Ученому сообщение о существовании нового, серьезного вида патологии, открытого им. Исследование биометрическим методом экстракта из ткани опухоли для определения минералокортикоидной активности показало возрастание ее в 75-150 раз на 1,0 г ткани по сравнению с нормальными надпочечниками коров. Предшествующими исследованиями у больной было показано отсутствие подавления уровня эндогенного АКГГ, что подтвердило независимый характер повышенной минералокортикоидной активности. Биопсия мышц выявила значительное увеличение содержания внутриклеточного натрия и снижение — калия. Биопсия почек показала наличие выраженного артериолосклероза и диффузной вакуольной дегенерации эпителия почечных канальцев. J. Conn считал, что эти изменения вызваны длительной хронической гипокалиемией.

В послеоперационный период наблюдалось отчетливое улучшение состояния больной и показателей метаболизма. К 6-м суткам нормализовалось содержание калия и натрия в сыворотке; рН крови с 7,55 снизился на 12-е сутки до 7,42. Полиурия и полидипсия прекратились к исходу 5-х суток. Артериальное давление, которое в среднем равнялось 170/100 мм рт. ст., начало постепенно снижаться с 12-го дня и нормализовалось на 18-е сутки. Нормализовалось и содержание альдостерона. Необходимости в заместительной терапии не было. Практически исчезла вся клиническая симптоматика гиперальдостеронизма. По мнению J. Conn, существование синдрома первичного альдостеронизма полностью подтвердилось. В течение последующих 6 недель в других клиниках были оперированы 4 аналогичных больных, и у всех была обнаружена аденома надпочечника.

После столь успешного дебюта клиника J. Conn стала своеобразным лечебно-методическим центром по диагностике и лечению первичного альдостеронизма. В течение ближайших 7 лет им был накоплен опыт лечения нескольких десятков подобных больных. К 1964 г. он собрал в литературе сведения о 145 больных с первичным альдостеронизмом, включая собственные наблюдения, и представил детальную клиническую характеристику заболевания, принципы диагностики и лечения [9, 13].

Появление новой нозологической единицы, а вместе с ней целого направления в клинической эндокринологии — учения об альдостеронизме, привлекло к нему и его Автору пристальное внимание. Все чаще в диагнозах оперированных больных звучал термин — синдром Конна (Conn syndrome), который постепенно утверждался в клинической практике. Как нередко бывает в подобных ситуациях, возник вопрос о приоритете. Как выяснилось, в июне и ноябре 1954 г. лондонские хирурги В. Evans [14] и С. Cope [15] независимо друг от друга опубликовали сообщения о 41-летней афроамериканке из Нигерии с диагнозом — «калий-теряющий нефрит», проявляющийся периодическими параличами. У больной определялась повышенная экскреция электрокортина. Все остальные данные были идентичны таковым у J. Conn. Первичным они считали нефрит, не увязывая патологию с надпочечниками. На упомянутом заседании Общества I. Mader и L. Iseri [16] из Детройта сообщили о больной с артериальной гипертензией и гипокалиемией, которая в феврале 1954 г. была оперирована, и у нее удалена опухоль надпочечника, но все они не связывали патологию с нарушениями со стороны надпочечников. Сообщение было опубликовано позднее как случай из практики. И, наконец, в 1953 г. польский исследователь М. Litynski [17] опубликовал работу, в которой описал двух больных со злокачественной гипертензией и опухолью правого надпочечника в одном случае и двусторонней опухолью — во втором. Причиной смерти в обоих случаях была злокачественная гипертензия и почечная недостаточность. По результатам микроскопии опухоли предположительно исходили из клубочкового слоя коры надпочечников. Эти наблюдения упоминались в польской литературе в 1983-1984 гг., и даже предлагалось назвать синдром первичного гиперальдостеронизма синдромом Литинского-

Конна [18, 19]. При всем уважении к названным исследователям следует признать, что J. Conn, бесспорно, принадлежит приоритет и научное обоснование в открытии новой формы патологии коры надпочечников — первичного альдостеронизма, описании его патогенеза, диагностических и терапевтических подходов.

Действительно, это великая честь для любого исследователя — открыть новое серьезное заболевание, ознаменовавшее новое направление в науке и практике, которое получило его имя еще при жизни. Но это было только начало. В последующие годы J. Conn продолжил интенсивные исследования, и ему удалось в большей или меньшей степени подойти к разрешению практически большинства аспектов первичного альдостеронизма:

- доказать роль системы ренин-ангиотензин в развитии гипертензии;
- осуществить дифференциацию первичного и вторичного альдостеронизма и определить интегральное значение исследования ренина, в том числе и для других форм гипертензий;
- выяснить существование нескольких морфологических форм альдостеронизма — аденома, гиперплазия или множественные аденомы надпочечников;
- показать высокий риск инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта у своевременно неоперированных больных;
- установить отсутствие гипокалиемии у многих больных с подтвержденным диагнозом; а также продемонстрировать, что:
- солевая нагрузка (NaCl) является эффективным тестом диагностики;
- прием черной лакрицы (растение) способен вызвать изменения, характерные для первичного альдостеронизма;
- невозможность обнаружить существующими методами опухоль (писалось в 50-60-х гг.!) не исключает диагноза при соответствующих клинико-лабораторных данных;
- функционирующие опухоли могут быть обнаружены с помощью сканирования с ^{131}I -19-йодхолестеролом;
- первичный альдостеронизм достаточно распространен и не может считаться редким заболеванием;
- первичный альдостеронизм клинически существенно не отличается от эссенциальной гипертензии;

- первичный альдостеронизм нередко сочетается с нарушениями углеводного обмена.

Результаты исследований J. Conn были настолько всеобъемлющими, что многие современные работы, подаваемые как новые, фактически повторяют его результаты или расширяют известные представления. Даже вопросы генетики альдостеронизма, получающие в настоящее время все большее освещение, фигурировали в его исследованиях. Заслуживает внимания характерная деталь: во всех своих работах по всем этим вопросам он никогда не пользовался признанным эпонимом — «синдром Конна», а писал — «первичный альдостеронизм».

Научная активность J. Conn была чрезвычайно продуктивна. Он являлся автором 284 опубликованных научных работ, выступал с докладами и лекциями на 31-й международной конференции и 51-й национальной, был членом многочисленных международных и национальных комитетов по руководству научными исследованиями. Столь активная, плодотворная деятельность и ее результаты не могли быть не отмечены мировым научным сообществом. J. Conn был удостоен более 10 научных премий и наград, присуждаемых различными университетами и научными обществами. Он был избран почетным доктором наук University of Michigan, Rutgers University (USA) и University of Turin (Italy), членом Национальной академии наук. Он являлся членом 12 национальных научных обществ и 13 международных. Помимо выдающихся научных достижений, J. Conn был известен как талантливый, чуткий воспитатель молодых научных исследователей. За время его 30-летнего руководства отделом эндокринологии и метаболизма через это научное подразделение прошли десятки молодых исследователей, которые только вступали на этот многотрудный путь и в последующем стали зрелыми учеными, и которые своими будущими успехами и достижениями были обязаны своему неутомимому мудрому и справедливому Шефу. В 1954 г. в первой части своего известного Президентского адреса, где впервые была представлена концепция альдостеронизма, J. Conn, обращаясь к аудитории, сказал: «Я недостаточно стар, чтобы полностью забыть о перспективах молодых коллег. Их устремления направлены в ту же сторону, что и ваши. Они желают добиться успехов в клинических исследованиях, уважения и положения, как и вы. Многие из них достигнут этого

Клінічна лекція

и, возможно, превзойдут вас. Так давайте представим для них образцы доброты, дружелюбия, уважения».

Д. Конн был счастлив в семейной жизни. Со своей женой Betty он прожил почти 50 лет. Они вырастили сына William и дочь Phyllis. Их дом был всегда широко открыт и привлекал многочисленных друзей, учеников, коллег. Здесь всегда царил гостеприимство, непринужденная обстановка, происходил доброжелательный обмен мнениями, звучали шутки, смех. Д. Конн был большим любителем тенниса и всегда с удовольствием сражался со своими молодыми коллегами, нередко одерживая победы. Он ушел из жизни 11 июня 1994 г. в Naples (Florida), где жил последние годы после ухода на пенсию в 1976 г.

С современных позиций Д. Конн, бесспорно, является создателем нового направления в эндокринологии — учения об альдостеронизме. Многочисленными исследованиями последующих десятилетий были изучены, расширены и углублены представления об этой патологии. Помимо чисто академической научной ценности, результаты его работ приобрели большую прикладную значимость. Для понимания этого следовало бы обратиться к некоторым социальным, статистическим аспектам проблемы.

