

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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2017

TOM 22, № 3
VOLUME 22, No. 3

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік



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, № 3

Volume 22, No. 3

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»
Свідоцтво про державну реєстрацію 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., 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., Полторак 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» 29.09.17 р. (протокол № 9)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.
Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої
несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.
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. Вишгородська, 12, м. Київ, 04074, Україна
Тел./факс: (044) 485-15-86

Підписано до друку 29.09.2017. 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

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 195 Цитологічні особливості популяції тиреоцитів радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози в їх передопераційному прогнозуванні

Зелінська Г.В.

- 201 Итоги двадцатилетних исследований иммунитета в доклиническую бессимптомную фазу развития сахарного диабета 1-го типа у детей по Программе ИДСД: 1. Лейкоцитарный состав и иммунофенотип лимфоцитов крови

Зак К.П., Попова В.В., Грузов М.А., Хоменко Б.М., Афанасьева В.В., Малиновская Т.Н., Тронько Е.Н., Саенко Я.А., Семионова Т.А., Куликовская А.В.

- 211 Комбінована терапія пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: міжнародні рекомендації і власний досвід

Соколова Л.К., Болгарська С.В., Островерхова Г.В.

- 219 Особливості перебігу діабетичного кетоацидозу

Нижинська-Астапенко З.П., Власенко М.В.

- 228 Informative value of metabolic risk hormonal markers in individuals with various body mass

Misiura K.V.

- 237 Динаміка показників ліпідного спектра крові та варіативності ритму серця на тлі застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот і симвастатину у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією

Ажмі С., Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

- 245 Особливості ураження вінцевого русла у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2-го типу: одноцентрове крос-секційне дослідження

Свінціцький І.А.

ORIGINAL PAPERS

- 195 The cytological features of thyrocyte population of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid cancer in their pre-operational prediction

Zelinskaya A.V.

- 201 Results of twenty-year studies on immunity at preclinical asymptomatic phase of developing type 1 diabetes in children on the program IPDM: 1. Leukocyte composition and immune phenotype of blood lymphocytes

Zak K.P., Popov V.V., Gruzov M.A., Khomenko B.M., Afanasyeva V.V., Malynovskaya T.N., Tronko E.N., Saenko Ya.A., Semionova T.A., Kulskovskaya A.B.

- 211 Combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: international recommendations and own experience

Sokolova L.K., Bolharska S.V., Ostroverkhova G.V.

- 219 Peculiarities of the diabetic ketoacidosis course

Nizhynska-Astapenko Z.P., Vlasenko M.V.

- 228 Информативность гормональных маркеров риска метаболических нарушений у лиц с различной массой тела

Мисюра Е.В.

- 237 Dynamics of lipid profile and heart rate variability parameters by omega-3 polyunsaturated fatty acids and simvastatin prescription in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy

Azhmi S., Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A.

- 245 Features of coronary atherosclerotic lesions in diabetic patients with stable ischemic heart disease: a single-center, cross-sectional study

Svintsitskyi I.A.

Зміст/ Table of contents

- 251 Патологічні зміни в позапухлинній тканині щитоподібної залози пацієнтів із тиреоїдними пухлинами

Мишуніна Т.М., Болгов М.Ю., Зурнаджи Л.Ю., Калініченко О.В.

- 262 Применение электросварочной технологии как основного метода диссекции и гемостаза в эндокринной хирургии

Кваченюк А.Н., Гулько О.Н., Супрун І.С., Негриенко К.В.

- 267 Гіпотиреоз як суттєвий чинник ризику депресії

Гончарова О.А.

- 273 Морфологічні відмінності щитоподібної залози спонтанно гіпертензивних щурів після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії в різні сезони року

Янко Р.В.

- 279 Поліоліловий шлях як механізм при дисфункціях мозку, індукованих експериментальним діабетом: ефект нікотинамід

Яніцька Л.В., Тихоненко Т.М., Гузик М.М., Кучмеровська Т.М.

ОГЛЯДИ

- 284 Хлодитан, митотан, о,р'-ДДД — современные взгляды и оценки

Микоша А.С., Ковзун Е.И., Тронько Н.Д.

ЛЕКЦІЇ

- 293 Кем были авторы, впервые описавшие известные симптомы гипокальциемии

Рыбаков С.И.

- 251 Pathological changes in the extratumoral thyroid tissue of patients with thyroid tumors

Myshunina T.M., Bolgov M.Yu., Zurnadzhy L.Yu., Kalinichenko O.V.

- 262 Use of electric welding technology as the main method of dissection and hemostasis in endocrine surgery

Kvachenyuk A.M., Gulko O.N., Suprun I.S., Negrionko K.V.

- 267 Hypothyroidism as an essential risk factor for depression

Goncharova O.A.

- 273 Morphological differences of the thyroid gland in spontaneously hypertensive rats after exposure to dosed normobaric hypoxia in the different seasons of the year

Yanko R.V.

- 279 Involvement of the polyol pathway in development of brain dysfunctions induced by experimental diabetes: effect of nicotinamide

Yanitska L.V., Tykhonenko T.M., Guzyk M.M., Kuchmerovska T.M.

REVIEWS

- 284 Chloditan, mitotan, o,p'-DDD — modern views and evaluations

Mikosha A.S., Kovzun E.I., Tron'ko N.D.

LECTURE

- 293 Who were the authors for the first time described the known symptoms of hypocalcemia

Rybakov S.I.

21

**4-7
october
2017**

**Lviv /
Ukraine**

**ESE Postgraduate
Training Course
on Endocrinology
Diabetes
and Metabolism**

on-line registration and full information:
esepostgraduate2017.com.ua

Organizing committee

+38 050 928 9672

+38 099 232 5810

eselviv@gmail.com



Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка
Національної академії медичних
наук України

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:
Президента України

Кабінету Міністрів
України

Офіційна підтримка:
Міністерства охорони
здоров'я України

Київської міської
державної адміністрації

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

Національна академія
медичних наук України

Організатори:
НМАПО імені П. Л. Шупика

Компанія LMT

**IX МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**



**VII МІЖНАРОДНИЙ
МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**



**МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я**

**25–27 квітня
2018 року**

КРАЇН << 35 90 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 950 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію
для медицини, новинки фармацевтичних препаратів
від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:
☎ +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

Роль цитологічних особливостей тиреоцитів радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози в їх передопераційному прогнозуванні

Г.В. Зелінська

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

Резюме. Мета роботи — імуноцитохімічне та цитоморфологічне дослідження популяції тиреоцитів пунктів радіоїодрезистентних метастазів (РІРМ) порівняно з радіоїодчутливими метастазами (РІЧМ) і первинними папілярними карциномами щитоподібної залози та виявлення фенотипових особливостей тиреоцитів, на підставі яких можлива розробка методів доопераційного прогнозування радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози. **Матеріали та методи.** Цитоморфологічні та імуноцитохімічні дослідження з використанням моноклональних антитіл проти тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну, цитокератинів 7, 8, антигену Ki-67 проводили на матеріалі тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій 45 папілярних карцином та їх метастазів, виявлених у післяопераційному періоді (30 — радіоїодрезистентних, 15 — радіоїодчутливих). **Результати.** Показано, що радіоїодрезистентні метастази папілярного раку щитоподібної залози демонструють фенотипову гетерогенність популяції тиреоцитів на відміну від радіоїодчутливих метастазів та появу клітинних типів та структур, які відсутні в первинних папілярних карциномах та радіоїодчутливих метастазах. Ознаки фенотипової гетерогенності популяції тиреоцитів разом із низькою експресією тиреоїдної пероксидази можуть бути цитологічними чинниками доопераційного прогнозування радіоїодрезистентності метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози, які виникли в післяопераційному періоді, та використовуватися на практиці.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, матеріал тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії, радіоїодрезистентні метастази, субпопуляції епітеліоцитів, тиреоїдна пероксидаза.

* 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

На відміну від карцином інших локалізацій, папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЩЗ) у більшості випадків має сприятливий прогноз — показники 20-річного виживання хворих перевищують 90%. Це можливо завдяки застосуванню радіойодтерапії — специфічного високоефективного таргетного лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) і його метастазів, яке ґрунтується на унікальній здатності клітин ЩЗ акумулювати радіойод і використовувати його в синтезі тиреоїдних гормонів. Але, на жаль, у 4-20% пацієнтів присутня первинно або розвивається з часом так звана «метастатична радіойодрефрактерна хвороба», тобто з'являються метастази, клітини яких не здатні до накопичення радіойоду, і радіойодтерапія для них є неефективною [1-3]. За даними різних авторів, втрачання тиреоїдними раками здатності до накопичення радіойоду корелює з терміном виживання хворих, середня медіана якого становить лише 2,5-3,5 року [4]. Відомо, що невчасне виявлення метастазів різко погіршує показники виживання хворих на рак ЩЗ, тому актуальним є питання раннього передбачення статусу метастазів щодо здатності до накопичення радіойоду [5]. Таке прогнозування можливе за умов знаходження фенотипових особливостей тиреоцитів у пунктатах радіойодрезистентних метастазів. Існують літературні дані щодо деяких гістологічних ознак, які корелюють із радіойодрезистентністю, агресивною поведінкою папілярних раків (певні гістологічні варіанти, наявність оксифільноклітинних і некротичних змін) [6-8]. Водночас не знайдено літературних даних щодо досліджень пункційного матеріалу радіойодрезистентних метастазів.

Метою даної роботи було імуноцитохімічне та цитологічне дослідження популяції тиреоцитів у пунктатах радіойодрезистентних метастазів (РЙРМ) порівняно з радіойодчутливими метастазами (РЙЧМ) і первинними ПКЩЗ та виявлення фенотипових особливостей тиреоцитів, на підставі яких можливо розробляти методи передопераційного прогнозування розвитку радіойодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози.

Матеріали та методи

У роботі використано матеріал, отриманий шляхом тонкоіголкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 8 до 40 років, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радіойодтерапію в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Дослідження проводили на пункційному матеріалі 45 первинних ПКЩЗ та їх метастазів (30 — радіойодрезистентних і 15 — радіойодчутливих).

Цитологічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених за методом Романовського. Імуноцитохімічні дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл миші проти таких антигенів: тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну, Ki-67 (Clone MIB-1, DakoCytomation, Данія), цитокератинів 7 і 8 (DakoCytomation, Данія). Як вторинні використовували антитіла проти γ -глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин забарвлювали розчином гематоксиліну. Статистичне опрацювання даних здійснювали за непараметричним методом Колмогорова — Смирнова, методами Манна — Уїтні та кореляційного аналізу. Розрахунки виконано в пакеті Statistica 7.0.

Результати та їх обговорення

Відомо, що морфологічні ознаки пухлин певною мірою відображають їх біологічну поведінку. Дослідниками знайдено чимало гістологічних та імуноцитохімічних проявів агресивної поведінки та радіойодрезистентності карцином ЩЗ [6-8]. Тому слід очікувати, що тиреоцити радіойодрезистентних метастазів будуть відрізнятися за своїми імуноцитохімічними та цитологічними ознаками (тобто фенотипово) від тиреоцитів метастазів, які не втратили здатності до накопичення радіойоду. На підставі виявлених фенотипових особливостей тиреоцитів РЙРМ можна передбачати їх появу, крім того, це — крок до розуміння механізмів виникнення явища радіойодрезистентності. У літературі не знайдено даних щодо

цитологічних проявів радіюдрезистентності або досліджень, пов'язаних із вивченням цитологічних і деяких імуноцитохімічних змін клітин у процесі онкогенезу папілярних карцином від первинної пухлини до радіюдрезистентного метастазу.

Проведене порівняльне дослідження цитологічних та імуноцитохімічних характеристик тиреоцитів пунктів метастазів ПКЩЗ виявило фенотипову гетерогенність епітелію РЙРМ порівняно з РЙЧМ. Фенотипова гетерогенність популяції тиреоцитів метастазів проявляється наявністю різних субпопуляцій тиреоцитів, які відрізняються за морфологічними та імуноцитохімічними характеристиками від загальної популяції фолікулярного епітелію. Першим проявом фенотипової гетерогенності епітелію є наявність двох типів епітеліальних пластів — регулярної та нерегулярної архітектури. Якщо пласти регулярної архітектури характеризуються відносно регулярним розташуванням помірно плеоморфних тиреоцитів у межах пласта та нагадують стільниковидну структуру нормального фолікулярного епітелію (рис. 1, А), то пласти нерегулярної архітектури відрізняються нерегулярною структурою та сформовані гетерогенними за розмірами та формою тиреоцитами (рис. 1, Б).

У попередніх дослідженнях було виявлено дві особливі субпопуляції епітеліоцитів у межах нерегулярних епітеліальних пластів, що є яскравим проявом фенотипової гетерогенності популяції тиреоцитів [9]. Клітини першого фенотипу мають округлу форму та чіткі межі, відрізняються вираженим світлозаломленням добре збереженої поверхні клітин. На препаратах, забарвлених за Романовським, їх цитоплазма була помірно базофільною в центральній частині та безбарвною на периферії. Тому ці клітини виглядали світлішими за оточуючі їх тиреоцити та були названі «світлими клітинами», або клітинами субпопуляції S (рис. 2).

Клітини другого фенотипу відрізнялись від інших тиреоцитів наявністю в їх цитоплазмі базофільної макули, що міститься в центральній частині цитоплазми та зникає після перетравлення препаратів рибонуклеазою, — це свідчить, що вона містить РНК. Ці клітини отримали назву «МС-клітини» (рис. 3). На відміну від клітин субпопуляції S, вони не

мали чітких контурів, оскільки їх поверхня не відрізнялася від інших тиреоцитів вираженим світлозаломленням.

Епітеліальну природу клітин обох фенотипів підтверджено імуноцитохімічною позитивною реакцією з антитілами проти цитокератинів 7 і 8 (рис. 4) і відсутністю реакції з антитіла-

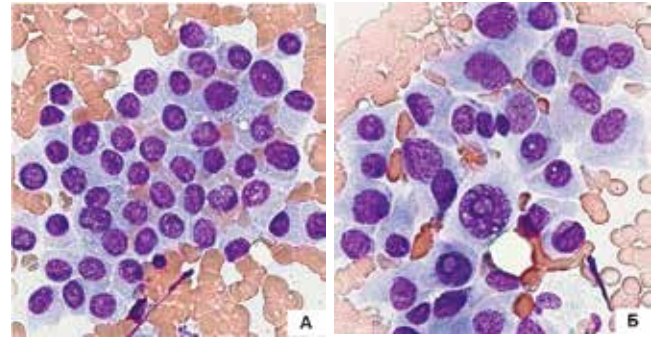


Рис. 1. Епітеліальні пласти регулярної (А) та нерегулярної (Б) архітектури в пунктах метастазів ПКЩЗ, забарвлення за Романовським, $\times 40$.

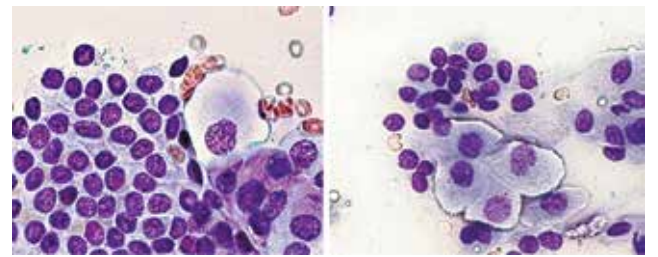


Рис. 2. Клітини субпопуляції S серед інших тиреоцитів у пункті РЙРМ ПКЩЗ, забарвлення за Романовським, $\times 40$.

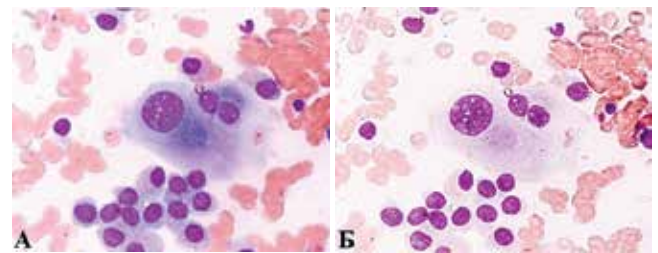


Рис. 3. EMC-клітини в пункті РЙРМ ПКЩЗ: А — базофільна макула в цитоплазмі МК-клітини, Б — базофільна макула після перетравлення рибонуклеазою, забарвлення за Романовським, $\times 40$.

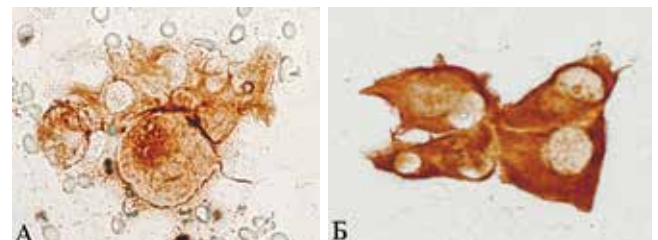


Рис. 4. Імуноцитохімічна реакція з антитілами до цитокератину 8 клітин субпопуляції S (А) і МК-клітин (Б), $\times 40$.

Оригінальні дослідження

ми проти антигенів CD68 і CD45, притаманних клітинам гістіоцитарно-макрофагального ряду. Цікаво, що якщо цитоплазма МС-клітин реагує з антитілами проти тиреоглобуліну, то S-клітини тиреоглобуліну не містять.

Проведені порівняльні дослідження демонструють наявність епітеліальних пластів нерегулярної архітектури та S- і МС-клітин лише в пунктатах РЙРМ, тоді як у РЙЧМ присутні лише епітеліальні пласти регулярної архітектури та відсутні S- і МС-клітини. Причому клітини субпопуляції S відсутні також у відповідних первинних папілярних карциномах — ППК (табл.).

Окрім того, оксифільноклітинні зміни та особливі комплекси вакуолізованих клітин із псамомними тільцями виявляються в пунктатах РЙРМ і відсутні в РЙЧМ (рис. 5).

Окрім того, виявлено, що якщо «тлом» пунктату РЙЧМ в усіх випадках є лімфоїдні елементи різного ступеня зрілості, то у 80% РЙРМ

Таблиця. Частота різних цитологічних ознак у пунктатах РЙРМ і РЙЧМ ПКЩЗ і в пунктатах ППК, n (%)

Тип клітин	РЙРМ (n=30)		РЙЧМ (n=15)	
	ППК	РЙРМ	ППК	РЙЧМ
Регулярні пласти	25 (83,3)	28 (93,3)	15 (100)	15 (100)
Нерегулярні пласти	11 (36,6%)*	13 (43,3)*	0	0
Субпопуляція S	0	8 (26,6)*#	0	0
МС-клітини	11 (36,6)*	16 (53,3)*	0	0
Комплекси вакуоліз. клітин	0	3 (10,0)	0	0
Кістозна дегенерація	8 (26,6)*	24 (80,0)**##	0	0
Оксифільні зміни	5 (16,6)	8 (26,6)*	0	0

Примітка: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ порівняно з РЙЧМ; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,001$ порівняно з відповідною ППК за критерієм χ^2 .

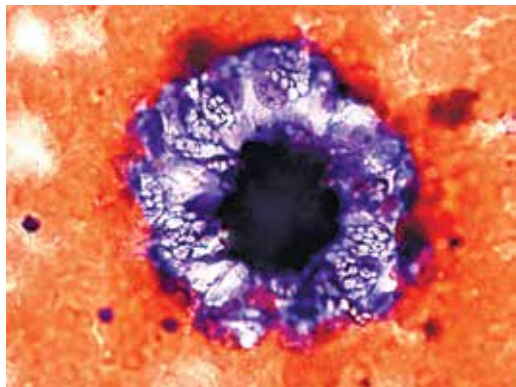


Рис. 5. Комплекс вакуолізованих клітин і псамомного тільця в пунктаті РЙРМ, забарвлення за Романовським, $\times 40$.

клітини метастазу розташовано в кістозній рідині, тобто є кістозна дегенерація (наявність кістозної рідини з гемосидерофагами). У загальній популяції метастазів ПКЩЗ ознака кістозної дегенерації спостерігається лише у 23% випадків. У ППК ознаку кістозної дегенерації виявлено у 26,6% випадків, що вірогідно відрізняється від їх кількості в РЙЧМ (див. табл.).

Сучасні теорії онкогенезу (як стохастична, так і гіпотеза стовбурових клітин) вказують, що завдяки генетичним та епігенетичним змінам (абераційній диференціації) моноклональна за походженням популяція клітин злоякісної пухлини з часом розпадається на низку субклонів та стає фенотипово гетерогенною [10-12]. Саме серед згаданих субклонів з'являються такі, що здатні до інвазійного росту та утворення метастазів. Наявність у пунктатах РЙРМ більшої кількості субклонів і структур тиреоцитів порівняно з РЙЧМ, можливо, є проявом більшої генетичної гетерогенності цих пухлин, яка є ліпшим «полігоном» для появи субклонів тиреоцитів з агресивною поведінкою, що можуть зумовлювати розвиток РЙРМ.

Оскільки фенотипова гетерогенність популяції тиреоцитів (наявність різних субпопуляцій клітин) наявна в пунктатах РЙРМ і відсутня в пунктатах РЙЧМ ПКЩЗ, то її наявність можна розглядати як цитологічний чинник прогнозування радіоїодрезистентності поопераційних метастазів ПКЩЗ.

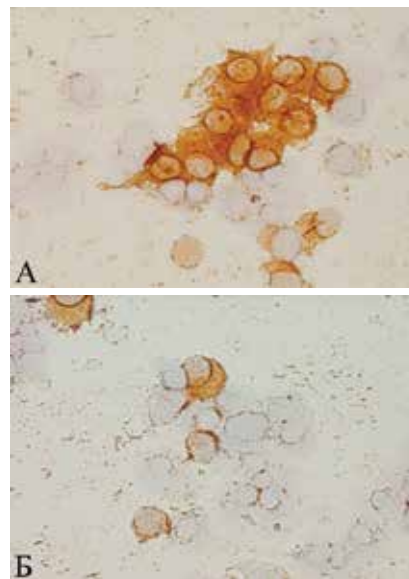


Рис. 6. Імуноцитохімічна реакція з антитілами до тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів: А — РЙЧМ, Б — РЙРМ, $\times 40$.

Радіоїодрезистентні метастази ПКЩЗ є унікальним явищем, підґрунтям якого є втрата диференційованими клітинами їх головної функції — накопичення радіоїоду, що здійснюється через втрату цими клітинами антигенів і ферментів, відповідальних за захоплення та накопичення радіоїоду. Одним із таких чинників є тиреоїдна пероксидаза — фермент клітин фолікулярного епітелію ЩЗ, який є ключовим у біосинтезі тиреоїдних гормонів [13-16].

Проведене порівняльне імуноцитохімічне дослідження експресії тиреоїдної пероксидази в РЙРМ і РЙЧМ показало, що в групі РЙРМ у 80,0% випадків експресія тиреоїдної пероксидази відсутня, а в решті випадків лише 5-12% пухлинних клітин є імунопозитивними. Водночас в усіх метастазах групи РЙЧМ від 75 до 90% пухлинних клітин експресують тиреоїдну пероксидазу (**рис. 6**). Отже, імуноцитохімічне визначення експресії тиреоїдної пероксидази може бути використано як прогностичний маркер радіоїодрезистентності метастазів, виявлених у поопераційний період. Якщо в пункті метастазу не виявляється експресії тиреоїдної пероксидази, прогнозується радіоїодрезистентність метастазу, неефективність подальшої радіоїодтерапії та необхідність хірургічної ліквідації метастазу. Якщо відсоток клітин, які містять тиреоїдну пероксидазу, перевищує 75%, прогнозується успішна радіоїодтерапія.

Асоційованість РЙРМ із фенотиповою гетерогенністю популяції тиреоцитів і низькою експресією тиреоїдної пероксидази порівняно з такими в РЙЧМ, можливо, є проявами втрати диференціювання тиреоцитами РЙРМ на відміну від клітин РЙЧМ.

Висновки

1. Радіоїодрезистентні метастази папілярного раку щитоподібної залози демонструють фенотипову гетерогенність тиреоцитів, на відміну від радіоїодчутливих метастазів, і появу клітинних типів і структур, які відсутні в первинних папілярних карциномах і радіоїодчутливих метастазах.
2. Ознака фенотипової гетерогенності тиреоцитів разом із низькою експресією тиреоїдної пероксидази можуть бути цитоло-

гічними чинниками передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози, які виникли в поопераційний період, і використовуватися на практиці.

Список використаної літератури

1. Тронько МД, Кравченко ВІ, Кваченюк АМ, Камінський ОВ. Чорнобильська катастрофа та тиреоїдна патологія. *Здоров'я України*. 2016;34(2):19-20. Tron'ko MD, Kravchenko VI, Kvachenyuk AM, Kaminsky OV. Chornobyl disaster and thyroid pathology. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2016;34(2):19-20.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.
3. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: Management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res*. 2012; 2012: 618985. Published online 2012 Feb 28. doi: 10.1155/2012/618985.
4. Pacini F, Ito Y, Luster M, Pitoia F, Robinson B, Wirth L. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7(5):541-54.
5. Эпштейн ЕВ, Олейник ВА, Сovenko ТК. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Променева диагностика, променева терапия. 2000;1:53-4. (Epstein YeV, Oleynik VA, Sovenko TK. Treatment of differentiated thyroid cancer. Promeneva diagnostika, promeneva terapiya. 2000;1:53-4).
6. Deandreis D, Ghuzlan A, Lebouleux S. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011 Feb;18(1):159-69.
7. Rivera M, Ghossein R, Schoder H, Gomes D., Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008;113(1):48-56.
8. Ricorde-Filho JC, Ryder M, Chitale DA. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res*. 2009 Jun;69(1):4885.
9. Божок ЮМ, Зелінська ГВ, Ніконенко ОГ. Дослідження фенотипічної гетерогенності популяції тиреоцитів папілярних карцином в матеріалі тонкогілкових пункційних біопсій. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2016; 22(2):145-152. (Bozhok YuM, Zelinska HV, Nikonenko OH. Investigation of phenotypic heterogeneity of the papillary carcinoma thyroid population in the material of the thin-puncture biopsies. *Zhurnal Natsionalnoi akademiyi medychnykh nauk Ukrainy*. 2016; 22(2):145-152).
10. Kim H., Piao Z., Park C, Chung WY, Park CS. Clinical significance of clonality in thyroid nodules. *Br J Surg*. 1998;85(8):1125-8.
11. Pennec S, Konopka T, Gacquer D. Intratumor heterogeneity and clonal evolution in an aggressive papillary thyroid cancer and matched metastases. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Apr;22(2):205-16.
12. Ling V, Chambers AF, Harris JF, Hill RP. Dynamic heterogeneity and metastasis. *J Cell Physiol*. 1984;3(Suppl):99-103.
13. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*. 2001;11(5):407-17.
14. Furuya F, Shimura H, Suzuki H, Taki K, Ohta K, Haraguchi K, et al. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. *Cancer*. 2004;145(6):2865-75.
15. Liu YY, Stokkel MP, Pereira AM, Corssmit EP, Morreau HA, Romijn JA, et al. Bexarotene increases uptake of radioiodide in metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2006 Apr;154(4):525-31.

Оригінальні дослідження

16. Huang M, Batra RK, Kogai T, Lin YQ, Hershman JM, Lichtenstein A, et al. Ectopic expression of the thyroperoxidase gene augments radioiodide uptake and retention mediated by the sodium iodide symporter in non-small cell lung cancer. *Cancer Gene Ther.* 2001;8(8):612-8.

(Надійшла до редакції 01.08.2017 р.)

Цитологические особенности популяции тиреоцитов радиойодрезистентных метастазов папиллярного рака щитовидной железы в их дооперационном прогнозировании

А.В. Зелинская

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

Резюме. Цель работы — иммуноцитохимическое и цитоморфологическое исследование популяции тиреоцитов пунктатов радиойодрезистентных метастазов (РЙРМ) в сравнении с радиойодчувствительными метастазами (РЙЧМ) и первичными папиллярными карциномами щитовидной железы и выявление фенотипических особенностей тиреоцитов, на основе которых возможна разработка методов дооперационного прогнозирования радиойодрезистентных метастазов папиллярного рака щитовидной железы. **Материалы и методы.** Цитоморфологические и иммуноцитохимические исследования популяции тиреоцитов с использованием моноклональных антител против тиреоидной пероксидазы, тиреоглобулина, цитокератинов 7, 8, антигена Ki-67 проводили на материале тонкоигольных аспирационных пункционных биопсий 45 папиллярных карцином и их метастазов, выявленных в послеоперационном периоде (30 — радиойодрезистентных, 15 — радиойодчувствительных). **Результаты.** Показано, что радиойодрезистентные метастазы папиллярного рака щитовидной железы демонстрируют фенотипическую гетерогенность популяции тиреоцитов в отличие от радиойодчувствительных метастазов и появление клеточных типов и структур, которые отсутствуют в первичных папиллярных карциномах и радиойодчувствительных метастазах. Признаки фенотипической гетерогенности популяции тиреоцитов вместе с низкой экспрессией тиреоидной пероксидазы могут быть цитологическими факторами дооперационного прогнозирования

радиойодрезистентности метастазов папиллярной карциномы щитовидной железы, которые возникли в послеоперационном периоде, и применяться на практике.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, материал тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, радиойодрезистентные метастазы, субпопуляции эпителиоцитов, тиреоидная пероксидаза.

The cytological features of thyrocyte population of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid cancer in their pre-operational prediction

A.V. Zelinskaya

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Aim is cytomorphological and imunocytochemical studies of thyrocyte populations in punctuates of radioiodine resistant metastases compared to radioiodine sensitive those and primary papillary thyroid cancer, and identification of thyrocyte phenotypic features to create the methods for preoperational prognosis of radioiodine-resistant papillary thyroid metastases. **Material and methods.** Cytomorphological and imunocytochemical studies using monoclonal antibodies against thyroid peroxidase, thyroglobulin, cytokeratinum 7, 8, and antigen Ki-67 were performed on the material of the thin-puncture biopsies of 45 papillary carcinomas and their metastases detected in the postoperative period (30 — radioiodine resistant, 15 — radioiodine sensitive). **Results.** It was shown that radioiodine resistant metastases of papillary thyroid carcinoma demonstrated phenotypic heterogeneity of thyrocyte population unlike radioiodine sensitive metastases and appearance of cellular types and structures that are absent in primary papillary thyroid cancer and radioiodine sensitive metastases. The cytological sign of phenotypic heterogeneity of thyrocyte population with low expression of thyroid peroxidase can be cytological preoperative factors predicting radioiodine resistant metastases of papillary thyroid cancer arising in the postoperative period and can be used in practice. **Keywords:** thyroid gland, papillary thyroid carcinoma, fine-needle aspiration punction biopsy, radioiodine resistant metastasis, subpopulations of epithelial cells, thyroid peroxidase.

Итоги двадцатилетних исследований иммунитета в доклиническую фазу развития сахарного диабета 1-го типа у детей по Программе ИДСД: 1. Лейкоцитарный состав и иммунофенотип лимфоцитов крови

К.П. Зак,
В.В. Попова,
М.А. Грузов,
Б.М. Хоменко,
В.В. Афанасьева,
Т.Н. Малиновская,
Е.Н. Тронько,
Я.А. Саенко,
Л.А. Смолина,
Т.А. Семионова,
А.В. Куликовская

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

Резюме. Цель. Исследовать лейкоцитарный состав и иммунофенотип лимфоцитов крови у нормогликемических детей с отягощенной наследственностью, находящихся в асимптомной фазе развития сахарного диабета 1-го типа (СД1), которая устанавливалась на основании определения титра аутоантител к панкреатическим антигенам островков Лангерганса (ОАА). **Методы.** Обследованы 457 здоровых нормогликемических детей с отягощенной наследственностью по СД1, внесенных в Реестр отечественной программы ИДСД («Иммунитет в доклиническую стадию развития сахарного диабета»), родственники первой линии которых больны СД1. Детей разделили на четыре подгруппы: 1 — здоровые дети, без генетической склонности к СД1 — контроль; 2 — ОАА-позитивные дети, у которых при двукратном определении был выявлен одновременно повышенный титр не менее двух видов ОАА, преимущественно аутоантител к протеину тирозинфосфатазы, или (другое

* 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

© К.П. Зак, В.В. Попова, М.А. Грузов, Б.М. Хоменко, В.В. Афанасьева, Т.Н. Малиновская, Е.Н. Тронько, Я.А. Саенко, Л.А. Смолина, Т.А. Семионова, А.В. Куликовская

Оригінальні дослідження

название этого вида аутоантител — аутоантитела к протеину-2 инсулиномы — IA-2A) антител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GADA); 3 — ОАА-негативные пациенты с нормальной гликемией и с отсутствием при двукратном определении одновременно повышенного титра двух ОАА; 4 — больные СД1. Определение лейкоцитарной формулы проводили традиционно и гематологическим анализатором, иммунофенотип лимфоцитов (CD3+T, CD4+T, CD8+T, CD20+, CD56+) — проточной цитометрией (FACS-анализ) и титра ОАА (IAA — аутоантитела к антигенам инсулина, GADA и IA-2A) — радиоиммунным методом. **Результаты.** У нормогликемических ОАА-позитивных детей отмечается выраженное изменение как естественного (нейтрофилопения, уменьшение числа и активности ЕК-клеток (CD56+ лимфоцитов и БГЛ)), так и адаптивного иммунитета (снижение относительного и абсолютного числа CD3+T, CD4+T, CD8+T и, особенно, иммунорегуляторной субпопуляции CD4+T-клеток) по сравнению как с ОАА-негативной группой детей с отягощенной наследственностью ($p < 0,05$), так и с группой здоровых нормогликемических детей, без генетических осложнений ($p < 0,001$). **Заключение.** В асимптомную, доклиническую фазу развития СД1 у детей происходят выраженные изменения естественного и адаптивного иммунитета, что созвучно с новой концепцией о патогенезе и лечении СД1, заключающейся в том, что терапию СД1 следует начинать не в стадии резкого снижения массы бета-клеток и секреции инсулина, т.е. появления патологических клинических признаков, а в асимптомную фазу, когда аутоиммунный процесс в островках только начался.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, лейкоцитарный состав, иммунофенотип лимфоцитов крови.

Открытие аутоантител к островкам Лангерганса (ОЛ) поджелудочной железы (ОАА) [25, 26] имело огромное значение как для достоверного установления доклинической скрытой стадии возникновения сахарного диабета 1-го типа (СД1), т.е. наиболее раннего предсказания клинической стадии заболевания, так и для изучения иммунных механизмов, предшествующих клинической манифестации СД1 в асимптомную фазу развития заболевания в организме еще здорового человека [24, 45], что до недавнего времени было возможно осуществлять только на животных [9]. Однако, как показали многочисленные исследования, данные, полученные на лабораторных животных, в основном на грызунах, при всей их научной ценности, не могут быть полностью экстраполированы на пациентов с сахарным диабетом в связи с уникальной видовой специфичностью их иммунной системы, особенностями клинического течения, различной продолжительностью жизни, социальными факторами и др. [27].

Собственные исследования функции естественного и адаптивного иммунитета в различные периоды развития СД1 были начаты авторами статьи в конце 1996 года, более двадцати лет тому назад [12]. В октябре 1997 г. впервые в Украине в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» была создана программа «Иммуни-

тет в доклиническую стадию развития СД1» (ИДСД) по изучению доклинической стадии развития СД1 с использованием ОАА, подобная программам США и стран ЕС [3, 6, 14-18].

Согласно плану исследований по программе ИДСД решались две основные задачи. Первая — освоение и внедрение впервые в клиническую практику в Украине методов определения ОАА, а именно: аутоантител к инсулину (IAA), к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GADA) и к протеину тирозинфосфатазы, или (другое название этого вида аутоантител) аутоантител к протеину-2 инсулиномы (IA-2A) с целью их использования как теста для диагностики асимптомной фазы развития СД1 и прогнозирования риска его развития у нормогликемических детей. Публикации, касающиеся этого вопроса, недавно были обобщены в нашем обзоре [3]. Вторая — изучение ряда показателей естественного иммунитета (содержание, ультраструктура и функция нейтрофилов, моноцитов и ЕК-клеток), адаптивного иммунитета (общее содержание лимфоцитов в периферической крови, ультраструктура и функции клеток различного иммунофенотипа: CD3+T, CD4+T, CD8+T, CD20+ и CD56+), а также содержания различных видов цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО α , и ИФН γ), хемокинов (ИЛ-8 и ИЛ-16), адипокинов (лептина и адипонектина) в периферической крови

(ПК) детей разных групп: нормогликемических «здоровых», ОАА-негативных, ОАА-позитивных и с уже диагностированным СД1.

Настоящее сообщение является только фрагментом этих исследований, в котором обобщены и обсуждены данные, как уже описанные в предыдущих наших работах [4, 5, 8, 10-13], так и неопубликованные новые результаты.

Материалы и методы

Предварительное клинико-иммунологическое обследование было проведено у 561 ребенка разного пола в возрасте 7-15 лет. Для дальнейшего обследования были отобраны 457 нормогликемических детей без каких-либо видимых воспалительных, аллергических или онкологических заболеваний, которые внесены в Реестр, защищенный авторским правом — патент № 27420. После тестирования на наличие ОАА (IAA, GADA, IA-2A) дети, для которых была установлена отягощенная наследственность (родственники первой линии: отцы, матери и сибсы, больные СД1), были разделены на две подгруппы: 1) ОАА-позитивные, у которых определялся повышенный титр не менее чем двух ОАА (особенно GADA+IA-2A), и ОАА-негативные, у которых даже при повторном исследовании повышенный титр ни одного из трех видов аутоантител не выявлялся. Группа контроля состояла из здоровых нормогликемических ОАА-негативных детей без наследственной отягощенности по СД1 и без нарушенной толерантности к глюкозе.

Одновременное исследование лейкоцитарного состава крови и количества лимфоцитов различного иммунофенотипа было проведено проспективно у одних и тех же пациентов в динамике (275 детей), разделенных на 4 подгруппы: 1) здоровые, ОАА-отрицательные с нормогликемией, без генетической предрасположенности к СД1 ($n=72$); 2) нормогликемические, с генетической предрасположенностью к СД1, но ОАА-отрицательные ($n=92$); 3) ОАА-позитивные нормогликемические, с генетической предрасположенностью к СД1 ($n=55$); 4) ОАА-позитивные дети, у которых впоследствии развился СД1 ($n=56$). Клинический диагноз СД1 выставляли согласно критериям диагностики СД1 ВОЗ и IDF [31].

Общее количество лейкоцитов подсчитывали традиционным методом в счетной камере либо

с помощью гематологического анализатора. Идентификацию и количество различных видов лейкоцитов (лейкоцитарную формулу) проводили в мазках ПК, окрашенных по Паппенгейму, с использованием фосфатного или каодилатного буфера (рН 6,85) на 200 клетках. В ряде случаев в отдельную группу выделяли большие гранулосодержащие лимфоциты (БГЛ), считающиеся морфологическим гомологом естественных клеток-киллеров (ЕК-клеток) [7].

Содержание лимфоцитов различного иммунофенотипа определяли методом проточной цитометрии с использованием лазерного цитофлуориметра FACStar plus Becton Dickinson (США). Мононуклеары из гепаринизированной ПК выделяли методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности фиколл-изопака или фиколл-уротраста по А. Воуим. В отдельных случаях проводили дальнейшее их инкубирование в CO_2 -инкубаторе в течение 1 ч для устранения моноцитов. Поверхностные антигены лимфоцитов, экспрессирующих CD3 (все Т-лимфоциты), CD4 (Т-индукторы/хелперы), CD8 (Т-супрессоры/киллеры), CD20 (В-лимфоциты) и CD56 (ЕК-клетки), метили моноклональными антителами, которые для визуализации были конъюгированы с флюоресцеин-изотиоционатом (FITC) или фикоэритрином (PE) фирм Becton Dickinson (США), Dako Cytomation (Дания) или отечественного производства Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. На цитофлуориметре FACS tar plus анализировали 25000 клеток в каждой пробе.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистического расчета по программе Libre Office Calc. Достоверность различий средних величин определяли по парному критерию t Стьюдента. Различие считалось достоверным при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

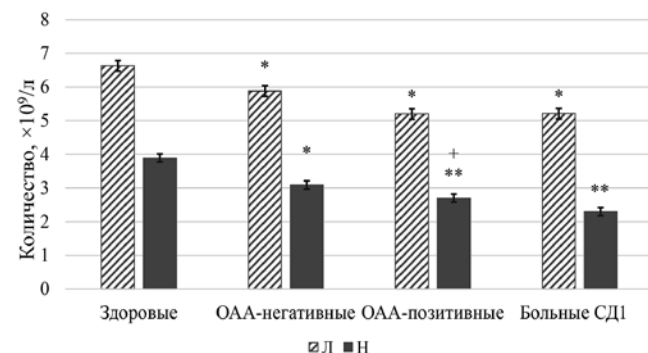
Лейкоцитарный состав ПК. В лейкоцитарной формуле, как видно из **табл. 1** и **рис. 1**, наиболее выраженные изменения наблюдались со стороны относительного и абсолютного количества нейтрофилов в ПК у ОАА-позитивных детей и больных СД1, как по отношению к группе здоровых детей ($p<0,01$), так и у ОАА-позитивных

Оригінальні дослідження

Таблица 1. Общее количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула в ПК здоровых, ОАА-негативных, ОАА-позитивных и больных СД1 детей ($M \pm m$)

Типы лейкоцитов	Здоровые дети	ОАА-дети	ОАА+ дети	Больные дети
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	6,63 $\pm$ 0,16	5,88 $\pm$ 0,17*	5,20 $\pm$ 0,18*	5,21 $\pm$ 0,15*
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,20 $\pm$ 0,14	2,06 $\pm$ 0,26	2,61 $\pm$ 0,24	2,40 $\pm$ 0,17
Нейтрофилы палочкоядерные, $\times 10^9/\text{л}$	0,14 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,02	0,14 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01
Нейтрофилы сегментоядерные, %	54,02 $\pm$ 0,12	52,8 $\pm$ 1,40*	50,8 $\pm$ 0,13**	50,1 $\pm$ 0,09**
Нейтрофилы сегментоядерные, $\times 10^9/\text{л}$	3,89 $\pm$ 0,12	3,09 $\pm$ 0,13	2,7 $\pm$ 0,13**+	2,3 $\pm$ 0,10**
Базофилы, %	0,27 $\pm$ 0,05	0,23 $\pm$ 0,07	0,18 $\pm$ 0,03*	0,45 $\pm$ 0,08*
Базофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,02 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,05	0,27 $\pm$ 0,01
Эозинофилы, %	2,66 $\pm$ 0,15	3,78 $\pm$ 0,45*	3,56 $\pm$ 0,19*	3,7 $\pm$ 0,28**
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,16 $\pm$ 0,01	0,21 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,01
Моноциты, %	5,81 $\pm$ 0,21	7,1 $\pm$ 0,45*	10,64 $\pm$ 0,54**+	7,5 $\pm$ 0,32**
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,36 $\pm$ 0,02	0,40 $\pm$ 0,03	0,55 $\pm$ 0,03**+	0,43 $\pm$ 0,02*
Лимфоциты, %	35,82 $\pm$ 0,99	34,1 $\pm$ 1,41	29,85 $\pm$ 1,36**+	33,1 $\pm$ 1,04
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,08 $\pm$ 0,09	1,92 $\pm$ 0,07*	1,52 $\pm$ 0,07**	1,80 $\pm$ 0,07

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ в сравнении со здоровыми детьми; + – $p < 0,05$ в сравнении ОАА-позитивных и ОАА-негативных детей.

**Рис. 1.** Общее содержание всех видов лейкоцитов (Л) и абсолютное число сегментоядерных нейтрофилов (Н) в ПК детей: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ в сравнении со здоровыми детьми; + — $p < 0,05$ в сравнении ОАА-позитивных и ОАА-негативных детей.

тивных по отношению к ОАА-негативным детям ($p < 0,05$). Следует также отметить, что и у отдельных ОАА-негативных детей также отмечалось некоторое уменьшение абсолютного числа нейтрофилов (рис. 1), которое, по-видимому, объясняется тем, что исследование лейкоцитарной формулы проводилось преимущественно в ранний период после тестирования ОАА. А из последних работ [25] следует, что у некоторых ОАА-отрицательных детей возникновение повышенного титра некоторых ОАА, а затем, воз-

можно, развитие СД1 может происходить через довольно длительное время после отрицательного результата.

Нейтрофилопения у детей с СД1 была нами описана еще в 2002 г. [8]. В дальнейшем было установлено, что нейтрофилопения может предшествовать появлению клинических признаков диабета, т.е. нередко наблюдается у ОАА-позитивных нормогликемических детей в асимптомную фазу заболевания [11]. В 2013 году большая группа авторов [41] из различных клинических центров, используя метод подсчета нейтрофилов с помощью гематологических анализаторов, полностью подтвердила наши данные. В редакционной статье журнала «Diabetes», в которой было опубликовано это сообщение, подчеркивается [38], что выявленные данные A. Valle et al. (2010) о снижении содержания нейтрофилов в ПК больных СД1 являются значительным открытием, «сюрпризом», позволяющим думать, что в патогенезе ювенильного СД1 важное значение имеет не только адаптивный иммунитет, но и клеточные элементы естественного иммунитета, что подтверждается и другими публикациями [4, 22, 28, 34].

Необходимо также подчеркнуть, что у многих ОАА-позитивных детей, у которых в дальнейшем возник СД1, а также у других пациентов с впервые выявленным заболеванием, но не обследуемых на наличие ОАА, наряду со снижением числа нейтрофилов в ПК выявляли выраженное изменение их ультраструктуры в виде деструкции цитоплазматических пероксидазоположительных гранул и повышенной вакуолизации цитоплазмы (рис. 2). Это дает основание считать, что наряду со снижением числа нейтрофилов при СД1 происходит и изменение их функции [3]. Вместе с тем выявленные изменения числа и функции нейтрофилов могут служить одним из объяснений начального механизма нарушения сосудистых осложнений при СД1, так как имеются убедительные доказательства, что этот вид лейкоцитов играет значительную роль в функционировании сосудистой стенки, особенно капилляров [2], а также ослабления у больных СД1 фагоцитозной [20] и нефагоцитозной [43] активности к патогенам.

Несомненным подтверждением существенной роли нейтрофилов в патогенезе СД1 являются также последние сообщения о том, что введение больным гранулоцитарного колоние-

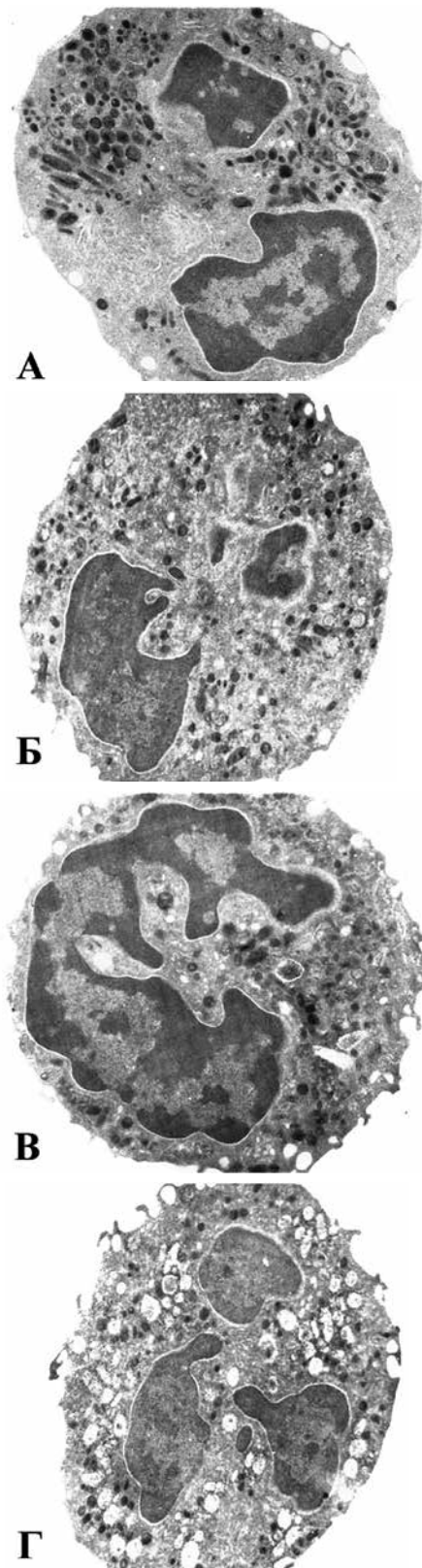


Рис. 2. Ультраструктура нейтрофилов крови детей: А — здоровых, Б — нормогликемических, ОАА-негативных с отягощенной наследственностью, В — нормогликемических с отягощенной наследственностью, но ОАА-позитивных, Г — больных СД1 через 3 года после начала заболевания, $\times 8000$.

стимулирующего фактора (G-CSF) совместно с низкими дозами антиtimoцитарного глобулина сохраняет у них в течение длительного времени бета-клеточную функцию (секрецию С-пептида) и нормализует созревание нейтрофилов в костном мозге, повышая уровень нейтрофилов в ПК [29].

Анализ вышеуказанных данных дает нам право считать, что установление нейтрофилопении у нормогликемических детей с генетической склонностью к СД1 может служить одним из дополнительных доступных биомаркеров определения риска развития СД1, а после манифестации последнего дает возможность судить о тяжести его течения.

Для ОАА-позитивных детей и больных с начальной стадией СД1 характерна также умеренная лимфоцитопения, что, по-видимому, является следствием снижения в циркуляции отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов и БГЛ/CD56+ клеток (табл. 2, 3).

Вместе с тем в мазках крови у отдельных ОАА-позитивных детей и больных начальным СД1 отмечалось некоторое увеличение числа плазматизированных лимфоцитов — 2-3 на 200 подсчитанных лейкоцитов.

Таблица 2. Относительное и абсолютное количество БГЛ в ПК здоровых, ОАА-отрицательных, ОАА-позитивных и больных СД1 детей ($M \pm m$)

Содержание БГЛ	Здоровые дети	ОАА- дети	ОАА+ дети	Больные дети
Относительное, %	2,90 $\pm$ 0,30	1,41 $\pm$ 0,20*	1,34 $\pm$ 0,26*	1,39 $\pm$ 0,29*
Абсолютное, $\times 10^9/\text{л}$	0,18 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,06	0,18 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,01*

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми детьми.

Таблица 3. Относительное и абсолютное содержание лимфоцитов различного иммунофенотипа в ПК здоровых, ОАА-негативных, ОАА-позитивных и больных СД1 детей ($M \pm m$)

Типы лейкоцитов	Здоровые дети	ОАА- дети	ОАА+ дети	Больные дети
CD3+, %	62,81 $\pm$ 1,71	52,40 $\pm$ 1,42*	50,69 $\pm$ 1,70*	55,54 $\pm$ 1,72*
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	0,91 $\pm$ 0,06	0,98 $\pm$ 0,05	0,82 $\pm$ 0,05*	0,84 $\pm$ 0,04*
CD4+, %	40,87 $\pm$ 0,69	34,79 $\pm$ 1,03*	32,69 $\pm$ 0,65*	36,84 $\pm$ 0,67*
CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,66 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,04	0,53 $\pm$ 0,01**	0,58 $\pm$ 0,03
CD8+, %	22,78 $\pm$ 0,93	20,67 $\pm$ 0,65	19,69 $\pm$ 0,97	20,77 $\pm$ 0,60
CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,39 $\pm$ 0,04	0,39 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,02*	0,29 $\pm$ 0,02*
CD20+, %	12,27 $\pm$ 0,61	12,16 $\pm$ 0,48	10,19 $\pm$ 0,36*	9,35 $\pm$ 0,41*
CD20+, $\times 10^9/\text{л}$	0,15 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,01
CD56+, %	14,14 $\pm$ 0,77	10,86 $\pm$ 0,92*	10,49 $\pm$ 0,81*	9,71 $\pm$ 0,77*
CD56+, $\times 10^9/\text{л}$	0,22 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,02*	0,18 $\pm$ 0,01*

Примечание: * — $p_1 < 0,05$ в сравнении со здоровыми детьми; + — $p_2 < 0,05$ в сравнении ОАА-позитивных и ОАА-негативных детей.

В то же время, как видно из табл. 1, относительное и абсолютное содержание моноцитов в ПК ОАА-положительных детей и больных СД1 повышено ($p < 0,05-0,01$), т.е. изменения количества нейтрофилов и лимфоцитов имеют противоположный характер. Обнаруженные нами данные ассоциируют с результатами работы [11], в которой показано, что моноциты/макрофаги являются, с одной стороны, главными продуцентами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α), а с другой — значительное повышение их количества наблюдается как при предиабете, так и при СД1.

Содержание лимфоцитов различного иммунофенотипа. При обобщении результатов многочисленных прежних наших исследований, а также новых данных, выполненных по Программе ИДСД [8, 10, 11, 14-16], приведенных в **таблице 3**, было установлено, что у ОАА-положительных детей и больных СД1 наблюдается умеренное, но достоверное ($p < 0,05$) уменьшение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+Т-клеток) и их субпопуляций: CD8+Т и, особенно, иммунорегуляторных CD4+Т-клеток ПК по сравнению со здоровыми нормогликемическими и ОАА-отрицательными детьми ($p < 0,05$), а также разница в показателях между ОАА-негативными и ОАА-положительными детьми ($p < 0,05$).

Проведенные нами [1, 11, 19] электронномикроскопические и ультрацитохимические исследования обобщенной популяции CD4+Т-клеток, выделенной методом проточной цитометрии (FACS-анализатором), показали, что изолированная популяция CD4+Т-клеток ультраструктурно и функционально неоднородна как у нормогликемических, так и у больных детей. У детей, больных СД1, по сравнению со здоровыми, были выявлены более значительные субмикроскопические изменения, особенно, как видно из **рис. 3**, телец Голла (стрелки), в которых содержалось увеличенное количество сателлитных гранул и наблюдалось повышение активной кислой фосфатазы, что созвучно с последними прецизионными иммунологическими исследованиями CD4+Т-клеток.

Так, иммунологическими исследованиями [35] обнаружено, что популяция CD4+Т-клеток функционально неоднородна, так как экспрессирует различные мембранные антигены. Особое значение придается субпопуляции CD4+CD25+Foxp3+ клеток (Foxp3 — фактор

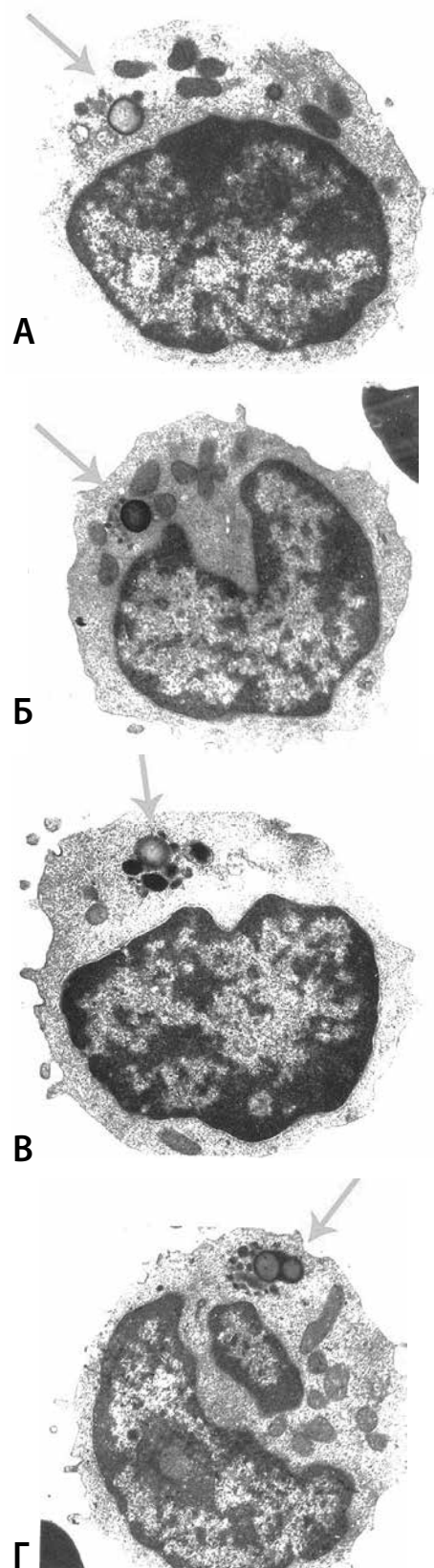


Рис. 3. Ультраструктура субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов у детей — кластер, содержащий тельца Голла и гранулы-спутники (стрелки): А — здоровых, Б — ОАА-негативных, В — ОАА-положительных, Г — больных СД1, $\times 8000$.

транскрипции клеток, регулируемых специальным геном). В иммунорегуляторной субпопуляции Т-лимфоцитов CD4⁺ различают субпопуляции: CD45RO — клетки памяти (мемориальные), CD45RA — наивные клетки и CD4RARO — активированные клетки. Причем в работе [35] у больных СД1 наблюдали резкое снижение количества активированных CD4⁺ CD25⁺ CD45⁺ Т-клеток, что дает основание этим авторам, учитывая взаимозависимость этой субпопуляции с продукцией С-пептида, считать, что она играет ключевую роль в патогенезе СД1.

Согласно другим данным [23], полученным с помощью метода негативной селекции различных видов Т-лимфоцитов ПК, у больных СД1 снижено количество активированных мемориальных ТМ-клеток (CD4⁺CD25⁺CD45RO).

При исследовании панели генов, участвующих в функционировании CD4⁺Т-reg лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺CD127⁺ клеток), было обнаружено [36], что у детей с впервые выявленным СД1, по сравнению со здоровыми детьми, более выражено снижение экспрессии генов Foxp3 и рецептора ФНО α , и это позволило авторам предположить, что при СД1 более значительно нарушается функция регуляторной субпопуляции CD4⁺ клеток, чем их содержание в ПК.

Вместе с тем показано [40], что субпопуляция CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Т-клеток секретирует значительное количество иммунорегуляторного цитокина ИЛ-10, который обладает выраженными антидиабетическими свойствами.

Данные, полученные в работах [5, 8, 11, 19, 21], во многом созвучны с результатами наших электронно-микроскопических и ультрацитохимических исследований, в которых показано, что выявленное снижение общего содержания популяции CD4⁺Т-лимфоцитов и изменение их ультраструктуры (рис. 2) в ПК у детей в доклинический и ранний клинический период СД1 обусловлено изменением не только их количества, но и функции.

Совсем недавно благодаря прогрессу в иммунологии и использованию современных методов молекулярной биологии в ПК здорового человека и больного СД1 была обнаружена новая субпопуляция CD4⁺ клеток [32, 39], представляющая собой циркулирующие мемориальные фолликулярные клетки, экспрессирующие рецептор к хемокину CXCR5, который способствует миграции Т-клеток к В-клеткам, находящимся

в герминальных центрах фолликулов лимфатических узлов, а также ICOS (индуцирующий ко-стимулятор) и PD-1 (иммуноингибиторный рецептор) CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺ICOS⁺ клеток. Эта субпопуляция CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺ICOS⁺ клеток получила название «фолликулярных хелперных клеток» (Tfh). Показано [30], что эти Tfh-клетки участвуют как хелперы в механизмах образования аутоантител В-клетками, в том числе и аутоантител к ОЛ, а также секретируют большое количество ИЛ-21.

