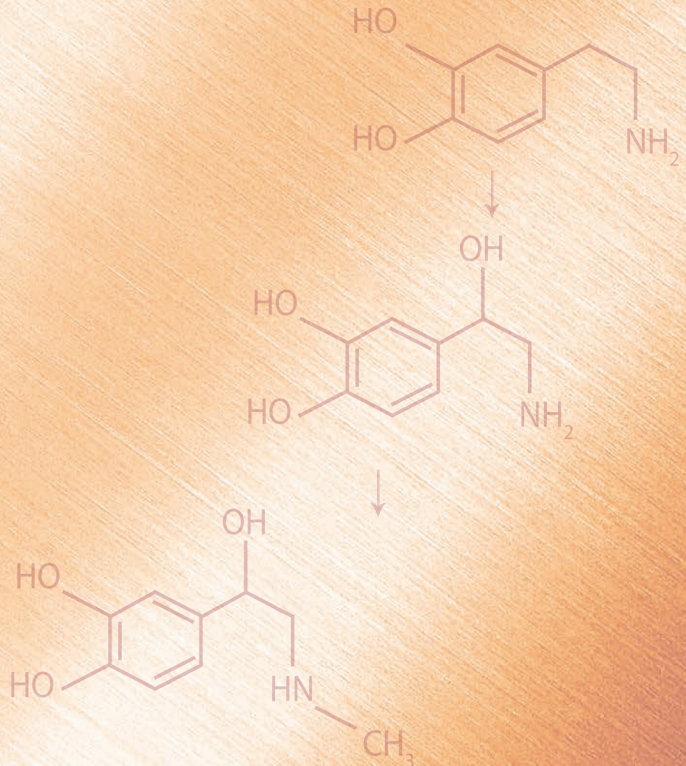


Ендокринологія

ТОМ 18
№ 4 / 2013

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

індекс 74172



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

2013

ТОМ 18, № 4

VOLUME 18, No. 4

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2013
© Медкнига, 2013

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2013

Том 18, №4
Volume 18, No. 4

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
ЄФІМОВ А.С. [заступник головного редактора з клінічної ендокринології]
МИКОША О.С. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
Богданова Т.І., Боднар П.М., Большова О.В., Гульчій М.В., Караченцев Ю.І., Кваченюк А.М., Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Ларін О.С., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Марков В.В., Науменко В.Г., Олійник В.А., Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Соколова Л.К., ТАРАСЕНКО Л.В. [відповідальний секретар]

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

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

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

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

Рекомендовано до видання вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 20.12.2013 (протокол №13)

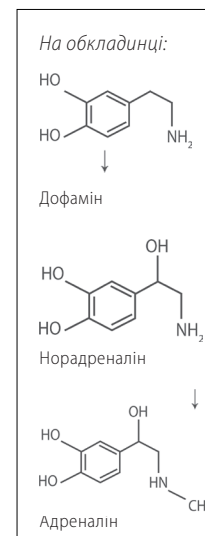
*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації.
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим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

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

Керівник проекту – О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу – Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05
Адреса: вул. Фрунзе, 160-А, м. Київ, 04073, Україна
Тел./факс: (044) 485-15-86

Підписано до друку 24.12.2013. Наклад 4000 прим.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2013
© Медкнига, 2013



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Динаміка рівнів антитіл до рецептора ТТГ у хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією в процесі тиреостатичної терапії
В.А. Олійник, Ю.В. Булдігіна, Г.М. Терехова, С.Л. Шляхтич
- 11 Вплив іонів калію та літію на рівень експресії кінази глікогенсинтази в адренкортикоцитах морських свинок
О.І. Ковзун, Н.І. Левчук, В.М. Пушкар'юв, В.В. Пушкар'юв, М.Д. Тронько
- 16 Оценка отдаленных результатов при органосохраняющих операциях на щитовидной железе
С.В. Чернышев
- 21 Рівень інтерлейкіну-1 β та його кореляційні взаємозв'язки у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки
Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар, Н.М. Кобиляк
- 28 Особенности диагностики морфологических разновидностей диабетического макулярного отека по данным спектральной оптической когерентной томографии
С.А. Рыков, С.А. Сук, О.Г. Пархоменко, Е.Г. Пархоменко
- 32 Досвід застосування мелатоніну в літніх хворих із цукровим діабетом 2 типу
І.А. Антонюк-Щеглова
- 39 Діагностична значущість автоімунних маркерів у визначенні варіанта перебігу цукрового діабету
Т.М. Тихонова
- 46 Характеристика изменений биоэлектрической активности головного мозга у детей с сахарным диабетом 1 типа
Р.А. Абедимова

- 50 Метаболическое ожирение при нормальной массе тела. Нерешенные вопросы диагностики
О.А. Гончарова, В.И. Парцхаладзе, И.М. Ильина

ОГЛЯДИ

- 55 Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. IV. Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения осложнений основного заболевания
И.П. Пастер, Н.Д. Тронько
- 63 Особливості патогенезу та лікування ранніх стадій діабетичної нефропатії (огляд літератури та власні дані)
Т.С. Цимбал
- 71 Цинк: клініко-біохімічні паралелі (огляд літератури)
Н.В. Алтуніна, О.М. Бондарчук

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 78 Клінічний випадок цукрового діабету 1 типу в поєднанні з целіакією в дитячому віці
О.В. Большова, В.Г. Пахомова, Н.А. Спринчук

- 84 **Новини**
- 85 **Пост-реліз**
- 87 **Анонс**
- 88 **Передплата**

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

- 5 The dynamics of the levels of antibodies to TSH receptor of the patients with diffuse toxic goiter with autoimmune ophthalmopathy during the antithyroid therapy

V.A. Olijnyk, Y.V. Buldygina, G.N. Terekhova, S.L. Shlyakhtych

- 11 Effect of potassium ions on the level of expression of glycogen synthase kinase in guinea pigs adrenocorticytes

O.I. Kovzun, N.I. Levchuk, V.M. Pushkarev,

V.V. Pushkarev, M.D. Tronko

- 16 Evaluation of the long-term results of function preserving thyroid surgery

Chernyshov S.V.

- 21 Level of interleukin-1 β and its correlations in patients with type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease

G.P. Mykhalchyshyn, P.M. Bodnar, N.N. Kobyljak

- 28 Peculiarities of diagnostics of morphological types of diabetic macular edema according to data provided by spectral domain optical coherence tomography

S.A. Rykov, S.A. Suk, O.G. Parkhomenko, E.G. Parkhomenko

- 32 Experience of melatonin use in elderly people with type 2 diabetes mellitus

I.A. Antoniuk-Shcheglova

- 39 Diagnostic significance of the autoimmune markers in the identification of option diabetes mellitus course

T.M. Tykhonova

- 46 Characteristic changes of the bioelectrical activity in children with type 1 diabetes mellitus

R.A. Abedimova

- 50 Metabolic obesity in normal body weight. Unsolved issues of diagnostics

O.A. Goncharova, V.I. Partshaladze, I.M. Il'ina

REVIEWS

- 55 Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. IV. Clinical trials in the use of stem cells for the therapy of complications of main disease

I.P. Pasteur, M.D. Tronko

- 63 Features of the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy (literature review and own data)

T.S. Tymbal

- 71 Zinc: clinical-biochemical parallel (review of literature)

N.V. Altunina, A.N. Bondarchuk

CLINICAL CASE

- 78 Clinical case of type 1 diabetes mellitus joint with celiac disease in childhood

E.V. Bolshova, V.G. Pakhomova, N.A. Sprynchuk

84 **News**

85 **Post-release**

87 **Announcement**

88 **Subscription**

Динаміка рівнів антитіл до рецептора ТТГ у хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією в процесі тиреостатичної терапії

В.А. Олійник,
Ю.В. Булдігіна,
Г.М. Терехова,
С.Л. Шляхтич

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

Резюме. Метою дослідження було вивчення динаміки рівнів антитіл до рецептора ТТГ (Ат рТТГ) у пацієнтів із дифузним токсичним зобом (ДТЗ) та ендокринною офтальмопатією впродовж терапії тиреостатиками. Обстежено 147 пацієнтів із дифузним токсичним зобом, серед яких 112 пацієнтів були без проявів офтальмопатії, 35 пацієнтів – з офтальмопатією. Визначали рівні ТТГ, тиреоїдних гормонів і Ат рТТГ впродовж тиреостатичної терапії. Ат рТТГ у сироватці крові визначали за методом імуноферментного аналізу. У ході медикаментозної терапії зафіксовано зниження рівнів Ат рТТГ в обох групах пацієнтів. При аналізі динаміки змін рівнів Ат рТТГ впродовж тиреостатичної терапії було виявлено, що їхній рівень у пацієнтів із ДТЗ і офтальмопатією вірогідно перевищував показники хворих без офтальмопатії як на початку лікування, так і через 6 місяців.

Ключові слова: щитоподібна залоза, дифузний токсичний зоб, ендокринна офтальмопатія, антитіла до рецептора ТТГ.

Ендокринну офтальмопатію (ЕОП) розглядають як багатофакторне автоімунне захворювання, що проявляється лімфоїдною інфільтрацією, набряками і проліферацією складових компонентів орбіти – м'язової, жирової та сполучної тканин.

Існує дві теорії патогенезу ЕОП. Згідно з однією, ЕОП є проявом патології щитоподібної залози (ЩЗ) – дифузного токсичного зоба

(ДТЗ) або автоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом, оскільки частота і ступінь вираженості уражень ретроорбітальних тканин часто бувають прямо пропорційними важкості тиреотоксикозу [1] або гіпотиреозу [2].

У подальшому було виявлено, що в м'яких тканинах орбіти можуть локалізуватися рецептори до тиреотропного гормону (рТТГ), які внаслідок взаємодії з тиреостимулювальними антитілами (Ат рТТГ) при ДТЗ або з надлишком ТТГ при первинному гіпотиреозі відіграють роль автоантигена, ініціюючи автоімунний процес [1]. Існують свідчення, які вказують на пряму кореляцію рівнів антитіл до рецептора

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

Оригінальні дослідження

ТТГ із клінічною активністю ЕОП, яка визначає важкість та прогноз захворювання [3-5].

За другою теорією, ЕОП – це самостійне захворювання з переважним ураженням ретробульбарних тканин, оскільки у 5-10% хворих патологія розвивається без порушення функції ЩЗ. Питання про первинну мішень імунної відповіді дотепер не вирішено, однак вважається, що ретробульбарна клітковина є первинною антигенною мішенню при ЕОП, оскільки антитіла до ретробульбарної клітковини знаходять в усіх хворих на ОЕП і вважають їх маркером цієї патології [1,4].

Ключову роль у патогенезі ЕОП відіграють орбітальні фібробласти (ОФ), функція яких порушується внаслідок аутоімунної агресії [4]. У відповідь на вплив різних цитокінів та пряму дію Т-хелперів ОФ активуються, проліферують та секретують велику кількість глікозаміногліканів (ГАГ), які разом із білками створюють протеоглікани, що здатні накопичувати воду і викликати набряк м'яких тканин орбіти. У фібробластах орбіти хворих була виявлена РНК, що кодує позаклітинну частину рецептора ТТГ. Крім того, при дослідженні варіабельності регіону гена, що кодує антигенні рецептори Т-лімфоцитів ЩЗ та рецептори м'яких тканин орбіти, були виявлені ідентичні зміни [6,7]. На сьогодні доведено, що орбіта містить фенотипові і функціонально гетерогенні популяції фібробластів. Орбітальні фібробласти, що експресують поверхневий маркер Thy-1, здатні до цитоіндукованої продукції простагландину E₂, інтерлейкіну-8, гіалуронану. Під дією трансформуючого фактора росту-β ці фібробласти диференціюються в мікрофібробласти, які беруть участь у розвитку запалення, регенерації, фіброзу. Інша субпопуляція ОФ, яка не має такого маркера, представлена преадипоцитами, які здатні диференціюватись у зрілі жирові клітини, експресуючи рТТГ на своїй поверхні [8,9]. У дослідженнях *in vivo* було показано, що ТТГ може стимулювати адипогенез у мишачих ембріонах навіть за відсутності інших адипогенних факторів. Тому припускають, що активація рТТГ також ініціює утворення нових жирових клітин [10].

Крім того, усі популяції ОФ експресують CD40, ко-стимулювальний протеїн, що присутній на поверхні багатьох типів клітин, включно з макрофагами, лімфоцитами та тиреоцитами [10]. Т-хелпери експресують CD154 (ліганд CD40), який прямо активує ОФ через створення зв'язку CD40-CD154, що, у свою чергу, призводить до проліферації ОФ та продукції

великої кількості інтерлейкінів 1 та 6 (ІЛ-1 та ІЛ-6). Активовані Т-хелпери 1-го типу на ранній стадії ЕОП продукують інтерферон-γ та фактор некрозу пухлин, а макрофаги разом з ОФ секретують ІЛ-1. У подальшому дані цитокіни стимулюють продукування ОФ великої кількості простагландину E₂ (PGE₂) та гідрофільного гіалуронану, який накопичується між інтактними м'язовими волокнами в ретробульбарній клітковині, що призводить до збільшення об'єму цих тканин. Крім того, вони також здатні стимулювати експресію на ОФ молекул адгезії, які сприяють прямій взаємодії між клітинами-мішенями та клітинами запалення. Адипоцити і фібробласти продукують ІЛ 6, що підсилює дозрівання В-клітин та продукцію АТ рТТГ плазматичними клітинами орбіт. Крім того, ОФ виробляють трансформуючий фактор росту-β (TGF-β), який здатен сприяти перетворенню фібробластів на міофібробласти, що беруть участь у розвитку фіброзу, особливо на пізніх стадіях захворювання [11,12].

До найвагоміших чинників ризику розвитку ЕОП відносять тютюнопаління, дисфункцію ЩЗ та лікування тиреотоксикозу радіоактивним йодом. Припускають, що генетичні фактори також мають значення в розвитку ЕОП. Нечисленні дослідження вказують на генікандидати, серед яких лейкоцитарний антиген (HLA, *6p 21-3*), антиген 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA-4, *2q33*), фактор некрозу пухлини (TNF, *6p-3*), інтерферон-γ (*12q14*), молекула міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1, *19p13*) та рецептор ТТГ (TSH-R, *14q31*) [13].

За даними літератури, терміни розвитку ендокринної офтальмопатії на тлі ДТЗ вкрай суперечливі. Вважають, що офтальмопатія розвивається одночасно з гіпертиреозом у 40-46% хворих. Офтальмопатію діагностують одночасно з ДТЗ у 70% випадків, у 14% хворих діагноз офтальмопатії підтверджують через рік, а в 13% випадків – через 2 роки і тільки в 3% випадків фіксують маніфестацію ушкодження орбіт до маніфестації гіпертиреозу. Разом із тим, вказують на можливість появи офтальмопатії, як до розвитку гіпертиреозу, так і після нього у 23-40% хворих. Деякі автори одночасний розвиток ендокринної офтальмопатії та дифузного токсичного зоба відмічали в 20,3% випадків, у 57,4% випадків перші прояви ендокринної офтальмопатії фіксувались через 6 місяців і більше після маніфестації ДТЗ [14].

Усі дослідники одноставні в думці, що порушення функції ЩЗ (як її підвищення, так і пригнічення) впливає на клінічний перебіг офталь-

мопатії, активуючи її прояви. Відомо, що ЕОП має найлегшу форму перебігу у хворих із нормалізованою функцією ЩЗ. Довготривале існування стану гіпертиреозу і асоційовані з ДТЗ аутоімунні реакції негативно впливають на перебіг офтальмопатії. Відмічено, що спонтанна регресія клінічних проявів ЕОП на тлі корекції функції ЩЗ спостерігається в 47-64% всіх випадків, а специфічного лікування потребують від 3% до 35% хворих [4,15].

Єдиної загальноприйнятої класифікації ЕОП на сьогодні немає [16]. Із запропонованих натеper найвідомішою є класифікація, яка вперше була запропонована в 1969 р. G.Werner і вдосконалена автором у 1977 р. (G.Werner NOSPECS) [17]. Класифікація передбачає розділення очних симптомів ЕОП на шість класів і рекомендована EUGOGO для використання [18]:

0-відсутність змін;

1 клас – тільки ретракція верхньої повіки, яка досить виражена за наявності тиреотоксикозу і спонтанно зникає за еутиреозу (1-а – незначні зміни; 1-b – помірно виражені; 1-с – значно виражені);

2 клас – до вказаних вище змін приєднується набряк м'яких тканин (пара-орбітальний набряк), інколи з набряком та почервонінням кон'юнктиви (2-а – незначні зміни; 2-b – помірно виражені; 2-с – значно виражені);

3 клас – до перерахованих вище симптомів приєднується екзофтальм та протрузія очного яблука (3-а – незначні зміни, на 3-4 мм більше за норму; 3-b – помірно виражені, на 5-7 мм більше за норму; 3-с – значно виражені, перевищують норму на 8 мм);

4 клас – залучення до патологічного процесу екстаокулярних м'язів (зазвичай, із наявністю диплопії); (4-а – мінімальні зміни, диплопія без обмеження рухів очних яблук, ознаки пильного погляду в одному чи більше напрямках; 4-b – помірні зміни, ознаки обмеження руху очних яблук без фіксації положення; 4-с – виражені очні зміни (фіксоване очне яблуко);

5 клас – ураження рогівки (кератит) внаслідок екзофтальму (5-а – сухість; 5-b – виразки; 5-с – помутніння, некроз, перфорація);

6 клас – зниження гостроти зору внаслідок змін на очному дні і залучення в процес зорового нерва (6-а – незначно виражені, гострота зору 1,0-0,3; 6-b – помірно виражені, гострота зору 0,3-0,1; 6-с – різко виражені, гострота зору менше 0,1).

Завданням нашого дослідження був аналіз змін рівнів тиреостимулювальних антитіл до рецептора ТТГ при ДТЗ з та без офтальмопатії при маніфестації захворювання та в процесі тиреостатичної терапії.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», в атестованому відділенні функціональної діагностики (Свідоцтво про атестацію № 2604/4692, видане 27.07.11).

З метою встановлення/підтвердження діагнозу проводилось обов'язкове обстеження пацієнтів, що передбачало застосування клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Обстеження пацієнтів включало: збір анамнестичних даних, скарг пацієнтів, клінічне обстеження (огляд, пальпація), біохімічні аналізи крові, гормональне обстеження, електрокардіографію, 24-годинне холтеровське моніторування, огляд окуліста, УЗД орбіт.

Для визначення об'єму і структури ЩЗ проводилось ультразвукове дослідження за стандартною методикою (апаратом «Toshiba» SSA-580A та «Ultima» РА ГРИС. 941217.01343 ИЗ).

За наявності вогнищевих утворень під контролем ехографії проводилась тонкоіголова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ).

Для оцінювання функціонального стану ЩЗ досліджувався вміст гормонів (ТТГ, T_4 -вільний, T_3 -вільний) у сироватці венозної крові методом радіоімунологічного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми «Amersham» (Велика Британія).

Для дослідження рівня АТрТТГ у сироватці крові використовували метод імуоферментного аналізу з використанням стандартних наборів фірми «Medizim» (Німеччина). Конкурентний імуоферментний метод складається з кількох етапів. На першому етапі антитіла до рецептора ТТГ (TRAb) зі зразків сироватки та стандартів зв'язуються з рецептором, що імібітований у планшетах. На другому етапі ТТГ-комплекс зв'язується з вільними епітопами рецептора. Утворений ТТГ-комплекс специфічно взаємодіє з пероксидазним кон'югатом, після виділення надлишків кон'югату до пероксидази хрому додається безбарвний субстрат 3, 3', 5, 5'-тетраметилбензидин (ТМВ). Ця ферментативна реакція зупиняється розчином сірчаної кислоти. Оптична щільність розчину при 450 нм обернено пропорційна кількості специфічних антитіл, що зв'язались.

Нормальними значеннями АТрТТГ вважали показники, що не перевищували 1,5 мОд/л.

Усім пацієнтам проводили обстеження на початку консервативної терапії, а також через 6 місяців лікування. Гормональний стан пацієнтів монітувався щомісячно. Зміни з боку органа зору у хворих оцінювали до і в процесі лікування.

Оригінальні дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за *t*-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Обстежено 147 пацієнтів із ДТЗ, серед яких без проявів офтальмопатії було 112 пацієнтів, із ДТЗ та ЕОП – 35 пацієнтів.

Групу пацієнтів із ДТЗ без офтальмопатії склали 9 чоловіків (8%) і 103 жінки (92%) віком від 19 до 70 років (у середньому $41,25 \pm 1,19$ роки). Тривалість захворювання на момент початку обстеження коливалась від 1 місяця до 10 років і в середньому становила $25,09 \pm 2,76$ міс.

За даними УЗД, розміри ЩЗ коливалися від $9,3 \text{ см}^3$ до $83,19 \text{ см}^3$ і становили в середньому $33,10 \pm 2,83 \text{ см}^3$.

Групу пацієнтів із ДТЗ і офтальмопатією склали 35 жінок, віком від 23 до 53 років (середній вік $43,56 \pm 2,31$ роки).

Дані анамнезу вказували на те, що у 12 пацієнток (34,3%) перші прояви ЕОП були зареєстровані одночасно з ДТЗ, через 6-8 місяців від манифестації гіпертиреозу був зафіксований розвиток офтальмопатії у 20 пацієнток (57,1%), а в 3-х (8,6%) – через рік після розвитку ДТЗ.

При аналізі стану офтальмопатії за NOSPECS 2-б клас змін спостерігався в 16 хворих, 3-а та 3-б клас – у 15 хворих, та 4-а клас – у 4 хворих.

У групі пацієнтів без офтальмопатії 23 пацієнти мали 1-а та 1-б класи змін (за NOSPECS), однак через те, що такі зміни не розцінюються як прояв аутоімунної офтальмопатії, а є результатом стимулювальної дії надлишку гормонів на симпатичну нервову систему, ці хворі не були включені до групи пацієнтів з офтальмопатією.

При клінічному обстеженні хворих виявлено збільшення розмірів ЩЗ до I-II ступеня за класифікацією ВООЗ (2004).

При дослідженні об'єму ЩЗ пацієнтів із ДТЗ і офтальмопатією за допомогою УЗД було виявлено, що розміри зоба становили в середньому $28,05 \pm 3,13 \text{ см}^3$. При цьому мінімальний об'єм дорівнював 14 см^3 , а максимальний – $59,26 \text{ см}^3$.

При проведенні обстеження серцево-судинної системи (24-х годинне моніторування ЕКГ) виявлено, що в усіх пацієнтів виявлялися різноманітні зміни метаболізму серцевого м'яза та порушення серцевого ритму, які проявлялись такими змінами: тахікардія – у 100% пацієнтів, підвищення пуль-

сової амплітуди – у 100%, пролапс мітрального клапана (систоличний шум) – у 28%, підвищення пульсового артеріального тиску – у 100%, екstrasистолічна аритмія – у 40%, стенокардія – у 12%, збільшення швидкості кровотоку за рахунок підвищення хвилинного об'єму серця – у 85%, синдром ранньої реполяризації шлуночків серця – у 18% хворих.

Усі пацієнти на момент початку обстеження перебували в стані декомпенсації тиреотоксикозу, тому всім була призначена тиреостатична терапія, яка включала в себе застосування тіонамідів (мерказоліл, тирозол, метізол у середньодобовому дозуванні 20 мг на добу), за необхідності – бета-блокатори та седативні препарати. Критерієм ефективності тиреостатичної терапії, крім ліквідації клінічної картини тиреотоксикозу, була нормалізація таких лабораторних показників, як ТТГ, T_4 -вільний, T_3 -вільний. Пацієнтам з ЕОП додатково до тиреостатичної терапії проводилось лікування глюкокортикоїдами (дексаметазон, дипроспан парабульбарно), протинабрякова терапія, препарати, що покращують мікроциркуляцію головного мозку, фізіотерапія (електрофорез із лідазою та алое, магнітотерапія на область орбіт).

При проведенні порівняльного аналізу гормонального стану пацієнтів обох груп у процесі медикаментозної терапії були отримані результати, представлені в **таблиці 1**.

Як видно з представленої таблиці, в обох групах хворих через 6 місяців тиреостатичної терапії нормалізувались рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів.

Паралельно була проаналізована динаміка рівнів АТ рТТГ у пацієнтів обох груп у процесі тиреостатичної терапії (**табл. 2**). При порівнянні титрів АТ рТТГ у хворих із ДТЗ було виявлено перевищення їх рівнів ($p < 0,05$) у групі хворих із ДТЗ і ОЕП ($21,25 \pm 2,06$ проти $17,19 \pm 2,17$ МО/л).

При аналізі динаміки змін рівнів АТ рТТГ у процесі тиреостатичної терапії було виявлено, що їх рівень у пацієнтів із ДТЗ, ускладненого офтальмопатією, вірогідно перевищував показники групи хворих без офтальмопатії як на початку терапії, так і через 6 місяців лікування. У процесі тиреостатичної терапії в обох групах

Таблиця 1. Динаміка гормональних показників у процесі тиреостатичної терапії

	ТТГ(мОд/л)		T_4 вільний		T_3 вільний	
	1	2	1	2	1	2
ДТЗ	$0,06 \pm 0,05$	$1,48 \pm 0,45^*$	$39,73 \pm 2,49$	$16,7 \pm 0,88^*$	$10,27 \pm 0,66$	$4,01 \pm 0,97^*$
ДТЗ ОП	$0,33 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,08^*$	$32,54 \pm 1,64$	$18,38 \pm 1,13^*$	$12,74 \pm 1,07$	$6,01 \pm 0,54^*$

Примітка: Тут і в табл. 2 – результати дослідження перед початком медикаментозної терапії;

2 – результати дослідження через 6 місяців від початку медикаментозної терапії

* – вірогідність різниці відносно початкового рівня ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Порівняльна оцінка рівнів АТ рТТГ у хворих із ДТЗ

Група	АТ рТТГ(МО/л)	
	1	2
ДТЗ	17,19±2,17	6,95±2,39
р		<0,05
ДТЗ ОП	21,25±2,06	12,18±3,29
р		<0,05

пацієнтів було зафіксовано вірогідне зменшення рівнів АТ рТТГ.

Висновки

1. У більшості хворих (57,1%) розвиток ендокринної офтальмопатії був зафіксований через 6-8 місяців після встановлення діагнозу ДТЗ.
2. Рівень АТ рТТГ у пацієнтів з ендокринною офтальмопатією значно перевищує аналогічний показник у пацієнтів без офтальмопатії і вірогідно зменшується в процесі тиреостатичної терапії.
3. Рівень АТ рТТГ у пацієнтів з ендокринною офтальмопатією при контролі через 6 місяців (від початку тиреостатичної терапії) залишається вищим, ніж у пацієнтів без офтальмопатії.

Список використаної літератури

1. Advances in Thyroid Eye Disease. International Satellite Symposium of 25 Annual Meeting of the Thyroid Association // Thyroid. 1998, 8, 407-471.
2. Bahn R.S., Dutton C.M., Natt N. et al. // J.Clin. Endocrinol.Metab. 1998, 83, 998-1002.
3. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М. и др. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // Пробл. эндокринологии. 2011, №2, 23-26. (Sviridenko N.Yu., Likhvantseva V.G., Belovalova I.M. et al. Antibodies to TTH receptor as predictors of severity and outcomes of endocrine ophthalmopathy in patients with Graves disease // Problems of Endocrinology. 2011, N 2, 23-26).
4. Heufelder A.E. Pathogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease // Rev. Endocr. Metabol. Disorders. 2000, N1, 87-95.
5. Bahn R.S. TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves ophthalmopathy // J. Endocrinol. Invest. 2004, N3, 216-220.
6. Martins J.M., Furlanetto R.P., Olivera L.M. et al. Comparison of practical methods of urinary glycosaminoglycans and serum hyaluronan with clinical activity scores in patients with ophthalmopathy // Clin. Endocrinol. 2004, 60, 726-733.
7. Smith T.J., Koumas L. et al. Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87, 385-392.

8. Smith T.J. Novel aspects of orbital fibroblast pathology // J. Clin. Invest. 2005, 27, 246-253.
9. Valyasevi R.W., Erickson D.Z. et al. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyroid receptor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84, 2557-2562.
10. Duntas L.H., Mantsou E. Differences in the adiponektin levels in patients with Graves and eye disease // Eur. Thyroid Ass. Ann. Meet. 18-22 October, 2003, 147.
11. Wakelkamp I.M., Bakker O. et al. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves ophthalmopathy patients // Clin. Endocrinol. 2003, 58, 280-287.
12. Vaida B., Imrie H. Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene polymorphism confers susceptibility to thyroid associated orbitopathy // Lancet. 1999, 354, 743-744.
13. Lantz M., Vondrichova T. et al. Overexpression of immediate early genes in active Graves ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005, 90, 4784-4791.
14. Noth D., Gebauer M., Mtiller B. et al. Grave's ophthalmopathy: natural history and treatment outcomes // Swiss. Med. Wkly. 2001, 131, 603-609.
15. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F. et al. Relationship between therapy for hyperthyroidism and the course of Grave's disease ophthalmopathy // N. Engl. J. Med. 338, 73-78.
16. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С. Классификация эндокринной офтальмопатии // Пробл. Эндокринологии. 2006, №5, 11-14. (Brovkina A.F., Stojukhina A.S. Classification of endocrine ophthalmopathy // Problems of Endocrinology. 2006, N 5, 11-14).
17. Werner S.C. Modification of the classification of the eye changes of Grave's disease // Am. J. Ophthalmol. 1977, 83, 725-727.
18. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G. et al. Clinical assessment of patients with Grave's Orbitopathy^ the European Group on Grave's Orbitopathy (EUGOGO) recommendations to generalist, specialist and clinical researchers // Eur. J. Endocrinol. 2006, 155, 207-211.

(Надійшла до редакції 30.09.2013)

Динамика уровней антител к рецептору ТТГ у больных диффузным токсическим зобом с аутоиммунной офтальмопатией в процессе тиреостатической терапии

В.А. Олейник, Ю.В. Булдыгина, Г.Н. Терехова, С.Л. Шляхтыч

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

Резюме. Целью исследования явилось изучение динамики уровней антител к рецептору ТТГ (Ат рТТГ) у пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и эндокринной офтальмопатией в процессе терапии тиреостатиками. Для выполнения поставленной цели обследовано 147 пациентов с диффузным токсическим зобом, среди которых было 112 пациентов без проявлений офтальмопатии и 35 пациентов с офтальмопатией. Определяли

Оригінальні дослідження

уровни ТТГ, тиреоидных гормонов и АТ рТТГ в процессе тиреостатической терапии. Для исследования АТ рТТГ в сыворотке крови использовали метод иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов фирмы «Medizim» (Англия). В процессе медикаментозной терапии зафиксировано снижение уровней АТ рТТГ в обеих группах пациентов. При анализе динамики изменений уровней АТ рТТГ в процессе тиреостатической терапии было выявлено, что их уровень у пациентов с ДТЗ и офтальмопатией достоверно превышал показатели группы без офтальмопатии как в начале лечения, так и через 6 месяцев после него.

Ключевые слова: щитовидная железа, диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия, антитела к рецептору ТТГ

The dynamics of the levels of antibodies to TSH receptor of the patients with diffuse toxic goiter with autoimmune ophthalmopathy during the antithyroid therapy

**V.A. Olijnyk, Y.V. Buldygina, G.N. Terekhova,
S.L. Shlyakhtych**

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

Summary. The aim of the research was to study the dynamics of the levels of antibodies to TSH receptor (AB rTSH) among patients with diffuse toxic goiter (DTG) and endocrine ophthalmopathy

during antithyroid therapy. With this purpose, 147 patients with diffuse toxic goiter were followed up, including 112 ones without manifestations of ophthalmopathy and 35 patients with DTG and ophthalmopathy. The levels of TSH, thyroid hormones and AB rTSH were determined during antithyroid therapy. The method of immunoenzymic analysis was used for testing AB rTSH in blood serum by means of standard kits from «Medizim» (England). In the process of pharmacotherapy, a decrease in AB rTSH levels in both groups of patients was reported. An analysis of the dynamics of changes in AB rTSH levels has shown that their levels among patients with DTG and ophthalmopathy significantly exceeded the indices for the group without ophthalmopathy both at the beginning of therapy and after 6 months.

Keywords: thyroid gland, diffuse toxic goiter, endocrine ophthalmopathy, antibodies to TSH receptor.

УДК 612.453.084:612.431.45.018:546.32

Вплив іонів калію та літію на рівень експресії кінази глікогенсинтази в адренокортикоцитах морських свинок

О.І. Ковзун,
Н.І. Левчук,
В.М. Пушкарьов,
В.В. Пушкарьов,
М.Д. Тронько

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

Резюме. Вивчали вплив іонів калію – активатора стероїдогенезу в адренокортикоцитах та іонів літію – інгібітора кінази глікогенсинтази-3 β (GSK-3 β), на експресію GSK-3 β . GSK-3 β є важливим регулятором апоптозу, проліферативних процесів, диференціації, транспорту глюкози та інших біохімічних процесів. Уперше показано, що K⁺ здійснює глибокий вплив на протеїнкіназу на рівні її синтезу. Кількість GSK-3 β помітно зменшується за підвищених концентрацій калію, які стимулюють стероїдогенез в адренокортикоцитах (5,5 та 8,5 ммоль/л), і значно зростає за недостатності калію в середовищі. Іони літію дозозалежно посилюють експресію кінази. Обговорюються механізми впливу калію та літію на експресію GSK-3 β в адренокортикоцитах та можлива участь цієї кінази в стероїдогенезі.

Ключові слова: іони калію, іони літію, адренокортикоцити, кіназа глікогенсинтази-3 β .

Іони калію відіграють надзвичайно важливу роль у життєдіяльності клітини. Збіднення позаклітинного середовища іонами K⁺ та ростовими факторами сироватки (так званий S/K withdrawal) призводить до зупинки клітинного циклу та подальшої програмованої загибелі клітини. Ситуація щодо адренокортикоцитів ускладнюється тим, що K⁺ є одним з основних регуляторів стероїдогенезу в цих клітинах.

Кіназа глікогенсинтази (GSK-3 β) є головним ферментом, який опосередковує зупин-

ку клітинного циклу та перехід до апоптозу за умов зниження вмісту K⁺ та ростових факторів сироватки в позаклітинному середовищі. Якщо спочатку їй приписували тільки метаболічні функції, зокрема контроль синтезу глікогену, то зараз ця кіназа розглядається як важливий регулятор апоптозу, проліферативних процесів та диференціації, транспорту глюкози, імунної відповіді. Порушення її функції пов'язано з нейродегенеративними (зокрема хвороби Паркінсона та Альцгеймера) та запальними процесами [1-5]. Отже GSK-3 β вважається перспективною мішенню для розробки терапевтичних засобів щодо лікування раку, діабету 2 типу, різних неврологічних, кардіологічних та запальних захворювань [5-7].

Препарати літію використовуються при лі-

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

Оригінальні дослідження

куванні психічних розладів [8]. Проте ефекти іона щодо систем організму, пов'язаних зі стероїдогенезом, вивчені ще недостатньо, хоча є дані, які свідчать про прямий вплив літію на вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози [9] та на процеси синтезу стероїдів у корі надниркових залоз [10].

Метою роботи було дослідження впливу агоніста стероїдогенезу – K^+ та інгібітора кінрази глікогенсинтази-3 β – іонів літію на експресію GSK-3 β в адренкортикоцитах.

Матеріали та методи

Проведення експериментів узгоджено з Комісією з питань біоетики інституту.

Тканину надниркових залоз морських свинок швидко переносили на лід, звільняли від жиру і сполучної тканини та інкубували зрізи протягом 3 год. при 37 °С в 1 мл буфера наступного складу: 10 ммоль/л Na_2HPO_4 , 1 ммоль/л NaH_2PO_4 , 130 ммоль/л NaCl, 1,27 ммоль/л $MgSO_4$, 2 ммоль/л $CaCl_2$, 20 ммоль/л HEPES (рН 7,4), 2 мг/мл БСА. У проби додавали KCl до кінцевої концентрації 3,5 ммоль/л (контроль), 0,5 ммоль/л, 5,5 ммоль/л та 8,5 ммоль/л. Концентрація LiCl (ч.д.а., «Merck», Німеччина) у дослідних пробах становила 5 та 10 ммоль/л. Концентрація іонів калію в досліді з літієм становила 3,5 ммоль/л. Проби інкубували протягом 1 год. при 37 °С та постійному струшуванні.

Після інкубації проби швидко охолоджували, тканину гомогенізували в лізис-буфері («Sigma», США), у пробах визначали кількість білка і проводили Вестерн-блотинг для кількісної оцінки вмісту GSK-3 β . У дослідженні використовували поліклональні антитіла до GSK-3 β та вторинні антитіла фірми «Cell Signaling Technology» (США). Комплекси білків з антитілами візуалізували за допомогою реагенту ECL («Amersham Life Science», Велика Британія). Плівку проявляли, використовуючи стандартні реактиви для рентгенівських плівок («AGFA», Бельгія). Денситометричне визначення інтенсивності засвічення рентгенівської плівки проводили за допомогою програми «GelPro».

Статистичну обробку даних проводили за Стюдентом. Значення $p < 0,05$ вважали за вірогідні.

Результати та їх обговорення

Активність GSK-3 β контролюється протеїнкіназою Akt, яка є ключовою кіназою сигнального каскаду PI3K/PDK/Akt. Зменшення кількості іонів калію в середовищі призводить

до пригнічення активності Akt [11, 12], яка фосфорилує GSK-3 β по 9 залишку серину. Дефосфорилування GSK-3 β спричиняє її активацію, транслокацію до ліпідних рафтів [1] з наступною ініціацією апоптозних процесів. Важливо було з'ясувати, чи впливає K^+ тільки на активацію GSK-3 β [11, 12], чи здійснює щодо цієї кінрази більш глибокі регуляторні зміни в адренкортикоцитах.

З **рис. 1** видно, що в клітинах, які знаходяться в нормальних умовах (3,5 ммоль/л K^+) експресія GSK-3 β перебуває на досить високому рівні. З підвищенням концентрації калію в середовищі до значень, які стимулюють стероїдогенез, кількість GSK-3 β зменшується більш ніж удвічі. Більш кардинальні зміни в кількості протеїнкінази виявляються при зниженні концентрації калію до 0,5 ммоль/л. Експресія GSK-3 β зростає в понад три рази (**рис. 1**).

Таким чином, зміни концентрації K^+ впливають не тільки на активність GSK-3 β , але й на експресію (кількість) цієї протеїнкінази.

Взаємодію АТФ-залежних калієвих каналів та GSK-3 β описано при опіоїд-індукованій кардіопротекції в щурів [11], де вони виступають антагоністами. Подібний ефект щодо GSK-3 β здійснює і Li^+ , у результаті чого накопичується β -катенін та відбуваються залежні від останнього транскрипційні події [13]. Відомо, що іони літію в адренкортикоцитах за певних обставин можуть імітувати дію іонів калію щодо фосфорилування клітинних білків [14].

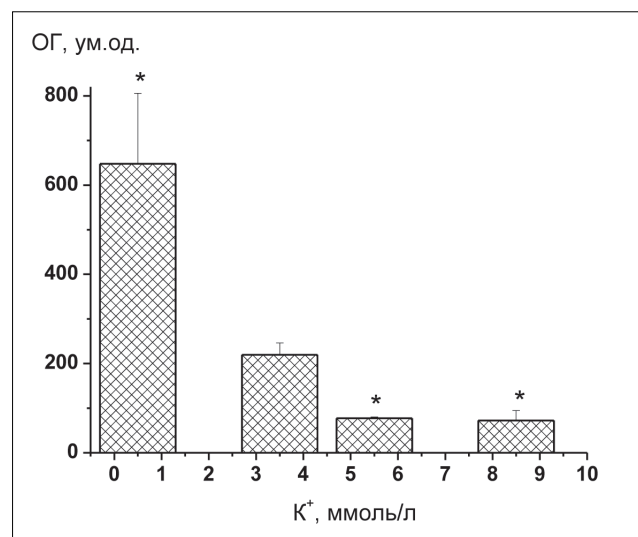


Рисунок 1. Вплив концентрації іонів калію на експресію GSK-3 β в адренкортикоцитах морських свинок. Кількість GSK-3 β визначали методом Вестерн-блотингу. * – відмінності від контролю (3,5 ммоль/л K^+) вірогідні, $p < 0,05$. $M \pm m$, $n = 6$.

Поки що незрозуміло, чи пов'язані зміни експресії GSK-3 β в адренкортикоцитах із регуляторним впливом калію на стероїдогенез (у першу чергу, при підвищенні концентрації іона), чи є звичайною реакцією клітини на рівень K⁺ в позаклітинному середовищі. Зменшення кількості GSK-3 β за підвищених концентрацій калію можна пояснити зростанням у корі надниркових залоз експресії як eNOS, так і iNOS [15], які, у свою чергу, можуть активувати Akt та Akt-залежні транскрипційні фактори [16]. Відомо, що зростання експресії eNOS у клітинах MCF-7 при дії естрогенів також супроводжувалося пригніченням GSK-3 β [17]. Є також дані, що сигнальний каскад NOS/NO/cGMP/PKG бере участь у пригніченні активності GSK-3 β на рівні мітохондрій [18]. Безпосередній вплив калію на експресію гена GSK-3 β може здійснюватись через цАМФ/ПКА-, або, що більш імовірно, Ca²⁺/кальмодулін-залежні транскрипційні фактори [14]. Іншим механізмом, що регулює кількість GSK-3 β у клітинах може бути її розщеплення кальпаїном на два фрагменти при підвищенні концентрації Ca²⁺ в клітині [19]. Оскільки зростання концентрації калію до величин, що стимулюють стероїдогенез, супроводжується підвищенням вмісту кальцію в клітині за рахунок притоку ззовні та виходу з внутрішньоклітинних депо [14], такий механізм цілком можливо діє і в адренкортикоцитах.

Даних щодо впливу GSK-3 β на стероїдогенез дуже мало. Показано, що GSK-3 β негативно регулює стероїдогенез у клітинах жовтого тіла, а лютеотропний гормон пригнічує її через активацію сигнального каскаду цАМФ/ПКА [20]. Гальмування активності цієї кінази специфічним інгібітором сприяло також диференціації стовбурових клітин у клітини, близькі за характеристиками до адренкортикоцитів, які продукують відповідні стероїди [21].

Трикратне підвищення кількості GSK-3 β при 0,5 ммоль/л калію вже не може пояснюватись експресією NOS, оскільки її рівень за такої концентрації K⁺ мінімальний [15]. Якщо взяти до уваги нашу гіпотезу, за якою при низьких концентраціях калію в середовищі відбувається гальмування синтезу альдостерону [14], то збільшення кількості GSK-3 β при 0,5 ммоль/л калію може якраз бути конкретним механізмом такого гальмування, що є імовірним, враховуючи наведені вище дані [20]. Цілком можливо також, що зростання кількості кінази відображає звичайну, хоча й дуже потужну, реакцію клітини на зменшення вмісту калію в середовищі.