Сердечно-сосудистые заболевания по распространенности, заболеваемости и последствиям являются самым массовым страданием человечества. В ряду этой системной патологии первое место, безусловно, принадлежит артериальной гипертензии. По данным имеющихся статистик [20-25], стойко повышенное артериальное давление определяется у 12-25% взрослого населения развитых стран. В США насчитывается 76-85 млн человек, страдающих артериальной гипертензией, в Германии — 15,9 млн, в Великобритании — 10,4 млн, во Франции — 8,2 млн, в Италии — 9,7 млн, в Испании — 6,4 млн. С 1980 до 2010 г. количество лиц со стойкой гипертензией возросло с 600 млн до 1 млрд. В Европе к 2025 г. прогнозируется рост количества больных на 15,3%. В Украине количество лиц со стойко повышенным артериальным давлением равняется 11,0 млн человек при населении 42,5 млн, т.е. составляет 25,9% [26]. Среди больных с артериальной гипертензией в несколько раз чаще наблюдаются случаи инфаркта миокарда, кровоизлияния в мозг, недостаточности кровообращения, мерцательной аритмии по сравнению с лицами с нор-

мотонией. С социально-экономических позиций артериальная гипертензия является серьезным фактором уменьшения продолжительности жизни, снижения работоспособности больных. К этому следует добавить колоссальные расходы на лечение, часто пожизненное, и огромную нагрузку учреждений здравоохранения.

Изучение патогенеза альдостеронизма показало, что помимо его классической формы — аденомы коры надпочечника (синдрома Конна), существуют еще несколько вариантов этой патологии, которые имеют различную распространенность. Наиболее часто встречающимся вариантом является первичный альдостеронизм на почве двусторонней гиперплазии коры надпочечников (идиопатический). Частота его составляет примерно 60% всех случаев первичного альдостеронизма с незначительными колебаниями. Далее следует альдостеронизм, обусловленный аденомой клубочкового слоя коры надпочечника (синдром Конна) — около 35%. Редкими вариантами являются альдостеронизм на почве односторонней гиперплазии коры надпочечника (2,0-3,0%), карциномы (1,0-1,5%), семейные формы (0,5-1,0%). В современной практике многие клиницисты по характеру лечебных подходов разделяют первичный альдостеронизм на две группы: хирургически корригируемый (аденома, односторонняя гиперплазия, карцинома) и некорригируемый (идиопатический, семейный). Как свидетельствуют приведенные выше цифры, примерно 40% случаев первичного альдостеронизма могут быть излечены, или состояние больных — существенно улучшено с помощью хирургического метода. Остальные больные при правильно установленном диагнозе смогут получать патогенетически обусловленную медикаментозную терапию.

Другим практическим аспектом проблемы является вопрос о частоте альдостеронизма среди больных с артериальной гипертензией. Частота последней в общей популяции приведена выше. Представления об альдостеронизме как причине артериальной гипертензии претерпели существенную эволюцию. В первые годы после появления сведений об этой патологии частоту альдостеронизма как причины гипертензии определяли равной 0,5-1,5% среди больных со стойко повышенным артериальным давлением, что, возможно, было связано с несовершенством методов диагностики. Сам Д. Конн на начальных этапах своих исследований определял эту величину,

равной 17-20%; затем он снизил ее до 7,1% [13, 25]. В настоящее время на основании многочисленных исследований частота альдостеронизма среди лиц с постоянной артериальной гипертензией определяется равной 4,5-5,0-14,0-15,0%. Эти цифры приводятся на основе «сплошного» (unselected) обследования лиц с гипертензией, т.е. без отбора по каким-либо признакам, например среди лиц с гипокалиемией и высоким давлением, с резистентной гипертензией и др. Анализ 16 публикаций, в которых приводятся данные о частоте первичного альдостеронизма, продемонстрировал интересные, впечатляющие результаты. Общее количество обследованных с артериальной гипертензией равнялось 17 691 человек. Частота первичного альдостеронизма в этой когорте колебалась от 0,9% до 29,0%, в среднем 9,7%. Доля аденом (синдрома Конна) в отдельных группах равнялась 3,5-50% и в среднем составляла 18,7%. Последняя величина указывает на отчетливое уменьшение числа аденом в структуре гиперальдостеронизма за счет возрастания количества случаев идиопатического альдостеронизма.

Располагая двумя группами данных: о структуре первичного альдостеронизма и частоте его среди лиц со стойко повышенным артериальным давлением, можно, выполнив несложные арифметические действия, получить интересные гипотетические цифры. Если принять среднюю частоту альдостеронизма среди лиц с гипертензией равной 10% (по данным литературы 5-15%), то в Украине среди 11,0 млн лиц с повышенным артериальным давлением должно быть 1,1 млн больных с альдостеронизмом [26]. Далее, среди них с хирургически корригируемыми формами заболевания (аденома, односторонняя гиперплазия, карцинома — примерно 40%) должно оказаться 440 000 (!) человек. Больных с идиопатическим и семейным альдостеронизмом соответственно будет 660 000. Даже если взять минимальный показатель частоты альдостеронизма среди случаев артериальной гипертензии (5%), то соответствующие величины все равно будут достаточно впечатляющими: 220 000 и 330 000. По данным Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско [26], среди 3 495 первичных больных с артериальной гипертензией, обследованных в 1994-2003 гг., диагноз синдрома Конна был установлен и гистологически подтвержден у 11 (0,3%) человек (!?), но это уже совсем другая история.

Список использованной литературы

1. Conn J. The evolution of Primary aldosteronism. 1954-1967 // Harvey Lectures. — 1968. — Vol. 62. — p. 257-291.
2. Daughady W, Jerome W. Conn 1907-1994. A Biographical Memoir. — Washington DC.: National Academic Press, 1994. — p. 3-11.
3. Loriaux D, Jerome W. Conn (1907-1994) // Endocrinologist. — 2008. — Vol. 18. — p. 159-160.
4. Thompson N, Grekin R. The identification of Primary aldosteronism. — In: The Supreme Triumph of the Surgeon's Art / M. Zeiger, W. Shen, E. Felger (eds.). — San-Francisco: University of California Medical Humanities Press, 2013. — p. 133-143.
5. Conn J., Johnston M., Louis L. Acclimatization to humid heat: A function of adrenal cortical activity // J. Clin. Invest. — 1946. — Vol. 25. — p. 912-913.
6. Conn J. Electrolyte composition of sweat: Clinical implications as an index of adrenal cortical function // Arch. Int. Med. — 1949. — Vol. 83. — p. 416-428.
7. Conn J., Louis L. Production of «salt-active» corticoids as reflected in the concentration of sodium and chloride of thermal sweat // J. Clin. Endocrinol. — 1950. — Vol. 10. — p. 12-23.
8. Johnson H., Conn J., Iob V., Collier F. Postoperative salt retention and its relation to increased adrenal cortical function // Ann. Surg. — 1950. — Vol. 132. — p. 374-385.
9. Conn J. Some clinical and climatological aspects of aldosteronism in man (The Gordon Wilson lecture) // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. — 1963. — Vol. 74. — p. 61-69.
10. Grundy H., Simpson S., Tait J. Isolation of highly active mineral corticoid from beef adrenal extract // Nature. — 1952. — Vol. 169. — p. 795-796.
11. Simpson S., Tait J., Wettstein A. et al. Konstitution des aldosterons des neuen mineralocorticoids // Experientia. — 1954. — Vol. 10. — p. 132-133.
12. Conn J. Presidential Address I Painting Background. II Primary aldosteronism, a new Clinical Syndrome // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — Vol. 45. — p. 3-17.
13. Conn J., Knopf R., Nesbit R. Clinical characteristics of primary aldosteronism from the analysis of 145 cases // Am. J. Surg. — 1964. — Vol. 107. — p. 159-172.
14. Evans B., Milne M. Potassium losing nephritis presenting as a case of periodic paralysis // Br. Med. J. — 1954. — Vol. 2. — p. 1067-1071.
15. Cope C., Garcia L. The occurrence of electrocortin in human urine // Br. Med. J. — 1954. — Vol. 1. — p. 1290-1294.
16. Mader I., Izery L. Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesemia, alkalosis and tetany due to hypersecretion of corticosteroid-like mineralocorticoid // Am. J. Med. — 1955. — Vol. 6. — p. 976-988.
17. Litynski M. Nadcisnienie tetnicze wywolane guzami korowo-nadnercowymi // Pol. Tyd. Lek. — 1953. — № 8. — p. 204-208.
18. Kucharz E. Forgotten description of primary hyperaldosteronism // Lancet. — 1991. — Vol. 337. — p. 1489-1490.
19. Kucharz E. Michal Litynski, a forgotten author of the first description of primary hyperaldosteronism // Pol. Arch. Med. Wewn. — 2007. — Vol. 117. — p. 57-58.
20. Hajjar I., Kotchen T. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in United States 1988-2000 // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — p. 1999-2006.
21. Calhoun D., Jones D., Textor S. a. al. Resistent hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for the High Blood Pressure Research // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — p. e510-e526.
22. Crim T., Sung-Sung Y., Orthis E. a. al. National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. — 2012. — Vol. 5. — p. 343-351.
23. Eichmann F., Potthof P., Schmidt M. Burden of Hypertension in Selected EU Countries. 2010-2025 // Eurostat. Eurostat Statistics. Luxemburg: Statistical Office of the European Comission [Eurostat]: 2012.
24. James P., Oparil S., Carter B. et al. 2014 evidence-based guidelines for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the English Joint National Committee // JAMA. — 2014. — Vol. 311. — p. 507-520.
25. Conn J., Cohen E., Rovner D. Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism // JAMA. — 1964. — Vol. 190. — p. 213-221.
26. Руководство по кардиологии / Год ред. В.Н. Коваленко — К.: Морион, 2008. — 1424 с.