Было обнаружено значительное повышение содержания Tfh-клеток в ПК ОАА-позитивных детей и больных с начальной стадией СД1 по сравнению со здоровыми и ОАА-негативными детьми. Причем повышенный уровень Tfh отмечался только при позитивности не менее чем к двум (IA-2A и GADA) или трем ОАА (IAA, IA-2A и GADA) [42]. На основании полученных данных высказывается мнение о значительной роли Tfh-клеток в патогенезе СД1 у человека и о возможном использовании Tfh-клеток как биомаркера предсказания риска развития СД1, а также разработки новых способов иммунной терапевтической интервенции при СД1 у человека [30, 42].

Учитывая вышеизложенные сенсационные сообщения, можно допустить, что наблюдаемое нами снижение абсолютного числа CD4⁺Т-клеток в ПК больных предиабетом и СД1 обусловлено миграцией одной из их субпопуляций (Tfh-клеток) из циркуляции в лимфатические узлы.

Естественно, для окончательного выяснения такого методически очень сложного вопроса — какая же из субпопуляций CD4⁺Т-клеток является ведущей в деструкции бета-клеток и развитии СД1 — необходимы дальнейшие исследования.

У ОАА-позитивных детей и у тех из них, у кого в дальнейшем развился СД1, наблюдается, как видно из табл. 3, достоверное снижение относительного ($p < 0,05$) и абсолютного ($p < 0,01$) количества CD56⁺ клеток в ПК по сравнению с нормогликемическими детьми, что подтверждается и цитологически при подсчете больших гранулодержащих лимфоцитов, являющихся гомологом ЕК-клеток.

Полученные результаты согласуются с нашими предыдущими [7, 11], а также других авторов [37], в которых показано, что для больных СД1 характерно снижение как содержания, так и цитотоксической функции ЕК-клеток.

Оригінальні дослідження

Как известно, ЕК-клетки, являясь одними из основных клеток-эффекторов естественного иммунитета, создающих первую линию защиты организма от патогенов, препятствуют развитию бактериальных, вирусных, грибковых и онкологических заболеваний до того времени, пока не вступает в действие специфическая адаптивная Т-система и появляются мемориальные Т-лимфоциты, обладающие целенаправленными антимикробными свойствами.

Интересно отметить, что в более ранних наших публикациях было описано значительное снижение количества ЕК-клеток в ПК и у ряда родственников первой линии больных СД1 детей, особенно отцов [7]. Эти данные наводят на мысль, что снижение количества ЕК-клеток в ПК у части детей, больных СД1, может быть обусловлено генетическим дефектом ЕК-системы, что может способствовать более агрессивному течению вирусных инфекций, характерных для детей (вирус Коксаки, герпес, краснуха, ветряная оспа и др.), которые, как сейчас предполагают, могут быть одной из причин развития и прогрессирования СД1 [44].

Следовательно, снижение числа и функции ЕК-клеток, как и нейтрофилопения, указывает на ослабление естественной иммунной защиты организма у человека, которая может провоцировать развитие СД1 еще в асимптомную, доклиническую фазу.

Таким образом, аутоиммунный процесс в ОЛ сопровождается выраженными изменениями как естественного, так и адаптивного иммунитета в организме человека задолго до появления клинических признаков СД1, что дает основание поддерживать недавно выдвинутую концепцию известного диабетолога Е. Bonnifacio et al. [33], заключающуюся в том, что лечение больных СД1 и, особенно, предупреждение развития этого заболевания следует начинать не в фазе уже развившегося заболевания, т. е. когда большинство бета-клеток уже разрушено, а в асимптомной, доклинической фазе.

Выводы

Установлено, что у нормогликемических детей с отягощенной наследственностью по СД1, позитивных не менее чем к двум видам ОАА (GADA и IA-2A), в асимптомную, доклиническую стадию развития СД1 отмечается выраженное изменение показателей как естественного (нейтрофило-

пения, снижение числа и активности ЕК-клеток), так и адаптивного иммунитета (снижение относительного и абсолютного числа CD3+T, CD8+T и, особенно, иммунорегуляторной субпопуляции CD4+T-клеток). Полученные данные созвучны с новой концепцией патогенеза СД1 — ABCD, заключающейся в том, что лечение СД1 у детей следует начинать не тогда, когда уже появились клинические симптомы заболевания, т. е. большинство бета-клеток разрушено, а в асимптомную, доклиническую фазу, когда аутоиммунный процесс в ОЛ только начался и большинство бета-клеток еще возможно сохранить.

Список использованной литературы

1. Афанасьева ВВ, Зак КП, Кондрацька ІМ, Семіонова ТА. Вміст, ультраструктура та функція моноцитів крові у хворих на цукровий діабет 2 типу і метаболічний синдром. Ендокринологія. 2009;14(2):201-8. (Afanasyeva VV, Zak KP, Kondrats'ka IM, Semionova TA. Content, ultrastructure and function of blood monocytes in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. Endokrynolohiya. 2009;14(2):201-8).
2. Дейл ММ, Формен Дж К. Нейтрофильные лейкоциты. В кн.: Руководство по иммунофармакологии. Москва: Медицина, 1998:331 с. (Deil MM, Formen JK. Neutrophilic leukocytes. In: Guide to Immunopharmacology. Moscow: Meditsina, 1998:331 p.).
3. Зак КП, Попова ВВ. Предсказание развития сахарного диабета 1-го типа и диагностика его асимптомной фазы с помощью аутоантител к островкам Лангерганса поджелудочной железы у человека задолго до возникновения у него заболевания. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;7(79):11-21. (Zak KP, Popova VV. Prediction of type 1 diabetes mellitus development and diagnosis of its asymptomatic phase using autoantibodies to the islets of Langerhans in human long before the onset of the disease. Mizhnarodniy endokrinologichniy zhurnal. 2016;7(79):11-21).
4. Зак КП. Роль нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе сахарного диабета 1-го типа у человека (аналитический обзор с включением собственных данных). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;2(74):130-9. (Zak KP. The role of neutrophilic leukocytes in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus in man (analytical review with the inclusion of own data). Mizhnarodniy endokrinologichniy zhurnal. 2016;2(74):130-9).
5. Зак КП, Грузов МА, Афанасьева ВВ, Малиновская ТН, Попова ВВ, Куликовская АВ, и др. Ультраструктура и функция лимфоцитов крови у детей с впервые выявленным нелеченым сахарным диабетом 1-го типа. Пробл. эндокринологии. 2005; 51(5):8-13. (Zak KP, Gruzov MA, Afanasyeva VV, Malinovskaya TN, Popova VV, Kulikovskaya AV, et al. Ultrastructure and function of blood lymphocytes in children with newly diagnosed untreated type 1 diabetes mellitus. Probl. endokrinologii. 2005;51(5):8-13).
6. Зак КП, Грузов МА, Афанасьева ВВ, Попова ВВ, Куликовская АВ, Семіонова ТА, и др. Иммунитет в доклиническом периоде развития сахарного диабета 1-го типа и положительных к диабетассоциированным аутоантителам. Клиническая медицина. 2006; 84(8):35-40. (Zak KP, Gruzov MA, Afanasyeva VV, Popova VV, Kulikovskaya AV, Semionova TA, et al. Immunity in the preclinical period of type 1 diabetes mellitus development and positive for diabetes-associated autoantibodies. Klinicheskaya meditsina. 2006;84(8):35-40).
7. Зак КП, Киндзельский ЛП, Бутенко АК. Большие гранулоциты в патологии. Київ: Наукова думка, 1992:164 с. (Zak KP, Kindzel'skiy LP, Butenko AK. Large granule-containing lymphocytes in pathology. Kyiv: Naukova dumka, 1992:164 p.).
8. Зак КП, Малиновская ТН, Тронько НД. Иммунитет у детей, больных сахарным диабетом. Київ: Книга плюс, 2002:111 с. (Zak KP, Malinovskaya TN, Tron'ko ND. Immunity in children with diabetes. Kyiv: Kniha plyus, 2002:111 p.).

9. Зак КП, Попова ВВ. Иммунная интервенция в терапии сахарного диабета (аналитический обзор). *Диабет. Ожирения. Диабетический синдром*. 2015;6(IV):31-44. (Zak KP, Popova VV. Immune intervention in the therapy of diabetes mellitus (analytical review). *Diabet. Ozhirinnia. Diabetychnyi syndrom*. 2015;6 (IV):31-44).
10. Зак КП, Попова ВВ. Цитокины и сахарный диабет 1-го типа у человека (Обзор с включением собственных данных). *Укр. мед. часопис*. 2006;1(51):78-89. (Zak KP, Popova VV. Cytokines and type 1 diabetes mellitus in man (Overview with inclusion of own data). *Ukr. med. chasopis*. 2006;1(51):78-89).
11. Зак КП, Тронько НД, Попова ВВ, Бутенко АК. Сахарный диабет. Иммунитет. Цитокины. Київ: Книга плюс, 2015:485 с. (Zak KP, Tron'ko ND, Popova VV, Butenko AK. Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines. Kyiv: Knyha plus, 2015:485 p.).
12. Зак КП, Хоменко БМ, Афанасьева ВВ, Сакало ЕА. Содержание и ультраструктура больших гранулосодержащих лимфоцитов (естественных клеток-киллеров) в крови больных сахарным диабетом 1 типа. *Пробл. эндокринологии*. 1987; 4:3-5. (Zak KP, Khomenko BM, Afanas'yeva VV, Sakalo YeA. The content and ultrastructure of large granule-containing lymphocytes (natural killer cells) in the blood of patients with type 1 diabetes mellitus. *Probl. endokrinologii*. 1987;4:3-5).
13. Попова ВВ. Лейкоцитарный склад та імунотип лімфоцитів периферичної крові у ДААТ-позитивних і ДААТ-негативних щодо вмісту діабетасоційованих аутоантитіл дітей та підлітків на доклінічний та ранній клінічний стадіях розвитку цукрового діабету 1-го типу. *Здоров'я ребенка*. 2015;2:45-51. (Popova VV. The leukocyte content and immunophenotype of peripheral blood lymphocytes in DAAT-positive and DAAT-negative to content of diabetes-associated autoantibodies in children and adolescents at preclinical and early clinical stages of diabetes type 1 development. *Zdorovyie rebionka*. 2015;2:45-51).
14. Попова ВВ. Продукція діабетасоційованих аутоантитіл до острівцевих аутоантигенів (IA-2A, GADA, IAA) у дітей і підлітків на етапах еволюції цукрового діабету 1 типу як основа клініко-імунотипологічного алгоритму доклінічної діагностики захворювання. *Сучасна педіатрія*. 2015;2:113-8. (Popova VV. Production of diabetes-associated autoantibodies to islet autoantigens (IA-2A, GADA, IAA) in children and adults at the stages of evolution of type 1 diabetes as basis of clinic-immunologic algorithm of preclinical disease diagnosis. *Suchasna pediatriya*. 2015;2:113-8).
15. Попова ВВ. Уміст діабетасоційованих аутоантитіл до острівцевих аутоантигенів (IA-2A, GADA, IAA) і рівень різних видів цитокінів у дітей та підлітків на доклінічний і ранній клінічний стадіях розвитку цукрового діабету 1-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015;2:138-46. (Popova VV. Content of diabetes-associated autoantibodies to islet autoantigens (IA-2A, GADA, IAA) and the level of different types of cytokines in children and adolescents at the preclinical and early clinical stages of diabetes type 1 development. *Mizhnarodniy endokrinologichnyi zhurnal*. 2015;2:138-46).
16. Попова ВВ, Зак КП. Открытие аутоантител к островкам Лангерганса поджелудочной железы — выдающееся достижение в области предсказания возникновения и диагностики типа сахарного диабета в клинике (Обзор с включением собственных данных). *Лікарська справа*. 2006;7:3-12. (Popova VV, Zak KP. The discovery of autoantibodies to the islets of Langerhans is an outstanding achievement in the field of prediction of the onset and diagnosis of the type of diabetes mellitus in the clinics (Overview with the inclusion of own data). *Likars'ka sprava*. 2006;7:3-12).
17. Попова ВВ, Мельниченко СВ, Семіонова ТА, Куліковська ГВ, Зак КП, Маньковский БМ. Проспективное клініко-імунотипологічне дослідження дітей з обтяженою спадковістю, позитивних щодо вмісту аутоантитіл до антигенів острівців Лангерганса, в динаміці розвитку у них цукрового діабету 1 типу. *Ендокринологія*. 2010;15(додаток):55. (Popova VV, Mel'nichenko SV, Semionova TA, Kulikovsk'ka HV, Zak KP, Man'kovsk'kiy BM. A prospective clinical and immunological studies of children with burdened heredity, positive to autoantibodies content to antigens of islets of Langerhans, in the dynamics of their development of type 1 diabetes. *Endokrynolohiya*. 2010;15(dodatok):55).
18. Тронько НД, Попова ВВ, Зак КП, Маньковский БН. О научно-исследовательской проспективной программе «Иммунитет в доклинический период развития сахарного диабета 1 типа», созданной в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». *Ендокринологія*. 2010;15(2):180-191. (Tron'ko ND, Popova VV, Zak KP, Man'kovskiy BN. About the research prospective program «Immunity in the preclinical period of type 1 diabetes development», created in the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». *Endokrinolohiya*. 2010;15(2):180-191).
19. Хоменко БМ, Грузов МА, Шляховенко ВС, Зак КП. Содержание и ультраструктура CD4+ лимфоцитов крови здоровых людей и больных сахарным диабетом 1 типа. *Физиол. журнал*. 1989;35(5):31-8. (Khomenko BM, Gruzov MA, Shlyakhovenko VS, Zak KP. The content and ultrastructure of CD4 + blood lymphocytes in healthy people and patients with type 1 diabetes mellitus. *Fiziol. zhurnal*. 1989;35(5):31-8).
20. Шиффман Ф.Дж. Патопфизиология крови. Москва : Бином, 2009:446 с. (Shiffman FJ. Pathophysiology of blood. Moscow : Binom, 2009:446 p.).
21. Afanasieva VV, Zak KP, Butenko AK. Electron microscopy and ultracytochemistry studies of healthy individuals' lymphocytes containing Gall bodies. *Cytology and Genetics*. 2003;37(1):52-6.
22. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
23. Bian ML, Haigh O, Munster D, Harris M, Cotterill A, Miles JJ, et al. Reactivated CD4+Tm cells of T1D patients and siblings display an exaggerated effector phenotype with heightened sensitivity to activation-induced cell death. *Diabetes*. 2015;64(6):2161-71.
24. Bonifacio E, Mathieu Ch, Nepom GT, Ziegler A-G, Anhalt H, Haller MJ, et al. Rebranding asymptomatic type 1 diabetes: the case for autoimmune beta cell disorder as a pathological and diagnostic entity. *Diabetologia*. 2016;60(1):35-8.
25. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, Schober E, Bingley PJ, Rottenkolber M, et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(15):1541-9.
26. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974;2(7892):1279-83.
27. Drexhage HA, Dik WA, Leenen PJ, Versnel MA. The immune pathogenesis of type 1 diabetes: not only thinking outside the cell but also outside the islet and out of the box. *Diabetes*. 2016;65(8):2130-3.
28. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, Panova-Noeva M, Schulz A, Laubert-Reh D, et al. Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1356-64.
29. Haller MJ, Gitelman SG, Gottlieb PA, Michels AW, Perry DJ, Schultz AR, et al. Antithymocyte globulin plus G-CSF combination therapy leads to sustained immunomodulatory and metabolic effects in a subset of responders with established type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(12):3765-75.
30. Heuts F, Edner NM, Walker LSK. Follicular T helper cells: a new marker of type 1 diabetes risk? *Diabetes*. 2017;66(2):258-60.
31. International Diabetes Federation . *Diabetes Atlas*. 3rd eds. Brussels: International Diabetes Federation; 2006. Available at <http://www.eatlas.idf.org/media> Last accessed 8 September 2008.
32. Kneufack R, Wang CJ, Kapadi T, Wardzinski L, Attridge K, Clough LE, et al. Follicular helper T cell signature in type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2015;125(1):292-303.
33. Knip M, Selvenius J, Siljander H, Veijola R. Reclassification of asymptomatic beta cell autoimmunity: a critical perspective. *Diabetologia*. 2017;60(1):39-42.
34. Leslie RD, Bradford C. Autoimmune diabetes: caught in a NET. *Diabetes*. 2014;63(12):4018-20.
35. Okubo Y, Washer SLL, Faustman DL. Low frequency of activated tregs in T1D may result in earlier onset of diabetes and lower residual C-peptide. *Diabetes*. 2015;64(Suppl 1): 230-OR (A-61).
36. Pesenacker AM, Wang AY, Singh A, Gillies J, Kim Y, Piccirillo CA, et al. A regulatory T-cell gene signature is a specific and sensitive biomarker to identify children with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(4):1031-9.
37. Qin H, Lee I-F, Panagiotopoulos C, Wang X, Chu AD, Utz PJ, et al. Natural killer cells from children with type 1 diabetes have defects in NKG2D-dependent function and signalling. *Diabetes*. 2011;60(3):857-66.
38. Röep BO. β -cells, autoimmunity, and the innate immune system: «un menage a trois». *Diabetes*. 2013;62:1821-2.
39. Schmitt N, Bentebibel SE, Ueno H. Phenotype and functions of memory Tfh cells in human blood. *Trends Immunol*. 2014;35(9):436-42.

Оригінальні дослідження

40. Takiishi T, Cook DP, Korf H, Sebastiani G, Mancarella F, Cunha JP, et al. Reversal of diabetes in NOD mice by clinical-grade proinsulin and IL-10-secreting lactococcus lactis in combination with low-dose anti-CD3 depends on the induction of Foxp3-positive T cells // *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):448-459.
41. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, Stabilini A, Grogan P, Bianconi E, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(6): 2072-7.
42. Viisanen T, Ihantola E-L, Nääntö-Salonen K, Hyöty H, Nurminen N, Selvenius J, et al. Circulating CXCR5+PD-1+ICOS+ follicular T helper cells are increased close to the diagnosis of type 1 diabetes in children with multiple autoantibodies. *Diabetes*. 2017;66(2): 437-47.
43. Wang Y, Xiao Y, Zhong L, Ye D, Zhang J, Tu Y, et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with β -cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(12): 4239-48.
44. Williams AJ, Bingley PJ. Worth the wait: type 1 diabetes prospective birth cohort studies enter adolescence. *Diabetologia*. 2012;55(7):1873-6.
45. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-9.

(Надійшла до редакції 01.08.2017 р.)

Підсумки двадцятирічних досліджень імунітету в доклінічну фазу розвитку цукрового діабету 1-го типу в дітей за Програмою ІДЦД: 1. Лейкоцитарний склад та імунотип лімфоцитів крові

К.П. Зак, В.В. Попова, М.А. Грузов, Б.М. Хоменко, В.В. Афанасьєва, Т.М. Малиновська, К.М. Тронько, Я.А. Саєнко, Л.А. Смоліна, Т.А. Семіонова, А.В. Куліковська

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

Резюме. Мета. Дослідити лейкоцитарний склад та імунотип лімфоцитів крові в нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю, що знаходяться в асимптомній фазі розвитку цукрового діабету 1-го типу (ЦД1), яку встановлено на підставі визначення титру автоантитіл до панкреатичних острівців Лангерганса (ОАА). **Методи.** Обстежено 457 нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю щодо ЦД1, зареєстрованих у Реєстрі вітчизняної програми ІДЦД (імунітет у доклінічну стадію розвитку цукрового діабету), родичі першої лінії яких хворіють на ЦД1, розділених на чотири підгрупи (1 — здорові, без генетичної схильності до ЦД1; 2 — ОАА-негативні; 3 — ОАА-позитивні; 4 — хворі на ЦД1). Лейкоцитарну формулу визначали традиційно та за допомогою гематологічного аналізатора, імунотип лімфоцитів (CD3+T, CD4+T, CD8+T, CD20+, CD56+ клітин) — за допомогою проточної цитометрії (FACS-аналіз), а титр ОАА (ІАА, GADA й ІА-2А) — за допомогою радіоімунних методів. **Результати.** У нормоглікемічних ОАА-позитивних дітей відзначаються виражені зміни як природного (нейтрофілопенія, зменшення кількості та активності ПК-клітин (CD56+ лімфоцитів і БГЛ)), так і адаптивного імунітету (зниження відносної та абсолютної кількості CD3+T, CD4+T, CD8+T та, надто, імунорегуляторної субпопуляції CD4+ T-клітин) порівняно з ОАА-негативною групою дітей з обтяженою спадковістю ($p < 0,05$) і групою здорових нормоглікемічних дітей, без генетичних ускладнень ($p < 0,001$). **Висновок.** В асимптомну, передклінічну фазу розвитку ЦД1 у дітей відбуваються виражені зміни природного та адаптивного імунітету, що співзвучно з новою концепцією

про патогенез і лікування ЦД1, яка полягає в тому, що терапію ЦД1 слід починати не в стадії різкого зниження маси бета-клітин і секреції інсуліну, тобто після появи патологічно клінічних ознак, а в асимптомну фазу, коли аутоімунний процес в острівцях лише почався.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, лейкоцитарний склад, імунотип лімфоцитів крові.

Results of twenty-year studies on immunity at preclinical asymptomatic phase of developing type 1 diabetes in children on the program IPDM: 1. Leukocyte composition and immune phenotype of blood lymphocytes

K.P. Zak, V.V. Popov, M.A. Gruzov, B.M. Khomenko, V.V. Afanasyeva, T.N. Malynovskaya, E.N. Tronko, Ya.A. Saenko, T.A. Semionova, A.B. Kulskovskaya

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

Abstract. Aim. To study the leukocyte composition and immunophenotype of blood lymphocytes in normoglycemic children with burdened heredity, who are in asymptomatic phase of developing type 1 diabetes mellitus (type 1 DM), which was established on the basis of determining the autoantibody titre to pancreatic islets of Langerhans (OAA). **Methods.** There were examined 457 normoglycemic children with burdened heredity to type 2 DM registered in the register of national program «Immunity in Pre-clinical Stage of Diabetes Mellitus Development» (IPDM), which first line relatives had type 1 DM, divided into four sub-groups (1 — healthy without genetic predisposition to type 1 DM; 2 — OAA-negative; 3 — OAA-positive; 4 — patients with type 1 DM). Determination of leukocyte formula was traditionally performed and by hematological analyzer, immunophenotype of lymphocytes (CD3+T, CD4+T, CD8+T, CD20+, CD56+ cells) — by flow cytometry (FACS analysis) and the titer of OAA (IAA, GADA and IA-2A) — by radioimmunological method. **Results.** It was found that a pronounced change in a natural (neutrophilepenia, decrease in a number and activity of NK-cells (CD56+ lymphocytes and BGL)) as well as adaptive immunity (reduction in relative and absolute number of CD3+T, CD4+T, CD8+T and, especially, immunoregulatory subpopulation of CD4+T cells), compared with OAA-negative group of children with burdened heredity ($p < 0,05$), and a group of healthy normoglycemic genetically uncomplicated children ($p < 0,001$). **Conclusion.** The marked changes in natural and adaptive immunity, corresponding to the new concept of the pathogenesis and management of type 1 DM in asymptomatic pre-clinical phase of type 1 DM development in children are occurred. This concept is that the therapy of type 1 DM should not begin at the stage of a sharp decrease in the beta cells mass and the insulin secretion, i.e. after an appearance of pathological clinical signs, but in the asymptomatic phase, when the autoimmune process in the islets has just begun.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, leukocyte composition, immunophenotype of blood lymphocytes.

Комбінована терапія пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: міжнародні рекомендації і власний досвід

Л.К. Соколова¹,
С.В. Болгарська¹,
Г.В. Островерхова²

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

² А/Т Ново Нордіск

Резюме. Хронічна гіперглікемія з прогресуванням цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) вимагає інтенсифікації цукрознижувальної терапії із застосуванням комбінації декількох препаратів. Згідно з міжнародними рекомендаціями у виборі раціональної комбінованої цукрознижувальної терапії пріоритетними є їх ефективність і мінімізація небажаних явищ — гіпоглікемії та підвищення маси тіла. Аналог глюкагоноподібного пептиду-1 — ліраглутид у складі комбінованої цукрознижувальної терапії з пероральними препаратами або інсуліном забезпечує поліпшення контролю глікемії, не збільшуючи ризику гіпоглікемії і набирання зайвої ваги. З огляду на ці переваги Американська асоціація клінічних ендокринологів й Американський коледж ендокринології рекомендують застосування ліраглутиду як першого препарату другої лінії терапії пацієнтів із ЦД2.

Висновок. Клінічний досвід підтверджує ефективність і безпеку застосування ліраглутиду (Віктоза®) в складі комбінованої цукрознижувальної терапії пацієнтів із ЦД2, ожирінням і коморбідною патологією.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1, ліраглутид.

Цукровий діабет (ЦД), за оцінками експертів ВООЗ, є значущою проблемою охорони здоров'я, оскільки є одним із найбільш поширених неінфекційних захворювань. Останніми десятиріччями кількість хворих на ЦД стрімко зростає в усьому світі — з 1980 року поширеність

ЦД серед дорослого населення збільшилась майже вдвічі: з 4,7% до 8,5%. Зростання захворюваності відображає збільшення поширеності таких чинників ризику ЦД, як надмірна маса тіла та ожиріння [1]. Україна не є винятком. Так, 2016 року в Україні налічувалось 533 109 хворих з ожирінням, тоді як 2014 — лише 519 883 хворих [2]. Треба зазначити, що ожиріння не лише провокує розвиток ЦД, але й супроводжує хворого протягом усього захворювання, і ступінь

* 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

© Л.К. Соколова, С.В. Болгарська, Г.В. Островерхова

його збільшується. До цього причетно багато чинників, одні з яких пов'язано з патофізіологічними порушеннями, притаманними діабету, інші є результатом небажаного впливу цукрознижувальної терапії, внаслідок якої приблизно 86% хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2) мають надмірну масу тіла або ожиріння [2].

На жаль, сьогодні проблема ЦД не обмежується лише зростанням кількості хворих і поширеністю у них ожиріння, але й поглиблюється недостатнім контролем глікемії — основного цільового показника лікування пацієнтів із ЦД. Аналіз рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у 85 458 хворих на ЦД в Україні показав, що стан компенсації ЦД мають 25% пацієнтів, декомпенсації різного рівня — 75%, причому майже половина пацієнтів (47%) мають стан тяжкої декомпенсації вуглеводного обміну з рівнем HbA1c понад 9% [3]. Крім того, ожиріння та хронічна гіперглікемія зумовлюють підвищення захворюваності на атеросклероз, який є причиною тяжких серцево-судинних захворювань, що скорочують тривалість і погіршують якість життя пацієнта та вимагають вартісного лікування.

Тому ми хотіли б привернути увагу саме до інтенсифікації лікування хворих на ЦД для досягнення контролю глікемії з мінімальним впливом на масу тіла та ризиком розвитку гіпоглікемії.

Згідно з рекомендаціями українських та міжнародних керівництв, у пацієнтів з ЦД2 необхідно визначати рівень HbA1c кожні 3 місяці, і за його підвищення понад 7,5% покроково інтенсифікувати цукрознижувальну терапію за допомогою комбінації препаратів [4-6]. Пацієнтам із вперше виявленим ЦД2 або з помірною гіперглікемією (HbA1c < 7,5%) рекомендовано змінити спосіб життя (дієта та регулярні фізичні навантаження) в поєднанні з цукрознижувальною монотерапією, переважно із застосуванням метформіну. Надалі, якщо протягом 3 місяців не досягнуто рекомендованого рівня HbA1c, пропонується додавання до метформіну препарату однієї з шести груп: препарати сульфанілсечовини, тіазолідиндіони, інгібітори дипептилпептидази-4 (іДПП-4), інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози-2 (іНЗКТГ-2), агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) або базальний інсулін. У подальшому найчастіше переходять на комбінацію трьох цукрознижувальних препаратів, одним з яких є інсулін. З 2015 року міжнародні керівництва

для інтенсифікації терапії пацієнтів із ЦД2 пропонують застосовувати комбіновану ін'єкційну терапію. На сьогодні є два варіанти комбінованої ін'єкційної терапії: комбінація базального та болісного інсулінів і комбінація базального інсуліну з арГПП-1.

Утім необхідно пам'ятати, що у зв'язку з пізнім виявленням ЦД2 не завжди доцільним є призначення лише одного препарату на старті лікування. У стандартах надання допомоги пацієнтам із ЦД Американської діабетологічної асоціації (АДА) вказано: якщо в пацієнта з уперше виявленим ЦД2 рівень HbA1c перевищує 9%, йому необхідно одразу призначити подвійну терапію, а якщо HbA1c > 10% — розглянути необхідність призначення комбінованої ін'єкційної терапії [6]. У стандартах АДА все добре структуровано, розглянуто всі переваги та недоліки застосування препаратів різних груп, спираючись на які лікар має зробити вибір раціональної терапії з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта і його глікемічного стану. Але не вказано, який варіант терапії ліпше запропонувати пацієнту із ЦД2 з ожирінням або надмірною масою тіла. Тому саме до цього питання ми хотіли б привернути вашу увагу.

Серед 6 груп препаратів є лише 2 класи, застосування яких за ЦД2 сприяє зниженню маси тіла, — іНКТГ-2 та арГПП-1, але ці препарати мають не лише різний механізм дії, але й різну цукрознижувальну активність. Згідно з консенсусом Американської асоціації клінічних ендокринологів / Американського коледжу ендокринології (ААСЕ/АСЕ) вибір цукрознижувальної терапії має ґрунтуватися на таких основних принципах:

- урахування індивідуальних особливостей пацієнта і характеристик окремого препарату, серед яких необхідно звертати увагу на ефективність, механізм дії, ризик розвитку гіпоглікемії, вплив на масу тіла та інші побічні явища, стерпність, легкість у застосуванні та дотриманні пацієнтом режиму лікування, ціну та безпеку застосування за наявності уражень серцево-судинної системи, нирок і печінки;
- пріоритетним у виборі має бути мінімізація ризику розвитку гіпоглікемії — як тяжкої, так і легкої, адже це впливає на безпеку терапії, дотримання пацієнтом режиму лікування та загальну вартість медичної допомоги;

- пріоритетною є також мінімізація впливу препарату на масу тіла, адже її збільшення погіршує безпеку терапії, дотримання пацієнтом режиму лікування та збільшує загальну вартість медичної допомоги;
- ціна окремого препарату є лише частиною загальної вартості медичної допомоги, яка, крім цього, включає вартість самостійного моніторингу глікемії, вартість лікування гіпоглікемії й ожиріння. Тому у виборі препарату насамперед необхідно враховувати його безпеку та ефективність, а не його ціну [6].

З огляду на ці принципи згідно з алгоритмом цукрознижувальної терапії ААСЕ/АСЕ арГПП-1 є першим препаратом другої лінії терапії пацієнтів із ЦД [6]. Серед препаратів арГПП-1 в Україні зареєстровано ліраглутид. У клінічних дослідженнях доведено, що застосування ліраглутиду 1 раз на день забезпечує ефективний контроль глікемії, має переваги в зниженні маси тіла, поліпшує функцію β -клітин і забезпечує низький ризик гіпоглікемії. Усі ці властивості препарату доведено в рандомізованих клінічних дослідженнях програми LEAD, в яких ліраглутид застосовувався як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами [7-13]. Додатково дані експериментальних і спостережних досліджень вказують, що арГПП-1 впливають на головні чинники серцево-судинного ризику, такі як артеріальний тиск і ліпідний профіль крові [14, 15]. А відносно ліраглутиду доведено вірогідне зниження ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій, а саме — серцево-судинної смерті, інфаркту та інсульту в пацієнтів із ЦД2 (дослідження LEADER) [16].

Як показує досвід, додавання пацієнту, який вже приймає два пероральних цукрознижувальних препарати, але все одно має $HbA1c > 8,0-9,0\%$ і/або тривалий термін ЦД2, третього перорального препарату мало ймовірно допоможе йому досягти цільової глікемії. Водночас додавання ін'єкційного цукрознижувального препарату може допомогти успішно подолати гіперглікемію. З двох ін'єкційних цукрознижувальних препаратів другої лінії — базального інсуліну та ліраглутиду, безумовно, перевага на боці ліраглутиду [17]. Це пояснюється тим, що ліраглутид ефективно знижує не лише глікемію натще, але й постпрандіальну, сприяє зниженню маси тіла та не підвищує ри-

зик гіпоглікемії. Тому комбінація пероральних цукрознижувальних препаратів із ліраглутидом є ефективною і безпечною для пацієнта, допомагає запобігти прогресуванню ожиріння та знизити інсулінорезистентність.

Аналог арГПП-1 — ліраглутид (препарат Віктоза® виробництва Ново Нордиск, Данія) дозволено до застосування в Україні з 2012 року. В Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка накопичено досить широкий досвід застосування препарату в комбінації з різними цукрознижувальними препаратами на різних стадіях лікування ЦД2, яким хотілося б поділитися з практикуючими лікарями.

Пацієнт І.К., 55 років.

Діагноз ЦД2 встановлено 2007 року. У дебюті захворювання рівень $HbA1c$ становив 6,8%. Спадковість щодо ЦД не обтяжено. Страждає від ожиріння з 30-річного віку та артеріальної гіпертензії з 42 років. Курить тютюн. Призначено терапію: ноліпрел бі-форте, кардіомагніл, розувастатин 10 мг/добу. На тлі приймання антигіпертензивної терапії АТ — 140/80 мм рт. ст.

Проведена цукрознижувальна терапія в анамнезі: 2007-2008 рр. — дієта (до 2000 ккал/добу), збільшені фізичні навантаження (45 хв у тренажерному залі 4 рази на тиждень). Спостерігалася позитивна динаміка зменшення маси тіла, рівень $HbA1c$ коливався в межах 6,0-6,8%. У зв'язку з погіршенням контролю глікемії ($HbA1c$ — 7,5%) 2009 року призначено метформін 1000 мг 2 рази на добу. За результатами самоконтролю рівень глюкози в плазмі протягом доби коливався від 4,2 ммоль/л до 10,0-12,2 ммоль/л. 2012 року у зв'язку з погіршенням показників глікемії (10-14 ммоль/л протягом доби) призначено глімепірид 2 мг зранку. Протягом 2012-2013 років добова доза глімепіриду зросла до 4 мг. На амбулаторному обстеженні в грудні 2016 р. пред'являв скарги на підвищений апетит, надто у вечірній час, неможливість дотримання режиму харчування у зв'язку з характером роботи, збільшення маси тіла, зниження працездатності, непостійну набряклість стоп.

Зріст — 176 см, маса тіла — 119 кг, ІМТ — 38,4 кг/м², окружність талії (ОТ) — 127 см, $HbA1c$ — 8,0%, рівень глюкози в плазмі (за даними самоконтролю) протягом доби — від 6,5 ммоль/л до 13,0 ммоль/л, АТ — 130/80 мм рт. ст.

Оригінальні дослідження

З огляду на погіршення контролю глікемії та наявність ожиріння пацієнту було призначено препарат ліраглутид (Віктоза®) у початковій дозі 0,6 мг 1 раз на добу підшкірно протягом тижня з подальшим збільшенням дози до 1,2 мг 1 раз на добу і 1,8 мг 1 раз на добу в комбінації з метформіном (1000 мг 2 рази на день). У перші 6 днів відзначалася легка нудота, яка не вимагала відміни препарату. Нині тривалість терапії препаратом Віктоза® становить 7 місяців. Пацієнт відзначає добре самопочуття, помітне зниження апетиту та кількості їжі під час приймання, надто у вечірній час, поліпшення настрою. Цікавим виявилось те, що пацієнт самостійно змінив раціон у бік «здорової їжі», відмовившись від фастфуду та продуктів із високим глікемічним індексом.

Рівень HbA1c знизився до 6,6% (–1,4%). Глікемія протягом доби коливається від 5,2 ммоль/л до 7,2 ммоль/л. Епізоди гіпоглікемії відсутні. Маса тіла знизилася до 102 кг (–17 кг), ІМТ — до 32,9 кг/м², ОТ — до 121 см (–6 см); рівень АТ залишається стабільним (130/80 мм рт. ст.).

Отже, комбінована терапія ліраглутидом у дозі 1,8 мг 1 раз на добу і метформіном (1000 мг 2 рази на добу) супроводжувалася поліпшенням контролю глікемії (зниження рівня HbA1c на 1,4%), зменшенням діапазону коливань глюкози протягом доби, зниженням маси тіла (–17 кг), ІМТ, ОТ, стабільністю показників артеріального тиску, відсутністю значущих небажаних явищ.

Пацієнт висловив бажання продовжувати призначену терапію та вважає, що його зусилля в досягненні доброго контролю глікемії та зниженні маси тіла значно полегшилися після призначення препарату Віктоза®.

Пацієнт С.К., 51 рік.

Хворіє на ЦД2 з 2012 року. Основні скарги — висока постпрандіальна глікемія, хронічна лімфовенозна недостатність нижніх кінцівок, набряки нижніх кінцівок наприкінці робочого дня, біль у гомілкках і стопах.

HbA1c — 7,5%. Спадковість щодо діабету обтяжено. Ожиріння з 35 років, артеріальна гіпертензія з 45 років. Курить тютюн. Працює у сфері інформаційних технологій. Фізична активність низька. Маса тіла на момент огляду — 127 кг, зріст — 186 см, ІМТ — 36,7 кг/м², ОТ — 118 см. Рівень глюкози натще — 5-7 ммоль/л, постпрандіальної — 11-13 ммоль/л. Рівень артеріального

тиску — 140/80 мм рт. ст. (приймає телмісартан 40 мг на добу). Чутливість нижніх кінцівок порушено (за шкалою НДС — 8 балів).

Проведена цукрознижувальна терапія в анамнезі: 2012-2017 рр. — поради щодо дієти (до 1800 ккал/добу) та збільшення фізичних навантажень не дали результатів, адже пацієнт не виконував рекомендацій. Маса тіла поступово збільшилася зі 124 кг до 127 кг. Було призначено метформін (1000 мг 2 рази на добу). За результатами самоконтролю рівень глюкози в плазмі протягом доби коливався від 5,2 ммоль/л до 11,0-12,2 ммоль/л. У зв'язку з погіршенням показників глікемії (11-14 ммоль/л протягом доби) 2016 року призначено глімепірид 2 мг зранку. Далі — дапагліфлозин 10 мг. Глікемія натще знизилася до 4,7-6,0 ммоль/л, проте постпрандіальна залишалася в незначовільних межах (11,0-13,0 ммоль/л). Маса тіла — без істотних змін (125-127 кг). З огляду на погіршення контролю глікемії та наявність ожиріння пацієнту було призначено препарат ліраглутид (Віктоза®) у початковій дозі 0,6 мг 1 раз на добу підшкірно протягом тижня з подальшим збільшенням дози до 1,2 мг 1 раз на добу і 1,8 мг 1 раз на добу в комбінації з метформіном (1000 мг 2 рази на день). Дапагліфлозин та глімепірид було відмінено на першому тижні лікування препаратом Віктоза®.

Нині тривалість терапії препаратом Віктоза® становить 4 місяці. Пацієнт відзначає поліпшення показників постпрандіальної глікемії (6-8 ммоль/л), відчутне зниження апетиту та кількості їжі під час приймання. Зменшилися набряки нижніх кінцівок. Скарги на біль у ділянках суглобів, гомілок, стоп відсутні. Рівень HbA1c знизився до 6,5% (–1,0%). Глікемія протягом доби коливається від 4,5 ммоль/л до 8,0 ммоль/л. Епізоди гіпоглікемії відсутні. Маса тіла знизилася до 115 кг (–12 кг), ІМТ — до 33,2 кг/м², ОТ — до 108 см (–10 см); рівень АТ стабільний — 130/80 мм рт. ст.

Отже, комбінована терапія ліраглутидом у дозі 1,8 мг 1 раз на добу та метформіном (1000 мг 2 рази на добу) супроводжувалася поліпшенням контролю глікемії (зниження рівня HbA1c на 1,0%), зменшенням діапазону коливань вмісту глюкози в крові протягом доби, зниженням маси тіла (–12 кг), ІМТ, ОТ, стабільністю показників артеріального тиску, відсутністю проявів больової форми діабетичної нейропатії.

На жаль, попри всі досягнення діабетології ми не можемо перешкодити прогресуванню ЦД2, і зі збільшенням тривалості захворювання виникає необхідність додавання до цукрознижувальної терапії інсуліну. Якщо пацієнт вже отримує ліраглутид, досить буде додати одну ін'єкцію базального інсуліну на добу для забезпечення ефективного контролю діабету [18, 19]. Причому підвищувати дозу інсуліну необхідно поступово, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. У дослідженні [19] показано, що додавання інсуліну детемір до ліраглутиду протягом одного року забезпечує нормалізацію глікемії без підвищення маси тіла та ризику гіпоглікемії в більшості пацієнтів.

Пацієнт А.Б., 56 років.

ЦД упродовж 9 років. Із дебюту ЦД приймає метформін. Нині добова доза становить 2000 мг. В анамнезі — гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

У період реабілітації після ГПМК пацієнту було призначено інтенсивну інсулінотерапію протягом 6 місяців, на тлі якої маса тіла збільшилася на 6 кг. У подальшому пацієнта переведено з інсулінотерапії на комбіновану терапію ліраглутидом (Віктоза®) і метформіном.

На момент огляду пацієнт приймав таку цукрознижувальну терапію: метформін 2000 мг на добу у два приймання, Віктоза® 1,8 мг 1 раз на добу підшкірно. Глікований гемоглобін становив у нього 8,2%, ІМТ — 38,6 кг/м². Показники артеріального тиску та ліпідів крові були в межах цільових значень на тлі приймання двох антигіпертензивних препаратів і гіполіпідемічної терапії.

Розглядалося два варіанти оптимізації терапії: 1 — призначення препаратів сульфамілсечовини, 2 — додавання до лікування інсуліну тривалої дії 1 раз на добу. З огляду на останні рекомендації з лікування хворих на ЦД2 (об'єднаний консенсус ADA-EASD, 2015, рекомендації АДА, 2017 [4]) вибір був зроблений на користь базального інсуліну.

У даному випадку метою лікування було поліпшення глікемічного контролю з низьким ризиком розвитку гіпоглікемічних реакцій. Після обговорення з пацієнтом варіантів подальшої оптимізації терапії було обрано комбінацію препаратів — метформін, Віктоза®, аналог інсуліну тривалої дії. Зниження гліке-

мії натще за 4-тижневий період спостереження становило 2,4 ммоль/л. Через три місяці терапії HbA1c становив 7,8%, маса тіла стабільна, гіпоглікемічних реакцій не було. Динамічне спостереження триває.

Пацієнтам, які вже отримують базальний інсулін, також можна поліпшити контроль глікемії, додаючи до терапії арГПП-1. Це буде доцільно в пацієнтів зі значним підвищенням маси тіла після додавання інсуліну до цукрознижувальної терапії, а також тим пацієнтам, для яких надто небезпечним для життя є ризик розвитку гіпоглікемії, або тим, які мають виражену інсулінорезистентність і високу дозу базального інсуліну (понад 0,5 МО/кг). Зокрема, в дослідженні ELEGANT додавання ліраглутиду до базального інсуліну забезпечило поліпшення контролю глікемії зі зниженням маси тіла та навіть добової дози інсуліну [20].

Пацієнт О.Ш., 62 роки.

Хворіє на ЦД2 типу впродовж 10 років, рівень HbA1c — 8,2% на тлі комбінованої терапії метформін 2000 мг та інсуліном НовоМікс 30 (22 МО зранку, 24 МО ввечері). ІМТ — 29,8 кг/м², артеріальна гіпертонія протягом 20 років, рівень артеріального тиску — 164/90 мм рт. ст., приймає антигіпертензивну терапію 3 препаратами, переніс інфаркт міокарда 7 років тому, рівень ліпідів — у межах цільових значень на тлі приймання гіполіпідемічних препаратів.

Хворому було запропоновано три варіанти оптимізації терапії: 1 — збільшення добової дози інсуліну без зміни існуючої схеми інсулінотерапії; перехід на схему інтенсивної інсулінотерапії з додаванням інсуліну швидкої дії перед прийманням їжі та інсуліну тривалої дії на ніч; 3 — додавання до лікування препарату Віктоза® і заміна змішаного аналога інсуліну на інсулін тривалої дії 1 раз на добу. Вибір був зроблений на користь застосування препарату Віктоза® з огляду на побоювання пацієнта щодо збільшення маси тіла та значного ризику розвитку гіпоглікемічних реакцій. Враховували також високу ймовірність зниження глікемії після комбінації препарату Віктоза® з отримуваною пацієнтом цукрознижувальною терапією, а також можливе зменшення маси тіла та дози інсуліну, можливий

Оригінальні дослідження

вплив нового препарату на показники систолічного артеріального тиску, дані дослідження LEADER щодо переваг препарату ліраглутид у хворих із кардіоваскулярною патологією.

Схема титрування — Віктоза® 0,6 мг протягом першого тижня, далі — 1,2 мг підшкірно 1 раз на добу протягом двох наступних тижнів, далі — 1,8 мг на добу підшкірно. Рівень HbA1c через 3 місяці становив 7,3% на тлі помірного зменшення маси тіла (–4 кг) і добової дози інсуліну (–8 МО), показники артеріального тиску зменшилися до 146/86 мм рт. ст.

Даний клінічний випадок демонструє можливості комбінованої терапії препаратом Віктоза® з пероральними цукрознижувальними препаратами та інсуліном. Зниження рівня HbA1c становило 0,9%, що можна визначити як істотне — з урахуванням тривалості захворювання та проведеної раніше цукрознижувальної терапії. Найбільш значущими в даному випадку з точки зору прогнозу макросудинних ускладнень стали поліпшення показників артеріального тиску, відсутність збільшення маси тіла та розвитку гіпоглікемічних епізодів.

Отже, застосування ліраглутиду в складі комбінованої цукрознижувальної терапії в пацієнтів із ЦД2 не лише дозволяє безпечно нормалізувати глікемію, але й допомагає пацієнту загальмувати прогресування ожиріння й атеросклерозу та, отже, збільшити тривалість якісного життя. Відомо, що рецептори до ГПП-1 є в різних тканинах і органах, і сьогодні є результати пілотних досліджень, в яких доведено позитивний вплив ліраглутиду на печінку на тлі неалкогольного стеатогепатозу (дослідження LEAN [21]), відновлення гормонального балансу за полікістозу яєчників [22] і перебіг псоріазу [23]. Тому ці супутні захворювання також необхідно брати до уваги, призначаючи комбіновану цукрознижувальну терапію хворим на ЦД2. Як продемонстровано в дослідженні M.J. Armstrong, ліраглутид підвищує чутливість печінки до інсуліну та знижує ліпогенез незалежно від ступеня зниження маси тіла [24]. Одночасно ліраглутид підвищує чутливість жирової тканини до інсуліну, знижуючи таким чином ліпотоксичність жирової тканини, дисфункція якої спостерігається на тлі неалкогольного жирового гепатозу. Отже, застосування препаратів класу

арГПП-1 є новим підходом до лікування неалкогольного стеатогепатозу, і додатково дозволяє знизити серцево-судинний ризик, що значно підвищується на тлі цієї патології.

Пацієнтка К.Л., 56 років.

Діагноз ЦД встановлено 2008 року. В анамнезі — стенокардія в нічний час, артеріальна гіпертензія, ожиріння. Маса тіла — 108 кг, зріст — 168 кг, ОТ — 100 см, ІМТ — 38,3 кг/м². Показники глікемії натще — 7,2-9,0 ммоль/л, постпрандіальної — 11,2-13,0 ммоль/л. HbA1c — 7,9%. За результатами УЗД — ознаки жирового гепатозу. Підвищення трансаміназ (АЛТ — 34 Од/л, АСТ — 40 Од/л, ГГТП — 55 Од/л). Холестерин загальний — 5,79 ммоль/л. Цукрознижувальна терапія на момент консультації — гліметірид 4 мг, метформін 1000 мг двічі на добу, ноліпрел бі-форте, кардіомагніл, розувастатин 10 мг.

Пацієнтці запропоновано дієту з обмеженим вмістом тваринних жирів. Зміна цукрознижувальної терапії — ліраглутид (Віктоза®) в початковій дозі 0,6 мг 1 раз на добу підшкірно протягом тижня з подальшим збільшенням дози до 1,2 мг 1 раз на добу і 1,8 мг 1 раз на добу в комбінації з метформіном (1000 мг 2 рази на день). Гліметірид було рекомендовано поступово відмінити у зв'язку з епізодами нічних гіпоглікемій. Дозу розувастатину було збільшено до 20 мг на добу.

Через 3 місяці лікування показники глікемії натще — 5,6-6,8 ммоль/л, постпрандіальної — 6,8-9,0 ммоль/л, HbA1c — 6,8% (–1,1%). Маса тіла — 98 кг (–10 кг), ОТ — 93 см (–7 см). Артеріальний тиск — не вище за 140/80 мм рт. ст., холестерин загальний — 5,1 ммоль/л, АЛТ — 30 Од/л та АСТ — 35 Од/л. Епізодів гіпоглікемії не спостерігається.

Пацієнтка налаштована на подальшу терапію ліраглутидом.

У лікуванні пацієнтів із ЦД і супутнім ожирінням дуже важливо враховувати, що під час швидкого зниження маси тіла відбуваються значні зміни в електролітному балансі організму, а саме — втрата кальцію, і нормалізація цього показника досягається завдяки «вимиванню» кальцію з кісток. Саме тому в жінок у постменопаузний період зі зниженням маси тіла збільшується ризик переломів трубчастих кісток. У дослідженні, проведе-

ному E.W. Ipersen із колегами, показано, що зниження маси тіла на тлі застосування ліраглутиду не супроводжується втратою кальцію, що є дуже важливим у запобіганні переломам, які критично знижують якість життя людини [25].

Препарат ліраглутиду Віктоза® застосовується для лікування пацієнтів із ЦД2, і, з огляду на тісний взаємозв'язок між ЦД2 і численними нейродегенеративними процесами, останніми роками широко досліджується вплив ліраглутиду на патологію периферичної (нейропатії) та центральної нервової систем (інсульт, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона). Дані передклінічних досліджень свідчать про значний нейропротекторний потенціал ліраглутиду, що виражається в збільшенні виживання нейронів, їх захисті від апоптозу, регуляції нейрозапальних реакцій і модуляції реакції стресу. І це може бути дуже актуальним у нашому дедалі «старішому» світі, який характеризується експоненціальним зростанням поширеності вікових захворювань, що наразі не мають ефективних (або принаймні з мінімальними побічними ефектами) профілактичних або терапевтичних підходів до лікування [26].

Висновок

Наведені клінічні випадки підтверджують можливість ефективного та безпечного поліпшення контролю глікемії внаслідок додавання ліраглутиду (Віктоза®) до раніше проводжуваної цукрознижувальної терапії в пацієнтів із ЦД2, ожирінням і коморбідною патологією. Включення ліраглутиду в схему лікування ЦД дозволяє не лише досягати та підтримувати цільові показники глікемії без ризику розвитку гіпоглікемії, а й сприяє зниженню маси тіла та кількості вісцерального жиру, зменшенню кількості споживаної їжі, доз традиційних пероральних цукрознижувальних препаратів, а також поліпшенню якості життя пацієнтів за відсутності небажаних явищ. Враховуючи обнадійливі дані передклінічних і наявних клінічних досліджень, можна стверджувати, що застосування ліраглутиду за неалкогольного стеатогепатозу, псоріазу та нейродегенеративних захворювань підлягає подальшому вивченню в широкомасштабних клінічних дослідженнях.

Список використаної літератури

1. Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*. 2006 Apr;82(966): 280-4.
2. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2016 рік. *Ендокринологія*. 2017;22(1):33 с. (Directory of main indicators of activity of the endocrinology service of Ukraine for 2016. *Endokrynolohiya*. 2017;22 (1):33 c.).
3. Гульчій МВ, Замолотова КО, Соколова ЛК, Бойко ОА, Сакало ОА, Власенко НГ та інші. Системний контроль глікозильованого гемоглобіну – шлях до покращення лікування і якості життя людей з цукровим діабетом. *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. 2014;4:91-8. (Gulchii MV, Zamolotova KO, Sokolova LK, Boyko OA, Sakalo OA, Vlasenko NG, et al. Systemic control of glycosylated hemoglobin is a way to improve the quality of life and treatment of people with diabetes. *Diabet. Ozhirnynya. Metabolichnyy syndrom*. 2014;4:91-8).
4. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):1-135.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1118. (Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care of type 2 diabetes. *Nakaz Ministerstva okhrony zdorov'ya Ukrainy* vid 21.12.2012 № 1118).
6. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017 Feb;23(2):207-38.
7. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009 Jul 4;374(9683):39-47.
8. Croom KF, McCormack PL. Liraglutide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2009;69(14):1985-2004.
9. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009 Feb 7;373(9662):473-81.
10. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009 Mar;26(3):268-78.
11. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):84-90.
12. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.
13. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD). *DiabetesCare*. 2009 Jul;32(7):1224-30.
14. Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: a clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res*. 2012 Apr;9(2):95-108.
15. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015 Jan 1;37(1):225-41.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.

Оригінальні дослідження

17. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.
18. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1446-54.
19. Rosenstock J, Rodbard HW, Bain SC, D'Alessio D, Seufert J, Thomsen AB, et al. One-year sustained glycemic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target. *J Diabetes Complications*. 2013 Sep-Oct;27(5):492-500.
20. de Wit HM, Vervoort GM, Jansen HJ, de Grauw WJ, de Galan BE, Tack CJ, et al. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia*. 2014 Sep;57(9):1812-9.
21. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-90.
22. Rasmussen CB, Lindenberg S. The effect of liraglutide on weight loss in women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Aug 27;5:140.
23. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011 Nov;54(11):2745-54.
24. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016 Feb; 64(2): 399-408.
25. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, Pedersen O, Hansen T, Jørgensen NR, et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2909-17.
26. Candeias EM, Sebastião IC, Cardoso SM, Correia SC, Carvalho CI, Plácido AI, et al. Gut-brain connection: The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes*. 2015 Jun 25; 6(6):807-27.

(Надійшло до редакції 05.09.2017 р.)

Комбинированная терапия пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: международные рекомендации и собственный опыт

Л.К. Соколова¹, С.В. Болгарская¹, Г.В. Островерхова²

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

² А/О Ново Нордиск

Резюме. Хроническая гипергликемия при прогрессировании сахарного диабета 2-го типа (СД2) требует интенсификации сахароснижающей терапии с применением комбинации нескольких препаратов. Согласно международным рекомендациям в выборе

рациональной комбинированной сахароснижающей терапии приоритетными являются их эффективность и минимизация нежелательных явлений — гипогликемии и повышения массы тела. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 — лираглутид в составе комбинированной сахароснижающей терапии с пероральными препаратами или инсулином обеспечивает улучшение контроля гликемии, не увеличивая риска гипогликемии и набора веса. С учетом этих преимуществ Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологии рекомендуют применение лираглутида в качестве первого препарата второй линии терапии пациентов с СД2. **Вывод.** Клинический опыт подтверждает эффективность и безопасность применения лираглутида (Виктоза®) в составе комбинированной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2, ожирением и коморбидной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1, лираглутид.

Combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: international recommendations and own experience

Л.К. Sokolova¹, S.V. Bolharska¹, G.V. Ostroverkhova²

¹ SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Sci. of Ukraine»

² Novo Nordisk A/S

Abstract. Chronic hyperglycaemia in the progression of Diabetes type 2 requires the intensification of hypoglycaemic therapy with the use of a combination of several drugs. According to the international recommendations, in the choice of rational combined hypoglycaemic therapy, their effectiveness and minimization of undesirable effects, namely the risk of hypoglycaemia and weight gain, are of priority. An analogue of glucagon-like peptide-1 — liraglutide as part of combined hypoglycaemic therapy with oral medicines or insulin provides improved glycaemic control without increasing the risk of hypoglycaemia and weight gain. Taking into account these benefits of liraglutide, the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology recommend its use as the first drug of the second line of therapy for Diabetes type 2. **Conclusion.** The clinical experience confirms the efficacy and safety of liraglutide (Victoza®) as part of combined glycaemic therapy in patients with Diabetes type 2, obesity and comorbidity.

Keywords: Diabetes type 2, obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide.

Особливості перебігу діабетичного кетоацидозу

З.П. Ніжинська-Астапенко,
М.В. Власенко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Резюме. Мета — визначення поширеності та особливостей окремих клінічних симптомів і лабораторних показників як провідних для встановлення ступеня діабетичного кетоацидозу (ДКА) та варіанта його клінічного перебігу. **Матеріали та методи.** Обстежено 55 хворих із гострою критичною декомпенсацією цукрового діабету (ЦД) віком від 9 до 65 років. Вивчали клінічну симптоматику, визначали біохімічні зміни крові на біохімічному напіваавтоматичному фотометрі-аналізаторі «Мікролаб 300» (США). **Результати та обговорення.** Діабетичні скарги та симптоми інтоксикації були присутніми в усіх хворих із ДКА. Найпоширенішим варіантом перебігу ДКА був абдомінальний, а найважчими — енцефалопатичний і нефротичний. Енцефалопатичний варіант траплявся у дітей та осіб похилого віку. Нефротичний варіант характеризувався довшим періодом розвитку симптоматики порівняно з іншими варіантами, гіпотензією, задишка та блювання були невираженими, за лабораторними показниками відзначалась глікемія понад 20 ммоль/л, низький рівень електролітів у крові, порушення азотистого обміну. Кардіальний варіант перебігу супроводжувався змінами на ЕКГ і початковою гіпокаліємією. Абдомінальний тип перебігу був найтипівішим, траплявся в усіх вікових категоріях, у клініці переважали задишка, біль у животі за типом псевдоперитоніту, блювання, загальна слабкість. **Висновки.** Встановлені клінічні та лабораторні особливості перебігу ДКА для різних клінічних варіантів і ступенів, які необхідно враховувати в практичній роботі лікаря для оцінки відхилень від норми, діагностичного пошуку та вибору подальшого лікування.

Ключові слова: діабетичний кетоацидоз, варіанти клінічного перебігу, діагностика.

Вступ. Гострі ускладнення ЦД є загрозою не лише для здоров'я пацієнта, а й для його життя. Звичайно, летальність хворих із ДКА залежить від його ступеня та подальшої тактики лікування [1-4]. Через це за відсутності належного лабораторно-інструментального обстеження на час первинного звертання до лікаря загальної практики навіть у розвинутих країнах зберігається високий рівень лікарських помилок

і запізнїла діагностика ЦД [5-7, 11, 12]. Все це зумовлює досить високий рівень смертності від діабетичної кетоацидотичної коми. Тому саме знання клінічної симптоматики, різних варіантів перебігу та аналіз анамнестичних даних дасть змогу лікарю правильно встановити попередній діагноз і направити пацієнта в спеціалізований заклад. У такий спосіб можливо знизити частоту тяжкої гострої декомпенсації ЦД і смертність від ДКА.

Мета дослідження — оцінка клінічної симптоматики та лабораторних змін на тлі

* Адреса для листування (Correspondence): Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21000, Україна. E-mail: kocuba3669@meta.ua

Оригінальні дослідження

діабетичного кетоацидозу з метою визначення частоти та особливостей окремих клінічних симптомів як провідних для встановлення ступеня діабетичного кетоацидозу та варіанта його клінічного перебігу.

Матеріали та методи

Для досягнення мети поглиблено проаналізовано результати обстеження та лікування 55 хворих на ЦД, яких ургентно було госпіталізовано в стані діабетичного кетоацидозу у відділення інтенсивної терапії та анестезіології Вінницького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру протягом 2009-2014 років. На кожного пацієнта складали карту відомостей про хворого. У карті відображали детальний перелік скарг (за непритомності пацієнта збирали скарги зі слів родичів), дані об'єктивного обстеження, додаткових методів обстеження та проведеного лікування.