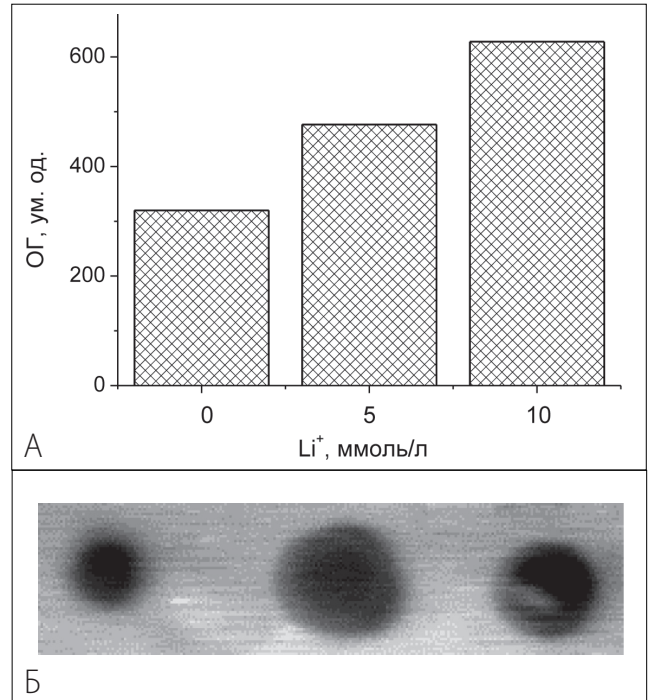


Рисунок 2. Вплив іонів літію на експресію GSK-3 β в адренкортикоцитах морських свинок
А. Кількісна оцінка GSK-3 β . Б. Результат Вестерн-блотингу (дот-блотинг). n = 6. Представлено типовий рисунок з б.

Доведено, що іони літію, які використовуються при лікуванні психічних розладів, є селективним інгібітором GSK-3 β [22, 23]. Антиапоптозний ефект іонів літію також пов'язують з прямим гальмуванням активності GSK-3 β [22, 23]. Показано, що ця кіназа характеризується виразною проапоптозною активністю, яка пригнічується в присутності інсуліну та ростових факторів [24]. У присутності іонів літію апоптозна активність GSK-3 β гальмується – можливо, причиною цього є імітація літієм функцій K⁺.

Оскільки літій негативно впливає на активність і стан фосфорилування GSK-3 β , становило інтерес визначити його вплив на більш глибокі процеси, а саме – на експресію цієї протеїнкінази. З рис. 2 видно, що кількість GSK-3 β помітно зростає вже в присутності 5 ммоль/л літію, а підвищення концентрації іона до 10 ммоль/л призводить до збільшення її кількості більш ніж у два рази.

Фізіологічне значення такого посилення експресії GSK-3 β поки що невідоме. Можливо, в умовах повного або часткового пригнічення кінази іонами літію активуються процеси, які спрямовані на компенсацію втрати

Оригінальні дослідження

її активності. Стосовно механізму дії літію на транскрипцію гена GSK-3 β конкретних даних немає. Проте показано, що Li⁺ може безпосередньо або опосередковано впливати на активність транскрипційних факторів AP1, c-Jun та інших, у тому числі й безпосередньо задіяних у трансдукції сигналу через каскад PI3K/Акт (FoxO1) [25-27].

Висновки

1. Уперше показано, що зміни концентрації іонів калію в позаклітинному середовищі впливають на рівень експресії (кількість) GSK-3 β в адренкортикоцитах морських свинок.
2. Іони літію пропорційно їх концентрації посилюють експресію GSK-3 β в адренкортикоцитах морських свинок.

Список використаної літератури

1. Sui Z., Kovacs A.D., Maggirwar S.B. Recruitment of active glycogen synthase kinase-3 into neuronal lipid rafts // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, 345, N 4, 1643-1648.
2. Suganthi M., Sangeetha G., Gayathri G., Sankar B. Biphasic Dose-Dependent Effect of Lithium Chloride on Survival of Human Hormone-Dependent Breast Cancer Cells (MCF-7) // *Biol. Trace Elem. Res.* 2012, 150, N 1-3, 477-486.
3. Yeste-Velasco M., Folch J., Trullas R. et al. Glycogen synthase kinase-3 is involved in the regulation of the cell cycle in cerebellar granule cells // *Neuropharmacology.* 2007, 53, N 2, 295-307.
4. Iqbal K., Grundke-Iqbal I. Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention // *J. Cell Mol. Med.* 2008, 12, N 1, 38-55.
5. Holmes T., O'Brien T.A., Knight R. et al. The role of glycogen synthase kinase-3 β in normal haematopoiesis, angiogenesis and leukaemia // *Curr. Med. Chem.* 2008, 15, N 15, 1493-1499.
6. Garcea G., Manson M.M., Neal C.P. et al. Glycogen synthase kinase-3 β ; a new target in pancreatic cancer? // *Curr. Cancer Drug Targets.* 2007, 7, N 3, 209-215.
7. Takahashi-Yanaga F., Sasaguri T. GSK-3 β regulates cyclin D1 expression: a new target for chemotherapy // *Cell Signal.* 2008, 20, N 4, 581-589.
8. Malhi G. S., Tanious M., Das P., Berk M. The science and practice of lithium therapy // *Australian N. Zealand J. Psychiatry.* 2012, 46, 192-211.
9. Bschor T., Ritter D., Winkelmann P. et al. Lithium monotherapy increases ACTH and cortisol response in the Dex/CRH test in unipolar depressed subjects. A study with 30 treatment-naive patients // *PLoS One.* 2011, 6, N 11, e27613, 1-8.
10. Тронько М.Д., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.М. Механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз. К.: ЦНЛ, 2006. 304 с. (Tronko M.D., Kovzun O.I., Pushkarev V.M. The mechanisms of regulation of steroidogenesis in the adrenal cortex. Kiev: CNL, 2006. 304 p.)
11. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. GSK3 β inhibition and K(ATP) channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion // *Basic Res. Cardiol.* 2007, 102, N 4, 341-349.
12. Yeste-Velasco M., Folch J., Casadesus G. et al. Neuroprotection by c-Jun NH2-terminal kinase inhibitor SP600125 against potassium deprivation-induced apoptosis involves the Akt pathway and inhibition of cell cycle reentry. *Neuroscience* // 2009, 159, N3, 1135-1147.
13. Wada A. Lithium and neuropsychiatric therapeutics: neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3 β , β -catenin, and neurotrophin cascades // *J. Pharmacol. Sci.* 2009, 110, N 1, 14-28.
14. Пушкар'єв В.М. Біохімічні механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз іонами калію. Дис. докт. біол. наук. К., 2005. 329 с. (Pushkarev V.M. Biochemical mechanism of steroidogenesis regulation in adrenal cortex by potassium ions. Dissertation for the obtaining of a scientific degree of Doctor of Biological Sciences. Kyiv, 2005. 329 p.)
15. Ковзун Е.І., Лукашеня О.С., Пушкар'єв В.М. и др. Влияние ионов калия и лития на экспрессию NO-синтазы в коре надпочечников человека // *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2013, № 9, 307-309. (Kovzun Ye.I., Lukashenya O.S., Pushkarev V.M. et al. Effect of potassium and lithium ions on NO-synthase expression in the human adrenal cortex // *Bulletin of Experim. Biol. and Med.* 2013, N 9, 307-309).
16. Drenning J.A., Lira V.A., Soltow Q.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase is involved in calcium-induced Akt signaling in mouse skeletal muscle // *Nitric Oxide.* 2009, 21, N 3-4, 192-200.
17. Nakatani K., Horinouchi J., Yabu Y. et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase is induced by estrogen with glycogen synthase 3 β phosphorylation in MCF-7 cells // *Oncol. Rep.* 2004, 12, N 4, 833-836.
18. He Y., Xi J., Zheng H. et al. Astragaloside IV inhibits oxidative stress-induced mitochondrial permeability transition pore opening by inactivating GSK-3 β via nitric oxide in H9c2 cardiac cells // *Oxidative Med. Cell. Longevity.* 2012, 2012, Article ID 935738, 1-9.
19. Goni-Oliver P., Lucas J.J., Avila J., Hernandez F. N-terminal cleavage of GSK-3 by calpain: a new form of GSK-3 regulation // *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 22406-22413.
20. Roy L., McDonald C.A., Jiang C. et al. Convergence of 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate/protein kinase A and glycogen synthase kinase-3 β / β -catenin signaling in corpus luteum progesterone synthesis // *Endocrinology.* 2009, 150, 5036-5045.
21. Sonoyama T., Sone M., Honda K. et al. Differentiation of human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells into steroid-producing cells // *Endocrinology.* 2012, 153, 4336-4345.
22. Li X., Bijur G.N., Jope R.S. Glycogen synthase kinase-3 β , mood stabilizers, and neuroprotection // *Bipolar Disord.* 2002, 4, N 2, 137-144.
23. Jope R.S., Bijur G.N. Mood stabilizers, glycogen synthase kinase-3 β and cell survival // *Mol. Psychiatry.* 2002, 7, S35-S45.
24. Frame S., Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery // *Biochem. J.* 2001, 359, 1-16.
25. Reddy C.E., Albanito L., De Marco P. et al. Multisite phosphorylation of c-Jun at threonine 91/93/95 triggers the onset of c-Jun pro-apoptotic activity in cerebellar granule neurons // *Cell Death Dis.* 2013, doi: 10.1038/cddis.2013.381.
26. Kim S.H., Yu H.S., Park H.G. et al. Egr1 regulates lithium-induced transcription of the Period 2 (PER2) gene // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013, 1832, N 12, 1969-1979.
27. Zheng W., Zeng Z., Bhardwaj S.K. et al. Lithium normalizes amphetamine-induced changes in striatal FoxO1 phosphorylation and behaviors in rats // *Neuroreport.* 2013, 24, N 10, 560-565.

(Надійшла до редакції 17.10.2013)

Влияние ионов калия и лития на уровень экспрессии киназы гликогенсинтазы в адренокортикоцитах морских свинок

Е.И. Ковзун, Н.И. Левчук, В.М. Пушкарев,
В.В. Пушкарев, Н.Д. Тронько

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

Резюме. Изучали влияние ионов калия, активатора стероидогенеза в адренокортикоцитах, и ионов лития, ингибитора киназы гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β), на экспрессию GSK-3 β . GSK-3 β является важным регулятором апоптоза, пролиферативных процессов, дифференциации, транспорта глюкозы и других биохимических процессов. Впервые показано, что K⁺ осуществляет глубокое влияние на протеинкиназу на уровне ее синтеза. Количество GSK-3 β заметно уменьшается при повышенных концентрациях калия, которые стимулируют стероидогенез в адренокортикоцитах (5,5 и 8,5 ммоль/л), и значительно возрастает при недостаточности калия в среде. Ионы лития дозозависимо усиливают экспрессию киназы. Обсуждаются механизмы влияния калия и лития на экспрессию GSK-3 β в адренокортикоцитах и возможное участие этой киназы в стероидогенезе.

Ключевые слова: ионы калия, ионы лития, адренокортикоциты, киназа гликогенсинтазы-3 β .

Effect of potassium ions on the level of expression of glycogen synthase kinase in guinea pigs adrenocorticoocytes

O.I. Kovzun, N.I. Levchuk, V.M. Pushkarev,
V.V. Pushkarev, M.D. Tronko

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

Summary. The influence of potassium ions – steroidogenesis activator in adrenocorticoocytes, and lithium ions – glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3 β) inhibitor, on GSK-3 β expression was studied. GSK-3 β is an important regulator of apoptosis, proliferative processes, differentiation, glucose transport and other biochemical processes. For the first time it has been shown that K⁺ has a profound effect on the level of protein kinase synthesis. The amount of GSK-3 β decreases markedly at high concentrations of potassium, which stimulate steroidogenesis in adrenocorticoocytes (5.5 and 8.5 mmol/l), and it significantly increases in case of potassium deficiency in the medium. Lithium ions dosage-dependently enhance kinase expression. The authors discuss the mechanisms of potassium action on the expression of GSK-3 β in adrenocorticoocytes and possible involvement of this kinase in steroidogenesis.

Keywords: potassium ions, lithium ions, adrenocorticoocytes, glycogen synthase kinase-3 β .

Оценка отдаленных результатов при органосохраняющих операциях на щитовидной железе

ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»;
Киевский городской центр эндокринной хирургии

Резюме. Проведена сравнительная оценка отдаленных результатов после органосохраняющих операций на щитовидной железе, выполненных из стандартного доступа по Кохеру, и операций, проведенных с использованием минимально инвазивной методики, у больных с доброкачественной тиреоидной патологией. Сравнительный анализ двух групп пациентов не выявил достоверных различий по полу, возрасту, размеру первичной опухоли и наличию рецидива узлообразования, что может свидетельствовать с одной стороны, что тщательная пальпаторная ревизия оставляемой ткани железы не приводит к уменьшению числа рецидивов узлообразования, а с другой стороны, что проведение ультразвукового исследования до операции может быть достаточным для оценки объема оставляемой ткани.

Ключевые слова: щитовидная железа, рецидив узлового зоба, гемитиреоидэктомия, минимально инвазивная хирургия.

Сохранение ткани щитовидной железы при оперативном вмешательстве по поводу доброкачественной патологии является одной из задач, которую приходится решать в практической деятельности эндокринному хирургу. Предложенные оперативные вмешательства резекционного объема – субтотальная резекция щитовидной железы, операция Данхила, гемитиреоидэктомия – преследуют единую цель: уменьшить зависимость пациента от ежедневного приема заместительной гормональной терапии [1-4].

Однако выполнение оперативного вмешательства резекционного объема неизбежно сопряжено с риском развития рецидива узлообразования. Только тиреоидэктомия, к сожалению, дает почти полную гарантию радикальности оперативного приема. Во избежание развития рецидива используются различные приемы: тщательное дооперационное ультразвуковое исследование, пальпаторная и визуальная оценка остающейся ткани во время операции, интраоперационное ультразвуковое исследование. [5-8, 17] При этом, пальпаторная оценка ткани в классической хирургии щитовидной железы играет, по мнению ряда хирургов, ведущую роль. Однако процент рецидивов остается стабильно высоким: от 11 до 31% [5, 8-18].

Выполнение оперативного приема из мини-

* 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

мального доступа лишает хирурга возможности осуществить пальпаторную оценку ткани щитовидной железы и позволяет оперировать только данными ультразвукового исследования и визуальной оценки во время операции, что вызывает определенные скептические замечания среди поклонников классического оперативного приема и, вероятно, должно увеличивать риск рецидивирования узлообразования.

Целью данной работы явилась оценка отдаленных результатов после органосохраняющих операций на щитовидной железе, выполненных из стандартного доступа по Кохеру, и операций, проведенных с использованием минимально инвазивной методики [19].

Материалы и методы

Для анализа было выбрано 2 группы пациентов, оперированных с 2005 по 2009 гг. Обе группы отобраны по принципу одностороннего поражения (одна доля) ткани щитовидной железы без признаков нарушения функции последней.

В первую группу вошли пациенты, которым оперативное вмешательство осуществлялось из стандартного доступа с возможностью пальпаторной оценки оставляемой ткани щитовидной железы, во вторую – из минимально инвазивного доступа без возможности пальпаторной оценки. Объем оперативного вмешательства колебался от резекции доли щитовидной железы до гемитиреоидэктомии.

Максимальный срок наблюдения за пациентом составил 91 месяц, минимальный – 32 месяца. Количество ультразвуковых исследований у пациента после операции варьировало от 3 до 9.

Анализ проводился с учетом следующих критериев:

1. Размер образования по данным УЗИ до операции. В случае множественного характера поражения использовался размер наибольшего образования.
2. Данные тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ). Все образования по результатам ТАПБ были разделены на 4 группы: карцинома, подозрение на карциному, фолликулярная неоплазия, узловой зоб. В группу «фолликулярная неоплазия» вошли пациенты со следующими цитологическими заключениями: опухоль микрофолликулярного строения, опухоль из оксифильных клеток, узел с оксифильноклеточной метаплазией, узел с аденоматозной гиперплазией фолликулярного эпителия, узел с выраженной пролиферацией и атипией эпителия.

3. Объем оперативного вмешательства: резекция доли щитовидной железы (в остатке – около половины оперированной доли и вся контралатеральная), субтотальная резекция доли щитовидной железы (в остатке – около 2 г оперированной доли и вся контралатеральная), гемитиреоидэктомия (в остатке – контралатеральная доля). Перешеек удалялся при всех оперативных вмешательствах.
4. Данные окончательного патогистологического диагноза: карцинома, аденома, узловой (многоузловой) зоб, тиреоидит.
5. Ультразвуковая картина оставшейся ткани щитовидной железы в различные сроки после оперативного вмешательства. Критерии оценки: без патологии, тиреоидит, фолликулярная полость (полость размером до 3 мм, обнаруженная в оставшейся ткани однократно и исчезнувшая при последующих ультразвуковых исследованиях), несколько фолликулярных полостей (от 2 до 5 полостей, определявшихся у пациента в серии исследований), образование, несколько образований. Три последние позиции (несколько фолликулярных полостей, образование, несколько образований) мы расценивали как рецидив узлообразования.

Анализ данных производился с помощью программы ведения медицинской документации «TheDep 5». Статистический анализ осуществлялся с использованием точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

С учетом максимально возможного объема оперативного вмешательства – гемитиреоидэктомии, в первую группу (стандартный доступ) было изначально отобрано 225 пациентов, во вторую (минимально инвазивный доступ) – 157. Поскольку критерию длительного послеоперационного наблюдения удовлетворяли 113 человек из первой группы и 109 человек из второй, группы были ограничены данными пациентами. Соотношение женщины:мужчины в первой группе было 6,5:1 (98:15), во второй – 14,6:1 (102:7). Распределение пациентов по возрасту приведено в **таблице 1**.

Данные о размере образования по результату дооперационного ультразвукового исследования представлены в **таблице 2**.

Необходимо отметить, что многоузловой характер поражения доли имел место в 19 случаях из 113 (16,8%) при доступе по Кохеру и в 10 случаях из 109 (9,2%) при минимально инвазивном доступе.

Оригинальні дослідження

Таблиця 1. Распределение пациентов по возрасту на момент операции

Возраст	Доступ по Кохеру (n=113)	Минимально инвазивный доступ (n=109)
До 20 лет	0-0%	2-1,8%
От 21 до 30 лет	7-6,2 %	13-11,9%
От 31 до 40 лет	21-18,6%	27-24,8%
От 41 до 50 лет	15-13,3%	18-16,5%
От 51 до 60 лет	40-35,4%	28-25,7%
Старше 60 лет	30-26,5%	21-19,3%

Таблиця 2. Распределение пациентов по размеру образования

Размер образования	Доступ по Кохеру (n=113)	Минимально инвазивный доступ (n=109)
До 1 см	10 (8,9%)	5 (4,6%)
От 1,1 до 2 см	15 (13,3%)	9 (8,3%)
От 2,1 до 3 см	20 (17,7%)	29 (26,6%)
От 3,1 до 4 см	23 (20,3%)	32 (29,4%)
От 4,1 до 5 см	25 (22,1%)	21 (19,2%)
Свыше 5 см	20 (17,7%)	13 (11,9%)

В **таблице 3** представлены данные о результатах ТАПБ.

Необходимо отметить, что в 8 случаях (по 4 в каждой группе) на дооперационном этапе после проведения ТАПБ при цитологическом заключении «папиллярная карцинома щитовидной железы» органосохраняющие операции в объеме гемитиреоидэктомии были произведены по настоятельной письменной просьбе пациентов. Размер образования во всех случаях был до 1 см без признаков метастазирования и инвазивного роста.

Таблиця 3. Распределение пациентов по цитологическим заключениям после проведения ТАПБ

ТАПБ	Доступ по Кохеру (n=113)	Минимально инвазивный доступ (n=109)
Узловой зоб	62 (55%)	61 (56%)
Фолликулярная неоплазия	36 (31,9%)	41 (37,5%)
Подозрение на рак	11 (9,7%)	3 (2,8%)
Рак	4 (3,4%)	4 (3,7%)

Таблиця 4. Распределение пациентов по объему оперативного вмешательства

Тип операции	Доступ по Кохеру (n=113)	Минимально инвазивный доступ (n=109)
Субтотальная резекция доли	5 (4,4%)	5 (4,6%)
Резекция доли	2 (1,8%)	6 (5,5%)
Гемитиреоидэктомия	106 (93,8%)	98 (89,9%)

Данные в **таблице 4** демонстрируют виды резекции доли щитовидной железы при выполнении оперативного вмешательства.

Как видно из приведенной **таблицы 5**, в 26 случаях из 222 (11,7%) по данным патогистологического заключения был поставлен диагноз «карцинома». Повторные операции не выполнялись либо из-за минимального характера поражения, либо из-за нежелания пациента. За весь период наблюдения у данных пациентов рецидивы не выявлены. Для анализа доброкачественной патологии мы исключили указанных пациентов из выборок, оставив, соответственно, 97 пациентов в группе операций, выполненных из доступа по Кохеру, и 99 – из минимально инвазивного доступа.

Таблиця 5. Распределение пациентов по результатам окончательного патогистологического диагноза (ПГЗ)

ПГЗ	Доступ по Кохеру (n=113)	Минимально инвазивный доступ (n=109)
Узловой зоб	66 (58,4%)	68 (62,4%)
Аденома	22 (19,5%)	27 (24,8%)
Тиреоидит	9 (8%)	4 (3,6%)
Карцинома	16 (14,1%)	10 (9,2%)

В **таблице 6** приведен характер ультразвукового обследования пациентов после оперативного вмешательства.

Таблиця 6. Распределение пациентов по данным послеоперационного УЗИ

Данные УЗИ	Доступ по Кохеру (n=97)	Минимально инвазивный доступ (n=99)
Без патологии	46 (47,4%)	66 (66,7%)
Фолликулярная полость	10 (10,3%)	13 (13,1%)
Тиреоидит	25 (25,8%)	10 (10,1%)
Несколько фолликулярных полостей	4 (4,1%)	3 (3%)
Образование	10 (10,3%)	5 (5,1%)
Несколько образований	2 (2,1%)	2 (2%)

Необходимо отметить, что ультразвуковая характеристика «тиреоидит» не свидетельствовала о патологии, возникшей после операции, а носила характер временного изменения эхоструктуры ткани оставшейся доли, от исследования к исследованию. То же относилось к такому параметру как «фолликулярная полость».

Только три параметра имели устойчивый характер и трактовались нами как рецидив: «несколько фолликулярных полостей», «образо-

вание», «несколько образований». В общем, таких случаев в группе операций, выполненных из доступа по Кохеру, было 16 из 97 (16,5%) и из минимально инвазивного доступа – 10 из 99 (10,1%, $p > 0,05$ по точному критерию Фишера).

Пациентам с диагнозами послеоперационного ультразвукового исследования «образование» и «несколько образований» была проведена ТАПБ. Цитологический диагноз во всех случаях носил доброкачественный характер, что не требовало проведения повторного оперативного вмешательства.

Сравнительный анализ двух групп пациентов не выявил достоверных различий по полу, возрасту, размеру первоначальной опухоли и наличию рецидива узлообразования.

Возникновение рецидива узлообразования достоверно не было связано с методом проведения оперативного вмешательства – стандартным по Кохеру или минимально инвазивным.

Выводы

Длительное послеоперационное наблюдение за больными с доброкачественной патологией щитовидной железы установило, что тщательная пальпаторная ревизия оставляемой ткани железы при стандартном доступе по Кохеру не приводит к уменьшению числа рецидивов узлообразования по сравнению с отсутствием такой ревизии при минимально инвазивном подходе. Проведение ультразвукового исследования до операции может быть достаточным для оценки объема оставляемой ткани щитовидной железы.

Список использованной литературы

- Colak T., Akca T., Kanik A. Total versus subtotal thyroidectomy for the management of benign multinodular goiter in an endemic region // ANZJ. Surg. 2004, 74, 974-978.
- Lehwald N., Cupisti K., Willenberg H.S. Standard radical vs. function preserving surgery of benign nodular goiter: a sonographic and biochemical 10 year follow up study // Langenbecks Arch. Surg. 2009, 394, N 2, 279-283.
- Olson S.E., Starling J., Chen H. Symptomatic benign multinodular goiter: unilateral or bilateral thyroidectomy? // Surgery. 2007, 142, N 4, 458-461.
- Vaiman M., Nagibin A., Hagag P. Subtotal and near total versus total thyroidectomy for the management of multinodular goiter // Wld J. Surg. 2008, 32, 1546-1551.
- Брейдо И.С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. СПб.: Гиппократ, 1998. 336 с. (Breido I.S. Surgical treatment of thyroid diseases. St-Petersburg: Hippokrat Publisher, 1998. - 336 p.).
- Эндокринология. Видання друге / За ред. П.М. Боднара. Вінниця: Нова книга, 2010. 464 с. (Endocrinology. 2nd Edition / Ed. By P.M. Bodnar. Vinnytsya: Nova Knyga Publisher, 2010. 464 p.).
- Хирургическая эндокринология / Руководство под редакцией А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. СПб: Питер. 2004. 960с. (Surgical Endocrinology. Manual / Ed. by A.P. Kalinin, N.A. Maistrenko, P.S. Vetshev. St-Petersburg: Piter Publisher, 2004. 960 p.).
- Ветшев П.С., Чилингарида К.Е., Банний Д.А. Повторные операции на щитовидной железе при узловом зобе // Хирургия. 2004, №8, 37-40. (Vetshev P.S., Chilingaridi K.E., Banny D.A. Repeated operations on the thyroid in case of nodular goiter // Khirurgia (Surgery). 2004, N 8, 37-40).
- Федаев А.А. и др. Десятилетний опыт хирургического лечения заболеваний щитовидной железы / Соврем. асп. хир. эндокринолог. // Мат. 16-го Рос. симп. с междунар. участием по хир. эндокринолог. Саранск, 2007, 246-248. (Fedayev A.A et al. Ten-year experience of surgical treatment of thyroid diseases: Modern aspects of surgical endocrinology // Proc. of the 16th Rus. Symp. with internat. participation on surgical endocrinology. Saransk, 2007, 246-248).
- Черкасов В.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика послеоперационного рецидивного узлового зоба // Хирургия. 2004, №4, 20-23. (Cherkasov V.A. et al. Diagnosis, treatment and prevention of post-operative recurrent nodular goiter // Khirurgia (Surgery). 2004, N 4, 20-23).
- Константинова Н.Н. Влияние объема резекции и характера послеоперационной терапии на частоту рецидивов у больных, оперированных по поводу узлового коллоидного зоба / Соврем. асп. хир. эндокринолог. // Мат. 11 (13) Рос. симп. с междунар. участ. по хир. эндокринолог. СПб. 2003, 127-129. (Konstantinova N.N. Effects of resection volume and character of post-operative therapy on the frequency of relapses in patients having been operated for a nodular colloidal goiter: Modern aspects of surgical endocrinology // Proc. of the 11th (13th) Rus. Symp. with internat. participation on surgical endocrinology. St-Petersburg, 2003, 127-129).
- Пинский С.Б., Белобородов В.А. Послеоперационный рецидивный зоб / Соврем. асп. хир. эндокринолог. // Мат. 7 (9) Рос. симп. по хир. эндокринолог. Липецк. 1998, 186-187. (Pinsky S.B., Beloborodov V.A. Post-operative recurrent nodular goiter: Modern aspects of surgical endocrinology // Proc. of the 7th (9th) Rus. Symp. on surgical endocrinology. Lipetsk, 1998, 186-187).
- Иванов С.В. и др. Пути профилактики рецидивного зоба / Соврем. асп. хир. эндокринолог. // Мат. 15 Рос. симпоз. с междунар. участ. по хир. эндокринолог. Рязань. 2005, 148-150. (Ivanov S.V. et al. Ways of prevention of recurrent goiter: Modern aspects of surgical endocrinology // Proc. of the 15th Rus. Symp. with internat. participation on surgical endocrinology. Ryazan, 2005, 148-150).
- Петров В.Г., Малинин Д.И. Отдаленные результаты оперативного лечения узлового зоба // Бюлл. сибирской

Оригінальні дослідження

- медицины. 2007, № 4, 100-104. (Petrov V.G., Malinin D.I. Remote results of surgical treatment of nodular goiter // Byulleten Sibirskoy Meditsiny (Bulletin of Siberian Medicine), 2007, N 4, 100-104).
15. Bergenfelz A., Jansson S., Kristoffersson A. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients // Langenbecks Arch. Surg. 2008, 393, N 5, 667-673.
 16. Cappellani A., di Vita M., Zanghi A. The recurrent goiter: prevention and management // Ann. Ital. Chir. 2008, 79, N 4, 247-253.
 17. Desser T.S., Kamava A. Ultrasound of thyroid nodules // Neuroimaging Clin. N. Am. 2008, 18, N 3, 463-478.
 18. Phitayakorn R., McHenry C.R. Follow up after surgery for benign nodular thyroid disease: evidence based approach // Wld J. Surg. 2008, 32, N 7, 1374-1384.
 19. Чернишов С.В. Спосіб мінімально інвазивного доступу до щитоподібної залози // Патент України №54522. 2010, Бюл. № 21. (Chernyshov S.V. Method of minimally invasive access to the thyroid // Patent of Ukraine N 54522, 2010, Bulletin N 21).

(Надійшла до редакції 12.11.2013)

Оцінка віддалених результатів органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі

Чернишов С.В.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; Київський міський центр ендокринної хірургії

Резюме. Проведена порівняльна оцінка віддалених результатів після органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі, виконаних зі стандартного підходу за Кохером, та операцій, про-

ведених із використанням мінімально інвазивної методики, у хворих із доброякісною тиреоїдною патологією. Порівняльний аналіз двох груп пацієнтів не виявив достовірних відмінностей за статтю, віком, розміром первинної пухлини і наявністю рецидиву вузлуотворення, що може свідчити, з одного боку, що ретельна пальпаторна ревізія залишеної тканини залози не призводить до зменшення числа рецидивів вузлуотворення, а з іншого боку, що проведення ультразвукового дослідження до операції може бути достатнім для оцінки обсягу залишеної тканини.

Ключові слова: щитоподібна залоза, рецидив вузлового зоба, гемитиреоїдектомія, мінімально інвазивна хірургія.

Evaluation of the long-term results of function preserving thyroid surgery

Chernyshov S.V.

State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism.

V.P. Komissarenko NAMS of Ukraine»; Kyiv City Center of Endocrine Surgery

Summary. A comparative evaluation of long-term outcome after conservative surgery on the thyroid gland made of the standard method by Kocher and operations conducted with the use of minimally invasive procedures in patients with benign thyroid nodular pathology. A comparative analysis of the two groups of patients showed no significant differences by gender, age, size of the primary tumor and the presence of recurrence of nodules' development. These may indicate on one hand, that careful palpation revision retained, the gland tissue does not reduce the number of relapses nodulation, and on the other hand, that an ultrasound examination before surgery may be sufficient to estimate the amount retained tissue.

Keywords: thyroid gland, relapse of nodular goiter, hemithyroidectomy, minimal anvasive surgery.

Рівень інтерлейкіну-1 β та його кореляційні взаємозв'язки у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки

Г.П. Михальчишин,
П.М. Боднар,
Н.М. Кобиляк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. У статті розглянуто зміни сироваткового рівня інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та визначено його асоціативні зв'язки з антропометричними параметрами та метаболічним профілем у хворих на ЦД 2 типу залежно від наявності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Згідно з отриманими результатами, максимальна концентрація цитокіну виявлена у хворих на НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ – 47,09 \pm 17,86 пг/мл, і є достовірно вищою, ніж в інших групах ($p < 0,001$). У пацієнтів із НАЖХП та нормальним значенням печінкових ферментів порівняно з контрольною групою відмічено тенденцію до зростання ІЛ-1 β (33,71 \pm 12,8 проти 26,84 \pm 10,85 пг/мл, $p = 0,078$). У кореляційно-регресійному аналізі незалежними детермінантами, асоційованими з рівнем ІЛ-1 β , були ожиріння та інсулінорезистентність в усіх групах обстежуваних хворих. У хворих із НАЖХП порівняно з контрольною групою додатково простежувався асоціативний зв'язок із рівнем тригліцеридів та ліпопротеїдів високої щільності, а в групі з високими трансаміназами – з АЛТ.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, інтерлейкін-1 β , інсулінорезистентність, ожиріння.

Цукровий діабет (ЦД) є одним із поширених захворювань людини і складає 6-7% всієї популяції. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, на початок 2012 року було зареєстровано 1 313 335 хворих на ЦД, із них приблизно 90-95% – пацієнти з ЦД 2 типу (ЦД2).

ЦД2 є багатофакторним і гетерогенним за-

хворюванням генетичної природи, в основі якого лежить інсулінорезистентність (ІР) та дисфункція β -клітин острівців Лангерганса [1]. Він патогенетично тісно пов'язаний із метаболічним синдромом (МС), характерними ознаками якого є дисліпідемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія та ІР. МС сьогодні розцінюється як предіабет – патологічний стан, у надрах якого зароджується ЦД2 [2].

Довгий час інтегральним змінам з боку печінки, які виникають при МС та ЦД2, не надавалося особливого значення. Проте в роботах

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
e-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

вітчизняних і зарубіжних дослідників було показано, що порушення ліпідного та вуглеводного обміну мають системний характер і в обов'язковому порядку супроводжуються порушенням функції печінки. У 2003 році Американською Асоціацією клінічних ендокринологів неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) була визнана невід'ємним компонентом МС [3].

У 1980 р. J. Ludwig вперше описав картину ураження печінки, подібну до змін при алкогольному гепатиті, в осіб, які не вживали гепатотоксичних доз алкоголю [4]. Подальша розробка цієї проблеми дозволила виявити тісний зв'язок НАЖХП з ожирінням, зокрема з вісцеральним, ІР та ЦД2. В її розвитку простежуються стадії стеатозу печінки, стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу та стеатогенного цирозу [5].

Останнім часом дослідники дедалі більше уваги приділяють вивченню механізмів трансформації стеатозу в стеатогепатит. Вважається, що підвищений синтез прозапальних цитокінів та оксидативний стрес із генерацією в гепатоцитах, перевантажених жирними кислотами, активації перекисного окиснення ліпідів і зростання кількості реактивних форм кисню викликають запалення, некроз і розвиток фіброзу в паренхімі печінки [6,7].

Довгий час роль прозапальних цитокінів ІЛ-1 α та ІЛ-1 β у патогенезі стадій НАЖХП була нез'ясованою. Проте, у 2011 році Камарі та співавт. продемонстрували на експериментальних моделях діет-індукованого неалкогольного стеатогепатозу та НАСГ підвищення експресії ІЛ-1 α та ІЛ-1 β у печінці [8]. Автори відмітили, що в ІЛ-1 α -/- дефіцитних мишей, незважаючи на значно менші запальні зміни, спостерігалось підвищене відкладання холестерину в печінці і збільшення його концентрації в плазмі крові. Це дало можливість припустити, що накопичення ліпідів і запально-некротичні зміни є не обов'язковими паралельними детермінантами в патогенезі та прогресуванні НАЖХП. Ця гіпотеза також узгоджується зі спостереженнями інших авторів, які продемонстрували, що в деяких випадках запальні зміни можуть передувати стеатогепатозу, а також власне жирова дистрофія печінки носить доброякісний характер без подальшого запалення [9]. Прозапальні цитокіни сімейства ІЛ-1 відіграють ключову роль у розвитку запальних змін у паренхімі печінки, оскільки в ІЛ-1 α / β -/- дефіцитних мишей спостерігався протекторний ефект від діет-індукованого стеатогепатозу та стеатогепатиту і спостерігався низький рівень мРНК генів, які відповідають за розвиток запальних змін (цитокінів ІЛ-6, ФНП- α та хемокіну CXCL1), та

прогресування НАСГ у фіброз.

Нами проведено дослідження за типом «випадок-контроль» із метою вивчення сироваткового рівня ІЛ-1 β та його асоціативних зв'язків з антропометричними параметрами та метаболічним профілем у хворих на ЦД 2 залежно від наявності НАЖХП.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Критеріями включення хворих були вік понад 18 років, згода хворого на дослідження, наявність ЦД2 та НАЖХП.

Діагноз НАЖХП виставляли згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) на основі клінічного аналізу захворювання, показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності АЛТ, АСТ та ехографічного обстеження [10].

Усі хворі, які брали участь у дослідженні, не зловживали алкоголем, не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекціями; автоімунного і медикаментозного гепатитів. До групи обстеження не включали пацієнтів із хворобою Коновалова-Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом, вродженою недостатністю 1-антитрипсину.

Під нашим спостереженням було 85 хворих. Контрольну групу склали 25 (29,41%) хворих на ЦД2 без НАЖХП, середній вік склав 53,57 \pm 7,16, тривалість ЦД – 5,0 \pm 2,81 року. Основну групу склали 60 (70,59%) хворих на ЦД2 з наявністю НАЖХП, яких залежно від рівня трансаміназ було розподілено на 2 підгрупи: до першої увійшли 32 (53,3%) хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ, середній вік хворих склав 53,27 \pm 8,39 року, тривалість ЦД – 5,97 \pm 3,88 року, до другої – 28 (46,7%) хворих із НАЖХП та підвищеним рівнем печінкових ферментів, середній вік пацієнтів – 51,5 \pm 10,92 року, тривалість ЦД – 7,31 \pm 3,95 року.

Схема обстеження пацієнтів включала вимір антропометричних параметрів, проведення біохімічних, імуноферментних та інструментальних методів дослідження, які дозволили оцінити функціональний стан печінки та метаболічний профіль хворих.

Визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22).$$

Таблиця 1. Показники антропометричних, клінічних та лабораторних показників в обстежуваних хворих (M±SD)

Показник	Контроль (n=25)	p ₁	p ₂	НАЖХП із нормальним рівнем трансаміназ (n=32)	НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ (n=28)	p ₃	P
Тривалість ЦД, роки	5,0±2,81	–	–	5,97±3,88	7,31±3,95	–	0,068
ІМТ, кг/м ²	30,58±3,09	0,003	<0,001	35,92±7,24	39,1±7,89	0,065	<0,001
АЛТ, Од/л	27,43±5,14	0,746	<0,001	28,35±8,4	59,32±15,39	<0,001	<0,001
АСТ, Од/л	23,92±7,0	0,105	<0,001	28,31±7,61	53,75±14,01	<0,001	<0,001
Інсулін, мкОд/мл	12,32±5,57	0,109	<0,001	15,62±7,77	19,98±8,92	0,030	0,002
Глюкоза, ммоль/л	8,17±2,43	–	–	9,45±3,36	9,26±2,96	–	0,246
НОМА-IR	4,41±2,65	0,023	<0,001	6,11±2,52	8,13±3,07	0,006	<0,001
ЗХС, ммоль/л	5,99±0,62	–	–	6,11±0,96	6,49±0,70	–	0,063
ТГ, ммоль/л	2,05±0,52	0,035	0,001	2,71±1,5	3,11±1,11	0,193	0,005
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,91±0,23	0,040	0,001	1,21±0,67	1,39±0,5	0,172	0,005
ЛПВЩ, ммоль/л	1,6±0,24	0,049	0,001	1,43±0,32	1,31±0,37	0,131	0,005
ЛПНЩ, ммоль/л	3,46±0,55	–	–	3,48±1,04	3,81±1,02	–	0,290

Примітки: p – оцінка достовірності різниці між досліджуваними групами, розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA);

p_{1,3} – для парних порівнянь використано апостеріорний тест (Posthoc LSD test);

p₁ – різниця між контрольною групою та НАЖХП із нормальними рівнями трансаміназ;

p₂ – різниця між контрольною групою та НАЖХП із підвищеними рівнями трансаміназ;

p₃ – різниця між НАЖХП із нормальними та підвищеними рівнями трансаміназ.

Вірогідною вважалася різниця при значенні p<0,05.

Концентрацію холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення ТГ/2,22.

Оцінку рівня ІР проводилась за допомогою структурної математичної моделі на основі визначення концентрації глюкози плазми та інсуліну натще із визначенням індексу НОМА-IR за формулою: $НОМА-IR = \text{імунореактивний інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза плазми натще} / 22,5$

Концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-1β визначали імуноферментним методом із використанням комерційних тест-систем «Протеїновий контур» (Росія). Збір крові для дослідження (5 мл) проводили натщесерце зранку. Визначення рівнів досліджуваних цитокінів у кожному зразку проводили одночасно.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакету програм SPSS версії 20.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни представлено у вигляді середньої величини та її стандартного відхилення (M±SD), якісні – у %. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова-Смірнова. Для оцінки відмінності кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA). Для оцінки вірогідності різниці концентрації ІЛ-1β між різними групами використовували апостеріорний критерій найменшої достовірної різниці (Posthoc LSD test). Для оцінки достовірності гендерних відмінностей використовували критерій t Стьюдента для незалежних вибірок. При аналізі якісних змінних застосовували критерій χ^2 .

Для виявлення зв'язків рівня ІЛ-1β із різними показниками проводили кореляційний аналіз за Пірсоном. Встановлення незалежних зв'язків між ІЛ-1β та різними параметрами після корекції за віком, статтю та ІМТ проводили за допомогою часткової кореляції Пірсона та множинного регресійного аналізу. Рівень значущості вважали достовірним при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Дані обстеження представлено в таблиці 1. Групи хворих, включені в дослідження, були однотипними за віком та статтю. Між обстежуваними групами не спостерігалось статистично достовірної різниці за тривалістю ЦД2 (p=0,068). Найвища тривалість ЦД2 спостерігалась у хворих НАЖХП і підвищеним рівнем печінкових ферментів.

Ми виявили підвищення рівня ІЛ-1β у сироватці крові у хворих на НАЖХП із високим рівнем трансаміназ порівняно з нормальним їх значенням (p<0,001) та контрольною групою (p<0,001) (рис.). У хворих на НАЖХП та нормальним значенням печінкових ферментів порівняно з пацієнтами з ЦД2 без НАЖХП виявлено лише тенденцію до зростання цитокіну (p=0,078).

Miura et al. на моделі метіонінхолін-дефіцитного експериментального НАСГ продемонстрували, що підвищення рецепції ІЛ-1β опосередковано активацією рецепторів вродженого імунітету TLR9 (Toll-like receptor 9). Існує два альтернативних механізми активації TLR9. У якості екзогенного ліганда може виступа-

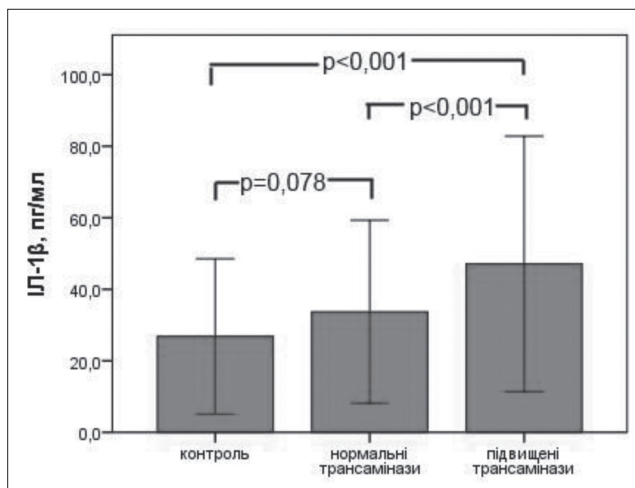
ти підвищена концентрація ліпополісахариду бактеріальної стінки (ЛПС, ендотоксин), яка спостерігається в крові внаслідок дисрегуляції бар'єрної функції та порушення проникності кишкової стінки при синдромі надлишкового бактеріального росту (SIBO-синдром) [11], а ендогенного – денатурована ДНК, яка вивільнюється внаслідок ушкодження гепатоцитів [12]. ІЛ-1 β синтезується в підвищеній кількості клітинами Купфера, що веде до накопичення тригліцеридів у гепатоцитах у результаті надмірної експресії гена діацилгліцерин-О-ацилтрансферази 2-го типу (ДГАТ2). Накопичення ліпідів у гепатоцитах призводить до інактивації NF- κ B та загибелі гепатоцитів у відповідь на ІЛ-1 β . ІЛ-1 β індукуює синтез стелатними клітинами профіброгенних факторів, таких як тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1 та колагену 4-го типу, що провокує розвиток фіброзу [13].