(Надійшла до редакції 15.10.2016 р.)

ВЫЯВЛЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ В ЛЕГКИХ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНОЙ РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ

И.П. Волюнец

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

Степень распространения первичной опухоли является важным прогностическим фактором как для достижения полной ремиссии, так и для безрецидивной выживаемости пациента. Таким образом, мы придерживались стратегии наблюдения, основанной на определении уровней тиреоглобулина (ТГ) и результатах посттерапевтических скинтиграфий всего тела (СВТ) с ^{131}I для выявления отдаленных метастазов в легкие на этапе, когда рентгенографическая картина органов грудной полости (ОГП) оставалась нормальной (без патологии, в пределах возрастной нормы).

Материалы и методы. Обследованы 77 пациентов с отдаленными метастазами в легких и проанализированы результаты их лечения. Эти пациенты были прооперированы в клинике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» с 2002 по 2015 г. Возраст больных на момент постановки диагноза ДРЩЖ и операции составлял от 7 до 40 лет, среди них было 56 женщин и 21 мужчина. Всем пациентам проведено комбинированное лечение (хирургическое и лучевая терапия с ^{131}I). Радиойодтерапия проводилась через 1-2 мес. после операции на фоне отмены тиреоидных гормонов.

Результаты и их обсуждение. По данным гистологического исследования у 76 из 77 (98,7%) диагностировано папиллярную карциному и только у 1 из 77 пациентов — фолликулярную. Распределение больных согласно TNM классификации следующее: у 70 (90,9%) пациентов определено экстрагиреоидное распространение опухоли (стадия Т 3-Т 4), у 7 (9,1%) — стадия Т 2. Локо-регионарные метастазы N1a, b обнаружены у всех 77 (100%) пациентов. Отдаленные метастазы в легких обнаружены в первый год у 74 (96,1%) больных, еще у 3 (3,9%) — на протяжении последующих 2 лет наблюдения. По общепринятым международным протоколам, наличие отдаленных метастазов в легких констатируют в следующих случаях: 1) при диагностической скинтиграфии

всего тела (дСВТ) с радиофармпрепаратом (РФП) определяется накопление ^{131}I в легких, выявлены образования в легких по данным КТ органов грудной полости, а также высокий уровень сывороточного ТГ; 2) не обнаружено образований в легких при проведении КТ, но по результатам дСВТ с ^{131}I определяется накопление РФП на фоне высокого уровня сывороточного ТГ в крови; 3) при проведении дСВТ с ^{131}I накопление РФП в легких не определяется, но по результатам КТ обнаружены образования в легких, а также высокий уровень ТГ в крови. В последнем случае радиойодтерапия не проводится, поскольку при наличии радиойодрезистентных метастазов является неэффективной. Рентгенологические обследования перед лечением проводили всем пациентам, но метастазы в легких были обнаружены только у 15 (19,5%) больных. КТ ОГП проводили у 17 пациентов, и у 14 из них (82,4%) было подтверждено наличие метастазов в легких. Стратегия наблюдения основывалась и на определении уровней сывороточного ТГ как маркера опухолевой прогрессии. Уровни ТГ не превышали 100 нг/мл у 45 из 77 (58,4%) пациентов, у 32 (41,6%) они составляли 100-1000 нг/мл и более. Следует также отметить, что имеющиеся сегодня методы определения уровня ТГ не позволяют полностью избежать ошибок, связанных с циркулирующими антителами к нему. Поэтому во избежание ошибок определялись и уровни антител к ТГ. Лечение радиоактивным йодом предусматривало проведение одного или нескольких сеансов введения изотопа в терапевтических активностях, количество и объемы которых определялись рядом факторов (морфологический подтип опухоли, объем опухолевой ткани, признаки многофокусного роста, экстрагиреоидной, сосудистой инвазии, чувствительность тиреоидной ткани и степень накопления РФП, результаты предшествующего лечения и др.). Продолжительность лечения и требуемая для этого суммарная активность ^{131}I не являлись фиксированными и зависели от результатов предшествующего лечения (ремиссия/излечение, стабилизация, прогрессирование, рецидив). Интервалы между сеансами лечения составляли от 4 до 6 месяцев. Между сеансами воздействия с помощью ^{131}I осуществлялась супрессивная терапия левотироксином натрия. Суммарная активность, необходимая для достижения эффекта лечения, колебалась в пределах от 16,5 ГБк до 70 ГБк. Оценка результатов лечения отдаленных метастазов в легких проводилась по данным уровней сывороточного ТГ после лечения, результатам дСВТ с ^{131}I , данным КТ ОГП. По нашим данным, полная ремиссия была достигнута у 42 (54,5%) больных с отдаленными метастазами в легких; неполная

частичная ремиссия — у 15 (19,5%); стабилизация процесса — у 15 (19,5%); прогрессия заболевания отмечена у 5 (6,5%) больных. Суммарная лечебная активность радиоiodа, необходимая для достижения ремиссии или стабилизации болезни, максимально достигала 70 ГБк. При этом у 57 (74,0%) больных с отдаленными метастазами в легких удалось достичь полной или частичной ремиссии за 4 курса радиоiodтерапии с суммарной активностью ^{131}I до 22 ГБк.

Заключение. Использование ^{131}I имеет большое значение в выявлении и лечении отдаленных метастазов в легких, которые часто имеют бессимптомное течение и не определяются рентгенологически. Эффективность лечения отдаленных метастазов в легких у молодых пациентов с ВДРЩЖ остается высокой — в большинстве случаев (74%) удается достичь полной или частичной ремиссии заболевания. Показатель уровня ТГ перед началом лечения можно расценивать как прогностический маркер, поскольку среди пациентов с относительно невысоким уровнем стимулированного ТГ (меньше 100 нг/мл) было достигнуто состояние полной или частичной ремиссии в 93% случаев, а среди пациентов с высокими показателями ТГ (100-1000 нг/мл и более) — только в 46% случаев ($p < 0,001$ по критерию χ^2).

ДИНАМІКА ПОШИРНОСТІ МУЛЬТИФОКАЛЬНИХ КАРЦИНОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В МЕШКАНЦІВ УКРАЇНИ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ КАТАСТРОФИ

Н.Я. Кобринська

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

Протягом понад 30 років особливу увагу дослідників тиреоїдної патології в мешканців України прикуто до її зв'язку з Чорнобильською катастрофою. Причому серед численних публікацій, присвячених клініко-епідеміологічним особливостям раку щитоподібної залози (ЩЗ), мультифокальний характер ураження розглядається лише як додатковий чинник ризику агресивнішого перебігу захворювання, поряд із низкою інших (розмір пухлини, вік хворого, наявність метастазів, гістологічні особливості). У науковій літературі наводяться суперечливі дані про вплив радіаційного чинника на частоту виникнення багатофокусного ураження. Окремі дослідники

вказують на збільшення частоти мультифокального росту пухлин впродовж короткого терміну після аварії на ЧАЕС на найбільш забруднених територіях.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 6333 історій хвороб пацієнтів із високодиференційованою карциномою ЩЗ, із них із монофокальним характером росту — 5218 осіб, із мультифокальним — 1115. З огляду на те, що найбільш вразливою групою населення стосовно ризику впливу іонізуючого опромінення на виникнення раку ЩЗ є діти та підлітки, проведено ретроспективну оцінку частоти виявлення мультифокального ураження в пацієнтів із тиреоїдною карциномою, які народилися в період із 01.01.1968 р. по 31.12.1986 р., за даними електронного реєстру клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати та їх обговорення. Протягом 1996-2015 рр. у хірургічній клініці інституту прооперовано 2555 пацієнтів досліджуваної вікової групи. Встановлено зростання кількості хворих на тиреоїдну карциному — від 47 осіб 1996 року до 264 осіб 2015 року. Виявлено, що протягом перших 5 років спостереження кількість оперованих пацієнтів на рік збільшилась у 2,3 рази (108 осіб 2001 року). Протягом 2002-2006 рр. визначалась відносна стабілізація даного показника, що коливався від 85 осіб 2003 року до 110 хворих 2006 року. Проте починаючи з 2007 р. простежується чітка тенденція до зростання кількості пацієнтів із високодиференційованою тиреоїдною карциномою. Протягом 2007-2015 рр. їх число збільшилось у 2,1 рази та склало 2015 року 264 особи. Таку динаміку зростання абсолютних показників зумовлено, насамперед, збільшенням числа пацієнтів із монофокальним характером росту пухлини. Поступове зростання виявлення раку ЩЗ із мультифокальним ростом спостерігалось з 1996 р. (12 випадків) до 2004 р. (24 хворих). 2002-2007 роками щорічна кількість пацієнтів із багатофокусним ураженням не перевищувала 17 осіб, натомість протягом 2008-2011 рр. збільшилась у 2,6 рази — з 24 до 62. 2012 року їх число зменшилось і склало 39 осіб. Наступна хвиля зростання числа пацієнтів із мультицентричним ростом визначається протягом наступних 3 років. 2013 року мультифокальний характер пухлини визначено в 41 особи, 2014 р. — у 48 хворих, 2015 р. — у 57 пацієнтів.