Обстеження хворих виконували з використанням клінічних, біохімічних, апаратних методів. Загальне клінічне обстеження проводили за загальноприйнятими методиками. Діагноз на час госпіталізації формували на підставі аналізу клінічної симптоматики. З клінічної точки зору виділяли три послідовні стадії ДКА: I — помірного кетоацидозу; II — прекоми, або некомпенсованого кетоацидозу; III — стадію коми [3, 12]. Симптомами, характерними для помірного ДКА, були такі: спрага, поліурія, втрата маси тіла, сухість шкіри та слизових оболонок, слабкість, головний біль, сонливість, ступінь дегідратації не більше за 5%, запах ацетону в повітрі, знижений апетит і нудота, задишка від незначного фізичного навантаження, помірна тахікардія, артеріальний тиск у нормі або підвищений.

За прекоми над симптомами декомпенсації ЦД (спрага, поліурія, втрата маси тіла, сухість шкіри та слизових оболонок, загальна слабкість) переважали симптоми інтоксикації: млявість, сонливість, загальмованість, головний біль, відсутність апетиту, багаторазове блювання. За результатами об'єктивного огляду визначали пасивне положення в ліжку, рухи в кінцівках — в'ялі та повільні, знижено м'язовий тонус, сухожилкові рефлексі, тонус очних яблук, шкіра — суха, холодна в ділянках кистей і стоп, носа та вух. Визначали шумне

глибоке дихання Куссмауля в спокої з участю допоміжної мускулатури, частота дихання 20-28 хв, виражена тахікардія, були порушення ритму, артеріальний тиск нормальний або знижений, пульс слабого наповнення.

За даними огляду травної системи визначали сухий язик, обкладений брунатним нашаруванням, пальпаторно — болючий в епігастральній ділянці та правому підребер'ї живіт або болючість по всіх відділах живота, пальпація відрізків кишечника — чутлива, хворі реагували на обстеження стоном та гримасами. Аускультация легень — дихання жорстке, аускультация серця — тони серця ослаблено, акцент II тону над легеневим стовбуром, аускультация живота — перистальтику різко ослаблено, часто була відсутньою. Діурез через осмотичну стимуляцію навіть за дегідратації 5-10% було збережено. Розвиток діабетичної кетоацидотичної коми характеризувався непритомністю, глибину якої оцінювали за шкалою Глазго. Положення в ліжку хворого — пасивне, рухи відсутні, різке зниження тонусу м'язів, ослаблення до цілковитої відсутності сухожилкових рефлексів, поява патологічних рефлексів. Шкіра була сухою, з мармуровим малюнком, на дотик холодною або гарячою за приєднання супутньої інфекції, тургор шкіри та еластичність шкіри різко знижено, очні яблука запалі, м'які, за наявності набряку мозку ставали щільними, запах ацетону у видихуваному повітрі, дихання шумне Куссмауля з участю допоміжної мускулатури, частота дихання — 30-40/хв. Аускультативно дихання жорстке, провідні хрипи, тони серця ослаблено, акцент II тону над легеневим стовбуром. Артеріальний тиск знижений, пульс частий, малий, ниткоподібний. Язик сухий, вкритий кірками темно-брунатного кольору. Перкуторно розміри печінки збільшено, перистальтики немає. Самостійне сечовиділення було неможливим, по сечовому катетеру виділялася сеча з нормальним або зниженим аж до олігоанурії добовим діурезом.

Відомо, що провідними критеріями лабораторної діагностики та визначення ступеня ДКА в більшості країн вважають рівень глюкози, рН крові та рівень бікарбонатів у крові. Ступінь ДКА за глибиною зсувів кислотно-лужної рівноваги оцінювали таким чином: ДКА I ст. — рН 7,34-7,21; ДКА II ст. — рН 7,2-7,1; ДКА III ст. — рН < 7,1.

За типом клінічної картини ДКА пацієнтів розподілили на чотири підгрупи: а, б, в, г (а – абдомінальний тип перебігу ДКА, б – енцефалопатичний, в – кардіоваскулярний, г – нефротичний). Розподіл на підгрупи ґрунтувався на клініко-лабораторних особливостях перебігу ДКА. Класифікацію різних варіантів перебігу наведено в уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет типу 2», затверджену Наказом Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 р. № 1118 та уніфікованому клінічному протоколі первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих», затвердженому Наказом Міністерства охорони здоров'я від 29.12.2014 р. № 1021. Згідно із зазначеними документами розрізняють:

1. Серцево-судинний, або колаптоїдний варіант перебігу (розвиток колапсу, ознаки серцево-судинної недостатності, ціаноз шкіри, тахікардію, розвиток миготливої аритмії, падіння АТ).
2. Абдомінальний (нудота, блювання, біль у животі, напруга м'язів живота).
3. Нефротичний (олігоанурія з вираженим сечовим синдромом – протеїнурією, гематурією, циліндрурією, гіпостенурією).
4. Енцефалопатичний (клінічні ознаки порушення мозкового кровопостачання внаслідок інтоксикації, випадіння рефлексів, геміпарез, осередкова симптоматика, асиметрія, ознаки набряку мозку).

Абдомінальний тип перебігу ДКА діагностували на підставі наявності постійної нудоти, багаторазового блювання, болю в животі та різкого пригнічення перистальтики кишечника. У клінічній картині енцефалопатичного варіанта перебігу домінували прояви ураження нервової системи внаслідок дегідратації, інтоксикації, ацидозу, гіпоксії мозку. Симптоматика включала загальмованість, прогресивне порушення свідомості, появу патологічних рефлексів або асиметрію рефлексів, осередкову неврологічну симптоматику, іноді – прояви марення або галюцинацій. Нефротичний варіант встановлювали за наявності олігоанурії з вираженим сечовим синдромом (еритроцитурія, протеїнурія, гіпостенурія, циліндрурія)

та підвищенням рівня сечовини та креатиніну. Присутньою була нудота, блювання часто одноразове. Серцево-судинний варіант встановлювали за наявності порушення ритму, зниження артеріального тиску, проявів гострої серцево-судинної недостатності.

Для аналізу кількісних показників використовували методи непараметричної статистики після попереднього аналізу розподілу отриманих даних. Обробку основних статистичних показників проводили за допомогою програми Statistica 6.1, StatSoft, 1995.

Результати та їх обговорення

Вік пацієнтів становив від 9 років до 65 років (середній вік – $31,58 \pm 17,18$ року). Жінок було 31 (56,4%), чоловіків – 24 (43,6%). ЦД 1-го типу мали 44 (80,0%) пацієнти, 2-го – 11 (20,0%). Найбільша кількість пацієнтів (67,3%) належала до вікових груп 19-40 і 41-60 років, тобто до працездатного населення. Меншою була частка дітей (21,8%), ще меншою – дітей пубертатного віку (18,2%). Особи похилого віку становили найменшу за кількістю групу.

За результатами аналізу клінічної картини абдомінальний тип перебігу ДКА встановлено у 27 пацієнтів, енцефалопатичний – у 13, кардіальний – у 8, нефротичний – у 7 обстежених. У групі з абдомінальним типом перебігу ДКА були хворі віком від 9 до 60 років, діти становили 25,9%, решту 74,1% – особи працездатного віку. Серед пацієнтів з енцефалопатичним варіантом перебігу ДКА високою була частка (30,8%) дітей віком 9-14 років та осіб віком понад 60 років (23,1%). У групі хворих із кардіальним варіантом перебігу ДКА пацієнти віком 19-60 років становили 87,5%, решта 12,5% були дітьми віком до 14 років. Серед пацієнтів із нефротичним варіантом перебігу ДКА дітей не було, більшість (57,1%) становили хворі працездатного віку, решту 42,9% – хворі віком понад 60 років.

Як засвідчили результати визначення рН крові, пацієнти госпіталізувалися майже з однаковою частотою в стані легкого або тяжкого кетоацидозу, тоді як у стані середньої тяжкості – майже вдвічі рідше. Натомість за показниками клінічної картини кетоацидозу безапелляційно більшість пацієнтів у стані ДКА

Оригінальні дослідження

становили хворі із середнім його ступенем, а частота діабетичної кетоацидотичної коми була найменшою. Відповідно до клінічної симптоматики та показників рН крові хворих розподілили за ступенями ДКА (**табл. 1**).

Показники рН крові коливалися від 7,31 у пацієнтів із легким ДКА до 6,98 у пацієнтів із тяжким ДКА. Рівень бікарбонатів у крові хворих становив від 14,9 ммоль/л до 6,2 ммоль/л відповідно. Показники кислотно-лужної рівноваги вірогідно різнилися в усіх трьох групах. Глікемія збільшувалася прогресивно з поглибленням кетоацидозу, проте показники різнилися вірогідно лише між групами тяжкого та легкого ДКА: 23,4 ммоль/л проти 17,5 ммоль/л ($p=0,007$).

З даних, наведених у таблиці 1, чітко видно невідповідність між лабораторним критерієм ступеня ДКА (рН крові), визначення якого часто недоступно на третинному рівні, а на первинному взагалі не виконується, та клінічною симптоматикою.

Аналіз розподілу ДКА за типом клінічного перебігу виявив значну перевагу абдомінального варіанта — 49,09% випадків. Енцефалопатичний варіант перебігу ДКА виявлено у 23,64% випадків, кардіальний і нефротичний — у 14,55% і 12,73% відповідно. Розгорнуту картину нефротичного варіанта ДКА спостерігали відносно зрідка, хоча його елементи (підвищені рівні сечовини та креатиніну) виявляли часто.

Для подальшого аналізу одночасно враховували варіанти перебігу ДКА та його ступені за рівнем рН (**табл. 2**) — розподіл пацієнтів залежно від ступеня ДКА виявився іншим.

Симптоми загострення ЦД (спрага, поліурія, сухість слизових і шкіри, втрата ваги) були присутніми в усіх обстежених, як і симптоми ендогенної інтоксикації (загальна слабкість, відсутність апетиту, нудота).

Результати обстеження встановили велику частоту больового синдрому в ділянці правого підбер'я та епігастральній ділянці, наявність нудоти, ослаблення перистальтики кишечника в пацієнтів у стані ДКА.

Розподіл хворих основної групи залежно від глибини кетоацидозу за клінічними даними та варіантами клінічного перебігу наведено в **табл. 3**. Детальний аналіз результатів об'єктивного обстеження хворих виявив прак-

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів основної групи за ступенем тяжкості ДКА, n (%)

Критерії ступеня ДКА	ДКА I ст.	ДКА II ст.	ДКА III ст.
рН крові	23 (41,82)	12 (21,82)	20 (36,36)
Клінічна симптоматика	8 (14,55)	41 (74,55)	6 (10,90)

Таблиця 2. Розподіл хворих за ступенем ДКА залежно від варіанта клінічного перебігу

Варіант перебігу ДКА	ДКА I ст. рН<7,3	ДКА II ст. рН<7,2	ДКА III ст. рН<7,1
Абдомінальний (n=27)	10	7	10
Енцефалопатичний (n=13)	4	4	5
Кардіальний (n=8)	4	2	2
Нефротичний (n=7)	3	1	3
Всього (n=55)	21	14	20

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів залежно від ступеня ДКА за клінічною симптоматикою та варіанта клінічного перебігу ДКА

Варіант перебігу ДКА	n	ДКА I ст.	ДКА II ст.	ДКА III ст.
Абдомінальний	27	3	24	-
Енцефалопатичний	13	3	6	4
Кардіальний	8	1	7	-
Нефротичний	7	1	4	2
Всього	55	8	41	6

тично в половини пацієнтів симптоми псевдоперитоніту — часте блювання, блювання «кавовою гущею», дифузний абдомінальний біль, відсутність перистальтики кишечника, сумнівний симптом Щоткіна — Блюмберга, симптом плескоту. Саме за наявності цих симптомів пацієнтів відносили до підгрупи з абдомінальним типом клінічного перебігу ДКА.

У більшості публікацій відзначають зниження артеріального тиску з розвитком кетоацидозу [6-9, 11]. Цікавим є факт, що в обстежених у стані кетоацидозу частіше був нормальний або підвищений артеріальний тиск (у 41,8% випадків). Водночас зниження артеріального тиску відзначали на тлі кардіального та нефротичного варіантів перебігу ДКА. За результатами ЕКГ у першу добу госпіталізації пацієнтів у відділення інтенсивної терапії в 100% випадків виявляли синусову тахікардію з порушенням реполяризації лівого шлуночка як прояв гіпокаліємії. Також визначали порушення ритму, ознаки ішемії міокарда в певній категорії пацієнтів. Досить часто на ЕКГ виявляли ознаки перевантаження правого передсердя або шлуночка, іноді — ознаки гіпертрофії, які в динаміці зникали. Встановлення кардіального типу перебігу ДКА ґрунтувалось на наявності поєднання ви-

щевказаних змін на ЕКГ-плівці зі скаргами на відчуття нестачі повітря, болю в ділянці серця та зниження артеріального тиску. Цікавим виявився факт частої присутності психомоторного збудження в пацієнтів із кардіальним варіантом перебігу ДКА. Можна припустити наявність значної активації катехоламінів і гормонів надниркових залоз на тлі даного клінічного варіанта ДКА.

Детальний аналіз неврологічного статусу пацієнтів виявив порушення свідомості від приглушення до цілковитої тривалої непритомності (кома тозного стану). В усіх пацієнтів основної групи відзначали зниження сухожилкових, черевних рефлексів, м'язового тону. Натомість появу патологічних рефлексів, марення, відсутність сухожилкових рефлексів, психомоторне збудження, швидке потьмарення свідомості як провідних клінічних симптомів поруч із загальною симптоматикою ЦД та інтоксикації визначали не в усіх хворих. Саме ці симптоми та особливості розвитку клініки були провідними для встановлення в пацієнта енцефалопатичного варіанта перебігу ДКА.

Порівнюючи клінічну картину в пацієнтів за окремими симптомами, виявили зниження артеріального тиску, триваліший період розвитку кетоацидозу, менш виражену задишку та відносно зниження добового діурезу (за умови осмотичної стимуляції на тлі гіперглікемії) у хворих із нефротичним варіантом клінічного перебігу ДКА. Натомість до уваги обов'язково брали результати лабораторного обстеження, аналіз результатів яких наведено нижче (табл. 4).

Загальновідомо, що за ДКА посилений осмотичний діурез і блювання зумовлюють втрату рідини та електролітів [7, 9, 10-12]. Вважається, що в середньому на кожен кг маси тіла пацієнта втрата натрію становить 6 ммоль, калію — 5 ммоль, хлоридів — 4 ммоль, фосфатів — 0,5-2,5 ммоль. Обсяг втрат електролітів варіює, залежить від тяжкості захворювання, тривалості розвитку кетоацидозу, ступеня ураження різних систем організму, що мали місце перед розвитком кетоацидозу [7, 11, 12].

У даному дослідженні рівень натрію в крові хворих на момент госпіталізації був різним: нормальним (135-148 ммоль/л) у 44,44% випадків серед пацієнтів з абдомінальним варіантом ДКА, в 46,15% — з енцефалопатичним

Таблиця 4. Розподіл хворих із ДКА за рівнем електролітів крові залежно від клінічного варіанта його перебігу

Лабораторний показник		Варіант перебігу ДКА			
		абдомінальний (n=27)	нефротичний (n=7)	кардіальний (n=8)	енцефалопатичний (n=13)
Натрій	N	12	1	5	6
	↓	15	6	2	6
	↑	-	-	1	1
Калій	N	22	3	2	11
	↓	2	4	4	2
	↑	3	-	2	-
Кальцій	N	19	1	5	8
	↓	-	3	1	1
	↑	8	3	2	4

Примітка: N — норма, ↓ — знижений рівень, ↑ — підвищений рівень.

варіантом ДКА, в 62,5% — із кардіальним варіантом, у 14,2% — із нефротичним варіантом перебігу ДКА. Натомість знижений рівень натрію визначено в більшості хворих із нефротичним варіантом ДКА (85,7% випадків) і в значній кількості пацієнтів з абдомінальним (55,56%) та енцефалопатичним (46,15%) варіантами ДКА. Підвищеним рівень натрію був лише в одного пацієнта з кардіальним і в одного хворого з енцефалопатичним варіантами ДКА, що становило відповідно 12,5% і 7,7% від усіх випадків.

Нормальний рівень калію (3,5-5,3 ммоль/л) виявлено в більшості пацієнтів з абдомінальним (81,48%) та енцефалопатичним (84,62%) варіантами перебігу ДКА. Знижений рівень калію на момент госпіталізації зафіксовано в половині хворих із кардіальним і в 57,14% випадків серед хворих із нефротичним варіантами перебігу ДКА. Підвищений рівень калію зафіксовано в 11,11% випадків серед хворих з абдомінальним та у 25,0% — із кардіальним варіантами перебігу ДКА.

Рівень кальцію переважно був у нормі в більшості пацієнтів із ДКА в усіх підгрупах, за винятком нефротичного варіанта. Так, нормокальціємію (1,13-1,31 ммоль/л) зафіксовано в 70,37% випадків серед хворих з абдомінальним, у 61,54% — з енцефалопатичним та в 62,5% — із кардіоваскулярним варіантами ДКА. Знижений рівень кальцію визначено в 42,86% випадків на тлі нефротичного варіанта ДКА, у 12,5% — кардіального та в 7,69% — енцефалопатичного варіантів перебігу ДКА. Досить часто визначали підвищений рівень кальцію:

у 29,63% випадків серед хворих з абдомінальним, у 42,86% — із нефротичним, у 25,0% — із кардіальним і в 30,77% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА. У цілому найбільші втрати електролітів визначали в пацієнтів із нефротичним варіантом перебігу ДКА.

Зменшення позаклітинної рідини супроводжується підвищенням гематокриту. У дослідженні втрати рідини серед пацієнтів із ДКА були вагомими, підвищені показники гематокриту зафіксовано в більшості випадків в усіх підгрупах. Підвищену в'язкість крові виявляли найчастіше у хворих із кардіальним варіантом ДКА (87,5%), рідше — з абдомінальним (74,07%) і нефротичним (71,43%). Трохи рідше виявляли підвищені показники гематокриту серед пацієнтів з енцефалопатичним варіантом перебігу ДКА.

Рівень гемоглобіну крові на момент госпіталізації був нормальним (120-140 г/л для жінок, 140-160 г/л для чоловіків) у 40,74% випадків у підгрупі абдомінального варіанта, в 42,86% — нефротичного, в 50,0% — кардіального, в 46,15% — енцефалопатичного варіантів ДКА, підвищеним — у 59,26%, 57,14%, 37,5% і 46,15% відповідно.

Лейкоцитоз є характерною ознакою ДКА [11, 17, 20, 27]. Оцінка результату загального аналізу крові має бути кваліфікованою та не вести до хибної тактики лікування [7, 12]. У даному дослідженні нормальний рівень лейкоцитів відзначали нечасто — лише серед хворих із нефротичним варіантом перебігу ДКА в 42,86% випадків. Лейкоцитоз був присутнім у 92,59% випадків серед хворих з абдомінальним варіантом перебігу ДКА, в 57,14% — із нефротичним, у 87,5% — із кардіальним та у 84,62% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА. До того ж рівень лейкоцитів перевищував 20×10^9 клітин у 14,81% випадків у групі з абдомінальним, у 57,14% — із нефротичним, у 25,0% — із кардіальним і в 30,77% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА.

У лейкоцитарній формулі крові визначено зсув лейкоцитів за рахунок збільшення лише сегментоядерних форм у 40,74% випадків серед хворих з абдомінальним варіантом, у 14,28% — із нефротичним, у 25,0% — із кардіальним, у 38,46% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА. Крім того, зсув лейкоцитарної формули за рахунок збільшення як сегменто-

ядерних, так і паличкоядерних форм лейкоцитів визначено в 44,44%, 71,23%, 75,0% і 7,7% випадків відповідно. Найрідше виявляли зсув лейкоцитарної формули за рахунок поєданого збільшення кількості сегментоядерних і паличкоядерних лейкоцитів у хворих з енцефалопатичним варіантом перебігу ДКА (в 7,7%).

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) досить часто відповідала нормі (2-15 мм/год для жінок, 3-12 мм/год для чоловіків): 74,07% випадків серед хворих з абдомінальним, у 42,86% — із нефротичним, у 50,0% — із кардіальним, у 84,62% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА. Підвищену ШОЕ, яка свідчить про приєднання супутньої інфекції, визначено в решти хворих. Лімфоцитоз виявлено лише в одного пацієнта з абдомінальним варіантом перебігу ДКА.

Для класичної картини діабетичного кетоацидозу характерною є гіперглікемія понад 13 ммоль/л, проте трапляється так званий еуглікемічний кетоацидоз [15] за умов обмеження надходження вуглеводів з їжею або застосування гліфлозину. В обстежених основної групи глікемію до 13 ммоль/л виявлено в 14,81% випадків серед хворих з абдомінальним і у 23,08% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА, глікемію до 20 ммоль/л — у 55,56% випадків серед хворих з абдомінальним, у 14,0% — із нефротичним, у 37,5% — із кардіальним, у 30,77% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА. Гіперглікемію понад 20 ммоль/л виявляли найчастіше: в 55,56%, 86,0%, 62,5% і 46,15% відповідно.

Серед біохімічних показників крові досліджували рівень загального білка, креатиніну, сечовини, АСТ, АЛТ, β -ліпопротеїнів, фібриногену, загального білірубіну. Рівень загального білка був у нормі (65-85 г/л) у більшості пацієнтів із ДКА. Знижений рівень білка виявлено в 3,7% випадків у підгрупі хворих з абдомінальним, у 14,29% — із нефротичним, у 37,5% — із кардіальним, у 14,29% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА, підвищений — у 37,04%, 28,57%, 37,5% і 15,38% відповідно. Рівень креатиніну був підвищеним у 33,33%, 100%, 50,0% і 23,08% відповідно. Рівень сечовини в більшості пацієнтів, за винятком нефротичного варіанта, був нормальним (2,3-8,2 ммоль/л), підвищений рівень виявлено в 57,14% випадків серед хворих із нефротич-

ним, у 7,41% — з абдомінальним і в 37,5% — із кардіальним варіантами перебігу ДКА. Рівень трансаміназ печінки в усіх обстежених майже не виходив за референтні межі норми. Підвищений рівень АЛТ виявлено в 7,41% випадків серед хворих з абдомінальним та в 7,69% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА, підвищений рівень АСТ — у 7,41% і 15,38% відповідно.

Дисліпідемію з підвищенням рівня β -ліпопротеїнів відзначали переважно у хворих із нефротичним варіантом перебігу ДКА — 71,43%, в інших підгрупах її частота становила 44,44%, 25,0% і 15,38% для абдомінального, кардіального та енцефалопатичного варіантів перебігу ДКА відповідно.

Підвищення рівня фібриногену серед пацієнтів основної групи більшою мірою було характерним для хворих з абдомінальним (51,85%) і нефротичним варіантами (57,14%). В інших підгрупах гіперфібриногенемію виявляли рідше: у 12,5% випадків серед хворих із кардіальним і в 30,77% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА.

Зміни в загальному аналізі сечі були типовими при ДКА: кисла реакція, наявність ацетону, протеїнурія, еритроцит- і циліндрурія, зміна питомої ваги. Нормальну питому вагу сечі (1015-1025) відзначено в 77,78% випадків серед хворих з абдомінальним варіантом перебігу ДКА, в 61,54% — з енцефалопатичним, у 57,14% — із нефротичним і в 37,5% — із кардіальним варіантами перебігу ДКА. Зниження питомої ваги сечі зафіксовано було в 42,86% випадків у групі з нефротичним, у 12,5% — із кардіальним і в 11,11% — з абдомінальним варіантами перебігу ДКА. Підвищення питомої ваги сечі було в 50,0% випадків у пацієнтів із кардіальним, у 38,46% — з енцефалопатичним і в 11,11% — з абдомінальним варіантами перебігу ДКА. Білок у сечі виявляли часто. Значну протеїнурію (понад 0,1 г/л) встановлено в 37,04% випадків серед хворих з абдомінальним, у 100% — із нефротичним, у 50,0% — із кардіальним, у 53,85% — з енцефалопатичним варіантами перебігу ДКА. Еритроцитурію найчастіше виявляли у хворих з абдомінальним варіантом перебігу ДКА — 62,96%.

Абдомінальна форма перебігу ДКА характеризується переважанням диспепсичних явищ, хоча вони зазвичай присутні й за інших варіан-

тів перебігу [3, 4, 11, 12]. У даному дослідженні нудота у хворих мала стійкий характер, блювання приносило нетривке полегшення. Блювотні маси на початку клінічної симптоматики складались із вживаної їжі, через що багато хворих розцінювали свій стан як отруєння. Надалі хворі відзначали блювання випитою рідиною, а згодом — і шлунковим соком та жовчю, в значній кількості хворих блювотні маси набували вигляду кавової гущі. Блювання кавовою гущею є досить поширеним і може помилково розцінюватись лікарями як симптом шлунково-кишкової кровотечі. Колір кави зумовлює солянокислий гематин, який утворюється внаслідок контакту еритроцитів у дні ерозій шлунка із соляною кислотою [4, 7, 8]. Пацієнти скаржилися також на біль у животі наростаючого характеру, який локалізувався частіше в правій підреберній та епігастральній ділянках, але часто набував дифузного характеру. Виникнення болю пов'язують із розвитком псевдоперитоніту, подразненням нервових сплетень кетонними тілами та спазмом судин. Біль у ділянці епігастрію розцінюється як наслідок ерозивного гастриту, перерозтягнення шлунка внаслідок ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту. За результатами об'єктивного обстеження виявляли напруження передньої черевної стінки, нечіткі симптоми подразнення очеревини, як і описано у більшості літературних джерел. Зниження перистальтики кишечника аж до цілковитого зникнення, поруч із болем у животі, нейтрофіліїм лейкоцитозом, ознаками загальної інтоксикації, можуть нагадувати клініку гострого апендициту, панкреатиту, холециститу, перфоративної виразки або непрохідності кишечника. Це в багатьох випадках призводить до необґрунтованого хірургічного втручання, внаслідок якого стан хворого значно погіршується та може завершитися летально. Ослаблення перистальтики відзначено в 100% випадків, а цілковиту її відсутність разом із розлитим болем — на тлі тяжкого ДКА. Характерним був також симптом плескоту.

Енцефалопатичний варіант перебігу ДКА, за даними літератури, найчастіше трапляється в осіб похилого віку [4, 7, 8]. Клінічну симптоматику зумовлено клітинною дегідратацією, ацидозом і прогресуючим погіршенням мозкової гемодинаміки. Клінічно в таких випадках виявляють осередкову симптоматику, розлади

Оригінальні дослідження

психіки, пірамідні розлади. Поява таких симптомів вимагає кваліфікованого обстеження неврологами, за можливості — ЯМР-томографії для проведення диференційної діагностики. Проте в даному дослідженні симптоматика енцефалопатичного клінічного варіанта досить часто мала місце в дітей: швидке наростання симптоматики, термін розвитку ДКА (зі слів батьків) становив 1-2 доби. З клінічних симптомів відзначали спрагу, часте сечовиділення. Натомість часто спрагу вважали особливостями дитини (любить пити), періоду (літо, активні рухи), а часте сечовиділення вночі певний час лишалося поза увагою, поки не будили батьків. Лише відновлення сечовиділення в ліжку серед сну вже насторожувало батьків. В обстежених дітей у стані ДКА нудота була невираженою, нетривалою, блювання часто було одноразовим, проте мала місце різка прогресуюча загальна слабкість, сонливість, гіпо- та адинамія, пригнічення свідомості, безконтактність, зниження рефлекторної відповіді на зовнішні подразники та розвиток задишки Куссмауля. У поодиноких випадках було марення. Після відновлення ясної свідомості діти про розвиток подій погіршення самопочуття не пам'ятали завжди, навіть після прекоматозного стану.

Кардіальний варіант перебігу ДКА супроводжується тяжким судинним колапсом із різким зниженням артеріального та венозного тиску, порушенням серцевого ритму, тахікардією, акроціанозом, в окремих випадках — болем у серці. У розвитку цього варіанта клінічного перебігу патогенетичну роль відіграють гіповолемія та електролітні зміни. Серед обстежених із таким клінічним варіантом перебігу ДКА відзначали гіпотензію, аритмії, колючий біль у серці.

Нирковий варіант клінічного перебігу ДКА все ж таки частіше трапляється в пацієнтів з ураженням нирок в анамнезі. Характерні лабораторні зміни (протеїнурія, гематурія, циліндрурія, підвищення вмісту залишкового азоту, нейтрофільний лейкоцитоз) досить часто можуть трактуватись як симптоми іншої ниркової патології. Проте всі ці зміни виникають внаслідок дегідратації, гемоконцентрації та підвищеної активності катаболічних процесів. У даному дослідженні особливостями ниркового варіанта перебігу ДКА були такі. Термін розвитку ДКА становив 2-4 доби (триваліше за інші варіанти), частіше розвивалася гіпотензія,

блювання, як правило, було одноразовим, задишка була, проте не така значна, навіть за глибокого ацидозу, домінували виражена загальна слабкість і прояви електролітних зсувів.

Отже, аналіз розподілу ДКА на підгрупи за типом клінічного перебігу виявив значне переважання абдомінального варіанта — 49,09% випадків, майже вдвічі меншу кількість становили випадки кардіального варіанта — 14,55%, енцефалопатичний варіант перебігу ДКА виявлено у 23,64% випадків, переважно серед дітей (що не збігається з даними літератури) та осіб похилого віку. Ураження нервової системи в дітей, найімовірніше, пов'язано з функціональними особливостями нервової системи, її здатності до генералізації процесів і чутливості до зневоднення, інтоксикації, гіпоксії, ацидозу, а в осіб похилого віку — з розвитком ангіопатій. Розгорнуту картину нефротичного варіанта ДКА виявляли найрідше — у 12,73% випадків, хоча її окремі елементи (підвищені рівні сечовини та креатиніну) траплялися частіше.

Висновки

1. Серед обстежених у стані ДКА домінував абдомінальний варіант його перебігу (49,09%), вікова категорія — 19-60 років.
2. В осіб похилого віку ДКА перебігає переважно в енцефалопатичному або нефротичному варіантах, у дітей — в абдомінальному або енцефалопатичному. Нефротичний варіант перебігу ДКА траплявся найрідше та лише серед осіб працездатного або похилого віку, жодного випадку серед дітей не виявлено.
3. Найбільший вплив ацидозу виявлено для енцефалопатичного варіанта перебігу ДКА — лише для цього варіанта визначено статистично значущу відповідність ступенів ДКА за клінічними даними та рівнем рН венозної крові.
4. Рівень калію в крові відповідав нормальним значенням у 69,1% випадків серед хворих із ДКА. Гіпокаліємію виявлено в половині пацієнтів із кардіальним або нефротичним варіантами перебігу ДКА. Що тяжчим був стан хворого, то вищим — рівень калію в крові на момент госпіталізації.
5. Гіпонатріємія була надто характерною для нефротичного варіанта перебігу ДКА

(85,8% випадків), за інших варіантів перебігу ДКА частіше концентрація натрію була нормальною.

Список використаної літератури

1. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu C-P. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:83-8.
2. NHS Information Centre. National Diabetes Audit 2008–2009. Available at http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services/NCASP/audits/National_Diabetes_Audit_Executive_Summary_2008_2009.pdf Last accessed 15 September 2010.
3. Wright J, Ruck K, Rabbitts R, Charlton M, De P, Barrett T, et al. Diabetic ketoacidosis (DKA) in Birmingham, UK, 2000–2009: an evaluation of risk factors for recurrence and mortality. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2009;9:278-82.
4. Zelin'ska NB. Diagnostic and treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Ukrayins'kyi zhurnal dytyachoyi endokrynolohiyi.* 2014;1(9):34-45.
5. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MMC, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med.* 1997;157:669-75.
6. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs.* 2008;10:209-15.
7. Shlapak IP, Galushko OA. Diabetes mellitus: a view from the position of the doctor-anesthetist. *Kyiv: Knyha plus,* 2010:160 p.
8. Kravchun NA, Chernyavskaya IV, Kazakov AV. Features of treatment of diabetic ketoacidosis in modern conditions. *Bil', zneboluyuvannya i intensivna terapiya.* 2010;2:43-47.
9. Lin S-F, Lin J-D, Huang Y-Y. Diabetic ketoacidosis: Comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago. *Chang Gung Med J.* 2005;28:24-30.
10. Robert C, Lutman D, Peters MJ. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis *Pediatr Crit Car Med.* 2005; 6(4):405-11.
11. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: Evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2013 Mar;87(5):337-46.
12. Henriksen OM, Røder ME, Prahl JB, Svendsen OL. Diabetic ketoacidosis in Denmark incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Apr; 76(1):51-6.

(Надійшла до редакції 21.07.2017 р.)

Особенности течения диабетического кетоацидоза

З.П. Нежинская-Астапенко, М.В. Власенко

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Резюме. Цель — определение распространенности и особенностей отдельных клинических симптомов и лабораторных показателей в качестве ведущих для установления степени тяжести диабетического кетоацидоза (ДКА) и варианта его клинического течения.

Материалы и методы. Обследовано 55 больных с острой критической декомпенсацией сахарного диабета в возрасте от 9 до 65 лет. Изучали клиническую симптоматику, определяли биохимические изменения крови на биохимическом полуавтоматическом фотометре-анализаторе «Микролаб 300» (США). **Результаты.** Диабетические жалобы и симптомы интоксикации присутствовали у всех больных в состоянии ДКА. Самым распространенным вариантом течения ДКА был абдоминальный, а тяжелыми — энцефалопатический и нефротический. Энцефалопатический вариант встречался у детей и лиц пожилого возраста, для него ведущим симптомом, кроме наруше-

ний сознания, были сдвиги pH крови и гематокрита. Нефротический вариант характеризовался более длительным периодом развития симптоматики по сравнению с другими вариантами, гипотонией, одышка и рвота не были выражены, по лабораторным показателям отмечалась гликемия выше 20 ммоль/л, низкий уровень электролитов в крови, нарушение азотистого обмена. Кардиальный вариант течения сопровождался изменениями на ЭКГ и начальной гипокалиемией. Абдоминальный тип течения был самым типичным, встречался во всех возрастных категориях, в клинике преобладали одышка, боль в животе по типу псевдоперитонита, рвота, общая слабость. **Выводы.** Установлены клинические и лабораторные особенности течения ДКА при различных его клинических вариантах и степенях, которые необходимо учитывать в практической работе врача при оценке отклонений от нормы, диагностическом поиске, дальнейшем лечении.

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз, варианты клинического течения, диагностика.

Peculiarities of the diabetic ketoacidosis course

Z.P. Nizhynska-Astapenko, M.V. Vlasenko

M.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University

Abstract. The aim of our study was to determine the prevalence and characteristics of some clinical symptoms and laboratory indicators as leading ones to determining the severity degree of diabetic ketoacidosis (DKA) and the variants of its clinical course.

Materials and methods. 55 patients with acute critical decompensation of diabetes mellitus aged 9 to 65 years were examined. Clinical symptoms were studied, and biochemical changes in blood were determined using semi-automatic biochemistry photometer/analyzer Microlab 300 (USA, 2008). **Results and discussions.** Diabetic complaints and symptoms of intoxication were present in all patients in the DKA state. The most common variant of DKA was abdominal type, and the most severe encephalopathic and nephrotic types were. Encephalopathic variant was found in children and the elder persons, where the leading symptoms of severity were blood pH and hematocrit besides disorders of consciousness. The nephrotic variant was characterized by a long period of symptomatic development in comparison with other variants such as hypotension, dyspnea and vomiting which were not expressed; according to laboratory indicators, there was blood glucose above 20 mmol/L, a low level of blood electrolytes, the disturbance of nitrogen metabolism. The cardiac variant was accompanied by changes in the ECG and initial hypokalemia. Abdominal type was the most typical, it was found in all age categories; dyspnoea, abdominal pain as pseudo-peritonitis, vomiting, general weakness prevailed in the clinic.

Conclusions. Clinical and laboratory features of DKA have been established in different clinical variants and degrees of severity, which must be taken into account in the practical work of the physician in assessing abnormalities from the norm and diagnostic search, in further treatment.

Keywords: diabetic ketoacidosis, variants of clinical course, diagnosis.

Informative value of metabolic risk hormonal markers in individuals with various body mass

K.V. Misiura

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

Abstract. The objective of the work is to perform comprehensive evaluation of correlations between fractalkine, clusterin, vaspin and omentin levels in the residents of Kharkiv, as representatives of Ukrainian population, related to their body mass index, adipose tissue contents, fat accumulation degree and topography, blood insulin level, HOMA insulin resistance index. **Materials and Methods.** 250 residents of Kharkiv were examined (mean age 65.48 ± 11.86 year). Body mass index was calculated, waist and hip circumferences were measured in the observed patients; bioimpedance technique was used to determine adipose, relative adipose and active body cell masses; fractalkine, clusterin, vaspin, omentin and insulin circulatory levels were determined with immunoassay technique; HOMA insulin resistance index was calculated. **Results.** Obese patients demonstrated reliably ($p < 0.001$) higher levels of blood fractalkine, clusterin, vaspin, and lower contents of omentin compared to those with normal and excess body mass. Statistically significant ($p < 0.001$) correlations of the examined peptides, anthropometric features, parameters of body composition, insulin and HOMA index were obtained. It was revealed that insulin resistant Ukrainian population representatives showed average fractalkine blood contents at the level of (937.20 ± 87.08) ng/mL; clusterin — (126.16 ± 16.59) ng/mL; vaspin — (671.39 ± 135.54) ng/mL, and omentin (385.47 ± 70.08) ng/mL. Clusterin, fractalkine, vaspin and omentin blood levels regression equations related to anthropometric parameters and HOMA index were calculated. **Conclusions.** Correlation between the increasing body mass (first of all due to adipose mass) and insulin and peptides blood contents which are markers of adipose tissue local inflammation, systemic low-intense inflammation in the body and development of cardiac pathology was proved for the representatives of Ukrainian population.

Keywords: excess body mass, obesity, adipose mass, fractalkine, clusterin, omentin, vaspin, insulin.

Progressive spread of obesity (OB) and severe comorbidity which cause life quality impairment, early working capacity loss and untimely mortality in the population determines

the urgent need to optimize diagnosis and treatment approaches to the patients with excess body weight. It is grounded scientifically by the necessity to determine diagnostic criteria for OB progressing and its complications related to the hormonal and metabolic features of the body [1-3].

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна. E-mail: nauka@ipep.com.ua

The last mentioned characteristics depend mostly on endocrine function of adipose tissue which determines special features of hemodynamics, hemostasis, endothelial function, lipid and glucose metabolism, degree of tissue insulin sensitivity, plays an important role in atherosclerotic plaque formation, its stability [4-8].

Adipose tissue excessive accumulation in obesity causes inflammation which changes significantly its secretory function [3], that favors development and progressing of metabolic disorders [9].

Local inflammation in adipose tissue provokes the development of low-intensity systemic inflammation in the body which is one of the important constituents of atherogenesis [5].

The above mentioned processes taken into consideration will favor optimizing the present diagnostic medical approaches to rendering aid to the patients with excess weight. The latter dictates necessity to determine markers of metabolic risk, which may allow to make it possible to provide comprehensive description of the degree of adipose tissue inflammation, systemic body inflammation, insulin resistance and risk of cardiovascular morbidity development.

According to the up-to-date scientific research findings, chemokines which characterize intensity of adipose tissue infiltration by lymphocytes and macrophages, are considered to be the markers of adipose tissue inflammation activity [5]. Fractalkine may be referred to such markers. Fractalkine has an important capacity to express as a transmembrane protein, that allows, in contrast to the other chemokines, to determine its level in blood circulation [10-13]. The results of the research concerning fractalkine are ambiguous [14-21]. Determination of fractalkine level in representatives of Ukrainian population with various body mass in respect to its correlations with the markers of systemic inflammation, adipose tissue deposition degree and increased risk of comorbidity development has not been done at all, that determines topicality of the research aiming at it.

Glycoprotein clusterin (apolipoprotein J) which is secreted by human hepatocytes is considered to be one of the markers of systemic inflammation. It is supposed that any inflammation, including that of adipose tissue in OB, may cause clusterin increased secretion [22, 23].

Several research concerning correlations between the clusterin serum level and metabolic syndrome components (including body mass index (BMI), visceral OB degree, blood glucose degree) have been performed in the world [24]. But their results are contradictory [25], that may be explained by considerable differences in cohorts of patients, who were examined [26]. In Ukraine such works have not been performed up to date.

Chronic endocrine and cardiovascular comorbidity is the main negative consequence of the metabolic disorders developed in OB patients. Vaspin is one of adipokines which play an important role in cardiovascular disease and diabetes mellitus formation and progressing in the patients with excess weight [27-30]. It was revealed that vaspin level is a predictive marker of the development of cardiac failure in the patients with type 2 diabetes mellitus [8], OB at post-infarction cardiosclerosis [31], metabolic syndrome in males, coronary atherosclerosis in females [32]. Vaspin mRNA increased expression is registered in the patients with OB, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus [33].

Omentin, which is a secretory protein expressed by visceral fatty tissue, is one more of up-to-date prospective candidates for the part of markers of adipose tissue function and increased risk of cardiovascular comorbidity development in the patients with excess weight [6, 34]. Omentin expression changes under conditions of inflammation including those at OB which are accompanied by low-grade systemic inflammation [35].

Modulation of insulin peripheral effects is considered to be the physiological meaning of this adipokine [36]. But the value of omentin in OB pathogenesis has not been definitely determined yet. Some authors mention increase of its level in OB and insulin resistance [37]. The others associate growth of OB grade and insulin resistance with decreased omentin level due to negative impact of hyperglycemia and hyperinsulinemia on omentin mRNA expression [38-40]. According to the findings given by [6], the patients with type 2 diabetes mellitus and present excess body mass (excBM) or OB, with different degree of vascular complications, demonstrate no significant alterations in omentin blood serum concentration.

Role of omentin in the development of OB comorbidity, first of all, in cardiovascular sys-

tem and type 2 diabetes mellitus, is a topical issue. Nowadays, single researches have proved compensatory character of omentin influence on vascular complications in type 2 diabetes mellitus [41]. The role of omentin in chronic cardiac failure development and progressing in the patients with post-infarction cardiosclerosis and accompanying type 2 diabetes mellitus is proven: it is considered a new predictor for risk stratification of heart failure development in the patients of such cohort [8].

At the same time, correlations of circulatory omentin and vaspin levels related to the markers of adipose tissue inflammation and systemic body inflammation, parameters of metabolic syndrome in representatives of Ukarinian population were not studied at all.

The objective of this work is to perform comprehensive evaluation of fractalkine, clusterin, vaspin and omentin levels correlation in Kharkiv City inhabitants, as representatives of Ukrainian population, related to the body mass index, adipose tissue contents, degree and topography of its deposition, blood insulin level, HOMA insulin resistance index.

Material and Methods

250 patients (mean age 65.48 ± 11.86 year) were examined. All the observed individuals were measured for their body mass, and their body mass index (BMI) was calculated; waist (WC) and hip circumferences (HC) (cm) were measured.

According to the BMI value, 4 groups of the examined patients were formed:

- group 1 – patients with excess body mass (exc BM) – (n=62 patients; m/f=46/16);
- group 2 – patients with OB, grade 1 – (n=59 patients; m/f=39/20);
- group 3 – patients with OB, grade 2 – (n=45 patients; m/f=23/22);
- group 4 – patients with OB, grade 3 – (n = 40 patients; m/f=17/23).

Control group included 44 practically healthy individuals with normal body mass (nBM) (m/f=18/26).

The following body composition parameters as adipose tissue mass (AM) and active body cell mass (ACM) (mass of all cells with subtracted fatty mass, where metabolic processes are

in progress) were determined by bioimpedance method with software-hardware complex «Diamant-AIST-IRGT» (Diamant, CJSC) [42]. Relative adipose mass (% AM) was calculated by the formula: (adipose mass / body mass (AM/BM)* 100%).

Fractalkine, clusterin, vaspin and omentin circulatory levels were determined by immunoassay technique with Human Fractalkine ELISA Kit; Human / Mouse / Rat Vaspin Enzyme Immunoassay Kit («RayBio®», Georgia) and commercial test-systems Human Clusterin ELISA, Human Omentin-1 ELISA («BioVendor», Check Republic), respectively. Insulin concentration was determined by immunoassay technique with commercial test-system INSULIN ELISA KIT produced by «Monobind» (USA). The research was performed at the Biochemistry department of Central scientific research laboratory of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, using immunoassay analyzer «Lab Line-90» (Austria).

Insulin resistance index (HOMA-IR), determined in the patients, was calculated in accordance with the formula:

$HOMA-IR = (\text{glycemia on an empty stomach (mmol/L)} * \text{insulin on an empty stomach (mc-Unit/L)}) / 22.5$.

The normal value for this parameter was considered to be equal up to 2.7. In case when HOMA-IP values were equal to 2.7-4.0, we diagnosed moderate, and over 4.00 – significantly reduced tissue insulin sensitivity.

To confirm correlation between the levels of clusterin, fractalkine, vaspin, omentin and insulin resistance, all the examined individuals were distributed additionally into 2 groups:

- a) individuals with HOMA index ranged in normal values (n=110 patients; m/f=73/37);
- б) individuals with HOMA index more than 2.77 (n=140 patients; m/f=70/70).

We used methods of descriptive statistical analysis to process clinical functional results. Disperse intergroup analysis was used according to the Kruskal–Wallis test by ranks. Formulas for determination of clusterin, fractalkine, vaspin and omentin values were developed considering anthropometric parameters (BMI, WC, HC, % AM, ACM, ACM/MA and HOMA-IR index) by multiple correlation statistical processing «Multiple regression» method based on the analysis

of correlation between independent (anthropometric) variables and non-independent variable (fractalkine, clusterin, vaspin, omentin).

Results and their discussion

The research established that excBM patients demonstrate no distinctions in fractalkine, clusterin, omentin, vaspin and insulin blood serum levels compared to the figures obtained in the examined nBM subjects, in contrast to the OB (grades 1, 2, 3) patients. The last mentioned patients demonstrated statistically significant ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) differences of the values obtained for these parameters compared to the excBM patients ($p < 0.001$) (Table 1).

Statistically significant ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) positive correlations at $r = 0.488$; $r = 0.539$, $r = 0.526$ and $r = 0.426$ levels, respectively, were registered between BMI and fractalkine, clusterin, vaspin and insulin levels. Inverse correlation ($r = -0.578$, $p < 0.001$) was registered between circulatory omentin level and BMI.

Evidence of statistically significant correlations between the studied peptides and parameters which characterize topography of adipose tissue deposition — WC and HC was proved (Table 2).

It was determined that levels of all studied peptides correlate with the degree of adipose tissue deposition within anterior abdominal wall

and gluteofemoral adipose depot. The latter does not exclude the role of gluteofemoral fatty tissue in the development of insulin resistance and comorbid pathology.

The research evaluated as well presence and degree of interrelations between the levels of fractalkine, clusterin, vaspin and insulin (Table 3). It was proved that all of them are correlated at $p < 0.001$ statistical significance level.

It was determined that vaspin blood level showed positive correlations with insulin, fractalkine and clusterin blood contents.

According to the obtained research evidence, negative correlation between the contents of

Table 2. Correlation matrix of fractalkine, clusterin, omentin, vaspin and waist circumference, hip circumference*

Parameter	Fractalkine	Clusterin	Vaspin	Omentin
Waist circumference	0.451	0.434	0.440	-0.393
Hip circumference	0.497	0.487	0.512	-0.527

Note: * — P — correlation significance at $p < 0.001$.

Table 3. Correlation matrix of fractalkine, clusterin, omentin, vaspin, insulin*

	Fractalkine	Clusterin	Vaspin	Omentin	Insulin
Fractalkine	1.000	0.779	0.938	-0.863	0.780
Clusterin	0.779	1.000	0.871	-0.852	0.744
Vaspin	0.938	0.871	1.000	-0.941	0.796
Omentin	-0.863	-0.852	-0.941	1.000	-0.797
Insulin	0.780	0.744	0.796	-0.797	1.000

Note: * — P — correlation significance at $p < 0.001$ level.

Table 1. Results of examination of the patients with various body mass*

Parameter	Statistical parameter	Study group					P
		nMT (n=44)	excBM (n=62)	OB, grade 1 (n=59)	OB, grade 2 (n=45)	OB, grade 3 (n=40)	
Fractalkine, ng/mL	Mean (SD)	738.78 (183.72)	776.18 (153.91)	906.55 (85.88)	926.06 (96.33)	956.02 (106.42)	$P < 0.001$
	Median	729.86	738.16	878.52	854.32	985.09	
	[Q1-Q3]	[680.23-934.33]	[709.86-937.17]	[820.51-987.34]	[839.16-1007.41]	[857.31-1028.28]	
Clusterin, ng/mL	Mean (SD)	109.56 (11.57)	112.99 (6.17)	120.31 (12.53)	128.01 (18.31)	137.25 (21.67)	$P^* = 0.031$ $P^{**} < 0.001$
	Median	110.38	111.56	116.34	114.93	145.99	
	[Q1-Q3]	[107.96-114.68]	[109.34-117.51]	[109.62-126.93]	[111.97-140.29]	[115.02-156.30]	
Omentin, ng/mL	Mean (SD)	488.37 (57.74)	485.14 (53.07)	387.77 (71.31)	374.36 (76.15)	359.37 (81.64)	$P^* = 0.712$ $P^{**} < 0.001$
	Median	515.90	511.26	445.37	440.00	302.16	
	[Q1-Q3]	[428.16-530.37]	[421.16-528.19]	[317.13-453.38]	[297.24-448.26]	[281.52-443.34]	
Vaspin, ng/mL	Mean (SD)	444.95 (171.97)	479.28 (129.46)	659.82 (151.58)	672.62 (151.83)	710.17 (160.66)	$P^* = 0.712$ $P^{**} < 0.001$
	Median	433.72	447.42	539.74	546.29	829.90	
	[Q1-Q3]	[378.89-611.37]	[401.54-611.54]	[511.51-810.16]	[530.83-829.52]	[545.54-849.84]	
Insulin, mIU/mL	Mean (SD)	12.82 (6.64)	12.55 (6.38)	16.80 (6.47)	20.31 (7.55)	21.75 (9.43)	$P^* = 0.788$ $P^{**} < 0.001$
	Median	8.99	9.17	14.69	17.93	18.64	
	[Q1-Q3]	[7.92-19.82]	[8.16-18.67]	[11.04-23.68]	[15.38-27.34]	[39.34-43.32]	

Note: * — P — mean differences in patients with excess body mass compared to the patients with normal body mass; ** — P — mean differences in patients with excess body mass compared to the patients with OB, grades 1, 2, 3; *** — P — all mean differences compared to the individuals with normal body mass.

Оригінальні дослідження

vaspin and omentin was registered that proves the increased risk of cardiovascular morbidity development in the patients with omentin reduced level which can modulate peripheral effects of insulin. All this proves once again that cardiovascular comorbidity development is associated with the degree of adipose tissue local inflammation, systemic low-intensity body inflammation, insulin blood level and tissue insulin sensitivity.

It was revealed that parameters of body composition – adipose mass (AM), relative adipose mass (% AM) and ACM correlate with metabolic characteristics of the organism [42].

The carried research established that the patients with excBM, OB (grades 1, 2, 3) demonstrate the 1.3, 2.1, 2.7 and 3.5-fold, respectively, bigger AM values compared to the patients with nBM ($p<0.001$) (**Table 4**). In these groups, % AM showed 1, 1.4, 1.8 and 1.9-fold differences, respectively; at the same time, 1.2, 1.2, 1.3 and 1.4-fold increased ACM absolute values were registered. But, while BMI increase, the ACM/AM ratio was revealed to be decreased from 2.4 to 2.0, 1.4, 1.1 and 0.9 (1.2, 1.7, 2.1 and 2.7 – fold differences, respectively).

Along with increasing AM, % AM and ACM, an increase of fractalkine, clusterin and vaspin blood levels were registered as well: between them and AM and ACM we revealed positive statistically significant ($p<0.001$) correlation, but the correlation degrees were in some way different (**Table 5**).

It was revealed that AM and % AM corresponded more closely with these parameters rather than with ACM, that indicates the principal role exactly of adipose tissue accumulation in the development of cardiovascular OB comorbidities.

Table 5. Correlation matrix of fractalkine, clusterin, omentin, vaspin and parameters of the body composition*

	Fractalkine	Clusterin	Omentin	Vaspin
AM	0.524	0.559	– 0.613	0.553
% AM	0.556	0.520	– 0.645	0.572
ACM	0.317	0.394	– 0.332	0.358
ACM/AM	– 0.502	– 0.355	0.516	– 0.456

Note: * — P — correlation significance at $p<0.001$ level.

The research proved that between % AM, ACM and omentin blood level there is an inverse statistically significant ($p<0.001$) correlation at the level of $r = -0.645$ and $r = -0.332$, respectively, and positive correlation with ACM/AM ratio ($r = 0.516$, $p<0.001$). It proves correlation of metabolic disorders in OB, related to the changes in tissue insulin sensitivity, primarily, with % AM.

Consequently, this research analyzed in details association of insulin blood level and HOMA insulin resistance index not only with body mass index, but body composition parameters as well (**Figure 1**).

The work determined regression equations according to which insulin level (mIU/mL) correlates closely with:

- 1) AM — $[8.2773 + 0.2848 \cdot \text{AM}]$, $r = 0.4651$, $p = 0.0001$;
- 2) %AM — $[2.1133 + 0.4663 \cdot \% \text{AM}]$, $r = 0.5173$, $p = 0.0001$;
- 3) ACM — $[6.26 + 0.2414 \cdot \text{ACM}]$, $r = 0.2105$, $p = 0.001$.

So, the performed research of the Ukrainian population representatives confirmed the correlation between the increased body mass (firstly, due to adipose tissue) and insulin and peptides blood contents which are markers of local inflammation of adipose tissue, systemic low-intensity inflammation in the body, insulin resistance and cardiac morbidity development.

Table 4. Body composition parameters in the examined patients with different body mass*

Parameter	Statistical parameter	Study group				
		nBM (n=44)	excBM (n=62)	OB grade 1 (n=44)	OB grade 2 (n=44)	OB grade 3 (n=44)
Adipose mass, kg*	Mean (SD)	14.61 (2.87)	19.27 (3.31)	30.18 (3.48)	38.83 (3.75)	49.77 (5.96)
	Median	14.84	19.49	29.59	38.57	48.66
	[Q1-Q3]	[12.63-16.55]	[17.10-21.30]	[27.36-32.69]	[37.14-40.77]	[45.65-52.08]
% Adipose mass, %**	Mean (SD)	22.50 (6.34)	24.14 (4.66)	31.95 (4.92)	36.69 (4.74)	42.14 (4.94)
	Median	24.15	24.06	31.62	37.47	41.97
	[Q1-Q3]	[17.36-27.33]	[21.31-26.50]	[27.65-35.87]	[32.77-39.65]	[39.69-45.13]
Active body cell mass, kg*	Mean (SD)	33.89 (5.20)	39.13 (4.92)	41.90 (5.43)	42.68 (5.66)	45.84 (5.61)
	Median	30.57	41.35	44.35	44.75	45.21
	[Q1-Q3]	[29.57-39.42]	[33.09-42.78]	[35.42-45.59]	[37.56-47.64]	[40.91-51.30]

Note: * — P — reliably significant all mean differences; ** — P — mean differences in the normal and excess body mass patients compared to those in grades 1, 2, 3 obesity patients.

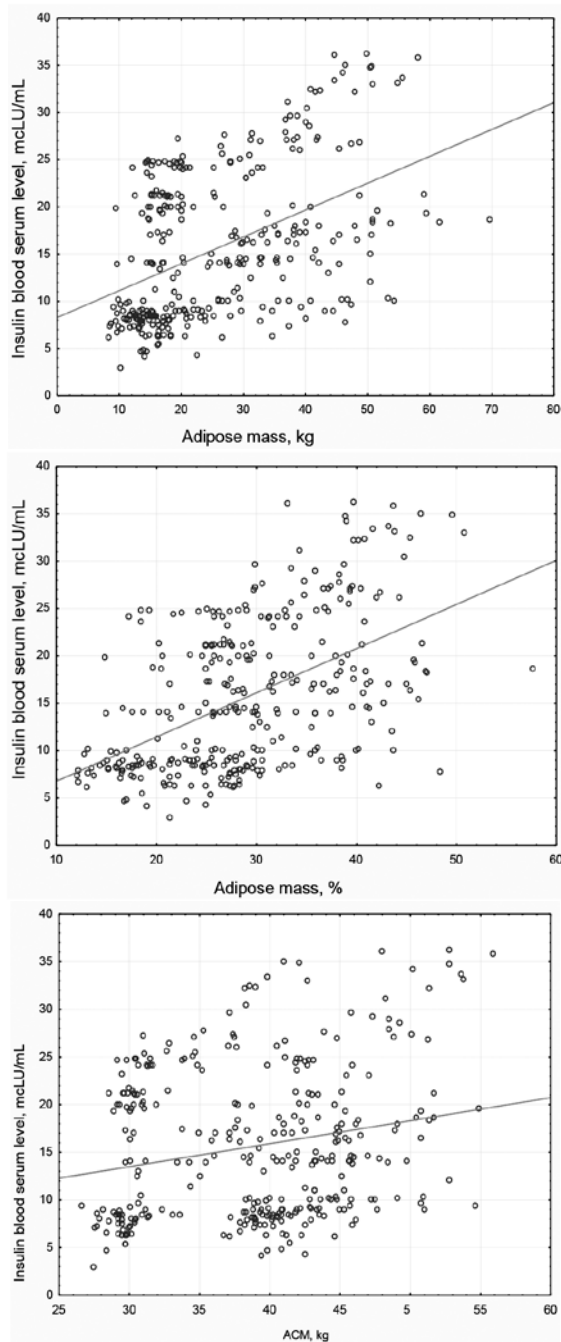


Fig. 1. Correlation of insulin blood level with adipose, relative adipose and active body cell mass of the examined patients.

Presence of correlation between insulin resistance and levels of fractalkine, clusterin, vaspin and omentin is confirmed with statistical difference at $p < 0.001$ level of value of these parameters in the groups of insulin resistant patients and those with normal tissue insulin sensitivity (Table 6).