Ожиріння характеризується підвищеною експресією в жировій тканині цитокінів сімейства ІЛ-1, серед яких частина має виражену прозапальну активність – ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та ІЛ-18, а інші є протизапальними медіаторами – антагоніст рецептора ІЛ-1 (ІЛ-1Ra) та ІЛ-37 [9]. На експериментальних моделях генетично-детермінованого та індукованого дієтою з високим вмістом жирів ожиріння в піддослідних тварин продемонстровано підвищення активності ІЛ-1 β . На думку Moschen et al., за умов патологічного ожиріння саме жирова тканина є основним джерелом ІЛ-1 β , оскільки його експресія значно вища в підшкірній/вісцеральній жировій тканині порівняно з печінкою [14].

За нашими даними, спостерігалось вірогідне збільшення поширеності ожиріння серед досліджуваних хворих. У контрольній групі ожиріння виявлено у 56,0% пацієнтів, у хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ – у 84,4%, а з підвищеним – у 85,7% випадків ($p=0,016$). В усіх обстежуваних групах відмічено підвищення середнього значення ІМТ. У контрольній групі він склав $30,58 \pm 3,09$ кг/м², що статистично вірогідно нижче порівняно з хворими на НАЖХП із нормальним ($p=0,003$) і підвищеним рівнем трансаміназ ($p<0,001$), де його значення відповідно склали $35,92 \pm 7,24$ та $39,1 \pm 7,89$ кг/м². Між цими підгрупами основної групи відмічено тенденцію до зростання ІМТ ($p=0,065$). Морбідне ожиріння (ІМТ ≥ 40 кг/м²) діагностовано лише у хворих із НАЖХП, причому за нормальної концентрації трансаміназ – у 18,8% проти 42,9% пацієнтів з їх підвищенням ($p<0,001$).

Цитокіни-члени сімейства ІЛ-1 беруть участь у метаболізмі глюкози та в розвитку ІР. Надмірне виділення ІЛ-1 β жировою тканиною

Рисунок. Рівень ІЛ-1 β в обстежуваних хворих



Дані представлено у вигляді $M \pm SD$.

Оцінка достовірності різниці між досліджуваними групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Для множинного порівняння використано апостеріорний тест (Posthoc LSD test).

в мишей з генетично детермінованим ожирінням та ІР контролює чутливість гепатоцитів до інсуліну [15]. ІЛ-1 β на транскрипційному рівні зменшує експресію субстрату інсулінового рецептора IRS-1 через ERK-залежні та незалежні механізми, тим самим провокуючи розвиток ІР [16]. Введення мишам із дієт-індукованим ожирінням нейтралізуючих анти-ІЛ-1 β антитіл ХОМА 052 призводило до підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну і покращення β -клітинної функції [17]. Лікування хворих на ЦД2 рекомбінантним людським ІЛ-1Ra покращує глікемічний контроль [18].

У нашому дослідженні спостерігалось зростання ІР паралельно з прогресуванням НАЖХП. Середні значення НОМА-ІР та інсулінемії були вищими у хворих із НАЖХП ($p<0,001$), а перевищення порогового значення індексу НОМА-ІР понад 3,0, що свідчить про резистентність до інсуліну, виявлено в 58,6% осіб контрольної групи проти 90,6% та 100% пацієнтів із НАЖХП та нормальним і підвищеним рівнем трансаміназ відповідно ($p=0,001$). У контрольній групі індекс НОМА-ІР дорівнював $4,41 \pm 2,65$, а в хворих на НАЖХП із нормальним значенням трансаміназ спостерігалось статистично достовірне збільшення цього показника до $6,11 \pm 2,52$ ($p=0,023$) та до $8,13 \pm 3,07$ ($p<0,001$) з їх підвищенням. В усіх групах ІЛ-1 β корелював з індексом НОМА-ІР незалежно від віку, статі та ІМТ. Зв'язок максимальної сили після корекції виявлений у хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ ($r=0,513$, $p=0,004$) (табл. 2).

Однією з лабораторних ознак ІР є гіперінсу-

Таблиця 2. Кореляційний аналіз рівня ІЛ-1 β з антропометричними, клінічними та лабораторними показниками

Показник	Контроль		НАЖХП із нормальним рівнем трансаміназ		НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ	
	Корреляція	р	Корреляція	р	Корреляція	р
Вік	-0,017	(0,934)	0,021	(0,907)	0,106	(0,593)
Стать	0,203	(0,330)	0,176	(0,336)	-0,100	(0,612)
ІМТ	0,512	(0,009)*	0,420	(0,017)*	0,446	(0,017)*
Тривалість ЦД	-0,083	(0,694)	-0,136	(0,545)	-0,129	(0,514)
АЛТ	0,299	(0,146)	0,139	(0,446)	0,405	(0,032)*
АСТ	0,210	(0,314)	0,142	(0,437)	0,265	(0,173)
Інсулін	0,419	(0,037)*	0,291	(0,189)	0,329	(0,088)
НОМА-ІR	0,579	(0,002)*	0,498	(0,018)*	0,396	(0,037)*
ЗХС	0,303	(0,140)	-0,104	(0,571)	0,208	(0,289)
ТГ	0,131	(0,533)	0,371	(0,037)*	0,417	(0,027)*
ЛПВЩ	-0,252	(0,224)	-0,369	(0,038)*	-0,386	(0,043)*
ЛПНЩ	0,397	(0,050)*	-0,186	(0,309)	0,065	(0,743)

Примітки: дані представлено у вигляді r (p); * – кореляційний зв'язок статистично достовірний.

лінемія. Згідно з нашим дослідженням, статистично вірогідна кореляційна взаємодія після корекції за віком, статтю та ІМТ зберігалася між інсулінемією та ІЛ-1 β лише в групі хворих із НАЖХП та нормальним рівнем печінкових ферментів ($r=0,554$, $p=0,002$).

Дослідження ліпідного профілю у хворих продемонструвало певні особливості залежно від концентрації трансаміназ у хворих із НАЖХП (табл. 1). Нами відмічено тенденцію до зростання концентрації ЗХС ($p=0,063$) та ЛПНЩ ($p=0,290$) паралельно з прогресуванням НАЖХП та зниження ЛПВЩ ($p<0,001$) у пацієнтів паралельно з розвитком НАЖХП. Максимальне середнє значення рівня ліпідів виявлено в групі хворих із НАЖХП та підвищеним рівнем трансаміназ. Концентрація ТГ ($p=0,005$) та ЛПДНЩ ($p=0,005$) статистично достовірно зростала у хворих із НАЖХП порівняно з контрольною групою. Проте використання попарних порівнянь за допомогою апостеріорного тесту не виявило вірогідної різниці між їх концентрацією у хворих із НАЖХП залежно від рівня трансаміназ – $p=0,193$ для ТГ та $p=0,172$ для ЛПДНЩ. Ці закономірності пояснюють зв'язок дисліпідемії як провокуючого чинника прогресії неалкогольного стеатозу печінки, що свідчить про перевантаження гепатотів «жиром».

При кореляційному аналізі виявлено наявність слабкого зв'язку між ІЛ-1 β та ТГ в обох підгрупах хворих із НАЖХП, який зберігався після корекції за віком, статтю та ІМТ. У пацієнтів із підвищенням печінкових ферментів він був незначно виразнішим ($r=0,420$, $p=0,036$), ніж за нормального їх значення ($r=0,415$, $p=0,025$).

Невід'ємною складовою діабетичної дисліпідемічної триади є зниження ЛПВЩ. За на-

шими даними, спостерігається статистично вірогідна різниця між концентрацією ЛПВЩ в осіб контрольної групи порівняно з хворими з НАЖХП ($p=0,005$) та тенденція до його зниження залежно від рівня трансаміназ ($p=0,131$). ІЛ-1 β , незалежно від віку, статті та ІМТ, негативно корелює з рівнем ЛПВЩ ($r=-0,398$, $p=0,032$) лише в групі хворих із НАЖХП і нормальною концентрацією трансаміназ.

Для передбачення концентрації ІЛ-1 β були побудовані моделі за допомогою використання покрокової множинної регресії. В якості незалежних змінних були протестовані антропометричні та біохімічні параметри, які достовірно корелювали з рівнем ІЛ-1 β в одновимірному кореляційному аналізі (табл. 3).

У контрольній групі ІМТ та індекс НОМА-ІR були асоційовані з ІЛ-1 β (скоригований $R^2=0,394$). У групі хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ було побудовано 4 регресійні моделі для передбачення концентрації ІЛ-1 β . ІМТ був складовою кожною з них. Це свідчить про те, що саме жирова тканина є основним джерелом ІЛ-1 β , особливо за умови патологічного ожиріння. Іншими предикторами, які незалежно від ожиріння були асоційованими з ІЛ-1 β , є гіперінсулінемія (скоригований $R^2=0,378$), індекс НОМА-ІR (скоригований $R^2=0,354$), а також гіпертригліцеридемія (скоригований $R^2=0,244$) і зниження рівня ЛПВЩ (скоригований $R^2=0,232$). Для пацієнтів із НАЖХП та підвищеним рівнем трансаміназ було побудовано наступні регресійні моделі – АЛТ, НОМА-ІR і ЛПВЩ (скоригований $R^2=0,364$); ТГ, ЛПВЩ і АЛТ (скоригований $R^2=0,415$), а також ІМТ, ТГ і ЛПВЩ (скоригований $R^2=0,393$).

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Дані покрокового множинного регресійного аналізу з використанням в якості залежної змінної сироваткового ІЛ-1 β

Моделі	Коефіцієнт регресії	SE	Beta	P
Контроль				
Модель 1 (скоригований R ² =0,394)				
Константа	-19,25	17,41		
НОМА-ІР	1,862	0,692	0,456	0,013
ІМТ	1,239	0,594	0,354	0,049
НАЖХП із нормальним рівнем трансаміназ				
Модель 1 (скоригований R ² =0,378)				
Константа	-3,367	9,651		
Інсулінемія	0,811	0,234	0,492	0,002
ІМТ	0,679	0,251	0,384	0,011
Модель 2 (скоригований R ² =0,354)				
Константа	-8,685	10,532		
НОМА-ІР	2,374	0,733	0,468	0,003
ІМТ	0,776	0,256	0,439	0,005
Модель 3 (скоригований R ² =0,244)				
Константа	0,713	10,515		
ІМТ	0,699	0,277	0,395	0,017
ТГ	2,90	1,329	0,342	0,037
Модель 4 (скоригований R ² =0,232)				
Константа	27,903	14,372		
ІМТ	0,679	0,280	0,384	0,022
ЛПВЩ	-12,937	6,274	-0,326	0,048
НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ				
Модель 1 (скоригований R ² =0,393)				
Константа	17,268	20,138	0,326	0,049
ІМТ	0,739	0,357	0,443	0,007
ТГ	7,075	2,418	-0,338	0,044
ЛПВЩ	-16,082	7,549		
Модель 2 (скоригований R ² =0,415)				
Константа	25,343	16,012		
ТГ	7,262	2,368	0,455	0,005
ЛПВЩ	-18,68	7,113	-0,393	0,015
АЛТ	0,398	0,172	0,344	0,030
Модель 3 (скоригований R ² =0,364)				
Константа	27,186	16,736		
АЛТ	0,396	0,180	0,341	0,038
НОМА-ІР	2,315	0,892	0,399	0,016
ЛПВЩ	-17,092	7,374	-0,359	0,029

Примітки: SE – стандартна похибка коефіцієнта регресії; R² – коефіцієнт детермінації.

Висновки

У хворих на ЦД2 паралельно з прогресуванням НАЖХП спостерігається підвищення рівня ІЛ-1 β . Максимальна концентрація виявлена у хворих на НАЖХП із підвищенням рівня трансаміназ ($p < 0,001$). За нормального значення печінкових ферментів відмічено лише тенденцію до його підвищення порівняно з контрольною групою ($p = 0,078$). У кореляційно-регресійному аналізі незалежними детермінантами в усіх групах обстежуваних хворих, асоційованими з ІЛ-1 β , були ожиріння та ІР. У хворих із НАЖХП порівняно з контрольною групою додатково відмічено асоціативний зв'язок із рівнем ТГ та ЛПВЩ, що свідчить про можливу роль ІЛ-1 β у розвитку дисліпідемії та прогресуванні атеросклеротичних змін у цієї когорти

хворих. ІЛ-1 β може відігравати певну роль у підтримці структурної цілісності печінки та у розвитку запально-некротичних змін, оскільки, лише в групі НАЖХП із підвищенням рівня трансаміназ – АЛТ незалежно асоційовано з його концентрацією.

Список використаної літератури

1. Боднар П.М., Михальчишин Г.П. Цукровий діабет типу 2: патогенез та лікування // Науковий вісник НМУ ім. О.О. Богомольця. 2009, №25, спецвипуск, 49-56. (Bodnar P.M., Mykhalchysyn G.P. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and treatment // Naukovy visnyk of O.O. Bohomolets Natl Medical University. 2009, N 25, special issue, 49-56).
2. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому // К.-Чернівці: Поліграфіст, 2005, 185. (Tronko M.D., Luchitsky Ye.V.,

- Pan'kiv V.I. Endocrine aspects of metabolic syndrome. Kyiv – Chernivtsi: Poligrafist, 2005. 185 p.).
3. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобыляк Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування (лекція) // Ендокринологія. 2012, 17, №1, 94-101. (Bodnar P.M., Mykhalchyshyn G.P., Kobyliak N.M. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: pathogenesis, diagnostics and treatment (lecture) // Endokrynologia. 2012, 17, N 1, 94-101).
 4. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin Proc. 1980, 55, N 7, 434-438.
 5. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2002, 346, 1221-1231.
 6. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2002, 16, N 5, 663-678.
 7. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? // Gastroenterology. 1998, 114, N 4, 842-845.
 8. Kamari Y., Shaish A., Vax E. et al. Lack of interleukin-1alpha or interleukin-1beta inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice // J Hepatol. 2011, 55, 1086-1094.
 9. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // Hepatology. 2010, 52, 1836-1846.
 10. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. 2012, 55, N6, 2005-2023.
 11. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J. Gastroenterol. 2008, 14, 313-317.
 12. Imaeda A.B., Watanabe A., Sohail M.A. et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome // J. Clin. Invest. 2009, 119, 305-314.
 13. Miura K., Kodama Y., Inokuchi S. et al. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice // Gastroenterology. 2010, 139, 323-334.
 14. Moschen A.R., Molnar C., Enrich B. et al. Adipose and liver expression of IL-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss // Mol. Med. 2011, 17, N 7-8, 840-845.
 15. Nov O., Kohl A., Lewis E.C. et al. Interleukin-1beta may mediate insulin resistance in liver-derived cells in response to adipocyte inflammation // Endocrinology. 2010, 151, 4247-4256.
 16. Somm E., Cettour-Rose P., Asensio C. et al. Interleukin-1 receptor antagonist is upregulated during diet-induced obesity and regulates insulin sensitivity in rodents // Diabetologia. 2006, 49, 387-393.
 17. Owyang A.M., Maedler K., Gross L. et al. XOMA 052, an anti-IL-1{beta} monoclonal antibody, improves glucose control and {beta}-cell function in the diet-induced obesity mouse model // Endocrinology, 2010, 151, 2515-2527.
 18. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2007, 356, 1517-1526.

(Надійшла до редакції 2.07.2013)

Уровень интерлейкина-1 β и его корреляционные взаимосвязи у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени

Г.П. Михальчишин, П.Н. Боднар, Н.Н. Кобыляк

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме: В статье рассмотрены изменения сывороточного уровня интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и определены его ассоциативные связи с антропометрическими параметрами и метаболическим профилем у больных СД 2 типа в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Согласно полученным результатам, максимальная концентрация цитокина обнаружена у больных НАЖБП с повышенным уровнем трансаминаз – 47,09 \pm 17,86 пг/мл, что статистически достоверно выше, чем в других группах ($p < 0,001$). У пациентов с НАЖБП и нормальным значением печеночных ферментов по сравнению с контрольной группой отмечена тенденция к росту ИЛ-1 β (33,71 \pm 12,8 против 26,84 \pm 10,85 пг/мл, $p = 0,078$). В корреляционно-регрессионном анализе независимыми детерминантами, ассоциированными с ИЛ-1 β , были ожирение и инсулинорезистентность во всех группах обследуемых больных. У больных с НАЖБП по сравнению с контрольной группой дополнительно отмечается ассоциативная связь с уровнем ТГ и ЛПВП, а в группе с высокими трансаминазами – с АЛТ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, интерлейкин-1 β , инсулинорезистентность, ожирение.

Level of interleukin-1 β and its correlations in patients with type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease

G.P. Mykhalchyshyn, P.M. Bodnar, N.N. Kobyliak

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

Summary. The authors analyze changes in serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β) and determine its associative relationships with anthropometric parameters and metabolic profile in patients with type 2 diabetes depending on the presence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Our results show that a maximum concentration of cytokine detected in NAFLD patients with elevated transaminases (47.09 \pm 17.86 pg/ml), which was significantly higher than for the other groups ($p < 0.001$). In NAFLD patients with a normal range of liver enzymes compared to the control group, we found a tendency to increasing IL-1 β (33.71 \pm 12.8 vs 26.84 \pm 10.85 pg/ml, $p = 0.078$). In all groups obesity and insulin resistance were independent determinants associated with IL-1 β in regression analysis. In patients with NAFLD compared to the control group we have further noted an association with HDL-C and TG levels, and in the group with elevated transaminases also with ALT.

Keywords: type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, IL-1 β , insulin resistance, obesity.

Особенности диагностики морфологических разновидностей диабетического макулярного отека по данным спектральной оптической когерентной томографии

С.А. Рыков¹,
С.А. Сук¹,
О.Г. Пархоменко¹,
Е.Г. Пархоменко²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, КГКОБ «Центр микрохирургии глаза»;

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. В работе определены морфологические особенности и разновидности диабетического макулярного отека на основании данных лазерных сканирующих методов исследования: спектральной оптической когерентной томографии и лазерной сканирующей флуоресцентной ангиографии. Установлена необходимость использования комбинации методик для правильной интерпретации полученных данных в диагностике диабетического макулярного отека.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография, флуоресцентная ангиография.

В последние годы значительно расширились возможности диагностики и лечения диабетического макулярного отека (ДМО). Макулярный отек (МО) является одной из основных причин низкого зрения и слепоты у пациентов работоспособного возраста, страдающих сахарным диабетом, в Европе и США [1]. Флуорес-

центная ангиография (ФАГ) является основной методикой для определения вида отека, тяжести заболевания и используется для проведения лазерной коагуляции. Для диагностики отека и отслеживания его динамики предпочтение отдается неинвазивным методикам, таким как спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ). На сегодняшний день в литературе отсутствует информация о разновидностях ДМО по результатам данных, полученных при помощи неинвазивных диагностических приборов. В этой связи представля-

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

ется целесообразным изучение ДМО *in vivo* при помощи ОКТ в сравнении с референтным методом ФАГ.

Целью нашей работы было выявление особенностей диагностики морфологических типов ДМО по результатам оценки и сопоставления данных объективных методов исследования – спектральной оптической когерентной томографии и лазер-сканирующей флуоресцентной ангиографии.

Материалы и методы

В исследование были включены 82 пациента (125 глаз) с сахарным диабетом и офтальмоскопическими признаками диабетической макулопатии. Всем пациентам помимо общеклинических офтальмологических исследований были проведены специализированные ретинологические исследования: спектральная ОКТ высокого разрешения (аксиальная разрешающая способность прибора 3-5 мкм) с фотографированием глазного дна (Торсоп 3D OCT Mark2). Части пациентов ОКТ проводилось на приборе Spectralis OCT («Heidelberg Engineering»). Использовались протоколы сканирования «куб» размером 6x6 мм и 7 line raster в режиме «Макула». Снимки по протоколу «Raster» проводились с наложением нескольких сканов для увеличения разрешения получаемого изображения и уменьшения «шума» на результирующей томограмме. Ангиография сосудов глазного дна выполнялась на лазер-сканирующем офтальмоскопе – Гейдельбергском ретинальном ангиографе (HRA II-Spectralis). После получения снимков проводилось сопоставление изменений, выявленных при помощи ОКТ, с данными референтного метода – ФАГ.

Результаты и их обсуждение

По данным лазерных сканирующих методов ФАГ и ОКТ, в нашем исследовании из общего числа 125 глаз ДМО выявлен на 120 глазах (96%). Полученные результаты позволили выделить шесть морфологических разновидностей МО: утолщение макулярной области без изменений архитектоники сетчатки – на 6 глазах (5%), кистозный МО – на 46 глазах (38%), фокальный МО – на 54 глазах (45%), диффузный МО – на 82 глазах (68%), серозная субретинальная жидкость (отслойка нейр-, пигментного эпителия) без тракционного компонента – на 4 глазах (3%), тракционный

вид МО в результате образования эпимакулярных мембран с ретиношизисом, частичным или полным макулярным разрывом сетчатки без тракционной отслойки сетчатки – на 14 глазах (12%).

Тракционная отслойка макулы не была отнесена нами к отдельному виду отека, учитывая механизм ее образования, и была выявлена на 4 глазах (3%). По данным лазерных сканирующих методов исследования глазного дна, в нашем исследовании оказалось, что изолированные «чистые» виды МО встречаются редко и основную часть составляют их комбинации, которые были выявлены на 84 глазах (82%).

Диффузный и кистозный виды МО были классифицированы нами согласно предшествующим исследованиям [2,3]. Диффузный отек был определен по просачиванию красителя, большая часть которого связана с изменениями перифовеальной сосудистой сети, и менее 33% которого связано с микроаневризмами. Отек, в большей степени связанный с микроаневризмами, классифицирован нами как фокальный. Фокальный и диффузный МО выявлялись на поздней фазе флуоресцентной ангиографии без четкой демаркации границ или полостей, вовлекающих фовеальную и парафовеальную область. По результатам ФАГ кистозный отек разделен на два морфологических подтипа: первый из них выглядел как «лепестки цветка» (петаллоидный), второй имел вид «пчелиных сот». Области гиперфлуоресценции при этом были четко очерчены и имели фовеальную или парафовеальную локализацию.

Серозная отслойка сетчатки на ФАГ документировалась в виде четко отграниченных областей накопления красителя на поздней фазе ангиографии при отслойке пигментного эпителия и диффузного накопления с более сглаженными границами – при отслойках нейроэпителия. Отеки при эпимакулярных мембранах проявлялись гиперфлуоресценцией, начиная с ранней хориоидальной фазы, в случаях нарушения целостности пигментного эпителия, а также гиперфлуоресценцией – на поздней фазе ФАГ. При ретиношизисе гиперфлуоресценция выявлялась в виде четко отграниченных полостей. Однако причина и механизм накопления жидкости при отеке тракционного вида, исходя из данных ангиографии, были неочевидными.

По данным спектральной ОКТ, утолщение макулярной области без изменения архитектоники сетчатки определялось в виде зоны, маркированной цветом, где толщина сетчатки

Оригінальні дослідження

выходила за пределы среднестатистической нормы для данных пациентов ($p < 0,05$). Учитывалась асимметричность утолщения относительно центра фовеа того же глаза и относительно центра фовеа парного глаза. Кистозный вид отека определялся по гипорефлективным четко ограниченными полостям разного калибра на уровне нейроэпителия. Кисты, соответствующие сотовидному подвиду отека, обычно мелкокалиберные, располагались преимущественно в наружном плексиформном слое. Кистозному отеку по типу «лепестков цветка» соответствовали крупнокалиберные гипорефлективные полости, занимающие в большинстве случаев практически всю толщу нейроэпителия. С помощью ОКТ оказалось невозможным дифференцировать фокальный и диффузный отеки, однако оба вида отеков четко определялись на томограммах в виде утолщения сетчатки и нарушения ее архитектоники. Разделение на диффузный и фокальный МО было предложено исследователями группы Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) и использовалось как руководство к выбору методики лазерного лечения [4]. Впоследствии были разработаны модифицированные методики лазерного лечения, для которых важным было определение локализации и протяженности отека (документируется на ОКТ) и зон неперфузии без необходимости разделения на фокальный и диффузный виды отека [5]. Субретинальная жидкость при отслойках нейро- или пигментного эпителия определялась в виде гипорефлективных полостей. Для дифференциальной диагностики отслойки нейро- и пигментного эпителия нами предложен диагностический критерий наличия стекловидной пластинки: мембрана Бруха, гистологически являясь истинной мембраной, визуализируется при отслойке пигментного эпителия в виде ровной тонкой гиперрефлективной линии под прослойкой гипорефлективной субретинальной жидкости. Этот признак определяется лишь при помощи спектрального ОКТ, что ранее было невозможно при использовании временно-доменных (time domain) ОКТ. Следует отметить, что в ряде случаев, при наличии комбинированных видов отека (например, комбинация кистозного отека и субретинальной жидкости), наличие субретины на ФАГ маскировалось гиперфлуоресценцией от кист во внутренних слоях сетчатки. Этот факт делал невозможным проведение дифференциальной диагностики отслоек нейро- и пигментного эпителия

от просачивания из микроаневризм. Отслойки пигментного эпителия были разделены на три подтипа – серозную, геморрагическую и фиброваскулярную. При серозной отслойке пигментного эпителия четко визуализировалась мембрана Бруха и хореокапиллярный комплекс. При геморрагической отслойке на томограмме ОКТ наблюдалась полная блокада рефлективности подлежащих слоев. Фиброваскулярная отслойка характеризовалась частичной неполной блокадой подлежащих мембраны Бруха и хореоретинального комплекса. При ДМО тракционного вида накопление жидкости определялось на всех приборах (ФАГ, ОКТ), однако механизм отека был выявлен исключительно при помощи ОКТ. ДМО тракционного вида были разделены на тангенциальные и аксиальные. При эпимакулярных мембранах преимущественным был тангенциальный вид тракции, что могло проявляться сглаживанием фовеального контура, образованием частичного или полного макулярного разрыва. Аксиальный вид преобладал при частичном отслоении задней мембраны стекловидного тела и характеризовался наличием тракции в месте остаточного прикрепления задней гиалоидной мембраны. Также эпимакулярные мембраны были разделены на однослойные и двойные с полным прилеганием к сетчатке и с частичным прикреплением.

В основополагающих клинических исследованиях диабетической ретинопатии, Diabetic Retinopathy Study [6] и Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, методика ФАГ была использована для определения тяжести заболевания [7], как руководство для проведения лазерной коагуляции [8], а также для оценки реакции на проводимое лечение [9]. В более позднем исследовании Diabetic Retinopathy Study постановка диагноза, а также определение тяжести заболевания проводилось на основании клинического обследования, а не по данным ФАГ. С появлением спектральных оптических томографов, разрешающая способность которых сократилась до 3 мкм, повысилась скорость сканирования и появилась возможность получения более воспроизводимых карт толщины сетчатки. Лазерсканирующие приборы, такие как ангиограф HRA II, позволили получить дополнительную ценную информацию о состоянии сетчатки при ДМО и выявить аваскулярную сосудистую зону в 85% случаев (123 глаза) в нашем исследовании, по сравнению с 40-60% в случае использования аналоговых ангиографов [7].

Выводы

По данным лазерных методов обследования выявлено шесть морфологических разновидностей МО: утолщение макулярной области без изменений архитектоники сетчатки, кистозный МО, фокальный МО, диффузный МО, серозная субретинальная жидкость без тракционного компонента, тракционный вид МО. Цифровые лазер-сканирующие ангиографы превосходят аналоговые по количественным и качественным характеристикам предоставляемой информации. При выполнении одной методики изолированно существует вероятность пропуска начальных признаков экссудации, ошибки в классификации или определении механизма возникновения отека и, соответственно, возникновения трудностей в выборе адекватной тактики лечения. Поскольку патологические изменения архитектоники сетчатки при ДМО сложны и многообразны, целесообразным представляется применение комбинации современных диагностических методик – лазер-сканирующего ангиографа, спектрального ОКТ для более тщательной и качественной диагностики патологии макулярной области при сахарном диабете.

Список использованной литературы

1. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, IV: diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 1984, 91, 1464-1474.
2. Bolz M., Ritter M., Schneider M. et al. A systematic correlation of angiography and high-resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2009, 116, N 1, 66-72.
3. Johnson R.N. et al. Fluorescein angiography: basic principles and interpretation // In: Ryan S.J., editor. *Retina*. 3rd edition, Vol 2. St. Louis, Missouri: Mosby Inc., 2001, 875-942.
4. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // *Arch. Ophthalmol.* 1985, 103, N 12, 1796-1806.
5. Keane P.A., Sadda S.R. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of diabetic retinopathy // *Int. Ophthalmol. Clinics*. 2009, 49, 61-74.
6. Aiello L., Berrocal J., Davis M.D. et al. The diabetic retinopathy study // *Arch. Ophthalmol.* 1973, 90, 347-348.
7. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS Report Number 11 // *Ophthalmology*. 1991, 98, 807-822.
8. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2 // *Ophthalmology*. 1987, 94, 761-774.
9. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema: Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report No 19 // *Arch. Ophthalmol.* 1995, 113, 1144-1155.

(Надійшла до редакції 23.07.2013)

Особливості діагностики морфологічних різновидів діабетичного макулярного набряку за даними спектральної оптичної когерентної томографії

С.О. Риков¹, С.А. Сук¹, О.Г. Пархоменко¹,
О.Г. Пархоменко²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, КМКОЛ «Центр мікрочірургії ока»;

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. У роботі визначені морфологічні особливості та різновиди діабетичного макулярного набряку на основі даних лазерних методів дослідження: спектральної оптичної когерентної томографії та лазер-скануючої флуоресцентної ангиографії. Встановлено необхідність застосування комбінації методик для вірної інтерпретації отриманих даних у діагностиці діабетичного макулярного набряку.

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк, оптична когерентна томографія, флуоресцентна ангиографія.

Peculiarities of diagnostics of morphological types of diabetic macular edema according to data provided by spectral domain optical coherence tomography

S.A. Rykov¹, S.A. Suk¹, O.G. Parkhomenko¹,
E.G. Parkhomenko²

¹PL. Shupik National Medical Academy of postgraduate education, KCCOH «Eye Microsurgery Center»;

²O.O. Bohomolets National Medical University

Summary. Morphological types of diabetic macular edema were determined on the basis of data acquired with laser diagnostics methods of investigation: spectral optical coherence tomography and laser-scanning fluorescent angiography. The necessity of usage of combination of diagnostic methods in diabetic macular edema was determined for proper interpretation of acquired data.

Keywords: diabetic macular edema, optical coherence tomography, fluorescent angiography.

Досвід застосування мелатоніну в літніх хворих із цукровим діабетом 2 типу

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Резюме. Ефективність курсового (протягом 1 міс.) застосування мелатоніну було вивчено в 15 хворих літнього віку з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Вивчався вплив мелатоніну на вуглеводний і ліпідний обмін, функціональний стан ендотелію та в'язкість крові, артеріальний тиск. Застосування мелатоніну (3 мг о 21:00 щоденно) призводило до покращання вуглеводного обміну: знизилась рівні глюкози та інсуліну через 2 год. глюкозотолерантного тесту, а також статистично достовірно зменшилась площа під кривою глюкози та інсуліну. Прийом мелатоніну також спричинив покращання ліпідного обміну (зниження рівнів ТГ та ЛПДНЩ), покращання показників функції ендотелію мікросудин (зростання об'ємної швидкості шкірного кровотоку) та реологічних властивостей крові (зниження в'язкості крові та індексу агрегації еритроцитів). Результати дослідження можуть бути підставою для застосування мелатоніну в літніх хворих із ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, епіфіз, мелатонін, літній вік.

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне вік-залежне захворювання, яким хворіють дедалі більше пацієнтів в усьому світі, через що його ще називають епідемією 21-го сторіччя.

Експериментальні дані свідчать про нормалізуючий вплив мелатоніну на рівень глюкози та інсуліну в крові натще, а також за порушеної толерантності до глюкози. Так, пінеалектомія призводила до зниження толерантності до глюкози, рівня глікогенезу в печінці і м'язах, зростання концентрації піровиноградної кислоти в крові щурів [1]. З іншого боку, дані

Wojkova et al. (2006) свідчать, що при 11-місячному введенні мелатоніну самицям щурів у дозі 4 мкг/тварину в них спостерігається зниження рівня глюкози в сироватці крові [2].

В інших роботах було відзначено вплив мелатоніну на секрецію інсуліну [3-5]. При вивченні секреції інсуліну підшлунковою залозою щурів *in vitro* у відповідь на введення глюкози було показано, що вона зменшується при обробці острівців Лангерганса мелатоніном.

У дослідженні Rasmussen et al. (1999) було показано, що введення мелатоніну щурам середнього віку зменшувало рівень інсуліну в плазмі крові до рівнів, характерних для молодих тварин [5].

На участь мелатоніну в регуляції продукції інсуліну вказують дані про наявність у під-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

шлунковій залозі специфічних рецепторів до мелатоніну [4, 6]. Так, Peschke et al. (2000) були виявлені й охарактеризовані мелатонінові рецептори (MT1) на бета-клітинах панкреатичних острівців новонароджених щурів [4].

В експерименті *in vitro* з культурою клітин інсуліноми було виявлено, що через мелатоніновий MT1-рецептор відбувається пригнічення продукції інсуліну [7]. В іншій роботі цими ж авторами показано, що у хворих на ЦД 2 типу і у щурів з експериментальним діабетом 2 типу знижений рівень мелатоніну в крові при одночасному збільшенні експресії іРНК панкреатичного мелатонінового рецептора MT1 і зниженні експресії інсулінового рецептора в пінеальній залозі [8]. Автори роблять висновок про існування взаємовідносин між мелатоніном й інсуліном, і це вказує на важливу роль зниження продукції мелатоніну в генезі діабету. Думки про те, що рецептори MT1 відіграють роль у патогенезі ЦД 2 типу, підтримуються і Contreras-Alcantara S. et al. (2010), які стверджують, що видалення MT1 рецептора мелатоніну значно послаблює засвоєння глюкози в мишей, що є наслідком розвитку резистентності до інсуліну [9].

Іншими дослідниками (Nishida, 2005) були представлені дані, що вказують на важливу роль мелатоніну в регуляції чутливості периферійних тканин (м'язової тканини) до інсуліну [10]. Авторами було показано, що мелатонін посилює активність кінази комплексу інсулін-рецептор і фосфорилування останнього. Це обґрунтовує думку про існування перехресного сигнального шляху між мелатоніном й інсуліном. Автори обговорюють можливу роль вікового дефіциту мелатоніну в розвитку резистентності периферійних тканин до інсуліну при ЦД 2 типу.

Регулюючий вплив мелатоніну на ендокринну функцію підшлункової залози може бути зумовлений і його непрямою дією. Так, за даними Н.Д. Гончарової, у старих тварин поряд із підвищенням рівня глюкози й інсуліну та порушенням чутливості периферійних тканин до інсуліну значно знижувалась концентрація інсуліноподібного фактора росту 1 (соматомедіну С), а також мелатоніну [11]. Тому автор робить висновок про можливість модулюючого впливу мелатоніну на продукцію соматотропного гормону й інсуліноподібного фактора росту 1. Оскільки роль соматотропного гормону й інсуліноподібного фактора росту 1 у регуляції чутливості периферійних тканин до інсуліну є загально визнаною, вплив мела-

тоніну на функцію підшлункової залози може бути опосередкований дією цих гормонів.

Крім того, в експериментальних роботах показано, що застосування мелатоніну може бути корисним у терапії діабету через його антиоксидантну дію, оскільки оксидативний стрес є однією з основних причин ускладнень ЦД. Так, в експерименті на кролях з алоксановим діабетом було показано, що в них зростає рівень гідроксильних радикалів, знижується рівень відновленого глутатіону в сироватці крові, печінці і нирках [12]. Водночас, введення мелатоніну пом'яксувало індуковані діабетом пошкодження.

Враховуючи вищенаведені дані літератури про роль дефіциту мелатоніну в розвитку порушень вуглеводного обміну, зокрема ЦД 2 типу, а також дані про застосування мелатоніну в якості антиоксиданта для зменшення спричинених діабетом пошкоджень, метою нашої роботи було з'ясувати ефективність застосування мелатоніну в літніх хворих із ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

Обстежено 15 хворих літнього віку (середній вік $69,9 \pm 1,8$ року) із ЦД 2 типу. Діагностичними критеріями ЦД 2 типу були: рівень глюкози натще ≥ 7 ммоль/л та рівень глюкози в плазмі через 2 години стандартного перорального глюкозотолерантного тесту $\geq 11,1$ ммоль/л. У 9 обстежених пацієнтів ЦД був виявлений уперше, а в 6 хворих тривалість ЦД 2 типу в середньому становила 2-3 роки. Ці пацієнти дотримувались відповідної дієти, приймали невеликі дози метформіну (500 мг 1-2 рази на добу).

Своє добровільне рішення про участь у дослідженні хворі підтверджували підписом у формі інформованої згоди, яка була розглянута й ухвалена на засіданні комітету з медичної етики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Для дослідження вуглеводного обміну визначали рівень глюкози та інсуліну в плазмі крові натще і при проведенні стандартного орального глюкозотолерантного тесту (ГТТ). Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом, рівень інсуліну і лептину – імуноферментним методом з використанням наборів ELISA фірми DRG (Німеччина) з використанням аналізатора Multiscan EX (Labsystems, Фінляндія).

Для визначення інсулінорезистентності використовували індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), який

Оригінальні дослідження

вираховували за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза плазми натще, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5.$$

Інсулінорезистентність констатували при значеннях індексу НОМА $\geq 2,77$.

Концентрація інсуліну в плазмі натще більше 12,5 мкМО/мл і через 2 години після навантаження глюкозою – більше 28,5 мкМО/мл свідчила про наявність гіперінсулінемії [13], що теж є ознакою інсулінорезистентності.

В якості критерію сумарної відповіді на стандартний глюкозотолерантний тест розраховували показники площі під інсуліновою кривою та площі під кривою глюкози.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), низької щільності (ХС-ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками.

Оскільки інсулінорезистентність, яка є ключовою ланкою в патогенезі ЦД 2 типу, окрім метаболічних порушень, призводить також до дисфункції ендотелію, внутрішньосудинного запалення, гіперкоагуляції, підвищення симпатичної активності, артеріальної гіпертензії [14, 15], ми вивчили вплив мелатоніну на стан судиннорушійної функції ендотелію, артеріальний тиск, в'язкість крові та агрегаційну здатність еритроцитів.

В'язкість крові визначали за допомогою ротатійного віскозиметра АКР-2 (Росія). Агрегаційну здатність та деформованість еритроцитів визначали при швидкостях зсуву 10-200 с^{-1} з розрахунком індексу деформування (ІДЕ) та індексу агрегації еритроцитів (ІАЕ). ІАЕ розраховували як співвідношення показника в'язкості крові при швидкості зсуву 20 с^{-1} та в'язкості крові при швидкості зсуву 100 с^{-1} . ІДЕ є співвідношенням показника в'язкості крові при швидкості зсуву 100 с^{-1} та при швидкості зсуву 200 с^{-1} .

Для оцінки функції ендотелію вивчали зміни об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК) при пробі з перетисканням плечової артерії (постоклюзійна реактивна гіперемія). ОШШК визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D («Transonic Systems Inc», США). Вимірювання кровотоку проводили в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя.

Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за методикою, запропонованою О.В. Коркушом та В.Ю. Лішневською

[16]. Спочатку вимірювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку у вихідному стані (ОШШК_{вих}), потім проводили функціональну пробу з реактивною гіперемією, для створення якої перетискали протягом 3 хв судини плеча манжеткою, у якій тиск перевищував рівень систолічного артеріального тиску (САТ) обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетискання) відбувається зростання кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин оксиду азоту. У цей період визначали показники максимальної ОШШК (ОШШК_{макс}) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень ($t_{\text{відн}}$). Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Артеріальний тиск вимірювали з використанням системи добового моніторингу артеріального тиску АВРМ-04 («Meditech», Угорщина).

При аналізі даних добового моніторингу АТ (ДМАТ) оцінювали середні значення АТ, добовий профіль АТ, варіабельність АТ. Вираховували середній САТ та середній діастолічний АТ (ДАТ) за добу, а також середній САТ та ДАТ окремо за денний та нічний періоди.

Після фонових обстежень пацієнтам призначався препарат «Віта-мелатонін» по 3 мг на добу (1 таблетка), який приймався ввечері перед сном протягом 1 місяця.

При попередній обробці даних виявлено їх нормальний розподіл, що дозволило використовувати параметричні методи. Здійснювався розрахунок середніх арифметичних і похибки середнього. Статистична значимість результатів оцінювалась за критерієм Крамера-Велча.

Результати та їх обговорення

Курсове застосування мелатоніну в літніх хворих на ЦД 2 типу не призвело до достовірних змін концентрації глюкози та інсуліну натще-серце. Однак через 2 год. стандартного орального глюкозотолерантного тесту відбулося статистично значиме зниження рівнів цих показників. Так, рівень глюкози знизився з $13,7 \pm 0,59$ ммоль/л до лікування до $11,51 \pm 0,83$ ммоль/л після лікування ($p < 0,05$) (табл. 1). Це призвело до вірогідного зменшення інтегрального показника глікемії – площі під кривою глюкози.

Рівень інсуліну через 2 год. ГТТ достовірно знизився з $41,03 \pm 5,99$ мкМО/мл до лікування до $28,20 \pm 5,56$ мкМО/мл після лікування ($p < 0,05$). Тобто якщо до лікування рівень ін-

суліну вказував на виражену гіперінсулінемію, то після курсового застосування мелатоніну він був нижчим за критерій гіперінсулінемії (28,5 мкМО/мл) (табл. 1). Зниження рівня інсуліну плазми через 2 години після навантаження глюкозою призвело до достовірного зменшення площі під кривою інсуліну. Отримані дані можуть свідчити про підвищення чутливості периферійних тканин до інсуліну в літніх хворих на ЦД 2 типу під впливом курсового застосування мелатоніну. Підтвердженням цьому є і зниження індексу НОМА від $3,48 \pm 0,44$ до $2,91 \pm 0,49$ ум. од.

Вважають, що підвищений рівень лептину в плазмі крові є додатковим маркером резистентності тканин до інсуліну [17]. Тому достовірно зниження концентрації лептину

Таблиця 1. Вплив курсового застосування мелатоніну на показники вуглеводного обміну в літніх хворих на ЦД 2 типу (M \pm m)

Показники	До лікування	Після лікування
Глюкоза плазми крові натще, ммоль/л	7,75 \pm 0,21	-0,54 \pm 0,43
30 хв ОГТТ	12,88 \pm 0,55	-1,17 \pm 0,81
60 хв ОГТТ	14,73 \pm 0,40	-1,24 \pm 0,70
120 хв ОГТТ	13,70 \pm 0,59	-2,26 \pm 0,77*
Площа під кривою глюкози (ППКГ), ммоль/л/хв	1465 \pm 52	-176 \pm 61*
Інсулін плазми натще, мкМО/мл	10,01 \pm 1,17	-1,60 \pm 2,1
30 хв ОГТТ	30,90 \pm 9,37	-3,31 \pm 3,47
60 хв ОГТТ	8,25 \pm 6,90	-2,24 \pm 4,80
120 хв ОГТТ	41,03 \pm 5,99	-13,31 \pm 6,47*
Площа під кривою інсуліну (ППКІ), мкОД/мл /хв	3689 \pm 574	-1076 \pm 486*
Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, ум. од.	3,48 \pm 0,44	-0,36 \pm 0,52

Примітка: тут і в таблицях 2-4 * – зміни вірогідні порівняно зі значеннями до лікування (p<0,05).