Деяку іншу динаміку виявлено в співвідношенні між частотою виявлення мульти- та монофокусних тиреоїдних карцином. Так, 1996 року багатофокусний рак ЩЗ виявлено в 25,5% випадків. Впродовж 1997-2001 рр. найменше значення

цього показника (18,4%) зафіксовано 2000 року. У період з 2002 р. по 2009 р. частка пацієнтів із багатофокусним характером росту зменшилась і складала 2006 року 12,7% і 2009 року 18,4%. Наступний пік зростання частки досліджуваної патології припадає на 2010 р. (25,8%) і на 2011 р. (30,8%). Наступний період (2012-2015 рр.) характеризується відносною стабілізацією даного показника з незначними коливаннями від 18,9% 2013 року до 21,6% 2015 року.

Порівняльний аналіз частоти щорічного виявлення мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми в пацієнтів досліджуваної вікової групи вказує на її суттєві відмінності від загальних тенденцій динаміки поширеності багатофокусного раку протягом 20 років спостереження. Встановлено, що 1996-2000 рр. мультифокальний характер росту значно частіше виявлявся у пацієнтів 1968-1986 рр. народження, ніж у хворих інших вікових груп. Найсуттєвішу різницю в частоті його виявлення визначено 1997 року (12,7%), вона поступово знизилася до 2000 року (5,0%). Період з 2001 р. по 2006 р. характеризується відносним зменшенням частоти виявлення багатофокусного росту в пацієнтів досліджуваної групи порівняно із загальними показниками. Максимальну відмінність виявлено 2003 року (15,0%). Іншими роками ця різниця була незначною, показник коливався від 2,5% до 5,5%. З 2007 р. по 2015 р. спостерігалось незначне переважання частоти виявлення мультифокального раку в пацієнтів, які були дітьми та підлітками на момент аварії на ЧАЕС, проте різниця ця несуттєва, показники склали 2008 року 6,5% і 2009 року 1,3%.

Висновок. Очевидно, що наведені результати не можуть дати всеохоплюючої епідеміологічної картини виникнення мультифокальної карциноми, натомість чітко вказують на тенденцію до зростання поширеності досліджуваної патології. Виявлений хвилеподібний характер змін частоти багатофокусних тиреоїдних карцином у пацієнтів, які були дітьми та підлітками на момент аварії на ЧАЕС, не дає підстав стверджувати про односпрямованість впливу чинників Чорнобильської катастрофи на дану патологію. Проте ігнорувати факт відмінностей даних щодо динаміки цього показника від тенденцій, притаманних іншим віковим категоріям, на нашу думку, неможливо. У зв'язку з вищезазначеним не викликає сумнівів необхідність створення загальнодержавного електронного реєстру пацієнтів з обов'язковим урахуванням геохімічних та екологічних особливостей території мешкання.

РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ ПРОТЕЇНКІНАЗ ERK1/2 У ПОЗАПУХЛІННІЙ ТКАНИНІ ТА ТКАНИНАХ ГОРМОНАЛЬНО НЕАКТИВНИХ І ГОРМОНАЛЬНО АКТИВНИХ ПУХЛІН КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ

Н.І. Левчук

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

ERK1/2 — серин-треонінові протеїнкінази, що відіграють важливу роль у регуляції росту, проліферації, виживання клітин, а також синтезі та секреції глюко- та мінералокортикоїдів. Відомо, що порушення в експресії та активності цих кіназ може призводити до розвитку пухлин різного генезу. Водночас дані про зміни рівня експресії ERK1/2 у пухлинах надниркових залоз залежно від їх гормональної активності відсутні. З огляду на це метою роботи було проведення порівняльного аналізу рівня експресії ERK1/2 у позапухлинній тканині та тканинах гормонально неактивних і гормонально активних пухлин кори надниркових залоз людини.

Матеріали та методи. Матеріалом для досліджень були зразки тканини кори надниркових залоз, отримані від хворих жінок, прооперованих в клініці інституту. Вміст досліджуваних білків визначали у гомогенатах за допомогою методу імуноблотингу з використанням специфічних антитіл до ERK1/2. Візуалізацію отриманих блотів проводили, застосовуючи систему підсиленої хемілюмінесценції.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що в пухлинах, незалежно від їх гормональної активності, рівень експресії ERK1/2 не відрізнявся від такого у тканині, яка їх оточує. Водночас відзначено вірогідні зміни рівня експресії цих кіназ як у тканині альдостероми, так і в позапухлинній тканині, яка межує з нею, порівняно з позапухлинною тканиною, отриманої від хворих із гормонально неактивними пухлинами, та тканиною гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини. Також встановлено, що через дофамінові рецептори типу II відбувається зниження синтезу та секреції альдостерону та проліферації клітин кори надниркових залоз шляхом пригнічення фосфорилування ERK1/2 і PKC ζ . Рівень експресії цих рецепторів є нижчим у тканині альдостероми, що може пояснити відсутність зниження рівня експресії ERK1/2 в альдостеромі.

ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ТА ЕКСПРЕСІЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ В ТКАНИНІ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПІД ДІЄЮ АГОНІСТІВ

О.С. Лукашеня, І.В. Гончар

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

У перенесенні сигналів агоністів адренкортикальної функції беруть участь численні месенджерні системи. Досліджено процеси трансдукції сигналів у корі надниркових залоз під дією агоністів і модуляторів: естрогенів, іонів калію, іонів літію. Серед систем внутрішньоклітинної сигналізації показано участь оксиду азоту (NO) та синтази оксиду азоту (NOS), що більшістю дослідників оцінюється як гальмівний вплив.

Матеріали та методи. Досліди проводили *in vivo* на щурах лінії Вістар та *in vitro* на постопераційних тканинах хворих, прооперованих у клініці Інституту. Для визначення експресії мРНК ізоформ синтази оксиду азоту методом полімеразної ланцюгової реакції використовували праймери до ендотеліальної та індукційної ізоформ NOS синтази. Активність NOS визначали прямим тестом Варбурга за кількістю окисленого НАДФН у реакції утворення NO з L-аргініну.

Результати та їх обговорення. Триденне введення щурам естрадіолу, важливого модулятора синтезу кортикостероїдів, викликало вірогідне збільшення активності NOS в адренкортикальній тканині щурів на 26%. Встановлено, що найбільший вплив естрадіол справляв на активність NOS у плазмі крові експериментальних тварин — вона збільшувалася на 72%.

Методом зворотної транскрипції — полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) показано, що іони калію, важливого регулятора мінералокортикоїдної функції, стимулюють експресію обох ізоформ NOS у корі надниркових залоз людини, що можна пояснити активацією іоном кальцій-кальмодулінової системи, а також транслокацією протеїнкінази С під дією калію.

Істотне зниження (у два-три рази) експресії обох ізоформ NOS спостерігалось під дією іонів літію *in vitro* в корі надниркових залоз людини. В умовах *in vivo* літій також провокував зниження активності NOS у тканині кори надниркових залоз щурів, проте таке зменшення було менш потужним і складало 35%. Пригнічення експресії ізоформ та активності NOS дозволяє припустити, що в тканині кори надниркових залоз протеїнкіназа С є важливим регулятором експресії, оскільки

ки доведено факт пригнічення літієм транслокації цього ферменту, стимульованої підвищеними концентраціями іонів калію.

Висновок. Отже, система оксиду азоту може виступати автокринним/паракринним модулятором стероїдогенезу, що забезпечує тонке налаштування клітинної відповіді завдяки впливу або на активність ферментів стероїдогенезу, або на їх експресію через зміни рівня транскрипційних чинників.

ВДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ЦЕЛІАКІЇ В ДІТЕЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ

І.В. Лукашук, О.В. Большова

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

Діти з цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) складають групу ризику виникнення целіакії. У дітей із ЦД1 целіакія виникає в 10 разів частіше, ніж у загальній популяції та є коморбідною, обумовленою автоімунними механізмами із загальним молекулярно-генетичним поліморфізмом. Сучасна діагностика целіакії ґрунтується на рекомендаціях ESPGHAN (2012) у групах ризику (алгоритм 2).

Мета дослідження — вивчити діагностичне значення серологічних маркерів целіакії в дітей із ЦД1.