It was determined that in insulin resistant patients fractalkine level is registered in average at the level of (937.20 ± 87.08) ng/mL; clusterin — at the level of (126.16 ± 16.59) ng/mL; vaspin — at

Table 6. Blood serum levels of the studied peptides of the examined insulin resistant and non-insulin resistant patients*

Parameter	Statistic parameter	Non-insulin resistant individuals (n = 110)	Insulin resistant patients (n = 140)	Spearman's coef. with HOMA	Independent insulin resistance U-test	U-test p-level
Clusterin, ng/mL	Mean	107.69	126.16	0.78	2750.5	0.001
	(SD)	(9.21)	(16.59)			
	Median	109.42	120.17			
	[Q1-Q3]	[108.00-111.44]	[113.01-139.20]			
Fractalkine, ng/mL	Mean	692.42	937.20	0.84	1606.1	0.001
	(SD)	(143.28)	(87.08)			
	Median	719.16	948.34			
	[Q1-Q3]	[648.24-759.61]	[854.34-1000.20]			
Vaspin, ng/mL	Mean	404.79	671.39	0.83	1701.2	0.001
	(SD)	(140.11)	(135.54)			
	Median	421.55	631.42			
	[Q1-Q3]	[379.53-464.23]	[543.43-819.32]			
Omentin, ng/mL	Mean	505.05	385.47	-0.82	1807.1	0.001
	(SD)	(47.54)	(70.08)			
	Median	519.38	412.90			
	[Q1-Q3]	[503.57-530.51]	[308.16-443.48]			

Table 7. Regression equation for the studied peptides related to anthropometric parameters and HOMA insulin resistance index*

Parameter	Regression equation	R2	F-test, p	Standard error
Fractalkine, ng/mL	$407.478 + 57.1702 * \text{HOMA-IR} + 2.2580 * \text{WC}$	0.626	$F = 273.85$ $p < 0.0000$	103.85
Clusterin, ng/mL	$78.491 + 5.4932 * \text{HOMA-IR} + 0.2071 * \text{WC}$	0.6011	$F = 245.69$ $p < 0.0000$	10.458
Omentin, ng/mL	$618.3103 - 25.6928 * \text{HOMA-IR} - 2.9962 * \% \text{AM}$	0.676	$F = 339.89$ $p < 0.0000$	48.81
Vaspin, ng/mL	$81.6022 + 61.9746 * \text{HOMA-IR} + 1.8584 * \text{WC} + 2.4729 * \% \text{AM}$	0.651	$F = 202.27$ $p < 0.0000$	113.53

Notes: * — significance at $p < 0.001$ level; HOMA-IR — HOMA index; % AM — related adipose mass of the body (%); WC — waist circumference (cm); R2 — determination coefficient; F-test — Fisher's test.

the level of (671.39 ± 135.54) ng/mL and omentin — at the level of (385.47 ± 70.08) ng/mL, that is, respectively, 1.2, 1.4 and 1.7 — fold higher and 1.3 — fold less than those in non-insulin resistant patients.

As a result of multiple move regression, the regression equations for blood contents of clusterin, fractalkine, vaspin and omentin, related to anthropometric parameters and HOMA-IR index were determined (Table 7).

Оригінальні дослідження

Analysis of the evidence obtained in the research allowed to perform comprehensive evaluation of interrelation between dynamics of fractalkine, clusterin, vaspin and omentin blood levels, HOMA index (HOMA-IR) and relative contents of adipose tissue (AM, %) (**Figure 2**).

It was determined that for the inhabitants of Kharkiv in average deposited fatty mass over 25% of total body mass is an ascertained increase in blood levels of fractalkine from 750 ng/mL and higher, clusterin – from 100 ng/mL and higher, vaspin from 460 ng/mL and higher; decrease of circulatory omentin contents to 500 ng/mL and under, and worsening of tissue insulin sensitivity (HOMA index >2.77). More than 34% of total body mass accumulation of adipose tissue determines the development of marked insulin resistance (HOMA index >4.00), which is accompanied with fractalkine blood level elevation almost to 900 ng/mL and higher, clusterin – from 120 ng/mL and over, vaspin from 650 ng/mL and over; decreased omentin circulatory level of 400 ng/mL and under. It may cause deepening of morbid alterations in modulation of insulin peripheral effects that increases considerably risk of comorbidity development.

As a conclusion to the results of the research, we should emphasize that individuals with OB

demonstrate higher levels of fractalkine, clusterin, vaspin, insulin and lower level of omentin compared to those with nBM and excBM, that proves presence of the more marked inflammation in adipose tissue, systemic low-intensity inflammation in the body, growth of insulin resistance and increased risk of cardiovascular morbidity development.

Markers of these all mentioned morbid conditions correlate significantly between each other and depend on the level of accumulated adipose tissue and body mass index.

Understanding of these processes may construct the basis for optimization of the available diagnostic medical approaches concerning rendering medical aid to the patients with excess weight, development of effective prevention programs for population.

Conclusions

1. Significant changes of fractalkine, clusterin, vaspin and omentin blood serum levels were revealed in obese patients compared to those with normal and excess body mass that proves their developed elevated level of adipose tissue inflammation, low-intensity systemic body inflammation, insulin resistance and cardiovascular comorbidity.
2. 'Relative adipose body mass' parameter is of informational value in respect to the changes in fractalkine, clusterin, vaspin and omentin blood serum levels, as well as 'body mass index' parameter.
3. Visceral adipose tissue and adipose tissue accumulation in gluteofemoral fatty depot influences significantly on the level of inflammation, insulin resistance and cardiovascular comorbidity development in overweight patients.
4. Inhabitants of Kharkiv show significant reduction of tissue insulin sensitivity accompanied with fractalkinemia at level from 900 ng/mL and higher; clusterinemia – from 120 ng/mL and over; vaspinemia – from 650 ng/mL and over, omentinemia – from 400 ng/mL and under.
5. Regression equations concerning contents of clusterin, fractalkine, vaspin and omentin in blood depending on anthropometric parameters and HOMA index are presented.

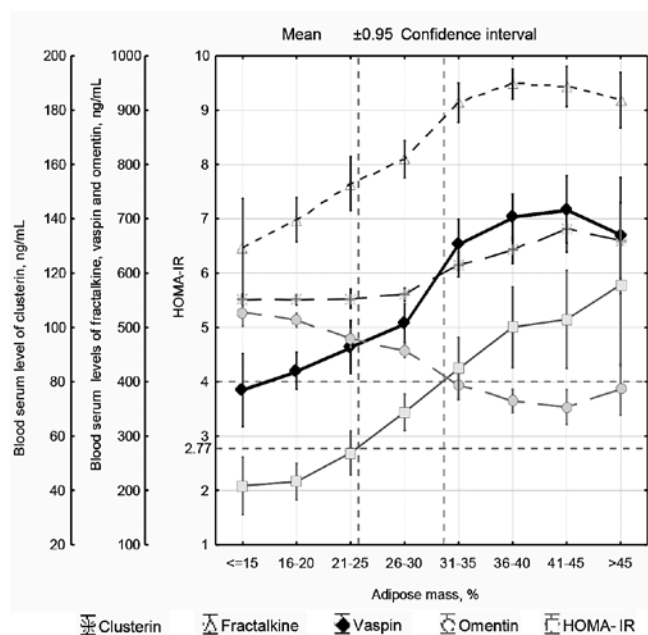


Fig. 2. Levels of HOMA index and circulatory clusterin, fractalkine, vaspin and omentin depending on the relative adipose tissue contents.

Note: Kruskal-Wallis test index for clusterin, at $p < 0.001$; fractalkine, $p < 0.001$; vaspin, $p < 0.001$; omentin, $p < 0.001$; HOMA-IR, $p < 0.001$.

References

1. Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Ожирение и артериальная гипертензия. *Consilium Medicum*. 2014;16(40):75. (Astashkin EI, Glezer MG. Obesity and arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2014;16(4):75).
2. Окорочков ПЛ, Васюкова ОВ, Воронцов АВ, Ильин АВ, Владимирова ВП, Аверкиева ЕВ. Уровни адипоцитарного белка-переносчика жирных кислот и адипонектина у подростков с ожирением и их связь с распределением жировой ткани. Проблемы эндокринологии. 2014;60(2):13-9. (Okorokov PL, Vasjukova OV, Vorontsov AV, Il'in AV, Vladimirova V, Averkieva EV. Levels of adipocyte protein-carrier of fatty acids and adiponectin in adolescents with obesity and their relationship to the distribution of adipose tissue. *Problemy Endokrinologii*. 2014;60(2):13-9).
3. Солнцева АВ, Загребаяева ОЮ, Кончиц ЕС. Ранние детерминанты развития ожирения у детей в пубертатне. Современная педиатрия. 2013;6:36-42. (Solntseva AV, Zagrebaeva OYu., Konchits ES. Early determinants of obesity in children in puberty. *Sovremennaya pediatriya*. 2013;6:36-42).
4. Вербовой АФ, Соломонова ЕС, Пашенцева АВ. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2012;3(23):52-9. (Verbovoy AF, Solomonova ES, Pashentseva AV. Leptin, resistin and omentin in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2012;3(23):52-9).
5. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. Проблемы эндокринологии. 2009;55(1):38-44. (Shvarts V. Adipose tissue as an endocrine organ. *Problemy Endokrinologii*. 2009;55(1):38-44).
6. Горшунська МЮ. Оментин-1 у хворих на цукровий діабет 2 типу: зв'язок з атерогенезом. Пробл ендокрин патології. 2015;2:15-21. (Gorshun'ska MYu. Omentin-1 in patients with type 2 diabetes: association with atherogenesis. *Probl endokryn patologii*. 2015;2:15-21).
7. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14:741-51.
8. Кравчун ПГ, Кравчун ПП. Значение адипоцитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2 типа. Медицина [Казахстан]. 2015;1(151):5-9. (Kravchun PG, Kravchun PP. The importance of adipocytokines in the development and progression of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Meditsina [Kazakhstan]*. 2015;1(151):5-9).
9. Журавлева АК. Инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа. 2013; repo.knmu.edu.ua. (Zhuravlyova AK. Insulin resistance and abdominal obesity in patients with a combined course of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. 2013; repo.knmu.edu.ua).
10. Зыков КА, Масенко ВП, Наконечников СН, Чазова ИЕ. Фракталин — новый маркер сердечно-сосудистой патологии. Кардиологический вестник (архив 2006-2013 гг.). 2008;2:34-7. (Zykov KA, Masenko VP, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Fraktalin — a new marker of cardiovascular pathology. *Kardiologicheskij vestnik (arhiv 2006-2013)*. 2008;2:34-7).
11. Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP, Murphy G, Greaves DR, Dempsey PJ, et al. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). *J Biol Chem*. 2001;276(41):7993-8001.
12. Hundhausen C, Misztela D, Berkhout TA, Broadway N, Saftig P, Reiss K, et al. The disintegrin-like metalloproteinase ADAM10 is involved in constitutive cleavage of CX3CL1 (fractalkine) and regulates CX3CL1-mediated cell-cell adhesion. *Blood*. 2003;102:1186-95.
13. Кухтина НБ, Арефьева ТИ, Рулева НЮ, Сидорова МВ, Азъмукко АА, Беспалова ЖД и др. Пептидные фрагменты хемокинового домена фракталина: влияние на миграцию моноцитов человека. Биоорганическая химия. 2012;38(6):660-666. (Kukhtina NB, Aref'eva TI, Ruleva NYu, Sidorova MV, Az'muko AA, Bepalova ZhD, et al. Peptide fragments of the chemokine domain of fractalkin: effect on the migration of human monocytes. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2012;38(6):660-6).
14. Спирина ММ. Клинико-диагностическое значение исследования плазменного фракталина при бронхиальной астме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2011;14 с. (Spirina MM. Clinical and diagnostic significance of plasma fractalkine in bronchial asthma: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — Astrakhan', 2011;14 p.).
15. Hyakudomi M, Matsubara T, Hyakudomi R, Yamamoto T, Kinugasa S, Yamanoi A., et al. Increased expression of fractalkine is correlated with a better prognosis and an increased number of both CD8+ T cells and natural killer cells in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1775-82.
16. Murphy G, Caplice N, Molloy M. Fractalkine in rheumatoid arthritis: a review to date. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(10):1446-51.
17. Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H, Kashiwagi M, Kuroi A, Tanimoto T, et al. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris. *Circulation J*. 2010;74:337-45.
18. Журавлева ЛВ, Лопина НА. Уровень фракталина и его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения венечных сосудов. Укр. кардіол. журн. 2016;4:62-7. (Zhuravlyova LV, Lopina NA. The level of fractalkin and its significance in predicting the presence and severity of atherosclerotic lesions of coronary vessels. *Ukr kardiol zhurn*. 2016;4:62-7).
19. Liu H, Jiang D, Zhang S, Ou B. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2010;24:17-24.
20. White GE, Tan TC, John AE, Whatling C, McPheat WL, Greaves DR. Fractalkine has antiapoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling. *Cardiovascular Res*. 2010;85:825-35.
21. Журавлева ЛВ, Лопина НА. Уровни фракталина и асимметричного диметиларгинина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и характера поражения коронарных артерий сосудов. Научный результат. Медицина и фармация. 2016;2(3):11-7. (Zhuravlyova LV, Lopina NA. Levels of fractalkine and asymmetric dimethylarginine in patients with ischemic heart disease, depending on the presence of type 2 diabetes and the nature of the lesion of coronary arteries of blood vessels. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmaciya*. 2016;2(3):11-7).
22. Choi-Miura NH, Takahashi Y, Nakano Y, Tobe T, Tomita M. Identification of the disulfide bonds in human plasma protein SP-40,40 (apolipoprotein-J). *J Biochem*. 1992 Oct;112(4):557-61.
23. Rosenberg ME, Silksens J. Clusterin: physiologic and pathophysiologic considerations. *Int J Biochem Cell Biol*. 1995; 27:633-45.
24. Kujiraoka T, Hattori H, Miwa Y, Ishihara M, Ueno T, Ishii J, et al. Serum apolipoprotein j in health, coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006;13:314-22.
25. Arnold T, Brandlhofer S, Vrtikapa K, Stangl H, Hermann M, Zwiauer K, et al. Effect of obesity on plasma clusterin, [corrected] a proposed modulator of leptin action. *Pediatr Res*. 2011;69:237-42.
26. Won JC, Park CY, Oh SW, Lee ES, Youn BS, Kim MS. Plasma clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One*. 2014;9(7):e103351.
27. Wang XH, Dou LZ, Gu C. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Trop Med*. 2014; 7(1):55-62.
28. Mm WQ, Fan J, Khor S, Song M, Hong W, Dai X. Serum vaspin levels and vaspin mRNA expression in subcutaneous adipose tissue in women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:98-101.
29. Feng R, Li Y, Wang C, Luo C, Liu L, Chuo F, et al. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):88-94.
30. Yan M, Su B, Peng W, Li L, Li H, Zhuang J, et al. Association of serum vaspin and adiponectin levels with renal function in patients with or without type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2014;2014:868732.
31. Кравчун ПП. Роль гормонів жирової тканини в патогенезі ожиріння у хворих з постінфарктним кардіосклерозом. Сімейна медицина. 2015;4 (60):66-8. (Kravchun PP. The role of adipose tissue hormones in the pathogenesis of obesity in patients with postinfarction cardiosclerosis. *Simeina meditsina*. 2015;4(60):66-8).
32. Choi SH, Kwak SH, Lee Y, Moon MK, Lim S, Park YJ, et al. Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men and are correlated with coronary atherosclerosis in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:628-35.

Оригінальні дослідження

33. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*. 2012;41(2):176-82.
34. Вербовой АФ, Соломонова ЕС, Пашенцева АВ. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2012;3(23):52-9. (Verbovoy AF, Solomonova ES, Pashentseva AV. Leptin, resistin and omentin in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2012;3(23):52-9).
35. Halabis M, Dziedzic M, Warchulinska J, Kaznowska-Bystryk I, Solski J. Omentin — a new adipokine with many roles to play. *Cur Is Pharm Med Sci*. 2015; doi: <https://doi.org/10.1515/cipms-2015-0067>.
36. Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4:37.
37. Jan RZ, Lee MJ, Hu X, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a new depot-specific adipokine in human adipose tissue: a possible role in modulating the action of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E1253-61.
38. Mirzayi K, Hossein-Nejad A, Shamari M, Shahbazi S. Evidence of the role of ANGPTL6 in resting metabolic rate and its possible application in the treatment of obesity. *Minerva Endocrinol*. 2011;36:13-21.
39. Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, et al. Circulatory omentin concentration increase after weight loss // *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:27.
40. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a Novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2008; 57(4):801-8.
41. Hossein-nezhad A, Khadijeh M, Alatab S, Ahmadivand Z, Najmashar A. Circulatory omentin-1 in obesity and metabolic syndrome status compared to control subjects. <https://www.omicsonline.org/circulatory-omentin-1-in-obesity-and-metabolic-syndrome-status-compared-to-control-subjects-2161-1017.S1-008.php?aid=3888>.
42. Руднев СГ, Соболева НП, Стерликов СА, Николаев ДВ, Старунова ОА, Черных СП и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2014:493. (Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, Nikolaev DV, Starunova OA, Chernych SP, et al. Bioimpedance study of the body composition of the population in Russia. *Moskva: RIO CNII OIZ*, 2014:493).

(Надійшла до редакції 01.08.2017 р.)

Информативность гормональных маркеров риска метаболических нарушений у лиц с различной массой тела

Е.В. Мисюра

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

Резюме. С целью комплексной оценки взаимосвязей уровней фракталикина, кластерина, васпина и оментина у представителей украинской популяции в зависимости от индекса массы тела, содержания жировой ткани, степени и топографии ее отложения, уровня инсулина в крови, индекса инсулинорезистентности НОМА обследованы 250 жителей г. Харькова (средний возраст 65,48±11,86 года), сформировавших в зависимости от индекса массы тела 4 группы: 1) лица с избыточной массой тела (n=62); 2) лица с ожирением 1-й степени (n=59); 3) лица с ожирением 2-й степени (n=45); 4) лица с ожирением 3-й степени (n=40). Контрольная группа — здоровые лица с нормальной массой тела (n=44). **Результаты.** У пациентов с ожирением регистрируются достоверно более высокие уровни в крови фракталикина, кластерина, васпина, более низкие — оментина по сравнению с показателями лиц с нормальной и избыточной массой тела. Установлено наличие статистически значи-

мых (p<0,001) корреляционных связей между исследуемыми пептидами, антропометрическими характеристиками, параметрами состава тела, инсулином и индексом НОМА. Определены средние значения содержания фракталикина, кластерина, васпина и оментина у пациентов с инсулинорезистентностью. Получены уравнения регрессии содержания кластерина, фракталикина, васпина и оментина в крови представителей украинской популяции в зависимости от антропометрических параметров и индекса НОМА. **Выводы.** У представителей украинской популяции доказано наличие связи между увеличением массы тела (в первую очередь за счет жировой массы) и содержанием в крови инсулина и пептидов — маркеров локального воспаления жировой ткани, системного низкоинтенсивного воспаления в организме, инсулинорезистентности и развития кардиальной патологии. Доказана их связь с индексом НОМА и уровнем инсулина в крови.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, жировая масса, фракталикин, кластерин, оментин, васпин, инсулин.

Інформативність гормональних маркерів ризику метаболічних порушень в осіб із різною масою тіла

К.В. Місюра

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

Резюме. З метою комплексної оцінки взаємозв'язків рівнів фракталикіну, кластерину, васпіну й оментину в представників української популяції залежно від індексу маси тіла, вмісту жирової тканини, ступеня та топографії її відкладення, рівня інсуліну в крові, індексу інсулінорезистентності НОМА обстежено 250 жителів м. Харкова (середній вік 65,48±11,86 року), які залежно від індексу маси тіла сформували 4 групи: 1) особи з надмірною масою тіла (n=62); 2) особи з ОЖ 1-го ступеня (n=59); 3) особи з ОЖ 2-го ступеня (n=45); 4) особи з ОЖ 3-го ступеня (n=40). Контрольна група — здорові особи з нормальною масою тіла (n=44). **Результати.** У пацієнтів з ожирінням реєструються вірогідно вищі рівні в крові фракталикіну, кластерину, васпіну, нижчі — оментину порівняно з показниками осіб із нормальною і надмірною масою тіла. Встановлено наявність статистично значущих (p<0,001) кореляційних зв'язків між досліджуваними пептидами, антропометричними характеристиками, параметрами складу тіла, інсуліном та індексом НОМА. Визначено середні значення вмісту фракталикіну, кластерину, васпіну та оментину в пацієнтів з інсулінорезистентністю. Отримано рівняння регресії вмісту фракталикіну, кластерину, васпіну та оментину в крові представників української популяції залежно від антропометричних параметрів та індексу НОМА. **Висновки.** У представників української популяції доведено наявність зв'язку між збільшенням маси тіла (насамперед за рахунок жирової маси) та вмістом у крові інсуліну та пептидів — маркерів локального запалення жирової тканини, системного низькоінтенсивного запалення в організмі, інсулінорезистентності та розвитку кардиальної патології. Доведено їх зв'язок з індексом НОМА та рівнем інсуліну в крові.

Ключові слова: надмірна маса тіла, ожиріння, жирова маса, фракталикін, кластерин, оментин, васпін, інсулін.

Динаміка показників ліпідного спектра крові та варіативності ритму серця на тлі застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот і симвастатину у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією

С. Ажмі,
В.О. Сергієнко,
О.О. Сергієнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Мета — з'ясування особливостей впливу ω -3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) і симвастатину на показники ліпідного спектра крові та варіативності ритму серця (ВРС) у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) з функціональною стадією кардіоваскулярної автономної нейропатії (КАН). **Матеріали та методи.** Обстежено 75 хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН, віком 50-59 років, показниками HbA1c $7,1 \pm 0,4\%$, які протягом 3 міс. отримували традиційну цукрознижувальну терапію. Пацієнтів стратифікували на чотири групи: 21 хворий, які протягом 3 міс., окрім цукрознижувальної терапії, отримували 1 капсулу на добу препарату ω -3 ПНЖК; 22 хворих, які протягом 3 міс. отримували симвастатин 20 мг/добу; 17 хворих, які протягом 3 міс. отримували 1 г/добу препарату ω -3 ПНЖК та симвастатин 10 мг/добу; контроль — 15 хворих, які протягом 3 міс. отримували лише стандартну цукрознижувальну терапію. **Результати.** Препарат ω -3 ПНЖК сприяв

* Адреса для листування (Correspondence): Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.
E-mail: serhiyenkoa@gmail.com

Оригінальні дослідження

більш значущому порівняно із симвастатином зменшенню вмісту тригліцеридів (ТГ), вірогідному зниженню коефіцієнта атерогенності (КА) та збільшенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і водночас не впливав на концентрацію загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Використання симвастатину супроводжувалось вірогідним зменшенням рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА і зростанням вмісту ХС ЛПВЩ, вірогідним зменшенням вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ порівняно з препаратом ω -3 ПНЖК. Препарат ω -3 ПНЖК сприяв вірогідному збільшенню часових параметрів ВРС, проте симвастатин справляв більш виражений позитивний вплив на часові та спектральні параметри ВРС. Застосування комбінації ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН приводило до найбільш виражених позитивних вірогідних змін показників ліпідного обміну, часових і спектральних параметрів ВРС. **Висновок.** Отримані результати обґрунтовують доцільність використання комбінованої терапії ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія, ліпіди, варіативність ритму серця, ω -3 поліненасичені жирні кислоти, статини, комбінована терапія.

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) — третя за значенням після артеріальної гіпертензії (АГ) і хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) причина розвитку хронічної серцевої недостатності (СН). Ризик виникнення СН за наявності ЦД2 зумовлений поєднанням діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії (КАН), кардіоміопатії, ІХС та АГ [1-3]. КАН — одна з найбільш прогностично несприятливих і клінічно значущих форм автономної нейропатії, яка діагностується незадовільно, може бути причиною ішемії вільцевих судин, «німого» інфаркту міокарда (ІМ); навіть передклінічна стадія КАН значно збільшує ймовірність синдрому «раптової смерті», може бути передвісником виникнення гострих порушень мозкового кровообігу [3-5]. Отже, дослідження та з'ясування патогенезу КАН, рання діагностика, пошук шляхів і способів ефективного лікування є одними з пріоритетних завдань сучасної діабетології.

Незважаючи на досягнення в розумінні патогенезу, проблема лікування КАН у хворих на ЦД2 залишається в центрі уваги клініцистів і фармакологів. До теперішнього часу не розроблено ефективний метод корекції метаболічних і функціональних порушень КАН за наявності ЦД2.

Відомо, що провідна роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) за наявності ЦД2 належить механізмам, асоційованим із гіперглікемією та атерогенною дисліпопротеїнемією (ДЛП) — гіпертріацил-

гліцеринемією (гіперТГ), низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і підвищеною концентрацією ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Порівняльний аналіз показників ліпідного спектра крові виявив, що найбільш виражена діабетична ДЛП спостерігається за функціональної та функціонально-органічної стадій КАН (порівняно із субклінічною). Водночас ступінь порушень ліпідного обміну в пацієнтів із функціональною та функціонально-органічною стадіями вірогідно не різниться [5]. Повідомляється, що ефективне лікування ДЛП, АГ супроводжується зниженням частоти макросудинних ускладнень [3]. Отже, зменшення ризику виникнення ССЗ у хворих на ЦД2 вимагає комплексного підходу, зокрема контролю провідних атерогенних чинників.

Важливу роль у виникненні ССЗ, а також КАН у хворих на ЦД2 можуть відігравати гіперінсулінемія (ГІ) / інсулінова резистентності (ІР), а також атерогенна ДЛП, яка характеризується збільшенням рівнів ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і зниженням вмісту ХС ЛПВЩ. Хронічна гіперглікемія, ГІ та/або ІР супроводжуються порушеннями ліпідного обміну, і їх вираженість може корелювати зі ступенем ДЛП. Вважається, що власне ГІ є рушійною силою активації патофізіологічних процесів формування та/або поглиблення тяжкості ССЗ у хворих на ЦД2 [4-6].

Розглядаються кілька механізмів, відповідальних за розвиток вегетативної дисфункції

за ЦД, серед них провідну роль, імовірно, відіграють ГІ та ІР. Патолофізіологічні зміни параметрів варіативності ритму серця (ВРС) можуть бути прогностичними критеріями розвитку ускладнень та високого ризику несприятливих наслідків у хворих на ЦД2 з хронічними макрота мікросудинними проявами захворювання, зокрема діабетичними нейропатіями [6]. За наявності ушкоджень серця зміни в активності аферентних та еферентних волокон автономної нервової системи та в локальній невральній регуляції провокують симпато-вагусний дисбаланс зі зниженням ВРС, створюючи передумови для виникнення загрозливих аритмій. Низькі показники ВРС корелюють із ризиком «раптової смерті» навіть більшою мірою, ніж фракція викиду, категорія шлуночкових аритмій і фізична толерантність [7]. Зниження ВРС у хворих на ЦД2 є маркером КАН і розглядається як предиктор серцево-судинної захворюваності та смерті [8]. Повідомляється, що субклінічна стадія КАН характеризується вираженими змінами ВРС, а саме зниженням тону парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, що зумовлює відносно підвищення тону симпатичної ланки та зростання симпатопарасимпатичного індексу (LF/HF). Функціональна стадія проявляється відносною симпатотонією з підвищенням LF/HF, зниженням параметрів ВРС у всіх часових і спектральних діапазонах [5].

З метою фармакотерапії ДЛП використовують статини, фібрати, секвестранти жовчних кислот, нікотинову кислоту та її похідні, препарати ω -3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) або як альтернативу — їх поєднання з інгібіторами поглинання холестерину [9-11].

Особливу зацікавленість викликає аналіз ефективності комбінування ω -3 ПНЖК та статинів у лікуванні ДЛП, проте інформація про особливості їх використання для лікування хворих на ЦД2 з КАН є неоднозначною, має фрагментарний характер, є предметом дискусії, а тому вимагає подальшого уточнення.

Метою дослідження було з'ясування особливостей впливу ω -3 поліненасичених жирних кислот і симвастатину на показники ліпідного спектра крові та варіативність ритму серця у хворих на ЦД2 з функціональною стадією кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Матеріали та методи

Дослідження здійснено на базі діабетологічного відділення Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідних законів України в рандомізований спосіб обстежено 75 хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН, віком 50-59 років, із тривалістю захворювання 1-6 років, показниками HbA1c $7,1 \pm 0,4\%$. Контрольну групу становили 15 практично здорових людей віком $51,9 \pm 3,2$ року.

Усім хворим проводили скринінг, що включав п'ять кардіоваскулярних тестів (КВТ). Діабетичну КАН діагностували за наявності двох і більше порушень КВТ і на підставі результатів векторкардіографії, спектрального аналізу ВРС, ЕКГ, добового моніторингу ЕКГ, змін показників коригованого інтервалу QT, пружно-еластичних властивостей артерій, що дозволяло виявити субклінічну, функціональну та функціонально-органічну стадії КАН [12-14].

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, HbA1c — методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою напіваавтоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального ХС (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ. Вміст ХС ЛПНЩ (ммоль/л) обчислювали за формулою V.T. Friedewald, коефіцієнт атерогенності (КА) — за формулою А.Н. Клімова. Оскільки відмінною рисою ДЛП, що асоціюється з ЦД2, є одночасне порушення метаболізму ЛПВЩ і ТГ, вираховували співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, що характеризує внесок ліпопротеїнолілізу ТГ-вмісних ЛПДНЩ в утворення ЛПВЩ [9-11]. Вміст ліпідів визначали за допомогою реактивів фірми HUMAN (Німеччина) на напіваавтоматичному аналізаторі Humanalyzer 2000. Інтерпретацію отриманих показників проводили згідно з положеннями консенсусу Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (2011).

Оригінальні дослідження

З метою оцінки ВРС використовували такі параметри: часові (стандартне відхилення всіх NN-інтервалів — SDNN, корінь квадратний середнього від квадратів різниці послідовних NN-інтервалів — RMSSD, співвідношення кількості інтервалів між суміжними NN, які перевищують 50 мс, до загальної кількості NN-інтервалів — NN50, розділене на загальну кількість NN, рNN50, %) і спектральні характеристики (дуже низькочастотний компонент кардіоритму — VLF, низькочастотний компонент кардіоритму — LF, високочастотний компонент кардіоритму — HF, LF/HF).

Аналіз особливостей ВРС та інтерпретацію результатів проводили на електрокардіологічному обладнанні компанії «Нейрософт» із використанням програми «Полі-Спектр-Ритм» за 5-хвилинними відрізками, проте не менше від 300 RR-інтервалів. Записані ЕКГ-сигнали опрацьовували з метою виключення артефактів і RR-інтервалів, зумовлених ектопічними імпульсами. Інтерпретація результатів часового і спектрального аналізу ґрунтувалась на рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства з кардіостимуляції та електрофізіології (ESC/NASPE) [15].

Пацієнтів із ЦД2 і функціональною стадією КАН стратифікували на чотири групи: 1-а група — 21 хворий, які протягом 3 міс. отримували стандартну цукрознижувальну терапію, крім цього, 1 капсулу на добу препарату ω -3 ПНЖК, який містить в одній капсулі ~90% етилових ефірів ПНЖК (1000 мг), зокрема етилових ефірів ейкозапентаєнової — 460 мг, докозагексаєнової кислоти — 380 мг і 4 мг α -токоферолу ацетату; 2-а група — 22 хворих, які протягом 3 міс. отримували стандартну цукрознижувальну терапію та симвастатин 20 мг/добу; 3-я група — 17 хворих, які протягом 3 міс. отримували традиційну цукрознижувальну терапію, 1 г/добу препарату ω -3-ПНЖК і симвастатин 10 мг/добу; 4-а група (контрольна) — 15 хворих, які протягом 3 міс. отримували лише стандартну цукрознижувальну терапію.

Критерії виключення: вік 50-59 років; ЦД2 в стадії компенсації та/або субкомпенсації; функціональна стадія КАН; клінічні стадії діабетичної периферичної нейропатії; ІМТ у межах 20-30 кг/м²; згода на використання

дієтичного режиму харчування з обмеженням вживання продуктів, що містять насичені жирні кислоти, протягом дослідження; згода на підтримання відповідної фізичної активності. Критерії виключення: декомпенсація ЦД2, кетоацидоз; периферичні судинні захворювання, ішемічна форма синдрому діабетичної стопи; вживання антидепресантів, протисудомних препаратів, опіатів, капсаїцину, нейролептичних препаратів, цитостатиків, препаратів ω -3 ПНЖК, статинів протягом шести місяців перед початком дослідження; гострий панкреатит в анамнезі; порушення активності ліпопротеїнази та/або ДЛП ІІІ типу; тяжка СН, декомпенсація хронічної СН; ІМ; порушення мозкового кровообігу в попередні шість місяців, вади серця, постійна форма фібриляції передсердь; хронічна ниркова, печінкова та дихальна недостатність, гіпотиреоз; загострення супутніх хронічних захворювань, наркотична, алкогольна або нікотинова залежність, гнійні ускладнення, системні васкуліти; тяжкі соматичні захворювання (новоутворення, органічні стадії захворювань печінки та нирок); період вагітності та лактації; ЦД1; підвищена чутливість до компонентів препаратів.

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стюдента та непараметричний критерій Wilcoxon, а для порівняльного аналізу відносних величин між різними групами обстежених — t -критерій Фішера згідно з дисперсійним аналізом ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0) [16]. Отримані показники наведено у вигляді середніх арифметичних значень зі статистичною похибкою ($M \pm m$), а відсоток змін після проведеного курсу лікування з використанням ω -3 ПНЖК і симвастатину, а також їх комбінування (відносно вихідного показника) вираховували у вигляді дельти ($\Delta\%$, $M \pm m$). Найменш вірогідним вважали значення $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що показники HbA1c і глікемії натще у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН перед і після проведеного курсу лікування вірогідно не різнилися в контроль-

ній групі: НbA1с — $7,17 \pm 0,18\%$ і $7,21 \pm 0,19\%$ відповідно, $\Delta = 0,6 \pm 1,07\%$ ($p > 0,05$); глікемія натще — $6,9 \pm 0,19$ ммоль/л і $6,7 \pm 0,24$ ммоль/л відповідно, $\Delta = -3,1 \pm 1,92\%$ ($p > 0,05$).

У таблиці 1 наведено динаміку показників ліпідного спектра крові у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином.

Встановлено, що препарат ω -3 ПНЖК сприяв вірогідному зниженню рівня ТГ ($p < 0,001$), КА ($p < 0,05$) і збільшенню вмісту ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) і водночас не впливав на показники ЗХС ($p > 0,05$) і ХС ЛПНЩ ($p > 0,05$). Використання симвастатину супроводжувалось вірогідним зменшенням концентрації ЗХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,05$), показників КА ($p < 0,01$) і зростанням вмісту

ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою; вірогідним зменшенням рівнів ЗХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,001$) і ТГ ($p < 0,001$) порівняно з показниками групи ω -3 ПНЖК. Комбінування препарату ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН супроводжувалось найбільш вираженими позитивними вірогідними змінами показників ліпідного обміну. У контрольній групі динаміки вмісту досліджених показників ліпідного обміну не було.

Використання статинів вважається первинною ланкою у фармакотерапії атерогенної ДЛП, що ґрунтується на переконливих результатах численних клінічних випробувань, зокрема позитивного впливу на концентрацію ХС ЛПНЩ. Залежно від дози статини сприяють зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 20,0-55,0%, ТГ — на 7,0-30,0% і незначному підвищенню рівня ХС ЛПВЩ — на 5,0-10,0% [9, 17].

Ефекти ω -3 ПНЖК, імовірно, зумовлено їх впливом на ІР і гомеостаз глюкози (зменшують ІР у м'язах $>$ жировій тканині $>>$ печінці; ймовірно, пригнічують секрецію інсуліну; ймовірно, відстрочують виникнення ЦД2), на стан ліпідного обміну (зменшують концентрацію ТГ, ХС ЛПНЩ у крові, збільшують концентрацію ХС ЛПВЩ, поліпшують ліпідний профіль у хворих на ЦД2 з ДЛП); ω -3 ПНЖК також помірно знижують артеріальний тиск, поліпшують функцію ендотелію, зменшують запалення та посилюють антиоксидантний захист [11, 17].

Молекулярні механізми впливу ω -3 ПНЖК на метаболічні та функціональні порушення за ССЗ, зокрема КАН, остаточно не з'ясовано, натомість вони можуть включати зниження концентрації пре- та постпрандіальних ТГ, модуляцію агрегації тромбоцитів, зниження синтезу прозапальних агентів, антиаритмічні та інші ефекти. Низький рівень смертності на тлі вживання ω -3 ПНЖК, імовірно, забезпечується їх антиаритмічними механізмами та підвищенням стабільності атеросклеротичної бляшки. Отже, ω -3 ПНЖК (крім антиатеросклеротичного ефекту) сприяють зменшенню ризику виникнення шлуночкової аритмії, що може бути опосередковано сповільненням частоти серцевих скорочень [18, 19].

Таблиця 1. Динаміка показників ліпідного спектра крові у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином, $\Delta\%$ ($M \pm m$)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		$\Delta\%$
		на початку лікування	через 3 міс.	
ЗХС, ммоль/л	контроль (n=15)	$6,59 \pm 0,18$	$6,13 \pm 0,15$	$-6,7 \pm 1,1$
	ω -3 ПНЖК (n=21)	$6,07 \pm 0,18$	$5,59 \pm 0,2$	$-8,2 \pm 1,1$
	статини (n=22)	$6,18 \pm 0,29$	$4,81 \pm 0,23$	$-21,8 \pm 1,55^{***}$
	ω -3 ПНЖК+ статини (n=17)	$6,41 \pm 0,13$	$4,56 \pm 0,15$	$-28,7 \pm 1,99^{***}$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	контроль (n=15)	$4,59 \pm 0,16$	$4,25 \pm 0,17$	$-8,3 \pm 1,4$
	ω -3 ПНЖК (n=21)	$4,15 \pm 0,17$	$3,68 \pm 0,22$	$-12,8 \pm 1,9$
	статини (n=22)	$4,27 \pm 0,27$	$2,72 \pm 0,14$	$-34,2 \pm 2,55^{***}$
	ω -3 ПНЖК+ статини (n=17)	$4,42 \pm 0,12$	$2,57 \pm 0,11$	$-41,6 \pm 2,3^{***}$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	контроль (n=15)	$0,84 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,03$	$4,1 \pm 1,0$
	ω -3 ПНЖК (n=21)	$0,78 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,04$	$7,1 \pm 0,54^*$
	статини (n=22)	$0,77 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,06$	$12,1 \pm 2,32^*$
	ω -3 ПНЖК+ статини (n=17)	$0,76 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04$	$16,5 \pm 1,16^*$
ТГ, ммоль/л	контроль (n=15)	$2,52 \pm 0,12$	$2,31 \pm 0,11$	$-8,3 \pm 1,2$
	ω -3 ПНЖК (n=21)	$2,55 \pm 0,14$	$1,61 \pm 0,08$	$-35,4 \pm 2,6^{***}$
	статини (n=22)	$2,5 \pm 0,27$	$1,83 \pm 0,18$	$-22,57 \pm 1,2^*$
	ω -3 ПНЖК+ статини (n=17)	$2,75 \pm 0,21$	$1,57 \pm 0,15$	$-43,3 \pm 2,91^{***}$
КА	контроль (n=15)	$7,05 \pm 0,43$	$6,2 \pm 0,37$	$-11,8 \pm 1,38$
	ω -3 ПНЖК (n=21)	$7,07 \pm 0,46$	$5,66 \pm 0,41$	$-20,9 \pm 1,89^*$
	статини (n=22)	$7,4 \pm 0,6$	$4,73 \pm 0,48$	$-37,2 \pm 2,51^{**}$
	ω -3 ПНЖК+ статини (n=17)	$7,56 \pm 0,54$	$4,25 \pm 0,32$	$-43,5 \pm 2,39^{***}$

Примітка: вірогідна різниця з показником на початку лікування: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Динаміка часових параметрів ВРС у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином, $\Delta\%$ ($M \pm m$)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження		$\Delta\%$
		на початку лікування	через 3 міс.	
SDNN, мс	контроль (n=15)	44,3 $\pm$ 3,39	42,4 $\pm$ 2,74	-2,6 $\pm$ 2,6
	ω -3 ПНЖК (n=21)	41,5 $\pm$ 2,05	47,2 $\pm$ 1,84	15,6 $\pm$ 3,54*
	статици (n=22)	39,6 $\pm$ 1,91	46,4 $\pm$ 1,6	19,9 $\pm$ 3,48**
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	40,7 $\pm$ 2,03	51,5 $\pm$ 1,87	28,6 $\pm$ 3,01***
RMSSD, мс	контроль (n=15)	17,1 $\pm$ 0,99	16,53 $\pm$ 0,61	-1,0 $\pm$ 3,33
	ω -3 ПНЖК (n=21)	17,9 $\pm$ 0,82	20,8 $\pm$ 0,81	17,8 $\pm$ 2,57*
	статици (n=22)	18,4 $\pm$ 0,81	21,96 $\pm$ 1,05	19,8 $\pm$ 2,35**
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	19,1 $\pm$ 0,95	22,9 $\pm$ 0,98	21,3 $\pm$ 2,19**
pNN50, %	контроль (n=15)	4,07 $\pm$ 0,44	3,67 $\pm$ 0,21	-0,6 $\pm$ 6,92
	ω -3 ПНЖК (n=21)	4,01 $\pm$ 0,33	5,12 $\pm$ 0,34	33,5 $\pm$ 5,84*
	статици (n=22)	4,07 $\pm$ 0,39	5,27 $\pm$ 0,41	35,1 $\pm$ 4,2*
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	4,12 $\pm$ 0,46	5,99 $\pm$ 0,41	56,9 $\pm$ 7,65**

Примітка: вірогідна різниця з показником на початку лікування:
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

У таблицях 2 і 3 наведено динаміку часових і спектральних параметрів ВРС у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином.

Як видно з отриманих результатів, препарат ω -3 ПНЖК сприяв вірогідному збільшенню SDNN ($p < 0,05$), RMSSD ($p < 0,05$) і pNN50 ($p < 0,05$). Використання симвастатину супроводжувалося більш вираженим позитивним впливом на показники SDNN ($p < 0,01$), RMSSD ($p < 0,01$), а також pNN50 ($p < 0,05$). Комбінування препарату ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН супроводжувалося більш вираженим вірогідним збільшенням показників SDNN ($p < 0,001$), RMSSD ($p < 0,001$) і pNN50 ($p < 0,01$). У контрольній групі не виявлено позитивної динаміки часових параметрів ВРС.

Використання препарату ω -3 ПНЖК у лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною ста-

Таблиця 3. Динаміка спектральних параметрів ВРС у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН у процесі лікування препаратом ω -3 ПНЖК, симвастатином і препаратом ω -3 ПНЖК із симвастатином, $\Delta\%$ ($M \pm m$)

Показник	Група, кількість хворих	Термін спостереження $\Delta\%$		
		на початку лікування	через 3 міс.	
VLF, мс ²	контроль (n=15)	826,8 $\pm$ 45,35	816,0 $\pm$ 37,51	-0,3 $\pm$ 2,45
	ω -3 ПНЖК (n=21)	860,1 $\pm$ 35,38	968,9 $\pm$ 40,56	12,99 $\pm$ 2,46
	статици (n=22)	822,6 $\pm$ 38,59	986,6 $\pm$ 49,38	20,1 $\pm$ 2,36*
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	801,7 $\pm$ 48,73	992,7 $\pm$ 48,11	25,4 $\pm$ 2,45**
LF, мс ²	контроль (n=15)	331,7 $\pm$ 20,4	325,3 $\pm$ 20,7	-2,6 $\pm$ 2,55
	ω -3 ПНЖК (n=21)	310,1 $\pm$ 15,05	419,0 $\pm$ 13,51	40,6 $\pm$ 7,39***
	статици (n=22)	343,2 $\pm$ 17,37	433,9 $\pm$ 19,12	30,3 $\pm$ 4,6**
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	325,7 $\pm$ 19,32	474,1 $\pm$ 20,4	49,8 $\pm$ 6,13***
HF, мс ²	контроль (n=15)	203,8 $\pm$ 12,39	190,4 $\pm$ 11,89	-6,17 $\pm$ 2,94
	ω -3 ПНЖК (n=21)	201,4 $\pm$ 9,84	244,6 $\pm$ 7,64	25,5 $\pm$ 5,88**
	статици (n=22)	225,9 $\pm$ 13,94	283,3 $\pm$ 14,64	29 $\pm$ 4,4**
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	210,1 $\pm$ 13,09	281,9 $\pm$ 13,61	37,4 $\pm$ 5,01***
LF/HF	контроль (n=15)	1,63 $\pm$ 0,03	1,71 $\pm$ 0,04	5,8 $\pm$ 2,34
	ω -3 ПНЖК (n=21)	1,55 $\pm$ 0,04	1,72 $\pm$ 0,04	12,1 $\pm$ 2,93**
	статици (n=22)	1,55 $\pm$ 0,05	1,56 $\pm$ 0,06	2,1 $\pm$ 2,96
	ω -3 ПНЖК+ статици (n=17)	1,56 $\pm$ 0,04	1,69 $\pm$ 0,03	9,4 $\pm$ 2,88*

Примітка: вірогідна різниця з показником на початку лікування:
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

дією КАН сприяло вірогідному збільшенню показників LF ($p < 0,001$), HF ($p < 0,01$), співвідношення LF/HF ($p < 0,01$), проте не впливало на параметри VLF ($p > 0,05$).

Включення в лікувальні заходи симвастатину супроводжувалося вірогідним зростанням VLF ($p < 0,05$), LF ($p < 0,01$), HF ($p < 0,01$) і водночас не впливало на показники LF/HF ($p > 0,05$). Комбінація ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН сприяло найбільш вираженим позитивним вірогідним змінам часових і спектральних параметрів ВРС.

Отже, перспективним у лікуванні ДЛП у хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН є комбінування препаратів ω -3 ПНЖК і статинів.

Висновки

1. Включення в лікувальні заходи препарату ω -3 ПНЖК приводило до більш значущого порівняно із симвастатином зменшення вмісту ТГ, сприяло вірогідному зниженню показників КА та збільшенню вмісту ХС ЛПВЩ і водночас не впливало на концентрацію ЗХС і ХС ЛПНЩ.
2. Використання симвастатину супроводжувалося вірогідним зменшенням концентрації ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, показників КА і зростанням вмісту ХС ЛПВЩ, вірогідним зменшенням рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ порівняно з препаратом ω -3 ПНЖК.
3. Препарат ω -3 ПНЖК сприяв вірогідному збільшенню SDNN, RMSSD і pNN50, але використання симвастатину супроводжувалося більш вираженим позитивним впливом на часові параметри ВРС. Включення в лікувальні заходи симвастатину сприяло більш вираженому порівняно з препаратом ω -3 ПНЖК зростанню спектральних параметрів ВРС.
4. Комбінація ω -3 ПНЖК і симвастатину в лікуванні хворих на ЦД2 з функціональною стадією КАН справляла найбільш виражений позитивний вірогідний ефект на зміни показників ліпідного обміну, часових і спектральних параметрів ВРС.
5. Отримані результати дозволяють вважати, що ефективність комбінованої терапії ω -3 ПНЖК і симвастатином не пов'язано зі станом компенсації захворювання, а є результатом безпосереднього впливу цих фармакологічних агентів на досліджувані показники, що обґрунтовує доцільність її використання в лікуванні функціональної стадії КАН у хворих на ЦД2.

Список використаної літератури

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):1-132.
2. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol. 2013;117:279-94.
3. Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy. Amsterdam: Elsevier Saunders. 2015:361-8.
4. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? World J. Diabetes. 2015;6(2):245-58.
5. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО. Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія. Львів: Львівський національний

- медицинський університет імені Данила Галицького, 2016:268 с. (Serhiyenko VO, Serhiyenko O.O. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2016:268 p.).
6. Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. Eur J Pharmacol. 2013;5(7):1-3.
7. Nikishin AG, Nurbaev TA, Khasanov MS, Abdullaeva SY, Yakubbekov NT. Possibility of the heart rate variability correction with a high dose of omega-3-polyunsaturated fatty acids in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. J BM. 2014;4(3):138-42.
8. Goit RK, Paudel BH, Khadka R, Roy RK, Shrewastwa MK. Mild-to-moderate intensity exercise improves cardiac autonomic drive in type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2014;56(6):722-7.
9. Ascaso JF. Advances in cholesterol-lowering interventions. Endocrinol Nutr. 2010;57(1):210-9.
10. Сергієнко ВО. Дисліпопротеїнемії при цукровому діабеті 2 типу: основні напрямки лікування (огляд літератури та власних досліджень). Журн. НАМН України. 2012;18(2):205-16. (Serhiyenko VO. Dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus: basic treatment directions (review of literature and own data). Zhurn NAMN Ukrainy. 2012;18(2):205-16).
11. Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acid. J Cardiol. 2016;67(1):22-7.
12. Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Br Med J. 1982;285(2):916-8.
13. Spallone V, Ziegler D, Freeman D, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management on behalf of The Toronto Consensus panel on diabetic neuropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):639-53.
14. DePace NL, Mears JP, Yayac M, Colombo J. Cardiac autonomic testing and diagnosing heart disease. «A clinical perspective». Heart Int. 2014;9(2):37-44.
15. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco PJ, Kevin J, Ferrick KJ, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: Executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography) Developed in Collaboration With the North American Society for Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1999;100(8):886-93.
16. Лапач СН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000: 320 с. (Lapach SN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv: Moryon, 2000:320 p.).
17. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО, Єфімов АС. Довголанцюгові ω -3 вищі поліненасичені жирні кислоти: серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (огляд літератури та власних досліджень). Журн. НАМН України. 2011;17(4):353-67. (Serhiyenko VO, Serhiyenko OO, Yefimov AS. Long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids: cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (review of literature and own data). Zhurn. NAMN Ukrainy. 2011;17(4):353-67).
18. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО, Маньковський БМ. Довголанцюгові ω -3 поліненасичені вищі жирні кислоти, статини, бенфотіамін і альфа-ліпоева кислота в лікуванні автономної нейропатії серця у хворих на цукровий діабет 2 типу. Журн. НАМН України. 2013;19(1):57-64 (Serhiyenko VO, Serhiyenko OO, Mankovsky BM. Higher omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, benfotiamine and alpha-lipoic acid in the treatment of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Zhurn. NAMN Ukrainy. 2013;19(1):57-64).
19. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. Chapter 3. In: Moore SJ, editors. Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health. New York: Nova Science Publishers. 2017:79-154.

(Надійшла до редакції 01.08.2017 р.)

Динамика показателей липидного спектра крови и вариабельности ритма сердца на фоне применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и симvastатина у больных сахарным диабетом 2-го типа с кардиоваскулярной автономной нейропатией

С. Ажми, В.А. Сергиенко, А.А. Сергиенко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме. Цель — определение особенностей влияния ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) и симvastатина на показатели липидного спектра крови и вариабельности ритма сердца (BPC) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с функциональной стадией кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН). **Материалы и методы.** Обследованы 75 больных СД2 с функциональной стадией КАН, в возрасте 50-59 лет, показателями HbA_{1c} $7,1 \pm 0,4\%$, которые в течение 3 мес. получали традиционную сахароснижающую терапию. Пациентов стратифицировали на четыре группы: 21 больной, которые в течение 3 мес., кроме сахароснижающей терапии, получали 1 капсулу в сутки препарата ω -3 ПНЖК; 22 больных в течение 3 мес. получали симvastатин 20 мг/сут; 17 больных в течение 3 мес. получали 1 г/сут препарата ω -3 ПНЖК и симvastатин 10 мг/сут; контроль — 15 больных, которые в течение 3 мес. получали только сахароснижающую терапию. **Результаты.** Препарат ω -3 ПНЖК способствовал более значимому по сравнению с симvastатином уменьшению содержания триглицеридов (ТГ), достоверному снижению коэффициента атерогенности (КА) и увеличению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и одновременно не влиял на концентрацию общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Использование симvastатина сопровождалось достоверным уменьшением показателей ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, КА и увеличением содержания ХС ЛПВП, достоверным уменьшением уровней ОХС, ХС ЛПНП и ТГ по сравнению с препаратом ω -3 ПНЖК. Препарат ω -3 ПНЖК способствовал достоверному увеличению временных параметров BPC, однако симvastатин оказывал более выраженное положительное влияние на временные и спектральные параметры BPC. Применение комбинации ω -3 ПНЖК и симvastатина в лечении больных СД2 с функциональной стадией КАН приводило к наиболее выраженным положительным достоверным изменениям показателей липидного обмена, временных и спектральных параметров BPC. **Вывод.** Полученные результаты обосновывают целесообразность использования комбинированной терапии ω -3 ПНЖК и симvastатина в лечении больных СД2 с функциональной стадией КАН. **Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, кардиоваскулярная автономная нейропатия, липиды, вариабельность ритма сердца, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, статины, комбинированная терапия.

Dynamics of lipid profile and heart rate variability parameters by omega-3 polyunsaturated fatty acids and simvastatin prescription in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy

S. Azhmi, V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. The purpose of this study was to evaluate the peculiarities of ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) and simvastatin prescription on the blood lipid profile and heart rate variability (HRV) parameters in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and functional stage of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). **Materials and methods.** The study involved 75 patients with T2DM and functional stage of CAN aged 50-59 years, HbA_{1c} ($7.1 \pm 0.4\%$), who received traditional hypoglycemic therapy within 3 months. Patients were stratified into four groups: 21 patients received 1 capsule/day of ω -3 PUFAs in addition to hypoglycemic therapy; 22 patients received simvastatin 20 mg/day; 17 patients received 1 g/day of ω -3-PUFAs and simvastatin 10 mg/day; control group (n=15). The duration of the study was 3 month. **Results.** The prescription of ω -3 PUFAs promoted to the more significant decrease in triglycerides (TG) level compared to treatment with simvastatin, a significant decrease of atherogenic coefficient (AC), and an increase of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and, at the same time, did not affect the concentration of the total cholesterol and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-cholesterol). Treatment with simvastatin was accompanied by the significant decrease in total cholesterol, LDL cholesterol, TG, AC and an increase in HDL cholesterol; significant decrease in total cholesterol, LDL-cholesterol and TG levels (compared to the ω -3 PUFAs). Prescription of ω -3 PUFAs promoted significant increase of time-domain measures of HRV, however simvastatin showed a more pronounced positive effect on the temporal and spectral parameters of HRV. The combination of ω -3 PUFAs and simvastatin in the treatment of patients with T2DM and functional stage of CAN was accompanied by the most pronounced, positive, reliable changes in lipid metabolism, temporal and spectral parameters of HRV. **Conclusion.** Obtained results of our study could prove the expediency of combined ω -3 PUFAs and statins prescription to patients with T2DM and functional stage of CAN.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, lipids, heart rate variability, ω -3 polyunsaturated fatty acids, statins, combined therapy.

Особливості ураження вінцевого русла у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2-го типу: одноцентрове крос- секційне дослідження

І.А. Свінціцький

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

Резюме. Мета — визначити особливості ураження вінцевого русла в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). **Матеріали та методи.** В одноцентровому крос-секційному дослідженні проаналізовано дані клініко-інструментального обстеження 156 хворих на стабільну ІХС (98 чоловіків і 58 жінок, медіана віку — 64 роки). Залежно від наявності ЦД2 пацієнтів розподілили на 2 групи: основну — 59 хворих на ІХС із ЦД2, а також групу порівняння — 97 осіб з ІХС без ЦД2. Кількісне оцінювання ступеня ураження вінцевого русла здійснювали за допомогою показника Gensini score (GS). **Результати.** У значущо більшій кількості пацієнтів із ЦД2 порівняно з групою хворих без діабету виявлено багатосудинне обструктивне звуження вінцевих артерій (ВА) (35,6% vs 19,6%, $p=0,042$) і тяжкий коронарний атеросклероз ($GS>32$ б.) (40,7% vs 22,7%, $p=0,027$). Це виражалось в частішому стенозуванні огинальної гілки лівої вінцевої артерії (ОГ ЛВА) (45,8% vs 24,7%, $p=0,011$) і правої вінцевої артерії (ПВА) (54,3% vs 33%, $p=0,014$). Серед осіб із ЦД2 кількість гемодинамічно вагомих стенозів сегментів ВА на 1 пацієнта була більшою — 2 (1-4) vs 1 (0-3) ($p=0,006$), також у них значуще частіше уражалися середні третини ОГ ЛВА і ПВА — 18,6% vs 6,2% ($p=0,031$) і 35,6% vs 13,4% ($p=0,002$) відповідно. **Висновки.** Хворим на стабільну ІХС із ЦД2 притаманні ураження вінцевого русла більшого ступеня тяжкості (як за кількістю гемодинамічно вагомих звужень ВА, так і за показником GS), що характеризуються частішим обструктивним стенозуванням ОГ ЛВА і ПВА, насамперед їх середніх сегментів. Все це вказує на несприятливий перебіг атеросклеротичного процесу в таких пацієнтів і вимагає проведення подальших досліджень ланок його патогенезу та пошуку специфічних маркерів ураження ВА на тлі ЦД2.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, коронарний атеросклероз, цукровий діабет 2-го типу.

* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
E-mail: igor.svintsitskyi@nmu.ua

© І.А. Свінціцький

Оригінальні дослідження

Вельми актуальною проблемою сучасної медичної науки та практики є коморбідні стани, які наразі посідають провідне місце в структурі внутрішньої патології, суттєво впливаючи на функціональні можливості пацієнтів, показники тривалості та якості життя, інвалідності й смертності, а також мають глобальні соціально-економічні наслідки на популяційному рівні [4].

Одним із таких небезпечних тандемів є ішемічна хвороба серця (ІХС) із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Численні дослідження встановили, що це поєднання є надзвичайно несприятливим та характеризується низкою особливостей [5, 10, 14]. У кожного п'ятого хворого на ІХС виявляється ЦД2, а серед пацієнтів із ЦД2 ішемію міокарда діагностують від 2 до 4 разів частіше, ніж у загальній популяції. До того ж варто підкреслити, що більшість смертей хворих на ЦД2 пов'язано із захворюваннями атеросклеротичного генезу, насамперед з ІХС [2, 8, 11].

Відомо, що ЦД2 притаманний прискорений розвиток атеросклерозу й ІХС. Імовірними причинами цього виступають різні порушення метаболічних процесів (діабетична дисліпідемія, гіперглікемія, гіперінсулінемія), активація системного запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція тощо, проте необхідно зазначити, що патогенетичні механізми прогресування згаданих патологій за їх поєднання є доволі складними та остаточно не з'ясованими, що зумовлює потребу в проведенні подальших їх досліджень [1, 3, 5, 15].

Метою роботи було визначення особливостей ураження вінцевого русла в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

В одноцентровому крос-секційному дослідженні, проведеному на базі ДУ «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України» в рамках відповідної угоди про науково-технічне співробітництво з Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця, проаналізовано результати обстеження 156 хворих на стабільну ІХС — 98 чоловіків (62,8%) і 58 жінок (37,2%). Медіана віку пацієнтів становила 64 (IQR: 58-70) роки.

Критерії залучення до дослідження: вік понад 18 років, наявність верифікованої стабільної ІХС (документований перенесений інфаркт

міокарда та/або дані коронарографії, позитивні результати навантажувальних проб, епізоди ішемічних змін у ході добового моніторингу електрокардіограми). Критерії виключення з дослідження: хронічна серцева недостатність III стадії за класифікацією Стражеска — Василенка, гостре порушення мозкового кровообігу, ревматична лихоманка, міокардит, перикардит, вроджені та набуті вади серця, гостре пошкодження нирок, тяжка печінкова недостатність, аутоімунні системні хвороби, злоякісні онкологічні захворювання, виражені ментальні порушення, а також інша патологія, яка могла б суттєво вплинути на результати дослідження.

Залежно від наявності ЦД2 пацієнтів розподілили на 2 групи: основну — 59 хворих на ІХС із ЦД2 (у т.ч. 16 осіб із вперше виявленим ЦД2), а також групу порівняння — 97 пацієнтів з ІХС без ЦД2.

Діагноз ІХС встановлювали на підставі відповідних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) [13] та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [7], діагноз ЦД2 — спільних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes) [16], стандартів Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) [9] та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» [6].

У 153 (98,1%) пацієнтів виявлено стабільну стенокардію напруження: I функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства (Canadian Cardiovascular Society) — в 5 (3,2%) осіб, II ФК — у 84 (53,8%), III ФК — у 60 (38,5%), IV ФК — у 4 (2,6%); у 38 (24,4%) — постінфарктний кардіосклероз. У 155 (99,4%) обстежених була наявна хронічна серцева недостатність (I ст. — у 46, IIА ст. — у 105, IIБ ст. — у 4), у 154 (98,7%) — гіпертонічна хвороба, в 44 (28,2%) — фібриляція передсердь (пароксизмальна — в 15, персистивна — в 10, постійна — в 19), в 92 (59%) — ожиріння.