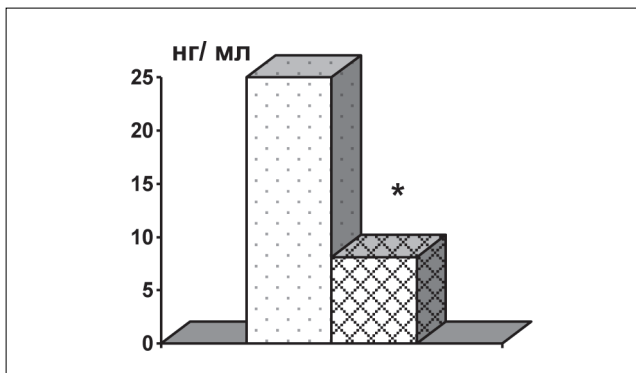


Рисунок 1. Концентрація лептину в плазмі крові літніх хворих на ЦД 2 типу до та після застосування мелатоніну; * – зміни показника під впливом лікування вірогідні (p<0,05).

під впливом лікування мелатоніном у хворих з ЦД 2 типу є свідченням його позитивного впливу на чутливість периферійних тканин до інсуліну (рис. 1). Це узгоджується з даними експериментальних робіт, в яких встановлено, що тривале (протягом 35 тижнів) введення мелатоніну щурам з модельованим діабетом 2 типу призводило до зменшення гіперлептинемії на 43% (p<0,01) [18].

Порушення вуглеводного обміну при ЦД зумовлюють зміни ліпідного обміну з розвитком гіперліпідемії. Порушення обміну ліпідів є однією з важливих причин розвитку макроангіопатій – атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.

За наявності ЦД 2 типу надлишок інсуліну стимулює ліпогенез і секрецію ЛПНЩ у печінці. Інсулінорезистентність посилює мобілізацію вільних жирних кислот із жирової тканини, підвищуючи таким чином вироблення в печінці ЛПДНЩ. Тривала дизрегуляція ліпопротеїнази в цих умовах призводить до пригнічення катаболізму багатих на триацилгліцероли ЛПДНЩ. У результаті підвищується рівень ТГ і знижується рівень ХС ЛПВЩ. Одночасні зміни цих чинників сприяють посиленню відкладання ХС в артеріальній стінці, стимулюючи атерогенез [19].

Перед застосуванням мелатоніну у хворих на ЦД 2 типу спостерігались типові порушення ліпідного обміну: гіпертригліцеридемія, зростання рівня ЛПДНЩ, зниження концентрації ХС-ЛПВЩ.

Курсовий прийом мелатоніну спричинив статистично значуще зниження рівнів ТГ та ЛПДНЩ (табл. 2).

Реологічні властивості крові визначаються функціональним станом формених елементів крові (агрегаційна здатність і деформованість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів), в'язкістю крові (концентрація білків і ліпідів) та осмолярності крові (концентрація глюкози). Усі ці складові реології крові зазнають значних змін при ЦД.

Так, при ЦД у результаті глікування білків, зокрема гемоглобіну, знижується еластичність та рухливість еритроцитів, підвищується агрегаційна активність тромбоцитів та в'язкість крові [20].

Під впливом мелатоніну в літніх хворих на ЦД 2 типу покращились реологічні властивості крові (табл. 3). Про це свідчить зниження в'язкості крові на повільних швидкостях зсуву та індексу агрегації еритроцитів.

Метаболічні порушення у хворих на ЦД, такі

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Вплив курсового застосування мелатоніну на показники ліпідного спектра сироватки крові в літніх хворих на ЦД 2 типу ($M \pm m$)

Показник	До лікування	Після лікування
Загальний ХС, ммоль/л	5,9±0,43	-0,51±0,33
ТГ, ммоль/л	2,56±0,34	-0,52±0,2*
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,07	-0,03±0,05
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,44±0,37	-0,28±0,38
Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л	1,17±0,17	-0,26±0,1*
Індекс атерогенності, ум. од.	4,04±0,48	-0,48±0,48

Таблиця 3. Вплив курсового застосування мелатоніну на в'язкість крові, індекс агрегації та індекс деформованості еритроцитів у літніх хворих на ЦД 2 типу ($M \pm m$)

Показники	в'язкість крові, cПЗ	
	До лікування	Після лікування
200 с ⁻¹	3,85±0,13	-0,15±0,14
100 с ⁻¹	4,07±0,14	-0,22±0,14
Швидкість зсуву 50 с ⁻¹	4,29±0,12	-0,25±0,11*
20 с ⁻¹	4,59±0,14	-0,23±0,13
10 с ⁻¹	4,78±0,15	-0,28±0,15*
ІАЕ, ум. од.	1,14±0,01	-0,04±0,02*
ІДЕ, ум. од.	1,04±0,0	0,0±0,01

Таблиця 4. Вплив курсового застосування мелатоніну на показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку в літніх хворих із ЦД 2 типу ($M \pm m$)

Показники	До лікування	Після лікування
ОШШК у стані спокою, мл/хв/100 г тканини	0,95±0,08	0,29±0,07*
Максимальна ОШШК на піку реактивної гіперемії, мл/хв/100 г	5,58±0,36	1,09±0,53*
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	106,0±9,2	4,4±9,67

як гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, окислювальний стрес, призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїназа С, який збільшує проникність ендотеліоцитів для білків і порушує ендотеліозалежну релаксацію судин. Крім того, гіперглікемія активує процеси перекисного окислення, продукти якого пригнічують вазодилаторну функцію ендотелію [21].

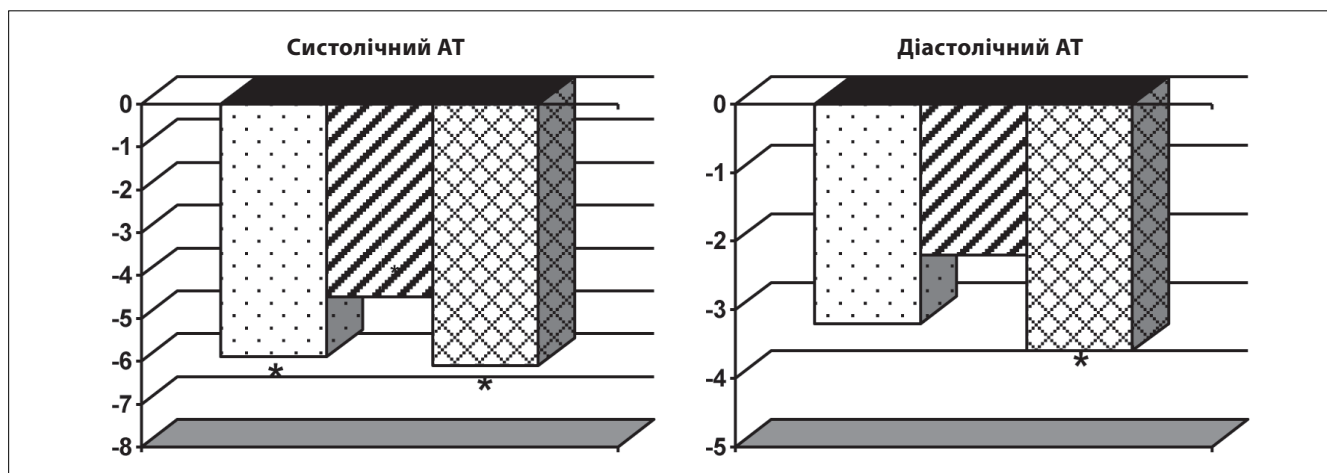
Оскільки дисфункція ендотелію призводить до розвитку і прогресування атеросклерозу і серцево-судинних ускладнень, корекція порушень функції ендотелію має важливе значення при лікуванні хворих на ЦД.

Відомо, що мелатонін регулює тонус судин, взаємодіючи з рецепторами на гладком'язових клітинах та ендотеліоцитах і призводячи до підвищення активності NO-синтази ендотеліоцитів, тобто до збільшення продукції NO [22]. Крім того, покращення функціонального стану ендотелію може бути зумовлено антиоксидантними властивостями мелатоніну.

Результати нашого дослідження показали, що під впливом курсового застосування мелатоніну достовірно покращились показники функції ендотелію, зокрема зросла ОШШК у стані спокою та при проведенні проби з перетисканням плечової артерії (реактивна гіперемія) (табл. 4).

При застосуванні мелатоніну в літніх хворих на ЦД 2 типу відбулось також зниження середньонічного як систолічного на $6,1 \pm 1,0$ мм рт. ст., так і діастолічного АТ на $3,6 \pm 0,4$ мм рт. ст., а також середньодобового систолічного АТ на $5,9 \pm 1,8$ мм рт. ст. (рис. 2).

Варто відзначити гарну переносимість ме-

**Рисунок 2.** Зміни показників добового моніторингу АТ у літніх хворих на ЦД 2 типу під впливом прийому мелатоніну: середньодобовий; середньоденний; середньонічний АТ; * – зміни показника під впливом лікування вірогідні ($p < 0,05$).

латоніну літніми хворими на ЦД 2 типу. Не спостерігалось жодного побічного явища, яке вимагало б припинення лікування.

Таким чином, у нашому дослідженні застосування мелатоніну у літніх хворих на ЦД 2 типу призвело до покращення вуглеводного обміну. Про це свідчить зниження рівнів глюкози та інсуліну через 2 год. глюкозотолерантного тесту, а також зменшення площі під кривою глюкози та інсуліну.

Отримані нами результати узгоджуються з даними, які отримані при застосуванні мелатоніну у тварин. Експериментальні дослідження S. Nishida та співавт. (2002) показали, що тривале (протягом 35 тижнів) введення мелатоніну щурам з модельованим діабетом 2 типу спричинило зменшення гіпертригліцеридемії на 39% ($p < 0,05$), гіперінсулінемії – на 33% ($p < 0,01$) та гіперлептинемії – на 43% ($p < 0,01$) [18].

Про безпечність застосування мелатоніну у хворих на ЦД свідчать дані інших досліджень. Зокрема, S.A. Hussain та співавт. (2006) показали, що мелатонін і ацетат цинку за окремого або комбінованого з метформіном застосування знижує рівні глюкози як натще, так і після прийому їжі [23]. Проте позитивний вплив на вуглеводний обмін у цьому дослідженні спричинявся дією комбінації препаратів, тому специфічний вплив самого мелатоніну оцінити неможливо.

В іншому дослідженні D. Garfinkel та співавт. (2011) вивчали безпечність та ефективність застосування мелатоніну у хворих на ЦД з порушеннями сну [24]. При короткотривалому застосуванні мелатоніну (протягом 3 тижнів) впливу на метаболізм глюкози і ліпідів не виявлено, проте триваліше його застосування (упродовж 5 місяців) призвело до зниження рівня HbA_{1c} з $9,13\% \pm 1,55\%$ до $8,47\% \pm 1,67\%$ ($p = 0,005$), що свідчило про покращання контролю глікемії.

Водночас деякі автори висловлюють думку про недоцільність застосування мелатоніну у хворих на ЦД. Так, A. Cagnassi та співавт. (2001) показали, що одноразове пероральне застосування мелатоніну в дозі 1 мг у 22 жінок постменопаузального віку з ЦД спричинило зменшення чутливості до інсуліну і порушення толерантності до глюкози [25]. Наші дані, навпаки, спричинили позитивний вплив мелатоніну на вуглеводний обмін у літніх хворих на ЦД 2 типу.

До останнього часу показаннями до застосування мелатоніну були: профілактика і лікування розладу циркадного ритму при зміні часових поясів, що проявляється підвищеною стомлюваністю; порушення сну, включно з хро-

нічним безсонням функціонального походження, безсоння в людей літнього віку; для підвищення розумової і фізичної працездатності, а також усунення стресових реакцій та депресивних станів, що мають сезонний характер.

Протягом останніх років отримано чимало доказів впливу мелатоніну на інші показники функціонування організму. Зокрема, проведені в нашому відділі обстеження людей похилого віку показали сприятливий вплив мелатоніну при дисфункції ендотелію, підвищеному рівні артеріального тиску, порушеннях ліпідного та вуглеводного обміну і реологічних властивостей крові. Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про ефективність застосування мелатоніну в літніх хворих із ЦД 2 типу.

Список використаної літератури

1. Milcou S.M., Nanu-Lonescu L., Milcou J. The effect of pinealectomy on plasma insulin in rats. In: The Pineal Gland. Wolstenholme G.E.W., Knight J. (eds). Edinburgh: Churchill Livingstone, 1971, 345-360.
2. Bojkova B., Markova M., Ahlersova E. et al. Metabolic effects of prolonged melatonin administration and short-term fasting in laboratory rats // Acta Veterinaria Brno. 2006, 75, N 1, 21-32.
3. Peschke E., Peschke D., Hammer T., Csemus V. Influence of melatonin and serotonin on glucose-stimulated insulin release from perfused rat pancreatic islets in vitro // J. Pineal Res. 1997, 23, 156-163.
4. Peschke E., Fauteck J.D., Musshoff U. et al. Evidence for a melatonin receptor within pancreatic islets of neonate rats: functional, autoradiographic, and molecular investigations // J. Pineal Res. 2000, 28, N 3, 156-164.
5. Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson C.W. et al. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin and plasma insulin to youthful levels // Endocrinology. 1999, 140, 1009-1012.
6. Kemp D.M., Ubeda M., Habener J.F. Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signalling // Mol. Cell. Endocrinol. 2002, 191, 157-166.
7. Peschke E., Bach A.G., Villbaurer E. Parallel signaling pathways of melatonin in the pancreatic beta-cell // J. Pineal Res. 2006, 40, N 2, 184-191.
8. Peschke E., Frese T., Chankiewicz E. et al. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status // J. Pineal Res. 2006, 40, N 2, 135-143.
9. Contreras-Alcantara S., Baba K., Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse // Obesity (Silver Spring). 2010, 18, N 9, 1861-1863.
10. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus // Endocrine. 2005, 27, N 2, 131-135.
11. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Пинеальная железа: возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007. 168 с. (Goncharova N.D., Khavinson V.Kh., Lapin B.A. Pineal gland: age pathology (mechanisms and correction). St.Petersburg: Nauka, 2007. 168 p.)
12. Winiarska K., Fraczyk T., Malinska D. et al. Melatonin

- attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits // *J. Pineal Res.* 2006, 40, N 2, 168-176.
13. Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез // *Лабораторная медицина.* 1999, № 2, 49-57. (Didenko V.A. Metabolic syndrome X: history of the question and etiopathogenesis // *Lab. Medicine.* 1999, N 2, 168-176.)
 14. Шилов А.М., Мельник М.В. Артериальная гипертония и реологические свойства крови. М.: «БАРС». 2005. 206 с. (Shilov A.M., Melnik M.V. Arterial hypertension and rheological properties of blood. Moscow: "BARS". 2005. 206 p.)
 15. Bakker W., Eringa E.C., Sijkema P., van Hinsbergh V.W. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity // *Cell Tissue Res.* 2009, N 335, 165-189.
 16. Коркушко О.В., Лишневак В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // *Кровообіг та гемостаз.* 2003, № 2, 4-15. (Korkushko O.V., Lishnevskaya V.Yu. Endothelial dysfunction. Clinical aspects of the problem // *Circulation and Gemostasis.* 2003, N 2, 4-15).
 17. Donahue R.P., Prineas R.J., Donahue R.D. et al. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals? The Miami Community Health Study // *Diabetes Care.* 1999, 22, N 7, 1092-1096.
 18. Nishida S., Segawa T., Murai I., Nakagawa S. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity // *J Pineal Res.* 2002, 32, N 1, 26-33.
 19. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Диабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування // *Укр. мед. часопис.* 2005, № 1 (45), 26-33. (Skybchuk V.A., Solomenchuk T.M. Diabetic dyslipidemia: diagnostic criteria and modern treatment strategy // *Ukrainian Medical Journal.* 2005, N 1(45), 26-33).
 20. Солун М.Н., Киричук В.Ф., Дихт Н.И. Особенности микроциркуляторного гомеостаза при сахарном диабете // *Фундаментальные исследования.* 2008, № 6, 67-69. (Solun M.N., Kirichuk V.F., Dikht N.I. Peculiarities of microcirculation homeostasis in diabetes // *Fundamental Investigations.* 2008, N 6, 67-69).
 21. Meigs J.B., Larson M.G., Fox C.X. et al. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study // *Diabetes Care.* 2007, N 302, 2529-2535.
 22. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Lopez L.C. et al. Melatonin and nitric oxide: Two required antagonists for mitochondrial homeostasis // *Endocrine.* 2005, 27, N 2, 159-168.
 23. Hussain S.A., Khadim H.M., Khalaf B.H. et al. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin // *Saudi Med J.* 2006, 27, N 10, 1483-1488.
 24. Garfinkel D., Zorin M., Wainstein J. et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011, 4, 307-313.
 25. Cagnacci A., Arangino S., Renzi A. et al. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of post-menopausal women // *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2001, 54, N 3, 339-346.

(Надійшла до редакції 5.09.2013)

Опыт применения мелатонина у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа

И.А. Антонюк-Щеглова

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

Резюме. Эффективность курсового (1 мес.) применения мелатонина изучена у 15 больных пожилого возраста (69,9±1,8 года) с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Изучалось влияние мелатонина на углеводный и липидный обмен, функциональное состояние эндотелия, вязкость крови и артериальное давление. Применение мелатонина (3 мг в 21:00 ежедневно) приводило к улучшению углеводного обмена: снизились уровни глюкозы и инсулина через 2 часа глюкозотолерантного теста, а также статистически достоверно уменьшилась площадь под кривой глюкозы и инсулина. Прием мелатонина также приводил к улучшению липидного обмена (снижению уровней ТГ и ЛПОНП), улучшению показателей функции эндотелия (увеличение объемной скорости кожного кровотока в покое и на пике гиперемии) и реологических свойств крови (снижение вязкости крови и индекса агрегации эритроцитов). Данные исследования могут быть основанием для применения мелатонина у пожилых больных СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, эпифиз, мелатонин, пожилой возраст.

Experience of melatonin use in elderly people with type 2 diabetes mellitus

I.A. Antoniuk-Shcheglova

State Institution «D.F. Chebotariev Institute of Gerontology, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The efficiency of a course of melatonin use (for 1 month) was studied in 15 old (69,9±1,8 years) patients with type 2 diabetes mellitus. The influence of melatonin on carbohydrate and lipid metabolism was studied, as well as the functional state of endothelium, blood viscosity, arterial blood pressure. The use of melatonin (3 mg at 21:00 daily) led to an improvement of carbohydrate metabolism: the levels of glucose and insulin 2 hours after glucose-tolerance test were decreased, and the square under the glucose-insulin curve was significantly decreased. Melatonin use also led to an improvement of lipid metabolism (statistically significant decrease in TG and LDLP levels), improvement of microvessels endothelium function (the volume speed of skin circulation was significantly increased) and blood rheological properties (statistically significant decrease in blood viscosity and erythrocytes aggregation index). The data of this investigation appear to be a rationale for melatonin use in elderly people with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, epiphysis, melatonin, elderly people.

Діагностична значущість автоімунних маркерів у визначенні варіанта перебігу цукрового діабету

Т.М. Тихонова

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

Резюме. У результаті обстеження 258 хворих на повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих (ППАДД), цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типу виявлено, що найвища частота позитивного титру антитіл спостерігалася у хворих на ППАДД. Встановлено, що визначення лише одного виду антитіл не є доказовим щодо верифікації діагнозу ППАДД. З великою ймовірністю про наявність ППАДД свідчить виявлення комбінації позитивного титру антитіл. Визначення маркерів автоімунної деструкції за наявності ЦД 2 типу слід розцінювати в якості предиктора розвитку інсулінозалежності в майбутньому в цієї категорії хворих. З урахуванням встановленої певної частоти виявлення позитивного титру антитіл (GAD ab, ICA ab, IA-2 ab) у хворих на ЦД 2 типу обґрунтовується необхідність для верифікації ППАДД враховувати особливості клінічного перебігу захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет, автоімунні маркери, діагностика.

На сьогодні загальноприйнятою є класифікація цукрового діабету (ЦД) із визначенням його двох основних типів [1]. Незважаючи на чіткі клініко-діагностичні критерії, надані ВООЗ, у деяких випадках відмінності між ЦД 1 та 2 типу не завжди очевидні. Спостерігається велика пропорція хворих (до 30%), діагноз у яких залишається некласифікованим на етапі маніфестації захворювання [2]. Між тим, у клінічній практиці верифікація типу ЦД має принципове значення, оскільки дозволяє правильно оцінити стан хворого та вирішити питання про своєчасний вибір адекватної лікувальної тактики.

Останніми роками визначення окремої

форми (підтипу) ЦД 1 типу, а саме – повільно прогресуючого автоімунного діабету дорослих (ППАДД, Latent autoimmune diabetes of the adults – LADA) лише посилило труднощі диференційної діагностики під час виявлення захворювання [3].

До діагностичних критеріїв LADA віднесено: вік дебюту захворювання більше 35 років із клінічними проявами, притаманними ЦД 2 типу; задовільний на початку метаболічний контроль за рахунок застосування дієти та/або пероральної цукрознижувальної терапії, наявність принаймні одного з автоантитіл до β -клітин підшлункової залози, відсутність необхідності застосування інсуліну протягом 6 місяців від моменту виявлення захворювання з розвитком інсулінозалежності в строки від 6 місяців до 5,8 року [4, 5].

Уперше ця форма ЦД була визначена на початку 90-х років [4], термін «LADA» широко використовується з останнього десятиріччя

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

Оригінальні дослідження

минулого століття, проте і на теперішній час немає однозначної точки зору не тільки відносно розповсюдженості, клінічних особливостей маніфестації та перебігу, імунологічних та генетичних маркерів LADA, але й самої назви і місця цієї форми в систематиці ЦД [6]. Незважаючи на те, що термін «LADA» досі зберігається, наразі дедалі частіше використовується визначення «повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих – slowly progressive autoimmune diabetes of the adults» [7-9].

До повільного розвитку цієї форми ЦД призводить значно повільніша, порівняно з класичною формою ЦД 1 типу, деструкція β -клітин підшлункової залози з тривалішим збереженням їх секреторної активності. Маніфестація ППАДД переважно в осіб, старших за 35 років, відсутність виражених специфічних скарг у дебюті захворювання та можливість досягнення короткочасної компенсації на перших порах за рахунок призначення дієти та/або пероральних цукрознижувальних препаратів, тобто наявність ознак ЦД 2 типу, як правило, сприяє встановленню помилкового діагнозу ЦД 2 типу.

До автоімунних маркерів ППАДД віднесено визначення позитивного титру автоантитіл до декарбоксілази глутамінової кислоти (GAD ab), інсуліну (IAA ab), цитоплазматичного антигена клітин острівців Лангерганса (ICA ab), тирозинфосфатази (IA-2 ab) [3, 4]. Проте діагностична специфічність кожного з цих автоімунних маркерів ще дискутується.

Серед зазначених антитіл особливу увагу привертають антитіла до GAD – ферменту, який каталізує перетворення глутамату в нейромедіатор – γ -аміномасляну кислоту (ГАМК) та міститься не лише в β -клітинах підшлункової залози, але і в GAD-ергічних нейронах, сплетеннях м'язової оболонки кишечника, фолікулах щитоподібної залози, мозочку, спинному мозку, сітківці ока тощо [10]. За даними більшості дослідників, саме GAD ab мають найбільшу діагностичну цінність, та визначення цих антитіл пропонується в якості скринінгу щодо виявлення хворих на ППАДД [11, 12].

Тирозинфосфатаза – автоантиген острівцевих клітин, локалізований у цитоплазматичній частині трансмембранних білків IA-2/ICA512 та IA-2 β /фогріну (гомолога фосфатази в гранулах інсуліноми або інсулінома-асоційований протеїн-2). Для верифікації автоімунного ЦД використовується антиген IA-2. Домінуючі автореактивні епітопи IA-2 містяться в його С-кінцевих ділянках та орієнтовані інтрацелюлярно. Таким чином, С-кінцева

область формує IA-2 [13]. Кнір М. та співавт. вважають, що антитіла до IA-2 є більш специфічним маркером ушкодження β -клітин, тоді як антитіла до GAD більшою мірою віддзеркалюють загальну схильність до розвитку автоімунних реакцій [14]. Саме наявність IA-2 ab у поєднанні з антитілами до тиреоїдної пероксидази окремими дослідниками розглядається в якості предиктора розвитку інсулінозалежності у хворих на ППАДД [15]. Між тим, про відносну специфічність IA-2/ICA512 та IA-2 β свідчить їх роль у функціонуванні різних нейроендокринних клітин та клітин підшлункової залози [16].

Тривалий час існуючі методики дозволяли визначати в сироватці крові хворих на ЦД лише 2 види антитіл до антигенів острівців підшлункової залози: антитіла до клітинно-поверхневого антигена острівців (ICSA) та антитіла до цитоплазматичних антигенів (ICA) [17]. З урахуванням сумнівної ролі клітинно-поверхневих антитіл у патогенезі ЦД у багатьох дослідженнях натепер використовується визначення ICA. Припускається, що на ранніх стадіях розвитку захворювання саме ICA виступають у якості тригерів автодеструктивних процесів, видаючи команду на знищення власних острівцевих клітин антиген-неспецифічним макрофагам та НК-клітинам (натуральним кілерам). Цей процес може тривати роками, певний час залишаючись компенсованим [16].

Результатами досліджень встановлено відсутність специфічності антитіл до антигенів острівців підшлункової залози, хоча визначається незначна перехресна реакція між ними. Іншою особливістю антитіл до антигенів β -клітин є прогресуюче зниження їх кількості в динаміці розвитку захворювання [13, 17].

Загальноприйнято, що антитіла до антигенів острівців підшлункової залози є імунологічним маркером автоімунної деструкції β -клітин та, як наслідок, критерієм диференційної діагностики класичного варіанта перебігу ЦД 1 типу та ППАДД. Між тим, наводяться дані про можливу наявність принаймні одного з видів антитіл (ICA ab, GAD ab або IA-2A ab) у 47% хворих на ЦД 2 типу та у 59% пацієнтів з неklasифікованим ЦД [18]. З урахуванням цього важливим є надання об'єктивної оцінки визначення антитіл у хворих на ЦД залежно від типу та варіанту перебігу ЦД.

У клінічній практиці питання про можливість ППАДД у хворого виникає у випадках розвитку резистентності до похідних сульфонілсечовини та виникнення інсулінозалежності в досить ранні для ЦД 2 типу терміни.

Метою дослідження було визначити часто-

ту наявності та встановити діагностичну значущість імунологічних маркерів деструкції β-клітин підшлункової залози у хворих на ЦД залежно від варіанта перебігу захворювання.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 258 хворих на ЦД, які були розподілені на три групи. До першої групи було віднесено 120 осіб (54 чоловіки та 66 жінок, середній вік $48,6 \pm 1,0$ року), яким, за даними анамнезу, а саме – повільна маніфестація захворювання, наявність короткочасної та/або нестабільної компенсації вуглеводного обміну за умов призначення пероральної цукрознижувальної терапії із розвитком інсулінозалежності в строки від 0,5 до 6 років від моменту появи перших скарг, був попередньо встановлений діагноз ППАДД. Другу групу склали 57 хворих на ЦД 1 типу (34 чоловіки та 23 жінки, середній вік $34,3 \pm 1,6$ року) із класичною гострою маніфестацією захворювання, у певній кількості випадків – із розвитком пре- або коматозних станів, зокрема в дебюті захворювання. До третьої групи увійшов 81 пацієнт (35 чоловіків та 46 жінок, середній вік $52,9 \pm 0,8$ року) з діагнозом ЦД 2 типу, у яких призначення пероральної цукрознижувальної терапії призводило до тривалої стабільної суб- та/або компенсації вуглеводного обміну. У переважній більшості хворих перебіг захворювання був се-

редньої тяжкості. Діабетичний анамнез у хворих усіх груп коливався від 0,5 до 6,0 років, у середньому $3,41 \pm 0,13$ року.

Ретельний аналіз анамнестичних даних дозволив встановити їх відмінності серед хворих груп спостереження (табл. 1). За середнім віком маніфестації ЦД хворі, що були віднесені до 1 групи, вірогідно відрізнялись від таких 2 та 3 груп ($t_{1-2}=8,806$, $p_{1-2}<0,05$; $t_{1-3}=2,459$, $p_{1-3}<0,05$). Випадкове встановлення діагнозу хворим на ППАДД (1 група) спостерігалось вірогідно частіше, ніж хворим 2 групи ($df=1$; $\chi^2=20,290$, $p=0,000$), та за звертанням – вірогідно частіше, ніж пацієнтам 3 групи ($df=1$; $\chi^2=32,424$, $p=0,000$). У хворих 1 групи в більшості випадків (71,67%) діабетичні скарги виникали до встановлення діагнозу, у пацієнтів 2 групи маніфестація захворювання характеризувалась гострим перебігом, та поява скарг і встановлення діагнозу були практично одночасні (98,25%). У 45,68% хворих 3 групи за умов випадкового визначення ЦД скарги виникали через певний час після виявлення захворювання.

Рівень глікемії під час виявлення захворювання у хворих, що були віднесені до 1 групи, був достовірно вищим за такий у хворих зі встановленим ЦД 2 типу ($p<0,05$). Незважаючи на наявність ацетонурії у 28 (23,33%) хворих на ППАДД, на етапі маніфестації захворювання та у 34 (28,33%) хворих за умов застосування пероральної цукрознижувальної терапії, на відміну від пацієнтів 2 групи, жод-

Таблиця 1. Аналіз анамнестичних даних обстежених хворих

Клініко-анамнестичні дані	ППАДД (1 група, n=120)		ЦД 1 типу (2 група, n=57)		ЦД 2 типу (3 група, n=81)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Встановлення діагнозу						
випадково	40	33,33	1	1,75	61	75,00
за звертанням	80	66,67	56	98,25	20	25,00
Вік на час встановлення діагнозу ЦД						
роки	45,09±10,02		31,59±10,96		48,46±7,50	
Поява діабетичних скарг						
– до встановлення діагнозу	86	71,67	1	1,75	24	29,63
– одночасно зі встановленням діагнозу	22	18,33	56	98,25	20	24,69
– через певний час після встановлення діагнозу	12	10,00	0	–	37	45,68
Наявність прекоматозних або коматозних станів на час встановлення діагнозу	0	–	15	26,32	0	–
Динаміка маси тіла на час встановлення діагнозу						
– стабільна маса тіла	7	5,83	1	1,75	51	62,96
– зниження маси тіла	113	94,17	56	98,25	16	19,75
– збільшення маси тіла	0	–	0	–	14	17,28
Глікемія при встановленні діагнозу						
цукор крові, ммоль/л	14,10±4,28		18,39±5,03		9,34±2,37	
Глікемія на тлі прийому пероральної цукрознижувальної терапії						
цукор крові, ммоль/л	13,69±3,04				7,08±1,23	
Індекс маси тіла						
кг/м ²	26,07±4,12		23,74±3,39		32,06±4,76	

Оригінальні дослідження

ного випадку розвитку гострого кетоацидотичного стану у хворих цієї групи не було. На етапі маніфестації захворювання переважна кількість хворих 1 та 2 груп вказувала на зниження маси тіла, однак у хворих на ППАДД швидкість зниження маси тіла була значно повільнішою. Призначення пероральної цукрознижувальної терапії хворим на ППАДД призводило до короточасної стабілізації або до гальмування подальшого зниження маси тіла, проте нормалізації маси тіла до застосування інсулінотерапії в них не спостерігалось. Збільшення маси тіла в дебюті ЦД відзначено тільки у хворих 3 групи (табл. 1).

Обґрунтуванням доцільності призначення інсулінотерапії хворим 1 групи став розвиток стабільної декомпенсації вуглеводного обміну в строки в середньому через $2,64 \pm 1,63$ року від маніфестації захворювання: показники глікемії на тлі прийому цукрознижувальних препаратів коливались від 10,0 до 25,0 ммоль/л (у середньому $13,69 \pm 3,04$ ммоль/л) (табл. 1). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у хворих на ППАДД, яким призначався інсулін при проведенні дослідження, дорівнював $9,11 \pm 1,24\%$.

Подальше спостереження за хворими після цього обстеження протягом від 2,5 до 5 років свідчить про переведення на інсулін лише одного хворого з ЦД 2 типу та наявності позитивного титру GAD ab. Проте в цьому випадку інсулінотерапія була призначена у зв'язку з розвитком стабільної декомпенсації вуглеводного обміну через 8 років від маніфестації захворювання.

Хворим визначався комплекс антитіл, а саме: антитіла до цитоплазматичного антигена клітин острівців Лангерганса (ICA ab) за допомогою набору Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against Islet Cell Antigens («Biomerica», США), антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD ab) за допомогою Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against GAD Antigens («Biomerica», США), антитіла до тирозинфосфатази (IA-2 ab) за допомогою Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against IA-2A («Medipan», США). У переважній кіль-

кості хворих одночасно визначалися всі три види антитіл. Частина наборів, які використовувалися, були для якісного визначення, тому оцінювалася наявність та/або відсутність позитивного титру антитіл. Титр антитіл вважали позитивним, якщо оптична щільність перевищувала таку, що встановлювалася у контрольній групі осіб.

Вірогідність різниці показників між групами оцінювалася за допомогою критерію χ^2 [19].

Результати та їх обговорення

Результати проведеного дослідження свідчать про наявність сумарного позитивного титру кожного з антитіл (ізолювано та/або в різноманітних комбінаціях) у усіх хворих, яким, за даними анамнезу, був попередньо встановлений діагноз ППАДД. Отримані дані стали підтвердженням наявності цієї форми ЦД та підставою щодо верифікації діагнозу. У хворих за наявності ППАДД (1 група) загальна частота позитивного титру спостерігалась достатньо високою: IA-2 ab знайдено у 81,89% випадках, GAD ab – у 75,21%, ICA ab – у 42,24% (табл. 2).

Водночас в осіб 2 групи частота наявності антитіл була вірогідно нижчою порівняно з такою у хворих 1 групи:

- для GAD ab (ізолювано та/або в різних комбінаціях) у 91 хворого 1-ї групи та у 28 хворих 2-ї групи ($df=1$; $\chi^2=11,332$, $p=0,000$);
- для IA-2 ab (ізолювано та/або в різних комбінаціях) у 95 хворих 1-ї групи та у 24 хворих 2-ї групи ($df=1$; $\chi^2=21,685$, $p=0,000$);
- для ICA ab (ізолювано та/або в різних комбінаціях) у 49 хворих 1-ї групи та 11 хворих 2-ї групи ($df=1$; $\chi^2=6,066$, $p=0,014$).

Слід також зазначити, що в 21,15% хворих на ЦД 1 типу позитивний титр жодного з визначених антитіл не виявлявся (табл. 3).

На перший погляд, отримані дані суперечать результатам низки досліджень щодо вищої частоти виявлення позитивного титру антитіл до структурних компонентів β -клітин підшлункової залози у хворих на класичний варіант перебігу ЦД 1 типу порівняно з аналогічними даними за умов наявності ППАДД

Таблиця 2. Загальна частота виявлення антитіл у хворих на ЦД залежно від варіанта перебігу захворювання

Антитіла	ППАДД, 1 група (n=120)			ЦД 1 типу, 2 група (n=57)			ЦД 2 типу, 3 група (n=81)		
	кількість визначень у групі	наявність позитивного титру		кількість визначень у групі	наявність позитивного титру		кількість визначень у групі	наявність позитивного титру	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
GAD ab	120	91	75,83	57	28	49,12	81	23	28,39
ICA ab	116	49	42,24	52	11	21,15	60	6	10,0
IA-2 ab	116	95	81,89	53	24	45,28	60	6	10,0

Таблиця 3. Частота виявлення позитивного титру антитіл (ізолювано та в різних поєднаннях) та його відсутність у хворих на ЦД залежно від варіанта перебігу захворювання

Антитіла	ППАДД, 1 група (n=116)		ЦД 1 типу, 2 група (n=52)		ЦД 2 типу, 3 група (n=57)	
	наявність позитивного титру		наявність позитивного титру		наявність позитивного титру	
	абс. (n)	%	абс. (n)	%	абс. (n)	%
GAD ab + ICA ab + IA-2 ab	26	22,41	5	9,62	0	0
GAD ab + ICA ab	12	10,34	2	3,85	1	1,75
GAD ab + IA-2 ab	42	36,21	6	11,54	2	3,51
ICA ab + IA-2 ab	8	6,89	1	1,92	0	0
GAD ab	6	5,17	13	25	13	22,81
ICA ab	3	2,59	3	5,77	5	8,77
IA-2 ab	19	16,38	11	21,15	3	5,26
Титр усіх антитіл негативний	0	0	11	21,15	33	57,90

[16, 20]. Між тим, як уже зазначалося, у динаміці прогресування ЦД 1 типу спостерігається поступове зниження вмісту антитіл з подальшим їх негативним титром, що зумовлюється зникненням субстрату автоімунної агресії у зв'язку із загибеллю β -клітин підшлункової залози. Крім того, за результатами проспективного дослідження груп ризику розвитку ЦД 1 типу зі спостереженням за сібсами хворих на ЦД 1 типу, встановлено частішу наявність позитивного титру автоантитіл в осіб до маніфестації захворювання, ніж у хворих на ЦД 1 типу та у здорових сібсів. На підставі отриманих даних авторами припускається вища активність автоімунного процесу на доклінічній стадії ЦД 1 типу та обґрунтовується важливість визначення імунологічних маркерів для прогнозування захворювання. Між тим, знайдена в певній кількості сібсів з розвитком ЦД 1 типу відсутність антитіл як на доклінічній стадії, так і на час маніфестації захворювання, пояснюється хвилеподібним перебігом автоімунного процесу та/або руйнацією основної маси β -клітин та зменшенням на їх поверхні антигенних детермінант, що викликають імунологічні реакції [21].

Отримані нами дані порівняльної оцінки частоти визначення антитіл у хворих 1 та 2 груп можна пояснити слабшою активністю автоімунного інсуліту за умов наявності ППАДД порівняно зі спостережуваною у хворих на ЦД 1 типу, а також тривалістю діабетичного анамнезу від 0,5 до 6 років у хворих груп обстеження.

Відсутність будь-яких автоімунних маркерів та/або проявів ЦД 1 типу розцінюється багатьма вченими як свідчення наявності ЦД 2 типу. Між тим, у низці робіт доведено можливість наявності автоантитіл у хворих на ЦД 2 типу. Останнє може бути пов'язано з organною неспецифічністю імунологічних маркерів автоімунної деструкції β -клітин, зокрема GAD ab. Зазначене стало підставою для рекомендацій враховувати супутні захворювання при оцінці визначення позитивного титру GAD ab

у хворих на ЦД [22].

У нашому дослідженні в переважній більшості хворих на ЦД 2 типу (57,90%) жодне з антитіл виявлено не було. Серед антитіл із позитивним титром в осіб цієї групи переважали GAD ab – 28,39% (табл. 2).

Вказане може бути зумовлено доведеною високою частотою автоімунного тиреоїдиту в пацієнтів 3 групи. Серед 23 хворих з наявністю позитивного титру GAD ab автоімунний тиреоїдит був встановлений у 8 осіб (34,78%). Як уже згадувалось, глутаматдекарбоксілаза міститься також у тиреоцитах, та за умов розвитку автоімунного тиреоїдиту спостерігається поява GAD ab.

У хворих на ЦД 2 частота випадків визначення позитивних титрів IA-2 ab та ICA ab типу була вірогідно меншою, ніж GAD ab ($df=1$; $\chi^2=6,059$, $p=0,014$), (табл. 2).

Отримані дані узгоджуються зі встановленими в інших дослідженнях. Так, при обстеженні хворих на ЦД 2 типу з тривалістю захворювання понад 15 років та ефективною пероральною цукрознижувальною терапією у 29,4% з них був визначений позитивний титр ICA ab [23]. В іншому дослідженні GAD ab визначались у 9,7%, ICA ab – у 1,6% хворих на ЦД 2 типу [24].

За частотою визначення ізолюваного позитивного титру як ICA ab, так і IA-2 ab хворі 1 та 3 груп вірогідно не відрізнялись: позитивний титр тільки ICA ab встановлений у 3 осіб 1 групи та у 5 осіб 3 групи ($df=1$; $\chi^2=2,062$, $p=0,151$); позитивний титр тільки IA-2 ab – у 19 осіб 1 групи та у 3 осіб 3 групи ($df=1$; $\chi^2=3,312$, $p=0,069$) (табл. 3).

Комбінація різних антитіл у хворих 3 групи нами спостерігалась у поодиноких випадках (табл. 3). При цьому поєднання всіх трьох антитіл та сполучення ICA ab + IA-2 ab у жодного пацієнта цієї групи не виявлялись.

Слід також зазначити, що ці антитіла можуть визначатися не тільки у хворих на ЦД та їх роди-

Оригінальні дослідження

чів, але й у практично здорових осіб. Так, за результатами проведеного у Фінляндії популяційного дослідження, у рамках якого було обстежено 1122 хворих, GAD ab зустрічалися в 9,3% хворих на ЦД 2 типу, у 3,6% пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози, у 4,4% обстежуваних контрольної групи (здорових донорів) [25].

У більшості досліджень щодо ППАДД верифікація діагнозу базується переважно на результатах імунологічного обстеження: до групи хворих на цю форму ЦД, як правило, відносять пацієнтів з клінічними ознаками ЦД 2 типу в дебюті захворювання та наявністю імунологічних маркерів [9]. Між тим, отримані нами результати обстеження хворих на ЦД та дані літератури обґрунтовують необхідність при постановці діагнозу ППАДД враховувати не тільки наявність імунологічних маркерів, але й особливості клінічного перебігу захворювання.

Крім відсутності чіткої та тривалої компенсації на тлі прийому пероральної цукрознижувальної терапії в терміни від 0,5 до 5 років від манифестації захворювання, на підставі ретроспективного аналізу анамнестичних даних до клінічних ознак ППАДД нами віднесено:

- повільний початок клінічних проявів захворювання з розвитком інсулінозалежності в строки від 0,5 до 6 років;
- достатньо високий рівень глікемії під час встановлення діагнозу ($14,10 \pm 4,28$) ммоль/л;
- повільне зниження маси тіла після встановлення діагнозу та на тлі прийому пероральних цукрознижувальних препаратів;
- наявність епізодів ацетонурії за відсутності розвитку гострих кетоацетодичних станів як у дебюті захворювання, так і на тлі прийому пероральних цукрознижувальних препаратів.

Висновки

1. Визначення лише одного виду антитіл не є доказовим щодо верифікації діагнозу ППАДД.
2. Виявлення комбінації позитивного титру антитіл з великою ймовірністю свідчить про наявність ППАДД.
3. Визначення маркерів аутоімунної деструкції у хворих на ЦД 2 типу слід розцінювати як предиктор розвитку інсулінозалежності в майбутньому в цієї категорії хворих.
4. З урахуванням встановленої певної частоти виявлення позитивного титру антитіл (GAD ab, ICA ab, IA-2 ab) у хворих на ЦД 2 типу для верифікації ППАДД необхідно враховувати також особливості клінічного перебігу захворювання.