Матеріали та методи. Скринінг на целіакію проводили в дітей із вперше діагностованим ЦД1 і в подальшому кожні 2 роки. Обстежено 303 дитини віком 3-17 років із ЦД1, у 41 із них діагностовано целіакію — діагноз верифіковано за результатами біопсії постбульбарного відділу дванадцятипалої кишки. Проводили HLA типування та серологічні тести: визначення антитіл до тканинної трансглютамінази (ТкТГ) IgA та IgG, ендомізіїчних (ЕМА) антитіл IgA і IgG і до дезамінованих пептидів гліадину (ДПГ) IgG.

Результати та їх обговорення. У 41 (13,6%) дитини із ЦД1 діагностовано целіакію, із них у 32 — атипову, у 9 — типову форму. HLA типування DQ2 і DQ8 є необхідним, але недостатнім для діагностики целіакії. Головна мета HLA типування DQ2 і DQ8 — виключення діагнозу целіакії. Якщо результат HLA-DQ2 негативний, ймовірність розвитку целіакії є дуже низькою (негативне прогностичне значення). На підставі результатів аналізу тривалості періоду верифікації діагнозу целіакії від моменту діагностики ЦД1 коморбідність у перші 5 років було виявлено в 32 (78%) дітей, а в решті 9 (22%) — наступними 5 роками.

Висновок. Діагностику целиакії доцільно проводити в усіх дітей із вперше діагностованим ЦД1, у разі негативного результату — наступними роками з такими інтервалами: перші 4 роки — щорічно, у подальшому — кожні 2 роки протягом 10 років і більше.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ГОРМОНУ РОСТУ В ДІТЕЙ ІЗ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ЗАТРИМКОЮ РОСТУ

Н.М. Музь

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

Внутрішньоутробна затримка росту (SGA — small for gestational age — маленькі для гестаційного віку, ЗВУР) — патологічний стан, що характеризується зменшенням довжини (та/або маси) тіла дитини на момент народження більше ніж на мінус 2 сигмальних відхилення (SD) відносно свого гестаційного віку за терміну вагітності ≥ 37 тижнів. Попри збалансоване харчування в постнатальний період у 10% дітей із внутрішньоутробною затримкою росту відсутній «ростовий стрибок», впродовж дитинства та підліткового періоду відставання в рості зберігається на рівні мінус 2 SD і більше від їхнього цільового росту. Серед дітей із незадовільними показниками росту в 50% випадків діагностують значне відставання фінального зросту (≥ 3 SD, нанізм). Частка пацієнтів із внутрішньоутробною затримкою росту складає 14-22% від усіх дорослих із низькорослістю.

Метою даної роботи було дослідження стану системи гормон росту — інсуліноподібний чинник росту-1 (ГР/ГЧР-1) і визначення ефективності терапії рекомбінантним гормоном росту (rГР) у дітей, які народились з ознаками ЗВУР, залежно від наявності соматотропної недостатності.

Матеріали та методи. У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» перебували на обстеженні та лікуванні 51 дитина (32 хлопчики, 19 дівчинок, середній вік $8,13 \pm 1,23$ року), які народились із затримкою росту. Критеріями включення були зріст на момент народження $-2SD$ для свого гестаційного віку, швидкість росту 0 SD або менше. Критеріями виключення були вживання алкоголю або наркотиків в анамнезі матері, кісткова дисплазія, будь-яке лікування, що могло вплинути на швидкість росту, генетичні захворювання, вроджені вади розвитку.

Визначення соматотропної функції проводили за допомогою стандартних провокаційних тестів із клонідином та інсуліном. Пацієнтам призначали препарати rГР у дозі $0,033$ мг/кг/добу підшкірно, щодня в 20:00-22:00 впродовж одного року.

Результати та їх обговорення. Під час провокаційних тестів максимальний пік викиду ГР від 5 нг/мл до 10 нг/мл спостерігали у 39,2% випадків, нижче від 5 нг/мл — у 31,3%, і у 29,5% спостережень максимальний пік гормону росту перевищував 10 нг/мл. Середні значення ГЧР-1 у групі дітей із соматотропною недостатністю склали $-1,6$ SDS проти $0,2$ SDS у пацієнтів без соматотропної недостатності. За клінічною картиною значних відмінностей між пацієнтами не встановлено, проте діти зі ЗВУР і дефіцитом гормону росту мали вірогідно нижчі показники кісткового віку ($<0,001$), ніж пацієнти зі ЗВУР і нормальною секрецією ГР.

Через рік лікування rГР у 23 (64%) пацієнтів із соматотропною недостатністю, що народились із ЗВУР, і у 8 (53,3%) із нормальною секрецією ГР середнє значення SDS зросту зросло від $-3,1$ SDS до $-2,5$ SDS, збільшилася швидкість росту з $4,25$ см/рік до $8,99$ см/рік, $4,6$ SDS. Середнє значення ГЧР-1 у плазмі крові збільшилося до $1,8$ SDS. Проте у 12 (36%) пацієнтів із соматотропною недостатністю і у 7 (46,7%) із нормальною секрецією ГР лікування не показало своєї ефективності — середнє значення швидкості росту становило <1 SDS.

Висновки. Більшість дітей (70%) із внутрішньоутробною затримкою росту мають порушення в системі ГР/ГЧР-1. Лікування препаратами rГР є найбільш ефективним у пацієнтів, які не мали «ростового стрибка». Терапія rГР має бути суто індивідуальною з урахуванням не лише стану системи ГР/ГЧР-1, але й клінічних особливостей перебігу захворювання.

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПОВИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ SGLT-2

О.В. Прибила, О.В. Корпачева-Зінич, Н.М. Кушнар'ова, А.В. Ковальчук

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

Сьогодні активно впроваджується персоналізований підхід до лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2). Вплив інгібіторів

SGLT-2 на ліпідний обмін і урикемію у хворих на ЦД2 залежно від їх фенотипу досі залишається недостатньо вивченим. **Метою дослідження** було визначення особливостей метаболічних змін у жінок і чоловіків із ЦД2 залежно від індексу вісцерального ожиріння (ІВО) на тлі приймання дапагліфлозину.

Матеріали та методи. До дослідження включено 23 хворих на ЦД2 (11 чоловіків і 12 жінок) з ожирінням різного ступеня (ІМТ від 18,5 кг/м² до 38,0 кг/м²). Пацієнтів розділено на 2 групи: I – з ІВО<3, II – з ІВО>3. Досліджували показники вуглеводного та ліпідного обміну. Термін спостереження складав 3 місяці з моменту додавання дапагліфлозину 10 мг до наявної таблетованої цукрознижувальної терапії.

Результати та їх обговорення. Аналіз даних продемонстрував, що абдомінальне ожиріння мали 60% чоловіків і 70% жінок. В осіб обох статей I групи на тлі змін показників ІВО, ІМТ ($p>0,05$) відзначено вірогідне зниження рівнів тригліцеридів – ТГ (у чоловіків $\Delta = -0,61$ ммоль/л, у жінок $\Delta = -0,57$ ммоль/л, $p<0,05$) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності – ХС-ЛПНЩ (у чоловіків $\Delta = -0,24$ ммоль/л, у жінок $\Delta = -0,33$ ммоль/л, $p<0,05$), підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності – ХС-ЛПВЩ (у чоловіків $\Delta = 0,31$ ммоль/л, у жінок $\Delta = 0,2$ ммоль/л, $p<0,05$). В усіх пацієнтів II групи на тлі загального поліпшення стану компенсації захворювання, на відміну від осіб I групи, спостерігалось вірогідно зниження показника ІВО (у жінок $\Delta = -1,36$, у чоловіків $\Delta = -1,41$, $p<0,05$) і рівня ТГ (у чоловіків $\Delta = -0,77$ ммоль/л, у жінок $\Delta = -0,69$ ммоль/л, $p<0,05$). У чоловіків також відзначено позитивну динаміку показників ІМТ ($\Delta = -3,4$ кг/м², $p<0,05$), ХС-ЛПВЩ ($\Delta = -0,31$ ммоль/л, $p<0,05$); а у жінок – ХС-ЛПНЩ ($\Delta = -0,77$ ммоль/л, $p<0,05$). Концентрація сечової кислоти (СК) у сироватці крові вірогідно знизилася в осіб II групи (у жінок $\Delta = -53,7$ мкмоль/л, у чоловіків $\Delta = -62,5$ мкмоль/л, $p<0,05$), у яких вихідні показники гіперурикемії були вищими. У пацієнтів I групи показник СК зменшився лише в чоловіків ($\Delta = -54,6$ мкмоль/л, $p<0,05$).

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що застосування дапагліфлозину у хворих на ЦД2 із високим ІВО незалежно від статі на тлі зниження глікемії та ІМТ позитивно впливає на показники ліпідів крові та СК, що може сприяти нівелюванню ризику серцево-судинних ускладнень.