Всім пацієнтам виконували загальноклінічні, антропометричні, лабораторні та інстру-

ментальні обмеження. Для визначення стану вінцевого русла проводили коронарографію двоплановою рентгенівською ангиографічною системою з плоскими детекторами Axiom Artis dBC (Siemens, Німеччина). Оцінювали локалізацію, ступінь та кількість звужень вінцевих артерій (ВА). Гемодинамічно значущим (обструктивним) ураженням вважали стенозування просвіту судини понад 50%. Вагоме звуження основного стовбура лівої вінцевої артерії (ЛВА) розцінювали як ураження двох ВА. У 30 (19,2%) пацієнтів виявлено інтактні ВА, у 21 (13,5%) — гемодинамічно незначущі стенози, в 36 (23,1%) — односудинне ураження, у 29 (18,6%) — двосудинне ураження, в 40 (25,6%) — багатосудинне ураження ВА.

Кількісне оцінювання ступеня ураження вінцевого русла здійснювали за допомогою показника Gensini score (GS), що розраховується як сума добутків індексу тяжкості стенозу й індексу функціонального значення кожного сегмента ВА:

- індекс тяжкості стенозу визначається відповідно до відсотка звуження просвіту ВА в місці бляшки (1-25% — 1 б, 26-50% — 2 б, 51-75% — 4 б, 76-90% — 8 б, 91-99% — 16 б, 100% — 32 б);
- індекс функціонального значення визначається за локалізацією стенозу: основний стовбур (ОС) ЛВА — 5 б, проксимальні сегменти передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) і огинальної гілки (ОГ) ЛВА — по 2,5 б, середні сегменти ПМШГ ЛВА й ОГ ЛВА — по 1,5 б, права вінцева артерія (ПВА), дистальні сегменти ПМШГ ЛВА й ОГ ЛВА, крайова гілка огинальної артерії (КГОА), перша діагональна гілка (ДГ) ЛВА, задня міжшлуночкова гілка (ЗМШГ) ПВА — по 1 б, інші сегменти — по 0,5 б [12].

Значення GS від 1 до 32 балів вказують на помірне ураження вінцевого русла, а понад 32 бали — на тяжке. Медіана GS в обстежених пацієнтів становила 12 (IQR: 2,75-45,5) балів.

Статистичне опрацювання отриманих даних здійснювали за допомогою програмного середовища R (ver. 3.3.2). Перевірку нормальності розподілу досліджуваних параметрів оцінювали візуально через побудову гістограм, а також за допомогою W-критерію Шапіро — Уїлка. Порівняння неперервних значень у двох незалежних групах проводили за допомогою U-критерію Манна — Уїтні, оскільки їх розподіл відрізнявся

від нормального, а порівняння частот дискретних ознак — за таблицями спряження із застосуванням критерію χ^2 або точного критерію Фішера. Кількісні дані представлено як Me (IQR), де Me — медіана, IQR — міжквартильний інтервал (перший та третій квартилі), а якісні — n (%). Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Демографічні, антропометричні та клініко-анамнестичні дані в порівнюваних групах не різнилися за більшістю показників, окрім статистично значущого вищого ФК стенокардії напруження ($p < 0,001$) в пацієнтів зі стабільною ІХС і ЦД2 (табл. 1). Проте варто зазначити, що, напевно, розбіжності між деякими з них не досягли рівня статистичної значущості лише через відносно невелику кількість учасників дослідження.

Щодо стану вінцевого русла в обстежених пацієнтів виявлено, що у хворих на стабільну ІХС у поєднанні із ЦД2 значно частіше наявним було обструктивне звуження 3 і більше ВА (35,6% vs 19,6%, $p = 0,042$), що цілком відповідає даним багатьох вітчизняних і закордонних авторів [3, 5, 14, 17].

Для точнішої характеристики вираженості коронарного атеросклерозу використовували показник GS, оскільки він враховує не лише кількість стенозованих ВА, а й відсоток звуження просвіту судини та локалізацію бляшки. За результатами такого оцінювання у хворих із ЦД2 реєструвалося статистично значуще більш тяжке ураження вінцевого русла (табл. 2), зокрема частіше виникало гемодинамічно вагоме стенозування ОГ ЛВА (45,8% vs 24,7%, $p = 0,011$) і ПВА (54,3% vs 33%, $p = 0,014$).

Варто зазначити, що частота обструктивного ураження ПМШГ ЛВА була дещо більшою серед пацієнтів зі стабільною ІХС і коморбідним ЦД2 (59,3% vs 48,5%), проте ця різниця не досягла рівня статистичної значущості ($p = 0,25$). Розбіжності в частоті звуження ОС ЛВА понад 50% його діаметра в порівнюваних групах були відсутні (табл. 3).

На підставі аналізу даних щодо наявності гемодинамічно вагомego стенозування сегментів ВА в порівнюваних групах встановлено, що в осіб із ЦД2 їх кількість на 1 пацієнта була більшою — 2 (1-4) vs 1 (0-3) ($p = 0,006$), а середні третини ОГ ЛВА і ПВА уражались значуще частіше — 18,6% vs 6,2% ($p = 0,031$) і 35,6% vs

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Демографічні, антропометричні, клініко-анамнестичні та лабораторні показники в порівнюваних групах

Показники	Хворі на ІХС без ЦД2 (n=97)	Хворі на ІХС і ЦД2 (n=59)	p
Вік, роки	64 (58-68)	64 (58-71)	>0,05
Стать: жіноча/чоловіча, n (%)	39 (40,2)/58 (59,8)	19 (32,2)/40 (67,8)	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,3 (26,8-33,3)	31 (29,1-33,8)	>0,05
Гіпертонічна хвороба, n (%)	95 (97,9)	59 (100)	>0,05
Стабільна стенокардія, n (%)	— I ФК 5 (5,2) II ФК 62 (63,9) III ФК 27 (27,8) IV ФК 0	0 0 22 (37,3) 33 (55,9) 4 (6,8)	<0,001
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	25 (25,8)	13 (22)	>0,05
Серцева недостатність, n (%)	96 (99)	59 (100)	>0,05
Серцева недостатність (за стадіями), n (%)	I 34 (35,4) IIA 61 (63,5) IIB 1 (1)	12 (20,3) 44 (74,6) 3 (5,1)	>0,05
Фібриляція передсердь, n (%)	24 (24,7)	20 (33,9)	>0,05
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	5,6 (5,1-6,1)	7,8 (6,4-9,7)	<0,001
HbA1c, %	5,8 (5,4-6,0) n=38	6,8 (6,4-7,8) n=34	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	86 (71,6-98,9)	88 (77,9-107,5)	>0,05
Швидкість клубочкової фільтрації (розрахована за формулою CKD-EPI), мл/(хв × 1,73 м ²)	73,5 (62,9-86,6)	69,1 (59,6-83,7)	>0,05

Примітка: HbA1c — глікований гемоглобін.

Таблиця 2. Тяжкість ураження вінцевого русла в пацієнтів зі стабільною ІХС залежно від наявності ЦД2 (за показником Gensini score)

Тяжкість ураження вінцевого русла	Хворі на ІХС без ЦД2 (n=97)	Хворі на ІХС і ЦД2 (n=59)	p
Відсутнє (GS=0 б), n (%)	23 (23,7)	7 (11,9)	0,031
Помірне (GS≤32 б), n (%)	52 (53,6)	28 (47,5)	
Тяжке (GS>32 б), n (%)	22 (22,7)	24 (40,7)	
GS, б.	10 (2-26)	18 (5-68)	0,004

13,4% (p=0,002) відповідно. У цій групі також дещо більшою була частота обструкції проксимальних сегментів ПМШГ ЛВА, ОГ ЛВА і ПВА, проте вказані відмінності були статистично незначущими (табл. 4).

Таблиця 3. Частота обструктивного ураження головних ВА у хворих на стабільну ІХС залежно від наявності ЦД2

ВА	Хворі на ІХС без ЦД2 (n=97)	Хворі на ІХС і ЦД2 (n=59)	p
ОС ЛВА, n (%)	10 (10,3)	7 (11,9)	>0,05
ПМШГ ЛВА, n (%)	47 (48,5)	35 (59,3)	>0,05
ОГ ЛВА, n (%)	24 (24,7)	27 (45,8)	0,011
ПВА, n (%)	32 (33)	32 (54,2)	0,014

Таблиця 4. Частота обструктивного ураження сегментів ВА в пацієнтів зі стабільною ІХС залежно від наявності ЦД2

Сегменти ВА	Хворі на ІХС без ЦД2 (n=97)	Хворі на ІХС і ЦД2 (n=59)	p
ПМШГ ЛВА, n (%)			
– проксимальний сегмент	30 (30,9)	25 (42,4)	>0,05
– середній сегмент	22 (22,9)	19 (32,2)	>0,05
– дистальний сегмент	7 (7,2)	3 (5,1)	>0,05
ДГ ЛВА, n (%)	8 (8,2)	6 (10,2)	>0,05
ОГ ЛВА, n (%)			
– проксимальний сегмент	17 (17,5)	18 (30,5)	>0,05
– середній сегмент	6 (6,2)	11 (18,6)	0,031
– дистальний сегмент	4 (4,1)	6 (10,2)	>0,05
КГОА, n (%)	5 (5,2)	6 (10,2)	>0,05
ПВА, n (%)			
– проксимальний сегмент	18 (18,6)	17 (28,8)	>0,05
– середній сегмент	13 (13,4)	21 (35,6)	0,002
– дистальний сегмент	10 (10,3)	6 (10,2)	>0,05
ЗЛГ ПВА, n (%)	1 (1)	0	>0,05
ЗМШГ ПВА, n (%)	4 (4,1)	4 (6,8)	>0,05
Кількість уражених сегментів на 1 пацієнта, од.	1 (0-3)	2 (1-4)	0,006

Необхідно підкреслити, що отримані результати загалом узгоджуються з даними як вітчизняних, так і закордонних досліджень. Так, наприклад, Wu T.G. і Wang L. на підставі аналізу ангіографічних даних 74 пацієнтів з обструктивною ІХС і ЦД2 та 824 хворих без ЦД2 виявили, що діабетичний атеросклероз характеризується багатосудинним (48,7% vs 34,7%, p<0,01) і дифузним (64,9% vs 46,1%, p<0,05) ураженням ВА [17]. Журавльова Л.В. і Лопіна Н.А. показали, що у хворих на ЦД2 переважно наявне вагоме звуження 3 і більше ВА (тоді як в осіб без ЦД2 — 1 або 2 ВА), а також у них реєструється більша середня кількість атеросклеротичних бляшок та обструктивних стенозів сегментів ВА на одного пацієнта [3].

Насамкінець варто звернути увагу й на декілька обмежень даної роботи: 1) дослідження виконано на базі одного високоспеціалізованого науково-медичного центру; 2) воно залучило

відносно невелику кількість учасників, імовірно, внаслідок цього деякі показники не досягли рівня статистичної значущості, тому для уточнення цих даних необхідно проведення більш масштабних досліджень; 3) отримані результати не можна поширювати на пацієнтів з іншими формами ІХС, зокрема гострими.

Висновки

Хворим на стабільну ІХС із ЦД2 притаманні ураження вінцевого русла більшого ступеня тяжкості (як за кількістю гемодинамічно вагомих звужень ВА, так і за показником GS), що характеризуються частішим обструктивним стенозуванням ОГ ЛВА і ПВА, насамперед їх середніх сегментів. Це вказує на несприятливий перебіг атеросклеротичного процесу в таких пацієнтів і вимагає проведення подальших досліджень ланок його патогенезу та пошуку специфічних маркерів ураження ВА на тлі ЦД2.

Список використаної літератури

- Бенца ТМ. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. Ліки України. 2017;2:10-4. (Bentsa TM. Peculiarities of clinical course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Liky Ukrainy. 2017;2:10-4).
- Долженко ММ, Перепельченко НА, Базилевич АЯ. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету типу 2: особливості перебігу та обґрунтування терапії: монографія. Київ: Медкнига, 2010;100 с. (Dolzhenko MM, Perepelchenko NA, Bazylevych AY. Ischemic heart disease on the background of type 2 diabetes mellitus: features of clinical course and treatment: monograph. — Kyiv: Medknyha, 2010;100 p.).
- Журавлева ЛВ, Лопина НА. Анализ показателей атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Ліки України плюс. 2016;4:32-7. (Zhuravlyova LV, Lopina NA. Analysis of coronary atherosclerotic lesions parameters in patients with coronary heart disease depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. Liky Ukrainy plus. 2016;4:32-7).
- Несен АО, Грунченко ММ, Шкапо ВЛ, Валентинова ІА, Чирва ОВ. Серцево-судинний ризик та коморбідність — гострі проблеми погіршення стану здоров'я суспільства. ScienceRise; 2015;1(3):41-8. (Nesen AO, Hrunchenko MM, Shkapo VL, Valentynova IA, Chyryva OV. Cardiovascular risk and comorbidity as important issues of the deterioration of the health of society. ScienceRise. 2015;1(3):41-8).
- Руденко АВ, Мітченко ОІ, Гутівський ВВ, Романов ВЮ, Гельмедова ММ. Ішемічна хвороба серця у пацієнтів із цукровим діабетом: монографія / за ред. АВ Руденка, ОІ Мітченко. Київ: Аграт-Принт, 2016;182 с. (Rudenko AV, Mitchenko OI, Gutovskiy VV, Romanov VYu, Helmedova MM. Ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus: monograph / eds. AV Rudenko, OI Mitchenko. Kyiv: Agath-Print, 2016;182 p.).
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» [Електронний ресурс] — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf. (Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care «Type 2 diabetes» [Electronic resource]. — Access mode: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf).
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [Електронний ресурс] — Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20160302_0152dod.rar. (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Stable ischemic heart disease» [Electronic resource]. — Access mode: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20160302_0152dod.rar).
- Al-Nozha MM, Ismail HM, Al Nozha OM. Coronary artery disease and diabetes mellitus. J Taibah Univ Med Sc. 2016;11(4):284-94.
- American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2017. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):1-135.
- Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. Heart Fail Clin. 2016;12(1):117-33.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002;287(19):2570-81.
- Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. 1983;51(3):606.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003.
- Morgan KP, Kapur A, Beatt KJ. Anatomy of coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention. Heart. 2004;90(7):732-8.
- Pasterkamp G. Methods of accelerated atherosclerosis in diabetic patients. Heart. 2013;99(10):743-9.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34(39):3035-87.
- Wu TG, Wang L. Angiographic characteristics of the coronary artery in patients with type 2 diabetes. Exp Clin Cardiol. 2002;7(4):199-200.

(Надійшло до редакції 16.09.2017 р.)

Особенности поражения коронарного русла у больных стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа: одноцентровое кросс-секционное исследование

И.А. Свиницкий

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме. Цель — изучить особенности поражения коронарного русла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). **Материалы и методы.** В одноцентровом кросс-секционном исследовании проанализированы данные клинико-инструментального обследования 156 больных стабильной ИБС (98 мужчин и 58 женщин, медиана возраста — 64 года). В зависимости от наличия СД2 пациентов разделили на 2 группы: основную — 59 больных ИБС и СД2, а также группу сравнения — 97 человек с ИБС без СД. Количественную оценку степени поражения коронарного русла осуществляли с помощью показателя Gensini score (GS). **Результаты.** У значимо большего количества пациентов с СД2 по сравнению с группой больных без диабета регистрировалось многососудистое обструктивное сужение коронарных артерий (КА) (35,6% vs 19,6%, $p=0,042$) и тяжелый коронарный атеросклероз ($GS>32$ б.) (40,7% vs 22,7%, $p=0,027$). Это вы-

Оригінальні дослідження

ражалось в более частом стенозировании огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА) (45,8% vs 24,7%, $p=0,011$) и правой коронарной артерии (ПКА) (54,3% vs 33%, $p=0,014$). В группе лиц с СД2 количество гемодинамически значимых стенозов сегментов КА на 1 пациента было выше — 2 (1-4) vs 1 (0-3) ($p=0,006$), также у них значимо чаще поражались средние трети ОВ ЛКА и ПКА — 18,6% vs 6,2% ($p=0,031$) и 35,6% vs 13,4% ($p=0,002$) соответственно.

Выводы. Больным стабильной ИБС и СД2 свойственно более выраженное поражение коронарного русла (как по количеству гемодинамически значимых сужений КА, так и по показателю GS), которое характеризуется более частым обструктивным стенозированием ОВ ЛКА и ПКА, прежде всего их средних сегментов. Это указывает на неблагоприятное течение атеросклеротического процесса у данных пациентов и требует проведения дальнейших исследований звеньев его патогенеза и поиска специфических маркеров поражения КА при СД2.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа.

Features of coronary atherosclerotic lesions in diabetic patients with stable ischemic heart disease: a single-center, cross-sectional study

I.A. Svintsitskyi

Bogomolets National Medical University

Abstract. The aim was to study the features of coronary lesions in patients with stable ischemic heart disease (IHD) and

concomitant type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods.** We conducted a single-center, cross-sectional study of 156 patients with stable IHD (98 men and 58 women, median age — 64 years). They were divided into 2 groups according to the presence ($n=59$) or absence ($n=97$) of T2DM. Gensini score (GS) was used to assess the severity of coronary artery lesions. **Results.** Significantly larger numbers of cases of multivessel disease (35.6% vs 19.6%, $p=0.042$) and severe coronary atherosclerosis ($GS>32$) (40.7% vs 22.7%, $p=0.027$) were registered among patients with T2DM comparing to non-diabetic patients. This group of patients was characterized by a statistically more frequent presence of significant stenoses in the left circumflex artery (LCX) (45.8% vs 24.7%, $p=0.011$) and right coronary artery (RCA) (54.3% vs 33%, $p=0.014$). Diabetic patients had a larger number of stenotic coronary segments (2 (1-4) vs 1 (0-3), $p=0.006$). Obstructions in the mid segments of the LCX and RCA also were significantly more common in patients with IHD and T2DM (18.6% vs 6.2%, $p=0.031$, 35.6% vs 13.4%, $p=0.002$, respectively). **Conclusions.** Patients with stable IHD and concomitant T2DM had more severe atherosclerotic changes in the epicardial coronary arteries (according to the total number of diseased major vessels and GS) and were characterized by more common significant stenoses in the LCX and RCA, especially in their middle segments. It indicates an unfavorable course of coronary atherosclerosis in diabetic patients that's why further research in this field is needed.

Keywords: stable ischemic heart disease, coronary atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus.

Патологічні зміни в позапухлинній тканині щитоподібної залози пацієнтів із тиреоїдними пухлинами

Т.М. Мишуніна,
М.Ю. Болгов,
Л.Ю. Зурнаджи,
О.В. Калініченко

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

Резюме. Мета — визначити частоту супутньої патології в позапухлинній тканині щитоподібної залози за наявності її доброякісної або злоякісної пухлини. **Матеріали та методи.** Ретроспективне дослідження когорти хворих, які з приводу пухлини перенесли операцію на щитоподібній залозі. Аналізували частоту наявності в позапухлинній тканині гістологічних ознак патологічних змін з урахуванням віку та статі хворих; для певної частини пацієнтів використано інформацію про рівень у крові ТТГ. Проведено аналіз динаміки поширеності супутніх карцином патологічних змін в позапухлинній тканині залози впродовж 2001-2015 рр. **Результати.** Найпоширенішими патологічними змінами у позапухлинній тканині щитоподібної залози є хронічний тиреоїдит, який найчастіше супроводжує папілярну карциному, рідше — фолікулярну, ще рідше — медулярну карциному або фолікулярну аденому. За анапластичної карциноми частота хронічного тиреоїдиту вдвічі менша, ніж за папілярної, натомість супутній багатовузловий зоб у позапухлинній тканині хворих з анапластичною карциномою (а також за одночасної наявності в залозі папілярної та фолікулярної карцином) діагностують у 3-6 разів частіше, ніж за фолікулярної аденоми, диференційованих або медулярної карцином. Водночас частота осередкової інфільтрації тканини залози лімфоцитами, яка є ознакою запалення, не різниться в пацієнтів із різними тиреоїдними пухлинами. За 15 останніх років спостереження кількість пацієнтів із папілярною карциномою і хронічним тиреоїдитом зросла у 2,4 раза; кількість хворих із фолікулярною карциномою з і без супутнього хронічного тиреоїдиту залишалася в цей період сталою, а темп зростання числа пацієнтів із медулярною карциномою та пацієнтів з останньою, асоційованою з тиреоїдитом, був однаковим. **Висновки.** Патологічні зміни в позапухлинній тканині щитоподібної залози залежать від природи новоутворення, статі та віку хворих.

Ключові слова: карциноми щитоподібної залози, фолікулярна аденома, хронічний тиреоїдит, багатовузловий евтиреоїдний і дифузний токсичний зоб, позапухлинна тканина щитоподібної залози.

Вступ

З'ясування взаємин пухлина — організм є одним із ключових моментів вирішення про-

блеми прогресії пухлинного росту, адже воно стосується встановлення причинно-наслідкових зв'язків у канцерогенезі. Доведено, що присутність будь-якої пухлини викликає біохімічні та морфологічні зміни в тканині, що її оточує, та в тканині органа-«хазяїна», навіть

* 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: mishunina@list.ru

© Т.М. Мишуніна, М.Ю. Болгов, Л.Ю. Зурнаджи, О.В. Калініченко

Оригінальні дослідження

за відсутності в останній жодної пухлинної клітини. У свою чергу, ці зміни також впливають на біологічні характеристики, швидкість росту та агресивність злоякісного новоутворення [1].

Для щитоподібної залози (ЩЗ) навіть незначні зміни в її тканині, які неможливо виявити клініко-інструментальними методами, зокрема наявність ознак осередкової лімфоїдної інфільтрації, макро- або мікрофолікулярної трансформації тиреоїдної тканини, початкових етапів вузлоутворення, колоїдних кіст тощо, можуть супроводжуватися певними біохімічними та молекулярно-біологічними змінами [2-4].

Водночас свідчення про вплив патологічних змін у позапухлинній тканині ЩЗ за наявності злоякісної пухлини на характеристики останньої є неоднозначними, причому вивчення асоціації супутньої тиреоїдної патології та злоякісних пухлин стосувалося і стосується в переважній більшості випадків папілярної карциноми (ПК) і впливу хронічного тиреоїдиту на її виникнення та формування агресивності [5-9]. Проте і ця інформація часто є суперечливою [10-17], і незважаючи на те, що частоту поширення хронічного тиреоїдиту, супутнього ПК, більшість дослідників вважає суттєвою, тісна кореляція між ними наразі ще викликає сумніви [14, 18]. Залишається ще з'ясувати, чи є хронічний тиреоїдит реактивною прозапальною відповіддю на існування карциноми, чи однією з умов ініціації канцерогенезу в ЩЗ [19].

Нез'ясованими залишаються також взаємини злоякісних пухлин і доброякісних вузлових захворювань ЩЗ: чи вони є незалежними, співіснуючими в одній залозі захворюваннями, чи рак є наслідком одного з них. Невідомо також, який вплив супутні вузлові утворення можуть справляти на характер пухлинного росту. Так, не є безапеляційно прийнятими дані про сприятливий прогноз тиреоїдного раку, виявленого на тлі вузлового/багатовузлового еутиреоїдного зоба [20]. Стверджують, що в разі одночасної присутності ПК та аденоматозного вузла частота злоякісної пухлини найнижча [21], що суперечить даним, отриманим раніше [22]. Показано також, що наявність зоба пов'язано з нижчою частотою реєстрації ПК у хворих з автоімунним тиреоїдитом [23].

Інформація про виникнення та поведінку ПК на тлі зміненої функції ЩЗ також є неоднозначною. На підставі даних про однакову частоту злоякісних новоутворень у пацієнтів із хворобою Грейвса, токсичним або нетоксичним вузловим зобом зроблено висновок про відсутність захисного ефекту тиреотоксикозу щодо виникнення раку ЩЗ [24, 25], що відрізняється від результатів досліджень, де встановлено нижчу частоту карцином на тлі дифузного токсичного зоба, ніж еутиреоїдного [26]. Наголошують, що існування вузлових утворень у ЩЗ пацієнтів із хворобою Грейвса підвищує ризик виникнення злоякісних пухлин [27]. У пацієнтів із хворобою Грейвса описано випадки розвитку множинних тиреоїдних пухлин [28] і дуже агресивних форм раку [29, 30].

Для з'ясування питання про можливий вплив патологічних змін у позапухлинній тканині на біологічну поведінку пухлин ЩЗ необхідно насамперед мати інформацію про частоту поширення супутньої патології за наявності в ЩЗ доброякісної або злоякісної пухлини. Це стало **метою** даного дослідження.

Матеріали та методи

Ретроспективне дослідження проведено серед когорти хворих, які з приводу пухлини перенесли операцію на ЩЗ у хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 1991-2015 роками. Відібрано інформацію виключно тих пацієнтів, для яких у висновку патогістологічного дослідження видаленої пухлини було наведено не лише її характеристику, а й патоморфологічну характеристику позапухлинної тканини. Відповідно до цього до когорти було включено 6228 пацієнтів, серед яких: 1108 хворих із фолікулярною аденомою та 5120 хворих зі злоякісними пухлинами. Відносний розподіл пацієнтів із карциномами ЩЗ (із ПК — 4517 (88,2%), із фолікулярною (ФК) — 385 (7,5%), з анапластичною (АК) — 16 (0,3%), із медулярною (МК) — 161 (3,1%)), вік хворих (із ПК — $39,2 \pm 0,2$ року, з ФК — $43,1 \pm 0,8$ року, з АК — $57,7 \pm 2,8$ року, з МК — $46,3 \pm 1,2$ року) та співвідношення між кількістю хворих жінок і чоловіків (із ПК — 4,5:1, із ФК — 4,7:1, з АК — 4,3:1, із МК — 2,9:1) свід-

чить про відповідність характеристик створеної когорти відомим із літературних джерел, тобто про її репрезентативність [20].

Аналізували наявність у позапухлинній тканині (за даними патоморфологічних досліджень) осередкової лімфоїдної інфільтрації, хронічного тиреоїдиту або тиреоїдиту Хашимото, фолікулярних аденом (ФА), кіст, багатовузлового зоба, дифузного еутиреоїдного або дифузного токсичного зоба, вираженого гіперпластичного процесу, фіброзно-склеротичних або осередкових оксифільноклітинних змін. Брали до уваги вік і стать хворих; для певної частини пацієнтів використано інформацію про рівень у крові ТТГ.

Проведено аналіз динаміки поширеності супутніх патологічних змін у позапухлинній тканині залози впродовж 2001-2015 рр. Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію t Стюдента (p_t) і критерію узгодженості розподілів χ^2 Пірсона (p_χ). Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

Результати та їх обговорення

Найчастіше в позапухлинній тканині ЩЗ хворих із ФА реєстрували хронічний тиреоїдит, рідше — фіброзно-склеротичні зміни строми та осередкову лімфоїдну інфільтрацію (табл. 1). Інші патологічні зміни мали місце в невеликій кількості випадків. У хворих чоловіків частота реєстрації вираженого гіперпластичного процесу порівняно з даними для групи жінок виявилася вдвічі вищою: 54/931 (5,8%) і 21/177 (11,9%) відповідно для жінок і чоловіків ($p_\chi=0,003$), а поширеність хронічного тиреоїдиту, навпаки, суттєво нижчою: 279/931 (30,0%) і 13/177 (7,3%) відповідно ($p_\chi<0,001$).

Хронічний тиреоїдит також посів перше місце за частотою діагностування в позапухлинній тканині хворих із диференційованими карциномами (ПК, ФК і за їх одночасної присутності): частота його в 1,5 раза перевищувала таку в разі ФА. Частіше, ніж за ФА, відзначали також наявність багатовузлового зоба, кіст, вираженої гіперплазії та осередкових оксифільноклітинних змін тиреоцитів. Водночас поширеність фіброзно-склеротичних змін, осередкової лімфоїдної інфільтрації та дифузного токсичного зоба була меншою, ніж за ФА (табл. 1).

Таблиця 1. Частота супутньої патології в позапухлинній тканині щитоподібної залози пацієнтів із тиреоїдними пухлинами, n (%)

Патологічні зміни	Фолікулярна аденома (n=1108)	Карциноми		
		диференційовані (n=4943)	анепластична (n=16)	медулярна (n=161)
Відсутні	325 (29,3)	1132 (22,9)*	3 (18,8)	59 (36,6)**
Хронічний тиреоїдит	292 (26,4)	1976 (40,0)*	3 (18,8)**	47 (29,2)**
Склеротичні зміни / фіброз	202 (18,2)	647 (13,1)*	7 (43,8)***	31 (19,3)**
Лімфоїдна інфільтрація	142 (12,8)	515 (10,4)*	1 (6,3)	11 (6,8)*
Багатовузловий зоб	60 (5,4)	485 (9,8)*	5 (31,3)***	11 (6,8)
Фолікулярні аденоми	15 (1,4)	463 (9,4)*	0 (0,0)	15 (9,6)*
Гіперпластичний процес	75 (6,8)	435 (8,8)*	0 (0,0)	9 (5,6)
Дифузний колоїдний зоб	43 (3,9)	250 (5,1)	1 (6,3)	6 (3,7)
Кісти	34 (3,1)	222 (4,5)*	0 (0,0)	3 (1,9)
Оксифільноклітинні зміни	16 (1,4)	128 (2,6)*	0 (0,0)	1 (0,6)
Дифузний токсичний зоб	39 (3,5)	121 (2,4)*	0 (0,0)	3 (1,9)

Примітка: * — вірогідна різниця з групою «фолікулярна аденома»;

** — вірогідна різниця з групою «диференційовані карциноми» ($p_\chi<0,05$).

Подібним описаному був характер поширеності патології в позапухлинній тканині залози хворих жінок, тоді як у чоловіків нижчою (порівняно з жінками) була частота хронічного тиреоїдиту: 1832/4051 (45,2%) і 144/892 (16,1%) відповідно ($p_\chi<0,001$), багатовузлового зоба: 423/4051 (10,4%) і 62/892 (7,0%) відповідно ($p_\chi=0,0015$), аденом: 400/4051 (9,9%) і 63/892 (7,1%) відповідно ($p_\chi=0,009$), осередкових оксифільноклітинних змін: 116/4051 (2,9%) і 12/892 (1,3%) відповідно ($p_\chi=0,009$) і вищою — частота дифузного токсичного зоба: 101/4051 (2,5%) і 57/892 (6,4%) відповідно ($p_\chi<0,001$). У позапухлинній тканині залози хворих чоловіків із диференційованими карциномами майже вдвічі частіше, ніж у жінок, патолог відзначав відсутність виражених гістологічних ознак патології: 806/4051 (19,9%) і 327/892 (36,7%) відповідно ($p_\chi<0,001$).

Серед патологічних змін, що аналізувалися, за АК найчастіше мали місце фіброзно-склеротичні зміни строми (надто в чоловіків —

Оригінальні дослідження

66,7%) і супутній багатовузловий зоб, поширеність яких у декілька разів перевищувала таку за ФА або диференційованих карцином, тоді як частота хронічного тиреоїдиту була нижчою, ніж у пацієнтів з останніми (див. табл. 1).

У разі МК частота патологічних змін у позапухлинній тканині ЩЗ мало відрізнялася від такої за ФА. Відзначено лише нижчу частоту осередкової лімфоїдної інфільтрації та значно вищу частоту супутнього багатовузлового зоба (див. табл. 1). Порівняно з диференційованими карциномами за МК частіше виявляли фіброзно-склеротичні зміни стромы, тоді як поширеність хронічного тиреоїдиту була нижчою. Причому, як і за інших пухлин, частота супутнього хронічного тиреоїдиту у хворих чоловіків була суттєво меншою, ніж у жінок: 41/120 (34,2%) і 6/41 (15,0%) відповідно ($p_{\chi}=0,013$).

ПК є найпоширенішою злоякісною пухлиною ЩЗ і, як вказано вище, найчастіше досліджують саме її зв'язок із супутньою тиреоїдною патологією. Поширеність хронічного тиреоїдиту за ПК у даному дослідженні була найвищою (табл. 1, 2), натомість частота інших патологічних змін у позапухлинній тканині або відповідала, або навіть була дещо нижчою від такої за ФК або МК. У позапухлинній тканині ЩЗ чоловіків із ПК частіше (порівняно з хворими жінками) діагностували виражений гіперпластичний процес: 308/3696 (8,3%) і 87/821 (10,6%) відповідно ($p_{\chi}=0,037$), кісти: 144/3696 (3,9%) і 47/821 (5,7%) відповідно ($p_{\chi}=0,018$), дифузний токсичний зоб: 88/3696 (2,4%) і 53/821 (6,5%) відповідно ($p_{\chi}<0,001$), проте нижчою, ніж у жінок, була частота хронічного тиреоїдиту: 1696/3696 (45,9%) і 140/821 (17,1%) відповідно ($p_{\chi}<0,001$), багатовузловий зоб: 359/3696 (9,7%) і 53/821 (6,5%) відповідно ($p_{\chi}=0,0033$) і ФА: 351/3696 (9,5%) і 57/821 (6,9%) відповідно ($p_{\chi}=0,021$).

Свідчення літератури про поширеність патологічних змін у позапухлинній тканині залози за ФК є нечисленними та обмежуються загальним висновком, що на тлі хронічного тиреоїдиту ПК діагностують частіше, ніж інші види раку ЩЗ [8, 16, 31-34]. Проведений у даному дослідженні аналіз продемонстрував: частота хронічного тиреоїдиту за ФК дійсно була меншою, ніж за ПК, проте в цих пацієнтів частіше виявляли фіброзно-склеротичні зміни стромы, супутній багатовузловий зоб, ФА та

Таблиця 2. Частота супутньої патології в позапухлинній тканині щитоподібної залози пацієнтів із диференційованими карциномами, n (%)

Патологічні зміни	Карциноми		
	папілярна (n=4517)	фолікулярна (n=385)	папілярна та фолікулярна (n=41)
Відсутні	1040 (23,0)	84 (21,8)	11 (26,8)
Хронічний тиреоїдит	1836 (40,6)	127 (33,0)*	13 (31,7)
Склеротичні зміни / фіброз	558 (12,4)	79 (20,5)*	10 (24,4)*
Лімфоїдна інфільтрація	467 (10,3)	41 (10,6)	7 (17,1)
Багатовузловий зоб	412 (9,1)	60 (15,6)*	13 (31,7)**
Фолікулярні аденоми	408 (9,0)	48 (12,5)*	7 (17,1)
Гіперпластичний процес	395 (8,7)	33 (8,6)	7 (17,1)
Дифузний колоїдний зоб	221 (4,9)	29 (7,5)*	0 (0,0)
Кісти	191 (4,2)	30 (7,8)*	1 (2,4)
Оксифільноклітинні зміни	119 (2,6)	6 (1,6)	3 (7,3)**
Дифузний токсичний зоб	107 (2,4)	14 (3,6)	0 (0,0)

Примітка: * — вірогідна різниця з групою «папілярна аденома»;

** — вірогідна різниця з групою «фолікулярна карцинома» ($p_{\chi}<0,05$).

кісти. ФК частіше, ніж ПК, діагностували на тлі дифузного колоїдного зоба (табл. 2). У чоловіків із ФК (як показано і для інших пухлин) значно рідше порівняно з хворими жінками виявляли хронічний тиреоїдит: 124/318 (39,0%) і 3/67 (4,5%) відповідно ($p_{\chi}=0,001$). За наявності в ЩЗ двох карцином — ПК і ФК — суттєво зростала частота супутнього багатовузлового зоба; збільшувалася також частота реєстрації в позапухлинній тканині осередкових оксифільноклітинних змін (табл. 2).

За 15 останніх років спостереження кількість пацієнтів із ПК і хронічним тиреоїдитом зросла у 2,4 раза; менш суттєво збільшилася за цей період кількість хворих із ПК, у позапухлинній тканині ЩЗ яких не виявлено суттєвих патологічних змін (в 1,6 раза) (рис., А). Кількість хворих із ФК з і без супутнього хронічного тиреоїдиту залишалася в цей період сталою (рис., Б), а темп зростання числа пацієнтів із МК і пацієнтів із МК, асоційованою з тиреоїдитом, був однаковим (рис., В). Закономірності в частоті інших супутніх патологічних змін у позапухлинній тканині ЩЗ за зазначений період не відзначено.

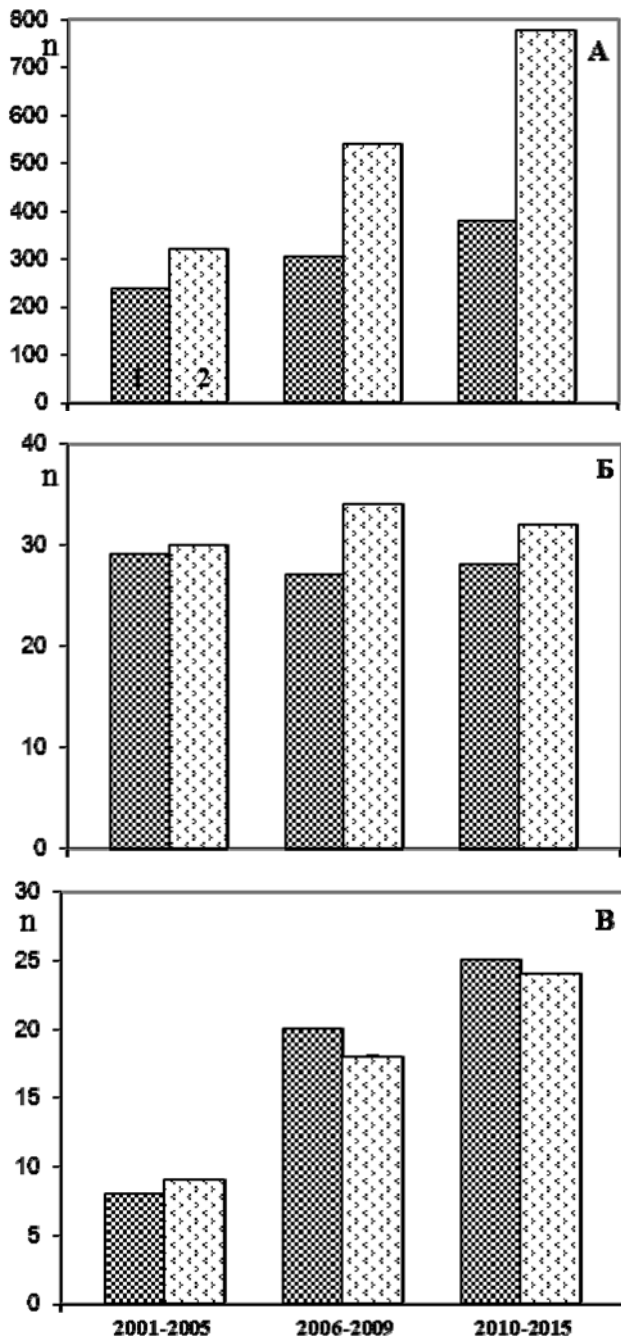


Рис. Динаміка кількості хворих із папілярною (А), фолікулярною (Б) і медулярною карциномами (В) без (1) і з супутнім хронічним тиреоїдитом (2) із 2001 по 2015 рр.

Отже, результати проведеного аналізу засвідчили, що лише в п'ятій частині пацієнтів із диференційованими карциномами в позапухлинній тканині ЩЗ відсутні виражені супутні патологічні зміни. Отримані показники виявилися нижчими, ніж наведені іншими авторами, напевно, з причини ширшого спектра змін, проаналізованих у даному дослідженні. Частота випадків відсутності патологічних

змін за МК виявилася в 1,6-1,7 раза вищою порівняно з такою на тлі диференційованих; це збігається з даними літератури [31] і пов'язано, ймовірно, з різними біологічними особливостями карцином, що розвиваються з різних за природою клітин ЩЗ.

Отримані дані підтверджують висновки переважної більшості дослідників про те, що найчастіше хронічний тиреоїдит супроводжує саме ПК (див. табл. 2). Частота діагностування його за об'єднаними даними становить від 0,5 до 85% [8, 10, 32-35]. Такі значні відмінності, ймовірно, відображають як особливості патоморфологічного визначення або інтерпретації хронічного тиреоїдиту, так і поліпшення останніми десятиліттями діагностичних можливостей. Результати досліджень, проведених у різних країнах, свідчать про збільшення у 2-4 рази поширеності асоціації ПК із тиреоїдитом [36-40]. Проте таке стрімке збільшення неможливо пояснити лише поліпшенням діагностики, адже частота інших супутніх ПК тиреоїдних захворювань за той самий період залишилася сталою.

За нашими даними, останніми роками дійсно збільшилася саме частота асоційованих ПК і тиреоїдиту, чого не спостерігали для поширеності тиреоїдиту на тлі інших карцином (див. рис.).

Деякі автори пов'язують такий феномен зі зміною чинників ризику (або їх поширеності) виникнення тиреоїдиту та ПК [41]. Розглядають вплив забрудненості довкілля, статеві відмінності, генетичні та дієтичні чинники, які можуть робити свій внесок у динаміку збільшення випадків асоційованих ПК і хронічного тиреоїдиту [5, 16]. Поряд із думкою про вплив забрудненого радіонуклідами довкілля [42], існують висновки про відносно невеликий відсоток (23%) випадків «післячорнобильських» ПК, асоційованих із тиреоїдитом [43], і сумніви, що радіація призводить до збільшення поширеності хронічного тиреоїдиту [44], на противагу чітко встановленому факту підвищення захворюваності на папілярний рак ЩЗ.

Щодо дієтичних чинників вважають, що кількісні зміни споживання йоду можуть бути однією з причин збільшення частоти хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту у хворих із ПК. Так, різке збільшення кількості асоційованих захворювань у Кореї пов'язують із більшим,

Оригінальні дослідження

ніж для популяцій західних країн, споживанням йоду в країні [45]. Результати досліджень, проведених в Італії [38], Китаї [39], Німеччині [40] та Аргентині [46], свідчать, що поширеність автоімунного тиреоїдиту серед хворих із ПК суттєво зросла після проведеної йодної профілактики.

Значний інтерес викликає питання про механізми виникнення асоціації ПК і тиреоїдиту у позапухлинній тканині залози. Певні аналогічні генетичні, цитологічні зміни та імунні, що мають місце на тлі як ПК, так і хронічного тиреоїдиту, дозволяють припустити, що пухлинне та автоімунне захворювання мають подібну патогенетичну платформу, але молекулярні шляхи, що беруть участь в їх асоціації, досі не з'ясовано [47].

З іншого боку, сьогодні деякі автори схилиються до висновку, що зв'язок між хронічним тиреоїдитом і ПК є суто антитіло-специфічним [48]. Проте навіть висновок, що підвищений рівень антитіл до тиреоглобуліну (але не до тиреоїдної пероксидази) є незалежним чинником ризику виникнення ПК [48-50], не дозволяє однозначно стверджувати, що автоімунне захворювання причетне до виникнення ПК, — немає доказових даних, які б заперечували думку, що автоімунний тиреоїдит не визначає, а затримує розвиток раку, адже циркулюючі антитіла є важливим чинником, що перешкоджає прогресії пухлин [35, 41, 51].

Щодо можливих гормональних чинників, які можуть бути причетними до виникнення асоціації ПК і тиреоїдиту, безумовно, вже не викликає сумнівів, що значущим етіопатогенетичним чинником розвитку хронічного тиреоїдиту є приналежність до жіночої статі, що пояснюється імунотропною та тиреотропною дією естрогенів. У цьому ж контексті, але стосовно патогенезу раку ЩЗ, доречно нагадати, що естрогени посилюють проліферацію та ріст тиреоцитів, отже, можуть бути причетними до розвитку злоякісної пухлини. Результати аналізу когорти підтверджують, що саме в жінок частота асоційованих ПК і тиреоїдиту в декілька разів перевищує таку у хворих чоловіків, що відповідає свідченням інших дослідників [6, 7, 9-11].

Окрім того, показано, що в крові хворих з асоційованими тиреоїдитом і ПК вміст ТТГ вірогідно вищий порівняно з таким у хворих

лише зі злоякісною пухлиною, хоча й не виходить за межі верхньої референтної величини [52], що встановлено і нами ($2,54 \pm 0,21$ Од/мл і $1,58 \pm 0,14$ Од/мл відповідно, $p < 0,01$). За умов хронічного тиреоїдиту виявили тіснішу кореляцію між рівнем ТТГ і наявністю ПК порівняно з такою в групі хворих із тиреоїдитом і вузловим зобом [53]. Наголошують, що на частоту виникнення ПК на тлі тиреоїдиту впливає не власне автоімунне захворювання (його імунні характеристики), а збільшення рівня ТТГ [54]. Підвищений вміст ТТГ у пацієнтів із гіпотиреозом, що супроводжує тиреоїдит, може стимулювати проліферацію фолікулярного епітелію, долучаючись тим самим до розвитку ПК [55]. За результатами багатомірного аналізу, поряд із прогностичною значущістю антитіл до тиреоглобуліну, визнали, що рівень ТТГ понад 1 Од/мл є реальним предиктором розвитку ПК [48, 52].

Отже, сьогодні, коли більшість праць із вивчення асоціації папілярного раку та хронічного тиреоїдиту ґрунтуються на клінічному ретроспективному аналізі, складно зробити виважений висновок щодо природи асоціації ПК і хронічного автоімунного тиреоїдиту [47]. Висловлено навіть крайні точки зору: тиреоїдит, який має багато спільних із ПК морфологічних, імуногістохімічних і генетичних характеристик, по суті, є мікроскопічним аналогом останньої [56], або поєднання раку ЩЗ і хронічного тиреоїдиту може бути просто збігом через високу частоту автоімунних захворювань [57].

Асоціація хронічного тиреоїдиту та інших пухлин ЩЗ трапляється у 2-3 рази рідше, ніж тиреоїдиту та ПК [19, 33, 38]. Співіснування автоімунного захворювання з ФК реєструють у 0-20% випадків [8, 16, 32], за МК його частота не перевищує 5% [16, 58]. У дослідженнях, де вивчали частоту одночасної присутності тиреоїдних карцином і хронічного тиреоїдиту, не зафіксовано жодного випадку такого співіснування в разі низькодиференційованої або недиференційованої карциноми [16, 57]. ФА або вузлові доброякісні захворювання тиреоїдиту супроводжує в 7-14% випадків [34, 52, 59, 60].

Отримані нами дані свідчать про вищу, ніж наводиться в літературі, частоту реєстрації тиреоїдиту одночасно із зазначеними тиреоїдними пухлинами, а частота асоціації тиреоїдиту

та АК дійсно є найнижчою серед інших тиреоїдних пухлин (див. табл. 1, 2).

Дискусія про цитологічні та гістологічні критерії хронічного тиреоїдиту починається з оцінки інтенсивності лімфоцитарної інфільтрації тканини ЩЗ. Серед патогенетичних механізмів синхронного виникнення тиреоїдиту та тиреоїдного раку важливе місце відводять порушенням клітинних механізмів, що виникають у процесі розвитку запалення, яке може бути канцерогенним чинником і присутнє на найбільш ранніх стадіях трансформації та пухлинної прогресії [51, 61]. Зважаючи на це, припускають, що характер взаємин між карциномою та хронічним тиреоїдитом може носити прозапальний, а не автоімунний характер [62]. До того ж нещодавно отримані дані свідчать, що в крові хворих на хронічний тиреоїдит, асоційований із ПК, має місце висока концентрація імуноглобулінів підкласу IgG4, що зумовлено інфільтрацією органа плазматичними клітинами, які їх секретують. Автори вважають, що саме існування запалення за наявності IgG4 причетне до розвитку ПК [17].

Наші дані свідчать, що частота осередкової лімфоїдної інфільтрації позапухлинної тканини, яка має місце в залозі пацієнтів без підвищення рівня специфічних тиреоїдних антитіл у крові, що ще не дозволяє діагностувати в них розвиток активного автоімунного процесу, суттєво не різниться між групами пацієнтів із ФА, ПК, ФК або обома останніми пухлинами одночасно, тоді як лімфоїдна інфільтрація тканини залози трапляється рідше за АК або МК (див. табл. 1, 2). Обмежена дискусія щодо ролі осередкової інфільтрації тканини залози лімфоцитами включає думку, що вона є захисною реакцією на виникнення МК [58]; щодо АК — лімфоїдна інфільтрація справляє протективну дію, спрямовану на зниження частоти метастазування пухлини [57].

Відзначимо, що хворі когорти, в залозі яких виявлено осередкову лімфоїдну інфільтрацію, були молодшими від пацієнтів, у яких за результатами гістологічного дослідження діагностовано хронічний тиреоїдит (за ФА: $28,6 \pm 1,0$ року та $43,2 \pm 0,8$ року; за ПК: $33,6 \pm 0,5$ року та $40,4 \pm 0,3$ року; за ФК: $40,8 \pm 2,2$ року та $47,4 \pm 1,2$ року; за двох карцином: $37,0 \pm 2,7$ року та $50,1 \pm 3,6$ року; за МК: $39,5 \pm 4,1$ року та $50,6 \pm 1,7$ року відповідно; для

всіх випадків $p < 0,05$). Зазначене може бути побічним доказом послідовності цих процесів у часі.

За наявності запалення в залозі часто мають місце фіброзні та склеротичні зміни тканини та її стромальних елементів. Для вираженого автоімунного тиреоїдиту характерними є фіброз та атрофія паренхіми, а також оксифільні зміни тиреоцитів. Як видно з отриманих нами даних, у залозі пацієнтів із різними карциномами склеротичні та фіброзні зміни найрідше спостерігали за ПК, а найчастіше — за АК (див. табл. 1, 2). Зважаючи, що за АК співіснування пухлини та хронічного тиреоїдиту є менш частим, ніж за ПК, можливо, слушною є думка, що після виникнення злоякісного новоутворення навколо нього майже цілком зникає реакція сполучної тканини, пригнічується ретикуло-ендотеліальна система з розвитком дистрофічних змін у клітинах, фіброзу, сповільненням кровообігу. Це, як вважають, є захисною реакцією організму, спрямованою на ускладнення умов для прогресії захворювання [63]. Можливо, це є актуальнішим для найзловякісніших пухлин та узгоджується з думкою, що лімфоцитарну інфільтрацію спрямовано на зниження частоти метастазування АК [57].

Щодо осередкових оксифільних змін клітин ЩЗ (поза оксифілії на тлі тиреоїдиту Хашимото) слід зазначити, що частота їх виявлення, навпаки, була вищою за таку на тлі ПК, тоді як у позапухлинній тканині за АК випадки діагностування оксифільних клітин були відсутні, як і випадки автоімунного тиреоїдиту Хашимото. Найчастіше осередкові оксифільноклітинні зміни в позапухлинній тканині відзначали серед пацієнтів із двома карциномами — ПК і ФК (надто в чоловіків), причому такі хворі були значно молодшими ($37,7 \pm 2,3$ року та $49,1 \pm 2,8$ року; $p < 0,05$).

У ранніх дослідженнях, алгоритм яких передбачав визначення частоти раку ЩЗ на тлі її доброякісних захворювань, показано, що карциноми частіше діагностували на тлі вузлового зоба порівняно з іншими тиреоїдними захворюваннями. Автори пояснювали це особливостями відбору пацієнтів для хірургічного лікування [22]. У дослідженнях із реєстрацією у хворих із ПК лише трьох супутніх захворювань — автоімунного тиреоїдиту, вузлового нетоксичного та дифузного токсичного зоба — встановлено,

Оригінальні дослідження

що частота перших двох була однаковою [64]. За даними дослідників із Новосибірська, перше місце серед супутніх тиреоїдному раку захворювань посідає колоїдний вузловий зоб, тоді як хронічний тиреоїдит — лише третє. З огляду на це припускають можливість існування регіонарних особливостей у частоті супутньої тиреоїдної патології [21].

За нашими даними, поширеність супутнього багатовузлового зоба суттєво різниться залежно від природи пухлини, і як тло для випадків існування одночасно ПК і ФК, а також АК він за частотою дійсно не поступається хронічному тиреоїдиту (див. табл. 2). Відзначено також, що багатовузловий зоб частіше супроводжує ФК порівняно з ПК. Причому цікаво, що є певний «кумулятивний ефект»: частота багатовузлового зоба серед пацієнтів із двома карциномами є практично сумою частоти його у хворих із ПК і хворих із ФК. Відомо, що злоякісні пухлини, що існують разом із вузловими тиреоїдними захворюваннями, можуть довгий час залишатися нерозпізнаними, тому можна припустити, що таких пацієнтів тривалий час перед оперативним втручанням спостерігали з приводу саме вузлового зоба. Так, вже не викликає сумнівів, що в більшості випадків АК розвивається в літніх пацієнтів на тлі тривалого існуючого вузлового зоба. Наші спостереження цілком вкладаються в ці уявлення з огляду на більший вік хворих із супутнім багатовузловим зобом порівняно з віком пацієнтів з іншими патологічними змінами в позапухлинній тканині та пацієнтів, у позапухлинній тканині залози яких їх не виявлено (з ПК: $45,5 \pm 0,6$ року та $36,4 \pm 0,4$ року; з ФК: $50,3 \pm 2,1$ року та $35,5 \pm 1,8$ року; з АК: $68,0 \pm 3,9$ року та $58,7 \pm 2,0$ року; з МК $53,8 \pm 4,2$ року та $41,7 \pm 2,1$ року відповідно; для всіх випадків $p_t < 0,05$).

На думку деяких дослідників, найбільший відсоток випадків раку має місце на тлі ФА ЩЗ [65]. Наші дані не підтверджують цього висновку, причому найчастіше ФА, як і багатовузловий зоб, мали місце в пацієнтів із наявністю в залозі двох різних карцином. Порівняння частоти ФА за папілярного та фолікулярного раку виявило більший її показник на тлі останнього (як і багатовузлового зоба). Це також стосується й поширеності кіст.

Асоціацію дифузного токсичного зоба в пацієнтів із ФА або карциномами ЩЗ виявляли

нечасто (див. табл. 1, 2). Це відповідає думці інших дослідників про однакову частоту раку ЩЗ за евтиреоїдного вузлового або дифузного токсичного зоба та про відсутність захисного ефекту гіпертиреозу на виникнення пухлин [21, 24, 25]. Поодинокими є випадки асоціації хвороби Грейвса та МК [66]. До того ж ми відзначили відсутність супутніх дифузних форм зоба (евтиреоїдного або токсичного) за наявності в залозі двох карцином (див. табл. 2).

Повертаючись до факту збільшення статевого співвідношення (ж:ч) в групах пацієнтів із карциномами, які супроводжуються хронічним тиреоїдитом, слід відзначити, що воно виявилось суттєво вищим порівняно з групами пацієнтів, у позапухлинній тканині залози яких не виявлено суттєвих патологічних змін — 11,3:1 для пацієнтів із ПК (у групі без патологічних змін 2,5:1), 41,0:1 для пацієнтів із ФК (2,0:1), 7,0:1 для пацієнтів із МК (2,4:1), 13,0:1 для пацієнтів із ПК і ФК (2,5), а також для пацієнтів із ФА 21,6:1 (3,8:1).

Надто слід відзначити надзначне перевищення частоти хронічного тиреоїдиту в жінок із ФК або ФА порівняно з чоловіками. Потрібно також підкреслити підвищення цього співвідношення в групах хворих із ФК і супутньою осередковою лімфоїдною інфільтрацією (11,7:1), із супутнім вираженим гіперпластичним процесом (10,0:1) або дифузним токсичним зобом (13,0:1), чого не спостерігалось в групах хворих з іншими пухлинами ЩЗ і є подібним значному збільшенню частки жінок із ФК і хронічним тиреоїдитом у позапухлинній тканині. Наразі ці виявлені факти пояснень не мають.

Водночас слід звернути увагу, що в позапухлинній тканині залози чоловіків частіше, ніж у жінок, діагностували виражений гіперпластичний процес (за ФА і ПК), дифузний токсичний зоб і кісти (на тлі ПК) і рідше — багатовузловий зоб, ФА та осередкові оксифільноклітинні зміни (усі за ПК).

Висновки

Отже, результати проведеного аналізу свідчать, що вид і частота патологічних змін у позапухлинній тканині ЩЗ хворих із різними карциномами залежать від природи новоутворення, а також від статі та віку хворих.

З'ясування можливого впливу цих змін на характер пухлинного процесу буде предметом подальших досліджень.