Список використаної літератури

1. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. 2002. 21 p.
2. Groop L., Lundgren V., Lyssenko V. et al. The Botnia Study Group: GADA positivity in relatives of type 2 diabetes or LADA // *Diabetes*. 2005, 54, N 2, 160.
3. Pozzilli P., Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent autoimmune diabetes of the adult). Definition, characterization, and potential prevention // *Diabetes Care*. 2001, 24, N 8, 1460-1467.
4. Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I.R. et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency // *Diabet. Med.* 1994, 11, 299-303.
5. Иванов А.В., Сунцов Ю.И. Медленно прогрессирующий сахарный диабет 1 типа (LADA) // *Сахарный диабет*. 2000, № 1, 33-37. (Ivanov A.V., Suntsov Yu.I. Type 1 latent autoimmune diabetes mellitus (LADA) // *Diabetes Mellitus*. 2000, N 3, 33-37).
6. Rolandsson O., Palmer J.P. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes // *Diabetologia*. 2010, 53, N 7, 1250-1253.
7. Кононенко И.В., Прокофьев С.А., Смирнова О.М. Функциональное состояние β -клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых // *Пробл. эндокринологии*. 2004, 50, № 1, 18-20. (Kononenko I.V., Prokofiev S.A., Smirnova O.M. Functional state of β -cells, immunological and clinical biochemical characteristics in patients with latent autoimmune diabetes of adults // *Probl. Of Endocrinol.* 2004, 50, N 1, 18-20).
8. Шіран А. Особливості клінічної картини та імунологічних показників у пацієнтів з повільно прогресуючим діабетом дорослих // *Буков. мед. вісн.* 2007, 11, № 2, 98-103. (Shiran A. Peculiarities of clinical pattern and immunological indices in patients with latent autoimmune diabetes of adults // *Bukovynskyi Med. Visnyk*. 2007, 11, N 2, 98-103).
9. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В. и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых (LADA) // *Сахарный диабет*. 2011, № 1, 28-33. (Nikonova T.V., Aranovich P.V., Pekareva E.V. et al. Immunogenetic aspects of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) // *Diabetes Mellitus*. 2011, N 11, 28-33).
10. Сухарева Б.С., Дарий Е.Л., Христофоров Р.Р. Глутамат-декарбоксилаза: структура и каталитические свойства // *Усп. биол. химии*. 2001, 41, 131-162. (Sukhareva B.S., Dariy E.L., Khristoforov R.R. Glutamate decarboxylase: structure and catalytic characteristics).
11. Rosario P.W.S., Ries J.S., Fagundes T.A. et al. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulization // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007, 5, N 11, 52-58.
12. Littorin B., Sundkvist G., Hagopian W. et al. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. A cohort study in young adults whose disease was initially labeled as type 2 or unclassifiable diabetes // *Diabetes Care*. 1999, 22, N 3, 409-412.
13. Winter W.E., Schatz D.A. Autoimmune Markers in

- Diabetes // Clin. Chem. 2011, 57, N 2, 168-175.
14. Knip M., Kukko M., Kulmala P. et al. Humoral beta-cell autoimmunity in relation to HLA-defined disease susceptibility in preclinical and clinical type 1 diabetes // Amer. J. Med. Genet. 2002, 115, N 1, 48-54.
 15. Murao S., Kondo S., Ohashi J. et al. Anti-thyroid peroxidase antibody, IA-2 antibody, and fasting C-peptide levels predict beta cell failure in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) – a 5-year follow up of the Ehime study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2008, 80, N 1, 114-121.
 16. Шаповальянц О.С., Никонова Т.В. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8 // Сахарный диабет. 2011, № 2, 18-22. (Shapovaliyants O.S., Nikonova T.V. Diagnostic and prognostic importance of antibodies at diabetes mellitus. New marker of autoimmune process – antibodies to ZnT8 // Diabetes Mellitus. 2011, N 2, 18-22).
 17. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 511 с. (Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Treatment of diabetes and its complications: Handbook for physicians. M.: Meditsina, 2005. 511 p.).
 18. Torn C. C-peptide and autoimmune markers in diabetes // Clin. Lab. 2003, 49, N 1-2, 1-10.
 19. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов. 4-е изд. М.: Высшая школа, 1990. 352 с. (Lakin G.F. Biometry: tutorial for biological specialities in colleges. 4th ed. M.: Vysshaya Shkola, 1990. 352 p.).
 20. Bandurska-Stankiewicz E., Praszkiwicz I., Surdykowski L. Latent autoimmune diabetes in adults – LADA diabetes // Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna. 2006, 6, N 4, 173-181.
 21. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. и др. HLA-гаплотипы, аутоантитела к β -клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1 типа (результаты 11-летнего наблюдения) // Сахарный диабет. 2010, № 4, 12-17. (Titovich E.V., Kuraeva T.L., Prokofiev S.A. et al. HLA-haplotypes, autoantibodies to β -cells: role in prediction of type 1 diabetes (results of 11-year observation) // Diabetes Mellitus. 2010, N 4, 12-17).
 22. Batstra M.R., van Driel A., Petersen J.S. et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies in screening for autoimmune diabetes: influence of comorbidity, age, and sex on specificity and threshold values // Clin. Chem. 1999, 45, N 12, 2269-2272.
 23. Великих Н.Є. Особливості розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу та обґрунтування диференційованої терапії. Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. Харків, 2008. 157 с. (Velykykh N.E. Characteristics of absolute insulin insufficiency development in patients with type 2 diabetes and background of differential therapy. Ph.D. Thesis, speciality 14.01.14. Kharkiv, 2008. 157 p.).
 24. Хамнуева Л.Ю., Малов И.В., Андреева Л.Ю. и др. Роль цитокинов в аутоиммунной деструкции β -клеток у больных сахарным диабетом 2 типа, инфицированных HBV и HCV // Цитокины и воспаление. 2005, 4, № 3, 20-24. (Khamnueva L.Yu., Malov I.V., Andreeva L.Yu. et al. Role of cytokines in the autoimmune destruction of β -cells in type 2 diabetes patients

25. Tuomi T., Carlsson A.-L., Li H. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies // Diabetes. 1999, 48, 150-157.

(Надійшла до редакції 2.08.2013)

Диагностическая значимость аутоиммунных маркеров в определении варианта течения сахарного диабета

Т.М. Тихонова

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

Резюме. В результате обследования 258 больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых (МПАДВ), сахарным диабетом 1 и 2 типа выявлена наиболее высокая частота положительного титра антител у больных МПАДВ. Установлено, что определение только одного вида антител не является доказательным для верификации диагноза ППАДД. С большой вероятностью о наличии ППАДД свидетельствует обнаружение комбинации положительного титра антител. Определение маркеров аутоиммунной деструкции при СД 2 типа следует рассматривать в качестве предикторов развития инсулинозависимости в будущем у данной категории больных. С учетом установленной определенной частоты выявления положительного титра антител (GAD ab, ICA ab, IA-2 ab) у больных СД 2 типа обосновывается необходимость для верификации МПАДВ учитывать особенности клинического течения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, аутоиммунные маркеры, диагностика.

Diagnostic significance of the autoimmune markers in the identification of option diabetes mellitus course

Т.М. Tykhonova

State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Kharkiv, 61002, Ukraine

Summary. An inspection result of 258 patients with slowly progressing autoimmune diabetes of adults (LADA), diabetes mellitus type 1 and 2 revealed the highest frequency of positive antibody titers in LADA patients. It has been found that the definition of only one type of antibodies is not conclusive for verification of diagnosis LADA. Combination of positive antibody titers indicates the presence of LADA with a high probability of detection. Determination of markers of autoimmune destruction in type 2 diabetes should be considered as predictors of insulin-dependent in future in these patients. The frequency of occurrence of a particular set of positive antibody titeres (GAD ab, ICA ab, IA-2 ab) in patients with type 2 diabetes explains the necessity of taking into account the clinical course of the disease for the verification LADA.

Keywords: diabetes mellitus, autoimmune markers, diagnosis.

Характеристика изменений биоэлектрической активности головного мозга у детей с сахарным диабетом 1 типа

Р.А. Абедимова

Региональный диагностический центр, г. Алматы, Республика Казахстан

Резюме. Целью исследования явилось изучение функционального состояния головного мозга у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Материал и методы: 205 детей с СД1 и 101 ребенок без СД обследованы методом электроэнцефалографии. Результаты: нормальная ЭЭГ наблюдалась у 20,5%, изменения ЭЭГ – у 79,5% детей, из них в виде нарушения регулярности альфа-ритма – у 53,6%, замедления основной активности фоновой записи 1 степени – у 23,4%, эпилептиформной активности – у 2,5% детей с СД1. Выводы: 1. У большинства (79,5%) детей с СД1 обнаружены изменения ЭЭГ. 2. Нарушения ЭЭГ у детей с СД1 в основном представлены замедлением основной активности фоновой записи, нарушением регулярности и пространственного распределения альфа-ритма. 3. Частота встречаемости нарушений ЭЭГ у детей с СД1 возрастает с повышением уровня гликозилированного гемоглобина.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, электроэнцефалография.

Вопросы диабетической энцефалопатии (ДЭ) достаточно широко изучаются, и в настоящее время учеными доказано наличие данного осложнения у взрослых больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1]. Результаты фундаментальных исследований по выявлению механизмов ДЭ у крыс с экспериментальным СД 1 типа (СД1) показали, что гипергликемия и недостаточное поступление инсулина приводят к

повреждению клеток олигодендроглии, в частности, к апоптозу [2]. Описаны также повреждения ЦНС при СД1 у детей [3].

На наш взгляд, головной мозг ребенка не может быть индифферентным к токсическому влиянию гипергликемии и продуктов распада при нарушенном углеводном обмене. При этом в центральной нервной системе не возникают грубые органические изменения, а поражение имеет скорее диффузный характер.

Для оценки функционального состояния головного мозга используют нейрофизиологические методы обследования, в частности, электроэнцефалографию (ЭЭГ), наиболее тонко характе-

* 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

ризирующую биоэлектрическую активность мозга.

Однако имеющиеся исследования биоэлектрической активности у больных с ДЭ проводились у взрослых пациентов и в них не применялась современная международная классификация заключений ЭЭГ.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния головного мозга у детей с СД1.

Материал и методы

Объектом исследования были 205 детей с СД1 в возрасте от 3 до 16 лет: 91 (44,4%) мальчик и 114 (55,6%) девочек. Средний возраст детей с СД1 составил $9,73 \pm 3,79$ лет (табл. 1).

Длительность СД1 у обследуемых детей варьировала от 6-х месяцев до 10 лет, в среднем – $2,73 \pm 2,58$ года. Наибольший удельный вес приходился на детей с продолжительностью СД1 от 1 до 5 лет – у 87 (42,4%) детей и до года – у 83 (40,5%) детей.

Согласно данным IDF (2007) по степени компенсации СД1 пациенты были распределены на 3 группы: в первую группу вошло 49 (23,9%) детей с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 6,5 до 7,4 ммоль/л, во вторую – 55 (26,8%) детей с уровнем HbA_{1c} от 7,5 до 9 ммоль/л, в третью – 101 (49,2%) ребенок с уровнем HbA_{1c} , превышающим 9 ммоль/л (табл. 2). Соответственно средний возраст детей 1-й группы составил $9,13 \pm 3,24$ лет, 2-й группы – $9,49 \pm 4,42$ года, 3-й группы – $10,07 \pm 3,57$ лет.

Таблица 1. Распределение обследованных детей с СД1 по полу и возрасту

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего	
	n	%	n	%	n	%
3-5 лет	17	8,4	20	9,7	37	18,1
6-8 лет	16	7,8	23	11,2	39	19,0
9-11 лет	22	10,8	26	12,7	48	23,5
12-14 лет	32	15,6	38	18,5	70	34,1
15-18 лет	4	1,9	7	3,4	11	5,3
Всего	91	44,4	114	55,6	205	100

Таблица 2. Распределение детей с СД 1 типа по уровню HbA_{1c}

HbA_{1c}	Мальчики		Девочки		Всего	
	n	%	n	%	n	%
6,5-7,4 ммоль/л	20	9,8	29	14,1	49	23,9
7,5-9 ммоль/л	23	11,2	32	15,6	55	26,8
>9,1 ммоль/л	48	23,4	53	25,8	101	49,3
Всего	91	44,4	114	55,6	205	100

Контрольная группа была представлена 101 ребенком без СД1. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

При анализе перинатального анамнеза выявлено, что статистически достоверной разницы между контрольной группой и детьми с СД1 не наблюдалось. Патологическое течение беременности и родов отмечалось у 103 (50,3%) матерей детей с СД1 и у 49 (48,5%) матерей детей контрольной группы ($p > 0,05$).

Из исследования были исключены дети, в анамнезе которых имелись черепно-мозговые травмы, нейроинфекции и другие органические поражения головного мозга.

Электрэнцефалография (ЭЭГ) проводилась на 32-канальном энцефалографе «Николет» (США). Чашечковые электроды накладывались по международной системе 10-20 Джаспер, использовались моно- и биполярные схемы монтажа. Во время записи рутинной ЭЭГ проводились функциональные пробы: реакция активации, ритмическая фотостимуляция и гипервентиляция в течение 3 минут. Анализировались основной ритм ЭЭГ – альфа-ритм, его амплитудно-частотные характеристики, регулярность, пространственное распределение, индекс представленности, а также реакции альфа-ритма на функциональные нагрузки.

Интерпретация результатов ЭЭГ проводилась с использованием международной классификации заключений ЭЭГ Лудерса (2000), а также учитывались возрастные особенности пациентов [4].

Обследование 15 детей раннего возраста (3 - 3,5 лет) проводилось в состоянии сна, при этом анализировались стадии и физиологические транзиты сна.

Результаты и их обсуждение

Нормальная картина ЭЭГ была обнаружена у 42 (20,5%) детей, больных СД1, и у 57 (56,4%) детей контрольной группы, у остальных 163 (79,5%) детей основной и 44 (43,6%) детей контрольной группы были зарегистрированы различные изменения функциональной активности головного мозга.

У детей с СД1 с нормальной картиной ЭЭГ средняя частота альфа-ритма была $9,73 \pm 0,15$ Гц, средняя амплитуда альфа-ритма – $53,69 \pm 3,16$ мкВ, средний индекс альфа-ритма – $57,61 \pm 1,90\%$. Альфа-ритм детей с нормальной картиной ЭЭГ характеризовался правильным зональным распределением, т.е. регистрировался в теменно-затылочных отделах, отмечался регулярностью и соответствовал возрасту. У

Оригінальні дослідження

всех детей с нормальной картиной ЭЭГ отмечались адекватные реакции основной активности на функциональные нагрузки. В контрольной группе характеристики основной активности были следующими: средняя частота $9,91 \pm 0,18$ Гц, средняя амплитуда $55,87 \pm 4,12$ мкВ, средний индекс $58,52 \pm 1,85\%$.

Неспецифические изменения в виде нарушения регулярности основного ритма с повышенным индексом тета- и дельта-колебаний в фоновой записи, зонального распределения альфа-ритма, не соответствующие возрастным особенностям, наблюдались у 110 (53,6%) детей основной и у 29 (28,7%) детей контрольной группы. У детей, больных СД1, средняя частота альфа-ритма равнялась $7,98 \pm 0,10$ Гц, средняя амплитуда – $61,96 \pm 2,37$ мкВ, средний индекс – $29,19 \pm 0,59\%$. Правильное зональное распределение основной активности у детей с нарушением регулярности ритма отмечалось в 51,8% (57) случаев, в остальных 48,2% (53) случаях наблюдалось смещение зональных границ. Реакции основной активности на функциональные нагрузки были адекватными. В контрольной группе средняя частота альфа-ритма была $8,05 \pm 0,21$ Гц, средняя амплитуда – $60,28 \pm 1,87$ мкВ, средний индекс – $30,12 \pm 0,74\%$.

Замедление основной активности фоновой записи 1 степени отмечено у 48 (23,4%) детей с СД1 и у 13 (12,9%) детей контрольной группы. Средняя частота альфа-ритма у детей с СД1 с замедлением основной активности фоновой записи составила $6,43 \pm 0,20$ Гц, средняя амплитуда – $78,5 \pm 4,74$ мкВ, средний индекс – $20,2 \pm 0,85\%$. Смещение зональных границ наблюдалось в 62,5% (30) случаях, правильное пространственное распределение альфа-ритма – в 37,5% (18) случаях. Реакции на функциональные нагрузки были неоднородными. Так, реакция активации была адекватной у всех, но у 5 (2,5%) детей с СД1 была зарегистрирована эпилептиформная активность (ЭА) при ритмической фотостимуляции и гипервентиляции в виде комплексов острая-медленная волна, и она носила генерализованный характер. В контрольной группе средняя частота альфа-ритма составила $6,75 \pm 0,32$ Гц, амплитуда – $81,3 \pm 1,54$ мкВ, ЭА наблюдалась у 2 (1,9%) детей.

Следует отметить, что среди 5 детей, больных СД1, с зарегистрированной ЭА, у 3 (60,0%) наблюдались эпилептические приступы по типу генерализованных тонико-клонических (ГТКП), которые были однократными и имели место при кетоацидотической коме, за исключением одного ребенка, у которого приступы отмечались при

гипогликемии. У остальных 2 (40,0%) детей эпилептические приступы не наблюдались.

Следует отметить, что с повышением уровня гликозилированного гемоглобина возрастала частота изменений ЭЭГ ($r=0,9$). Так, если среди детей 1-й группы изменения биоэлектрической активности отмечались у 18,5%, то среди детей 2-й группы – у 20,5%, а в 3-й – у 40,5% пациентов. Эпилептиформная активность также чаще наблюдалась в 3-й группе – у 4 (2%) детей, реже – во 2-й группе (у 1 (0,5%) ребенка) и вообще не встречалась у пациентов 1-й группы.

Таким образом, у большинства детей с СД1 были обнаружены изменения биоэлектрической активности головного мозга, из которых нарушения неспецифического характера отмечались у 110 (53,6%), замедление основной активности фоновой записи – у 48 (23,4%), эпилептиформная активность – у 5 (2,5%) детей.

Известно, что патологическое течение беременности и родов матери приводит к внутриутробной гипоксии, что оказывает неблагоприятное влияние на формирование головного мозга ребенка. Внутриутробная гипоксия способна вызывать расстройство метаболизма нейротрансмиттеров, что, в свою очередь, приводит к нарушению образования тормозных медиаторов, которое впоследствии может отражаться на формировании биоэлектрической активности головного мозга и проявляться функциональной незрелостью [5].

Хроническая гипергликемия активизирует оксидативный стресс, ведущий к накоплению продуктов перекисного окисления липидов и к дальнейшей тканевой гипоксии. В свою очередь, тканевая гипоксия, являющаяся следствием хронической гипергликемии, может усугублять имеющуюся функциональную незрелость головного мозга и приводить к дальнейшим нарушениям биоэлектрической активности у детей с СД1.

Таким образом, центральная нервная система ребенка с СД1 при наличии неблагоприятного перинатального анамнеза может подвергаться двойному воздействию гипоксии, с одной стороны, внутриутробной, с другой – вследствие нарушения углеводного обмена, что вполне может отражаться на функциональном состоянии головного мозга.

Обнаруженные изменения биоэлектрической активности у детей с СД1, могут свидетельствовать о наличии диффузного поражения головного мозга, возможно, диабетической энцефалопатии смешанного гипоксически-дисметаболического генеза.

Выводы

1. У большинства (79,5%) детей с СД1 обнаружены изменения биоэлектрической активности головного мозга
2. Изменения ЭЭГ у детей с СД1 в основном представлены неспецифическими нарушениями и замедлением основной активности фоновой записи.
3. Частота встречаемости нарушений ЭЭГ у детей с СД1 возрастает с повышением уровня гликозилированного гемоглобина.

Список использованной литературы

1. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 440 с. (Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabetic neuropathy. 2nd ed. Moscow: ООО "Medical Informational Agency Publishing". 2011. 440 p.).
2. Sima A.A.F., Zhang W., Kreipkeetal O.W.. White matter changes precede those of gray matter in type 1 diabetic encephalopathy and are preventable by C-peptide // 20th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD. Final Programme and Book of Abstracts. Stocholm, Sweden. 17-19 September 2010, 67.
3. Biessels G.J., Luchsinger J.A. Diabetes and Brain. Humana Press, 2009. 474 p.
4. Luders H.O., Noachtar S. Atlas of epileptic seizures and syndromes // Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. 204 p.
5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: руководство для врачей. СПб: Издательство «Питер», 2000. 224 с. (Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic neonate encephalopathy: handbook for physicians. St. Petersburg: "Piter", 2000. 224 p.).

(Надійшла до редакції 3.04.2013)

Характеристика змін біоелектричної активності головного мозку в дітей із цукровим діабетом 1 типу

Р.А. Абедимова

Регіональний діагностичний центр, Алмати, Республіка Казахстан

Резюме. Метою дослідження було вивчення функціонального стану головного мозку в дітей із цукровим діабетом 1 типу (ЦД1). Матеріал і методи: 205 дітей із ЦД1 і 101 дитину без ЦД було обстежено методом електроенцефалографії. Результати: нормальна ЕЕГ спостерігалася у 20,5%, зміни ЕЕГ – у 79,5% дітей, із них у вигляді порушення регулярності альфа-ритму – у 53,6%, уповільнення основної активності фонових запису 1 ступеня – у 23,4%,

епілептиформної активності – у 2,5% дітей із ЦД1. Висновки: 1. У більшості (79,5%) дітей із ЦД1 виявлені зміни ЕЕГ. 2. Порушення ЕЕГ у дітей із ЦД1 в основному представлені уповільненням основної активності фонових запису, порушенням регулярності та просторового розподілу альфа-ритму. 3. Між виразністю порушень ЕЕГ у дітей із ЦД1 і ступенем компенсації захворювання існує кореляційний зв'язок.

Ключові слова: діти, цукровий діабет, електроенцефалографія.

Characteristic changes of the bioelectrical activity in children with type 1 diabetes mellitus

R.A. Abedimova

Regional Diagnostic Center, Almaty, Republic of Kazakhstan

Summary. The aim of the study was to investigate the functional state of the brain in children with diabetes mellitus type 1 (IDDM). Material and Methods: 205 children with IDDM and 101 children without diabetes were examined by electroencephalography. Results: normal EEG in 20.5% and EEG changes - 79.5% in the form of violations of the regular alpha rhythm 53.6%, slowing down the main activity of the background recording of 1 degree - 23.4%, epileptiform activity - 2.5%. Conclusions: 1. The majority 79.5% of children with IDDM found EEG changes. 2. EEG abnormalities in children with IDDM are mainly represented by the main activity slowing background writing, a violation of regularity and spatial distribution of the alpha rhythm. 3. Severity of EEG abnormalities in children with IDDM has a correlation with the degree of compensation of disease

Keywords: children, diabetes mellitus, electroencephalography.

Метаболическое ожирение при нормальной массе тела. Нерешенные вопросы диагностики

О.А. Гончарова¹,
В.И. Парцхаладзе¹,
И.М. Ильина²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования;

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

Резюме. Исследование показало, что у контингента лиц с нормальной массой тела (нормМТ) на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа достоверно чаще, чем у лиц без диабета, выявляются антропометрические признаки метаболического ожирения. Это позволяет предположить, что они, являясь доступными для определения в повседневной медицинской практике, могут быть использованы не только как диагностические, но и как прогностические критерии. Увеличение окружности талии (ОТ), расцениваемое как основной критерий диагностики метаболического синдрома в редакции IDF, установлено у 58,8% больных СД 2 типа и в 24,0% случаев среди лиц с нормМТ без диабета. Увеличение индекса ОТ/рост, преимуществом которого является единый для мужчин и женщин показатель нормы, при СД 2 типа имело место в 52,9%, а в контроле – в 11,8% случаев. Повышение процентного содержания жировой ткани (ЖТ) у пациентов с СД 2 типа определено в 94,1% случаев при 52,0% у лиц без диабета. В определенной степени такое различие в частоте этих показателей можно объяснить неадекватностью нормативов ОТ для лиц с нормМТ, которые не способны определить во многих случаях наличия абдоминального ожирения при нормМТ. С другой стороны, следует учитывать, что уровень процентного содержания ЖТ включает не только висцеральный жир.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа при нормальной массе тела, окружность талии, процентное содержание жировой и мышечной ткани.

Сегодня в научных публикациях довольно активно обсуждается проблема метаболического ожирения при нормальной массе тела (нормМТ), которое является фактором риска сердечно-сосудистой патологии, не менее

значимым, чем при избыточной массе тела (избМТ) либо ожирении (Ож) [1]. Как правило, контингент лиц с нормМТ и врачами первичного звена медицинской помощи, и кардиологами, и эндокринологами расценивается как относительно благополучный, не требующий динамического наблюдения и профилактического обследования. Поэтому кардиальная патология и сахарный диабет (СД) 2 типа выявляются у них нередко на стадии сформировавшихся осложнений.

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

В соответствии с критериями определения метаболического синдрома (МС) в редакции IDF (2005), в качестве основного критерия его диагностики рассматривается наличие абдоминального ожирения (АО) [2]. При этом в данной редакции нормативы размеров окружности талии (ОТ) были ужесточены по сравнению с нормативами АТР III: у мужчин с <101 см до <94 см; у женщин с <88 см до <80 см [3,4]. Этот шаг, естественно, значительно увеличивает контингент лиц с МС. Однако следует признать, что даже эти нормативные показатели ОТ не во всех случаях висцерального отложения жира у лиц с нормМТ будут превышены. Поэтому для объективной оценки наличия АО предложен ряд антропометрических индексов, из которых исследователями выделен как наиболее информативный и удобный для использования в практической медицине индекс ОТ/рост (Waist-Height ratio, WHtR) [5-7]. В ряде медицинских исследований показано, что структура (или композиция) тела более важна, чем масса тела, как показатель здоровья, особенно, риска сердечно-сосудистой патологии. Исследователи из клиники Мэйо под руководством кардиолога F.Lopez-Jimenes проанализировали данные 6171 американца с нормМТ и выявили, что те из них, у кого было высокое процентное содержание жировой ткани (ЖТ), имели большие кардиологические проблемы, чем лица с показателем, соответствующим возрасту [1]. Существует также мнение, что важным негативным прогностическим показателем является повышенный уровень соотношения между жировой и мышечной тканью (МТ).

Указанная информация стала обоснованием для проведения данного исследования, **целью** которого явилась сравнительная оценка диагностической и прогностической в плане развития СД 2 типа значимости показателей, доступных для использования в системе практического здравоохранения, для выявления метаболического ожирения у лиц с нормМТ.

Материалы и методы

У 34 больных СД 2 типа с нормМТ (<25,0 кг/м²) исследована частота повышения ОТ, индекс WHtR, процентное содержание ЖТ и МТ и соотношение между ними. Группы сравнения, которым проведены аналогичные исследова-

ния, составили 80 больных СД 2 типа с избМТ (n=44) и Ож (n=36). Контрольные группы, аналогичные по возрастному и гендерному составу, составили 110 лиц без СД с нормМТ (n=50), избМТ (n=30) и Ож (n=30). Процентное содержание ЖТ и МТ исследовано с помощью диагностических весов фирмы «Бойер» (Германия). Результаты анализировали с использованием таблиц, в которых представлены возрастные нормы этих показателей у мужчин и женщин. Статистический анализ полученных результатов проводился с оценкой *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия между показателями при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В группах лиц с нормМТ, больных СД 2 типа либо без диабета (контроль), проанализировали частоту повышения показателя ОТ. Анализ проведен с учетом критериев IDF (2005) и АТР III (2001) с выделением трех подгрупп: с показателем ОТ, входящим в нормативы критериев IDF; ОТ в пределах так называемой «тревожной зоны», т.е. превышающие нормативы IDF, но укладывающиеся в нормативы АТР III (для мужчин от 94 до 101 см, для женщин от 80 до 88 см); ОТ значительно увеличена (у мужчин ≥ 101 см, у женщин ≥ 88 см) [8].

Представленные в **таблице 1** результаты свидетельствуют, что нормальные показатели ОТ достоверно чаще ($p < 0,05$) определялись в контрольной группе; ОТ в пределах «тревожной зоны» – достоверно чаще у больных СД 2 типа ($p < 0,05$), при этом частота значительного увеличения ОТ между группами достоверно не различалась, хотя общая подгруппа с увеличенной ОТ была достоверно большей среди больных СД 2 типа (58,8% против 24,0%, $p < 0,05$).

Таким образом, по действующим на сегодня нормативам увеличение ОТ определяется у 24,0% лиц с нормМТ. При наличии СД 2 типа эта группа достоверно увеличивается преимущественно за счет роста подгруппы с ОТ в пределах «тревожной зоны», и такое увеличение можно рассматривать как фактор риска СД 2 типа.

Таблица 1. Окружность талии у лиц с нормальной массой тела в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Группа	n	M±m	Частота в (%)		
			норма ОТ	ОТ в пределах «тревожной зоны»	Значительное увеличение ОТ
СД 2 типа	34	86,0±2,12	41,2%	52,9%	5,9%
Контроль (без СД)	50	74,32±1,37	76,0%	20,0%	4,0%
p		<0,001	<0,05	<0,05	-

Оригинальні дослідження

Таблиця 2. Индекс окружности талии/рост при нормальной массе тела в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Группы обследованных	НормМТ		ИзбМТ		Ож	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m
СД 2 типа	34	0,50±0,01	44	0,57±0,01 ^a	36	0,63±0,01 ^{bc}
Контроль (без СД)	50	0,46±0,007	30	0,56±0,007 ^a	30	0,63±0,01 ^{bc}
p		<0,001		-		-

Примечание: здесь и в табл. 4 и 5^a – достоверность различия между нормМТ и избМТ;
^b – достоверность различия между нормМТ и Ож; ^c – достоверность различия между избМТ и Ож.

На сегодняшний день для объективной оценки степени накопления жира вокруг внутренних органов предложен ряд индексов. Мы использовали индекс WHtR (waist-height ratio) – соотношение ОТ/рост. Норма для этого индекса одинакова для мужчин и женщин и равна <0,5 [5, 6, 9]. Представленные в **таблице 2** данные свидетельствуют, что у лиц без СД 2 типа данный индекс был в пределах нормы только в группе с нормМТ. При избМТ и Ож он превышал норму и был наибольшим при Ож. На фоне СД 2 типа индекс WHtR в группах с избМТ и Ож практически не отличался от контроля, а при нормМТ он превышал норму и стал достоверно большим, чем в группах контроля.

Частота повышения индекса при Ож составила 100% и для лиц без диабета, и при СД 2 типа; в группах с избМТ – соответственно 94,7 против 100% (p>0,05). В то же время на фоне СД 2 типа при нормМТ частота повышения индекса достоверно (p<0,001) повышалась и его уровень превышал норму у 52,9% пациентов по сравнению с 11,8% лиц в контроле.

Процентное содержание как жировой, так и мышечной ткани имеет возрастные границы нор-

Таблиця 3. Частота повышения процентного содержания жировой ткани в группах с СД 2 типа и без диабета в зависимости от индекса массы тела

Группы обследованных	Частота повышения % жира					
	НормМТ		ИзбМТ		Ож	
	n	%	n	%	n	%
СД 2 типа	34	94,1	44	100	36	100
Контроль (без СД)	50	52,0	30	100	30	100
p		<0,05		-		-

Таблиця 4. Частота снижения процентного содержания мышечной ткани (в %) при различном индексе массы тела в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Группы обследованных	Частота снижения % мышечной ткани					
	НормМТ		ИзбМТ		Ож	
	n	%	n	%	n	%
СД 2 типа	34	41,18	44	40,91	36	61,11
Контроль (без СД)	50	8,00	30	20,00	30	80,00 ^{bc}
p		<0,02		-		-

мы, которые учитывались нами при анализе данных обследованных лиц. В **таблице 3** отдифференцированы три позиции, касающиеся ЖТ, а именно, содержание жира «в пределах нормы», «удовлетворительный уровень» и «выше возрастных норм», и представлен удельный вес каждой из них в подгруппах с нормМТ, избМТ и Ож.

Полученные данные свидетельствуют, что в группах с избМТ и Ож, независимо от наличия СД 2 типа, у всех лиц имеет место повышение процентного содержания ЖТ. В то же время, при нормМТ в группе без СД процентное содержание ЖТ превышает возрастные нормативы более чем у половины обследованных (52,0%), а при наличии СД 2 типа – почти у всех (94,1%). Эти результаты дают основание считать превышение возрастных норм процентного содержания ЖТ одним из факторов риска СД 2 типа. Кроме того, эти данные необходимо учитывать при мониторинге больных СД 2 типа с нормМТ в том плане, что на них распространяются Рекомендации ADA и EASD (2012) относительно алгоритма гипогликемической терапии с использованием уже на начальных этапах диагностики СД 2 типа метформина [10].

Следует отметить, что в группе больных СД 2 типа с нормМТ в 52,9% случаев повышение процентного содержания ЖТ определялось при нормальном значении ОТ, т.е. действующие нормативы ОТ требуют коррекции для контингента с нормМТ.

В соответствии с данными литературы, негативную прогностическую роль в формировании сердечно-сосудистой патологии играет не только факт повышения процентного содержания ЖТ в организме, но и нарушение определенного соотношения между ЖТ и МТ [11]. Следует учитывать, что это соотношение может повыситься и за счет снижения процентного содержания МТ. Поэтому нами исследована частота такого снижения у лиц с СД 2 типа и без диабета в зависимости от уровня ИМТ (**табл. 4.**)

В группах лиц с Ож выявлена наибольшая частота снижения процентного содержания МТ, причем на фоне СД 2 типа этот показатель оказался в 1,3 раза меньшим. Вместе с тем, при избМТ частота недостаточности МТ на фоне СД 2 типа была вдвое, а при нормМТ – более чем в 5 раз большей, чем в контроле, (p<0,02), что свидетельствует об актуальности этой проблемы для лиц с нормМТ, больных СД 2 типа.

Результаты исследования зависимости соотношения между ЖТ и МТ от величины ИМТ у

Таблица 5. Соотношение между процентным содержанием жировой и мышечной ткани в зависимости от величины ИМТ и наличия СД 2 типа

Группы обследованных	Соотношение ЖТ/МТ		
	НормМТ	ИзбМТ	Ож
СД 2 типа	0,88±0,05	1,19±0,04 ^a	1,39±0,04 ^{bс}
Контроль (без СД)	0,89±0,03	1,18±0,05 ^a	1,39±0,02 ^{bс}

лиц с СД 2 типа представлены в **таблице 5**.

Соотношение между процентным содержанием жировой и мышечной ткани в группах с нормМТ, избМТ и Ож практически не зависит от наличия СД 2 типа. В группах с нормМТ этот показатель ниже единицы, что свидетельствует о преобладании МТ. В группах с избМТ и Ож величина соотношения превышает единицу, что отражает факт преобладания ЖТ, причем в большей степени – при Ож.

Исходя из представленных в табл. 3 и 4 данных, можно предположить, что механизм поддержания уровня данного соотношения на фоне СД 2 типа по сравнению с контролем имеет различную природу. При нормМТ оно достигается за счет значительного, но примерно одинакового в абсолютных значениях, снижения процентного содержания МТ и повышения ЖТ. Однако при этом выявлено, что у 28% лиц контрольной группы и у 29,4% пациентов группы с СД 2 типа этот показатель был выше единицы, то есть у них превалировала ЖТ.

В группах с избМТ и с Ож превышение возрастных норм процентного содержания ЖТ имело место в 100% случаев как на фоне СД 2 типа, так и в контрольных группах. Однако при избМТ на фоне СД 2 типа число лиц со снижением мышечной массы увеличилось вдвое, т.е. для сохранения величины соотношения ЖТ/МТ необходимо одновременное повышение содержания ЖТ в пределах коридора избМТ (25,0-29,9 кг/м²).

В группах с Ож на фоне СД 2, наоборот, на фоне СД 2 типа уменьшилась частота снижения пропорции МТ (с 80% в контроле до 61,11% при СД 2 типа). Поэтому для сохранения уровня соотношения, наблюдаемого в контрольной группе, необходимо соответствующее уменьшение степени Ож, т.е. процентного содержания ЖТ. При этом не исключено, что такой эффект обусловлен проводимой больным СД 2 типа терапией с использованием метформина, который, как правило, не назначается больным СД 2 типа с нормМТ либо лицам с Ож без наличия диабета.

Таким образом, у лиц с нормМТ с помощью доступных для практического здравоохранения методов, а именно, измерения ОТ, расчета индекса WHtR, определения процентного содержания

ЖТ и МТ, представляется возможным выделить группы с метаболическим Ож. Наибольшим потенциалом в этом плане обладает определение процентного содержания ЖТ и величины соотношения ЖТ/МТ, однако эти результаты включают не только висцеральный жир. Сверхнормативные показатели ОТ определяются только примерно у четверти лиц с нормМТ, но не исключено, что и нормальные показатели ОТ подразумевают наличие абдоминального жира.

Тем не менее, эти исследования должны войти в число обязательных в практику медицинских учреждений, учитывая установленную на мировом уровне значительную частоту сердечно-сосудистых патологий у лиц с нормМТ.

У больных СД 2 типа с нормМТ частота указанных показателей метаболического Ож достоверно выше: увеличение ОТ у 58,8% и избыточное процентное содержание ЖТ у 94,1%. С одной стороны, это позволяет считать данные изменения в популяции фактором риска СД 2 типа, с другой – необходимо учитывать при мониторинге – профилактическом и лечебном – лиц с нормМТ, ибо значительная часть таких лиц нуждается в назначении метформина.

Выводы

1. У больных СД 2 типа с нормальной массой тела частота увеличения окружности талии, основного антропометрического показателя абдоминального ожирения, составляет 58,8%, что достоверно превышает показатель у аналогичного контингента без диабета. Примерно у такого же числа больных СД 2 типа (52,9%) определяется повышение индекса WHtR.
2. Более 52% лиц, не страдающих СД 2 типа, имеют повышенное относительно возрастных норм процентное содержание жировой ткани, и эта частота достоверно выше (94,1%) среди больных СД 2 типа с нормальной массой тела.
3. У 41,2% больных СД 2 типа с нормальной массой тела определяется снижение относительно возрастной нормы процентного содержания мышечной ткани, что в 5 раз больше, чем у аналогичного контингента без диабета (8,0%).
4. При нормальной массе тела у 28,0% лиц без диабета и у 29,4% с СД 2 типа соотношение между жировой и мышечной тканью превышает единицу, что свидетельствует о преобладании процентного содержания жировой ткани.
5. При наличии признаков метаболического ожирения у больных СД 2 типа с нормаль-

ной массой тела целесообразно включение в лечебный комплекс метформина.

Список использованной литературы

1. Romero-Corral A., Somers V.K., Sierra-Johnson J. et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality // *Eur. Heart J.* 2010, 31, N 6, 737-746.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. Consensus statement from the International Diabetes Federation // *Diabet. Med.* 2006, 23, 469-480.
3. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому // *Нова медицина.* 2004, № 4, 20-24. (Mitchenko O.I. Pathogenetic fundamentals of metabolic syndrome // *New Medicine.* 2004, N 4, 20-24).
4. Grundy S.M. Does a diagnosis of metabolic syndrome have a value in clinical practice? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 1248-1251.
5. Hsieh S.D., Yoshinaga H., Muto T. Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in Japanese men and women // *Int. J. Obes.* 2003, 27, 610-616.
6. Mombelli G., Zanaboni A.M., Gaito D.S. et al. Waist-to-height ratio is a highly sensitive index for the metabolic syndrome in a mediterranean population // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2009, 7, N 5, 477-484.
7. Meseri R., Ucku R., Unal B. Waist:height ratio: a superior index in estimating cardiovascular risks in Turkish adults // *Pub. Health Nutr.* 2013, 1-7.
8. Kahn R., Buse J., Ferrannini E. et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. // *Diabetes Care.* 2005, 38, 2289-2304.
9. Sonmez K., Akcakoyun M., Akcay A. et al. Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (body mass index, waist circumference or waist-height ratio) // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27(3):341-346.
10. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach // *Diab. Care* 2012, 1-16 (publ. ahead of print).
11. Klaus J.R., Hurwitz B.E., Llabre M.M. et al. Central obesity and insulin resistance in the cardiometabolic syndrome: pathways to preclinical cardiovascular structure and function // *J. CardioMetabolic Syndr.* 2009, 4, N 2, 63-71.

(Надійшла до редакції 4.12.2013)

Метаболічне ожиріння за нормальної маси тіла. Невирішені питання діагностики

О.А. Гончарова¹, В.І. Парцхаладзе¹, І.М. Ільїна²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України;

²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Резюме. Дослідження показало, що в осіб із нормальною масою тіла (нормМТ) на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу вірогідно

частіше, ніж без діабету, виявляються антропометричні ознаки метаболічного ожиріння. Це дозволяє припустити, що вони, як доступні для визначення в повсякденній медичній практиці, можуть бути використані не тільки як діагностичні, але й як прогностичні методи. Збільшення об'єму талії (ОТ), яке розглядається за редакцією IDF як основний критерій діагностики метаболічного синдрому, встановлено в 58,8% хворих на ЦД 2 типу та в 24,0% випадках серед осіб без діабету. Збільшення індексу ОТ/ріст, перевагою якого є єдиний для чоловіків та жінок показник норми, за ЦД 2 типу мало місце в 52,9%, а в контролі – в 11,8% випадків. У той же час збільшення процентного вмісту жирової тканини (ЖТ) на тлі ЦД 2 типу виявлено в 94,1% випадків при 52,0% в осіб без діабету. У деякій мірі таку різницю в частоті цих показників можливо пояснити неадекватністю нормативів ОТ для осіб із нормМТ, які не спроможні виявити в багатьох випадках наявність абдомінального ожиріння. З другого боку, слід враховувати, що рівень процентного вмісту ЖТ включає не тільки її вісцеральну частину.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу за нормальної маси тіла, окружність талії, процентний вміст жирової та м'язової тканини.

Metabolic obesity in normal body weight. Unsolved issues of diagnostics

О.А. Goncharova¹, V.I. Partshaladze¹, I.M. Il'ina²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education;

²State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology, Natl Acad. Med. Sci of Ukraine»

Summary. The authors have demonstrated that in a cohort with normal body weight (normBW) and type 2 diabetes mellitus (DM) anthropometric signs of metabolic obesity are significantly more common than in those without DM. This suggests that these signs, being available for determination in everyday medical practice, may be used not only as diagnostic, but also as prognostic methods. An increased waist circumference (WC) that is considered by IDF to be the main criterion for diagnosis of metabolic syndrome, was reported in 58.8% of patients with type 2 DM and in 24.0% among those without diabetes. An increased WC/growth ratio, whose advantage is an equal normal index for men and women, occurred in 52.9% of type 2 DM cases and in 11.8% of control cases. At the same time, an increased percentage of adipose tissue (AT) in the presence of type 2 DM was reported in 94.1% of cases versus 52.0% in those without diabetes. To some extent, this difference in the frequency of these indices can be due to an inadequacy of normal WC standards for persons with normBW, which are not able to reveal in many cases the presence of abdominal obesity. On the other hand, it should be noted that the level of AT percentage includes not only a visceral component.

Keywords: type 2 diabetes with normal body weight; waist circumference; percentage of adipose and muscular tissue.

Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. IV. Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения осложнений основного заболевания

И.П. Пастер*,
Н.Д. Тронько

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

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению стволовых клеток для лечения осложнений сахарного диабета первого типа.

Ключевые слова: сахарный диабет первого типа, осложнения, стволовые клетки, клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) 1 типа является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1].

СД 1 типа приводит к росту заболеваемости и прогрессированию ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваниям периферических артерий, а также к 2-4-кратному увеличению риска смертельных исходов при этих заболеваниях [2].

СД 1 типа может привести при прогрессировании заболевания к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе, диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезни сердца и инсульта [3]. СД также является причиной возрастания заболеваемости и смертности [4].

Число людей, страдающих осложнениями СД, постоянно увеличивается. Так, в 2012 г. распространенность СД с осложнениями в Украине составила 501694 больных или 1289 человек на каждые 100 тысяч взрослого населения, а заболеваемость на СД с осложнениями – 33482 больных или 86 человек на каждые 100 тысяч взрослого населения [5]. Общее количество зарегистрированных осложнений СД, в т.ч. впервые выявленных, составило: для СД с поражением почек – 76004 и 5488 случаев, для диабетической ретинопатии – 172901 и 11260 случаев, для диабетической катаракты – 49646

* 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: pasteur@bigmir.net

ОГЛЯДИ

и 3727 случаев и для диабетической гангрены – 7164 и 2250 случаев. Количество ампутаций, связанных с СД, составило 3370 операций или 0,74 на 10 тысяч населения, а послеоперационная летальность – 6,05%.