КОМБІНОВАНА ДІЯ ІНГІБОРУ NF- κ B – DHMEQ І ПАКЛІТАКСЕЛУ НА КЛІТИНИ АНАПЛАСТИЧНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ *IN VITRO* ТА *IN VIVO*

В.В. Пушкар'юв

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

Вступ. Паклітаксел є одним із найефективніших протипухлинних препаратів сьогодні. Проте разом з активацією процесів, що призводять до клітинної загибелі, паклітаксел також активує механізми, що цьому запобігають. NF- κ B – універсальний транскрипційний чинник, що контролює експресію цілої низки генів і задіяний у багатьох клітинних процесах. У більшості типів раку NF- κ B перебуває в постійно активному стані.

Мета роботи. Дослідити біохімічні механізми комбінованої дії паклітакселу та нового інгібітору NF- κ B – DHMEQ, на апоптичні процеси в клітинах і ксенотрансплантатах анапластичної карциноми щитоподібної залози.

Матеріали та методи. У роботі використано лінії клітин анапластичної карциноми щитоподібної залози FRO, ARO та mutARO. Проводили виживання клітин та оцінку трансмембранного потенціалу клітин. Рівень експресії білків оцінювали методом Вестерн-лотингу. Досліди *in vivo* проводили на трансгенних мишах VALB/c nu/nu. Статистичний аналіз виконували за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Новий інгібітор NF- κ B – дегідроксиметилепоксиквіноміцин (DHMEQ) посилює цитотоксичний ефект Ptx щодо клітин анапластичної карциноми ЩЗ. У клітинах, проінкубованих з обома препаратами, спостерігали посилення активації каспази-3 і каспази-9, розщеплення полі-(ADP-рибозо)-полімерази (PARP) і зменшення кількості протеїнів – супресорів апоптозу. За підвищених концентрацій Ptx і DHMEQ спостерігали втрату мітохондріями трансмембранного потенціалу ($\Delta\Psi_m$).

Пригнічення NF- κ B посилює також ефект паклітакселу щодо пухлин, які утворюються шляхом ксенотрансплантації мишам клітин лінії FRO. У тварин, яким вводили одночасно паклітаксел та інгібітор NF- κ B, спостерігали зменшення об'єму пухлин, що вірогідно відрізнялося від ефектів кожної зі сполук, введених окремо.

Висновок. Комбіноване застосування паклітакселу та інгібітору NF- κ B пригнічує біохімічні процеси, що зумовлюють стійкість клітин анапластичної карциноми щитоподібної залози до дії паклітакселу.

ПАРАМЕТРИ КРОВОБІГУ В ЗАГАЛЬНІЙ СОННІЙ АРТЕРІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, УСКЛАДНЕНИЙ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ АВТОНОМНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ

Я.А. Саєнко, Б.М. Маньковський, А.В. Коваленко, О.О. Ліхощапко

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

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найбільш розповсюджених захворювань у сучасному суспільстві, складаючи не лише медичну, а й соціальну проблему. Це обумовлено високою частотою розвитку ускладнень, що є найважливішою причиною ранньої інвалідизації та смерті хворих.

Одним із найбільш серйозних ускладнень ЦД є діабетична автономна нейропатія. Проте впливу ЦД на нервову систему клініцисти зазвичай приділяють недостатню увагу через менш виражену клінічну маніфестацію. Водночас деякі вчені вважають, що саме ЦД і кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) є основними чинниками ризику виникнення інсульту. Тим не менше, бракує відомостей про взаємозв'язок ЦД і КАН, а також про їх вплив на церебральну гемодинаміку.

Мета — дослідити параметри мозкового кровотоку та стан судинної стінки загальної сонної артерії у хворих на цукровий діабет, ускладнений кардіоваскулярною автономною нейропатією.

Матеріали та методи. Методом ультразвукової доплерографії обстежено 32 хворих на ЦД 1-го та 2-го типів, які мали клінічні прояви ураження вегетативної нервової системи. Для підтвердження діагнозу КАН цим хворим проведено кардіоваскулярні тести та дослідження варіативності серцевого ритму. Після проведеного обстеження за допомогою електрокардіографа та виявлення КАН пацієнтів розподілили на 2 групи. Групу хворих на ЦД без КАН склали 22 особи, їх середній вік становив $46,36 \pm 2,35$ р., тривалість захворювання — $8,9 \pm 1,2$ р., рівень глікованого гемоглобіну — $8,39 \pm 0,37\%$. Групу хворих на ЦД із КАН склали 10 осіб, їх середній вік був $51,8 \pm 3,53$ р., тривалість захворювання $13,5 \pm 2,88$ р., рівень глікованого гемоглобіну — $9,6 \pm 0,71\%$. Групу контролю склали 21 особа, середній вік яких був $47,48 \pm 2,26$ р.

Результати та їх обговорення. У хворих на ЦД, ускладнений КАН, лінійна швидкість кровотоку в правій і лівій загальних сонних артеріях (ЗСА) складала $36,16 \pm 1,16$ см/с і $37,66 \pm 1,12$ см/с відповідно та була вірогідно нижчою від по-

казників хворих на ЦД без КАН, які склали $45,57 \pm 1,67$ см/с і $46,55 \pm 1,74$ см/с відповідно. Також спостерігалось вірогідне зниження лінійної швидкості кровотоку у хворих на ЦД із КАН порівняно з контрольною групою осіб, в яких швидкість кровотоку становила $47,47 \pm 1,82$ см/с і $47,41 \pm 1,75$ см/с у правій і лівій ЗСА відповідно. Усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку в ЗСА у хворих на ЦД із КАН становила $16,77 \pm 1,14$ см/с і $17,61 \pm 0,97$ см/с у правій і лівій ЗСА відповідно та була вірогідно нижчою від показників хворих на ЦД без КАН, де ці показники склали $20,30 \pm 0,88$ см/с і $20,45 \pm 0,87$ см/с відповідно. Усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку в ЗСА у хворих на ЦД із КАН також була вірогідно нижчою від показників контрольної групи, де складала $20,71 \pm 0,82$ см/с і $21,00 \pm 0,84$ см/с у правій і лівій ЗСА відповідно. Усереднена за часом мінімальна швидкість кровотоку у хворих на ЦД із КАН складала $8,90 \pm 0,62$ см/с у правій ЗСА та $9,57 \pm 0,52$ см/с у лівій і була вірогідно нижчою показників хворих на ЦД без КАН, де вони склали $10,69 \pm 0,54$ см/с і $11,14 \pm 0,55$ см/с відповідно. Вірогідно нижчою усереднена за часом мінімальна швидкість кровотоку у хворих на ЦД із КАН була і від показників контрольної групи, де вони склали $11,48 \pm 0,47$ см/с і $11,42 \pm 0,48$ см/с відповідно.

Висновки. У хворих на ЦД, ускладнений КАН, встановлено вірогідне зниження лінійної швидкості кровотоку, усередненої за часом максимальної та мінімальної швидкостей кровотоку в правій і лівій ЗСА порівняно з показниками хворих на ЦД без КАН, а також з даними контрольної групи. На нашу думку, зниження швидкості кровотоку в ЗСА у хворих на ЦД, ускладнений КАН, може свідчити саме про вплив автономної нейропатії на розвиток хронічної недостатності мозкового кровообігу у хворих на ЦД, що є чинником ризику розвитку цереброваскулярної патології у таких пацієнтів.

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Ю.М. Таращенко, А.Є. Коваленко, М.Ю. Болгов, О.В. Омельчук

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

Впровадження мінімально інвазивних відеоасистованих технологій у хірургію надниркових залоз дозволило значно поліпшити перебіг попе-

раційного періоду, а отже розширити показання до їх безпечного видалення з мінімальною травматизацією та незначною кількістю ускладнень. Поруч із цим широке впровадження сучасних візуалізуючих методів діагностики значно поліпшило діагностику гормонально неактивних пухлин надниркових залоз і пухлин із субклінічною гормональною активністю, кількість яких останніми роками збільшилася. Так, на 11% збільшилася діагностика безсимптомних феохромоцитом, на 6% — субклінічного гіперкортицизму.

Мета дослідження — оцінити досвід хірургічного лікування пацієнтів із пухлинами надниркових залоз.

Матеріали та методи. До дослідження увійшли пацієнти з пухлинами надниркових залоз, яким проводили топічну діагностику з оцінкою рентгенологічного фенотипу пухлини, визначення гормональної активності пухлини. Загальна кількість пацієнтів склала 1129, із них 991 пацієнт оперовані традиційним торакофренолюмботомічним доступом, а 138 — лапароскопічним способом.