Список використаної літератури

- Осинский С, Ваупель П. Микрофизиология опухолей. Київ: Наукова Думка, 2009:254 с. (Osinsky S, Vaupel P. Tumors Microphysiology. Kyiv: Naukova Dumka, 2009:254 p.).
- Мишуніна ТМ, Калініченко ОВ, Тронько МД, Журнаджи ЛЮ, Стаценко ОА. Мітохондріальні та постмітохондріальні механізми апоптозу у тканині щитоподібної залози з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тироїдиту. Ендокринологія. 2009;14(1):48-56. (Mishunina TM, Kalinichenko OV, Tronko MD, Zurnadzhi LY, Statsenko OA. Mitochondrial and postmitochondrial mechanisms of apoptosis in thyroid tissue under conditions of its lymphoid infiltration or signs of chronic thyroiditis. Endocrinologia. 2009;14(1):48-56).
- Mishunina T, Kalinichenko E, Tronko N. Abnormalities of the cell apoptosis in the unchanged extratumoral tissue of thyroid gland with a microfollicular structure. Exp. Oncol. 2012;34(2):112-5.
- Harun-Or-Rashid M, Asai M, Sun X, Hayashi Y, Sakamoto J, Murata Y. Effect of thyroid statuses on sodium/iodide symporter (NIS) gene expression in the extrathyroidal tissues in mice. Thyroid Res. 2010;3:327-38.
- Krátký J, Jiskra J. Autoimmune thyroiditis and thyroid cancer. Vnitr. Lek. 2015 Oct;61(10):878-81.
- Anand A, Singh K, Kushwaha J, Hussain N, Sonkar A. Papillary thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis: An association less understood. Indian J Surg Oncol. 2014;5(3):199-204.
- Girardi F, Barra M, Zettler C. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81(3):283-7.
- Lee J, Kim Y, Choi J, Kim Y. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2013;168:343-9.
- Nourelidine S, Tufano R. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2015;27(1):21-5.
- Nam H, Lee H, Park G. Impact of co-existent thyroiditis on clinical outcome in papillary thyroid carcinoma with high preoperative serum antithyroglobulin antibody: a retrospective cohort study. Clin Otolaryngol. 2016;41(4):358-64.
- Jeong J, Kim H, Lee C, Park S, Kang S, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: clinical manifestation and prognostic outcome. J Korean Med Sci. 2012;27(8):883-9.
- Grani G, Calvanese A, Carbotta G, D'Alessandri M, Nesca A, Bianchini M, et al. Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fine-needle aspiration cytology. Head Neck. 2015;37:260-4.
- Iliadou P, Effraimidis G, Konstantinos M, Grigorios P, Mitsakis P, Patakiouta F, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis is associated with invasive characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. Eur J Endocrinol. 2015;173(6):827-33.
- Jankovic B, Le K, Hershman J. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):474-82.
- Bircan H, Koc B, Akarsu C, Demiralay E, Demirag A, Adas M, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a prognostic factor for thyroid papillary microcarcinoma? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18(13):1910-5.
- Zhang Y, Ma X, Deng F, Liu Z, Wei H, Wang X, et al. The effect of chronic lymphocytic thyroiditis on patients with thyroid cancer. World J Surg Oncol. 2014;12:277.
- Yu Y, Zhang J, Lu G, Li T, Zhang Y, Yu N, et al. Clinical relationship between IgG4-positive Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1516-24.
- Mazokopakis E, Tzortzinis A, Dalieraki-Ott E, Tsartsalis A, Syros P, Karefilakis C, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. Hormones. 2010;9(4):312-7.
- Cordioli M, Cury A, Nascimento A, Oliveira A, Mello M, Saieg M. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;57(6):445-9.
- Рибаків СИ. Рак щитовидної залози. Полтава: ООО «АСМІ», 2012:571 с. (Rybakov SI. Thyroid cancer. Poltava: ООО «ASMI», 2012:571 p.).
- Бородулина ЕВ, Шевченко СП. Фоновая патология щитовидной железы как прогностический фактор заболеваемости раком щитовидной железы населения г. Новосибирска. Сибирский онкологический журн. 2009; 2(Приложение):31. (Borodulina EV, Shevchenko SP. Background thyroid pathology were predictive for thyroid cancer population of Novosibirsk. Sibirski oncologich zhurn. 2009;2(Suppl):31).
- Yamashita H, Nakayama I, Noguchi S, Murakami N, Moriuchi A, Yokoyama S, et al. Thyroid carcinoma in benign thyroid diseases. An analysis from minute carcinoma. Acta Pathol Jpn. 1985;35(4):781-8.
- Repplinger D, Bargren A, Zhang Y, Adler J, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? J Surg Res. 2008;150(1):49-52.
- Preece J, Grodski S, Yeung M, Bailey M, Serpell J. Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer. Surgery. 2014;156(5):1153-6.
- Cerci C, Cerci S, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, et al. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. Postgrad Med. 2007;53(3):157-60.
- Miccoli P, Minuto M, Galleri D, D'Agostino J, Basolo F, Antonangeli L, et al. Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. NZ J Surg. 2006;76(3):123-6.
- Tam A, Kaya C, Kılıç FBM, Ersoy R, Çakır B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014 ;58(9):933-8.
- Nunes V, Tagliarini J, Marques M, de Godoi J, Mazeto G. A patient with Graves' disease and three types of thyroid carcinoma. Thyroid. 2010;20(5):573-4.
- Carmichael K. Hurthle cell carcinoma in a patient with Graves' disease. Mol Med. 2009;106(5):366-8.
- Foroughi F, Saadat N, Salehian M. Encapsulated insular carcinoma of the thyroid arising in Graves' disease: report of a case and review of the literature. Int J Surg Pathol. 2012;20(6):636-9.
- Яковцева ИИ, Котык ЕА, Олейник АЕ, Данилюк СВ, Ивахно ИВ. Щитовидная железа, как объект хирургической патологии. Укр мед альманах. 2013;16(3) (додаток):157-60. (Yakovtseva II, Kotyk EA, Oleinik AE, Danylyuk CV, Ivakhno IV. The thyroid gland, as the object of surgical pathology. Ukr med almanah. 2013; 16(3)(Suppl):157-60.).
- Huang B, Hseuh C, Chao T, Lin K, Lin J. Well-differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. Endocr Pathol. 2011;22(3):144-9.
- Konturek A, Barczyński M, Wierzbowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. Langenbecks Arch Surg. 2013;398(3):389-94.
- Tamimi D. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. Int J Surg Pathol. 2002;10(2):141-6.
- Zhu F, Shen Y, Li F, Fang Y, Hu L, Wu Y. The effects of Hashimoto thyroiditis on lymph node metastases in unifocal and multifocal papillary thyroid carcinoma: A retrospective Chinese Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(6):e2674.
- Oh C-M, Park S, Lee J, Won Y-J, Shin A, Kong H-J, et al. Increased prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in Korean patients with papillary thyroid cancer. PLoS ONE. 2014; 9(6):e99054.
- Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, et al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1516-27.
- Pagano L, Caputo M, Sama M, Garbaccio V, Zavattaro M, Mauri M, et al. Clinical-pathological changes in differentiated thyroid cancer (DTC) over time (1997–2010): data from the University Hospital «Maggiore della Carità» in Novara. Endocrine. 2012;42:382-90.
- Blomberg M, Feldt-Rasmussen U, Andersen K, Kjaer S. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. Int J Cancer. 2012;131:2360-6.

Оригінальні дослідження

40. Dong W, Zhang H, Zhang P, Li X, He L, Wang Z, et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. *Med Sci Monit.* 2013;19:49-53.
41. Feldt-Rasmussen U, Rasmussen A. Autoimmunity in differentiated thyroid cancer: significance and related clinical problems. *Hormones.* 2010;9(2):109-17.
42. Zhumadilov Z, Gusev B, Takada J, Hoshi M, Kimura A, Hayakawa N, et al. Thyroid abnormality trend over time in northeastern regions of Kazakhstan, adjacent to the Semipalatinsk nuclear test site: a case review of pathological findings for 7271 patients. *J Radiat Res.* 2000;41:35-44.
43. Dinets A, Hulchiy M, Sofiadis A, Ghaderi M, Höög A, Larsson K, et al. Clinical, genetic, and immunohistochemical characterization of 70 Ukrainian adults cases with post-Chornobyl papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:1049-60.
44. Tronko M, Brenner A, Olijnyk V, Robbins J, Epstein O, McConnell R, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4344-51.
45. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. — GLOBOCAN. — 2012, Vol. 1.0. — Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
46. Harach H, Escalante D, Day E. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol.* 2002;13:175-81.
47. Мишуніна ТМ, Тронько МД. Можливі механізми асоціації тиреоїдиту та папілярної карциноми щитоподібної залози. *Фізіол журн.* 2017;63(3):000-000.
48. Azizi G, Keller J, Lewis M, Piper K, Puett D, Rivenbark K, et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2014;21(6):845-52.
49. Azizi G, Malchoff C. Autoimmune thyroid disease: a risk factor for thyroid cancer. *Endocrine Practice.* 2011;17:201-9.
50. Kim E, Lim D, Baek K, Lee J, Kim M, Kwon H, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid.* 2010;20(8):885-91.
51. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metabol.* 2014;25:656-64.
52. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 148(3): 396-402.
53. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale M, Piaggi P, Delitala A, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L thyroxine. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(4):429-37.
54. Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur Thyroid J.* 2015;4(1):26-35.
55. McLeod D, Watters K, Carpenter A, Ladenson P, Cooper D, Ding E. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2682-92.
56. Arif S, Blanes A, Diaz-Cano S. Hashimoto's thyroiditis shares features with early papillary thyroid carcinoma. *Histopathology.* 2002;41:357-62.
57. Khachatryan A. The combination of cancer of the thyroid gland with autoimmune thyroiditis Hashimoto. *Probl Theor Clin Med.* 2012;2.
58. De Pasquale L, Sommaruga L, Andreani S, Bastagli A. Hashimoto's thyroiditis and medullary carcinoma in the same gland: a purely random occurrence? *Chir Ital.* 2004;56(4):557-62.
59. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases: indications for thyroidectomy. *Chir Ital.* 2003;55(3): 365-72.
60. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg.* 2005;71(10):874-8.
61. Grivennikov S, Greten F, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883-99.
62. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(5):702-8.
63. Арендаревський ЛФ. Про реакцію організму на розвиток раку. IX з'їзд онкологів України. Вінниця, 13-15 вересня 1995. Київ, 1995;74-5. (Arendarevskyy L. On the body's response to cancer development. IX congress of oncologists Ukraine. Vinnitsa, 13-15 September 1995. Kyiv, 1995;74-5).
64. Гульчій МВ. Рак ШЗ у поєднанні з іншою тиреоїдною патологією: особливості клініки, діагностики та лікування: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Київ, 2008:36 с. (Gulchiiy M. Thyroid cancer in combination with other thyroid disorders: clinical features, diagnosis and treatment. Avtoreferat dys ... dr med nauk. Kyiv, 2008:36 p.).
65. Подвязников С.О. Рак щитовидной железы. Независимое издание для практикующих врачей. Режим доступа: <http://www.rmj.ru/>. С. 8. (Podvyaznikov S. Thyroid cancer. The independent publication for practitioners. Available: <http://www.rmj.ru/>. P. 8).
66. Habra M, Hijazi R, Verstovsek G, Marcelli M. Medullary thyroid carcinoma associated with hyperthyroidism: a case report and review of the literature. *Thyroid.* 2004;14(5):391-6.

(Надійшла до редакції 02.08.2017 р.)

Патологические изменения во внеопухолевой ткани щитовидной железы пациентов с тиреоидными опухолями

Т.М. Мишуніна, М.Ю. Болгов, Л.Ю. Журнаджи,
Е.В. Калиниченко

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

Резюме. Цель — определить частоту сопутствующей патологии во внеопухолевой ткани щитовидной железы при наличии ее доброкачественной или злокачественной опухоли. **Материал и методы.** Ретроспективное исследование когорты больных, которые по поводу опухоли перенесли операцию на щитовидной железе (ЩЖ). Анализировали частоту присутствия во внеопухолевой ткани ЩЖ гистологических признаков патологических изменений с учетом возраста и пола больных; для части пациентов использована информация об уровне в крови ТТГ. Проведен анализ динамики распространения сопутствующих карциномам патологических изменений во внеопухолевой ткани на протяжении 2001-2015 гг. **Результаты.** Наиболее распространенными патологическими изменениями во внеопухолевой ткани ЩЖ является хронический тиреоидит, который чаще всего сопровождается папиллярную карциному, реже — фолликулярную, еще реже — медуллярную карциному или фолликулярную аденому. При анапластической карциноме хронический тиреоидит встречается в 2 раза реже, чем при папиллярной, однако сопутствующий многоузловой зоб во внеопухолевой ткани больных с анапластической карциномой (а также при одновременном наличии в железе папиллярной и фолликулярной карцином) диагностируют в 3-6 раз чаще, чем при фолликулярной аденоме, дифференцированных или медуллярной карциномах. В то же время частота очаговой инфильтрации ткани железы лимфоцитами, которая является признаком воспаления, не раз-

личается у пациентов с различными тиреоидными опухолями. За 15 последних лет наблюдения количество пациентов с папиллярной карциномой и хроническим тиреоидитом возросло в 2,4 раза; количество больных с фолликулярной карциномой с и без сопутствующего тиреоидита оставалось постоянным, а темпы повышения числа пациентов с медуллярной карциномой и медуллярной карциномой, ассоциированной с тиреоидитом, были одинаковыми. **Выводы.** Частота патологических изменений во внеопухолевой ткани щитовидной железы зависит от природы новообразования, пола и возраста больных.

Ключевые слова: карциномы щитовидной железы, фолликулярная аденома, хронический тиреоидит, многоузловой эутиреоидный и диффузный токсический зоб, внеопухолевая ткань щитовидной железы.

Pathological changes in the extratumoral thyroid tissue of patients with thyroid tumors

T.M. Myshunina, M.Yu. Bolgov, L.Yu. Zurnadzhy,
O.V. Kalinichenko

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

Abstract. Aim is to determine the frequency of concomitant pathology in the extratumoral tissue of the thyroid gland in the presence of a benign or malignant tumor. **Material and methods.** A retrospective study of the cohort of patients who had surgery for thyroid tumor. The frequency of presence of histological signs of pathological changes in the extratumoral thyroid tissue was analyzed,

taking into account the age and sex of patients; the information of the level of TSH in the blood was used for a part of patients. The dynamics of pathological change accompanying carcinomas in the extratumoral tissue for the period 2001-2015 was analyzed.

Results. The most common pathological changes in extratumoral thyroid tissue is chronic thyroiditis, which more often accompanies papillary carcinoma, less often follicular, and more rarely medullary carcinoma or follicular adenoma. In anaplastic carcinoma, chronic thyroiditis is 2 times less common than with papillary carcinoma, but concomitant multi-node goiter in the extratumoral tissue of patients with anaplastic carcinoma (as well as with papillary and follicular carcinoma present in the gland) is diagnosed 3-6 times more often than with follicular adenoma, differentiated or medullary carcinomas. At the same time, the frequency of focal infiltration of the thyroid tissue by lymphocytes, which is a sign of inflammation, does not differ in patients with various thyroid tumors. Over the last 15 years of follow-up, the number of patients with papillary carcinoma and chronic thyroiditis increased up to 2.4 times; the number of patients with follicular carcinoma with and without concomitant thyroiditis remained constant, and the rate of increase in the number of patients with medullary carcinoma and patients with the latter associated with thyroiditis was the same.

Conclusions. The frequency of pathological changes in the extratumorous tissue of the thyroid gland depends on the nature of the neoplasm, the sex and age of the patients.

Keywords: thyroid carcinomas, follicular adenoma, chronic thyroiditis, multinodular euthyroid and diffuse toxic goiter, extratumoral thyroid tissue.

Применение электросварочной технологии как основного метода диссекции и гемостаза в эндокринной хирургии

А.Н. Кваченюк¹,
О.Н. Гулько²,
И.С. Супрун¹,
К.В. Негриенко¹

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

ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины

Резюме. Сегодня при помощи сварочной технологии в клинике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» выполняются все виды хирургических вмешательств на эндокринных органах. **Целью исследования** было проведение сравнительного анализа показателей эффективности оперативных вмешательств, выполненных традиционным способом (группа сравнения) и с применением сварочной технологии. **Материалы и методы.** Сравнивали длительность оперативного вмешательства, объем кровопотерь, выраженность послеоперационного болевого синдрома, длительность послеоперационной госпитализации, интра- и послеоперационные осложнения, гистологические изменения в удаленных тканях. **Результаты.** Выполнение операций при помощи электросварочной технологии позволило сократить длительность оперативного вмешательства на 20-30%, объем кровопотерь — на 30-50%, снизить субъективную оценку пациентами интенсивности послеоперационного болевого синдрома и расход анальгетиков в послеоперационный период на 20%; сократить длительность послеоперационной госпитализации на 1-2 койко-дня. В контрольной группе чаще возникали интраоперационные кровотечения, существенных различий в возникновении послеоперационных осложнений не выявлено. По гистологическим характеристикам удаленных тканей в зоне электросварочного воздействия изменения были минимальны, тогда как в препаратах контрольной группы в зоне воздействия диатермокоагуляции определялись обширные участки некрозов и тромбообразования. **Выводы.** Применение сварочной технологии в эндокринной хирургии может служить эффективным, безопасным и универсальным способом мобилизации органов и осуществления гемостаза. **Ключевые слова:** эндокринная хирургия, методы гемостаза.

Введение. Частота диагностирования объемных образований щитовидной железы и надпочечников в нашей стране и во всем

мире неуклонно возрастает [1, 2]. В последнее время в хирургической практике активно развиваются технологии, направленные на улучшение результатов оперативных вмешательств. Разнообразие электрохирургических способов свидетельствует не только о посто-

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

© А.Н. Кваченюк, О.Н. Гулько, И.С. Супрун, К.В. Негриенко

янном поиске новых возможностей, но и об отсутствии универсального метода диссекции и гемостаза. Электрокоагуляция (диатермокоагуляция) дает возможность остановить капиллярное кровотечение и коагулировать сосуды диаметром до 1,5 мм. Аргонплазменная коагуляция больше подходит для остановки паренхиматозных кровотечений, так как нет технической возможности точного воздействия на сосуд. Ультразвуковой скальпель обеспечивает механическую коагуляцию сосудов диаметром до 3 мм [4]. Но высокая стоимость как самого ультразвукового аппарата для хирургической мобилизации, так и расходных материалов к нему ограничивает его широкое применение. Надежную остановку кровотечений из крупных сосудов по-прежнему обеспечивает лигирование шовным материалом или клипсами, однако такой способ затратен по времени и предполагает оставление в ране инородных тел. Сварочная технология — новый эффективный инструмент для рассечения тканей и осуществления гемостаза, который позволяет надежно заваривать стенки сосудов диаметром до 7-11 мм [3]. Опыт применения сварочной технологии в эндокринной хирургии показывает ее преимущество перед другими методами [5, 10].

Цель исследования — провести сравнительный анализ показателей эффективности оперативных вмешательств, выполненных традиционным способом и с применением сварочной технологии.

Материалы и методы

Изучена эффективность применения сварочной технологии как основного метода диссекции и гемостаза в эндокринной хирургии.

За период с 2011 по 2015 год с применением сварочной технологии на базе хирургического отдела клиники ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» пациентам выполнено:

- 256 гемитиреоидэктомий;
- 25 удалений перешейка щитовидной железы;
- 67 субтотальных резекций щитовидной железы;
- 294 тиреоидэктомии, в том числе с модифицированной радикальной диссекцией шеи;
- 18 селективных диссекций шеи;

- 9 удалений срединных и боковых кист шеи;
- 23 удаления аденом паращитовидных желез;
- 221 лапароскопическая адреналэктомия и резекция надпочечников;
- 164 открытых резекции надпочечников и адреналэктомии, в том числе с паракаваальной, парааортальной диссекцией забрюшинного пространства.

Применяли генератор «Патонмед ЕКВЗ-300» (Украина) и биполярный электросварочный инструментарий, разработанный совместно специалистами Института электросварки им. Е.О. Патона и фирмы «Алеф», удобный для проведения хирургических вмешательств на надпочечниках и щитовидной железе. Контрольную группу составило такое же количество аналогичных по объему операций, выполненных традиционным способом. Традиционный способ предполагает использование монополярной диатермокоагуляции и лигирование шовным материалом сосудов среднего и большого диаметра. В этих двух группах сравнивали длительность оперативного вмешательства, объем кровопотерь, выраженность послеоперационного болевого синдрома, длительность послеоперационной госпитализации, интра- и послеоперационные осложнения, гистологические изменения в удаленных тканях.

Все представленные оперативные вмешательства проводили в плановом порядке, после тщательного инструментального и лабораторного обследования пациентов.

Результаты и их обсуждение

Отмечен ряд преимуществ проведения операций с использованием сварочной технологии по сравнению с традиционными способами осуществления доступа и оперативным приемом.

Высокочастотная сварочная технология позволяет практически бескровно выделить и мобилизовать щитовидную железу или надпочечник, что улучшает визуальный контроль в ране, делает оперативное лечение более удобным для хирургов, уменьшает время операции, снижает количество осложнений (табл.).

Выполнение операций при помощи сварочной технологии позволило сократить длительность оперативного вмешательства на 20-30% (в зависимости от вида вмешательства), объем

Оригінальні дослідження

Таблица. Параметры эффективности наиболее распространенных вмешательств, выполненных с применением электросварочной технологии и традиционным способом ($M \pm m$)

Параметры эффективности оперативных вмешательств		Электросварочная технология	Традиционный способ
Длительность вмешательства, мин	тиреоидэктомия	80±3*	115±4
	открытая адреналэктомия	97±2*	130±2
	лапароскопическая адреналэктомия	58±0,6*	77±2
Объем интраоперационной кровопотери, мл	тиреоидэктомия	37±5*	75±8
	открытая адреналэктомия	222±26*	404±28
	лапароскопическая адреналэктомия	41±0,4*	63±0,5
Субъективная оценка боли по ВАШ, баллы	тиреоидэктомия	3,3±0,1*	4,1±0,1
	открытая адреналэктомия	4,4±0,1*	6,2±0,1
	лапароскопическая адреналэктомия	2,8±0,1*	3,2±0,1
Расход ампл. декскетопрофена 50 мг — 2,0 мл, шт.	тиреоидэктомия	3±0,1*	5±0,1
	открытая адреналэктомия	8±0,1*	11±0,2
	лапароскопическая адреналэктомия	4±0,1	5±0,1
Длительность п/о госпитализации, койко-дни	тиреоидэктомия	3,2±0,1*	4,1±0,1
	открытая адреналэктомия	7,3±0,2*	9,4±0,3
	лапароскопическая адреналэктомия	3,1±0,1*	4,2±0,1
Частота осложнений, %	тиреоидэктомия	3±0,3	4±0,5
	открытая адреналэктомия	3,5±1,5*	8,1±2
	лапароскопическая адреналэктомия	0	0,1

Примечание: * — разница достоверна ($p < 0,05$).

кровопотеря — на 30-50%, снизить субъективную оценку пациентами интенсивности послеоперационного болевого синдрома и расход анальгетиков в послеоперационный период на 20%; сократить длительность послеоперационной госпитализации на 1-2 койко-дня. В контрольной группе чаще возникали интраоперационные кровотечения; существенных различий в возникновении послеоперационных осложнений не выявлено. По гистологическим характеристикам удаленных тканей в зоне электросварочного воздействия изменения были минимальными, тогда как в препаратах контрольной группы в зоне воздействия диатермокоагуляции определялись обширные участки некрозов, а также тромбообразование в прилежащей ткани.

В основе сварочной технологии лежит электротермомеханическое воздействие, которое вызывает коагуляцию и реполимеризацию белковых молекул [7]. Из внутренних слоев стенок сосудов образуется плотная гомогенная масса, надежно закрывающая просвет сосудов. Как и при биполярной электрокоагуляции, используется высокочастотный переменный ток (Патонмед ЕКВЗ-300-440 кГц; VallyLab LigaSure — 470 кГц), но его подача осуществляется циклами, дозированно, в зависимости от сопротивления свариваемых тканей. Система обратной связи аппарата контролирует выходной ток и напряжение, генератор автоматически выбирает необходимые параметры и оптимальный цикл; во время подачи тока постоянно измеряется тканевой импеданс, и в соответствии с этим постоянно изменяются параметры электрической энергии. При этом температура нагрева свариваемых тканей составляет 50-65 °С [6-8]. Тепловое воздействие на ткани, а также глубина и площадь его распространения минимальны, что делает возможным и безопасным применение сварочной технологии вблизи места прохождения магистральных сосудов и нервных стволов. Применение сварочной технологии наиболее универсально из всех существующих альтернативных методов лигирования (электрохирургических, ультразвуковых и других энергетических воздействий): завариваются практически все сосуды, возможна остановка паренхиматозных кровотечений, бескровное выделение и мобилизация органов. Гарантированно заваривает сосуды большого диаметра — 7-11 мм. Заваривание сосудов очень надежно — прочность сварного шва на разрыв более чем в 10 раз превосходит нормальное систолическое давление. При этом в ране не остаются остатки лигатуры с узлом, что уменьшает воспалительные реакции в послеоперационный период. Технология также позволяет проводить бескровную диссекцию больших массивов тканей без выделения сосудов [10, 11].

При выполнении гемитиреоидэктомий, резекций надпочечника и других органосохраняющих операций последовательная электросварочная резекция позволяет получить оптимальную резекционную линию в зависимости от формы опухоли и сохранить достаточное количество здоровой ткани, одновременно

обеспечивая надежный гемостаз. В месте воздействия электросварки сохраняется жизнеспособность тканей, при заживлении раны отсутствует фаза усиления повреждения, не формируется грубая рубцовая ткань и образуются новые сосуды [7].

При злокачественных новообразованиях сварочная технология позволяет снизить риск потенциальной опухолевой диссеминации, упрощает соблюдение принципов абластики [3].

При традиционном способе выполнения операций использование монополярной диатермокоагуляции вызывает ожог и некроз окружающих тканей, усиливает воспалительный процесс в ране, что приводит к возникновению выраженного отека в ранний послеоперационный период, особенно при больших объемах оперативного вмешательства. Температура нагрева окружающих тканей при использовании диатермокоагуляции составляет 100-400 °С. В операциях на шее может нарушаться функционирование паращитовидных желез и возвратных гортанных нервов, кровоснабжение которых вследствие анатомического расположения в непосредственной близости к щитовидной железе может быть нарушено, они могут подвергаться механическому сдавливанию отеками окружающими тканями и химическому воздействию закисленной среды в зоне воспаления. Это увеличивает риск развития транзиторного гипопаратиреоза и пареза возвратных гортанных нервов [9].

Выводы

Применение высокочастотной электросварочной технологии в эндокринной хирургии позволяет уменьшить продолжительность хирургического вмешательства, значительно снизить объем интраоперационной кровопотери, избежать развития интра- и послеоперационных осложнений, снизить травматичность вмешательства и улучшить послеоперационную реабилитацию пациентов. Кроме общехирургических преимуществ, применение сварочной технологии в эндокринной хирургии позволяет избежать определенных специфических осложнений и упрощает работу в сложных анатомо-топографических условиях при выполнении операций на эндокринных органах.

Список использованной литературы

1. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, Kaczirek K, Schindl M, Scheuba C, et al. Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol.* 2002;41(1):70-7.
2. Кваченюк АН, Кваченюк ЕЛ. Использование фитотерапии при лечении заболеваний щитовидной железы. *Врачебное дело.* 2012;3-4:1-4. (Kvachenjuk AN, Kvachenjuk YeL. The use of phytotherapy in the treatment of thyroid diseases. *Vrachebnoye delo.* 2012;3-4:1-4).
3. Патон БЕ. Тканесохраняющая высокочастотная электросварочная хирургия: атлас. Киев: Ин-т электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины; 2009. (Paton BE. Tissue-preserving high-frequency electric welding surgery: atlas. Kiev: E.O. Paton Institute of Electric Welding of the NAS of Ukraine; 2009).
4. Olmez A, Karabulut K, Aydin C, Kayaalp C, Yilmaz S. Comparison of harmonic scalpel versus conventional knot tying for transection of short hepatic veins at liver transplantation: prospective randomized study. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1717-9.
5. Peterson SL, Stranahan PL, Schmaltz D, Mihaichuk C, Cosgriff N. Comparison of healing process following ligation with sutures and bipolar sealing. *Surg technol int.* 2002 Sep;10:55-60.
6. Патон БЕ. Электрическая сварка мягких тканей в хирургии. Автоматическая сварка. 2004;9(617):7-11. (Paton BE. Electrical welding of soft tissues in surgery. *Avtomaticheskaya svarka.* 2004; 9(617):7-11).
7. Патон БЕ, Фурманов ЮА, Лебедев ОВ, Иванова ОН, Масалов ЮА, Захараш МП, та ін. Спосіб зварювання біологічної тканини, спосіб керування зварюванням біологічної тканини (варіанти) і пристрій для зварювання біологічної тканини (варіанти). Пат. України № 77064; опубл. 16.10.2006. (Paton BE, Furmanov YuA, Lebedev OV, Ivanova ON, Masalov YuA, Zakharash MP, et al. Method for welding the biological tissue, a method for controlling the welding of biological tissue (variants) and a device for welding biological tissue (variants). *Pat. 77064 UA*; publ. 16.10.2006).
8. Paton BE, Lebedev VK, Vorona DS, Karchemsky VI, Furmanov YuA, Lebedev AV, et al. Bonding of soft biological tissues by passing high frequency electric current therethrough. *Pat. 20020091385A1 US*; publ. 11.07.2002.
9. Dionigi G, Van Slycke S, Rausei S, Boni L, Dionigi R. Parathyroid function after open thyroidectomy: A prospective randomized study for ligature precise versus harmonic FOCUS. *Head Neck.* 2013 Apr;35(4):562-7.
10. Overhaus M, Schaefer N, Walgenbach K, Hirner A, Szyrach MN, Tolba RH. Efficiency and safety of bipolar vessel and tissue sealing in visceral surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2012 Nov; 21(6):396-401.
11. Macario A, Dexter F, Sypal J, Cosgriff N, Heniford BT. Operative time and other outcomes of the electrothermal bipolar vessel sealing system (LigaSure) versus other methods for surgical hemostasis: a meta-analysis. *Surg Innov.* 2008;15(4):284-91.

(Надійшла до редакції 16.09.2017 р.)

Застосування електрозварювальної технології як основного методу дисекції і гемостазу в ендокринній хірургії

А.М. Кваченюк¹, О.Н. Гулько², І.С. Супрун¹,
К.В. Негрієнко¹

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

² ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України»

Резюме. Сьогодні за допомогою зварювальної технології в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» виконуються всі види оперативних втручань на ендокринних органах. **Метою дослідження** було проведення порівняльного аналізу показників ефективності оперативних втручань, виконаних традиційним способом (група порівняння) та за допомогою зварювальної технології. **Матеріали та методи.** Порівнювали тривалість оперативного втручання, об'єм крововтрат, вираженість поопераційного больового синдрому, тривалість поопераційної госпіталізації, інтра- та поопераційні ускладнення, гістологічні зміни у видалених тканинах. **Результати.** Виконання втручань за допомогою електрозварювальної технології дозволило зменшити тривалість втручань на 20-30%, об'єм крововтрат — на 30-50%, знизити суб'єктивну оцінку пацієнтами інтенсивності поопераційного больового синдрому та витрату анагетиків у поопераційний період на 20%; скоротити тривалість поопераційної госпіталізації на 1-2 ліжко-дні. У групі порівняння частіше виникали інтраопераційні кровотечі, суттєвої різниці у виникненні поопераційних ускладнень не виявлено. За гістологічними характеристиками видалених тканин у ділянці електрозварювального впливу зміни були мінімальними, тоді як у препаратах групи порівняння в ділянці впливу діатермокоагуляції визначались широкі ділянки некрозів і тромбоутворення. **Висновки.** Застосування зварювальної технології в ендокринній хірургії може бути ефективним, безпечним й універсальним способом мобілізації органів і здійснення гемостазу.

Ключові слова: ендокринна хірургія, методи гемостазу.

Use of electric welding technology as the main method of dissection and hemostasis in endocrine surgery

A.M. Kvachenyuk¹, O.N. Gulko², I.S. Suprun¹,
K.V. Negrionko¹

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

² State Institution «A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Natl. Acad. of Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Currently all kinds of endocrine surgical operations are performed using the welding technology in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. of Med. Sci. of Ukraine». This study is **aimed** to compare the results obtained by traditional surgical technique (comparative group) with those obtained by using the welding technology. **Materials and methods.** The duration of surgery intervention, blood loss, postoperative pain syndrome, duration of postoperative hospitalization, intra- and postoperative complications, and histological changes in removed tissues were compared. **Results.** Usage of the welding technology allows to decrease the mean operating time by 20-30%, to reduce the level of intraoperative blood loss by 30-50%, and the subjective assessment of patients with the intensity of postoperative pain syndrome, analgesics consumption by 20%, the duration of the postoperative hospital stay of patients for 1-2 days. Intraoperative bleeding events were developed in patients of the control group more often; no significant difference between postoperative complications were registered. According to the histological characteristics of the removed tissues, the changes were minimal in the area of electrowelding, whereas wide areas of necrosis and thrombogenesis were determined in preparations of the comparison group in the area of influence of diathermocoagulation. **Conclusion.** Usage of the welding technology in endocrine surgery may be effective, safe and universal method for organ mobilization and haemostasis.

Keywords: endocrine surgery, hemostasis methods.

Гіпотиреоз як суттєвий чинник ризику депресії

О.А. Гончарова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме. Мета — встановлення структури симптомокомплексу, що характеризує депресивний стан у хворих на гіпотиреоз, а також визначення можливостей його корекції. **Матеріали та методи.** У 25 хворих із поопераційним гіпотиреозом, в яких тиреоїдний стан компенсовано за допомогою L-тироксину, з використанням шкали депресії Бека отримано дані відносно наявності та ступеня симптомів депресії. Тестування проведено перед початком і після лікування препаратом Цефавора впродовж одного місяця. **Результати.** Проведеними розрахунками встановлено, що сумарна середня кількість балів в обстежених ($28,1 \pm 3,24$) потрапляє в діапазон, що відповідає наявності вираженої депресії середньої тяжкості (20-29 балів). Після курсу приймання Цефавори сумарна кількість балів вірогідно знизилася до $16,9 \pm 2,37$ ($p < 0,01$) і потрапила в діапазон помірної депресії. Збільшилася частка хворих, які в різних пунктах «шкали» оцінили свій стан у межах норми: у середньому кількість таких випадків збільшилася з $6,04 \pm 1,72$ до $11,24 \pm 1,56$ ($p < 0,05$). **Висновки.** Шкала депресії Бека є придатною для використання в обстеженні хворих на гіпотиреоз. Препарат Цефавора можна вважати перспективним у лікуванні депресії на тлі поопераційного гіпотиреозу.

Ключові слова: поопераційний гіпотиреоз, депресія, шкала Бека, Цефавора.

Взаємозв'язок між депресією та гіпотиреозом, виявлені давно. J.J. Haggerty та A.J. Prange, підкреслює значну поширеність прихованого гіпотиреозу в популяції, вказуючи, що серед хворих із депресією даний показник перевищує середньостатистичний, а частота виявлення зростає до 86% [1].

Відомо, що мозок потребує гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), аби використовувати кисень і стимулювати виробництво серотоніну та дофаміну, які регулюють емоції. Саме тому гіпотиреоз може призвести до депресії, а також до нечіткості мислення, на що скаржиться майже кожен пацієнт із цією хворобою [2, 3].

Вважається, що підґрунтям численних морфологічних порушень різних відділів нервової системи на тлі гіпотиреозу може бути порушення регуляції кількох ключових генів, що контролюють експресію інших генів у різних типах нервових клітин [4, 5].

Розмаїття та комбінації клінічних форм гіпотиреоїдних порушень центральної та периферичної нервової системи пов'язано з тим, що точками прикладання дії тиреоїдних гормонів є ядерні ефекти, нейроендокринні процеси, енергетичний метаболізм, розподіл Na^+ і K^+ всередині клітини і в позаклітинному просторі, порушення активності окисного ланцюга мітохондрій [6]. Дуже важливим аспектом дії тиреоїдних гормонів на метаболічні процеси в нервовій ткани-

* Адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© О.А. Гончарова

Оригінальні дослідження

ні є синхронізуючий вплив на ріст аксонів і мієлінізацію [7, 8].

Висловлюються припущення про зниження на тлі гіпотиреозу швидкості кровотоку, пригнічення анаболічних процесів, метаболізму глюкози в головному мозку, про порушення впливу тиреоїдних гормонів на пострецепторні механізми, що сприяють норадренергічній і серотонінергічній нейротрансмісії. Виявлено, що трийодтиронін (T_3) міститься в стиках синапсів і регулює кількість і активність серотоніну, норадреналіну та гамма-аміномасляної кислоти в мозку [3, 8].

Складність і багатокомпонентність патогенезу гіпотиреоїдної депресії зумовлюють необхідність застосування великої кількості лікарських препаратів, що впливають на різні ланки, а це веде до поліпрагмазії та нерідко супроводжується ускладненнями. Тому пошук нових можливостей терапії пацієнтів із даною патологією є актуальною проблемою.

У цьому плані становить інтерес рослинний препарат Цефавора, який має у своєму складі три основних компоненти, що доповнюють дію один одного в межах синергетичного та адитивного ефекту. Інгрідієнт гінго білоба підтримує кровоносну систему та справляє дилатуючий ефект на судини. Омела біла має антипроліферативні властивості. Крім того, відзначено протизапальну та знеболювальну активність флавоноїдів, виділених з омели білої, що дозволяє застосовувати цей природний агент для лікування головного болю. Глід впливає на набряки, загальну слабкість, депресивні стани, поліпшує кровотік у серці та кінцівках [9].

Ефективність і безпечність препарату Цефавора неодноразово підтверджено в дослідженнях вітчизняних і зарубіжних учених. У багатоцентровому нерандомізованому відкритому дослідженні 2011 р. у Німеччині оцінено ефективність і стерпність Цефавори у 804 пацієнтів із порушенням мозкового кровотоку. Автори дослідження відзначили, що 95% учасників переносили препарат добре та дуже добре [10].

Про успішне застосування даного препарату в пацієнтів із початковою формою атеросклеротичної дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕП) 2013 року повідомила професор С.М. Кузнєцова. Було показано, що Цефавора справляє мультимодальну дію, забезпечуючи

тим самим активізацію мозкового кровотоку, поліпшення мнестичних і координаційних функцій, нормалізацію психоемоційної сфери [11]. Схожих висновків дійшла і професор Н.А. Марута, продемонструвавши, що курсове приймання Цефавори хворими з ДЕП І-ІІ ступеня судинного генезу (по 20 крапель тричі на добу впродовж 1 місяця) дозволило досягти стабілізації тонусу судин, зменшити явища венозної дисфункції, підсилити мозковий кровотік в усіх судинних басейнах, поліпшити пам'ять і увагу, відновити працездатність, підвищити здатність до навчання [12].

Метою даного дослідження було визначення особливостей симптоматики та ступеня депресивних станів у хворих на гіпотиреоз, а також можливість їх корекції.

Матеріали та методи

Обстежено 25 жінок із поопераційним гіпотиреозом тяжкої форми в стадії медикаментозної субкомпенсації впродовж щонайменше 6 місяців. Усі обстежені приймали левотироксин у дозах, необхідних для компенсації тиреоїдного статусу (табл. 1).

Для виявлення депресії та схожих із депресивними станів, а також для визначення ступеня основних симптомів депресії використано шкалу Бека, яка є одним із найбільш популярних опитувальників. Вона містить 21 групу стверджень, у кожному з яких необхідно обрати таке, що найбільше відповідає власному відчуттю особи, якій проводиться тестування. У кожній групі питань запропоновано чотири варіанти відповідей, які оцінюються від 0 до 3 балів залежно від тяжкості симптомів. Сумарний бал тесту коливається від 0 до 63. Хворі мають самостійно позначити в опитувальнику свої відповіді. Тестування проводили перед початком і через місяць піс-

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих

Показник	Середньостатистичний рівень ($M \pm m$)
Вік, роки	53,2 $\pm$ 6,3
Тривалість гіпотиреозу, роки	7,5 $\pm$ 2,1
Рівень ТТГ, мМОд/л	4,1 $\pm$ 0,6
Рівень вільного T_4 , пмоль/л	11,7 $\pm$ 2,2
Загальний об'єм ЦЗ за даними УЗД, см ³	5,9 $\pm$ 3,3
Середня доза левотироксину, мкг	89,36 $\pm$ 5,41

ля щоденного приймання препарату Цефавора (по 30 крапель тричі на день). Доза левотироксину за цей період не змінювалася.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з оцінкою t-критерію Стюдента. Різницю між показниками вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За даними заповнених хворими опитувальників перед початком і після приймання впродовж 1 місяця препарату Цефавора було розраховано сумарну кількість балів по кожному з 21 ствердження шкали депресії Бека. Методику розрахунку наведено в таблиці 2.

Результати підрахунку в дослідженої групи хворих наведено в таблиці 3.

Результати розрахунків свідчать, що в дослідженій групі хворих на гіпотиреоз мала місце виражена депресія середньої тяжкості. Се-

Таблиця 2. Приклад розрахунку сумарної кількості балів за даними заповнених хворими опитувальників

Група стверджень	Ступінь відчуття	Кількість хворих	Кількість балів
Відчуття смутку	0 — не відчуваю смутку	4 (x0)	0
	1 — я стурбований	18 (x1)	18
	2 — я стурбований увесь час	3 (x2)	6
	3 — я нещасний до нестями	0 (x3)	0
Усього		25	24

Примітка: Результати тесту інтерпретують таким чином: підпункт 0 оцінюється в 0 балів; підпункт 1 — кількість хворих треба помножити на 1; підпункт 2 — помножити на 2; підпункт 3 — помножити на 3. Сума всіх результатів характеризує вираженість ствердження у хворих даної групи.

Таблиця 3. Результати підрахунку кількості балів за даними заповнених хворими ($n=25$) опитувальників тесту Бека перед початком і після лікування препаратом Цефавора

Група стверджень	Перед початком лікування ступінь вираженості (кількість хворих)				Сумарна кількість балів	Після лікування ступінь вираженості (кількість хворих)				Сумарна кількість балів
	0	1	2	3		0	1	2	3	
1	4	18	3	0	24	7	18	0	0	18
2	3	15	7	0	29	6	14	5	0	24
3	4	11	10	0	31	6	12	7	0	26
4	0	18	7	0	32	0	25	0	0	25
5	10	15	0	0	15	15	10	0	0	10
6	16	5	4	0	13	21	2	2	0	6
7	15	10	0	0	10	19	6	0	0	6
8	8	17	0	0	17	8	17	0	0	17
9	25	0	0	0	0	25	0	0	0	0
10	5	18	0	2	24	9	15	0	1	18
11	0	9	8	8	49	3	7	6	9	46
12	3	14	8	0	30	6	14	5	0	24
13	0	10	12	3	43	5	13	7	0	27
14	0	11	14	0	39	5	12	8	0	28
15	0	12	9	4	42	7	15	3	0	21
16	5	14	6	0	26	12	13	0	0	13
17	0	8	11	6	48	12	13	0	0	13
18	4	10	7	4	36	11	14	0	0	14
19	25	0	0	0	0	25	0	0	0	0
20	0	18	7	0	32	18	7	0	0	7
21	0	8	9	8	50	16	11	0	0	11
M±m	6,04 ±1,72	11,48 ±1,18	5,81 ±0,97	1,67 ±0,60	28,09 ±3,24	11,24 ±1,56	11,33 ±1,32	2,05 ±0,64	0,47 ±0,43	16,86 ±2,37
p						<0,05		<0,01		<0,01

Примітка: Сутність стверджень за тестом Бека: 1 — смуток; 2 — уява про майбутнє; 3 — відчуття себе невдахою; 4 — задоволеність життям; 5 — відчуття провини; 6 — очікування покарання; 7 — розчарування в собі; 8 — самообвинувачення; 9 — думки про суїцид; 10 — плаксивість; 11 — роздратованість; 12 — інтерес до людей; 13 — прийняття рішення; 14 — незадовільний зовнішній вигляд; 15 — працездатність; 16 — сон; 17 — втомлюваність; 18 — апетит; 19 — схуднення; 20 — турбота про здоров'я; 21 — сексуальність.

Оригінальні дослідження

редня сумарна кількість балів, якими оцінено їх симптоматику, становила $28,1 \pm 3,24$ і була в діапазоні 20-29 балів, яким окреслено в шкалі такий ступінь депресії.

Після проведеного курсу лікування препаратом Цефавора зафіксовано позитивну динаміку симптоматики депресії. Середня сумарна кількість балів вірогідно ($p < 0,01$) знизилася до $16,9 \pm 2,37$ і посіла місце в діапазоні 16-19 балів (помірна депресія).

Звертає на себе увагу, що на тлі терапії препаратом Цефавора вірогідно збільшилася частка хворих із відсутністю тих або інших депресивних симптомів (від $6,0 \pm 1,72$ до $11,2 \pm 1,56$, $p < 0,05$). Найбільшою мірою препарат сприяв позитивній динаміці симптомів, об'єднаних у таких групах стверджень: 21 (сексуальність) — сумарна кількість балів знизилася на 39, 17 (втомлюваність) — на 35 балів, 20 (тривога за здоров'я) — на 25 балів, 18 (погіршення апетиту) — на 22 бали, 15 (працездатність) — на 21 бал. Стійкою до терапії виявилася симптоматика, охоплена в таких ствердженнях: 8 (самообвинувачення) — без зниження, 7 (розчарування в собі) — зниження на 4 бали, 11 (роздратованість) — на 5 балів, 2 (невпевненість у собі) — на 5 балів, 3 (відчуття себе невдахою) — на 5 балів, 5 (відчуття провини) — на 5 балів.

Слід зазначити, що для хворих на гіпотиреоз виявилися не притаманними такі симптоми депресії, як суїцидальні наміри (група 9) і схуднення (група 19). Водночас найчастішими скаргами таких хворих були зниження сексуальності (група 21), роздратованість (група 11), втомлюваність (група 17), здатність приймати рішення (група 13) і зниження працездатності (група 15).

Висновки

1. У хворих на гіпотиреоз із депресією присутня майже вся симптоматика, охоплена шкалою Бека, за винятком суїцидальної схильності та схуднення.
2. Середня сумарна кількість балів за шкалою депресії Бека потрапляє в зону, окреслену як виражена депресія середньої тяжкості.
3. Курс лікування препаратом Цефавора впродовж одного місяця сприяє вірогідному зниженню ступеня депресії до зони помірної тяжкості.

Список використаної літератури

1. Haggerty JJ Jr, Prange AJ Jr. Borderline hypothyroidism and depression// *Annu Rev Med.*— 1995. — Vol.46. — P. 37-46.
2. Будневский А.В., Припутневич Д.Н., Куташов В.А., Кравченко А.Я. Гипотиреоз и депрессия: психосоматические взаимоотношения. Воронеж: ВГМУ, 2016; 140 с.
3. Iga J, Taniguchi T, Ohmori T. Mood swing from severe depression to mania following acute alteration of thyroid status// *Gen. Hosp. Psychiatry.*— 2005. — Vol. 27. — P. 451-453.
4. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone// *J Neuroendocrinol.*— 2008. — Vol. 20. — P. 784-794.
5. Philibert RA, Beach SR, Gunter TD, et al. The relationship of deiodinase 1 genotype and thyroid function to lifetime history of major depression in three independent populations// *Am J Med Genet B.*— 2011.—156B(5). — P. 593-599.
6. Berent D, Zboralski K, Orzechowska A, Gałeczki P. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder// *Mol Biol Rep.*— 2014. — Vol. 41(4). — P. 2419-2425.
7. Эркенова Л.Д. Морфологические изменения головного мозга при гипотиреозе// *Кубанский научный медицинский вестник* — 2012.— № 1(130). — С. 197-199.
8. Dayan C.M., Paniker V. Thyroid hormones association with depression// *Eur Thyroid J.*— 2013. — Vol.2. — P. 168-179.
9. Арналь-Шнебеллен Б., Гетц П., Грассар Э. Энциклопедия лекарственных растений. — Ридерз Дайджест, 2004. — 354 с.: ил.
10. Schauerte W., Grunwald Лечение нарушений мозгового кровообращения с помощью цефаворы: Многоцентровое исследование// *Международный неврологический журнал.*— 2011.— № 5 (43). — С. 76-80.
11. Кузнецова С.М. Влияние препарата Цефавора на эмоционально-мнестические функции мозга у больных с начальной стадией атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии / С.М. Кузнецова, А.Г. Скрипченко // *Психичне здоров'я.*— 2013.— № 1. — С. 33-39.
12. Марута Н.А. Особенности терапии депрессивных расстройств в неврологической практике / Н.А. Марута, О.С. Чабан, С.М. Кузнецова // *Здоров'я України.*— 2013.— № 3 (26) (жовтень). — С. 36-38.

(Надійшла до редакції 07.09.2017 р.)

Гипотиреоз как существенный фактор риска депрессии

О.А. Гончарова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. Цель исследования — установление структуры симптомокомплекса, характеризующего депрессивное состояние у больных гипотиреозом, а также определение возможностей его коррекции. **Материалы и методы.** У 25 больных с послеоперационным гипотиреозом, у которых гипотиреотическое состояние компенсировано с помощью L-тироксина, с использованием шкалы депрессии Бека получены данные относительно наличия и степени симптомов депрессии. Тестирование проведено до и после лечения препаратом Цефавора в течение одного месяца. **Результаты.** Проведенными расчетами установлено, что суммарное среднее количество баллов у обследованных ($28,1 \pm 3,24$) находится в диапазоне, который соответствует наличию выраженной депрессии средней тяжести (20-29 баллов). После курса приема Цефаворы суммарное количество баллов

достоверно снизилось до $16,9 \pm 2,37$ ($p < 0,01$) и попало в диапазон умеренной депрессии. Увеличилась доля больных, которые в разных пунктах «шкалы» оценили свое состояние в пределах нормы: в среднем количество таких случаев возросло с $6,04 \pm 1,72$ до $11,24 \pm 1,56$ ($p < 0,05$). **Выводы.** Шкала депрессии Бека пригодна для использования в обследовании больных гипотиреозом. Препарат Цефавора можно считать перспективным в лечении депрессии на фоне постоперационного гипотиреоза. **Ключевые слова:** постоперационный гипотиреоз, депрессия, шкала Бека, Цефавора.

Hypothyroidism as an essential risk factor for depression

O.A. Goncharova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract. The aim of the study was to establish the structure of the symptom complex, which characterizes the depressive state in patients with hypothyroidism, and also to determine the

possibilities for its correction. **Materials and methods.** 25 patients with postoperative hypothyroidism, thyroid status in which the offset via L-thyroxine, using data on the presence and severity of symptoms of depression Beck Depression Scale were obtained. Testing was performed before and after treatment of Cefavora for one month. **Results.** The performed calculations revealed that the average total score in the patients examined (28.1 ± 3.24) is in a range which corresponds to the presence of moderate severity pronounced depression (20-29 points). After a course of Cefavora total score was significantly decreased to 16.9 ± 2.37 ($p < 0.01$) and fell into the range of mild depression. There was an increase of patients at different points «scale» rated themselves within normal limits: on average, such cases have increased from 6.04 ± 1.72 to 11.24 ± 1.56 ($p < 0.05$). **Conclusions.** The scale of Beck depression is suitable for use in examining patients with hypothyroidism. The drug Cefavora can be considered promising in the treatment of depression on the background of postoperative hypothyroidism.

Keywords: postoperative hypothyroidism, depression, Beck Scale, Cefavora.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Шановні колеги!

**Запрошуємо Вас на щорічну
науково-практичну конференцію з міжнародною участю
«Ендокринна патологія у віковому аспекті»,**

яка відбудеться **23-24 листопада 2017 р.** у м. Харкові

*(згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій
і наукових семінарів на 2017 рік).*

Пріоритетні питання конференції:

- вплив вікового чинника на формування та характер перебігу ендокринної патології;
- сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих з ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку;
- удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій.

За матеріалами конференції передбачено видання збірника тез.

Місце проведення конференції:

Харківський національний медичний університет МОЗ України (просп. Науки, 4, корпус «Б»).

Проїзд: ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова».

Оргкомітет:

61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Тел.: (057) 700-45-39, тел./факс: (057) 700-45-38; e-mail: org@ipep.com.ua

Відповідальна особа

Козаков Олександр Вікторович (тел. моб. +38-067-57-18-600).



Морфологічні відмінності щитоподібної залози спонтанно гіпертензивних щурів після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії в різні сезони року

Р.В. Янко

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Резюме. Мета роботи — дослідити вплив дозованої нормобаричної гіпоксії (ДНГ) саногенного рівня у весняний та осінній періоди року на морфометричні показники функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) спонтанно гіпертензивних щурів (лінія SHR) молодого віку. **Методи.** Дослідження проведено на 48 молодих щурах-самцях лінії SHR у весняний та осінній періоди року. Дослідні щури щодня зазнавали впливу ДНГ у переривчастому режимі: 15 хвилин деоксигенація / 15 хвилин реоксигенація протягом 2 годин. Тривалість експерименту становила 28 діб. Із тканини ЩЗ виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою. Морфометрію залози здійснювали на цифрових зображеннях за допомогою комп'ютерної програми «Image J». **Результати.** Отримані дані свідчать, що 28-добовий вплив ДНГ у різні сезони року створює різноспрямовані ефекти на морфофункціональний стан ЩЗ. Так, у весняний період гіпоксична суміш у залозі зменшує розміри фолікулів, їх внутрішній діаметр, індекс накопичення колоїду, ширину прошарків міжфолікулярної сполучної тканини. Після впливу ДНГ восени в ЩЗ спостерігали зростання площі фолікулів, їх внутрішнього діаметра, площі колоїду, зменшення фолікулярно-колоїдного індексу. **Висновки.** Дозована нормобарична гіпоксія у весняний період підвищує ознаки синтетичної активності ЩЗ, тоді як восени (за більшістю морфометричних показників) знижує її функціональну активність.

Ключові слова: дозована нормобарична гіпоксія, щитоподібна залоза, спонтанно гіпертензивні щури.

Сьогодні захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) є досить актуальною проблемою медицини та практичної охорони здоров'я, а вивчення її

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, 01024. Україна.
E-mail: biolag@ukr.net

морфології на тлі іншої патології в організмі ще більше викликає цікавість у дослідників.

У сучасній медичній практиці для лікування та профілактики низки захворювань [1-3], у тому числі патології ендокринної системи [4], застосовують дозовану нормобаричну гіпоксію

Оригінальні дослідження

(ДНГ) саногенного рівня. Результати наукових праць, присвячених впливу гіпоксичних сумішей на морфофункціональну активність ЩЗ, є неоднозначними [5-7]. Це може бути пов'язано з використанням в експериментах тварин різних ліній і віку, відмінностями в режимах подачі ДНГ, впливом гіпоксії за умов гіпо- або нормобарії, сезонністю та тривалістю проведення експериментів тощо [8, 9].

Більшість досліджень, присвячених впливу ДНГ на стан ЩЗ, проведено на нормотензивних тваринах [6, 8, 10]. Наукових праць, в яких би досліджувався вплив нормобаричної гіпоксії на стан залози у тварин або людей з артеріальною гіпертензією, ми не знайшли. Вплив ДНГ на ЩЗ щурів із підвищеним артеріальним тиском може відрізнятися від такого в нормотензивних тварин, що дозволяє вважати дослідження в цьому напрямку перспективним.

Мета роботи — дослідити та порівняти морфофункціональний стан щитоподібної залози спонтанно гіпертензивних щурів після впливу саногенної дозованої нормобаричної гіпоксії у весняний та осінній періоди року.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 48 спонтанно гіпертензивних (лінія SHR) щурах-самцях у весняний та осінній періоди року. На кінець експерименту вік тварин становив 4 місяці. Щурів розподілили на 4 групи: I і III — контрольні тварини у весняний та осінній періоди року відповідно, II і IV — щури, які зазнавали впливу ДНГ весною та восени. Тварини всіх груп перебували в уніфікованих умовах зі стандартним раціоном. Щурів дослідних груп розміщували в герметичній камері, в яку за допомогою мембранного газорозподільного елемента, під контролем ротаметрів, подавали газову суміш (12% кисню в азоті) в переривчастому режимі: 15 хвилин деоксигенація / 15 хвилин реоксигенація протягом 2 годин і 22 години дихання атмосферним повітрям. Тривалість експерименту становила 28 днів. Щурів декапітували під легким ефірним наркозом. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Із тканини ЩЗ виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксували в рідині Буена, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (від 70° до 96°) та діоксані. Отримані зразки заливали в парафін. Парафінові зрізи, завтовшки 5-6 мкм, виготовляли на санному мікротомі, забарвлювали гематоксиліном Бемера та еозином. Для візуалізації елементів сполучної тканини застосовували методи двох- та трикольного забарвлення за Ван-Гізоном в Массоном [11]. Із використанням цифрової камери мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Nicon» (Японія). Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «Image J» [12]. На гістологічних зрізах ЩЗ вимірювали площу поперечного перетину фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію, визначали зовнішній і внутрішній діаметри фолікулів, вимірювали висоту фолікулярного епітелію та ширину прошарків міжчасткової, міжчасточкової та міжфолікулярної сполучної тканини, підраховували кількість тиреоцитів у фолікулі. Визначали фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення колоїду [13, 14].

Статистичну обробку здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0. Нормальність розподілу цифрових масивів перевіряли за критерієм Пірсона. За нормального розподілу для оцінки вірогідності різниці між показниками контрольних і дослідних груп використовували t-критерій Стюдента. Розбіжності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Виявлено розбіжності в морфометричних показниках функціональної активності ЩЗ між контрольними щурами в різні періоди року. Восени в залозі тварин відзначено вірогідно меншу площу поперечного перетину фолікулів і колоїду на 26% і 45% відповідно порівняно з весняним періодом. Також у ЩЗ цієї групи тварин виявлено вірогідно менший зовнішній (на 15%) і внутрішній (на 28%) діаметри фолікулів в більшу висоту тиреоцитів на 15% порівняно з контролем весною. Фолікулярно-колоїдний індекс (відношення площі поперечного перетину фолікулярного епітелію до площі колоїду, ФКІ) в інтактних щурах восени був більшим на 67%, а індекс накопичення колоїду (відношення вну-

трішнього діаметра фолікула до подвійної висоти фолікулярного епітелію, ІНК), навпаки, нижчим на 37%, ніж у весняний період (табл.). Тобто, з отриманих морфометричних показників можна зробити висновок, що спонтанно гіпертензивні щури в осінній період мають більшу функціональну активність ЩЗ, ніж весною.

Виявлено відмінності в структурі ЩЗ щурів, які зазнавали впливу ДНГ у різну пору року. У весняний період у дослідних щурів відзначено тенденцію до зниження середньої площі поперечного перетину фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію на 8%, 9% і 8% відповідно порівняно з контролем. Зниження розмірів фолікулів може вказувати на зростання активності залози. У ЩЗ інтактних тварин колоїд у фолікулах має рівномірне рожеве забарвлення, помірної або щільної консистенції з резорбційними вакуолями. Колоїд фолікулів дослідних тварин має помірну щільність, рідше пінистий із численними

Таблиця. Морфометричні показники стану щитоподібної залози щурів після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії ($M \pm m$, $n=12$)

Показник	Весна		Осінь	
	контроль	дослід	контроль	дослід
Площа, мкм^2				
фолікула	2793 $\pm$ 85	2558 $\pm$ 91	2062 $\pm$ 68	2222 $\pm$ 74
колоїду	1362 $\pm$ 86	1240 $\pm$ 65	751 $\pm$ 39	893 $\pm$ 60*
фолікулярного епітелію	1431 $\pm$ 81	1318 $\pm$ 54	1311 $\pm$ 71	1329 $\pm$ 67
Діаметр фолікула, мкм				
зовнішній	57,0 $\pm$ 2,87	54,5 $\pm$ 1,25	48,7 $\pm$ 1,85	51,9 $\pm$ 1,34
внутрішній	39,6 $\pm$ 2,54	36,6 $\pm$ 1,24	28,7 $\pm$ 1,62	31,4 $\pm$ 1,36
Висота тиреоцитів, мкм	8,7 $\pm$ 0,31	9,0 $\pm$ 0,29	10,0 $\pm$ 0,48	10,3 $\pm$ 0,33
Кількість тиреоцитів	19,9 $\pm$ 0,28	20,1 $\pm$ 0,43	19,6 $\pm$ 0,36	19,4 $\pm$ 0,55
Фолікулярно-колоїдний індекс	1,05 $\pm$ 0,08	1,06 $\pm$ 0,06	1,75 $\pm$ 0,11	1,49 $\pm$ 0,06*
Індекс накопичення колоїду	2,28 $\pm$ 0,14	2,03 $\pm$ 0,10*	1,44 $\pm$ 0,11	1,52 $\pm$ 0,08

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

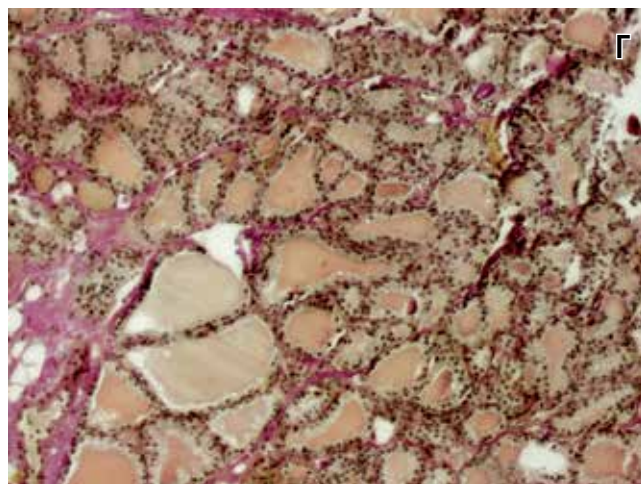
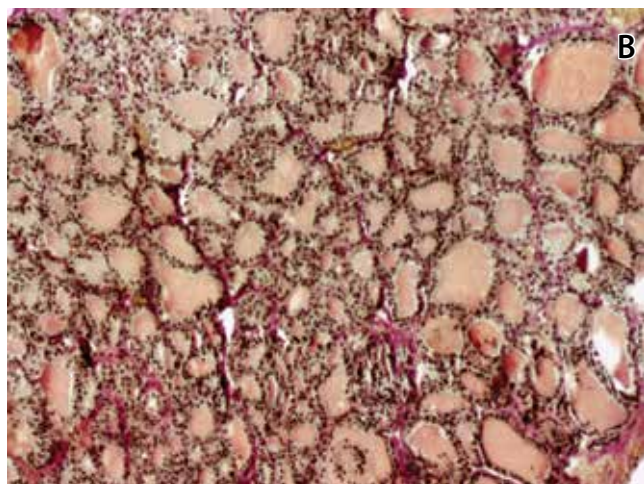
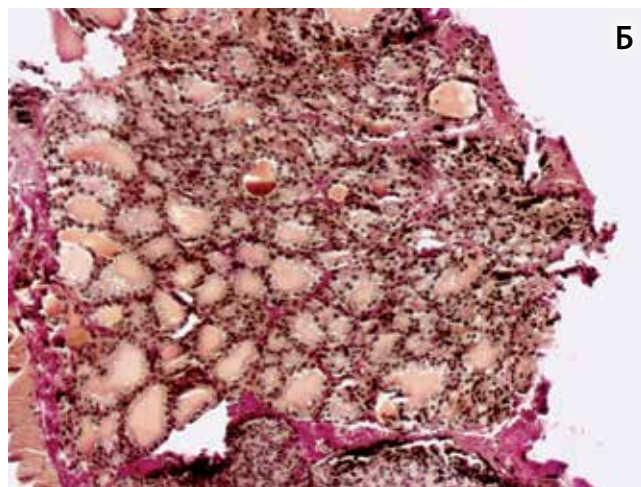
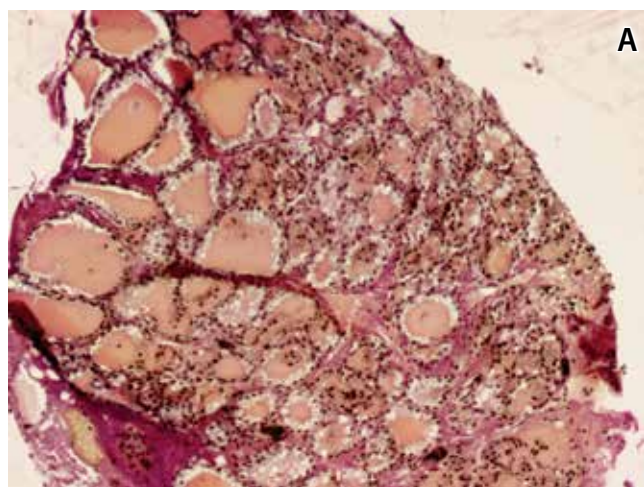


Рис. 1. Мікрофотографії щитоподібної залози контрольних тварин (А – весна, В — осінь) і щурів, які зазнавали впливу дозованої нормобаричної гіпоксії (Б – весна, Г — осінь). Забарвлення за методом Ван-Гізона. Збільшення 200.