Более 80 лет основной терапевтический подход ограничивался лечением симптомов СД заместительной инсулинотерапией. Результаты проведенного исследования «Контроль сахарного диабета и его осложнений» («Diabetes Control and Complications Trial») показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы крови при интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных деструктивных осложнений СД (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистой патологии) [6, 7].

Современные исследования по терапии СД направлены на поиск средств (препаратов), действие которых максимально приближено к физиологическим условиям динамики секреции инсулина [8]. Основные разработки ведутся фактически по трем направлениям: а) усовершенствование препаратов инсулина путем создания их аналогов с помощью генно-инженерной технологии; б) усовершенствование способов доставки инсулина путем разработки аэрозольных форм для введения с помощью специальных ингаляторов или разработки пероральных форм, предварительно иммобилизованных в полимерном гидрогеле; в) усовершенствование методов трансплантации ПЖ, островков Лангерганса и β -клеток путем инкапсулирования трансплантата или использование полученных с помощью генно-инженерной технологии псевдо- β -клеток.

Цель регенеративной медицины при терапии СД заключается в создании неограниченного источника β -клеток, которые имеют происхождение от самого пациента и являются неиммуногенными, способными вырабатывать и секретировать инсулин соответственно физиологическим потребностям организма и самообновляемыми [9].

Весьма перспективным методом терапии СД является также использование стволовых клеток (СК) в качестве практически неограниченного источника физиологически компетентного заменителя первичных островков Лангерганса [10-13].

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях по применению СК для лечения осложнений СД 1 типа.

Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения осложнений сахарного диабета 1 типа

Анализ клинических исследований по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 1 типа проведен по базе данных сайта ClinicalTrials.gov [14]. ClinicalTrials.gov – это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию и медикаментам (Food and Drug Administration).

По состоянию на 1 ноября 2013 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация об 11 клинических исследованиях по применению стволовых клеток для лечения осложнений сахарного диабета 1 типа (табл.).

Анализ дат начала исследований (даты приведены согласно заявкам на проведения исследований) показал, что в 2009 г. было зарегистрировано 3 клинических исследования, в 2005 и 2007 гг. – по 2 клинических исследования, в 2008, 2010, 2012 и 2013 гг. – по 1 исследованию.

Средняя продолжительность исследований составляет около 2 лет и 2 месяцев (от 8 месяцев до 4 лет). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2011 г. – 3 клинических исследования, в 2010, 2011 и 2013 гг. – по 2 исследования, в 2008 и 2012 гг. – по 1 исследованию.

Текущий статус выполнения исследования: «набор» (активный набор участников исследования) – 3 исследования (27,3% от общего количества), «завершен» (исследование успешно завершено, участники не обследуют и не лечат) – 3 исследования (27,3%), «информация отсутствует» (информация не обновлялась в течение длительного времени) – 3 исследования (27,3%) и «активный, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) – 2 исследования (18,1%). В целом, последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2012 г. – для 3 исследований, в 2009 и 2011 гг. – для 2 исследований, в 2007, 2008, 2010 и 2013 гг. – для 1 исследования ежегодно.

Больше всего исследований (по 3 иссле-

дования или по 27,3% от общего количества) проводится в клиниках Германии и Испании. Также базовые учреждения исследований расположены в США (2 исследования или 18,1%), Израиле, Индии и Чехии (по 1 исследованию или по 9,1%). Подавляющее большинство исследований проводится в одном специализированном учреждении, за исключением исследований NCT00987363 и NCT01257776 (выполняются в 4 и 2 учреждениях Испании соответственно).

В исследовании NCT00434616 было указано 3 организации-соисполнителя (другие организации, оказывающие поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности), а в исследованиях NCT00872326 и NCT00987363 – по 1 организации.

В 8 клинических исследованиях (72,7% от общего количества) были указан 1 ответственный исполнитель (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования), в исследовании NCT01257776 (9,1%) – 2, в исследовании NCT00872326 (9,1%) – 3 и в исследовании NCT00987363 (9,1%) – 13.

Все исследования были интервенционными, т.е. исследователь согласно протоколу назначал субъектам диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

По видам вмешательства исследования были распределены на следующие группы: «процедура» – 6 (54,5% от общего количества), «медикаменты» – 2 (18,2%), «биологическое» – 2 (18,2%) и «другое» – 1 (9,1%).

Среднее количество участников в исследовании составило около 61 субъекта (минимальное – 15, максимальное – 250).

Распределение для 7 исследований (63,6% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) – и для 1 (9,1%) – не рандомизированное (распределение участников по группам по решению врача). Для 3 исследований (27,3% от общего количества) способ распределения не был указан.

Согласно классификации исследований, все они были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья.

В 6 исследованиях (54,5% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была параллельная группа, при которой участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования, а в 5 исследованиях (45,5%) – одиночная (однонаправленное исследование).

В 9 исследованиях (81,8% от общего количества) маскировка не использовалась, т.е. все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства, 1 исследование (9,1%) было одиночным слепым (о назначении вмешательства не знал или участник или эксперт по оценке результатов) и 1 исследование (9,1%) – двойным слепым (о назначении вмешательства не знали субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов).

Основной целью всех исследований было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния).

Для исследований, которые были связаны с изучением новых лекарственных препаратов или биологических продуктов, были указаны следующие фазы исследований: I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) – для 2 исследований (18,2% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) – для 5 исследований (45,4%), II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) – для 2 исследований (18,2%) и II/III фаза (представляет собой сочетание II и III фаз, где III фаза включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, и предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) – для 1 исследования (9,1%). Указание фазы отсутствовало для исследования NCT00815217 (9,1% от общего количества).

В подавляющем большинстве клинических

ОГЛЯДИ

исследований не предусматриваются научные публикации результатов. Показано, что результаты 25-50% клинических исследований не были опубликованы, а среднее время на публикацию составляет около 2 лет [15, 16].

Однако анализ базы данных медицинских и биологических публикаций «PubMed», созданной Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information) на основе раздела «Биотехнология» Национальной медицинской библиотеки, позволил выявить научные публикации исполнителей 3 клинических исследований в этом направлении.

Согласно протоколу исследования NCT00872326, неоваскулогенез, индуцированный терапией стволовыми клетками, может быть полезным подходом у больных СД с ограниченным сосудистым гомеостазом [17]. Неоваскулогенез и клиническое улучшение сравнивали в начале исследования и через 3 и 12 месяцев после внутриартериального введения аутологичных одноядерных клеток костномозгового происхождения («ВММНС») ($100-400 \times 10^6$ клеток) 20 больным СД с тяжелой артериальной ишемией ниже колена. Хотя время наступления клинического эффекта отличалось среди пациентов, после 12 месяцев наблюдения у всех пациентов имело место заметное улучшение согласно классификации Резерфорда-Беккера, шкалы диабетических ран Техасского университета и лодыжечно-плечевому индексу в леченной конечности. Клинический результат согласуется с неоваскулогенезом, который оценивался через 3 месяца визуально с помощью цифровой субтракционной ангиографии и количественно – с помощью программного обеспечения «MetaMorph». К сожалению, местная клеточная терапия не повлияла благотворно на высокий уровень смертности у этих пациентов. Авторы исследования делают заключение, что у пациентов с СД и критической ишемией конечности внутриартериальная перфузия аутологичных одноядерных клеток костного мозга является безопасной процедурой, приводящей к значительному увеличению сосудистой сети в ишемических областях и способствующей заметному клиническому улучшению.

Целью авторов исследования NCT01065337 была оценка безопасности и эффективности трансплантации костномозговых клеточных продуктов с точки зрения улучшения микроциркуляции и снижения показателя ампутации у 24 пациентов с диабетической стопой

и критической ишемией конечностей [18]. Для лечения диабетических язв индуцированным реваскуляризации 24 пациента были рандомизированы для получения мононуклеарных клеток костного мозга (ВМС) или клеток костного мозга, обогащенных CD90+ клетками (клетками репарации тканей, TRC). В общей сложности в лечение включились 22 пациента; у одного пациента из группы «TRC» и двух из группы «ВМС» в ходе наблюдения не отмечено заживления ран. За время наблюдения по одному пациенту из каждой группы лечения умерли до завершения исследования: один после достижения заживления ран (группа «ВМС»), другой – не достигнув заживления ран (группа «TRC»). Таким образом, у 18 пациентов показано заживление ран после 45 недель. Общее количество примененных клеток было в 3,8 раза ниже в группе «TRC», но пациенты этой группы получали значительно более высокие количества CD90+ клеток. По данным ангиографии, улучшение микроциркуляризации отмечено у некоторых пациентов; чрескожное напряжение кислорода значительно улучшилось по сравнению с исходными показателями в обеих группах лечения. Авторы делают вывод, что трансплантация обоих видов клеток является безопасным и выполнимым методом, который позволяет улучшить микроциркуляцию и приводит к полному заживлению ран.

Согласно публикации авторов исследования NCT01232673 их целью было местное применение концентрата аутологичных стволовых клеток костного мозга для предотвращения ампутации конечности у пациентов с СД, которые страдают окклюзией периферических артерий [19]. Для этого 96 пациентов с критической ишемией конечностей и язвой стопы были рандомизированы на 2 группы. Пациенты в группе I (n=42, 36 мужчин, 6 женщин, $66,2 \pm 10,6$ лет) прошли местное лечение концентратом аутологичных стволовых клеток костного мозга, в то время как пациенты в группе II (n=54, 42 мужчины, 12 женщин, $64,1 \pm 8,6$ года) получали стандартную медицинскую помощь. В течение 120 дней наблюдения частота большой ампутации конечностей в группах I и II составляла 21% и 44% соответственно ($p < 0,05$). Только в сохранных конечностях пациентов группы I давление пальцев ног и плечевой индекс пальцев ног увеличились (с $22,66 \pm 5,32$ до $25,63 \pm 4,75$ и с $0,14 \pm 0,03$ до $0,17 \pm 0,03$ мм рт. ст. соответственно). Количество CD34+ клеток в концен-

трате костного мозга снизилось с возрастом ($p=0,024$), хотя корреляции между возрастом и выздоровлением не было. Было сделано неожиданное наблюдение, касающееся относительной лимфопении костного мозга в первоначальных концентратах костного мозга у пациентов, у которых не удалась терапия концентратом аутологичных стволовых клеток костного мозга (21% ампутаций конечности, $p<0,040$). Авторы пришли к выводу, что такая терапия приводит к сохранению конечности у пациентов, страдающих критической ишемией конечностей и язвой стопы, в 79% случаев. В остальных 21% случаев лимфопения и тромбоцитопения были идентифицированы как потенциальные причинные факторы, заставляя думать, что по крайней мере частичная коррекция с добавлением тромбоцитов может давать положительный эффект.

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения клеточной терапии для лечения осложнений СД 1 типа уделяется достаточно серьезное внимание. Исследования с использованием СК помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также оптимальные схемы лечения для пациентов.

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

Благодарность

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

Таблица. Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения осложнений сахарного диабета 1 типа

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
1	NCT00282685 10.2005 – 10.2008 Набор 11.2007	Restoration of Nerve Functions by Intra-Arterial Transplantation of Bone Marrow Progenitor Cells in Patients With Diabetic Poly Neuropathy (PNP)	Division of Cardiology and Vascular Medicine, Johann Wolfgang Goethe University Hospitals, Frankfurt, Germany, 60590 <i>Andreas M. Zeiher, MD</i>	Процедура: трансплантация прогениторных клеток костного мозга 20 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
2	NCT00434616 04.2007 – 04.2011 Активный, без набора 04.2011	Security and Effectiveness of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation to Avoid Amputations in Patients With Limb-threatening Ischemia: A Multicentric Randomized Placebo-controlled Double-blind Study	Franziskus Hospital Berlin Vascular Center, Berlin, Germany, D 10787 + SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach + Stiftungsklinikum Boppard + Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier <i>Berthold Amann, MD</i>	Процедура: аутогенная трансплантация клеток костного мозга 90 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов) Задача: лечение Фаза: II, III

ОГЛЯДИ

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
3	NCT00815217 02.2009 – 02.2010 Информация отсутствует 12.2008	The Role of Lipoaspirate Injection in the Treatment of Diabetic Lower Extremity Wounds and Venous Stasis Ulcers	Veterans Affairs Medical Center, Washington D.C., District of Columbia, United States, 20422 <i>Karen Evans, MD</i>	Процедура: инъекция лipoаспирата 250 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: простое слепое исследование (эксперт по оценке результатов) Задача: лечение
4	NCT00872326 12.2007 – 05.2009 Завершен 09.2009	Phase I/II Study of Regenerative Cell Therapy in Treating Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia	University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain, 41007 + Carlos III Health Institute, Madrid, Spain, 28029 <i>Antonio de la Cuesta, MD</i> <i>Manuel Constantino, PhD</i> <i>Rafael J Ruiz-Salmeron, PhD</i>	Процедура: инфузия аутологических мононуклеарных клеток костного мозга 20 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
5	NCT00922389 07.2009 – 01.2011 Информация отсутствует 06.2009	A Randomized, Controlled, Parallel Design, Safety and Efficacy Study of Granulocyte Colony Stimulating Factor Mobilized Autologous Peripheral Blood Mononuclear Cell Therapy in Subjects With Diabetic Limb Ischemia	Fortis F.L.T.Rajan Dhall Hospital, New Delhi, India, 110 070 <i>Dr. Anoop Misra, MD</i>	Процедура: имплантация мононуклеарных клеток периферической крови, мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором 36 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
6	NCT00987363 07.2009 – 12.2011 Активный, без набора 01.2011	Phase 1/2 Clinical Trial of Therapeutic Angiogenesis With Autologous Bone Marrow-derived Mononuclear Cells in Diabetic Patients With Chronic Critical Limb Ischemia Without Revascularization Options	Hospital Universitario Reina Sofia, Cordoba, Spain, 14004 Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain, 18012 Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spain, 30008 Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain, 41013 + Fondo de Investigacion Sanitaria <i>Francisco Tadeo Gomez, MD, PhD</i> <i>Jose Patricia Linares, MD, PhD</i> <i>Diego Martinez, MD, PhD</i> <i>Antonio Chacon, MD, PhD</i> <i>Jose Garcia-Revillo, MD, PhD</i> <i>Miguel Canis, MD</i> <i>Pablo Gonzalez, MD</i> <i>Salvador Oyonarte, MD</i> <i>Eduardo Ros, MD, PhD</i> <i>Rafael Ros, MD, PhD</i> <i>Magdalena Carmona, MD</i> <i>Javier Peiro, MD</i> <i>Ricardo Asensio, MD</i>	Другое: инфузия аутологических клеток костного мозга 60 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

№№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
7	NCT01065337 08.2005 – 02.2009 Завершен 05.2012	Study on Induced Wound Healing Through Application of Expanded Autologous Bone Marrow Stem Cells in Diabetic Patients With Ischemia-induced Chronic Tissue Ulcers Affecting the Lower Limbs	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein Westfalen, Bad Oeynhausen, Germany, 32545 <i>Diethelm Tschopp, Prof Dr Dr</i>	Биологическое: введение клеток костного мозга, обогащенных CD90+ мезенхимальными стволовыми клетками 30 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
8	NCT01232673 10.2008 – 12.2010 Завершен 03.2013	Autologous Bone Marrow Stem Cell Transfer in Patients With Chronic Critical Limb Ischemia and Diabetic Foot	University Hospital Ostrava, Czech Republic <i>Vaclav Prochazka, MD, PhD</i>	Процедура: введение концентрата костного мозга 96 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
9	NCT01257776 12.2010 – 12.2012 Набор 05.2010	Phase I-II Study of the Use of Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells as Regenerative Therapy in Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia	University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain, 41007 CABIMER (Andalusian Center for Molecular Biology and Regenerative Medicine), Seville, Spain, 41092 <i>Rafael J Ruiz-Salmeron, MD, PhD</i> <i>Antonio De la Cuesta, MD</i>	Медикаменты: введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани 36 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
10	NCT01686139 01.2013 – 07.2013 Информация отсутствует 09.2012	Phase 1/2 Study: Treatment of Patients With Diabetic Foot Complications With Allogeneic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stromal Cells (ABMD-MSC)	Orthopedic Rehabilitation out-patient clinic, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel <i>Itzhak Siev-Ner, MD</i>	Биологическое: введение аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга 20 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование отдельных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
11	NCT01736059 07.2012 – 12.2013 Набор 11.2012	A Pilot Clinical Trial of the Feasibility and Safety of Intravitreal Autologous Adult Bone Marrow Stem Cells in Treating Eyes With Vision Loss From Retinopathy	University of California Davis, Sacramento, California, United States, 95817 <i>Susanna s Park, MD PhD</i>	Медикаменты: введение CD34+ стволовых клеток костного мозга 15 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование отдельных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I

Все данные в таблице приведены по состоянию на 1 ноября 2013 года

Список использованной литературы

- Burns C.J., Persaud S.J., Jones P.M. Stem cell therapy for diabetes: do we need to make beta cells? // J. Endocrinol. 2004, 183, 437-443.
- Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA. 2002, 287, 2570-2581.
- Noguchi H. Pancreatic stem/progenitor cells for the treatment of diabetes // Rev. Diabet. Stud. 2010, 7, 105-111.
- Gregg E.W., Gu Q., Cheng Y.J. et al. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000 // Ann. Intern. Med. 2007, 147, 149-155.
- Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2012 рік // Ендокринологія. 2013, 18, № 1, додаток 1, 36 с. (Handbook of main indices of the endocrinological service of Ukraine for 2012 // Endokrynologia. 2013, 18, Suppl. 1, 36 p.).
- Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993, 328, 1676-1685.
- The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993, 29, 977-986.
- Аметов А.С. Перспективы развития диабетологии // Тер. архив. 2005, 10, 5-9. (Ametov A.S. Prospects of diabetology development // Therapeutic Arch. 2005, 10, 5-9).
- Yechoor V., Chan L. Minireview: beta-cell replacement therapy for diabetes in the 21st century: manipulation of cell fate by directed differentiation // Mol. Endocrinol. 2010, 24, 1501-1511.
- Тронько Н.Д., Пастер И.П. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. I. Источники получения β -клеток (1 часть) // Ендокринологія. 2012, 17, № 2, 66-73. (Tronko N.D., Pasteur I.P. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. I. Sources of β -cell production (part 1) // Endokrynologia. 2012, 17, N 2, 66-73).
- Тронько Н.Д., Пастер И.П. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. I. Источники получения β -клеток (2 часть) // Ендокринологія. 2012, 17, № 3, 74-84. (Tronko N.D., Pasteur I.P. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. I. Sources of β -cell production (part 2) // Endokrynologia. 2012, 17, N 2, 74-84).
- Пастер И.П., Тронько Н.Д. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. II. Применение стволовых клеток для лечения основного заболевания и его осложнений // Ендокринологія. 2013, 18, № 2, 65-77. (Pasteur I.P., Tronko N.D. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. II. Use of stem cells for the therapy of main disease and its complications // Endokrynologia. 2013, 18, N 2, 65-77).
- Тронько Н.Д., Пастер И.П. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. III. Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения основного заболевания // Ендокринологія. 2013, 18, № 3, 53-63. (Tronko M.D., Pasteur I.P. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. III. clinical trials in the use of stem cells for use of stem cells for the therapy of main disease // Endokrynologia. 2013, 18, N 3, 53-63).
- ClinicalTrials.gov / <http://www.clinicaltrials.gov>.
- Ross J.S., Mocanu M., Lampropulos J.F. et al. Time to publication among completed clinical trials // JAMA Intern Med. 2013, 173, 825-828.
- Ross J.S., Tse T., Zarin D.A. et al. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // BMJ. 2012, 344:d7292.
- Ruiz-Salmeron R., de la Cuesta-Diaz A., Constantino-Bermejo M. et al. Angiographic demonstration of neoangiogenesis after intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischemia // Cell Transplant. 2011, 20, 1629-1639.
- Kirana S., Stratmann B., Prante C. et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients // Int. J. Clin. Pract. 2012, 66, 384-393.
- Prochazka V., Gumulec J., Jaluvka F. et al. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer // Cell Transplant. 2010, 19, 1413-1424.

(Надійшла до редакції 14.11.2013)

Досягнення регенеративної медицини в терапії цукрового діабету 1 типу. IV. Клінічні дослідження по застосуванню стовбурових клітин для лікування ускладнень основного захворювання

І.П. Пастер, М.Д. Тронько

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

Резюме. Представлена інформація про клінічні дослідження по застосуванню стовбурових клітин для лікування ускладнень цукрового діабету першого типу.

Ключові слова: цукровий діабет першого типу, ускладнення, стовбурові клітини, клінічні дослідження.

Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. IV. Clinical trials in the use of stem cells for the therapy of complications of main disease

I.P. Pasteur, M.D. Tronko

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

Summary. Information are presented, on the clinical trials in the use of stem cells for the therapy of complications of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, complications, stem cells, clinical trials.

УДК 616.379-008.64-08-092:616.61

Особливості патогенезу та лікування ранніх стадій діабетичної нефропатії (огляд літератури та власні дані)

Т.С. Цимбал

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

Резюме. В огляді літератури висвітлено сучасні погляди на патогенетичні механізми формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Продемонстровано етапність тубулоінтерстиціального фіброзу нирки і роль трансформуючого фактора росту- β_1 у цьому процесі.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, трансформуючий фактор росту- β_1 .

Діабетична нефропатія (ДН) – одне з найтяжчих ускладнень цукрового діабету (ЦД) 1 та 2 типу. Якщо її вчасно не діагностувати і не лікувати, патологія невпинно прогресує і врешті-решт призводить до незворотних наслідків – хронічної хвороби нирок (ХХН) [1], яка з часом переходить у хронічну ниркову недостатність. ХХН потребує на термінальних стадіях дорогих екстракорпоральних методів лікування (перитонеальний діаліз, гемодіаліз, трансплантація нирки) [1, 2].

Як засвідчує статистика, ХХН складає 10% у загальній популяції і має тенденцію до збільшення на 5-8% кожен рік [2, 3]. У світі на замісній нирковій терапії перебувають майже 1,6 млн людей, і ця цифра кожні 7-10 років подвоюватиметься [1-3]. Прогресуючий перебіг

та незворотність виражених стадій діабетичної нефропатії спонукає наукову спільноту до пошуку нових маркерів ранньої діагностики доклінічних стадій ДН, тим самим поліпшуючи підхід до профілактики та лікування.

Спочатку це ускладнення ЦД мало назву синдрому Кіммельстіла-Вілсона, на честь двох патологоанатомів Пауля Кіммельстіла і Кліффорда Вілсона, які в 1936 р. описали вузликове склеротичне ураження клубочків нирок в осіб, хворих на ЦД. Діабетичний гломерулосклероз, вузликовий гломерулосклероз, синдром Кіммельстіла-Вілсона – ці всі назви нині об'єднані в одну – діабетична нефропатія. Кіммельстіл та Вілсон вважали, що ураження нирок при ЦД становить собою склероз ниркових клубочків, який має вузликовий або дифузний характер. На той час ураження судин клубочків вважалось первинним у розвитку ДН, а зміни в інтерстиції – вторинними, як наслідок протеїнурії [4].

Дослідження останніх 10-15 років внесли суттєві зміни до теорії патогенезу ДН. У 1968 р.

* 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

ОГЛЯДИ

I. Ridson та в 1970 р. L. Schainuk запідозрили, що зниження функції нирок корелює, у першу чергу, зі змінами в інтерстиції, а не зі змінами в клубочках. Але тільки експериментальні роботи N. Marcussen у 1990 р. довели цей факт. Автор дослідив на серії секційних зрізів ниркову тканину, уражену тубулоінтерстиціальним фіброзом, і довів, що зниження клубочкової фільтрації прямо корелює зі змінами в інтерстиції і кількістю атубулярних клубочків [5-8].

Висновком сучасних досліджень стало те, що патоморфологічною основою зміни в нирках при нефропатіях і нирковій недостатності є тубулоінтерстиціальний фіброз (ТІФ). Морфологічна картина ТІФ – це зміни в інтерстиції та каналцях нирок у вигляді клітинної інфільтрації, накопичення компонентів екстрацелюлярного матриксу (колагену, фібрoneктину, ламініну), розростання та склерозу інтерстицію, а в каналцях – гіаліново-гідропічна дистрофія каналцевого епітелію, що в подальшому незворотно призводить до апоптозу тубулярних клітин, атрофії каналців та втрати перитубулярних капілярів [7, 8].

Формування ТІФ можна розділити на 3 стадії: перша стадія апірогенного запалення – інфільтрація ниркового інтерстицію клітинами запалення, друга – інтерстиціального фіброзу, третя – формування тубулярної атрофії.

Дослідженнями останніх років було доведено, що в патогенезі ДН бере участь ціла низка цитокінів і факторів росту, які ще 10-15 років тому не були відомі. Увага науковців прикута до цих молекул, тому що вони з'являються на доклінічних стадіях нефропатії і можуть змінити підходи до лікування цього ускладнення в майбутньому.

Найрозповсюдженішим і найвідомішим тестом на наявність змін у нирках є мікроальбумінурія (МАУ). Цей маркер з'являється в сечі хворих на клінічних стадіях нефропатії, коли склерозовано 20-25% нефронів.

Пусковий механізм ДН – гіперглікемія, яка впливає на ендотелій капілярів клубочків безпосередньо та опосередковано (поліоловий шлях метаболізму глюкози, неферментне глікозилювання білків ниркової тканини). За тривалої дії гіперглікемії на ендотелій молекули глюкози проникають в ендотеліоцити, порушують їхню функцію і як наслідок виникає ендотеліальна дисфункція (ЕД).

У відповідь на пошкоджуючий чинник на першій стадії формування ТІФ до інтерстицію нирки у великій кількості надходять

клітини запалення (макрофаги/моноцити та Т-лімфоцити) [9-12]. Саме в інтерстиції нирки, а не в клубочках на допротеїнуричних стадіях ДН з'являється велика кількість макрофагів [13-15]. Вони є джерелом цитокінів запалення та факторів росту: інтерлейкінів-1, 6 та 10, фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), трансформуючого фактора росту- β (TGF- β), фактора росту фібробластів (ФРФ), тромбоцитарного фактора росту (ТцФР), епітеліального фактора росту (ЕФР), фактора росту ендотелію судин (ФРЕС). Ці цитокіни та фактори росту стимулюють утворення клітин запалення ще у більшій кількості, створюючи замкнене коло [16-18].

Останніми роками обговорюється роль хронічного запалення і прозапальних цитокінів у розвитку ДН. Виділені в першій стадії клітинами запалення інтерлейкіни-1, 6 і 10 та TNF- α спонукають тубулярні клітини до синтезу молекул міжклітинної адгезії – хемокінів [19-22]. Це пептиди з малою молекулярною масою, що мають властивості хемоатрактанта. До них відносяться моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) та RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted). MCP-1 здатний провокувати міграцію мононуклеарних клітин до вогнища запалення і формування запального інфільтрату з моноцитів і лімфоцитів в інтерстиції нирки [23-26]. Також вони діють на інтерстиціальні фібробласти, які знаходяться в інтерстиції нирки у невеликій кількості. Їх з часом стає більше, тому що епітеліальні клітини піддаються трансформації у фібробласти. Ті, в свою чергу, трансформуються в міофібробласти, які відповідають за синтез трансформуючого фактора росту- β (TGF- β) [26,27].

Дослідженню MCP-1 присвячено небагато робіт. Екскрецію цього хемокіну в сечі хворих на ЦД вивчав T. Wada, який довів, що рівень MCP-1 в сечі був підвищеним у хворих з прогресуючими формами захворювань нирок і корелював зі ступенем мезангіальної проліферації і змінами в інтерстиції. Активізація цього фактора відіграє важливу роль у формуванні і прогресуванні тубулоінтерстиціального ушкодження, як при запальному характері нефропатії, так і при незапальному, наприклад, ДН [23,24]. Макрофаги, що відповідають за синтез MCP-1, накопичуються в інтерстиції нирки, а не в клубочку, і ця макрофагальна інфільтрація взаємопов'язана з нефросклерозом і зниженням функції нирки [28-32].

Впливати на синтез MCP-1 спроможна ціла

низка лікарських засобів – кортикостероїдів, цитостатиків (циклоспорин), інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів до ангіотензину [33-38].

Трансформуючий фактор росту- β (TGF- β) – це профібротичний цитокін, назва якого походить від здатності стимулювати ріст і трансформацію клітин *in vitro*, був виділений з тромбоцитів у 90-х роках. За нормальних умов цей цитокін відповідає за стан клітинної проліферації та диференціації, апоптоз, імунну відповідь і відіграє важливу роль у процесі регенерації уражених тканин та грануляції ран [39-42]. Відомі 3 його ізоформи – TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 , які абсолютно ідентичні між собою. Найбільш вивчена ізоформа TGF- β_1 , вона складається з 391 амінокислотного залишку, яка під впливом протеолізу розщеплюється на активний пептидний фрагмент TGF- β та 112-амінокислотну субодиницю TGF- β_1 . Є три типи специфічних афінних рецепторів до цього цитокіну (тип 1, 2, 3), які знайдено на багатьох клітинах. Передача сигналу відбувається без каскадної реакції всередині клітини шляхом прямого зв'язування з білковою структурою [43]. Цей профібротичний цитокін синтезується майже всіма типами клітин – лейкоцитами, мононуклеарами, а також тромбоцитами. Ціла низка цитокінів (ендотелін-1, інсуліноподібний фактор росту, тромбоксан, фактор активації тромбоцитів), а також ангіотензин-2, глюкоза, тромбін, передсердний натрійдіуретичний гормон здатні стимулювати синтез TGF- β_1 [44].

I.V. McKittrick довів цей факт на гризунах з індукованим ЦД. K.M. Thraill також виявив кореляцію між MMP у сечі та наявністю гіперфільтрації та МАУ в пацієнтів, хворих на ЦД 1 типу. А в роботі A. Lauhio було показано, що активність MMP була вірогідно вищою у хворих на ЦД типу 1 з ДН, ніж у здорових людей без ЦД [45,46].

З метою вивчення TGF- β було виконано дослідження з багаторазового його введення експериментальним тваринам, яке спричинило розвиток фіброзу нирок, печінки та появи фіброзу в місцях ін'єкцій. Постійне введення TGF- β призводило до ТІФ у нирках щурів. При введенні лабораторним тваринам антитіл до TGF- β або протеїнгліканів відбувається зниження синтезу колагену і зменшення розростання матриксу [47].

Провідна роль TGF- β у формуванні ТІФ була доведена багатьма дослідженнями. Російськими вченими було визначено достовірно високий рівень TGF- β у сечі дітей із вираже-

ними змінами в тубулоінтерстиції нирок (ТІФ уражено більше 2/3 об'єму кіркової речовини), але в дітей із незначними тубулоінтерстиціальними змінами рівень TGF- β у сечі достовірно не відрізнявся від нормального. D.S. Goumenos і співавт. довели, що екскреція TGF- β з сечею у хворих з масивною протеїнурією була вищою, ніж у хворих без протеїнурії порівняно зі здоровими особами. Також E. Nonkanen і співавт. виявили високі рівні цього профібротичного цитокіну в сечі хворих з мембранозною нефропатією, і цей показник корелював зі ступенем запальної інфільтрації та ступенем інтерстиціального склерозу, але у хворих з іншими типами нефропатій рівень TGF- β у сечі не відрізнявся від рівня в здорових осіб.

На другій стадії формування ТІФ відбувається розростання інтерстицію за рахунок неконтрольованого синтезу колагену міофібробластами. Колаген – це основна структурна одиниця позаклітинного матриксу. Накопичення колагену і зростання об'єму екстрацелюлярного матриксу призводить до збільшення простору між тубулярними клітинами і капілярами та до зростання ішемії в каналцях, яка вже має місце в нирці завдяки вазоконстрикції, спровокованої ендотеліном-1 (ЕТ-1).

Існує 28 видів колагену, але 90% його представлено колагеном 1-го, 2-го, 3-го і 4-го типів. В експериментальних роботах I.A. Bondary показано накопичення колагену 4 типу ще на доклінічних стадіях ДН у мишей з індукованим ЦД. P. Rossing та P. Sthaneshwar виявили збільшену кількість колагену 4 типу в сечі пацієнтів, хворих на ЦД, порівняно з пацієнтами без ЦД [48-51]. M. Morsta встановив, що високий рівень секреції колагену 4 типу призводить до значно швидшого зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Рівень колагену 4 типу в сечі хворих на ЦД поступово зростає й корелює зі стадією ДН. За даними деяких досліджень, рівень колагену 4 типу був підвищений у 58% хворих на ЦД з МАУ і в 65% хворих на ЦД з макроальбумінурією. Деякі автори стверджують, що колаген у сечі є якіснішим, більш раннім, чутливішим і специфічнішим маркером розвитку ДН, ніж МАУ, оскільки МАУ може бути підвищеною й при інших захворюваннях, наприклад при захворюваннях серцево-судинної системи. Колаген 4 типу в сечі є характерним маркером розвитку ТІФ у нирках, що є специфічним лише для нефропатії діабетичного походження.

Окрім ефекту підвищення синтезу колагену, TGF- β може стимулювати продукцію ка-

ОГЛЯДИ

нальцевим епітелієм фактора росту сполучної тканини (ФРСТ). Це профіброгенний фактор і він також бере участь у синтезі компонентів матриксу – колагену, фібронектину [52, 53].

У патогенезі ДН, окрім цитокінів і факторів росту, велике значення відіграють клітини нирки. Ендотеліоцити, що вистеляють судини, мають здатність синтезувати не тільки гормони, але й глікопротеїн фібронектин, який входить до складу екстрацелюлярного матриксу.

Проксимальні каналці нирки вистелені тубулярними епітеліальними клітинами, які під впливом фактора ушкодження, гіперглікемії мають здатність виділяти, окрім хемокінів і факторів росту, гормони ЕТ-1 і ангіотензин-2 (АТ-2) [54-56].

ЕТ-1 відіграє важливу роль у гемодинаміці нирок. Йому притаманний сильний вазоконстрикторний ефект, який викликає звуження виносної артерії, зниження ниркового кровотоку, що супроводжується зниженням ШКФ. Окрім цього, ЕТ-1 регулює проліферацію мезангіальних клітин, клітин ниркових каналців і фібробластів. ЕТ-1 стимулює фібробластну проліферацію і, як наслідок, гіперсинтез екстрацелюлярного матриксу.

АТ-2 – компонент ренін-ангіотензинової системи (РАС), який продукується в різних органах – нирках, серці, судинній стінці. Йому властивий гемодинамічний ефект, який полягає в моделюванні тонузу приносної і виносної ниркової артерії. Також йому притаманний негемодинамічний ефект – підвищення синтезу TGF- β міофібробластами в нирковому інтерстиції, синтез тубулярними клітинами компонента матриксу – фібронектину. АТ-2 підсилює апоптоз клітин каналців та інтерстицію. До негемодинамічного ефекту АТ-2 належить також його здатність підсилювати оксидативний стрес внаслідок катаболізму оксиду азоту (NO) [55, 56].

До розвитку і прогресування ДН залучено дуже багато чинників. Значну увагу приділяють протеїнуриї та артеріальній гіпертензії [57, 58]. У 1986 р. Т. Bertani запропонував теорію, суть якої в тому, що велика втрата білка організмом внаслідок протеїнуриї призводить до хронічної обструкції каналців білковими циліндрами і спричиняє атрофію відділів, що розташовані вище і нижче. Ще одна теорія стверджує те, що масивна протеїнурія призводить до великої реабсорбції білка тубуло-інтерстиціальними клітинами і, як наслідок, – до збільшення в тубулярній рідині факторів росту TGF- β та ІФА-1, які запускають синтез

компонентів матриксу в каналцях. Фактори росту стимулюють синтез тубулярними клітинами хемокінів MCP-1 та RANTES. На сьогодні найбільшої популярності набула теорія, що була запропонована в 1986 р. Т. Bertani та G. Remuzzi. Сутність її полягає в тому, що профільтовані молекули білка тягнуть за собою макромолекули (ліпіди, компоненти комплексу С3а та С5а), викликають активізацію проксимальних тубулярних клітин для синтезу MCP-1, ендотеліну-1, ангіотензину-2. Багатьма клінічними дослідженнями доведено, що в пацієнтів з високим рівнем протеїнуриї, незалежно від причини хвороби, прогресування і зниження ШКФ відбувається швидше. У 1995 р. А.В. Magil вперше довів наявність прямої кореляції між рівнем протеїнуриї і рівнем інфільтрації інтерстицію клітинами запалення.

Аналіз літературних даних щодо патогенезу ДН дає можливість оцінити роль факторів росту, хемокінів, цитокінів та деяких гормонів формування ТІФ, яке у хворих на ЦД відбувається з перших днів гіперглікемії ще до появи МАУ.

Визначення чинників, що беруть активну участь у формуванні ТІФ, може бути використано для ранньої діагностики ДН. З цією метою можна використовувати, наприклад, екскрецію з сечею колагену 4 типу, TGF- β , MCP-1, RANTES [34].

При вивченні основних концепцій розвитку та прогресування ХХН стало очевидним те, що провідне місце в патогенезі ДН належить профібротичному цитокіну TGF- β . Саме він є одним з основних активаторів фіброгенезу в нирці. Тому з терапевтичної точки зору для припинення прогресування ДН необхідні методи, які зможуть пригнітити активність TGF- β [59]. У цьому напрямку проведено багато досліджень на лабораторних тваринах. Але розвиток ХХН у людей є набагато складнішим процесом, ніж у тварин. Введення протеогліканів лабораторним щурам пригнічувало активність цього профібротичного цитокіну такою ж мірою, як і введення нейтралізуючих антитіл до TGF- β .

Було запропоновано блокувати активність за допомогою речовин, які є його антагоністами. Серед них відомим є кістковий морфогенний протеїн 7 (bone morphogenic protein 7 – BMP 7) [59]. В організмі людини він секретується подоцитами клубочків і проксимальними каналцями нирок. При ЦД синтез цієї речовини знижений. Дослід з його застосуванням на трансгенних мишах продовжувався протягом 1 року. Мишам вводили фосфоенол-

піруваткарбоксілазу, яка стимулювала BMP 7 у подоцитах клубочків і проксимальних канальцях цих тварин. Через рік у тварин зменшилась протеїнурія, загальмувався розвиток гломерулярного фіброзу і ТІФ, зменшився синтез колагену фібронектину [59].

Відомий ще один агент з якостями блокатора TGF- β – це фактор росту гепатоцитів (HGF). При його використанні на моделях хронічної аллотрансплантатної нефропатії було зафіксовано зниження запальної реакції, інтерстиціальних і тубулярних ушкоджень, експресії маркерів фіброзу. При використанні HGF було досягнуто затримки розвитку ниркового фіброзу [59].

Траніласт – це також антифібротичний препарат, здатний стримувати активність TGF- β . Протягом 1 року хворі з ДН отримували цей препарат, після чого в них було зафіксовано зниження екскреції колагену 4 типу і альбуміну з сечею [59].

При використанні моноклональних антитіл проти TGF- β_1 D11 зменшувалася експресія TGF- β , а також макрофагальна інфільтрація, фіброзні зміни і гальмувався розвиток ДН [59].

Нейтралізувати профібротичний ефект можна за допомогою інгібіторів рецепторів до фактора росту тирозинкінази, а також за допомогою виключення гена TGF- β . Введення препарату Іманінібу, блокатора рецепторів до тромбоцитарного фактора росту, трансгенним щурам поліпшувало функцію нирок, зменшувало протеїнурію, поліпшувало стан подоцитів й інтерстиціальних канальців, а також зменшувало кількість макрофагів в інфільтрації й інтерстиціальній матрикс [59].

Заслуговеє на увагу інгібіція внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналу. Протеїнкіназа С (PKC) – це сигналізатор, що бере участь у проліферації, гіпертрофії й апоптозі. У досліджах на мишах, у яких була пригнічена PKC, не розвивався фіброз нирки і вони не мали ризику розвитку ДН.

Активация факторів деградації екстрацелюлярного матриксу металопротеаз (ММР) призводить до руйнування колагену в інтерстиції нирки. При формуванні ДН ММР перебувають у пригніченому стані. На експериментальних моделях було доведено правильність цієї тактики, але важливо розпочати її в потрібний момент. Так, застосування цього способу до появи протеїнурії призвело до попередження розвитку ТІФ і подовження тривалості життя. Але застосування цього методу за існуючої протеїнурії призшило перебіг ХХН і летальний результат.

Одним із рецепторів колагену є DDR1 (discoidin domain receptor 1). В експерименті на мишах двох видів (з нормальною кількістю цих рецепторів і з їх дефіцитом) при введенні AT-2 у першій групі тварин спостерігався розвиток гіпертензії, протеїнурії і ТІФ. Водночас у другій групі мишей таких змін виявлено не було.

Альдостерон відомий як профіброгенний агент, який стимулює фіброз міокарда за серцево-судинної недостатності. Роль його при ДН вивчена недостатньо. Блокатор альдостерону спіронолактон вводили щурам з модифікованим ЦД, що сприяло зменшенню ТІФ і прогресуванню ниркової недостатності.

Вищеназвані маркери розвитку ТІФ з'являються на доклінічних стадіях ДН. У майбутньому їх визначення можна буде використовувати як неінвазивні методи діагностики ранніх стадій ДН. Але всі дослідження були виконані в експерименті на піддослідних тваринах. Отже, завданням наступних клінічних багатоцентрових досліджень з участю пацієнтів є довести діагностичну цінність описаних факторів і ефективність цих препаратів.

На сьогодні першочерговим у попередженні прогресування ДН є підтримка нормоглікемії в пацієнтів, хворих на ЦД 1 і 2 типу. Клінічно доведеним патогенетичним лікуванням ДН вважаються препарати групи інгібіторів АПФ або блокатори рецепторів AT-2. Ці групи препаратів здатні впливати на формування ТІФ у нирках, оскільки AT-2 бере безпосередню участь у синтезі TGF- β .

У клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» виконано дослідження, метою якого було дослідити роль TGF- β_1 в патогенезі ДН, а також обґрунтувати ефективність застосування комбінованої нефропротекторної терапії (препарату гепарансульфату, сулодексиду та препаратів групи інгібіторів АПФ) у хворих на ЦД 1 типу з ДН.

Наші дослідження показали, що концентрація TGF- β_1 у сироватці крові хворих залежала від стадії ДН і зростала з прогресуванням цього ускладнення. Отримані результати узгоджуються з результатами досліджень іноземних учених, які також зазначили позитивний ефект такої терапії.

Після курсу комбінованої патогенетичної терапії ми зафіксували достовірне зниження рівня профібротичного цитокіну TGF- β_1 в сироватці крові хворих на ЦД 1 типу з ДН 3 ст., що була діагностована вперше, до нормального рівня. Зроблено висновок, що для закріплення результату

ОГЛЯДИ

і підтримання показників на досягнутому рівні курс лікування для хворих на ЦД 1 типу з ДН 3 ст. необхідно проводити двічі на рік.