Результати та їх обговорення. У хірургічному відділі Інституту перед впровадженням відеоендоскопічної технології щорічно виконувалось близько 50 адреналектомій на рік. Починаючи з 2012 року, коли було впроваджено відеоендоскопічну технологію, середня кількість операцій на надниркових залозах збільшилася на 44% і склала в середньому 72 операції на рік. З набуттям досвіду поступово збільшується кількість лапароскопічних втручань і зменшується число операцій традиційного «відкритого» типу. Так, якщо 2012 року кількість лапароскопічних втручань складала лише 7,7% від загального числа операцій на надниркових залозах, то 2013 р. — 25%, 2014 р. — 33,3% а 2014 року — вже 73,1%. Крім того, об'єм інтраопераційної крововтрати зменшився зі $163 \pm 26,5$ мл в операціях «відкритим» способом до $73 \pm 8,7$ мл в лапароскопічних операціях, а тривалість перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні зменшилася на 40%.

Висновок. Отримані дані свідчать про переваги мінімально інвазивного способу операції перед традиційним торакофренолюмботомічним доступом.

РОЛЬ ДОПЛЕРОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕДКЛІНІЧНОГО ПОРУШЕННЯ НИРКОВОГО КРОВОБИГУ В ОЦІНЦІ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

К.О. Шишкань-Шишова, Ю.Б. Журавльова,
О.В. Корпачева-Зінич, Н.М. Кушнарьова, А.В. Ковальчук,
О.В. Прибила

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

Відомо, що зміни показників периферичного судинного опору, які виявляються у ході ультразвукової доплерографії, виникають раніше клінічної маніфестації захворювання, тому важливою є оцінка початкових змін ниркового кровотоку з метою попередження прогресування ураження нирок.

Мета роботи — дослідити передклінічні маркери порушення ниркової гемодинаміки в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) залежно від стадії захворювання, віку та фенотипових особливостей (ІМТ і товщина підшкірно-жирової клітковини).

Матеріали та методи. Проведено аналіз даних доплерометрії ниркових судин у 20 пацієнтів із ЦД2 (14 чоловіків і 6 жінок) із середньою тривалістю захворювання $8 \pm 4,1$ року. Пацієнтів розподілили за віком (40-59 р., 60-74 р.) та ІМТ ($< 29,9$ кг/м² 10 осіб і ≥ 30 кг/м² 10 осіб). Групу контролю склали 27 осіб без порушень вуглеводного обміну, групу предіабет — 18 осіб. Усі групи були порівнянними за віком пацієнтів.

Результати та їх обговорення. У групі пацієнтів віком 60-74 років виявлено вірогідне підвищення індексів периферичного опору (RI, PI) на рівні ниркової артерії порівняно з показником осіб віком 40-59 років. Виявлено підвищення RI на рівні ниркової артерії у хворих на ЦД2 порівняно із показником групи контролю ($p < 0,05$). Не продемонстровано вірогідних змін показників периферичного судинного опору (RI, PI), крім підвищення пікової (систолическої) швидкості кровотоку (V_{max}) на рівні середньої сегментарної артерії правої нирки у хворих на ЦД2 порівняно з характеристиками групи осіб із предіабетом. Встановлено підвищення швидкості кровотоку на рівні нижньої сегментарної артерії у хворих на ЦД2 з ожирінням порівняно з показниками в осіб із нормальною та надмірною масою тіла ($p < 0,05$). Не отримано вірогідної різниці показників ниркового кровотоку залежно від товщини вісцерального жиру. Натомість спо-

Актуальна інформація

стерігалось вірогідне підвищення V_{\max} у чоловіків із товщиною підшкірно-жирової клітковини $\geq 8,6$ мм.

Висновок. Встановлено зв'язок між доплерометричними показниками периферичного судинного опору та фенотиповими особливостями, що може бути використано в передклінічній оцінці початкових порушень ниркового кровообігу з метою вчасного запобігання прогресуванню нефропатії.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАПІЛЯРНИХ КАРЦИНОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЇХ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯ ВИКОНАННЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ОПЕРАЦІЙ

І.Р. Янчій

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

Загально визнаним стандартом хірургічного лікування папілярних карцином (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ) є тиреоїдектомія. Проте в міжнародних рекомендаціях відзначається можливість виконання менш радикальних операцій у випадках карцином із низьким потенціалом агресивності (мікрокарциноми, інкапсульовані ПК ЩЗ), натомість факт радіаційного опромінення пацієнта в анамнезі передбачає виконання тотальної тиреоїдектомії. Пацієнтів, які були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС прийнято вважати групою підвищеного ризику щодо розвитку ПК ЩЗ, а карциноми, що в них виникли — потенційно радіаційноіндукованими.

Мета даної роботи — проаналізувати частоту, причини, динаміку виконання органозберігаючих операцій (ОЗО), а також віддалені результати лікування пацієнтів із групи підвищеного ризику.

Матеріали та методи. У роботі проаналізовано випадки виконання ОЗО у пацієнтів із ПК ЩЗ із групи підвищеного ризику за період з 1996 по 2012 роки.

Встановлено, що майже 40% операцій із приводу ПК виконують пацієнтам із вказаної групи, і таке співвідношення зберігається практично незмінним впродовж двох останніх десятиріч. Причому кожному шостому хворому (16% випадків) виконують операцію органозберігаючого характеру. Крім того, як абсолютна кількість, так і частка таких операцій щорічно збільшують-

ся, що підтверджується чітким зростаючим лінійним трендом, який свідчить, що і наступними роками кількість ОЗО буде зростати.

Серед таких недостатньо радикально прооперованих ПК переважали мікрокарциноми та інкапсульовані ПК (94,7% випадків), які в усьому світі розглядають як пухлини з низьким потенціалом агресивності. Натомість залишається питанням, чи можна їх розцінювати як такі, враховуючи можливий радіаційний генез.

Основна причина виконання ОЗО — складнощі в постановці діагнозу на перед- та інтраопераційних етапах, а враховуючи тенденцію до збільшення числа окультних (випадково виявлених) карцином та інкапсульованих пухлин, які створюють певні складнощі для діагностики, можна стверджувати, що кількість органозберігаючих операцій буде і далі зростати.

Лише третина пацієнтів (33% випадків — як правило, з пухлинами діаметром понад 2 см) після виконаної ОЗО дають згоду на проведення остаточної тиреоїдектомії.

За солітарних мікрокарцином та інкапсульованих ПК ЩЗ у випадку ОЗО частота рецидивів була дуже низькою (1,2%), пухлинні локусів у протилежній частці мали місце в менше від 10% спостережень (8,7%), а віддалені метастази та летальні випадки були відсутніми, причому не було статистично значущої різниці між даними показниками для різних алгоритмів хірургічного лікування пацієнтів (ОЗО, ОЗО з наступною остаточною тиреоїдектомією або тотальна тиреоїдектомія).

Отже, солітарні мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ, що виникли в людей, які були дітьми та підлітками на час аварії на ЧАЕС, варто розцінювати як пухлини з низьким потенціалом агресивності, незважаючи на їх можливий радіаційний патогенез. Виходячи з цього, можна розглядати можливості менш радикального підходу в їх лікуванні, принаймні у вирішенні питання про виконання остаточної тиреоїдектомії у випадках виявлення таких пухлин після первинної ОЗО.

За множинних потенційно радіаційноіндукованих пухлин частота ознак багатофокусного росту в протилежній частці залози та рецидивів значно збільшувались (у 3,5 і 6 разів відповідно) порівняно з солітарними утвореннями. Тому виявлені патологом ознаки багатофокусного росту ПК ЩЗ в аналізі біопсійного матеріалу після ОЗО є прямим та обов'язковим показанням для остаточної тиреоїдектомії.

Пам'яті видатного ендокринолога Андрія Семеновича Єфімова



Світова науково-медична спільнота понесла непоправну втрату — 19 січня 2017 року пішов з життя академік НАНУ, НАМНУ та РАМН, професор Андрій Семенович Єфімов.

Понад півсторіччя А.С. Єфімов віддав науковій, лікувальній і педагогічній діяльності, зробивши вагомий внесок у розвиток вітчизняної та світової ендокринології.

А.С. Єфімов народився у с. Зинов'ївка Саратовської області РФ. 1952 року закінчив Горьківський медичний інститут, а 1955 року захистив кандидатську дисертацію, присвячену психотерапевтичним методам лікування гіпертонії та коронарних ангіоспазмів. З 1958 до 1965 року А.С. Єфімов працював на кафедрі терапії Горьківського медичного інституту, 1964 року захистив докторську дисертацію з проблем спорадичного та ендемічного зоба. З 1965 року Андрій Семенович працював в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України. Він належить до плеяди відомих вчених-медиків нашої країни. 1985 року А.С. Єфімов організував кафедру ендокринології в Київському

медичному інституті (нині Національний медичний університет імені О.О. Богомольця) та до 1992 р. завідував нею, а з 1993 року впродовж 10 років завідував кафедрою ендокринології в Київському інституті вдосконалення лікарів (нині Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика). 1988 року А.С. Єфімова обрано академіком НАМН СРСР, 1992 р. — академіком НАН України, 1993 р. — академіком АМН України. Він є автором понад 600 наукових праць, у тому числі 28 монографій, 2 підручників, довідника, посібника, 30 патентів. Під керівництвом А.С. Єфімова виконано 50 кандидатських і 15 докторських дисертацій.