Оригінальні дослідження

резорбційними вакуолями, що свідчить про вивільнення гормонів (рис. 1).

Зовнішній і внутрішній діаметри фолікулів у ЩЗ щурів після впливу ДНГ у весняний період мали тенденцію до зниження. Тиреоцити кубічної, рідше призматичної форми. Висота тиреоцитів дослідних щурів мала тенденцію до зростання порівняно з контролем. Зниження внутрішнього діаметра фолікулів та збільшення висоти тиреоцитів є одними із показників підвищення активності залози [13].

ФКІ в дослідних щурів у весняний період не мав вірогідних відхилень від контрольного показника. Натомість ІНК вірогідно зменшився на 11% порівняно з контролем. Зниження індексу накопичення колоїду свідчить про посилення секреції тиреоїдних гормонів [14].

У дослідних щурів у весняний період виявлено збільшення кількості інтерфолікулярних островців, що можна вважати ознакою активації процесів регенерації ЩЗ. Інтерфолікулярні островці містять малодиференційовані клітини, які можуть бути джерелом для формування нових фолікулів [14].

В осінній період вплив ДНГ справляв протилежний ефект на структуру ЩЗ спонтанно гіпертензивних щурів, ніж весною. Так, у залозі дослідних тварин виявлено зростання площі поперечного перетину фолікулів (на 8%) і колоїду (на 19%, $p < 0,05$) порівняно з контролем. Колоїд у фолікулах помірної щільності та щільний, вакуолей небагато. Зовнішній і внутрішній діаметри фолікулів у залозі тварин після впливу ДНГ

мали тенденцію до зростання на 7% і 9% відповідно. Тиреоцити у фолікулах кубічної, рідше пласкої форми. Зростання внутрішнього діаметра, розмірів фолікулів і колоїду може вказувати на зниження активності ЩЗ.

ФКІ в щурів, які зазнавали впливу ДНГ в осінній період, вірогідно знизився на 15%, тоді як ІНК, навпаки, мав тенденцію до зростання на 6% порівняно з контролем. Збільшення ІНК і зменшення ФКІ свідчить про зниження секреції тиреоїдних гормонів [13].

Зовні ЩЗ оточено капсулою зі щільної волокнистої сполучної тканини. До строми залози входять міжчасткова, міжчасточкова, міжфолікулярна та паравазальна сполучна тканина (СТ). Відзначено, що у ЩЗ тварин, які зазнавали впливу ДНГ у весняний період, кількість елементів СТ залежно від локалізації змінювалася по-різному. Так, у залозі дослідних щурів ширина міжчасткової СТ залишалася на рівні контролю, міжчасточкової — зросла на 13% ($p < 0,05$), а міжфолікулярної, навпаки, знизилася на 22% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними показниками (рис. 2). Отже, ширина СТ, яка розділяє часточки в середині ЩЗ, збільшується, а кількість елементів СТ, які розміщуються між самими фолікулами — знижується, що поліпшує міжфолікулярний обмін речовин.

В осінній період у ЩЗ дослідних щурів виявлено вірогідне зменшення ширини прошарків міжчасткової, міжчасточкової та міжфолікулярної СТ на 27%, 39% і 24% відповідно порівняно з контролем.

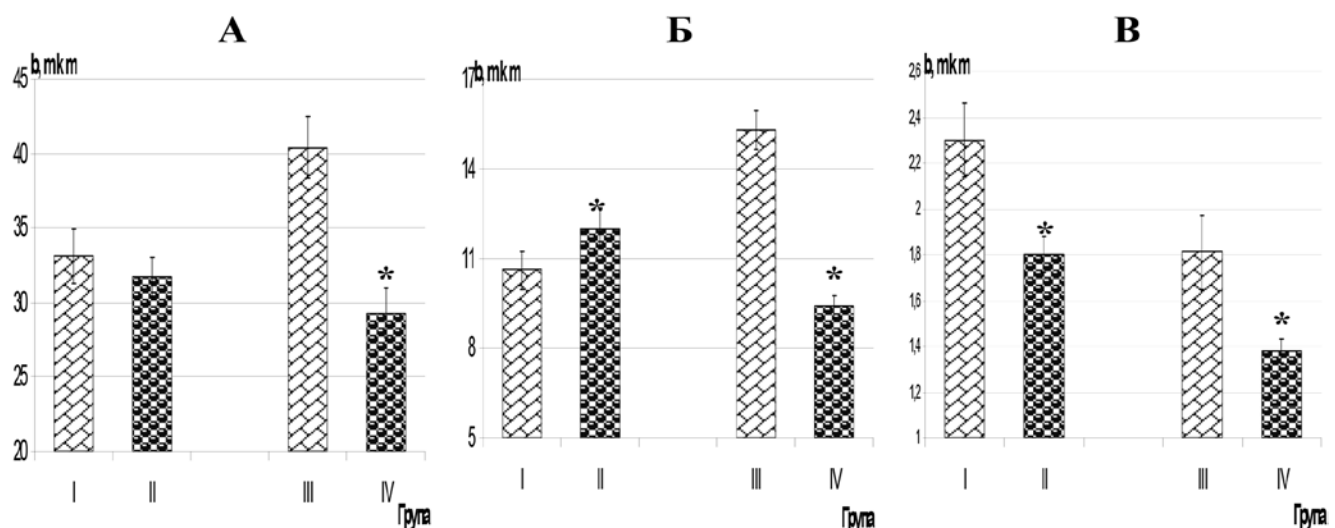


Рис. 2. Ширина міжчасткової (А), міжчасточкової (Б) і міжфолікулярної (В) сполучної тканини в щитоподібній залозі щурів після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії у весняний та осінній періоди: * — вірогідна різниця з контролем ($p < 0,05$).

Більшість праць присвячено вивченню гіпобаричної гіпоксії на функціональний стан ЩЗ [5, 7, 8]. Показано, що в процесі адаптації до умов високогір'я (3200 м) розвивалися фазні зміни функціональної активності ЩЗ: перший, ранній етап високогірної адаптації (1-7 днів) супроводжувався підвищенням гормональної активності, а в наступний (30-60 днів) відбувалися нормалізація та гальмування активності ЩЗ [15]. Виявлено, що підйом тварин на висоту 5200-7000 м над рівнем моря пригнічував функцію ЩЗ, що проявлялось у різкому зниженні рівня тиреоїдних гормонів у крові [5, 16]. Інші дослідники відзначали позитивний ефект гіпоксичних газових сумішей на функціональний стан залози. Так, Васильєва В.В. виявила, що вплив переривчастої гіпобаричної гіпоксії збільшував кровонаповнення ЩЗ. На це вказувало зростання просвіту капілярів, щільності та кількості функціонуючих судин як у периферичній (більшою мірою), так і в центральній зонах залози. Це, в свою чергу, призводить до формування нового, вищого рівня функціональної активності органа [10]. Yaluan M. et al. [17] виявили, що вплив ДНГ посилює синтез гіпоксиндукованого чинника в ЩЗ, який стимулює синтез тиреоїдних гормонів. Також показано підвищення експресії маркерів транскрипції тиреоїдних чинників та зростання диференціації ЩЗ на тлі гіпоксії [18].

Висновки

Отримані дані свідчать, що 28-добовий вплив переривчастої дозованої нормобаричної гіпоксії саногенного рівня в різні сезони року справляє різнобічні ефекти на морфофункціональний стан щитоподібної залози спонтанно гіпертензивних щурів. Так, у весняний період гіпоксична газова суміш підвищує ознаки синтетичної активності залози, тоді як восени, навпаки, знижує ці показники. Ці дані можуть мати не лише теоретичне значення, а й становлять певний практичний інтерес для оптимізації сезонного застосування дозованої нормобаричної гіпоксії в комплексному лікуванні патології щитоподібної залози в людей із підвищеним артеріальним тиском.

Список використаної літератури

1. Березовский В.А. Природная и инструментальная оротерапия. — Донецк: Изд-во Заславский А.Ю., 2012. — 304 с. (Berezovskii V.A. Natural and instrumental orotherapy. — Donetsk: Zaslavsky A. Yu. isd-vo, 2012. — 304 p.).
2. Levashov M.I., Berezovskii V.A., Chaka E.G., Yanko R.V. Effect of intermittent normobaric hypoxia on total oxygen consumption and efficiency of cardio-respiratory mechanisms of oxygen supply in patients with a high risk of chronic obstructive pulmonary disease // *Fiziol. zhurnal.* — 2013. — Vol. 59, № 4. — P. 57-64.
3. Белявский Н.Н., Кузнецов В.И., Лихачев С.А. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии для лечения и профилактики транзиторных церебральных ишемических атак // *Медицинские новости.* — 2002. — № 6. — С. 54-57. (Biliawskii N.N., Kuznetsov V.I., Likhachev S.A. Using of interval normobaric hypoxic therapy for the treatment and prevention of transient cerebral ischemic attacks // *Medicinskie novosti.* — 2002. — № 6. — P. 54-57).
4. Абазова З.Х. Интервальная гипоксическая тренировка в лечении нейроиммуноэндокринных нарушений при аутоиммунном тиреоидите // *Вестник восстановительной медицины.* — 2013. — № 1. — С. 27-31. (Abazova Z.H. Interval hypoxic training in the treatment of disorders in neuroimmunoendocrine autoimmune thyroiditis // *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* — 2013. — № 1. — P. 27-31).
5. Sawhney R.C., Malhotra A.S. Thyroid function during intermittent exposure to hypobaric hypoxia // *Intern. J. Biometeorology.* — 2010. — Vol. 34, № 3. — P. 161-163.
6. Yanko R.V. Morphofunctional changes in thyroid gland induced by normobaric hypoxia in young rats // *Intern. J. Physiol. & Pathophysiol.* — 2014. — Vol. 5, № 4. — P. 283-290.
7. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М., Тарарак Т.Я., Васильева Н.А., Балыкин М.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональное состояние щитовидной железы при экспериментальном гипертиреозе // *Архив патологии.* — 2006. — № 6. — С. 31-33. (Khmelnskiy O.K., Khmelnitskaia N.M., Tararak T. Ya., Vasil'eva N.A., Balykin M.V. Impact of intermittent hypobaric hypoxia on the thyroid morphofunctional state in experimental hyperthyroidism // *Arkhiv Patologii.* — 2006. — № 6. — P. 31-33).
8. Васильева Е.В., Тарарак Т.Я., Васильева Н.А., Балыкин Н.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной железы // *Вестник ТвГУ. Серия: Биология и экология.* — 2008. — № 8. — С. 8-13. (Vasil'eva E.V., Tararak T. Ya., Vasil'eva N.A., Balykin N.V. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on the morphological changes of the thyroid gland // *Vestnik TvGU. Series: Biologia and Ecologia.* — 2008. — № 8. — P. 8-13).
9. Янко Р.В. Морфофункціональний стан щитоподібної залози після впливу нормобаричної гіпоксичної газової суміші // *Ендокринологія.* — 2016. — Т. 21, № 1. — С. 33-37. (Yanko R.V. Morphofunctional state of the thyroid gland after exposure to normobaric hypoxic gas mixtures // *Endokrinologiya.* — 2016. — T. 21, № 1. — P. 33-37).
10. Васильева В.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на микрогемокруляторное русло щитовидной железы // *Успехи современного естествознания.* — 2007. — № 1. — С. 58-60. (Vasil'eva V.V. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on the thyroid microcirculatory track // *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya.* — 2007. — № 1. — P. 58-60).
11. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. — М: Медицина, 1982. — 304 с. (Volkova O.V., Yeletskiy Yu.K. Bases of histology with a histological technique. — M: Meditsina, 1982. — 304 p.).
12. Никоненко А.Г. Введение в количественную гистологию. — Київ: Книга-Плюс, 2013. — 256 с. (Nikonenko A.G. Introduction to quantitative histology. — Kyiv: Knyha-Plus, 2013. — 256 p.).
13. Забродин В.А. Морфология щитовидной железы и методы ее изучения: методические рекомендации. — Смоленск: Изд-во СГМА, 2005. — 37 с. (Zabrodin V.A. Morphology of thyroid gland and methods of its study: methodical recommendations. — Smolensk: SGMA, 2005. — 37 p.).
14. Никишин Д.В. Морфология и методы исследования щитовидной железы: методические рекомендации. — Пенза: Инф. — изд. центр ПГУ, 2008. — 64 с. (Nikishin D.V. Morphology and methods of thyroid research: methodical recommendations. — Penza: Inf. of publ. center PGU, 2008. — 64 p.).
15. Калюжная Л.И. Аденогипофиз, щитовидная железа и надпочечники в механизмах адаптации организма к условиям гипо-

Оригінальні дослідження

- ксии высокогорья: автореф. дисс... канд. мед. наук: 14.00.16. — Санкт-Петербург, 1997. — 25 с. (Kaljuzhnaja L.I. Adenohypophysis, thyroid and adrenal glands in the body's mechanisms of adaptation to high altitude hypoxia conditions: aftoref. dis. cand. med. Nauk: 14.00.16. — Sankt-Peterburg, 1997. — 25 p.).
16. Александрова Н.В. Адаптивно-компенсаторные изменения щитовидной железы при экспериментальной гипоксии // Вестник Новгородского государственного университета. — 2005. — Т. 32. — С. 88-91. (Aleksandrova N.V. Adaptive-compensatory changes in the thyroid gland in experimental hypoxia // Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. — 2005. — Vol. 32. — P. 88-91).
 17. Yaluan M., Freitag P., Zhou J. Thyroid hormone induces erythropoietin gene expression through augmented accumulation of hypoxia-inducible factor-1a // Reg. Physiol. — 2004. — Vol. 287, № 3. — P. 600-607.
 18. Yipeng Yang, Yunshu Lu, Tong Chen, Shenglai Zhang, Bingfeng Chu, Yurong Gong, Weixin Zhao, Jian Zhu, Yingbin Liu. Hypoxia promotes thyroid differentiation of native murine induced pluripotent stem cells // Int. J. Dev. Biol. — 2016. — Vol. 60, № 4-6. — P. 85-93.

(Надійшла до редакції 13.04.2017 р.)

Морфологические различия щитовидной железы спонтанно гипертензивных крыс после воздействия дозированной нормобарической гипоксии в разные сезоны года

Р.В. Янко

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Резюме. Цель работы — исследовать влияние дозированной нормобарической гипоксии (ДНГ) саногенного уровня в весенний и осенний периоды года на морфометрические показатели функционального состояния щитовидной железы (ЩЖ) спонтанно гипертензивных крыс (линия SHR) молодого возраста. **Методы.** Исследование проведено на 48 молодых крысах-самцах линии SHR в весенний и осенний периоды. Подопытные крысы ежедневно получали ДНГ в прерывистом режиме: 15 минут деоксигенация / 15 минут реоксигенация в течение 2 часов. Продолжительность эксперимента составляла 28 суток. Из ткани ЩЖ изготавливали гистологические препараты по стандартной методике. Морфометрию железы осуществляли на цифровых изображениях с помощью компьютерной программы «Image J». **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют, что 28-суточное воздействие ДНГ в разные сезоны оказывает разнонаправленные эффекты на морфофункциональное состояние ЩЖ. Так, в весенний период гипоксическая смесь в железе уменьшает размеры фолликулов, их внутренний диаметр, индекс накопления коллоида, ширину

прослойки межфолликулярной соединительной ткани. После воздействия ДНГ осенью в ЩЖ наблюдали рост площади фолликулов, их внутреннего диаметра, площади коллоида, уменьшение фолликулярно-коллоидного индекса. **Выводы.** Дозированная нормобарическая гипоксия в весенний период повышает признаки синтетической активности ЩЖ, тогда как осенью (по большинству морфометрических показателей) снижает ее функциональную активность.

Ключевые слова: дозированная нормобарическая гипоксия, щитовидная железа, спонтанно гипертензивные крысы.

Morphological differences of the thyroid gland in spontaneously hypertensive rats after exposure to dosed normobaric hypoxia in the different seasons of the year

R.V. Yanko

O.O. Bogomolets Institute of Physiology, Nat. Acad. Sci. of Ukraine

Abstract. Purpose — to investigate the effect of dosed normobaric hypoxia (DNH) of sanogenic level in spring and autumn periods of the year on the morphometric parameters of the thyroid gland (TG) functional state of the spontaneously hypertensive young rats (SHR line). **Methods.** The study was conducted on 48 young male rats of SHR line in spring and autumn seasons. Experimental rats were daily received DNH intermittently: 15 minutes deoxygenation / 15 minutes reoxygenation during 2 hours. Duration of experiment was 28 days. Histological preparations from thyroid tissue were prepared according to standard methods. Gland morphometry was performed on digital images using a computer program «Image J». **Results.** The obtained data suggest that the 28-day DNH exposure in different seasons has divergent effects on the morphological and functional state of the thyroid gland. Thus, hypoxic mixture of the gland reduces the size of follicles, their inner diameter, index of colloid accumulation, width of interfollicular connective tissue interlayers. After DNH effect, in autumn the growth of thyroid follicular areas, their inner diameter, colloid area, reduced follicular-colloidal index were observed. **Conclusions.** The dosed normobaric hypoxia in the spring increases the signs of the thyroid gland synthetic activity, while in the autumn (for the majority of the morphometric parameters) — reduces its functional state. **Keywords:** dosed normobaric hypoxia, thyroid gland, spontaneously hypertensive rats.

Участь поліолового шляху в розвитку дисфункцій мозку, індукованих експериментальним діабетом: ефект нікотинаміду

Л.В. Яніцька¹,
Т.М. Тихоненко²,
М.М. Гузик²,
Т.М. Кучмеровська²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

² Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України

Резюме. Мета — дослідження впливу нікотинаміду на поліоловий шлях обміну глюкози в мозку та його відділах на тлі експериментального цукрового діабету. **Матеріали та методи.** У щурів шляхом одноразового введення стрептозотоцину викликали ЦД1, через 6 тижнів тваринам упродовж 2 двох тижнів вводили нікотинамід у дозі 100 мг/кг. Визначали глікемію, активність ферментів поліолового шляху обміну глюкози та вміст сорбітолу й фруктози в мозку щурів. **Результати.** На тлі гіперглікемії сорбітол, проміжний продукт поліолового шляху обміну глюкози, накопичується в усіх відділах мозку. Накопичення сорбітолу в окремих відділах мозку діабетичних щурів призводить до збільшення його вмісту в цілому мозку в 1,7 раза порівняно з контролем. Двотижневе введення нікотинаміду діабетичним щурам приводило до зниження вмісту сорбітолу в мозку на 64,5%. Накопичення сорбітолу в мозку за діабету є результатом підвищення активності ключового ферменту поліолового шляху обміну глюкози — альдозоредуктази. Введення нікотинаміду знижувало активність альдозоредуктази, практично не впливало на активність сорбітолдегідрогенази та на зниження рівня фруктози. Тобто, хронічне введення NAm супроводжувалося частковою нормалізацією функціонування поліолового шляху обміну глюкози.

Ключові слова: цукровий діабет, нікотинамід, мозок, поліоловий шлях, сорбітол, альдозоредуктаза, сорбітолдегідрогеназа.

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) є хронічним багатфакторним метаболічним захворюванням, для якого характерною є недостат-

ність інсуліну, що виникає внаслідок часткової або абсолютної втрати бета-клітин підшлункової залози. За таких умов розвивається гіперглікемія, що досить часто призводить до інвалідизації та навіть смерті пацієнта [1, 2]. ЦД1 типу є чинником ризику порушення

* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця НАН України, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
E-mail: tkuchmerovska@gmail.com

© Л.В. Яніцька, Т.М. Тихоненко, М.М. Гузик, Т.М. Кучмеровська

Оригінальні дослідження

функціонування мозку, оскільки гіперглікемія може провокувати порушення пам'яті, розвиток нейродегенеративних процесів, старіння та атрофії мозкової тканини, деменції [3, 4]. Хоча ЦД1 частіше виникає в дітей і підлітків, притаманні йому симптоми нерідко розвиваються і в більш пізньому віці. Наразі лікування ЦД і його ускладнень зосереджено на пошуку ефективних препаратів цілеспрямованої дії [5], що становить актуальну медико-соціальну проблему.

Можливий коригуючий вплив нікотинамідом (NAm), біологічно активної форми вітаміну B₃, на патогенетичні механізми виникнення ускладнень ЦД, зокрема діабетичної нейропатії, сьогодні остаточно не з'ясовано. Одним із механізмів, залучених до розвитку дисфункцій нервової системи, є поліоловий шлях обміну глюкози [6]. У фізіологічних умовах лише 1-2% обміну глюкози здійснюється через поліоловий шлях, який функціонує в багатьох тканинах організму, проте його фізіологічну роль встановлено лише для статевих залоз чоловіків, в яких із сорбітолу утворюється фруктоза сім'яної рідини для використання сперматозоїдами. Сорбітол унаслідок дуже повільного обміну в усіх тканинах, за винятком печінки, акумулюється за умов тривалої гіперглікемії, оскільки його проникливість через мембрану клітин є низькою [7]. Порушення обміну вуглеводів, глюкози зокрема, за ЦД призводить до змін у нервовій системі. Так, показано, що в периферичній нервовій системі внаслідок активації поліолового шляху обміну глюкози накопичується сорбітол [8]. У першій реакції поліолового шляху обміну глюкози за участю ключового ензиму альдозоредуктази (КФ 1.1.1.21) глюкоза перетворюється на сорбітол, а в другій — утворюється фруктоза за участю D-сорбітолдегідрогенази (КФ 1.1.1.14). Ці ензими локалізовано в цитоплазмі клітин багатьох тканин, зокрема в периферичних нервах [9]. Ензимом, що лімітує швидкість цих двох послідовних реакцій, є D-сорбітолдегідрогеназа, тому сорбітол акумулюється в тканинах у значно більших кількостях, ніж фруктоза. Обидва ензими мають широкий спектр субстратної специфічності, сприяючи перетворенню багатьох поліолів. Найвищу активність ензимів виявлено у шваннівських клітинах периферичних нервів, епітелії кришталика, мозковому шарі нирок [9, 10].

Попри наявність значної кількості даних літератури стосовно ролі вітаміну B₃ в лікуванні пацієнтів із ЦД залишається актуальним з'ясування механізмів дії нікотинамідом на тлі дисфункцій мозку.

Метою даної роботи було дослідження впливу нікотинамідом на поліоловий шлях обміну глюкози в мозку та його відділах на тлі експериментального цукрового діабету.

Матеріали та методи

У дослідженні використано самців щурів лінії Wistar масою 170-200 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до їжі та води. Дослідження проведено відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [11]. У щурів шляхом одноразового введення стрептозотоцину в дозі 60 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно викликали ЦД1. Через шість тижнів розвитку діабету тваринам протягом двох тижнів вводили нікотинамід у дозі 100 мг/кг маси тіла, внутрішньочеревно. Після декапітації тварин із використанням пентабарбіталового наркозу швидко вилучали мозок, з якого виділяли його окремі відділи, а також використовували для приготування гомогенату в 0,32 М сахарозі на 5 мМ тріс-НСІ буфері, рН 7,4. У крові визначали рівень глюкози за допомогою глюкометра Precision Extra Plus (MediSense UK Ltd., Oxon, UK). Вміст сорбітолу та активності альдозоредуктази й сорбітолдегідрогенази визначали спектрофотометрично [12]. Вміст білка визначали за методом Лоурі. Статистичний аналіз результатів здійснювали за допомогою прикладних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 2007 з використанням стандартного t-критерію Стюдента для некорельованих вибірок. Різницю між показниками вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Через вісім тижнів індукції ЦД1 у щурів розвинулася стійка гіперглікемія, доказом чого було суттєве підвищення рівня глюкози в крові тварин до $18,3 \pm 1,9$ ммоль/л, у контрольних щурів цей показник становив $4,4 \pm 0,7$ ммоль/л. За цих умов було виявлено активацію поліо-

лового шляху обміну глюкози, про що свідчить суттєве підвищення вмісту сорбітолу як у мозку щурів, так і в його окремих відділах, що є доказом розвитку діабетичної енцефалопатії (табл. 1).

Як видно із отриманих даних, за ЦД1 відбувається накопичення сорбітолу в мозку тварин, причому показники варіюють у різних його відділах. Так, у гіпоталамусі вміст сорбітолу було підвищено на 55,6%, у корі великих півкуль — на 66,7%, у гіпокампі — на 125,0%, у мозочку — на 93,9%, у стовбурі — на 54,8% і в продовгуватому мозку — на 79,5% порівняно з відповідними показниками групи контрольних тварин. Результатом накопичення сорбітолу в окремих відділах мозку діабетичних тварин було збільшення його вмісту в цільному мозку в 1,7 раза порівняно з контролем. Введення нікотинамід діабетичним щурів приводило до зниження вмісту сорбітолу в цільному мозку на 64,5%, а також в усіх досліджуваних його відділах, причому найбільше — в гіпокампі та мозочку.

Тобто, активація альдозоредуктази за умов підвищення співвідношення NADPH/NADP-пар за діабету супроводжується накопиченням сорбітолу в мозку. Оскільки для мембран нервових клітин характерною є дуже низька зворотна проникливість сорбітолу, встановлене його накопичення як у мозку, так і в окремих відділах може призводити до набряку нервової тканини, а також бути одним із пускових механізмів розвитку діабетичної енцефалопатії. До того ж підвищена утилізація NADPH унаслідок активації поліолового шляху обміну глюкози, що супроводжується порушен-

ням осмотичних процесів у клітинах, посилює синтез простагландинів, що, у свою чергу, призводить до зменшення рівня відновленого глутатіону, а також активує пентозофосфатний шлях, що забезпечує тріозофосфатні інтермедіати для синтезу *de novo* [6]. Значна акумуляція сорбітолу в мозку діабетичних щурів за гіперглікемії дозволяє передбачити важливу роль альдозоредуктази у формуванні комплексу патологічних змін, характерних для діабетичної енцефалопатії.

Дійсно, з даних, наведених у табл. 2, видно, що активність альдозоредуктази після індукції діабету підвищилася на 74,1%, тоді як незначне підвищення активності сорбітолдегідрогенази було невірогідним.

Показано також, що після введення NAm активність альдозоредуктази знижувалась на 41,5%, активність сорбітолдегідрогенази практично не змінювалася. Тобто, виявлений коригуючий вплив хронічного введення NAm на активність ключового ензиму поліолового шляху обміну глюкози проявлявся частковою її нормалізацією.

За отриманими результатами також виявлено, що в діабетичних щурів на тлі підвищення рівня глюкози в крові в 4,2 раза відбувається посилене утворення фруктози, а саме: $3,6 \pm 0,4$ ммоль/г проти $0,5 \pm 0,1$ ммоль на 1 г сирової маси тканини мозку, на рівень якої нікотинамід не впливав. Збільшення вмісту фруктози за ЦД, у свою чергу, призводитиме до розвитку патологічних процесів, зокрема модифікації протеїнів, або до їх посилення [13]. Перетворення сорбітолу на фруктозу відбувається за участю NAD, що конкурує з гліколізом у гліцеральдегіддегідрогеназній реакції. Окрім того, підвищення співвідношення NADH/NAD за діабету, що було продемонстровано нами для сідничного нерва [14], призводить до збільшення перетворення діоксиацетонфосфату на гліцерол-3-фосфат, пірувату на лактат та зменшення утворення 3-фосфоглі-

Таблиця 1. Вміст сорбітолу в мозку щурів і його окремих відділах, ммоль/г тканини ($M \pm m$, $n=5-6$)

Об'єкт дослідження	Контроль	Діабет	Діабет + NAm
Мозок	$0,357 \pm 0,041$	$0,607 \pm 0,074^*$	$0,369 \pm 0,042^{**}$
Гіпоталамус	$0,187 \pm 0,015$	$0,291 \pm 0,032^*$	$0,201 \pm 0,029^{**}$
Кора великих півкуль	$0,024 \pm 0,003$	$0,040 \pm 0,004^*$	$0,029 \pm 0,008^{**}$
Мозочок	$0,033 \pm 0,004$	$0,064 \pm 0,009^*$	$0,027 \pm 0,009^{**}$
Гіпокамп	$0,036 \pm 0,005$	$0,081 \pm 0,007^*$	$0,038 \pm 0,008^{**}$
Стовбур	$0,031 \pm 0,003$	$0,048 \pm 0,006^*$	$0,026 \pm 0,007^{**}$
Продовгуватий мозок	$0,044 \pm 0,008$	$0,079 \pm 0,010^*$	$0,045 \pm 0,006^{**}$

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

Таблиця 2. Активності ферментів поліолового шляху обміну глюкози в мозку щурів, нмоль субстрату на 1 мг білка за 1 хв ($M \pm m$, $n=5-6$)

Ензим	Контроль	Діабет	Діабет + NAm
Альдозоредуктаза	$14,3 \pm 1,6$	$24,9 \pm 2,5^*$	$17,6 \pm 1,9^{**}$
Сорбітолдегідрогеназа	$4,8 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,7$

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

Оригінальні дослідження

церату з гліцеральдегід-3-фосфату. Тобто, не виключено, що підвищення вмісту фруктози в мозку діабетичних щурів пов'язано не лише з активацією поліолового шляху обміну глюкози, але й зі зниженням її фосфорилування та надходження в гліколіз у формі фруктозо-6-фосфату внаслідок браку АТР на тлі діабету, що було показано нами раніше [15].

Також варто зазначити, що функціонування поліолового шляху обміну глюкози тісно пов'язано не лише з гліколізом, але й з пентозофосфатним шляхом, головним джерелом якого в більшості тканин є NADPH, від рівня якого залежить співвідношення NADP/NADPH. Тому перетворення глюкози на сорбітол, що відбувається за участю NADPH, призводить до конкуренції з іншими NADPH-залежними процесами.

Водночас порушення функціонування ЦНС за ЦД1 неможливо пояснити лише активацією поліолового шляху обміну глюкози, оскільки за гіперглікемії також знижується пул міоїнозиту [16]. Виснаження пулу міоїнозиту на тлі ЦД також відбувається внаслідок того, що надмірна кількість глюкози конкурує з ним за поглинання тканинами. До того ж міоїнозитол є попередником синтезу фосфоїнозитидів, таких як фосфатиділінозитол, який, у свою чергу, активує Na^+ , K^+ -АТразу прямо або через утворення вторинних месенджерів, таких як інозитол поліфосфати та діацилгліцерол [17-19]. Виявлене нами накопичення сорбітолу в мозку може призводити до порушення осморегуляції нервових клітин і потовщення їх базальної мембрани. Так, у периферичних нервах за аналогічних умов відбувається зв'язане з накопиченням сорбітолу набухання за типом внутрішньопучкового, що, очевидно, призводить до уповільнення проведення нервового імпульсу [20].

Унаслідок порушення іонного гомеостазу, зумовленого надлишком сорбітолу в мозку діабетичних тварин, буде відбуватися гідратація клітин з акумуляцією в них Na^+ та одночасною втратою K^+ . Це, у свою чергу, призводитиме до змін внутрішньоклітинного співвідношення цих катіонів на тлі зниження вмісту АТР [15], який є субстратом для мембранних АТРАЗ, і до пригнічення активності Na^+ , K^+ -АТрази [21].

Все вищевикладене дозволяє зробити висновок, що нікотинамід є досить ефективним

інгібітором поліолового шляху обміну глюкози, що у вигляді допоміжної терапії може знайти застосування разом з антидіабетичними препаратами для запобігання та гальмування розвитку діабетичних нейропатій та енцефалопатії зокрема. Проведені дослідження дають підставу стверджувати, що в мозку за ЦД існує функціональний зв'язок між поліоловим шляхом обміну глюкози та NAD(P)-залежними процесами.

Відомо також, що активація поліолового шляху на тлі розвитку діабетичної нейропатії, яка відбувається за рахунок надмірної кількості глюкози, що не утилізується тканинами організму, може призводити до інтенсифікації оксидативного стресу, накопичення кінцевих продуктів глікування, порушень кровобігу, функціональних змін у судинах тощо [22-24].

Результати даного дослідження поглиблюють знання про біохімічне підґрунтя патогенезу енцефалопатії та роль вітаміну B_3 у функціонуванні поліолового шляху обміну глюкози.

Список використаної літератури

1. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar; 30 (3):17016.
2. Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol*. 2008;45:1-16.
3. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):329-40.
4. Hiroyuki Umegaki, Taeko Makino, Kazuki Uemura, Hiroyuki Shimada, Takahiro Hayashi, Xian Wu Cheng, Masafumi Kuzuya. The Associations among Insulin Resistance, Hyperglycemia, Physical Performance, Diabetes Mellitus, and Cognitive Function in Relatively Healthy Older Adults with Subtle Cognitive Dysfunction. *Front Aging Neurosci*. 2017Mar;23(9):72-81.
5. Adeshara KA, Diwan AG, Tupe RS. Diabetes and Complications: Cellular Signaling Pathways, Current Understanding and Targeted Therapies. *Curr Drug Targets*. 2016;17(11):1309-28.
6. Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. *J Diabetes Res*. 2014;2014:137919.
7. Gallagher EJ, LeRoith D, Stasinopoulos M, Zelenko Z, Shiloach J. Polyol accumulation in muscle and liver in a mouse model of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016 Aug;30(6):999-1007.
8. Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diabetes Complications*. 2010 Sep-Oct;24(5):354-60.
9. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol*. 2002;50:325-92.
10. Hashim Z, Zarina S. Osmotic stress induced oxidative damage: possible mechanism of cataract formation in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2012 Jul-Aug;26(4):275-9.
11. Резников ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003;8(1):142-5.(Reznikov OG. General ethical principles of experiments on animals. *Endocrinolohiya*. 2003;8(1):142-5).
12. Bergmeyer HU, Gawehn, Karlfried. *Methods of enzymatic analysis*. 2d English ed. Weinheim: Verlag Chemie; New York: Academic Press, 2300 p.

13. Tappy L, Mittendorfer B. Fructose toxicity: is the science ready for public health actions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Jul;15(4):357-61.
14. Kuchmerovskaya TM, Donchenko GV, Klimenko AP, Yefimov AS. The role of aldose reductase inhibitors in the development of peripheral neuropathies in experimental diabetes. *Ukr. biokhim. zhurn*. 1997;70(3):77-82.
15. Кучмеровская ТМ, Донченко ГВ, Клименко АП, Ефимов АС. Роль ингибиторов альдозоредуктазы в развитии периферических нейропатий при экспериментальном диабете. *Укр. биохим. журн*. 1997;70(3):77-82.
16. Kuchmerovskaya T, Shymanskyi I, Donchenko G, Kuchmerovskyy M, Pakirbaeva L, Klimenko A. Poly(ADP-ribosyl)ation enhancement in brain cells nuclei is associated with diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2004 Jul-Aug;18(4):198-204.
17. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, Nadler JL, Larner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:1092-98.
18. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43(8):957-73.
19. Gonzalez-Salgado A, Steinmann ME, Greganova E, Rauch M, Mäser P, Sigel E, et al. Myo-Inositol uptake is essential for bulk inositol phospholipid but not glycosyl phosphatidylinositol synthesis in *Trypanosoma brucei*. *J Biol Chem*. 2012;287(16):13313-23.
20. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DL. New Horizons in diabetic neuropathy: Mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 2017;93(6):1296-1313.
21. Hao W, Tashiro S, Hasegawa T, Sato Y, Kobayashi T, Tando T, et al. Hyperglycemia promotes Schwann cell de-differentiation and de-myelination via sorbitol accumulation and Igf1 protein down-regulation. *J Biol Chem*. 2015 Jul 10;290(28):17106-15.
22. Zarros A, Liapi C, Galanopoulou P, Marinou K, Mellios Z, Skandali N, et al. Effects of adult-onset streptozotocin-induced diabetes on the rat brain antioxidant status and the activities of acetylcholinesterase, (Na(+), K (+))- and Mg(2+)-ATPase: modulation by L-cysteine. *Metab Brain Dis*. 2009 Mar; 24(2):337-48.
23. Charnogursky GA, Emanuele NV, Emanuele MA. Neurologic complications of diabetes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(7):457.
24. Gooch C, Podwall D. The diabetic neuropathies. *Neurologist* 2004;10(6):311-22.
25. Rambhade S, Chakraborty AK, Patil UK, Rambhade A. Diabetes mellitus — its complications, factors influencing complications and prevention — an overview. *J Chem Pharm Res* 2010;2:7-25.

(Надійшла до редакції 13.07.2017 р.)

Участие полиолового пути в развитии дисфункций мозга, индуцированных экспериментальным диабетом: эффект никотинамида

Л.В. Яницкая¹, Т.М. Тихоненко², М.М. Гузик²,
Т.М. Кучмеровская²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

² Институт биохимии имени А.В. Палладина НАН Украины

Резюме. Цель — исследование влияния никотинамида на полиоловый путь обмена глюкозы в мозге и его отделах на фоне экспериментального сахарного диабета. **Материалы и методы.** У крыс путем одноразового введения стрептозоточина вызывали ЦД1, через 6 недель животным в течение 2 недель вводили никотинамид в дозе 100 мг/кг. Определяли гликемию, активность ферментов полиолового пути обмена глюкозы и со-

держание сорбитола и фруктозы в мозге крыс. **Результаты.** На фоне гипергликемии сорбитол, промежуточный продукт полиолового пути обмена глюкозы, накапливается во всех отделах мозга. Накопление сорбитола в отдельных отделах мозга диабетических крыс приводит к увеличению его содержания в целом мозге в 1,7 раза по сравнению с контролем. Двухнедельное введение никотинамида диабетическим крысам приводило к снижению содержания сорбитола в мозге на 64,5%. Накопление сорбитола в мозге при диабете является результатом повышения активности ключевого фермента полиолового пути обмена глюкозы — альдозоредуктазы. Введение NAm снижало активность альдозоредуктазы, практически не влияло на активность сорбитолдегидрогеназы и на снижение уровня фруктозы. То есть, хроническое введение NAm сопровождалось частичной нормализацией функционирования полиолового пути обмена глюкозы.

Ключевые слова: сахарный диабет, никотинамид, мозг, полиоловый путь, сорбитол, альдозоредуктаза, сорбитолдегидрогеназа.

Involvement of the polyol pathway in development of brain dysfunctions induced by experimental diabetes: effect of nicotinamide

L.V. Yanitska¹, T.M. Tykhonenko², M.M. Guzyk², T.M. Kuchmerovska²

¹ Bogomolets National Medical University

² O.V. Palladin Institute of Biochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine

Abstract. Aim is to study the effect of nicotinamide on the polyol pathway of glucose metabolism in the brain and their departments against background of experimental diabetes. **Materials and methods.** Type 1 diabetes in rats was induced by a single dose of streptozotocin, nicotinamide was administered to animals at a dose of 100 mg/kg in 6 weeks for 2 weeks. Glycemia, activity of the enzymes of the polyol glucose metabolism pathway and the content of sorbitol and fructose in the rat brain were determined. **Results.** On the background of hyperglycemia, sorbitol, an intermediate product of the polyol route of glucose metabolism, is accumulates in all parts of the brain. The sorbitol accumulation in certain parts of the brain of diabetic rats leads to its increased content in whole-brain brain up to 1.7 times compared with the control. A two-week administration of nicotinamide to diabetic rats led to a decrease in the sorbitol content in the brain by 64.5%. Sorbitol accumulation in the brain in diabetes is the result of increased activity of a key enzyme of polyol way of glucose metabolism — aldose reductase. The nicotinamide administration reduced aldose reductase activity, practically without effect on the sorbitoldehydrogenase activity and the fructose reduction. That is, the chronic administration of nicotinamide was accompanied by a partial normalization of the polyol pathway function of glucose metabolism.

Keywords: diabetes mellitus, nicotinamide, brain, polyol pathway, sorbitol, aldose reductase, sorbitol dehydrogenase.

Хлодитан, митотан, о,п'-ДДД — современные взгляды и оценки

А.С. Микоша,
Е.И. Ковзун,
Н.Д. Тронько

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

Резюме. В обзоре обобщены клинические и экспериментальные данные исследований, посвященных о,п'-ДДД (митотан, лизодрен). Клинический опыт свидетельствует об эффективности применения о,п'-ДДД при неоперабельном раке коры надпочечных желез. Он используется также для лечения болезни Иценко – Кушинга и гиперкортицизма, обусловленного эктопической секрецией АКТГ. В клетках коры надпочечников о,п'-ДДД вызывает целый ряд структурных и биохимических изменений, обуславливающих подавление синтеза стероидных гормонов и развитие апоптоза. Среди биохимических нарушений, вызываемых о,п'-ДДД в коре надпочечников, особое значение имеет снижение активности ферментов, восстанавливающих NADP, снижение содержания глутатиона и изменение состава и свойств митохондриальных мембран. Вероятно, нарушение биохимических свойств митохондрий лежит в основе адrenокортиколитического действия о,п'-ДДД.

Ключевые слова: хлодитан, митохондрии, болезнь Иценко – Кушинга, адrenокортикальный рак.

История применения о,п'-ДДД (о,п'-дихлордифенилдихлорэтана) для лечения рака коры надпочечников насчитывает почти 60 лет. Впервые он был применен D.M. Bergenstal и соавт. в 1959 году [1]. За прошедшие десятилетия накоплен значительный клинический опыт лечения этого тяжелого и прогностически неблагоприятного заболевания.

Рак надпочечников — редкое заболевание — в США фиксируется 0,7-1,0 случая на миллион населения в год [2, 3]. Гораздо чаще встречаются болезнь и синдром Иценко – Кушинга, основным патогенетическим элементом которых является ги-

перкортицизм. При болезни, вызываемой аденомами гипофиза, стандартом является хирургическое удаление опухоли. Однако в некоторых случаях операция невозможна. После неудачной операции на гипофизе посредством повторной операции, двусторонней адреналэктомии, радиотерапии можно достичь устранения гиперкортицизма, но успех этих методов и риск их применения оставляют необходимость поисков медикаментозных подходов к лечению синдрома. Медикаментозная терапия может быть использована до операции для оптимизации состояния больных. В этих случаях может использоваться о,п'-ДДД. С начала 60-х годов прошлого столетия описаны немногочисленные случаи использования о,п'-ДДД при болезни Иценко – Кушинга [4, 5].

* 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

© А.С. Микоша, Е.И. Ковзун, Н.Д. Тронько

В настоящее время о,п'-ДДД используется под торговыми названиями «митотан» или «лизодрен». В СССР он выпускался под названием «хлодитан». Сотрудниками Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко проведена огромная экспериментальная работа по изучению свойств этого препарата и накоплен уникальный клинический опыт его использования. В 1972 году эти исследования были обобщены в фундаментальной монографии В.П. Комиссаренко и А.Г. Резникова [6].

За годы, прошедшие со времени выхода в свет этой монографии, продолжалось экспериментальное изучение и накопление клинического опыта применения о,п'-ДДД, и данный обзор посвящен обобщению этих сведений.

Встреча Европейского общества медицинских онкологов рекомендовала применение митотана во всех случаях, когда существует риск рецидива рака коры надпочечников после операции [7]. Начальная доза митотана — 1,5 г в день, с постепенным повышением дозы через 4-6 дней до 6 г в день. Через 3 недели дозу следует откорректировать по концентрации о,п'-ДДД в плазме и переносимости. Необходимая концентрация в плазме — 14-20 мг/л. Максимальная доза митотана — 12 г в день, но большинство больных не переносит дозу более 8 г в день. Уровень о,п'-ДДД в плазме следует контролировать в начале лечения каждые 2-3 недели, а по достижении плато — каждые 6 недель.

В связи с редкостью рака надпочечников клинический опыт отдельных центров и клиник мал, и обзорные работы обычно являются обобщением результатов исследований различных учреждений [8-13]. Результаты лечения 207 больных в 13 научных учреждениях США обобщены в работе [14]. Использование митотана после операции не приводило к удлинению времени до появления рецидива заболевания или увеличению времени выживания. Многоцентровый ретроспективный анализ лечения 34 больных с запущенным раком надпочечных желез представлен в работе [15]. Уровень о,п'-ДДД в плазме 14-20 мг/л был достигнут у 70% больных спустя 4 месяца и сохранялся более 2 месяцев у 61% леченных. Большинство больных прекратили прием митотана, так как опухоль прогрессировала. Сохранение терапевтического уровня на протяжении по крайней мере двух месяцев позитивно влияло на время

выживания. Проведено сравнение времени после операции до наступления рецидива и общие сроки выживания больных при лечении митотаном [16]. Группа из 63 пациентов после операции получала митотан в дозах, обеспечивающих его уровень в крови 14 мг/л или выше. В группе, в которой этот показатель был ниже, вошли 59 человек. Рецидивы установлены у 22 больных первой группы (о,п'-ДДД ≥ 14 мг/л) и у 59 человек второй группы. Поддержание таргетной концентрации достоверно удлиняло время возникновения рецидивов — отношение рисков рецидивов составило 0,418 ($p=0,007$). Риск смерти достоверно не изменялся. Группа французских клиницистов, изучив результаты лечения 22 человек, больных раком надпочечников, рекомендуют использовать для лечения дозы митотана от 4 г и выше для скорейшего достижения терапевтической концентрации препарата в крови [17]. Использование высокодозовой стратегии позволяет достичь необходимого уровня о,п'-ДДД за 1 месяц у 27% больных. Неврологические и гематологические проявления токсичности 3-4-й степени отмечены в 13,6% случаев.

Опыт лечения запущенного рака коры надпочечников с использованием двух подходов накоплен в рамках проверки FIRM-АСТ [18]. Использовали комбинации: этопозид-доксорибицин-цисплатин-митотан (28 больных) и стрептозотоцин-митотан (22 человека). Хотя достоверного изменения времени выживания достигнуть не удалось, первый вариант показал лучшую противоопухолевую активность. По результатам анализа 2049 публикаций (2004-2014 гг.) сделано заключение, что при наличии метастазов использование митотана в сочетании с этопозидом, доксорибицином и цисплатином дает лучшие показатели и более длительные ремиссии в сравнении с эффектом комбинации митотан-стрептозотоцин [19].

Описано комбинированное лечение больной, прооперированной в 2009 году по поводу большой карциномы надпочечников [20]. В легких, печени и костях присутствовали метастазы. После операции больная лечилась митотаном в сочетании с карбоплатином и этопозидом. Таргетный уровень митотана был достигнут через 4 месяца приема 3 г в день. Через 8 месяцев от начала лечения состояние стабилизировалось, карбоплатин и этопозид были отменены, больная принимала только митотан. Больная была

Огляди

жива на момент написания работы — более 6 лет. В литературе имеются описания редких случаев полного излечения рака надпочечных желез с использованием митотана [21]. Через 2 года после операции у больного был диагностирован метастатический рак III стадии. Больной получал 4 г в день митотана, и содержание о,п'-ДДД в плазме составляло 14-20 мг/л. Полное исчезновение печеночного, медиастинального и ретроперитонеального метастазов установлено через 4 месяца по результатам позитронной эмиссионной томографии и подтверждено через 7 месяцев результатами компьютерной томографии. Повторные исследования на протяжении 10 лет показали отсутствие метастазов.

Так как далеко не всегда опухоль подавляется при лечении митотаном, неоднократно делались попытки найти какие-либо прогностические маркеры, позволяющие предвидеть эффект лечения. В качестве такого предиктора рассматривается рибонуклеотидредуктаза (1.17.4.1) [22]. Этот фермент катализирует синтез дезоксирибонуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК. Фермент содержит две субъединицы, кодируемые разными генами. Выраженная экспрессия гена *RRM1* связана с укорочением времени ремиссии и общей продолжительности жизни. У больных с низкой экспрессией *RRM1* лечение митотаном удлиняло время ремиссии, а при высокой экспрессии *RRM1* этот эффект отсутствовал. *In vitro* митотан вызывал значительное повышение транскрипции *RRM1* в клетках SW13, нечувствительных к митотану, но не в клетках H295R, чувствительных к препарату. Более того, подавление *RRM1* посредством специфических микроРНК в клетках SW13 делает их чувствительными к митотану. Авторы предлагают определять *RRM1* в качестве биомаркера, позволяющего прогнозировать ответ раковой опухоли на митотан. В другом исследовании проведен глубокий поиск маркеров, указывающих на чувствительность или резистентность рака коры надпочечников к лекарствам [23]. Результаты показывают, что митотан и цисплатин эффективны в лечении тех больных, у которых установлен низкий уровень белков *RRM1* и *ERCC1* (белок, осуществляющий эксцизионную репарацию нуклеотидов). В качестве маркера рассматривали также *CYP2W1* [24]. Авторы установили высокую экспрессию *CYP2W1* в большинстве опухолей надпочечников — как

доброкачественных, так и злокачественных. Более того, уровень иммунореактивного *CYP2W1* связан в опухолях с гормональной активностью, более дифференцированным фенотипом, а при раке — с лучшим ответом на лечение митотаном. Эти данные позволяют рассматривать *CYP2W1* в качестве возможного маркера, позволяющего прогнозировать ответ опухоли на митотан, используемый в качестве адъювантного или паллиативного препарата.

Анализ злокачественности и транскрипционной программы клеточного цикла раковых клеток показал, что *RRM2* — это ключевой пролиферативный ген и потенциальная мишень лечения [25]. Его можно использовать для диагностики злокачественности в сомнительных случаях. На клетках H295R испытан эффект митотана, 9-цис-ретиноевой кислоты и гемцитабина на экспрессию этого гена. Она не изменялась в присутствии митотана, но активировалась гемцитабином.

Для лечения болезни Иценко — Кушинга операция на гипофизе является основным подходом, но не всегда операция возможна, а после операции ремиссия наблюдается только в 40-90% случаев, даже в специализированных центрах [26]. У некоторых больных операция сопряжена с высоким риском из-за гиперкортицизма, и больные до операции нуждаются в медикаментозном лечении. Митотан иногда используется как альтернатива трансфеноидальной операции.

Значительный клинический опыт лечения болезни Иценко — Кушинга был накоплен клиницистами Института эндокринологии и обмена веществ [27, 28]. Предпринимались попытки комбинированного лечения хлоританом в сочетании с резерпином [29] и ципрогептадином [30]. Однако такие подходы не давали существенных преимуществ по сравнению с монотерапией хлоританом.

Ретроспективный анализ лечения 219 больных митотаном в одном учреждении в период с 1993 по 2009 год представлен в работе [31]. Успех оценивали как нормализацию уровня гидрокортизона в суточной моче. Ремиссия наблюдалась у 48 больных из 67 человек, получавших митотан длительно. Медиана продолжительности лечения — 6,7 месяца, содержание гидрокортизона в крови в период ремиссии — $10,5 \pm 8,9$ мг/л, средняя дневная доза митотана — $2,6 \pm 1,1$ г, а со-

держание о,п'-ДДД в плазме — $10,6 \pm 5,2$ мг/л. Спустя 13,2 месяца у 17 из 24 больных с длительной ремиссией наступил рецидив. У 12 из 48 пациентов в ходе лечения была выявлена гипофизарная аденома, ранее не обнаруживаемая, и больные получили хирургическую помощь. В рекомендациях Европейской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению синдрома Кушинга среди других медикаментов описан о,п'-ДДД [32]. Дозы митотана, необходимые для устранения гиперкортицизма, гораздо ниже доз, используемых для лечения рака: ~ 2,7 г в день — для того, чтобы уровень препарата в крови составлял 8,5 мг/л.

Особое значение имеет митотан в лечении синдрома эктопической секреции АКТГ. Часто удаление источника АКТГ невозможно. Авторы изучили 36 человек, у которых была обнаружена эктопическая секреция АКТГ [33], 23 из них получали о,п'-ДДД. Длительность наблюдения — $8,04 \pm 9,6$ года. Средняя доза о,п'-ДДД составляла $3,3 \pm 1,2$ г, средняя продолжительность лечения — $1,8 \pm 2,1$ года. Экскреция гидрокортизона в период максимального эффекта снизилась от 2603 ± 3443 мкг в сутки до 79 ± 169 мкг в сутки. Экскреция нормализовалась у 21 пациента из 23, наблюдалось улучшение состояния больных, включая проявления диабета, гипертензии и гипокалиемии. Побочные эффекты отмечены в первые 6 месяцев у 7 из 15 больных. Авторы заключили, что при тщательном мониторинге митотан является активным препаратом для лечения синдрома эктопической секреции АКТГ. Недавно опубликован обзор современных взглядов на патогенез гиперкортицизма и его лечение [34].

Механизм воздействия о,п'-ДДД исследовался параллельно с накоплением клинических данных. Уже первоначальные исследования показали, что влияние о,п'-ДДД видоспецифично — надпочечники крыс, мышей, морских свинок и овец резистентны, и только у человека и собак о,п'-ДДД подавляет секрецию кортикостероидов и вызывает атрофию коркового слоя надпочечников. Скармливание о,п'-ДДД собакам вызывает многочисленные биохимические нарушения в адренокортикоцитах, в результате которых подавляется синтез стероидных гормонов и наблюдается атрофия ткани коры. Установлено снижение активности ферментных систем, восстанавливающих NADP — кофактор

гидроксилазных реакций стероидогенеза [35]. NADPH служит донатором водорода для целого ряда ферментов, в частности глутатионредуктазы, поддерживающей необходимый для клеток уровень восстановленного глутатиона. В ткани надпочечников собак, получавших о,п'-ДДД, обнаружено существенное снижение содержания SH-групп [36]. Активность глутатионредуктазы при этом значительно увеличивалась. Это увеличение наблюдалось уже через 24 часа после однократного скармливания о,п'-ДДД в дозе 50 мг на 1 кг массы животного [37]. Повышение активности глутатионредуктазы, вероятно, является компенсаторной реакцией. *In vitro* о,п'-ДДД также активировал глутатионредуктазу надпочечников, но не почек и печени [38].

Хорошо известно участие глутатиона в обезвреживании перекисей, активных форм кислорода и чужеродных соединений. Обезвреживание чужеродных соединений определяет в значительной степени активность многих лекарств и развитие резистентности опухолей к лечебным препаратам. Эти данные обусловили наш интерес к изучению воздействия о,п'-ДДД на активность глутатион-S-трансферазы (2.5.1.18) у животных, чувствительных и резистентных к его адренокортиколитическому действию. Скармливание о,п'-ДДД собакам вызывало снижение активности энзима в надпочечниках, но не меняло ее в печени. Возможно, торможение активности глутатион-S-трансферазы в надпочечниках собак, получавших о,п'-ДДД, объясняет адренокортиколитический эффект препарата. У морских свинок активность повышалась как в надпочечниках, так и в печени [39]. *In vitro* о,п'-ДДД снижал активность глутатион-S-трансферазы в надпочечниках собак и менее активно — в надпочечниках морских свинок. В надпочечниках крыс, которым скармливали о,п'-ДДД, активность глутатион-S-трансферазы также снижалась, но возрастала в печени [40]. Содержание восстановленного глутатиона в этих тканях изменялось противоположным образом — возрастало в надпочечниках и снижалось в печени. Это — типичный ответ печеночной ткани на ксенобиотики.

Неоднократно описаны гистологические и цитологические изменения коры надпочечных желез собак при введении животным о,п'-ДДД. Электронная микроскопия показала набухание митохондрий надпочечных желез уже через

Огляди

2-4 часа после однократного введения о,п'-ДДД собакам. Под влиянием о,п'-ДДД возникали изменения эндоплазматического ретикулума, появлялись миелоподобные структуры, увеличивались число и размеры аутолизосомных образований [41]. *In vitro* о,п'-ДДД вызывал резкое угнетение дыхания митохондрий печени и почек как собак, так и морских свинок [42]. С помощью электронной микроскопии показано изменение структуры митохондрий, зависимое от концентрации о,п'-ДДД и времени экспозиции [43]. Показано набухание и разжижение крист, появление миелоподобных образований на внутренней митохондриальной мембране. Наблюдалась вакуолизация цитоплазмы. Общее количество митохондрий при повышении концентрации о,п'-ДДД снижалось. Для оценки функции митохондрий определяли мембранный потенциал с помощью красителя JC-1. о,п'-ДДД вызывал снижение мембранного потенциала, более выраженное, чем вызываемое валиномицином, хорошо известным ионофором. Определяли поглощение кислорода митохондриями, выделенными из клеток H295R, обработанных о,п'-ДДД на протяжении 48 часов. Уже концентрация 10 мкМ вызывала достоверное снижение дыхания в присутствии сукцината. Торможение повышалось до 82% при концентрации 50 мкМ. Вестерн-блот анализ показал, что о,п'-ДДД снижает в клетках экспрессию митохондриального анионного канала VDAC в наружной мембране, повышает экспрессию каспазы 3, но не меняет содержания сукцинатдегидрогеназы (комплекса II) во внутренней мембране митохондрий [43].