Список використаної літератури

1. Coresh J., Astor B.S., Greene T., Yknoyan G. Prevalence of chronic kidney disease and decreased function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 1-12.
2. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evolution, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 1, 1-39.
3. Смирнов А. В., Каюков И. Г., Есаян А. М. и др. Профилактический подход к современной нефрологии // *Нефрология.* 2004, 3, 7-14. (Smirnov A.V., Kayukov I.G., Esayan A.M. et al. Preventive approach to contemporary nephrology // *Nephrology.* 2001, N 3, 7-14).
4. Бондарь И. А., Климонтов В. В. Тубулоинтерстициальный фиброз при диабетической нефропатии: механизмы развития и подходы к лечению // *Сахарный диабет.* 2008, 2, 11-15. (Bondar I.A., Klimontov V.V. Tubulointerstitial fibrosis at diabetic nephropathy: mechanisms of development and approaches to treatment // *Diabetes mellitus.* 2008, N 2, 11-15).
5. Marcussen N. Atubular glomeruli in cisplatin-induced chronic interstitial nephropathy // *APMIS.* 1990, 98, 1080-1097.
6. Marcussen N. Tubulointerstitial damage leads to atubular glomeruli: significance and possible role in progress // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 1, 74-75.
7. Okon K. Tubulointerstitial changes in glomerulopathy. Prognostic significance // *Pol. J. Pathol.* 2003, 54, 3-13.
8. Семидотская М.Д., Перерва Л.А. Диабетическая нефропатия: патогенез, клиника, прогноз // *Международный медицинский журнал.* 2004, 4, 99-102. (Semidotskaya M.D., Pererva L.A. Diabetic nephropathy: pathogenesis, clinics, prognosis // *Int. Med. J.* 2004, 4, 99-102).
9. Segerer S., Nelson P., Schlondorff D. Receptors and renal disease: from basic pathophysiologic and therapeutic studies // *J. Am. Nephrol.* 2000, 11, 152-176.
10. Chow F., Ozols E., Nicolich-Paterson D.J. et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressed renal injury // *Kidney Int.* 2004, 65, 116-128.
11. Kelly D.J., Chanty A., Gow R.M. et al. Protein kinase inhibition, osteopontin expression, macrophage recruitment and tubulointerstitial injury in advanced experimental diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 1654-1660.
12. Klimontov V.V., Bondar I.A., Nadeev A.P. Increased urinary excretion of proinflammatory cytokines is associated with renal structural changes in type 1 diabetic patients // *Diabetologia.* 2007, 50, Suppl. 1, S467.
13. Sassy-Prigent C., Heudes D., Mandet C. Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* 2000, 49, 466-475.
14. Mezzano S., Aros C., Droguett A. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 2505-2512.
15. Harther A., Veelken R., Wittman M. et al. Effects of diabetes and hypertension on macrophage infiltration and matrix expansion in the rat kidney // *BMC Nephrol.* 2005, 6, 1-6.
16. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза // *Нефрология и диализ.* 2005, 2, 10-20. (Paunova S.S. Pathogenetic background of nephrosclerosis // *Nephrology and Dialysis.* 2005, 2, 10-20).
17. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. и др. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1) у больных ХГН как метод оценки процессов фиброгенеза в почке // *Клиническая нефрология.* 2010, 3, 51-55. (Chebotaryova N.V., Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V. et al. Urinary monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) determination in patients with CGN as a method of estimation of fibrogenesis processes in kidney // *Clinical Nephrology.* 2010, 3, 51-55).
18. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В. и др. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1) – неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // *Нефрология.* 2006, 10, 45-55. (Bobkova I.N., Chebotaryova N.V., Kozlovskaya L.V. et al. Urinary monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) determination – non-invasive method of estimation of tubulointerstitial fibrosis at chronic glomerulonephritis // *Nephrology.* 2006, 10, 45-55).
19. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Экскреция инсулиноподобного фактора роста-1 и фактора роста эндотелия сосудов с мочой у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией // *Проблемы эндокринологии.* 2007, 53, 3-7. (Bondar I.A., Klimontov V.V. Excretion of insulin-like growth factor-1 and endothelial growth factor in patients with type 1 diabetes and nephropathy // *Problems of Endocrinology.* 2007, 53, 3-7).
20. Ушакова Ю.В. Ранняя диагностика диабетического поражения почек у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург: ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». 2010. 27 с. (Ushakova Yu.N. Early diagnostics of diabetic kidney lesion in children. Synopsis of dissertation for the obtaining of a scientific degree of Doctor of Medicine. Orenburg: "Orenburg State Medical Academy, Federal Agency of Public Health and Social Development". 2010. 27 p.).
21. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // *Терапевтический*

- архив. 2007, 79, 10-16. (Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S. et al. Clinical significance of determination of urine endothelial dysfunction markers and angiogenesis factors in estimation of tubulointerstitial fibrosis at chronic glomerulonephritis // Therapeutic Archive. 2007, 79, 10-16).
22. Yokoyama H., Wada T., Furuichi K. Urinary levels chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy // J. Leukocytes. 2010, 63, 493-499.
 23. Viedt C., Dechend R., Fei J. et al. MCP-1 induces inflammatory activation cell tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor kB and activating protein // Soc. Nephrol. 2002, 13, 1534-1547.
 24. Viedt C., Orth S. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply monocytes? // Nephrol. Dial. Transplant. 2002, 17, 2043-2047.
 25. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надев А.П. Сывороточный уровень и почечная экскреция молекул межклеточной адгезии ICAM-1 у больных с диабетической нефропатией // Сахарный диабет. 2007, 3, 65-75. (Bondar I.A., Klimontov V.V., Nadev A.P. Serum level and renal excretion of intercellular adhesion molecules ICAM-1 in patients with diabetic nephropathy // Diabetes mellitus. 2007, 3, 65-75).
 26. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек // Нефрология и диализ. 2006, 1, 26-35. (Chebotaryova N.V., Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V. Molecular mechanisms of interstitial fibrosis at progressive kidney diseases // Nephrology and Dialysis. 2006, 1, 26-35).
 27. Chow F.Y., Nolic-Paterson D.J., Ozols E. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice // Kidney Int. 2006, 69, 73-80.
 28. Cheng J., Diaz Encarnacion M.M., Warner G.M. et al. TGF- β 1 stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells through a phosphodiesterase isoenzyme 4-dependent process // Am. J. Physiol. 2005, 289, 959-970.
 29. Guinti S., Punach S., Arnaldi L. et al. The MCP-1/CCR2 system has direct proinflammatory in human mesangial cells // Kidney Int. 2006, 69, 856-863.
 30. Chow F.Y., Nolic-Paterson D.J., Ozols E. et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency in protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice // J. Am. Nephrol. 2005, 16, 1711-1722.
 31. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В. и др. Мочевая экскреция мономерного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- β ₁ (TGF- β ₁) как индикатор прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. архив. 2006, 78, 9-14. (Bobkova I.N., Chebotaryova N.V., Kozlovskaya L.V. et al. Urinal excretion of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and transforming growth factor (TGF- β ₁) as indicator of the chronic glomerulonephritis progression // Ther. Archive. 2006, 78, 9-14).
 32. Tam F.W., Sanders J.S., George A. et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is marker of active renal vasculitis // Nephrol. Dial. Transplant. 2004, 19, 2761-2768.
 33. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 2003. (Pal'tsev M.A., Ivanov A.A., Severin S.E. Intercellular interactions. Moscow: Meditsina, 2003).
 34. Marisa C., Lucci I., Giuno C. et al. MCP-1 and MTP-2 expression and production in BB diabetic rat: effect of chronic hypoxia // Mol. Cell. Biochem. 2005, 276, 105-111.
 35. Earley K.S., Zehnder D., Quinkler M. et al. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease // Kidney Int. 2006, 69, 1189-1197.
 36. Ina K., Kitamura H., Tatsukawa S. et al. Transformation of interstitial fibroblasts and tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy // Electron Microsc. 2002, 35, 87-95.
 37. Oldfield M.D., Bach L.A., Forbes J.M. et al. Advanced glycation end products cause epithelial-mesenchymal transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE) // J. Clin. Invest. 2001, 108, 1853-1863.
 38. Biswas S.K., Lopes de Faria J.B. Hypertension induces oxidative stress but not macrophage infiltration in the kidney in the early stage of experimental diabetes mellitus // Am. J. Nephrol. 2006, 26, 415-422.
 39. Першина Е.С. Трансформирующий фактор роста- β ₁ у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом типа 2 и без него в динамике комбинированной терапии // Укр. тер. журн. 2010, 3, 75-80. (Pershina E.S. The transforming growth factor- β ₁ in patients with essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in the dynamics of combined therapy // Ukr. Therapeutic J. 2010, 3, 75-80).
 40. Кармышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г. и др. Межклеточные взаимодействия в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения // Нефрология и диализ. 2002, 4, 255-259. (Karmysheva N.N., Chumakova O.V., Kucherenko A.G. et al. Intercellular interactions in the pathogenesis of tubulointerstitial lesion // Nephrology and Dialysis. 2001, 4, 255-259).
 41. Goumenos D.S., Tsakas S., Nabas A. M. et al. // TGF- β ₁ in kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria // Nephrol. Dial. Transplant. 2002, 17, 2145-2152.
 42. Kobayashi T., Inoue T., Okada H. et al. Connective tissue growth factor- β ₁ mediates the profibrotic effects of transforming growth factor- β ₁ produced by tubular epithelial cells in response to high glucose // Clin. Exp. Nephrol. 2005, 9, 114-121.
 43. Wang S., Deenichilo M., Brubaker C. et al. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy // Kidney Int. 2001, 60, 96-105.
 44. Qi W., Twigg S., Chen X. et al. Integrated actions of transforming growth factor-beta1 and connective tissue growth factor in renal fibrosis // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2005, 288, 800-809.
 45. McKittrick I.B., Bogaert Y., Nadeau K. et al. Urinary matrix metalloproteinase activities: biomarkers for plaque angiogenesis and nephropathy in diabetes // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2011, 30, 1326-1333.
 46. Thrall K.M., Bunn R.C., Moreau C.S. et al. Matrix metalloproteinase-2 dysregulation in type 1 diabetes // Diabetes Care. 2007, 30, 2321-2326.

ОГЛЯДИ

47. Боднар А.И., Климонтов В.В. Ранние маркеры диабетической нефропатии // Клиническая нефрология. 2010, 2, 60-65. (Bodnar A.I., Klimontov V.V. Early markers of the diabetic nephropathy // Clinical Nephrology. 2010, 2, 60-65).
48. Sthaneshwar P., Chan S.P. Urinary type 4 collagen in diabetes mellitus // Malays J. Pathol. 2010, 32, 43-74.
49. Morita M., Uchigata Y., Hanai K. et al. Association of urinary type 4 collagen with GFR decline in young patients with type 1 diabetes // Am. J. Kidney Dis. 2011, 58, 975-920.
50. Cawood T.J., Bashir M., Brady J. et al. Urinary type 4 collagen and ttGST: potential biomarkers for detecting localized kidney injury in diabetes – a pilot study // Am. J. Nephrol. 2010, 32, 219-225.
51. Hwang M., Kim H.J., Noh H.J. et al. TGF- β_1 si RNA suppresses the tubulointerstitial fibrosis in the kidney of ureteral obstruction // Exp. Mol. Pathol. 2006, 81, 48-54.
52. Wang S.N., Hirschberg R. Growth factor ultrafiltration in experimer diabetic nephropathy contributes to interstitial fibrosis // Am. J. Renal. Physiol. 2000, 278, 554-560.
53. Klahr S., Morrissey J.J. The role of vasoactive compouds, growth factors and cytokines in the progressic disease // Kidney Int. 2000, 57, 7-14.
54. Mezzano S., Droguett A., Burgos M.E. et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy // Kidney Int. 2003, 86, 64-70.
55. Jones S., Phillips A.O. Regulation of renal proximal tubular epithelial cell hyaluronan generation: implication for diabetic nephropathy // Kidney Int. 2001, 59, 1739-1749.
56. Wolf G. Angiotensin 2 as a mediator of tubulointerstitial injury // Nephrol. Dial. Trasplant. 2000, 15, 61-71.
57. Eddy A.A. Proteinuria and tubulointerstitial unjury // Nephrol. Dial. Trasplant. 2004, 19, 277-281.
58. Okonogi H., Nishimura M., Utsunomiya Y. et al. Urinary type 4 collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus // Clin. Nephrol. 2001, 55, 357-364.
59. Mezzano S., Aros C., Droguett A. et al. NF-kappaB activation and expression of regulated genes in human diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Trasplant. 2004, 19, 2505-2512.

(Надійшла до редакції 30.04.2013)

Особенности патогенеза и лечения ранних стадий диабетической нефропатии (обзор литературы и собственные данные)

Т.С. Цымбал

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

Резюме. В обзоре литературы освещены современные взгляды на патогенетические механизмы формирования диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Продемонстрирована этапность тубулоинтерстициального фиброза почки и роль трансформирующего фактора роста- β_1 в этом процессе.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, трансформирующий фактор роста- β_1 .

Features of the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy (literature review and own data)

T.S. Tsybal

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

Summary. The review presents modern views on the pathogenetic mechanisms of development of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. The phasing of interstitial fibrosis of kidneys and importance of transforming growth factor- β_1 in the process were shown.

Keywords: diabetes mellitus, pathogenesis, diabetic nephropathy, transforming growth factor- β_1 .

УДК 546.47:612.392.69

Цинк: клініко-біохімічні паралелі (огляд літератури)

Н.В. Алтуніна,
О.М. Бондарчук

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. У статті представлено огляд літературних даних щодо метаболізму цинку в організмі людини та його ролі в розвитку цукрового діабету та ішемічної хвороби серця. Проаналізовано досвід клінічного застосування препаратів цинку.

Ключові слова: цинк, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця.

Цинк – мікроелемент, на біологічну роль якого було вказано ще в позаминому столітті [1]. На відміну від заліза, міді, він не має окисдантних властивостей, що покращує його надходження та засвоєння клітинами. Тому цинк доволі широко представлений в організмі і має різноманітні функції. З середини минулого століття, коли цинк був виявлений у структурі інсуліну, цьому катіону приділяється прискіплива увага з боку дослідників та клініцистів. Зважаючи на прогнозований ріст захворюваності на цукровий діабет (ЦД) та високу розповсюдженість і смертність від серцево-судинної патології, цікавим є факт, що дефіцит цинку в теперішній час розглядається як потенційний фактор ризику розвитку цих станів [2-4].

Цинк – другий, після заліза, за поширеністю метал в організмі людини. Він є незамінним для більше ніж 300 різних клітинних процесів, включаючи синтез ДНК та білків, активність ферментів та міжклітинну взаємодію [5].

Вміст цинку в організмі людини становить

приблизно 2-4 грами, але в плазмі крові концентрація іонізованого мікроелементу лише 9,8-20,6 мкмоль/л. Низький плазматичний вміст та важливість цинку для клітинних процесів свідчать про те, що наявність і розподіл «вільного цинку» є строго контрольованим процесом [6]. З їжею поновляється приблизно 1% загального цинку, в основному завдяки кишковій абсорбції. Мікроелемент потрапляє в тканини та клітини, а потім розподіляється інтрацелюлярно. Ці процеси чітко регулюються родиною білків, які контролюють надходження, виведення та розподіл цинку. У ссавців описано 4 металотіонеїни (MT), 14 білків-імпортерів (ZIP) та 10 білків-експортерів цинку (ZnT). MT є великими цинк-вмістними білками в системах, які виконують важливу регуляторну роль у надходженні, збереженні, вивільненні та розподілі цинку в ссавців [7,8]. ZIP-родина транспортерів сприяє проникненню цинку до цитозолу ззовні клітини та з інтрацелюлярного простору, тоді як транспортери ZnT-родини відкривають транспорт цинку з цитозолу в просвіт інтрацелюлярних органел або за межі клітини. Ці дві родини транспортерів виконують протилежні функції, проте працюють координовано для підтримання гомеостазу цинку. На сьогодні детально описано розподіл родин ZIP та ZnT у

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
e-mail: zdovado@ukr.net

ОГЛЯДИ

тканинах, проте механізми їхнього функціонування недостатньо вивчені [8].

Зважаючи на велику кількість транспортерів для цинку, не дивно, що цей катіон може виконувати сигнальну роль, подібну до іонів кальцію. У цьому контексті описано два можливих режими сигналізації, в яких бере участь цинк – ранній та пізній. Перший із них (early zinc signaling) характеризується швидкою (протягом хвилин) зміною внутрішньоцелюлярного вмісту вільного катіону після впливу зовнішнього стимулу. Другий (late zinc signaling), повільний (впродовж годин), також ініціюється зовнішніми стимулами, але включає залежні від транскрипції зміни синтезу протеїнів, відповідальних за гомеостаз цинку. Обидва сигнальні режими модулюють численні клітинні процеси, які беруть участь у диференціації, проліферації та рості клітин. Важливість катіону для цих процесів добре відома і його нестача є причиною сповільнення росту в усіх досліджених організмах [9].

Підшлункова, передміхурова та молочна залози – секреторні органи, які мають унікальну потребу в наявності цинку. Вони накопичують значну кількість катіону в секреторних гранулах та регулюють його секрецію для забезпечення важливих біологічних процесів.

Так, у підшлунковій залозі цинк задіяний майже в усіх процесах, включаючи секрецію глюкагону, регулюють активність травних ферментів та спазмування, секрецію і активність інсуліну. Відкриття D.A. Scott [10] присутності цинку в молекулі кристалічного інсуліну на початку 30-х років минулого століття спрямувало науковий пошук у бік виявлення зв'язку між цими структурами. На мембранах β -клітин були виявлені транспортери ZIP-4, які спрямовують цинк у клітину. На етапі синтезу інсуліну проінсулін транспортується до комплексу Гольджі, де потім включається в гранули, насичені цинком. Два димери інсуліну зв'язуються з двома іонами цинку, а потім комбінуються ще з одним димером інсуліну, набуваючи цинквмістну гексамеричну форму [11]. Проте це не єдиний механізм взаємодії інсуліну та цинку. У 1980 році Caulston та Dandona [12] встановили, що цинк має незалежну та додаткову до дії інсуліну потужну стимулюючу дію на ліпогенез в адипоцитах щурів. Ця знахідка підтвердила, що цей катіон має фізіологічне значення щодо контролю реалізації ефектів інсуліну і секретується з інсуліном у відповідь на високі рівні глюкози. Пізніше, у 1982 році [13], була доведена роль цинку в

стимуляції транспорту глюкози, її окисленні, включенні іону СО глюкози до гліцерид-гліцеролу та гліцериду жирної кислоти, а також блокуванні ритодрин-індукованого ліполізу в адипоцитах щурів. Досліди Ezaki [14] показали, що в адипоцитах щурів після преінкубації з $ZnSO_4$ спостерігається активація фосфодіестерази та переміщення транспортера глюкози з внутрішніх компартментів на мембрани. Автори припустили, що цей процес не залежав від кіназної активності стимульованих інсулінових рецепторів. В іншому експериментальному дослідженні [15] було встановлено, що цинк підвищував фосфорилування тирозину IR-b субодиниці інсулінового рецептора та покращував транспорт глюкози за відсутності інсуліну через фосфоінозитол-3-кіназний шлях. Ці дослідження дали поштовх для дослідження цинку в якості інгібітора білка тирозин-1В-фосфатази [16,17]. Дійсно, пригнічення білка тирозин-1В-фосфатази (пригнічує сигнали інсуліну) зменшують інсулінорезистентність та порушення ліпідного обміну в мишей, викликані високожировою дієтою. Також миші з генетичним порушенням експресії білка тирозин-1В-фосфатази мають низьку вагу і підвищену чутливість до інсуліну [18].

Низкою дослідників вивчалось питання інсулін-міметичної дії іонів цинку на метаболізм глюкози та ліпідів [12, 15, 19]. Накопичені дані показали, що цинк може брати участь у розпізнаванні екстрацелюлярних сигналів, виступати вторинним месенджером у протеїнкіназній активності, фосфорилуванні білків та модуляції факторів транскрипції. Найбільш яскраво виражена динамічна роль цинку як вторинного клітинного месенджера в контролі інсулінової активності і гомеостазі глюкози [15, 17, 20]. Якщо інсулін є основним анаболічним гормоном, який підтримує фізіологічні рівні глюкози в організмі, то цинк є посередником цього процесу, частково за рахунок пригнічення білка тирозин-1В-фосфатази, що підвищує фосфорилування інсулінових рецепторів та активує цей сигнальний каскад [16]. Отже, вплив цинку на клітинний гомеостаз є різноманітним і включає стимуляцію поглинання глюкози та ліпогенез в адипоцитах, фосфорилування тирозину в рецепторах інсуліну/IGF-1 та субстраті 1-інсулінових рецепторів, пригнічення білка тирозинфосфатази та наступну активацію протеїнкінази, що активується мітогеном, включаючи зовнішньоклітинні сигнал-регулюючі кінази 1 та 2, c-Jun N-термінальну кіназу та p38, а також

підвищує синтез глікогену через пригнічення глікогенсинтази кінази-3 [15, 16]. Окрім цього, інсулінчутлива амінопептидаза є цинк-залежним ферментом, функція якого ще не до кінця з'ясована. Цей фермент та GLUT-4 знаходяться поряд та переміщуються на клітинну мембрану у відповідь на інсулін [21]. Подібно до GLUT-4 [22], фермент знаходиться на поверхні м'язових клітин та адипоцитів. У хворих на ЦД 2 типу відмічається зниження активності амінопептидази за рахунок порушення транслокації ферменту до цитоплазматичної мембрани [23].

Щодо ролі цинку в регуляції активності інсуліну знайдено декілька потенційних механізмів, які включають модуляцію інсулінових рецепторів тирозинкіназою та наступними порушеннями в інсулін-стимульованому синтезі глікогену в м'язах [24]. Усі ці дані свідчать про те, що цинк відіграє невідому раніше роль вторинного посередника, який підсилює активність інсуліну. Ця концепція викликала новий напрямок досліджень патофізіології інсуліно-резистентності та введення нових класів ліків для фармакотерапії ЦД. Тим не менше, механізми впливу інсуліну на внутрішньоклітинний транспорт цинку та наступні каскади взаємодії, які пов'язані з метаболізмом глюкози та інсулінорезистентністю, ще не визначені.

Другою лінією досліджень визначено, що цинк може проявляти антиоксидантну дію. Катіон захищає інсулін та β -клітини від атак вільних радикалів, оскільки він є структурною складовою антиоксидантних ферментів, таких як мідь-цинк-супероксиддисмутаза, та конкурентом окисно-відновних металів, таких як залізо [25, 26]. Іншим механізмом антиоксидантної дії іонів цинку є його здатність стимулювати експресію МТ у тканині підшлункової залози, які, як відомо, акумулюють гідроокисні радикали та можуть потенційно запобігати деструкції бета-клітин [26, 27].

За третім напрямком досліджується роль транспортерів цинку в патогенезі ЦД. Цей напрямок досліджень розпочато в 1995 році роботами Palmeter та Findli [28]. На теперішній час найбільш вивченим із них при ЦД є ZnT8. Цей білок знаходиться в секреторних гранулах β -клітин підшлункової залози та є необхідним для кристалізації інсуліну [29]. Також ZnT8 представлений і в інших органах, зокрема нирках та тестикулах, проте в значно нижчих концентраціях, ніж у підшлунковій залозі [11]. Зростання кількості ZnT8 у β -клітинах підшлункової залози мишей збільшує секре-

цію інсуліну після стимуляції глюкозою, і при пригніченні переносника в них, навпаки, спричиняє зниження вмісту інсуліну у відповідь на стимуляцію глюкозою [30]. Експериментальні дослідження показали, що за відсутності ZnT8 у мишей формуються дієтозалежні порушення толерантності до глюкози, інсулінової секреції та маси тіла [31, 32]. Доведено, що аберація переносника, яка є результатом генетичної варіації в SLC30A8, асоціюється з високим ризиком ЦД 2 типу [33]. Окрім цього, автоантитіла до ZnT8 виявляються в 60-80% уперше діагностованих випадків ЦД 1 типу [29].

Певний інтерес представляє переносник ZIP7, який знаходиться в мембрані апарату Гольджі та ендоплазматичного ретикулулу і пов'язаний із протеїнкіназою СК 2 [34]. Проте даних для того, щоб сформулювати конкретну думку щодо його ролі в регуляції секреції інсуліну, ще замало.

Існуюча достатньо велика база експериментальних даних щодо ролі іонів цинку в регуляції вуглеводного обміну дозволила обґрунтувати дослідження ефектів препаратів цинку в людській популяції. Так, у 2007 році було зроблено спробу провести метааналіз застосування катіону у хворих на ЦД [35]. Проте з усіх досліджень лише одне повністю відповідало критеріям доказової медицини, але воно стосувалось пацієнтів із метаболічним синдромом. Аналіз цього дослідження показав, що призначення цинку в дозі 30 мг/добу протягом 4 тижнів жінкам із надмірною вагою тіла достовірно не впливало на стан інсуліно-резистентності, антропометричні показники та показники обміну ліпідів [36]. Наступний метааналіз застосування цинку при ЦД був проведений у 2012 році [37]. В аналіз потрапило 25 досліджень, але в 10 з них цинк застосовувався в комплексній терапії з хромом, вітаміном А, мелатоніном та в складі полівітамінних комплексів з іншими мікроелементами. Інтерпретація ефектів цинку за даними цих досліджень, на нашу думку, буде неточною, тому доцільніше розглядати дослідження з монотерапією катіонами цинку.

У відібраних дослідженнях цинк призначали в дозах від 7,5 до 660 мг на день впродовж від 3-х тижнів до 6 місяців. У восьми дослідженнях показано достовірний позитивний вплив додаткового призначення цинку на гіперглікемію натще [38-45], у трьох – на постпрандіальну гіперглікемію [38, 40, 41] та рівні глікозильованого гемоглобіну [38, 43, 44]. Зменшення постпрандіальної глікемії виявлено при застосуванні цинку в дозі 660 мг на

ОГЛЯДИ

добу та тривалості прийому не менше 6 тижнів, а зміна рівня глікозильованого гемоглобіну відбулась на дозах 30, 100, 660 мг на добу і тривалості лікування відповідно 6 місяців, 4 місяці та 6 тижнів. Таким чином, рівні глікемії натще зменшуються незалежно від доз та тривалості лікування цинком, тоді як дані щодо постпрандіальної глікемії окреслені лише однією дозою цинку протягом одного періоду лікування (6 тиж.). На нашу думку, даних для точного визначення впливу цинку на рівні постпрандіальної глікемії ще явно недостатньо. Для глікозильованого гемоглобіну чітко прослідковується залежність «менша доза – триваліше лікування». Проте цього також недостатньо для формування однозначного висновку. Слід додати, що вплив на глікемію показаний і в іншому метааналізі [46], в якому проаналізовано 14 досліджень. У цій роботі виявлено, що рівні глікозильованого гемоглобіну при застосуванні цинку мали лише тенденцію до зменшення.

У чотирьох дослідженнях аналізувались зміни ліпідного профілю у хворих на ЦД [38, 43, 44, 45]. Встановлено достовірний вплив вживання цинку на рівні загального холестерину та ЛПНЩ та недостовірний – на ЛПВЩ та тригліцериди. Зазначені ефекти отримані на різних режимах використання цинку: 660 мг/добу – 6 тижнів, 240 мг/добу – 3 місяці, 100 мг/добу – 4 місяці та 30 мг/добу – 6 місяців. Отже, достатньо інформації для впевненості, що цинк не впливає на рівні ЛПВЩ та тригліцериди.

Низку досліджень було присвячено впливові цинку на інсулінорезистентність [35, 47-50]. Їх результати неоднозначні: підвищення чутливості до інсуліну зареєстровано у двох дослідженнях [48, 50], у трьох інших не виявлено впливу цинку на показники інсулінорезистентності [35, 47, 49]. У цих дослідженнях були задіяні різні етнічні групи пацієнтів (жителів Кореї, Бразилії, Ірану, Іспанії), різні режими дозування та тривалість лікування, тому необхідні подальші дослідження з цього питання.

У поодиноких дослідженнях також показані й інші ефекти цинку: зменшення рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску [38, 43], збільшення рівнів інсулінподібного ростового фактору при його вихідних низьких рівнях [51], зменшення екскреції альбуміну в пацієнтів на ЦД 2 типу з мікроальбумінурією [43], зменшення показників гомоцистеїнемії та збільшення рівнів вітаміну В₁₂ та фолату при мікроальбумінурії у хворих на ЦД 2 типу [52].

За даними метааналізу [37], застосування

цинку не супроводжується значущими негативними ефектами: повідомлено лише про два випадки легкого абдомінального болю при застосуванні доз 660 мг/добу протягом 12 тижнів, не виявлено впливу малих доз цинку (22-50 мг/добу) на печінкову та ниркову функції при застосуванні 3-4 місяці. В інших дослідженнях показано, що застосування цинку в дозі більше 50 мг/добу протягом 3-х місяців достовірно зменшує рівень ЛПВЩ у здорових волонтерів, не впливаючи на інші показники ліпідного спектру [53]. У літніх пацієнтів цинк у дозі 80 мг/добу призводить до збільшення судинних інцидентів [54], що, можливо, пов'язано з гіперцинкемією, яка є потенційно-вальним фактором тромбогенезу. Призначення цинку здоровим суб'єктам чоловічої статі в дозі 100 мг/добу збільшує ризик раку передміхурової залози [55], а дози більші за 150 мг/добу можуть стати причиною дисфункції імунної системи [56]. Водночас фізіологічні дози цинку (20 мг/добу) при короткотривалому призначенні (2 місяці) мають позитивний вплив на імунний статус літніх пацієнтів із легким дефіцитом цинку [57].

Ці дані свідчать про те, що додавання цинку може позитивно впливати на метаболізм у хворих, але не в здорових людей. Більшість досліджень, які включені в метааналізи оцінки ефективності цинку, були проведені в країнах, що розвиваються, де достатньо широко представлений дефіцит цинку в харчуванні [58]. До речі, саме в таких країнах встановлено експоненціальний ріст захворюваності на ЦД [59]. У 24-річному обсерваційному проспективному дослідженні встановлено, що в здорових осіб, які мають недостатнє надходження з їжею іонізованого цинку, збільшується ризик захворюваності на ЦД 2 типу [60]. В іншому восьмирічному обсерваційному дослідженні встановлено, що знижений рівень цинку є незалежним фактором розвитку смерті від ішемічної хвороби серця (ІХС) та фатального або нефатального інфаркту у хворих на ЦД 2 типу [61].

У хворих без ЦД низький вміст цинку також асоціюється зі збільшенням випадків кардіоваскулярної смертності [62]. Серед населення Північної Індії, де поширені ІХС, ЦД та порушення толерантності до глюкози, велика кількість мешканців вживає їжу, збіднену цинком, а збільшення в харчовому раціоні цинку асоціюється зі зниженням кардіоваскулярної смертності у хворих без діабету [63]. У хворих на ІХС вміст цинку в крові достовірно знижений порівняно зі здоровими суб'єктами [64].

Якщо зважити на те, що атеросклероз утворюється та прогресує завдяки запальним та оксидативним процесам, то дефіцит цинку може прискорювати його формування та розвиток [4]. Механізми захисної дії цинку в патогенезі атеросклерозу до цього часу ще не з'ясовані. Більшість, якщо не всі фактори ризику, асоційовані з атеросклерозом та кардіоваскулярною захворюваністю і смертністю, пов'язані з ендотеліальною дисфункцією. Більшість цих факторів, включаючи гіперліпідемію, гіпертензію, діабет та паління, пов'язані з гіперпродукцією активних радикалів або посиленням оксидативного стресу [65]. Як відомо, супероксиддисмутаза зменшує свій функціональний потенціал за умов дефіциту цинку [66]. Також цинк захищає сульфгідрильні групи від окислення та пригнічує продукцію реактивних окислів металами змінної валентності, проявляючи мембраностабілізуючу дію [67]. При дефіциті харчового цинку зменшується всмоктування вітаміну Е та його концентрація в плазмі та деяких органах [68]. Як антиоксидант, цинк захищає ендотеліальну функцію. Він може захищати ендотеліальні клітини від опосередкованого фактором некрозу пухлин пошкодження клітин [69]; одним із базових механізмів може бути здатність цинку до пригнічення транскрипції факторів, чутливих до окислювального стресу. Цинк може також частково блокувати гени, що кодуєть прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6 та ІЛ-8. [70]. У клінічних дослідженнях встановлено, що додавання літнім здоровим людям цинку в дозі 45 мг на день впродовж 6 місяців знижує рівень маркерів судинного запалення порівняно з групою плацебо [71]. В експериментальних дослідженнях встановлено, що за недостатності цинку відбувається порушення функції ендотеліального гамма-рецептора активатора проліферації пероксисом (PPAR), що пригнічує експресію молекул адгезії [72, 73]. Гострий дефіцит цинку в експерименті знижує зв'язування печінкового PPAR-гамма з ДНК та збільшує рівень маркерів запалення, таких як судинно-клітинна молекула адгезії (VCAM -1) в аорті. Рівень прозапального ІЛ-1 підвищується при дефіциті цинку, сприяючи проліферації непосмугованих м'язів судин (VSMC) [74]. Проліферація VSMC стабілізує атеросклеротичну бляшку [75], а дефіцит цинку сприяє цій проліферації. Тому, з одного боку, це не може мати поганий прогноз, оскільки негативні події пов'язані з нестабільністю бляшки [76]. З іншого боку, дефіцит цинку сприяє кальцифікації

аорти, що асоціюється з негативними наслідками, пов'язаними з дестабілізацією бляшки [77].

Таким чином, цинк є мікроелементом, який не лише широко представлений у людському організмі, але й виконує досить багато різноманітних функцій. Дослідження цих функцій ще не завершене, багато механізмів впливу цинку ще не до кінця зрозумілі або невідомі, але накопичені експериментальні та клінічні дослідження дають змогу розглядати цинк як один із ключових катіонів, який може впливати на виникнення та прогресування найбільш значних неепідемічних захворювань сьогодення, таких як цукровий діабет та ішемічна хвороба серця.

Список використаної літератури

1. Prasad A.S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009, 12, N 6, 646-652.
2. Chasapis C.T., Loutsidou A.C., Spiliopoulou C.A. et al. Zinc and human health: an update // *Arch. Toxicol.* 2012, 86, 4, 521-534.
3. Foster M., Samman S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus // *Antioxid. Redox Signal.* 2010, 13, 10, 1549-1573.
4. Little P.J., Bhattacharya R., Moreyra A.E., Korichneva I.L. Zinc and cardiovascular disease // *Nutrition.* 2010, 26, 1050-1057.
5. Kelleher S.L., McCormick N.H., Velasquez V., Lopez V. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland // *Adv. Nutr.* 2011, 2, 101-111.
6. Haase H., Rink L. Zinc Signaling. Zinc in Human Health // Amsterdam, Netherlands: IOS Press. 2011. 243 p.
7. Kambe T. An overview of a wide range of functions of ZnT and Zip Zinc transporters in the secretory pathway // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2011, 75, N 6, 1036-1043.
8. Maret W. New perspectives of Zinc coordination environments in proteins // *J. Inorganic Biochem.* 2011, 111, 110-116.
9. Beyersmann D., Haase H. Functions of Zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells // *BioMetals.* 2001, 14, N 3-4, 331-341.
10. Scott D.A. Crystalline insulin // *Biochem. J.* 1934, 28, 1592-1602.
11. Chimienti F., Devergnas S., Favier A., Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granule // *Diabetes.* 2004, 53, 2330-2337.
12. Coulston L., Dandona P. Insulin-like effect of Zinc on adipocytes // *Diabetes.* 1980, 29, N 8, 665-667.
13. May J.M., Contoreggi C.S. The mechanism of the insulin-like effects of ionic Zinc // *J. Biol. Chem.* 1982, 257, N 8, 4362-4368.
14. Ezaki O. IIB group metal ions (Zn²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺) stimulate glucose transport activity by post-insulin receptor kinase mechanism in rat adipocytes // *J. Biol. Chem.* 1989, 264, N 27, 16118-16122.
15. Tang X.H., Shay N.F. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes // *J. Nutr.* 2001, 131, N 5, 1414-1420.

ОГЛЯДИ

16. Haase H., Maret W. Fluctuations of cellular, available Zinc modulate insulin signaling via inhibition of protein tyrosine phosphatases // *J. Trace Elements Med. Biol.* 2005, 19, N 1, 37-42.
17. Yamasaki S., Sakata-Sogawa K., Hasegawa A. et al. Zinc is a novel intracellular second messenger // *J. Cell Biol.* 2007, 177, N 4, 637-645.
18. Xue B., Kim Y.-B., Lee A. et al. Protein-tyrosine phosphatase 1B deficiency reduces insulin resistance and the diabetic phenotype in mice with polygenic insulin resistance // *J. Biol. Chem.* 2007, 282, N 33, 23829-23840.
19. Moniz T., Amorim M.J., Ferreira R. et al. Investigation of the insulin-like properties of Zinc(II) complexes of 3-hydroxy-4-pyridinones: identification of a compound with glucose lowering effect in STZ-induced type I diabetic animals // *J. Inorganic Biochem.* 2011, N 105, 1675-1682.
20. Hwang I., Yoon T., Kim C. Different roles of Zinc plus arachidonic acid on insulin sensitivity between high fructose- and high fat-fed rats // *Life Sci.* 2011, 88 (5-6), 278-284.
21. Albiston A.L., Yeatman H.R., Pham V. et al. Distinct distribution of GLUT4 and insulin regulated aminopeptidase in the mouse kidney // *Regul. Pept.* 2011, 166, 83-89.
22. Keller S.R. Role of the insulin-regulated aminopeptidase IRAP in insulin action and diabetes // *Biol. Pharm. Bull.* 2004, 27, 761-764.
23. Garvey W.T., Maianu L., Zhu J.H. et al. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 1998, 101, 2377-2386.
24. Peppas M., Koliaki C., Nikolopoulos P., Raptis S.A. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010, N 13, 527850.
25. Bray T.M., Bettger W.J. The physiological role of zinc as an antioxidant // *Free Radic. Biol. Med.* 1990, 281-291.
26. Bettger W.J. Zinc and selenium, site-specific versus general antioxidation // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1993, 721-724.
27. Ohly P., Dohle C., Abel J. et al. Zinc sulphate induces metallothionein in pancreatic islets of mice and protects against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin // *Diabetologia.* 2000, 43, 1020-1030.
28. Palmiter R.D., Findley S.D. Cloning and functional characterization of a mammalian Zinc transporter that confers resistance to Zinc // *EMBO J.* 1995, 14, N 4, 639-649.
29. Lemaire K., Ravier M.A., Schraenen A. et al. Insulin crystallization depends on zinc transporter ZnT8 expression, but is not required for normal glucose homeostasis in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009, 106, 14872-14877.
30. Fu Y., Tian W., Pratt E.B. et al. Down-regulation of ZnT8 expression in INS-1 rat pancreatic beta cells reduces insulin content and glucose-inducible insulin secretion // *PLoS One.* 2009, 4(5), 5679.
31. Hardy A.B., Wijesekara N., Genkin I. et al. Effects of high-fat diet feeding on Znt8-null mice: differences between beta-cell and global knockout of Znt8 // *Am. J. Physiol.* 2012, 302, 1084-1096.
32. Nicolson T.J., Bellomo E.A., Wijesekara N. et al. Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule Zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants // *Diabetes.* 2009, 58(9), 2070-2083.
33. Cauchi S., Del Guerra S., Choquet H. et al. Meta-analysis and functional effects of the SLC30A8 rs13266634 polymorphism on isolated human pancreatic islets // *Mol. Genet. Metab.* 2010, 100, 77-82.
34. Taylor K.M., Hiscox S., Nicholson R.I. et al. Protein kinase CK2 triggers cytosolic Zinc signaling pathways by phosphorylation of Zinc channel ZIP7 // *Science Signaling.* 2012, 5, article 11.
35. Beletate V., Dib E.I., Atallah A.N. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 1, Art. No.: CD005525. DOI: 10.1002/14651858.CD005525.pub2.
36. Marreiro D.N., Geloneze B., Tambascia M.A. et al. Participation of zinc in insulin resistance // *Arq. Brasil. Endocrinol. metabol.* 2004, 48, N 2, 234-239.
37. Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappaththy P. et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetol. Metabol. Syndrome.* 2012. 4.13.
38. Afkhami-Ardekani M., Karimi M., Mohammadi S.M., Nourani F. Effect of zinc sulfate supplementation on lipid and glucose in type 2 diabetic patients // *Pak. J. Nutr.* 2008, N 7, 550-553.
39. Al-Marroof R.A., Al-Sharbatti S.S. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics // *Saudi Med. J.* 2006, N 27, 344-350.
40. Gupta R., Garg V.K., Mathur D.K., Goyal R.K. Oral zinc therapy in diabetic neuropathy // *J. Ass. Physicians India.* 1998, N 46, 939-942.
41. Hayee M.A., Mohammad Q.D., Haque A. Diabetic neuropathy and zinc therapy // *Bangladesh Med. Res. Coun. Bull.* 2005, 31, 62-67.
42. Hegazi S.M., Ahmed S.S., Mekkawy A.A. et al. Effect of zinc supplementation on serum glucose, insulin, glucagon, glucose-6-phosphatase and mineral levels in diabetics // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 1992, N 12, 209-215.
43. Parham M., Amini M., Aminorroaya A., Heidarian E. Effect of zinc supplementation on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over trial // *Rev. Diab. Studies.* 2008, N 5, 102-109.
44. Partida-Hernandez G., Arreola F., Fenton B. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients // *Biomed. Pharmacother.* 2006, N 60, 161-168.
45. Seet R.C.S., Lee C.Y.J., Lim E.C.H. et al. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels // *Atherosclerosis.* 2011, 219, 231-239.
46. Capdor J., Foster M., Pectocz P. et al. A meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2013, 27, N 2, 137-142.
47. Gomez-Garcia A., Hernandez-Salazar E., Gonzalez-Ortiz M., Martinez-Abundis E. Effect of oral zinc administration on insulin sensitivity, leptin and androgens in obese males // *Rev. Med. Chil.* 2006, 134, 279-284.
48. Hashemipour M., Kelishadi R., Shapouri J. et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children // *Hormones (Athens).* 2009, N 8, 279-285.
49. Jihye K., Sunju L. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and metabolic risk factors in obese Korean women // *Nutr. Res. Pract.* 2012, N 6(3), 221-225.
50. Marreiro D.N., Geloneze B., Tambascia M.A. et al. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women // *Biol. Trace Elem. Res.* 2006, 112, 109-118.
51. Blostein-Fujii A., DiSilvestro R.A., Frid D. et al. Short-term zinc supplementation in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus: Effects on plasma

- 5'-nucleotidase activities, insulin- like growth factor I concentrations, and lipoprotein oxidation rates in vitro // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 66, 639-642.
52. Heidarian E., Amini M., Parham M., Aminorroaya A. Effect of zinc supplementation on serum homocysteine in type 2 diabetic patients with microalbuminuria // *Rev. Diab. Studies.* 2009. N 6, 38-44.
53. Foster M., Petocz P., Samman S. Effects of zinc on plasma lipoprotein cholesterol concentrations in humans: a metaanalysis of randomised controlled trials // *Atherosclerosis.* 2010, 210, 344-352.
54. Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 // *Arch Ophthalmol.* 2001, 119, 1417-1436.
55. Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Wu K. et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003, 95, 1004-1007.
56. Chandra R.K. Excessive intake of zinc impairs immune responses // *JAMA.* 1984, 252, 1443-1446.
57. Boukaiba N., Flament C., Acher S. et al. A physiological amount of zinc supplementation: effects on nutritional, lipid, and thymic status in an elderly population // *Am. J. Clin. Nutr.* 1993, 57, 566-572.
58. Black R.E. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world // *J. Nutr.* 2003, 133, 1485-1489.
59. WHO: Diabetes Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
60. Sun Q., Van Dam R.M., Willet W.C., Hu F.B. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women // *Diabetes Care.* 2009, 32, 629-634.
61. Soinio M., Marniemi J., Laakso M. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2007, 30, 523-528.
62. Reunanen A., Knekt P., Marniemi J. et al. Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996, 50, 431-437.
63. Singh R., Niaz M., Rastogi S. et al. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulinresistance in rural and urban populations of North India // *J. Am. Coll. Nutr.* 1998, 17, 564-570.
64. Chhabra N., Kukreja S., Chhabra S., Ramessur K. Is zinc deficiency an independent risk factor in the causation of ischemic heart disease? A case control prospective study to estimate serum zinc levels in patients of ischemic heart disease // www.webmedcentral.com on 13-09-2012.
65. Cia H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease. The role of oxidative stress // *Circ Res.* 2000, 87, 840-844.
66. Sarkar D.P., Ramprasad N. Study of oxidative stress and trace element levels in patients with alcohol and non alcoholic coronary artery disease // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2007, 51, N 2, 141-146.
67. Oteiza P.I., Olin K.L., Fraga C.G., Keen C.L. Zinc deficiency causes oxidative damage to proteins, lipids and DNA in rat testes // *J. Nutr.* 1995, 125, 823-829.
68. Kim E.S., Noh S.K., Koo S.I. Marginal zinc deficiency lowers the lymphatic absorption of α -tocopherol in rats // *J. Nutr.* 1998, 128 (2), 265-270.
69. Hennig B., Wang Y., Ramasamy S., McClain C.J. Zinc protects against tumor necrosis factor-induced disruption of porcine endothelial cell monolayer integrity // *J. Nutr.* 1993, 123, 1003-1009.
70. Connell P., Young Valerie M., Toborek M. et al. Zinc attenuates tumor necrosis factor mediated activation of transcription factors in endothelial cells // *J. Am. Coll. Nutr.* 1997, 16, 411-417.
71. Bao B., Prasad A.S., Beck F.W. et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, 91, 1634-1641.
72. Reiterer G., Toborek M., Hennig B. Peroxisome proliferator activated receptors alpha and gamma require zinc for their anti-inflammatory properties in porcine vascular endothelial cells // *J. Nutr.* 2004, 134, 1711-1715.
73. Shen H., Oesterling E., Stromberg A. et al. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF-kappaB and PPAR signalling // *J. Am. Coll. Nutr.* 2008, 27, 577-587.
74. Beattie J.H., Gordon M.-J., Duthie S.J., McNeil C.J. Suboptimal dietary zinc intake promotes vascular inflammation and atherogenesis in a mouse model of atherosclerosis // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 1097-1105.
75. Weissberg P.L., Clesham G.J., Bennett M.R. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? // *Lancet.* 1996, 347, 305-307.
76. Finn A.V., Nakano M., Narula J. et al. Concept of vulnerable/unstable plaque // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010, 30, 1282-1292.
77. Alexopoulos N., Raggi P. Calcification in atherosclerosis // *Nat. Rev. Cardiol.* 2009, 6, 681-688.