Діяльність Андрія Семеновича відзначено Державною премією УРСР 1982 року за участь у створенні підручника «Внутрішні хвороби», орденом «Знак Почета» — 1984 р., званням «Заслужений діяч науки і техніки України» — 1998 р., орденом «За заслуги III ступеня» — 2001 р., багатьма медалями.

Сьогодні учні А.С. Єфімова керують клініками, кафедрами, лабораторіями, ім'я його відоме далеко за межами нашої країни.

Світла пам'ять Вчителю...

Анонси

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації



VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України



МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС

За підтримки:
Президента України

Під патронатом:
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:
Міністерства охорони здоров'я України

Організатори:
НМАПО імені П. Л. Шупика

Кабінету Міністрів України

Київської міської державної адміністрації

Національна академія медичних наук України

Компанія LMT



МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



МІЖНАРОДНА СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА



МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

ЕКСПОНЕНТІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

30

25-27 КВІТНЯ 2017

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б



70

800

100

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ДОПОВІДАЧІВ

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер:



Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний інтернет-партнер:



З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

International Exhibition



26-я Международная медицинская выставка «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

3-5 октября **2017**

Киев, МВЦ
Броварской пр-т, 15
М Левобережная



В рамках выставки: ДЕНЬ ГЛАВНОГО ВРАЧА

Всеукраинское награждение

«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА-2017»

Организаторы:

PREMIER  **ITE GROUP**

Премьер Экспо
Тел: +38 (044) 496-86-45
E-mail: ph@pe.com.ua

Проходит одновременно:



V Международная выставка и конференция
медицинского туризма MTEC.Kiev

www.publichealth.com.ua

EndoSchool

**Асоціація
Ендокринологів
України**

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

Освітній Проект

Школа ендокринолога 2017

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

КАЛЕНДАР

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2017:

- лютий м. Київ
- квітень м. Запоріжжя
- червень м. Львів
- вересень м. Полтава
- листопад м. Одеса

ШКОЛА ЩОРАЗУ ПРИЙМАЄ 120-150 УЧАСНИКІВ З УСІЄЇ УКРАЇНИ

Деталі щодо реєстрації:

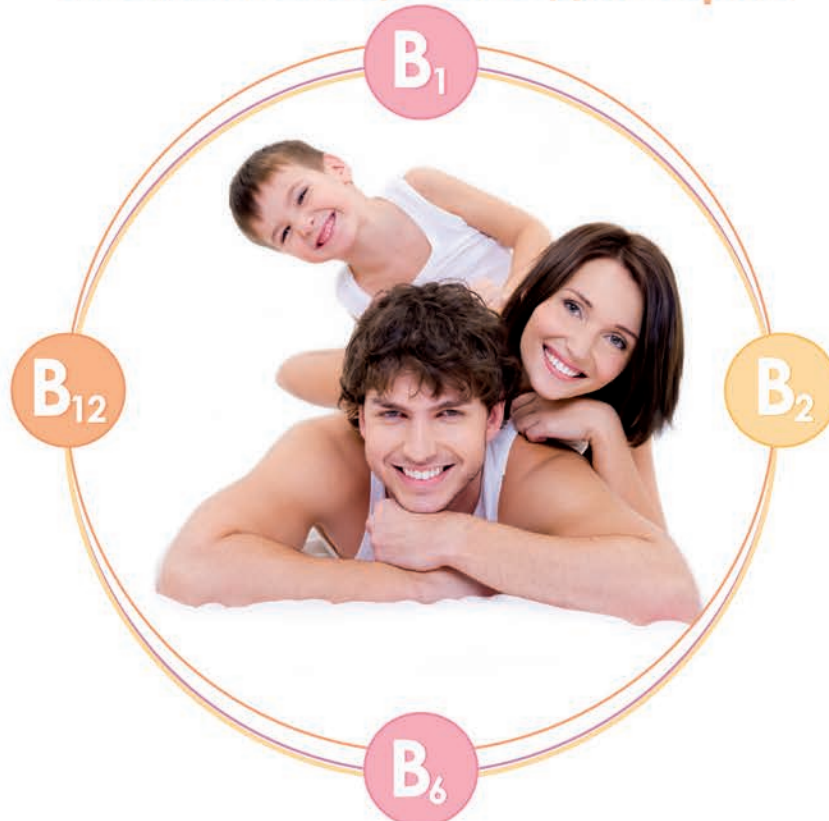
044-33-77-951, 067-773-25-42 , 050-515-19-10, e-mail: endoschool@ukr.net

2017



НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- Ефективна терапія та профілактика неврологічних розладів при цукровому діабеті та дисфункції щитоподібної залози¹
- Еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

Для Вашого пацієнта з полінейропатією



4 таблетки на добу протягом 4 тижнів 2 рази на рік

1 - Краєвчун Н.А., Землянична О.В., Козіков А.В. Применение препарата Нейровитан для лечения полинейропатии при эндокринных заболеваниях. Методические рекомендации. – Киев – Харьков, 2004.
2 - Вилкул С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Рагоза С.В. Вертеброгенні болісні синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новості медицини і фармації. — 2008. — №16. — С. 19–20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідрохлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекси вітамінів групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія тричастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побічні ефекти. Дуже рідко. Загальні розлади: слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість. Кардіальні порушення: тахікардія. Судинні розлади: артеріальна гіптензія/гіпертензія, відчуття жару. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, шкірні прояви, у тому числі свербіж, висип, кропив'янка, гіперемія, печиння. Шлунково-кишкові розлади: диспептичні розлади (біль в епігастральній ділянці, підвищення кислотності шлункового соку, печія, нудота, блювання, відрижка, відчуття переповнення шлунка, здуття, метеоризм, діарея), сухість у роті. Порушення з боку органів зору: відчуття свербежу і печиння в очах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

Р.п.: №UA7433/01/01 від 18.01.2013.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ВІДТЕПЕР В УКРАЇНІ

Для людей, які живуть з цукровим діабетом**

Ультра сучасний ІНСУЛІН^{1,2}

Для впевненості
у майбутньому вже сьогодні³⁻⁵



Стабільний контроль глікемії
24 години на добу і довше⁷⁻⁸



Більш низький ризик гіпоглікемії
порівняно з інсуліном
гларгін 100 Од./мл^{6,8,9}



**Впевненість у тривалій
кардіоваскулярній безпеці^{6,9}**

**БАЗАЛЬНИЙ ІНСУЛІН
НОВОГО ПОКОЛІННЯ**

**ВІД ТВОРЦІВ
ІНСУЛІНУ ЛАНТУС®**

ІНСУЛІН ГЛАРГІН 100 Од./мл

* В Україні зареєстрований як Тожео SoloStar (Тожео® SoloStar®).
** Лікування цукрового діабету у дорослих.
1. Тожео зареєстрований у США 25 лютого 2015. <http://www.fda.gov/>
2. Тожео зареєстрований у ЄС 28 квітня 2015. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

3. Yli-Jarvinen H, et al. (Poster #945) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.
Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/945/>. Date accessed: April 2015.
4. Beckel RC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.
5. Bergstralh R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.
Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/949/>. Date accessed: April 2015.

6. Yli-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.
7. Beckel RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4): 637-643.
8. Ritzi B et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.
Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/963/>. Date accessed: April 2015.
9. Geisler HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

Інформація про препарат Тожео SoloStar (Тожео® SoloStar®). Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01 (Тожео SoloStar), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015.
Склад***. Діюча речовина: інсулін гларгін: 1 мл розчину містить інсуліну гларгін 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. Інсуліну гларгін: 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкції, що еквівалентно 450 Од. Інсуліну гларгін. **Лікарська форма. Розчин для ін'єкції. Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкції. Код АТХ А10АЕ04. **Фармакологічні властивості*****. Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, що має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчиняє у кислому середовищі (pH = 4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до витягнення преципітату, з якого поступово вивільняється невелика кількість інсуліну гларгін. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліпозу в адипоцитах та протееоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози*****. Препарат Тожео SoloStar є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в одній і тій самій час. Схему введення препарату (дозу і час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю жорстко на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео SoloStar в ін'єкції до 3 годин до або після ївлого звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*****. Попри те, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вони виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує в ньому потребу. Метаболічні та аліментарні розлади — дуже часто (<1/10); гіпоглікемія. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини — часто (<1/100 — <1/10); ліпіднепурофія; нечасто (<1/1 000 — <1/100); аліментарфія. Порушення загального стану та реакції у місці введення — часто (<1/100 — <1/10); реакції у місці ін'єкційного введення препарату: рідко (<1/10 000 до <1/1 000); набряк. **Упаковка*****. № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручки у картонній коробці. Голи в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*** Інформація подано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції з медичного застосування лікарського засобу, затвердженій наказом МОЗ України № 724 від 04.11.2015. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», м. Київ, 01033, вул. Житнівська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua



Тожео

інсулін гларгін 300 Од./мл

ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ³⁻⁸