После создания стабильных культур опухолевых клеток надпочечников многие исследователи стали вести исследования в основном на этих клетках. о,п'-ДДД (10-40 мкМ) угнетал базальную и стимулированную сAMP секрецию гидрокортизона клетками H295, но не вызывал их гибели [44]. Он угнетал базальную экспрессию белков StAR и P450_{sc}. о,п'-ДДД снижал экспрессию мРНК StAR, CYP11A1 и CYP21. Установлено стимулирующее действие о,п'-ДДД на CYP11B1. Добавление сAMP к контрольным образцам усиливало экспрессию стероидогенных генов. о,п'-ДДД (40 мкМ) почти полностью предупреждал эффект сAMP. Авторы заключают, что о,п'-ДДД может угнетать биосинтез кортикостероидов посредством неспецифического взаимодействия с транскрипцией стероидогенных энзимов.

Экспрессия генов в клетках H295R изучена в присутствии о,п'-ДДД в концентрациях, тормозящих стероидогенез, но не снижающих жизнеспособность [45]. Изолированная РНК далее исследовалась с помощью микроарреев. В сравнении с контролем различия установлены в экспрессии 117 генов. Три гена, регулирующих стероидогенез, *HSD3B1*, *HSD3B2* и *CYP21A2* экспрессировались слабее, а четыре — сильнее: *GDF15*, *ALDH1L2*, *TRIB3* и *SERPINE2*. Снижение уровня мРНК цитохромов CYP11A1 и CYP17A1 в клетках H295R при воздействии о,п'-ДДД показано в исследовании [46]. Оказалось, что под влиянием о,п'-ДДД снижается также уровень мРНК регуляторной субъединицы протеинкиназы A (PRKAR1A). Эти изменения объясняют молекулярные механизмы торможения стероидогенеза о,п'-ДДД.

Исследование качественных и количественных изменений морфологии и функции митохондрий в клетках H295R и SW13 проведено в работе [43]. Накопление о,п'-ДДД и о,п'-ДДЕ (метаболит о,п'-ДДД) в клетках H295R зависело от их концентрации в среде (10-100 мкМ) и повышалось пропорционально концентрации. Количество клеток снижалось пропорционально концентрации и времени. Снижение обусловлено комбинированным влиянием на жизнеспособность и пролиферацию. По этим показателям IC₅₀ колебался от 10 до 20 мкМ. Токсический эффект о,п'-ДДД зарегистрирован и на клетках SW13. Оценка апоптоза по аннексину V показала, что экспозиция 48 часов при концентрациях 30 и 50 мкМ о,п'-ДДД приводит к возрастанию процента апоптотических клеток. В клетках увеличивается содержание каспаз 3/7. Активация каспаз 3 и 7 в этих клетках показана также другими исследователями [46]. Влияние о,п'-ДДД на апоптотическую фрагментацию ДНК показано нами *in vitro*. В результате инкубации срезов кортикостеромы в присутствии 50 мкМ о,п'-ДДД апоптоз существенно усиливался [47]. Эффекты о,п'-ДДД особенно четко прослеживаются в условиях активации функции коры надпочечников [48]. Даже в концентрации 5 мкМ о,п'-ДДД предупреждает вход ионов Ca²⁺ в клетки, вызываемый повышением содержания K⁺ в среде. В условиях активации синтеза альдостерона повышенными концентрациями K⁺ о,п'-ДДД существенно угнетал активацию синтеза белка, РНК и ДНК.

На культивируемых клетках линий H295R и SW13 из опухолей надпочечников человека проведен подробный анализ воздействия о,п'-ДДД на дыхание [49]. В клетках обеих линий о,п'-ДДД в концентрации 50 мкМ в 2 раза снижал дыхание на этапе комплекса IV (цитохром С-оксидаза). Активность комплекса II (сукцинат-убихиноноксидоредуктаза) не изменялась. Комплекс III (убихинон-цитохром С-оксидоредуктаза) подавлялся слабо и только в клетках SW13. IC₅₀ для IV комплекса составляет ~67 мкМ. Известно, что цитохромоксидаза включает 13 субъединиц, три из которых кодируются митохондриальным геномом, остальные — ядерным. Соотношение митохондриальной и ядерной субъединиц в транскриптах снижалось в клетках H295R под влиянием о,п'-ДДД на 70%. Сходные результаты получены на клетках SW13. Определение белков показало, что 48-часовая экспозиция снижала на 45-70% количество комплексов IV и I, но не меняла количество белка комплексов II и III [49].

Мы исследовали воздействие о,п'-ДДД при скормливания его собакам на цитохром P450 и адренодоксин методом электронного парамагнитного резонанса [50]. Спустя 24 часа после однократного введения о,п'-ДДД в дозе 50 мг/кг наблюдалось значительное снижение величины сигналов ЭПР. Снижение сигнала цитохрома P450 может быть связано с его разрушением, переходом в высокоспиновое состояние или с восстановлением гема. После троекратного скормливания 100 мг о,п'-ДДД на 1 кг массы животного отмечено полное исчезновение сигнала у большинства собак. Сигнал адренодоксина — одного из компонентов гидроксилазных комплексов митохондрий надпочечников — спустя 24 часа после однократного введения о,п'-ДДД в дозе 50 мг/кг снижался почти в 2 раза. Трехдневное введение 100 мг/кг о,п'-ДДД снижало этот сигнал в 10 раз. Эти изменения вполне объясняют подавление стероидогенеза, наблюдаемое у собак, получавших о,п'-ДДД.

Представленные выше данные показывают, что основным внутриклеточным объектом действия о,п'-ДДД, очевидно, являются митохондрии. Именно в митохондриях происходят важнейшие реакции стероидогенеза, они осуществляют процессы дыхания и окислительного фосфорилирования. Эти процессы происходят главным образом на мембранах

митохондрий, основными компонентами которых являются холестерол и фосфолипиды [51]. Специфической особенностью надпочечников является высокое содержание в фосфолипидах 7,10,13,16-докозотетраеновой кислоты, получившей название «адреновой». Фосфолипидный состав надпочечных желез человека и собак очень близок, и только содержание сфингомиелина у человека существенно выше [52]. о,п'-ДДД при скормливания собакам (50 мг/кг) изменяет фосфолипидный состав коры надпочечников. Содержание фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и сфингомиелина возрастает, а содержание дифосфатидилглицерина и лизофосфатидилэтаноламина снижается. Снижение содержания дифосфатидилглицерина, очевидно, связано с разрушением митохондрий под влиянием о,п'-ДДД [53]. Известно, что дифосфатидилглицерин (кардиолипин) входит в больших количествах в состав мембран митохондрий. Образование комплекса холестерола с цитохромом P450_{sc} зависит от фосфолипидного состава среды, и кардиолипин является наиболее активным фосфолипидом [54]. В 1994 г. на Европейском конгрессе по эндокринологии мы высказали гипотезу о том, что мембраны адренокортикоцитов являются основным местом действия о,п'-ДДД. Растворяясь в липидной фазе мембран, он нарушает их организацию, а изменение физико-химических свойств мембран вызывает повреждение клеток [55]. Возможная последовательность событий представляется следующим образом: 1) накопление о,п'-ДДД в мембранах; 2) повреждение функции мембран (ионные насосы, транспорт электронов, функция мембраносвязанных ферментов); 3) активация перекисных процессов; 4) нарушение синтеза и функции макромолекул продуктами перекисного окисления.

Изучение непосредственного взаимодействия мембран и о,п'-ДДД проведено на унिलамеллярных мембранах, приготовленных из холестерола и фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтанола, фосфатидилсерина) [56]. Содержание о,п'-ДДД составляло 20 молекулярных процентов от фосфолипидов. Установлено, что о,п'-ДДД и о,п'-ДДА (метаболит о,п'-ДДД) связываются с липидными мембранами, встраиваясь в липидно-водное пространство. о,п'-ДДД, но не о,п'-ДДА прямо вызывает нарушение структуры бислоя и увеличивает

Огляди

проницаемость мембраны для полярных молекул. Мы изучили воздействие о,п'-ДДД *in vitro* на процесс набухания митохондрий [57]. После добавления в среду о,п'-ДДД скорость и степень набухания митохондрий надпочечников резко увеличиваются. При постоянном количестве митохондриального белка характер и величина изменений зависят от концентрации о,п'-ДДД. Особенностью процесса набухания, индуцированного о,п'-ДДД, является обратная зависимость от температуры: при повышении температуры степень набухания уменьшается. Этот факт может указывать на образование слабых связей (гидрофобных или Ван-дер-Ваальса) между о,п'-ДДД и липидными компонентами митохондрий — эти связи легко диссоциируют при повышении температуры. Значение мембранных структур в эффектах о,п'-ДДД подтверждается и данными Jacobi J. и соавторов [58]. Авторы исследовали влияние о,п'-ДДД *in vitro* на эритроциты человека. При концентрациях терапевтического уровня в эритроцитах происходила транслокация фосфатидилсерина из внутреннего листка мембраны в наружный. Концентрация Ca^{2+} в клетках при этом существенно возрастала, усиливался гемолиз. В отсутствие Ca^{2+} транслокация фосфатидилсерина, определяемая по связыванию аннексина V, тормозилась. Кроме того, о,п'-ДДД угнетал сморщивание эритроцитов, вызываемое Ca^{2+} .

Большое внимание исследователей, изучающих о,п'-ДДД, привлекли данные об ингибировании стерол-О-ацилтрансферазы (2.3.1.26), часто именуемой АХАТ (ацилКоА: холестеролацилтрансферазой) [59]. В ткани надпочечных желез этот фермент превращает холестерол в его эфиры. Под влиянием о,п'-ДДД в клетках надпочечников накапливается холестерин и свободные жирные кислоты, которые вызывают стресс эндоплазматического ретикулума. В клетках H295 о,п'-ДДД резко повышает экспрессию маркера ретикулярного стресса CHOP (транскрипционный фактор, кодируемый геном *DDIT3*). о,п'-ДДД также активирует два предшествующих стрессу фактора — ХВР1 и eIF2 α . В клетках рака надпочечников экспрессия АХАТ колеблется, и это может определять чувствительность этих клеток к о,п'-ДДД. Так как стресс эндоплазматического ретикулума может активироваться различными соединениями, была изучена возможность синергических эффектов

о,п'-ДДД и ингибиторов протеасом MG132, бортезомиба и карфилзомиба [60]. На клетках H295 оценивали экспрессию мРНК и белков — маркеров эндоплазматического ретикулярного стресса. Показан синергизм о,п'-ДДД и протеасомных ингибиторов. Протеасомные ингибиторы могут рассматриваться как возможные препараты для лечения рака коры надпочечных желез в комбинации с о,п'-ДДД.

Представленные в обзоре данные показывают, что о,п'-ДДД остается наиболее эффективным средством лечения запущенного рака надпочечных желез. Он также может с успехом применяться для лечения некоторых случаев болезни Иценко — Кушинга и атопического гиперкортицизма. Механизм лечебного действия о,п'-ДДД продолжает привлекать пристальное внимание исследователей [61]. В последнее время получены важные результаты, рассмотренные в обзоре, но пока еще механизм не может считаться полностью расшифрованным. Наиболее перспективным направлением анализа механизма действия является изучение мембранных нарушений в клетках коры надпочечников.

Список использованной литературы

1. Bergenstal DM, Lipsett MB, Moy RH, Hertz R. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in man by o,p'DDD. Transactions Association American Physicians. 1959;72: 341-50.
2. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):1853-78.
3. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, Dieleman J, Kerstens MN, Links TP, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. Eur J Cancer. 2013;49(11):2579-86.
4. Southren AL, Weisenfeld S, Laufer A, Goldner MG. Effect of o,p'-DDD in a patient with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1961;21(2):201-8.
5. Bledsoe T, Island DP, Ney RL, Liddle GW. An effect of o,p'-DDD on the extra-adrenal metabolism of cortisol in man. J Clin Endocrinol Metab. 1964;24(12):1303-11.
6. Комиссаренко ВП, Резников АГ. Ингибиторы функции коры надпочечных желез. Київ: Здоров'я, 1972:374 с. (Komissarenko VP, Reznikov AG. Inhibitors of adrenal cortex function. Kyiv: Zdorovya, 1972:374 p.).
7. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncology. 2012;23 (Suppl. 7):vii131-vii138.
8. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocrine-Related Cancer. 2005;12(3):667-80.
9. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(27):4619-29.
10. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4551-64.

11. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocrine reviews*. 2013;35(2):282-326.
12. McDuffie LA, Aufforth RD. Adrenocortical carcinoma: modern management and evolving treatment strategies. *Intern J Endocr Oncol*. 2016;3(2):161-74.
13. Stigliano A, Cerquetti L, Lardo P, Petrangeli E, Toscano V. New insights and future perspectives in the therapeutic strategy of adrenocortical carcinoma. *Oncology Report*. 2017;37(3):1301-11.
14. Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB, Prescott JD, Pawlik TM, Wang TS, et al. Outcomes of adjuvant mitotane after resection of adrenocortical carcinoma: A 13-Institution Study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):480-90.
15. Maiter D, Bex M, Vroonen L, T'Sjoen G, Gil T, Banh C, et al. Efficacy and safety of mitotane in the treatment of adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 34 Belgian patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(5):578-85.
16. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Lebouilleux S, Daffara F, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjutantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):263-70.
17. Mauclore-Denost S, Lebouilleux S, Borget I, Paci A, Young J, Al Ghuzlan A, et al. High-dose mitotane strategy in adrenocortical carcinoma: prospective analysis of plasma mitotane measurement during the first 3 months of follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):261-8.
18. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *New England J Medicine*. 2012;366(23):2189-97.
19. Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *British J Surgery*. 2015; 102(4):291-306.
20. Hescot S, Lebouilleux S, Caramella C, Paci A, Lombes M, Berdelou A, et al. Early progression under mitotane and polychemotherapy does not mean failure in adrenocortical carcinoma patient. *Ann. d'Endocrinologie*. 2017;78(1):67-69.
21. El Ghorayeb N, Rondeau G, Latour M, Cohade C, Olney H, Lacroix A, et al. Rapid and complete remission of metastatic adrenocortical carcinoma persisting 10 years after treatment with mitotane monotherapy: case report and review of the literature. *Medicine*. 2016;95(13):e3180.
22. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, Rapa I, Germano A, Sbiera S, et al. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. *Clin Canc Res*. 2012;18(12):3452-61.
23. Millis SZ, Ejadi S, Demeure MJ. Molecular profiling of refractory adrenocortical cancers and predictive biomarkers to therapy. *Biomarkers in cancer*. 2015;17(7):69-76.
24. Ronchi CL, Sbiera S, Volante M, Steinhauer S, Scott-Wild V, Altieri B, et al. CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma. *PloS one*. 2014;9(8):e105855.
25. Grolmusz VK, Karázi K, Micsik T, Tóth EA, M száros K, Karvaly G, et al. Cell cycle dependent RRM2 may serve as proliferation marker and pharmaceutical target in adrenocortical cancer. *Am J Cancer Res*. 2016;6(9):2041-53.
26. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2454-62.
27. Комиссаренко ИВ, Славнов ВН, Рыбаков СИ, Чебан АК, Лучицкий ЕВ. Терапевтическое действие аденокортикального ингибитора хлодитана при болезни Иценко – Кушинга. *Терапевт. Архив*. 1977;49(1):61-4. (Komissarenko IV, Slavnov VN, Rybakov SI, Cheban AK, Luchitskiy EV. Therapeutic effect of an adrenocortical inhibitor chloditan in Cushing disease. *Terapevt Arkhiv*. 1977;49(1):61-4).
28. Славнов ВН, Лучицкий ЕВ, Комиссаренко ИВ, Чебан АК. Глюкокортикоидная функция надпочечников у больных болезнью Иценко – Кушинга, леченных хлодитаном. *Клин Мед*. 1979;57(1):60-4. (Slavnov VN, Luchitskiy EV, Komissarenko IV, Cheban AK. Glucocorticoid function of the adrenals in patients with Itsenko-Cushing disease treated with chloditan. *Klin Med*. 1979;57(1):60-4).
29. Комиссаренко ИВ, Чебан АК, Рыбаков СИ, Померанцев ЮВ. Результаты лечения болезни Иценко – Кушинга хлодитаном и большими дозами резерпина. *Пробл. эндокринолог*. 1983;29(5):15-8. (Komissarenko IV, Cheban AK, Rybakov SI, Pomerantsev YuV. Results of treatment of Cushing's syndrome with chloditan and large doses of reserpine. *Probl Endokrinol*. 1983;29(5):15-8).
30. Славнов ВН, Валуева ГВ, Лучицкий ЕВ, Комиссаренко ИВ, Чебан АК. Динамика секреции гормонов гипоталамо-гипофизарной системы у больных болезнью Иценко – Кушинга под влиянием комбинированного лечения. *Пробл. эндокринолог*. 1983;29(6):28-32. (Slavnov VN, Valuyeva GV, Luchitskiy YeV, Komissarenko IV, Cheban AK. Dynamics of secretion of hypothalamo-pituitary system hormones in Cushing disease treated by combination therapy. *Probl Endokrinol*. 1983;29(6):28-32).
31. Baudry C, Coste J, Khalil RB, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):473-81.
32. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31.
33. Donadille B, Groussin L, Waintrop C, Abbas H, Tenenbaum F, Dugue M A, et al. Management of Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropin secretion with 1, ortho-1, para'-dichlorodiphenyl-dichloro-ethane: findings in 23 patients from a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):537-44.
34. Stigliano A, Cerquetti L, Toscano V. Il trattamento farmacologico della sindrome di Cushing a etiologia surrenalica. *Recenti Progressi in Medicina*. 2016;107(11):574-81.
35. Комиссаренко ВП, Резніков ОГ, Мікоша ОС. Сучасні уявлення про механізм дії о,п'-ДДД на функцію кори надниркових залоз. *Фізіол. журн*. 1972;18(5):579-84. (Komissarenko VP, Reznikov AG, Mikosha AS. Modern ideas of the mechanism of o,p'-DDD effect on the adrenal cortex function. *Fiziol. Zhurn*. 1972;18(5):579-84).
36. Комиссаренко ВП, Местечкина АЯ, Микоша АС. Влияние о,п'-дихлордифенилдихлорэтана на активность глутатионредуктазы и содержание SH-групп в надпочечниках собак. *Бюл. экспер. биол. мед*. 1974;78(7):44-6. (Komissarenko VP, Mestechkina AYa, Mikosha AS. Effect of o,p'-dichlorodiphenyldichloroethane on glutathione reductase activity and on the SH-group content in the adrenals of dogs. *Bull Exper Biol Med*. 1974;78(7):44-6).
37. Комиссаренко ВП, Челнакова ИС, Микоша АС. Активность глутатионредуктазы в надпочечниках и печени собак при введении о,п'-ДДД, пертана и АКТЕ. *Пробл. эндокринолог*. 1978;24(1):95-8. (Komissarenko VP, Chelnakova IS, Mikosha AS. Activity of glutathione reductase in the adrenal glands and the liver of dogs after administration o,p'-DDD, perthane and ACTH. *Probl endokrinol*. 1978;24(1):95-8).
38. Комиссаренко ВП, Челнакова ИС, Микоша АС. Влияние о,п'-дихлордифенилдихлорэтана и пертана in vitro на активность глутатионредуктазы в надпочечниках собак и морских свинок. *Бюл. экспер. биол. мед*. 1978;85(2):159-61. (Komissarenko VP, Chelnakova IS, Mikosha AS. Effect of o,p'-dichlorodiphenyldichloroethane and perthane in vitro on glutathione reductase activity in the adrenals of dogs and guinea pigs. *Bull Exper Biol Med*. 1978;85(2): 159-61).
39. Челнакова ИС, Микоша АС, Тодор ИН. Анализ влияния хлодитана на глутатион-S-трансферазу в надпочечниках и печени. *Фарм. токсикол*. 1985;48(6):104-6. (Chelnakova IS, Mikosha AS, Todor IN. Analysis of the effect of chloditan on glutathione-S-transferase in the adrenals and liver. *Farm toksikol*. 1985;48(6):104-6).
40. Зорич ПА, Тронько НД, Микоша АС. Изменение активности глутатионтрансферазы, глутатионредуктазы и содержания глутатиона в надпочечниках и печени крыс при воздействии хлодитаном. *Фізіол. журн*. 1994;40(1):86-9. (Zorich PA, Tronko ND, Mikosha AS. Effect of chloditan on the changes of activity of glutathione transferase, glutathione reductase and glutathione content in the adrenal glands and liver in rats. *Fiziol zhurn*. 1994;40(1):86-90).
41. Гордиенко ВМ, Козырицкий ВГ. Изменение ультраструктуры коры надпочечников собаки после кратковременного и длительного введения о,п'-ДДД. *Арх. анат.* 1973;65(7):90-5. (Gordienko VM, Kozyrtskiy VG. Change in the ultrastructure of the dog adrenal cortex following short-term and prolonged administration of o, p'-DDD. *Arkh Anat*. 1973;65(7):90-5).
42. Комиссаренко ВП, Тюленев ВІ, Мікоша АС. Вивчення впливу о,п'-ДДД на дихання мітохондрій печінки і нирок. *Укр. біохім. журн*. 1970;42(6):766-9. (Komissarenko VP, Tiulenev VI, Mikosha AS.

Огляди

- Effect of o,p'-DDD on mitochondria respiration in liver and kidney. Ukr Biokhim Zhurn. 1970;42(6):766-9).
43. Poli G, Guasti D, Rapizzi E, Fucci R, Canu L, Bandinelli A, et al. Morphofunctional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells. *Endocrine-related cancer*. 2013; 20(4):537-50.
 44. Lin CW, Chang YH, Pu HF. Mitotane exhibits dual effects on steroidogenic enzymes gene transcription under basal and cAMP-stimulating microenvironments in NCI-H295 cells. *Toxicology*. 2012;298(1):14-23.
 45. Zsippai A, Szabó DR, Tömböl Z, Szabó PM, Eder K, Pállinger E, et al. Effects of mitotane on gene expression in the adrenocortical cell line NCI-H295R: a microarray study. *Pharmacogenomics*. 2012 Sep;13(12):1351-61.
 46. Lehmann TP, Wrzesicki T, Jagodzinski PP. The effect of mitotane on viability, steroidogenesis and gene expression in NCI-H295R adrenocortical cells. *Molecular medicine reports*. 2013;7(3): 893-900.
 47. Pushkarev VM, Tronko ND, Kostyuchenko NN, Mikosha AS. Effect of o,p'-DDD and Li⁺ on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumour tissues of human adrenal cortex. *Ukr Biokhim Zhurn*. 2007;79(2):44-9.
 48. Mikosha AS, Kostyuchenko NN, Pushkarev VM. In vitro effects of adrenocorticolitic drug, mitotane on the responses of guinea pig adrenal tissue to different K⁺ concentrations. *Exper Oncology*. 1999;21(1):64-9.
 49. Hescot S, Slama A, Lombes A, Paci A, Remy H, Lebouilleux S, et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome C oxidase defect in human adrenocortical cells. *Endocrine-related cancer*. 2013;20(3):371-81.
 50. Микоша АС, Береговская НН. Снижение интенсивности сигнала ЭПР цитохрома Р-450, аденодоксина и свободных радикалов под воздействием о,п'-дихлордифенилдихлорэтана в коре надпочечных желез собак. *Пробл эндокринол*. 1983;29(5):62-5. (Mikosha AS, Beregovskaia NN. Decrease in the intensity of the EPR cytochrome P-450, adrenodoxine and free radical signals in the adrenal cortex of dogs under the effect of o,p'-dichlorodiphenyldichloroethane. *Probl Endokrinol*. 1983;29(5):62-5).
 51. Wang HP, Pfeiffer DR, Kimura T, Tchen TT. Phospholipids of adrenal cortex mitochondria and the steroid hydroxylases: The lipid-environment of cytochrome P-450. *Biochem Biophys Res Commun*. 1974;57(1):93-9.
 52. Микоша АС, Латышев НА. Фосфолипиды коры надпочечных желез человека, собаки и морских свинок. *Укр биохим журн*. 1983;55(2):202-6. (Mikosha AS, Latyshev NA. Phospholipid composition of human, dog and guinea pig adrenal cortex. *Ukr Biokhim Zhurn*. 1983;55(2):202-6).
 53. Микоша АС, Латышев НА. Воздействие хлодитана на фосфолипидный состав надпочечников собак. *Фармакол токсикол*. 1983;46(4):65-8. (Mikosha AS, Latyshev NA. Action of chloditan on the phospholipid composition of the adrenals in dogs. *Farmakol toksikol*. 1983;46(4):65-8).
 54. Lambeth JD. Cytochrome P-450sc. Cardiolipin as an effector of activity of a mitochondrial cytochrome P-450. *J Biol Chem*. 1981;256(10):4757-62.
 55. Tronko ND, Mikosha AS, Pushkarev VM. Mitotane changes some adrenocortical membrane characteristics. *Eur J Endocr*. 1994;130 (Suppl 2):1.028.
 56. Scheidt HA, Haralampiev I, Theisgen S, Schirbel A, Sbiera S, Huster D, et al. The adrenal specific toxicant mitotane directly interacts with lipid membranes and alters membrane properties depending on lipid composition. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Jun 15;428:68-81.
 57. Микоша АС. Набухание митохондрий надпочечных желез при воздействии о,п'-дихлордифенилдихлорэтана in vitro. *Докл. АН УССР, сер. В*. 1984;7:68-70. (Mikosha AS. Swelling of adrenal mitochondria under the effect of o,p'-dichlorodiphenyl-dichloroethane in vitro. *Dokl. AN UkrSSR, Ser. B*. 1984;7:68-70).
 58. Jacobi J, Lang E, Bissinger R, Frauenfeld L, Modicano P, Faggio C, et al. Stimulation of erythrocyte cell membrane scrambling by mitotane. *Cell Physiol Biochem*. 2014;33(5):1516-26.
 59. Sbiera S, Leich E, Liebis G, Sbiera I, Schirbel A, Wiemer L, et al. Mitotane inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895-908.
 60. Kroiss M, Sbiera S, Kendl S, Kurlbaum M, Fassnacht M. Drug synergism of proteasome inhibitors and mitotane by complementary activation of ER stress in adrenocortical carcinoma cells. *Hormones and Cancer*. 2016;7(5-6):345-55.
 61. Waszut U, Szyszka P, Dworakowska D. Understanding mitotane mode of action. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(1):13-26.

(Надійшла до редакції 19.07.2017 р.)

Хлодитан, мітотан, о,п'-ДДД – сучасні погляди й оцінки

А.С. Мікоша, О.І. Ковзун, М.Д. Тронько

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

Резюме. В огляді узагальнено клінічні та експериментальні дані досліджень, присвячених о,п'-ДДД (мітотан, лізодрен). Клінічний досвід свідчить про ефективність застосування о,п'-ДДД у хворих із неоперабельним раком кори надниркових залоз. Він використовується також для лікування пацієнтів із хворобою Іценка – Кушинга та гіперкортицизмом, зумовленим ектопічною секрецією АКТГ. У клітинах кори надниркових залоз о,п'-ДДД викликає цілу низку структурних і біохімічних змін, що зумовлюють пригнічення синтезу стероїдних гормонів і розвиток апоптозу. Серед біохімічних порушень, що викликаються о,п'-ДДД у корі надниркових залоз, особливе значення має зниження активності ферментів, які відновлюють NADP, зниження вмісту глутатіону та зміна складу й властивостей мітохондріальних мембран. Імовірно, порушення біохімічних властивостей мітохондрій становить підґрунтя аденокортикалітичної дії о,п'-ДДД.

Ключові слова: хлодитан, мітохондрії, хвороба Іценка – Кушинга, аденокортикальний рак.

Chloditan, mitotan, o,p'-DDD – modern views and evaluations

A.S. Mikosha, E.I. Kovzun, N.D. Tron'ko

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

Abstract. Clinical and experimental data of studies on o,p'-DDD (mitotane, lisodren) are summarized in the review. Clinical experience indicates the effectiveness of the o,p'-DDD use in patients with inoperable cancer of the adrenal cortex. It is also used to treat the Itsenko – Cushing's disease and hypercorticism caused by ectopic ACTH secretion. o,p'-DDD causes a number of structural and biochemical changes that cause the suppression of the steroid hormone synthesis and the development of apoptosis in cells of the adrenal cortex. The decrease in the activity of NADP-reducing enzymes, the decrease in glutathione content, and the change in the composition and properties of mitochondrial membranes are of particular importance among the biochemical disorders caused by o,p'-DDD in the adrenal cortex. Probably an impairment of the biochemical properties of mitochondria lies at the basis of the adrenocorticolitic action of o,p'-DDD.

Keywords: chloditan, mitochondria, Itsenko-Cushing's disease, adrenocortical cancer.

Кем были авторы, впервые описавшие известные симптомы гипокальциемии

С.И. Рыбаков

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

Вряд ли в наше время есть эндокринологи, невропатологи, педиатры, акушеры и представители еще ряда специальностей, не знакомые с симптомами Труссо (Trousseau) и Хвостека (Chvostek), их клиническими характеристиками, диагностической значимостью. Используя их в клинической практике, врачи редко задумываются, а порой часто не знают, почему эти симптомы получили такие наименования, кем были авторы, впервые их описавшие, какой вклад они внесли в развитие клинической медицины, помимо отмеченных симптомов. Названные выше имена двух представителей медицинской науки и практики XIX столетия принадлежат выдающимся ученым, которые жили и творили в разных странах, были представителями различных научных школ, и их вклад в медицину не ограничился описанием вышеназванных симптомов. В связи с этим представляет несомненный интерес информация об этих личностях — как в научном, так и в общечеловеческом плане.

Следуя хронологической канве, целесообразно начать с фигуры выдающегося французского ученого, клинициста Armand Trousseau (14.10.1801-27.06.1867) [1-3]. В литературе содержится мало сведений о его происхождении,



Armand Trousseau

семье, детских и юношеских годах. Известно, что он родился в г. Tours, Indre-et-Loire, расположенном в долине реки Луары, одном из старейших городов Франции. Его отцом был Llamad Nicolas Trousseau, матерью — Armand Marie Clérant. В родном городе А. Trousseau начал из-

* 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

учение медицины в местном госпитале под руководством Pierre F. Bretonneau (1778-1862) и продолжил его на медицинском факультете Университета в Париже, который окончил в 1825 г., получив докторскую степень. Уже через 2 года он утверждается в должности штатного преподавателя на Медицинском факультете. В 1828 г. его командировали для исследования эпидемиологической обстановки на юг Франции. Затем он направляется в Гибралтар, где изучает желтую лихорадку. Свои наблюдения А. Trousseau обобщил в монографии «Anatomical, Pathological and Therapeutic Researches of the Yellow Fever of Gibraltar», которая вместе с монографией по туберкулезу гортани способствовали росту его известности во Франции. В 1837 г. последние и еще несколько работ по ларингологии были отмечены премией Французской академии наук.

В 1830 г. он получает по конкурсу звание *Médecin des hôpitaux* (Госпитальный врач) и в последующие годы трудится в ряде парижских клиник; в частности, с 1832 г. — в крупнейшем престижном госпитале *Hôtel-Dieu* под руководством J. Rêcamier. Параллельно он занимает должность в Департаменте общественного здравоохранения. Вообще А. Trousseau имел склонность к общественной деятельности и активно занимался ею, особенно после революции 1848 г., в которой он принимал участие, и затем позднее занимал какой-то пост в законодательном органе. С 1839 г. работал в *Hôpital St. Antonine* и получил кафедру фармакологии и терапии при Парижском медицинском факультете. В 1850 г. он возглавил кафедру клинической медицины и вернулся в *Hôtel-Dieu*. В 1856 г. избран членом Медицинской академии. В 1834 г. А. Troussaeu совместно с Н. Gouraud и J. Lebaudy основал Медико-хирургический журнал, постоянно публиковавший работы по актуальным вопросам медицины.

На всех этих постах полно и плодотворно разворачивалась научная, педагогическая и общественная деятельность А. Trousseau. Он был блестящим клиницистом и прекрасно совмещал диагностические и терапевтические, педагогические способности, которыми был наделен в полной мере. Его имя ставят в один ряд с выдающимися клиницистами середины XIX ст. — такими, как T. Addison и R. Bright. Заслуживают быть отмеченными его клинические лекции «*Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*», изданные в двух томах

в 1861 г. [4]. В них был обобщен практически весь опыт современной медицины. Они в течение ряда лет многократно переиздавались и являлись настольной книгой многих врачей того времени. Публичные выступления А. Trousseau отличались блеском и убедительностью изложения, насыщенностью фактическим материалом и собирали большие аудитории врачей и студентов. Он имел многочисленных учеников и последователей. Среди них были Brown-Sequard, Dieulafoy. Одним из наиболее близких и талантливых был Е. Lasegue (1816-1883) [5], который работал в нескольких клиниках Парижа, имел звание профессора клинической медицины, успешно занимался изучением внутренних, нервных, психических заболеваний, описал несколько известных синдромов и симптомов, носящих его имя. Из 115 опубликованных им научных работ 18 были написаны в соавторстве с А. Trousseau. Ему принадлежит знаменитый афоризм: «Ревматизм лижет суставы, плевру и даже мозговые оболочки, но больно кусает сердце». В 1847 г. он отправился в Россию, где принял участие в ликвидации эпидемии холеры.

Выдающиеся русские врачи, профессора Г.А. Захарьин, С.П. Боткин посещали клинику А. Trousseau, слушали его лекции, которые были изданы в России. С.П. Боткин [6] оставил интересные воспоминания о состоянии медицины того времени во Франции и, в частности, о визите в клинику А. Trousseau и своих впечатлениях. В тот период в медицине получила распространение теория «врачебного, или терапевтического нигилизма», сущность которой сводилась к стремлению познать, диагностировать болезнь, но вопросам лечения не уделялось внимания, и даже утверждалась его бесполезность. А. Trousseau был противником подобных взглядов. Он писал: «...Терапия осталась в полном пренебрежении, и никто не думает о том, как облегчить страдания больных или исцелить их ...». В целом С.П. Боткин соглашался с этим мнением, но критиковал А. Troussaeu за эмпирические подходы к лечению некоторых заболеваний. Он давал высокую оценку клиническим лекциям последнего и подчеркивал высокое ораторское мастерство докладчика. С.П. Боткина разочаровало общее, довольно бедственное, состояние медицины в Париже, рутинные подходы к диагностике и лечению в ряде клиник, ограниченные возможности содержания больных, особен-

но детей. Он сдержанно отнесся к такому нововведению в лечении дифтерии, как трахеостомия, пропагандируемая А. Trousseau, и отмечал плохие результаты, т.к. «почти все они (дети) отправляются на тот свет — с прорезанным или целым горлом».

В личном плане А. Trousseau явился основателем врачебной династии [7]. Его сын Phillipe Trousseau (1833-1894) получил медицинское образование, служил в армии, затем эмигрировал в Новую Зеландию, откуда перебрался на Гавайские острова. Здесь он работал врачом в порту Гонолулу, затем стал личным медиком короля, главой департамента здравоохранения, активно занимался лечением проказы, оспы, разводил овец, устриц. Его именем названа одна из улиц в Гонолулу, столице Гавайев. Его внук Armand Trousseau (1856-1910) был известным офтальмологом.

Круг научных и практических интересов А. Trousseau был необычайно широк. Интересуясь с молодых лет инфекционными заболеваниями, он сделал большой вклад в развитие этого раздела медицины. В частности, в своих трудах он отстаивал мнение, что каждое инфекционное заболевание обладает своими непреходящими специфическими особенностями, что инкубационный период различных заболеваний имеет индивидуальный характер и зависит от состояния организма заболевшего. Опираясь на выводы Л. Пастера о природе инфекционных заболеваний, он высказывал предположения об их микробном происхождении. Задолго до появления работ И.И. Мечникова, Л. Пастера, П. Эрлиха о научных основах иммунологии А. Trousseau в своих лекциях высказывал предположения о существовании иммунитета. Он утверждал: «Если иные особи вначале и не поддаются влиянию болезнетворного начала, так это потому, что в таких случаях они одарены бывают известной способностью к сопротивлению и, так сказать, отрицательную восприимчивостью» [8]. В своих трудах А. Trousseau оставил классические яркие описания клинической картины дифтерии, кори, скарлатины, бронхиальной астмы, ряда неврологических и онкологических заболеваний, обрисовал непрерывный характер кашля и геморрагические осложнения при коклюше, прогностическое значение кишечных кровотечений при брюшном тифе, периферический тромбоз при раке внутренних органов,

признаки паралича глаз, языка, конечностей при дифтерии и еще ряд клинических симптомов и синдромов. Ему принадлежит первое описание сочетания у одного больного сахарного диабета, цирроза печени и бронзовой окраски кожи — синдрома, получившего впоследствии названия «бронзовый диабет», или «гемохроматоз» [2-4, 8-11].

Интерес А. Trousseau к ларингологии [12] не ослабевал на протяжении всей его деятельности. Ему принадлежит классическое описание дифтерии гортани, и он первым во Франции выполнил успешную трахеостомию при дифтерийном крупе. В последующем, занимаясь этим вопросом, определил показания для трахеостомии, усовершенствовал методику процедуры, разработал способы профилактики осложнений, доказал, что трахеостомия с интубацией трахеи изогнутой двойной трубкой из твердого каучука (предложенной им трубкой Труссо) является эффективным и безопасным методом неотложной терапии при дифтерийном крупе. Значительное внимание он уделял хроническим заболеваниям гортани — помимо туберкулеза, описал рак гортани, при котором также произвел трахеостомию и рекомендовал использовать ее при других обструктивных заболеваниях верхних дыхательных путей. В нескольких работах А. Trousseau высоко оценил и предсказал исключительное значение разработанного метода ларингоскопии для изучения патологии лор-органов.

Помимо выдающихся достижений в области изучения инфекционной и лор-патологии, А. Trousseau разработал ряд лечебных и диагностических методик и приемов, широко применявшихся в клинической практике. Впервые во Франции он разработал и внедрил методики пункции плевральной полости, перикарда, предложил усовершенствованный расширитель трахеи, трубку для интубации трахеи. Широкую известность получили его работы о бронхиальной астме, плеврите, зобе, малярии, краснухе, паротите, врожденном сифилисе, бронзовом диабете (гемохроматозе). Эти и другие работы вошли в отмеченное выше двухтомное руководство «Clinique Medicale de l'Hotel Dieu», которое получило значительное признание в Европе.

Природная острая наблюдательность, способность подмечать тончайшие нюансы течения патологического процесса и систематизировать

Лекції

полученные наблюдения способствовали тому, что А. Trousseau смог открыть определенные закономерности и повторяемость некоторых признаков ряда заболеваний. В результате он описал ряд характерных симптомов и синдромов, присущих тому или иному заболеванию. Повторное их обнаружение при определенных заболеваниях позволило подтвердить их диагностическую или прогностическую ценность. Многие эти симптомы и синдромы вошли в клиническую практику под именем описавшего их Автора.

Он одним из первых высоко оценил значение для клинической медицины описанного Т. Addison заболевания с клиникой хронической надпочечниковой недостаточности и в 1856 г., описав собственное подобное наблюдение, предложил назвать его болезнью Аддисона [13]. Он писал: «Я предлагаю назвать болезнью Аддисона тот необычный вид кахексии, который характеризуется утратой нормальной окраски кожи, но чаще ее специфической бронзовой окраской, что характерно для заболевания, которому Аддисон дал название «бронзовая болезнь». Другой подобной акцией А. Trousseau [14] явилось предложение восстановить приоритет в описании диффузного токсического зоба, который принадлежал R. Graves, а не С. Basedow. Обратив внимание на типичную клиническую картину заболевания — тахикардия, экзофтальм, увеличение щитовидной железы, описанную обоими клиницистами, первый подчеркнул особое значение и специфичность экзофтальма. Помимо этого следует учесть, что описание заболевания впервые было выполнено R. Graves в 1834 г., тогда как работа С. Basedow по этому вопросу появилась позднее, в 1848 г. А. Trousseau принадлежит заслуга детального описания клиники тиреотоксического зоба и «усеченных (неполных) вариантов» заболевания, сложных для диагностики. Они представлены в его популярных лекциях, что способствовало распространению представлений об этой, тогда малоизвестной, патологии. Он предполагал, что это заболевание следует рассматривать как невроз, сходный с истерией. Подобная точка зрения просуществовала еще многие десятилетия.

А теперь, собственно, о феномене, который послужил побудительным мотивом написания данной работы. Однажды, находясь в госпитале, А. Trousseau наблюдал женщину, страдавшую спастическими сокращениями (судорогами)

мышц верхних конечностей. У нее на почве травмы возникло кровотечение. После наложения плотной повязки спазм повторился. Он предположил, что это явление явилось следствием сдавления вен, но в последующем наблюдал подобное и после сдавления артерий. После прекращения сдавливания мышечный спазм ликвидировался. Вот как он описывает эту картину: «... большой палец интенсивно приведен, остальные пальцы плотно сжаты и полусогнуты над большим пальцем в положении флексии; кисть по отношению к предплечью согнута, и положение ее похоже на форму конуса» [9, 15]. Автор отмечал, что эта «малая (мягкая) форма тетании» может продолжаться от 5 минут до нескольких часов. Появление парестезий обычно свидетельствует о прекращении этого состояния. Оно может сопровождаться болевыми ощущениями, нарушениями чувствительности, онемением. Относительно патофизиологии этого явления А. Trousseau предполагал, что оно является следствием прекращения венозного и артериального кровотока. Воздействие низкой температуры на область предплечья продлевало судорожное состояние, тогда как нормальная температура способствовала его прекращению. Автор считал, что «малая тетания» имеет ревматическую при-



Armand Trousseau

роду и отвергал наличие возможных серьезных органических причин. К развитию «малой тетании» могут приводить беременность, лактация, диарея, эмоциональные факторы, что он неоднократно наблюдал в клинике. Симптом по определению А. Trousseau получил название *main d'accoucheur* (рука акушера), а позднее ему было присвоено имя описавшего его Автора.

В настоящее время симптом Труссо считается одним из наиболее высокоспецифичных диагностических признаков гипокальциемии, развивающейся после операций на щитовидной и паращитовидных железах. Он наблюдается у 94% больных с низким содержанием кальция в крови и лишь у 1% — с нормальным его уровнем. Появление мышечных спазмов, судорог, парестезий является следствием повышенной нервно-мышечной возбудимости, как ответ на снижение содержания кальция в крови — основного регулятора этих процессов. Возрастание нервно-мышечной возбудимости, как отмечено выше, наблюдается еще при ряде заболеваний и патологических состояний, но нигде оно не проявляется столь четко и часто, как при дефиците кальция. Методика выполнения теста достаточно проста и описана во многих руководствах. Следует отметить, что сам Автор не имел четких представлений о природе описанного им состояния, подробное изучение которого было начато в 20-30-х гг. XX ст. благодаря интенсификации развития тиреоидной и паратиреоидной хирургии [16-19].

Особое место в клиническом наследии А. Trousseau принадлежит впервые описанному им синдрому мигрирующего тромбофлебита поверхностных вен у больных раком внутренних органов, который также носит его имя. Синдром характеризовался появлением отека верхних или нижних конечностей, плотных, болезненных тяжелей (вены), покраснения кожи по ходу подкожных вен. Процесс носил мигрирующий характер, захватывая разные участки венозного бассейна. Автор назвал его «*phlegmasia alba dolens*» (белый болевой флебит) и предполагал причиной возникновения процессы гиперкоагуляции при висцеральном раке [20-22].

Armand Trousseau 1 января 1867 г. обнаружил у себя поверхностный тромбофлебит левой руки — симптом, который неоднократно наблюдал у своих пациентов. Он сам поставил себе роковой диагноз и объявил смертный приговор:

«Я проиграл. У меня нет сомнений относительно своего диагноза». Последующие месяцы он вел себя мужественно, общался с друзьями, коллегами, учениками. Несмотря на страдания, продолжал фиксировать свои ощущения и признаки заболевания. Незадолго до кончины от отправил Президенту Академии письмо с благодарностью всем, кто поддерживал его в этот тяжелый период, и с просьбой не произносить траурных речей на его похоронах. В 7 часов утра 27 июня 1867 г. А. Trousseau в возрасте 66 лет скончался от рака желудка. Смерть его вызвала многочисленные отклики и глубокое сочувствие во многих странах [23]. Память об этом выдающемся французском клиницисте, ученом, общественном деятеле увековечена в названиях улицы, общественного сада, госпиталя в Париже.

Первое описание А. Trousseau (1861) симптома повышенной нервно-мышечной возбудимости и его практическое применение способствовало появлению еще ряда исследований, выполненных в этом направлении. Они различались методиками, использованием разных объектов, способов регистрации и трактовки полученных результатов. В последующие годы были разработаны тесты Chvostek, Erb, Weiss, Lust, Schulze, Echerich, Hochsinger, Hoffman. Параллельно были усовершенствованы известные классические варианты этих диагностических приемов. В частности, были предложены комбинированные тесты Trousseau-vonBonsdorf, Chvostek-Weiss, Chvostek-Schultze, Pool-Schlesinger. Эти пробы известны по именам авторов, и описание их не входит в задачи настоящего сообщения [24].

Из числа названных исследователей следует остановиться на фигуре F. Chvostek, который предложил свой метод обнаружения повышенной нервно-мышечной возбудимости при ряде патологических состояний, в особенности, как выяснилось позднее, на почве гипокальциемии. Как показал опыт, по популярности он не уступал методике А. Trousseau и получил широкое распространение под названием симптома Хвостека.

Знакомство с личностью František Chvostek (21.05.1835-16.11.1884) [25-27] представляет несомненный интерес, т.к. помимо описания упоминаемого симптома ему принадлежит значительный вклад в развитие медицины, но в отечественной литературе почти не содержится



Frantisek Chvostek

сведений об этой личности. F. Chvostek родился в небольшом городке Frýdek-Místek в Моравии. Эта область в настоящее время принадлежит Чешской Республике, а до Первой мировой войны являлась частью Австро-Венгерской империи, которая в течение нескольких веков управлялась династией Габсбургов. Позднее она входила в состав Чехословакии. Frýdek-Místek был известен как центр дубления и выделки кож. Этим же занимался его отец. В связи со спецификой и вредностью производства атмосфера в городе была насыщена крайне неприятными и вредными испарениями, частыми были случаи профессиональных заболеваний в связи с использованием ряда химических веществ, и общая экологическая обстановка была довольно неблагоприятной. Перспектива заниматься всю жизнь выделкой кож не привлекала молодого человека, и он отправляется в столицу. В Вене он изучает медицину в Josephinum, по окончании которой в 1861 г. получает степень доктора медицины. Следует остановиться на характеристике этого учебного заведения несколько подробнее. Josephinum, или Josephs-Akademie была основана в 1782 г. Joseph II — Императором Священной Римской империи, который был большим сторонником реформ, а период его правления получил название «Время возрожде-

ния». Это учебное заведение предназначалось для подготовки военных врачей и хирургов. Интересной была система преподавания анатомии в этом учреждении, которая отличалась от традиционной. Ее изучали на 1192 восковых моделях различных органов и систем, дополнительно снабженных рисунками и схемами. Все они размещались в 7 специально отведенных залах соответственно разделам этой науки. Значительная часть этой коллекции, 867 экспонатов, сохранилась до настоящего времени и является объектом интереса туристов, посещающих Вену [27, 28].

В соответствии с потребностями времени Joseph II решил усовершенствовать и централизовать оказание медицинской помощи. С этой целью на базе приюта для бедных и инвалидов в Вене он создает в 1784 г. Allgemeines Krankenhaus Hospital. В последующем госпиталь стал базой Венского университета и одним из крупнейших медицинских учреждений в Европе. Кстати, здесь работал Ignaz Phillip Semmelweis, создавший в 1847 г. учение об асептике, которое является одним из величайших мировых достижений медицины.

После окончания Josephinum в течение 1861-1863 гг. F. Chvostek служил полковым врачом и хирургом в Garnisonspital Nr 1. Затем он переходит в Josephinum в качестве ассистента доктора A. Duchek — руководителя клиники внутренних болезней и одного из наиболее известных и квалифицированных преподавателей. Он заинтересовался вопросами электролечения и с 1868 г. начал читать курс лекций по этой теме. После ухода A. Duchek в 1871 г. F. Chvostek занял его пост и оставался на нем до закрытия Академии в 1874 г., а затем перешел в Harrison Hospital, где руководил клиникой внутренних болезней до своей преждевременной кончины 11 ноября 1884 г. в возрасте 49 лет. В настоящее время Josephinum Academy реорганизована в Институт истории медицины Венского университета.

Круг научных интересов F. Chvostek отличался широтой и разнообразием. Имея редкую наблюдательность, способность к синтезу и логическому мышлению, что было немаловажно в тот период отсутствия возможностей выполнения биохимических и инструментальных исследований, он оставил описание целого ряда различных заболеваний и форм патологии. В 163 опу-

бликованных работах он оставил описания ряда общетерапевтических, неврологических заболеваний, туберкулеза позвоночника, сифилиса и его осложнений. Значительное место в его исследованиях занимали вопросы нейромышечной возбудимости, тетании и, конечно, электролечения. Заслуживают внимания его взгляды на природу тиреотоксического зоба. В частности, он был сторонником неврогенной природы «экзофтальмического зоба» и рассматривал в качестве исходного очага патологии процессы в продолговатом мозге, шейных симпатических ганглиях, шейном отделе блуждающего нерва. Исходя из этих предпосылок, F. Chvostek провел электротерапию 30 больным тиреотоксическим зобом. Электроды помещали на область шейных ганглиев, щитовидную железу, глазницу. Интенсивность применяемого тока определялась по появлению приятных ощущений в местах наложения электродов. В опубликованных по этим вопросам работах он отмечал улучшение состояния большинства больных в виде уменьшения частоты пульса, экзофтальма и размеров железы [29-31]. Методика F. Chvostek перекочевала за океан, и в 1886 г. в Балтиморе (США) появилась работа с описанием положительных результатов электролечения группы больных с тиреотоксическим зобом, орхитом, лимфаденитом, травмой конечностей [32]. Десять лет спустя после смерти F. Chvostek в передовой статье Журнала американской медицинской ассоциации (JAMA) он был назван «пионером» в изучении и лечении тиреотоксического зоба [33].

Длительно занимаясь изучением вопросов нейромышечной возбудимости в норме и при патологии, F. Chvostek закономерно пришел к открытию явления, которое получило название симптома Хвостека и обессмертило его имя, как и его французского коллеги A. Trousseau. В 1876 г. он опубликовал работу под названием «Статья о тетании» [34]. В ней описывалось механически вызываемое повышение раздражимости периферических нервов при тетании. Сущность метода состояла в возникновении быстрого сокращения мышц лица, иннервируемых седьмой парой черепно-мозговых нервов, при поколачивании в местах выхода нерва, впереди и на уровне наружного слухового прохода. Сокращение мышц, как считал Автор, было следствием прямой стимуляции нерва, а не являлось рефлексом. Через несколько лет, в 1882 г., не-

мецкий исследователь Schultze [35] вызывал подобную реакцию при поколачивании в области между скуловой дугой и углом рта и обсуждал, является ли она результатом прямой стимуляции мышц, нерва или их комбинации.

Симптом Хвостека был описан Автором как признак скрытой тетании, которая с определенной частотой сопровождала многие заболевания. Как было установлено, он оказывался положительным у новорожденных, при рахите, алкалозе, дифтерии, кори, скарлатине, алкоголизме, коклюше, микседеме, туберкулезе, некоторых невралгиях, заболеваниях миндалин. До открытия паращитовидных желез V. Sandström оставалось еще 4 года, а до выяснения их функции — много лет и, соответственно, до обретения этим симптомом, как и симптомом Труссо, практической значимости и широкой известности в качестве признака гипопаратиреоза также оставалось еще много времени. Следует отметить, что в 5-50% случаев симптом Хвостека бывает положительным у здоровых лиц, особенно у новорожденных, что снижает его специфичность. Примерно у 20% лиц с положительным симптомом он бывает односторонним и носит транзиторный характер. И, наконец, он бывает отрицательным примерно в 30% случаев подтвержденной гипопаратиреоза, что снижает его чувствительность. В зависимости от степени гипопаратиреоза, что определяется зоной распространенности сокращения лицевых мышц при вызывании симптома, выделяют симптомы Хвостека I, II и III степени [16, 36-39].

У F. Chvostek был сын Franz Chvostek (3.10.1864-17.04.1944), который пошел по стопам отца и стал врачом. Он известен своими работами по изучению токсического зоба (болезнь базедова). Помимо этого, F. Chvostek Jr. (младший) опубликовал ряд статей, в которых описывал и анализировал симптом, открытый его отцом. Он был одним из первых исследователей, которые связывали появление симптома с нарушениями функций паращитовидных желез. В статье, напечатанной через 31 год после сообщения, сделанного его отцом об открытии нового симптома, он писал: «Мы считаем, что механически определяемая повышенная чувствительность нерва, в частности лицевого, есть легко вызываемый и важный симптом заболевания паращитовидных желез, который свидетельствует о нарушении их функций» [40].

Завершая рассмотрение роли двух значимых в истории медицины фигур — А. Trousseau и Ф. Chvostek, следует признать, что их достижения не ограничиваются описанием выше-названного симптома повышенной нервно-мышечной возбудимости. Их широкомасштабные, передовые для того времени исследования, безусловно, способствовали прогрессу клинической медицины и выходу ее на новые рубежи. С позиций сегодняшнего дня многие результаты этих исследований представляются устаревшими. В частности, диагностика недостаточности паращитовидных желез сейчас осуществляется быстро и надежно с помощью определения содержания паратиреоидного гормона, общего и ионизированного кальция в крови больного, а симптомы Труссо и Хвостека дают лишь ориентировочное представление о наличии и степени выраженности этого состояния. Однако без открытия этих симптомов, очевидно, было бы невозможным изучение функций паращитовидных желез, выяснение роли фактора повышенной нервно-мышечной возбудимости в развитии ряда заболеваний и патологических состояний. Фактически здесь налицо извечная проблема о роли и значении прошлых знаний в осмыслении их значимости в настоящем и оценка перспектив будущего развития. Для подтверждения этого положения можно сослаться на высказывание великого писателя А.М. Горького: «...Не зная прошлого, невозможно понять подлинный смысл настоящего и цели будущего». Но это уже совсем другая история.

Список использованной литературы

- Medvei V. A history of clinical endocrinology. Boston: MTP Press, 1982:912 p.
- Armand Trousseau. In: Enersen OD. Who named it. A dictionary of medical eponyms. 1994.
- Pearce J. Armand Trousseau physician and neurologist. In: Fragments of neurological history. London: Imperial College Press, 2003:633 p.
- Клинические лекции: Лекции Труссо, профессора медицинского факультета в Париже. Пер. и изд. под ред. Н Кристоф, Т. 1-3. Москва: АИ Мамонтов, 1868-1869. (Clinical lectures: Lectures of Trusso, professor of medical faculty in Paris. Perevod i izdatat. pod red H. Christoph, Vol. 1-3. - Moscow: AI Mamontov, 1868-1869.).
- Er-Ch Lasègue. In: Enersen OD. Who named it. A dictionary of medical eponyms. — 1994.
- Нилов Е. Боткин. Москва: ЖЗЛ, 1966:160 с. (Nilov E. Botkin. Moscow: ZhZL, 1966:160 p.).
- Greenwell J. Doctor Georges Phillipe Trousseau, Royal Physician. Hawaiian J History. 1991;25:121-45.
- Бородулин ВИ. Клиническая медицина от истоков до 20 века. Москва, 2015:504 с. (Borodulin VI. Clinical medicine from the sources up to the 20th century. Moscow, 2015:504 p.).
- Pearce J. Armand Trousseau — some of his contribution to neurology. J History Neurosciences. 2002;11:125-36.
- Dubhashi S, Chourhary S. Armand Trousseau. Arch Med Health Sci. 2016;4:149-50.
- Dunn P. Professor Armand Trousseau (1801-1867) and the treatment of rickets. Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed. 1999;80:155-7.
- Legent F. Armand Trousseau, laryngologist. History Sci Med. 2007;41:83-94.
- Trousseau A. Bronze Addison's Disease. Arch Gen Med. 1856;8:478.
- Trousseau A. Lectures on Clinical Medicine delivered at the Hotel Djeu, Paris, Lecture XIX. London: New Sydenham Society, 1868:542-9.
- Trousseau A. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Djeu, Paris, 3 ed (Translated by Cormac J). London: New Sydenham Society, 1872:817-9.
- Urbano F. Signs of hypocalcemia: Chvostek and Trousseau signs. Hospital Physician. 2000;3:43-5.
- Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D. Metabolic bone disease. Ch. 8. In: Gardner D, Shoback D eds. New-York: MacGraw Hill, 2007.
- Jesus J, Landry A. Chvostek's and Trousseau signs. New Engl J Med. 2012;367:e15.
- Young P, Bravo MA, Gonzalez MG, Finn BC, Quezel MA, Bruetman JE. Armand Trousseau (1801-1867) su historia y los signos de hipocalcemia. Rev Med Chile. 2014; 142(10):1341-7.
- Trousseau A. A plegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine delivered at the Hotel-Djeu, Paris — London: New Sydenham Society, 1872:281-95.
- Varki A. Trousseau's syndrome. Multiple definitions and multiple mechanisms. Blood. 2007;110:1723-9.
- Sack G Jr, Levin J, Bell W. Trousseau syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine (Baltimore). 1977;56:1-37.
- Death of Trousseau. Boston Med Surg J. 1867;26:500-2.
- Campbell W. DeJong's. The neurologic examination. Philadelphia: Lippincott & Wilkins, 2012:830 p.
- Zadina R. Dr. Frantisek Chvostek. 11 march 1835 — 6 november 1884. Cas Ek Cesk. 1984;52:1608-9.
- Frantisek Chvostek. In: Enersen OD Whonamedit. A dictionary of medical eponyms. 1994.
- Ahmed M, Payne A. Frantisek Chvostek, a notable physician. Hektoen Int J Med Humanities. 2015;7:3-6.
- Riva A, Conti G, Solinas P. The evolution of anatomical illustration and wax modeling in Italy from the 16th to early XX centuries. J Anatomy. 2010;216:209-22.
- Chvostek F. Morbus Basedowi und die Hyperthyreosen. Enziklopadie der Klinischen Medizin Spezieller Teil Innere Sekretion. Berlin: Springer Verlag, 1917: 448 p.
- Chvostek F. Beitrage zur elektrotherapie morbus Basedowi. Wien Med Presse. 1869;433, 484, 505, 957.
- Chvostek F. Beiträge zur Pathologie und Elektrotherapie der Basedow'schen Krankheit. Wiener Med Wochenschr. 1872; XXII.
- Rohe G. Electrolysis and some of its applications in medicine. Maryland Med J. 1886 Nov; 5.
- Newman R. Elektriciry in the treatment of exophtalmic goiter. J Am Med Ass. 1895;23:975-8.
- Chvostek F. Beitrag zur Tetanie. — Wien. Med. Presse. — 1876. — Vol. 17. P. 1201-1203, 1225-1227.
- Hoffman E. The Chvostek sign: a clinical study. Am J Surg. 1958;96:33-7.
- Pavel I, Claukian J, Cornateano D. La signification clinique et physio-pathologie du sign de Chvostek. Ann Med. 1930;51:27-86.
- Fonseca O, Calverley J. Neurological manifestations of hypoparathyroidism. Arch Int Med. 1967;120:202-6.
- Juan D. Hypocalcemia. Differential diagnosis and mechanisms. Arch Int Med. 1979;139:1166-71.
- Mèneret A, Guey S, Degos B. Chvostek sign, frequently found in healthy subjects, is not a useful clinical sign. Neurology. 2013;80:1067.
- Chvostek F. Beitrage zur Lehre von der Tetanie I, II, III. Wien Klin Wochenschr. 1907;17:21-6.

(Надійшла до редакції 24.07.2017 р.)