(Надійшла до редакції 9.09.2013)

Цинк: клиничко-біохімічні паралелі (обзор літератури)

Н.В. Алтунина, А.Н. Бондарчук

Национальний медичинський університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. В статтю представлено обзор літературних даних про метаболізм цинку в організмі людини та його ролі в розвитку сахарного діабету та ішемічної хвороби серця. Проаналізовано досвід клінічного застосування препаратів цинку.

Ключові слова: цинк, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця.

Zinc: clinical-biochemical parallel (review of literature)

N.V. Altunina, A.N. Bondarchuk

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. In this article it is represented the literature review on the zinc metabolism in the humans and its role in the development of diabetes mellitus and coronary heart disease. The practice of clinical use of zinc has been analysed.

Keywords: zinc, diabetes mellitus, coronary heart disease.

Клінічний випадок цукрового діабету 1 типу в поєднанні з целіакією в дитячому віці

О.В. Большова,
В.Г. Пахомова,
Н.А. Спринчук

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

Цукровий діабет 1 типу (ЦД 1) – спадкове захворювання, яке виникає внаслідок деструкції інсулін-продукуючих β -клітин острівцевого апарату підшлункової залози. На ЦД 1 хворіють приблизно 0,4% європейців. ЦД 1 асоціюється з окремими генами системи HLA, що локалізовані на двох локусах хромосоми 6p21 (HLA-DQB1 і HLA-DRB1), а також з іншими генами, що не відносяться до системи HLA, і факторами навколишнього середовища.

Целіакія (ЦЛК) – автоімунне захворювання, обумовлене нездатністю тонкого кишечника перетравлювати глютен, що міститься у злакових (ячмінь, жито, пшениця), внаслідок недостатності ферменту трансглютамінази (tTG). На ЦЛК хворіють щонайменше 0,1% населення Європи. Целіакія частіше зустрічається в осіб, які мають інші автоімунні захворювання. Серед груп ризику, включаючи хворих з обтяженим генеалогічним анамнезом, ЦД, автоімунним тиреоїдитом, поширеність ЦЛК становить 2,4-44% [1-3].

Целіакія асоціюється з такими автоімунними захворюваннями як автоімунний тиреоїдит, ЦД, синдром Sjogren, хвороба Аддісона [4]. Крім того, ЦЛК може поєднуватися з ювенільним ідіопатичним артритом, системним

червоним вовчаком, псоріазом [5], автоімунною гемолітичною анемією, гіпопаратиреозом, вітіліго, алопецією [6]. Bhattacharya M. Et al. (2013) при обстеженні 381 дитини з ЦЛК протягом двох років встановили в них наявність автоімунного тиреоїдиту (5,7%), ЦД 1 типу (4,2%), бронхіальної астми (11,9%), ідіопатичного легеневого гемосидерозу (2,1%), синдрому Дауна (1,6%), алопеції (3,1%), поліартриту (1,0%), герпетичного дерматиту (3,1%), хронічного гепатиту (3,1%) [7]. Згідно з даними Національного реєстру Турції, автоімунний тиреоїдит був встановлений у 12% дітей із ЦД 1 типу, хвороба Грейвса – у 0,1%, целіакія – у 4,3% випадків [8].

В останні 50 років спостерігається значне зростання захворюваності на ЦЛК, що головним чином обумовлене підвищенням якості діагностики цього захворювання; збільшується кількість хворих, у яких наявність ЦЛК підтверджено біопсією – 0,6% у 1995 р. та 1,3% – у 2008 р. [9]. Так, встановлено, що частота ЦЛК у дітей, хворих на ЦД 1 типу, у 5-10 разів вища, ніж у загальній популяції (0,5%). Не менше 10% дітей та 2% дорослих із ЦД 1 мають антитіла до tTG. У дітей ЦЛК зустрічається у 2-5 разів частіше, ніж у дорослих; більшість хворих становлять дівчатка [10,11].

Частота ЦЛК у дітей із ЦД 1 типу в різних країнах різна. Так, у дітей із діабетом, які мешкають у Лівії, частота ЦЛК становить 11% [12,13]; у Саудівській Аравії 21,2% дітей [14] мали позитивні антитіла до tTG, а в 11,25% її

* 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

наявність було підтверджено біопсією [15]; в Ірані визначено 6,25% серопозитивних хворих, у яких гістологічно була підтверджена ЦЛК [16]. Частота ЦЛК у хворих на ЦД 1 типу у віці $12,5 \pm 4,1$ років, які мешкають у Турції, становить 4,3% [8]. У Румунії визначення антитіл до tTG показало частоту ЦЛК при ЦД 1 типу в дітей 9,2%, у Греції – 8,6% [17]. В Естонії ЦЛК мають 3,3% дітей, хворих на ЦД 1 типу [18], у Португалії – 3,1% [19].

При обстеженні понад 28 тисяч пацієнтів із ЦД молодше 30 років у 242 медичних центрах Німеччини та Австрії виявили 10,7% хворих з антитілами до tTG [20], а при обстеженні близько 42 тис. хворих на ЦД 1 типу у віці до 20 років (середній вік 13,9 роки, середня тривалість ЦД 5,5 роки) було встановлено, що діти з ЦЛК мали маніфестацію ЦД у більш ранньому віці та вірогідно нижчий ріст та масу тіла, ніж діти з ЦД без ЦЛК [9].

Мультицентричним дослідженням, проведеним у 31 медичному центрі Італії, визначено, що серед 8717 дітей із ЦД 1 типу в 7,2% хворих, які мали позитивні серологічні тести на ЦЛК, частота потенційної ЦЛК становила 12,2%, тоді як клінічні симптоми були присутні тільки в 15,6% дітей; 8,4% пацієнтів мали третє аутоімунне захворювання [21]. Серед усіх дітей із ЦЛК у Норвегії 4,7% мали ЦД 1 типу. З віком частота ЦЛК збільшується: у віці 12 років вона становить 5,0 на 1000 дітей [22]. Аналогічні данні були отримані в Швеції [23].

Австралійські вчені [24] протягом 20 років при проведенні тривалого когортного дослідження 4379 пацієнтів із ЦД 1 типу у віці до 18 років (49% хлопчики) підтвердили біопсією наявність ЦЛК у 185 осіб (4,22%); було показано, що вищий ризик захворіти на ЦЛК мають хворі з маніфестацією ЦД у віці до 5 років (10,4 на 1000 пацієнтів на рік), після 6-річного віку захворюваність становила 6,4 на 1000 пацієнтів на рік. ЦЛК була діагностована майже в половині хворих через 2 роки після маніфестації ЦД (45%) та практично в усіх хворих на діабет із тривалістю захворювання 10 років (98%).

Вважають, що вживання глютену в поєднанні з підвищеною проникністю стінки кишечника є факторами розвитку ЦД 1 типу. Дані Національного реєстру Швеції свідчать про те, що наявність ЦЛК понад 10 років у хворого на ЦД 1 типу є фактором ризику розвитку діабетичної ретинопатії [25].

За даними дослідження, проведеного в Бельгії S. Vijgen і співавт., поширеність антитіл класу IgA до тканинної трансглутаминази в крові дітей

без дефіциту IgA ($n=1136$) становить 1:114, а поєднання антитіл класу IgA до тканинної трансглутаминази і антиендомізіумних антитіл класу IgA в тій же популяції – 1:284 [26].

ЦЛК у дитячому віці має велику поліморфність проявів з ураженням багатьох органів та систем. Найбільш характерними клінічними симптомами ЦЛК у дітей є біль в області шлунка, здуття, втомлюваність, діарея, стеаторея, втрата маси тіла, зниження апетиту, затримка росту та фізичного розвитку, а також порушені печінкові проби, захворювання кісток, залізодефіцитна анемія, дерматит Дюринга, афтозний стоматит, глосит [27]. Діти з ЦЛК були значно молодшими при маніфестації ЦД 1, мали вірогідно нижчий зріст та масу тіла, нижчий рівень альбуміну в крові, аутоімунні захворювання щитоподібної залози [9].

Хоча для дітей більш характерною є класична ЦЛК із гастроінтестинальними симптомами [28], все ж багато авторів звертають увагу на високу (26%-87,5%) можливість безсимптомного її перебігу в дитячому віці [15,27,29] або наявність атипової форми (домінує не кишкова симптоматика), що значно утруднює діагностику захворювання [3]. Наявність ЦД 1 типу робить визначення ЦЛК ще більш проблематичним.

Наводимо клінічний випадок ЦЛК, яка була діагностована в дівчинки пубертатного віку на тлі важкої форми ЦД 1 типу.

Пацієнтка Б., 2001 р. народження (12 р. 8 міс.), звернулася у відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» зі скаргами на відставання у фізичному та статевому розвитку, постійні тупі болі в ділянці мезогастрію, здуття живота і значне його збільшення в об'ємі, набряки в ділянках стоп, нижніх кінцівок до колін, виражену слабкість, часті гіпоглікемії. На ЦД 1 типу хворіє протягом 10 років. Хвора була направлена з діагнозом: ЦД 1 типу, важка форма, субоптимальний глікемічний контроль. Гепатопатія. Доліхоколон. Хронічний гастродуоденіт. Хронічний коліт. Анемія середньої важкості. Затримка фізичного і статевого розвитку, синдром Нобекура.

Анамнез життя: дитина від другої вагітності, що протікала на тлі преєклампсії, у матері двоє ускладнених пологів. Народилась із вагою 3400 г, зріст 50 см, оцінка за шкалою Апгар 7/8 балів. Період ранньої адаптації без особливостей. Грудне вигодовування до 4 місяців. Ранній психомоторний розвиток без особливостей. У віці 1 року 9 міс. дитина була гос-

Клінічний випадок

піталізована до ОДЛ із симптомами гострого живота, де був встановлений діагноз ЦД 1 типу, вперше виявлений. З часу встановлення діагнозу постійно отримує замісну інсулінотерапію. Впродовж останніх 6 міс. хвора відмічає лабільність глікемії, часті гіпоглікемії, незважаючи на значне зниження дози інсуліну. На момент обстеження отримує інсулін протафан, по 3 одиниці ранком та ввечері, і по 1-2 одиниці актрапиду перед їжею (максимальна добова доза 12 одиниць, 0,4 од/кг).

З першого року життя в дитини спостерігалось порушення випорожнення (схильність до запорів, яка чергувалась із періодами проносів неперетравленою їжею). У 2005 р. в ОДЛ був встановлений діагноз: доліхосигма, хронічний коліт, пупочна кила. Розглядали ймовірність ЦЛК, але обстеження проведено не було.

Знаходилась на обстеженні у відділенні дитячої ендокринної патології у вересні 2013 року. При обстеженні були отримані наступні результати.

Зріст 130 см, вага на час прибуття 27,4 кг, перед випискою – 26,8 кг, ІМТ=16,2 кг/м². Відстає у фізичному розвитку Н-SDS= - 3,6 SD. За фізичним розвитком відповідає 9-річному віку.

Загальний стан середньої важкості. Дитина в'яла, рухається дуже повільно Шкіра дуже бліда з землистим відтінком. У ділянках обох стоп виражені набряки, що розповсюджуються на гомілки до колін. Видимі слизові вологі, блідо-рожеві. Запаху ацетону з рота не відчувається. У легенях дихання везикулярне, у нижніх відділах майже не вислуховується. Діяльність серця ритмічна, тони серця приглушені, чсс 90 ударів за хвилину. АТ – 95/60 мм рт. ст. Звертає на себе увагу значно збільшений в об'ємі, здутий живіт. При пальпації безболісний в усіх ділянках. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 3 см. Сечовипускання не порушено. Стул щоденно. Статевий розвиток Ma1P2Ax1.

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 90 г/л, еритроцити – $4,01 \times 10^{12}$, КП – 0,70, лейкоцитарна формула: юні – 0%, палочкоядерні – 8%, сегментоядерні – 60%, еозинофіли – 0%, базофіли – 0%, моноцити – 10%, лімфоцити – 22%.

Глікемічний профіль 3,9-8,1 ммоль/л. НВА_{1с} – 6,75%, фруктозамін – 254,94 мкмоль/л (за норми 205-285).

Біохімічне дослідження крові: білірубін загальний – 2,6 ммоль/л, креатинін сироватки – 21,3 ммоль/л (знижений), калій – 4,51 ммоль/л, натрій – 133,1 ммоль/л, хлор – 104,0

ммоль/л, загальний білок – 59,6 г/л, альбумін – 24,8 г/л (знижений), глобулін – 34,8 г/л, альбумін – глобуліновий коефіцієнт – 0,71 (знижений), сечовина – 3,55 ммоль/л. Клубочкова фільтрація – 165,71 мл/хв, кліренс ендogenous креатиніну – 95,79 мл/хв.

Ліпидограма: холестерин – 2,39 ммоль/л, тригліцериди – 1,32 ммоль/л, ЛПНЩ – 1,52 ммоль/л, ЛПДНЩ – 0,60 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,55 ммоль/л.

Гормональне дослідження:

ТТГ – 1,40 мкМО/мл, Т₄ вільний – 13,59 пмоль/л.

Загальний аналіз сечі: колір – світлий, відносна щільність – 1015, прозора, реакція – кисла, білок не визначається, глюкоза не визначається, ацетон відсутній, епітелій плоский – невелика кількість, лейкоцити – 1-2 в п/з.

Добова мікроальбумінурія – 9,1 мг/добу.

Скринінг на целіакію:

Антитіла до тканинної трансглутамази, Ig G – 1,9 (підвищені).

Антитіла до тканинної трансглутамази, Ig A >10 (підвищені).

Ендомізіум, антитіла Ig A >1/520 (титр позитивний).

Генетична схильність (носійство) – позитивний результат для

HLA-DQ2(DQA1•05:01/DQB1•02:01).

ЕКГ: ритм синусовий, із чсс 90/хв. Положення ЕВС нормальне. Вольтаж знижений. Порушення реполяризації дисметаболического характеру.

УЗД ШЗ: розташована в типовому місці, зменшена за рахунок обох долей. Додаткові утворення не визначаються. Тканина ізоехогенна, ехоструктура однорідна. Регіонарні лімфовузли не візуалізуються.

Сумарний об'єм за методом Brunn (см³): 2,47; права доля – 1,14 (46,2%); ліва – 1,33 (53,8%). Зменшення по відношенню до нижньої межі: 34%.

Заключення: ехографічна картина гіпоплазії щитоподібної залози.

УЗД ОЧП: печінка збільшена на 4 см. Тканина не змінена. Воротна вена не розширена. Внутрішньопечінкові вени не розширені. Додаткові утворення не визначаються. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. Стінки жовчних протоків не ущільнені. Загальний жовчний проток не розширений. Жовчний міхур вигнутий у ділянці тіла, стінка не ущільнена, не потовщена. Конкрементів не містить.

Підшлункова залоза візуалізується повністю, не стовщена. Тканина ізоехогенна, ехоструктура неоднорідна за рахунок помірних

мілковогніщевих фіброзних змін. Селезінка не збільшена, тканина не змінена.

Нирки розташовані звичайно. Розміри не змінені. ЧМК обох нирок не змінений.

Права надниркова залоза розмірами 17x14 мм, ліва не візуалізується. Додаткові утворення не визначаються.

Рентгенографія ОГП: вогнищево-інфільтративних змін не виявлено, у нижніх легневих полях дископодібні ателектази, корені легенів не змінені, синуси вільні, серце в розмірах не збільшено.

Після проведеного обстеження встановлено діагноз: цукровий діабет 1 типу, субоптимальний рівень глікемічного контролю. Затримка фізичного і статевих розвитку. Целиакія в стані декомпенсації. Було проведено лікування набрякового синдрому, призначена безглютенова дієта, скорегована доза інсуліну.

Через місяць після виписки зі стаціонару гіпоглікемічні стани були ліквідовані, набряки на ногах значно зменшились, живіт зменшився в об'ємі майже в 2 рази. Стул нормальний, маса тіла дитини збільшилась на 500 грамів, самопочуття покращилось.

Таким чином, погляди на поширеність ЦЛК, непереносимості злакового білка глютену, зазнали значних змін за роки її вивчення. Аж до 70-х років минулого століття ЦЛК вважалася рідкісним захворюванням. Надалі стало зрозуміло, що вона зустрічається набагато частіше, ніж це раніше передбачалося. Виявилося, що випадки, які діагностуються на підставі клінічних даних, становлять лише малу частину від усіх хворих на ЦЛК, тоді як велика частина представлена атипovими та латентними формами, які виявляються шляхом спеціальних досліджень, у першу чергу, в групах ризику. У дітей, хворих на ЦД, ЦЛК зустрічається в 1-10% випадків, або 0,7 на 100 пацієнто-років [30]. Ризик розвитку ЦЛК негативно і незалежно корелює з віком виникнення діабету. Рівень ризику в 3 рази вище в дітей віком менше 4 років порівняно з дітьми віком старше 9 років; причому в дівчат ризик виникнення обох захворювань вище [31]. Європейські вчені [32] довели, що в розвитку ЦЛК і ЦД 1 типу є деякі загальні причинні генетичні фактори. У результаті досліджень отримані переконливі дані про те, що 21 ген, що не відносяться до системи HLA, асоційовані з ЦД1, і 11 – із ЦЛК. Із них 3 локуси, відповідальних за реалізацію ЦЛК, обумовлюють також і ЦД 1 типу (RGS1, IL18RAP, TAGAP); а 2 локуси, що кодують ЦД 1 типу – розвиток ЦЛК (CCR5 і

PTPN2). Ділянка CTLA4 хромосоми 2q33 також відіграє роль у спільному спадкуванні захворювань. Те ж можна стверджувати відносно наступних чотирьох алелей: RGS1 на хромосомі 1q31, CTLA4 на хромосомі 2q33, SH2B3 на хромосомі 12q24, PTPN2 на хромосомі 18p11. Таким чином, генетична схильність одночасно до ЦД 1 типу та ЦЛК обумовлена загальними алелями, що експресуються в таких хворих. Ці захворювання, окрім того, мають загальні біологічні механізми розвитку, а саме, автоімунно-опосередковане пошкодження тканин і непереносимість окремих продуктів.

Відомі на сьогодні епідеміологічні дані вказують на значну поширеність ЦЛК, що передбачає вирішення декількох принципово важливих питань [33, 34]. На сьогодні в Україні не існує офіційної статистики щодо кількості хворих на ЦЛК. На думку О.Ю. Губської і О.О. Наумової (2008), тільки в Києві повинно мешкати приблизно 30 тис. хворих на ЦЛК, однак визначено тільки 300 осіб [33]. Згідно з розрахунками Українського товариства хворих на целиакію (2012 р.) в Україні має бути приблизно 460 тис. хворих на ЦЛК, але, на жаль, більшість випадків не діагностовано [3]. З метою ранньої діагностики ЦЛК доцільно проводити поглиблене обстеження осіб, які відносяться до груп ризику, у першу чергу, хворих на ЦД, тиреоїдну патологію, автоімунний гепатит та іншу автоімунну патологію та пацієнтів із кількома автоімунними захворюваннями. Європейською асоціацією педіатричної гастроентерології, гематології та нутриціології (ESPGHAN) у 2011 р. запропоновано діагностичні критерії ЦЛК, які дозволяють точно встановити діагноз ЦЛК (визначення рівнів до tTG, ендомізіуму та пептидам гліадіну; генетичне дослідження – визначення DQ2/DQ8 – позитивних осіб; біопсія слизової оболонки тонкого кишечника). На першому етапі проводять серологічне обстеження (визначення дуже високих титрів антитіл до tTG та ендомізіуму).

Наведене нами клінічне спостереження свідчить про наявність певних особливостей перебігу ЦД 1 типу на тлі ЦЛК, знання про які може допомогти сімейним лікарям, ендокринологам, педіатрам, гастроентерологам виявити захворювання в ранньому дитинстві і провести своєчасну адекватну терапію.

У зв'язку з тим, що при ЦД 1 типу має місце підвищений ризик захворюваності ЦЛК, необхідно проводити скринінг на ЦЛК серед усіх дітей, хворих на ЦД 1 типу, що відповідає рекомендаціям The International Society for Pediatric

Клінічний випадок



Фото Зовнішній вигляд хворої на цукровий діабет 1 типу та целиацію.

and Adolescent Diabetes (2000). Рання діагностика і призначення адекватного лікування сприяє забезпеченню високої якості життя таких пацієнтів. Можливості для цього існують.

Список використаної літератури

- National Institutes of Health Consensus Development Conference on Celiac Disease: final statement. June 28-30, 2004 http://consensus.nih.gov/cons/118/118cdc_intro.htm.
- Губская Е.Ю. Целиакия: от современной диагностики к успешному лечению // *Therapia. Ukr. med. visn.* 2012, № 3 (67). (Gubskaya E.Yu. Celiac disease: from contemporary diagnostics to successful treatment // *Therapia. Ukr. Med. Visnyk.* 2012, N3, 67).
- Agency for Healthcare Research and Quality. Celiac disease: summary. Evidence report/technology assessment no. 104. AHRQ Publication Number 04-E029-1, June 2004-09-14.
- Cuoco L., Certo M., Jorizzo R.A. et al. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999 31, 4, 283-287.
- Iqbal T., Zaidi M.A., Wells G.A., Karsh J. Celiac disease arthropathy and autoimmunity study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 28, N 1, 99-105.
- Patiroglu T., Gungor H.E., Unal E. Autoimmune diseases detected in children with primary immunodeficiency diseases: results from a reference centre at Middle Anatolia // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2012, 59, N 3, 343-353.
- Bhattacharya M., Kapoor S., Dubey A.P. Celiac disease presentation in a tertiary referral centre in India: current scenario // *Indian J Gastroenterol.* 2013, 32, N 2, 98-102.
- Simsek D.G., Aycan Z., Ozen S. et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013, 5, N 1, 20-26.
- Frohlich-Reiterer E.E., Kaspers S., Hofer S. et al. Diabetes Patienten Verlaufs dokumentations system-Wiss Study Group Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease // *J. Pediatr.* 2011, 158, N 4, 589-593.
- Cerutti F., Bruno G., Chiarelli F. et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study // *Diab. Care.* 2004, 27, 1294-1298.
- Greco D., Pisciotta M., Gambina F., Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in Western Sicily (Italy) // *Endocrine.* 2013, 43, N 1, 108-111.
- Ashabani A., Abushofa U., Abusrewill S. et al. The prevalence of coeliac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003, 19, N 1, 69-75.
- Ghawil M., Miotti V., Tonutti E. et al. HLA-DQ types of celiac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 24, N 1, 59-63.
- Al-Hussaini A., Sulaiman N., Al-Zahrani M. et al. High prevalence of celiac disease among Saudi children with type 1 diabetes: a prospective cross-sectional study // *BMC Gastroenterol.* 2012, 12, 180.
- Saadah O.I., Al-Agha A.E., Al Nahdi H.M. et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus screened by anti-tissue transglutaminase antibody from Western Saudi Arabia // *Saudi Med. J.* 2012, 33, N 5, 541-546.
- Fallahi G.H., Ahmadian J.H., Rabbani A. et al. Screening for celiac disease in diabetic children from Iran // *Indian Pediatr.* 2010, 47, N 3, 268-270.
- Kakleas K., Karayianni C., Critselis E. et al. The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010, 90, N 2, 202-208.
- Uibo R., Panarina M., Teesalu K., Talja I. et al. Celiac disease in patients with type 1 diabetes: a condition with distinct changes in intestinal immunity? // *Cell Mol. Immunol.* 2011, 8, N 2, 150-156.
- Goncalves C.B., Silva I.N., Tanure M.G., Bahia M. Study of prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: result of 10 years of follow-up // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2013, 57, N 5, 375-380.
- Warncke K., Frohlich-Reiterer E.E., Thon A. et al. DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology; German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from

- the German/Austrian DPV-Wiss database // *Diabetes Care*. 2010, 33, N 9, 2010-2012.
21. Franzese A., Iafusco D., Spadaro R. et al. Study-Group on Diabetes of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Collaborators (34) Potential celiac disease in type 1 diabetes: a multicenter study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011, 92, N 1, 53-56.
 22. Stordal K., Bakken I.J., Suren P., Stene L.C. Epidemiology of coeliac disease and comorbidity in norwegian children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013, 57, N 4, 467-471.
 23. Holtmeier W., Caspary W.F. Celiac disease // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2006, 1, 1:3.
 24. Pham-Short A., Donaghue K.C., Ambler G. et al. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration // *Diabet Med.* 2012, 29, N 9, 286-289.
 25. Mollazadegan K., Kugelberg M., Montgomery S.M. et al. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease // *Diabetes Care*. 2013, 36, N 2, 316-321.
 26. Vijgen S., Alliet P., Gillis P. et al. Seroprevalence of celiac disease in Belgian children and adolescents // *Acta Gastroenterol. Belg.* 2012, 75, N 3, 325-330.
 27. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P. et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, N 5, 656-676.
 28. Poddar U. Pediatric and adult celiac disease: similarities and differences // *Indian J. Gastroenterol.* 2013, 32, N 5, 283-288.
 29. Taler I., Phillip M., Lebenthal Y. et al. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study // *Pediatr. Diabetes*. 2012, 13, N 8, 597-606.
 30. Glastras S.J., Craig M.E., Verge C.F. et al. // The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complication // *Diabetes Care*. 2005, 28, 2170-2175.
 31. Cerutti E., Bruno G., Chiarelli F. et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study // *Diabetes Care*. 2004, 27, 1294-1298.
 32. Smyth D.J. et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease // *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 2767-2777.
 33. Губская Е.Ю. Целиакия: клиника, диагностика, лечение // *Внутр. мед.* 2008, №3(9). (Gubskaya E.Yu. Celiac disease: Clinics, diagnostics, treatment // *Internal Med.* 2008, N 3(9).
 34. Губская Е.Ю. Особенности питания больных целиакией // *Науч. мед. Интернет-конгресс.* 2010, www.chil.com.ua. (Gubskaya E.Yu. Nutritive peculiarities of patients with celiac disease // *Scientific med. Internet-Congress.* 2010, www.chil.com.ua).

(Надійшла до редакції 13.12.2013)

Помірне споживання алкоголю під час вагітності не шкодить нейророзвитку дитини?

Джерело: *BMJ - British Medical Journal*

Помірне споживання алкоголю під час вагітності – від 3 до 7 склянок на тиждень – можливо, не шкодить розвитку нервової системи плода, про що свідчить здатність дитини балансувати. Такі дані наведено в об'ємному дослідженні, опублікованому в онлайн-журналі *BMJ Open*. При цьому вагомим чинником може стати вищий соціальний статус, оскільки заможніші та освіченіші майбутні мами зазвичай п'ють більше, ніж жінки, які є менш забезпеченими, зауважують дослідники.

Науковці оцінили вміння балансувати – показник пренатального розвитку нервової системи – майже в 7000 десятирічних дітей, які були частиною довгострокового спостереження за батьками та дітьми в графстві Авон (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC*). Під час *ALSPAC* відстежувалося здоров'я в довгостроковій перспективі близько 14 000 дітей, народжених між 1991 і 1992 роками, у жінок, які проживали в колишньому графстві Авон у Великій Британії.

Ті діти, у матерів яких під час (18 тижнів) і після (47 місяців) вагітності зафіксували споживання алкоголю, пройшли 20-хвилинне оцінювання вміння балансувати, коли досягли 10-річного віку. Оцінка включала динамічну рівновагу (ходьба по балці) і статичну рівновагу (балансування на балці з п'ятки на носок, стоячи на одній нозі протягом 20 секунд) з розплющеними, а потім із заплющеними очима. Кожна дитина мала дві спроби скласти тест.

Їхніх чоловіків також запитали, скільки алкоголю вони вживали, коли їхні партнерки були на третьому місяці вагітності. Більше половини заявили, що вони пили одну або більше склянок на тиждень, а кожен п'ятий сказав, що пив одну або кілька склянок на день.

Більшість мам (70%) не споживали ніякого алкоголю під час вагітності, тоді як одна з чотирьох пила між 1 і 2 (низьке споживання) та 3 і 7 склянками на тиждень (помірне споживання). Близько 4,5% пили 7 і більше склянок на тиждень. З них приблизно одна з семи була класифікована як запійна п'яниця – 4 і більше склянок за один прийом.

Через чотири роки після вагітності понад 28% жінок не споживали ніякого алкоголю, і більше половини пили від 3 до 7+ склянок алкоголю на тиждень.

Вищий загальний рівень споживання алкоголю матерями до і після вагітності, а також вищий рівень пияцтва чоловіків протягом перших трьох місяців вагітності, були пов'язані з кращими результатами тестів у дітей, особливо зі статичної рівноваги.

У додатковому дослідженні за аналізом крові в 4335 жінок було виявлено генетичну схильність до низького рівня споживання алкоголю. Якщо б очевидний «сприятливий» вплив підвищеного споживання батьками алкоголю на дитя-

чу здатність балансувати був достовірним, від тих дітей, чий мами мали «слабоалкогольний» ген, можна було б очікувати гірших показників балансування.

Але не було ніяких доказів, що діти цих жінок були менш здатними балансувати, ніж ті, чий матері не мали такого генетичного профілю. Власне, існувало слабе припущення, що діти матерів зі «слабоалкогольним» геном насправді мали кращу здатність до балансу, але цифри були занадто непереконливими.

Зібрані разом результати показують, що після взяття до уваги вагомих чинників, таких як вік, куріння та попередні материнства, низьке та помірне споживання алкоголю не здається таким, що впливає на здатність дитини до балансу при оцінюванні будь-якого з трьох аспектів уміння утримувати рівновагу.

Однак у цілому, краща статична рівновага була пов'язана з більш високим рівнем достатку та освіти. І в цій групі матерів помірне споживання алкоголю було маркером вищого соціального статусу, який сам по собі може бути ключовим чинником кращої здатності дитини балансувати і нейтралізатором незначних шкідливих наслідків помірною споживання алкоголю, зазначають автори.

Підготував В.М. Пушкар'юв, переклад О. Заяц

49-й форум EASD

23-27 вересня в Барселоні проходив щорічний, наразі 49-й, форум EASD. Найважливішою подією в галузі клінічної діабетології, що була на EASD, став аналіз впливу дослідження UKPDS на подальший розвиток діабетології. UKPDS є одним зі знакових досліджень, вплив якого на наше уявлення щодо патогенезу, методів лікування ЦД 2 типу, дії різних класів цукрознижувальних препаратів на прогресування ЦД важко переоцінити. Про те, наскільки великим був обсяг виконаної в межах цього дослідження роботи, свідчить той факт, що на його матеріалах було побудовано 82 клінічних досліджень, а загальна кількість послань перевищила 37 тисяч. Тож, відзначаючи 15-річчя з моменту старту UKPDS, фахівці сьогодні намагаються оцінити головні здобутки цього дослідження і те, наскільки воно змінило підходи до лікування ЦД 2 типу. Професор Девід Меттьюз (Велика Британія), виступаючи з доповіддю щодо глобального впливу дослідження UKPDS, наголосив, що саме це дослідження змінило підходи до лікування ЦД 2 типу. Дослідження раз і назавжди дало негативну відповідь на питання, чи можна залишати людей, хворих на діабет, із високим рівнем цукру в крові. UKPDS чітко показало, що це завдає шкоди і сприяє розвиткові мікросудинних ускладнень діабету. Більше того, через 10 років після завершення UKPDS була можливість ще раз оцінити стан здоров'я учасників. І отримані результати знову вразили. Ті пацієнти, які від початку були в групі інтенсивної терапії і через 10 років демонстрували кращі показники порівняно з групою традиційної терапії. Іншими словами, це засвідчило, що ранній початок лікування має велике значення для сприятливого прогнозу.

Щодо питань ефективності різних класів цукрознижувальних препаратів, UKPDS дало відповідь на декілька з них. Метформін виявився надзвичайно ефективним щодо упередження макросудинних подій. Завдяки цьому відкриттю (хоча у UKPDS гілка метформіну була найменшою і охоплювала лише 342 пацієнти) цей препарат став стандартним препаратом першої лінії лікування. І практично жодні сучасні настанови щодо лікування цукрового діабету не оминають рекомендації, згідно з якою після втручань, спрямованих на зміну харчування і способу життя, препаратом першого вибору в лікуванні хворих на ЦД 2 типу є метформін. Дослідження UKPDS дозволило сформулювати ще кілька важливих моментів. Раніше багато говорилось про негативний вплив сульфонілсечовини на прогресування ЦД, оскільки вважалося, що в пацієнтів на цьому препараті швидше занепадає функція бета-клітин. UKPDS було першим дослідженням, яке продемонструвало, що зниження функції бета-клітин відбувається за будь-якого методу лікування.

Отже, дослідження UKPDS мало величезне значення для визначення правильних підходів до лікування діабету, що дозволило і дозволяє зберегти якість життя хворих на цукровий діабет

UK Prospective Diabetes Study publications. Oxford University. <http://www.dtu.ox.ac.uk/generic/publications>

Щорічна зустріч Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету є одним з найбільш популярних про-

фільних форумів, який щороку збирає тисячі клініцистів і науковців з усього світу. Цього року Державною установою «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» разом з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України було представлено доповідь у галузі фундаментальної ендокринології, присвячену перспективам застосування генної терапії цукрового діабету в експерименті. Дослідження із застосування генної терапії діабету розпочато в експериментальних тварин зі стрептозотоциновим діабетом. Цукровий діабет є одним із найбільш поширених і тяжких захворювань у світі. Згідно з існуючими прогнозами, його частка в структурі спадково зумовленої патології буде невпинно зростати. В Україні на цукровий діабет хворіють 1,2 млн осіб, що складає 2,4% населення. Наведені дані наочно показують соціальну та економічну важливість розробки нових радикальних заходів лікування цукрового діабету. Незважаючи на те, що діабет 1 типу – мультифакторне захворювання, на цей час не існує іншого способу лікування хвороби, ніж інсулінотерапія. Однак лікування екзогенним інсуліном не є бездоганим, оскільки не завжди може здійснити глікемічний контроль у фізіологічних межах, бо доза підбирається емпірично, враховуючи вихідну гіперглікемію та тривалість захворювання, внаслідок чого виникають тяжкі ускладнення та декомпенсація. Радикальне лікування можна здійснити за допомогою генної терапії, яка забезпечить синтез інсуліну в специфічних здорових клітинах. Метою досліджень було вивчення на модельних об'єктах терапевтичних ефектів, зумовлених введенням рекомбінантних молекул ДНК, що містять цільовий ген препроінсуліну людини, тобто застосування технологій геннотерапевтичної корекції дефіциту інсуліну за рахунок введення в організм молекулярної конструкції з функціонально активним геном препроінсуліну людини. Одним із завдань було дослідження впливу створених композицій, які містять ген препроінсуліну людини, на діабетичні ускладнення у тварин зі стрептозотоциніндукованим цукровим діабетом. Отримані дані є засадами створення технології геннотерапевтичної корекції дефіциту інсуліну за рахунок введення в організм молекулярної конструкції з функціонально активним геном інсуліну людини.

За даними групи дослідників, які працюють у Школі ветеринарної медицини Університету Барселони, Іспанія, під керівництвом проф. Ф. Бош (F. Bosch), внутрішньом'язові ін'єкції аденоасоційованого вірусного вектора, що містить ген інсуліну, мишам і собакам із стрептозотоциновим діабетом призводять до тривалої нормалізації рівня глюкози крові в цих тварин.

Дослідження в цьому напрямку проводяться в Центрі діабету та ендокринних досліджень Коледжу медицини, Г'юстон, США, під керівництвом проф. Л. Чана (L. Chan). Генна терапія експериментального цукрового діабету в мишей із застосуванням конструкції Ngn3-Vtc, яка вводиться в печінку, призводить до нормалізації рівня глікемії.

Підготували Соколова Л.К., Ковзун О.І.



НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА ПРЕМІЯ



23 жовтня 2013 року в Державній резиденції «Малий Майданський палац» відбулась церемонія визнання кандидатів у лауреати Національної медичної премії.

З моменту затвердження оргкомітетом переліку кандидатів і до часу проведення церемонії відомості про них не оприлюднювалися, а імена не розголошувалися. Прес-брифінг у межах церемонії став першим майданчиком, де офіційно прозвучала інформація про кандидатів у лауреати найвищої громадської відзнаки у сфері медицини.

Як повідомив Василь Лазоришинець, голова оргкомітету Національної медичної премії, цього року на статус лауреата Національної медичної премії претендуватимуть 110 кандидатів із 17 областей України. Серед них: 50 практикуючих лікарів, 31 адміністратор закладів системи охорони здоров'я, 9 викладачів медичних навчальних закладів, 12 представників середнього медичного персоналу, 3 кандидати в номінації «Особливий внесок в охорону здоров'я» та 5 кандидатів у спеціальних номінаціях.

Хто з них стане лауреатом Національної медичної премії – вирішуватиме трирівневе журі, яке розпочне свою роботу в листопаді на чолі з присутнім на церемонії Юрієм Вороненком, ректором Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

«Заключним етапом відбору кращих медичних працівників стане червнева церемонія нагородження лауреатів Національної медичної премії, що відбудеться напередодні Дня медичного працівника», – відзначив Олександр Толстанов, заступник міністра охорони здоров'я України, який власне й відкрив урочисту церемонію визнання кандидатів у лауреати.

Захід традиційно зібрав навколо себе чимало лідерів медичної спільноти. 5 років активної діяльності перетворили Національну медичну премію на серйозну професійну платформу, що об'єднала навколо себе медичних працівників із різних областей України, державних та громадських діячів, медичні товариства та асоціації.



Серед присутніх гостей церемонії були й лауреати Національної медичної премії 2012 року, що люб'язно завітали на свято своїх наступників. Жанна Ломака, Світлана Любушкіна, Віктор Мороз та Олег Швець разом з усіма вітали кандидатів у лауреати на святковій церемонії.

Гості церемонії під звуки фанфар, спалахи фотокамер та жарти дотепного ведучого Петра Маги оплесками вітали кандидатів у лауреати Національної медичної премії. Легка класична музика струнного квартету, мелодії саксофона та музичні композиції етнотурту «Дуліби» розважали гостей, що частувалися смачними стравами та напоями.

«Золотисті дипломи кандидатів у лауреати Національної медичної премії, квіти, вітання, посмішки, а також дружня атмосфера і приємні люди поруч. Усе це створило особливий, по-справжньому святковий настрій! Приємно, що МОЗ України підтримує Національну медичну премію, яка дарує медичному працівнику відчуття власної значущості», – ділиться своїми враженнями від церемонії Світлана Чебанюк, кардіолог, заступник директора ДУ «Науково-практичний Центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», кандидат у лауреати Національної медичної премії в номінації «Практикуючі лікарі».

У подарунок кандидати у лауреати Національної медичної премії отримали підписки на спеціалізовані видання.

Багато схвальних відгуків отримали на свою адресу соціальні плакати «Кращі лікарі України», а розміщені в холі палацу експозиції проекту «Моя професія – моє покликання» викликали чимало цікавих дискусій. Плакати «Моя професія – моє покликання» – це фото історії з життя та професійної діяльності кращих медичних працівників України з числа лауреатів Національної медичної премії.

У своєму вітальному слові до організаторів та учасників церемонії Раїса Богатирьова, міністр охорони здоров'я, закликала всіх підтримувати Національну медичну премію: «У ваших руках – майбутнє української медицини. Від вас залежать сторінки української медицини і те, чиї імена будуть до них вписані. Подавайте кандидатури тих медичних працівників, кого вважаєте гідним звання лауреата найвищої громадської відзнаки у сфері медицини. І пам'ятайте, сьогоднішній захід – лише половина пройденої дистанції. З сотні номінованих на отримання Національної медичної премії кандидатів відзнаку отримують лише одиниці. Заключним акордом у справі визначення кращих лікарів стане робота високоповажного трирівневого журі. Тож побажаємо організаторам, членам оргкомітету, журі та самим кандидатам удачі. І нехай лауреатом Національної медичної премії стане справді гідний цього представник медичної спільноти України!».



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ**

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

20-22 жовтня 2014 р.

VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

Асоціація ендокринологів України інформує Вас, що 20-22 жовтня 2014 року в м. Києві відбудеться VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України.

На з'їзді планується розглянути наступні питання:

1. Фундаментальні аспекти сучасної ендокринології.
2. Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень.
3. Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування захворювань щитоподібної залози, гіпофізу, надниркових залоз та інших залоз внутрішньої секреції, порушення репродуктивної системи.
4. Хірургічне лікування захворювань залоз внутрішньої секреції.
5. Актуальні питання дитячої та підліткової ендокринології.

Робота з'їзду включатиме пленарні засідання, секційні засідання і стендові доповіді.

Матеріали з'їзду у вигляді тез будуть опубліковані в журналі «Ендокринологія», що внесений до переліку ДАК МОН України.

Вимоги до публікації: тези до 2-х сторінок тексту українською, російською або англійською мовами, що надруковані на папері формату А4 через 1,5 інтервали, 14 кегль, шрифт «Times New Roman». Електронна пошта: endo.org@ukr.net

Матеріали для участі в роботі з'їзду будуть прийматися до 1 травня 2014 року.

Конкретний розподіл місць учасників з'їзду буде надіслано додатково.

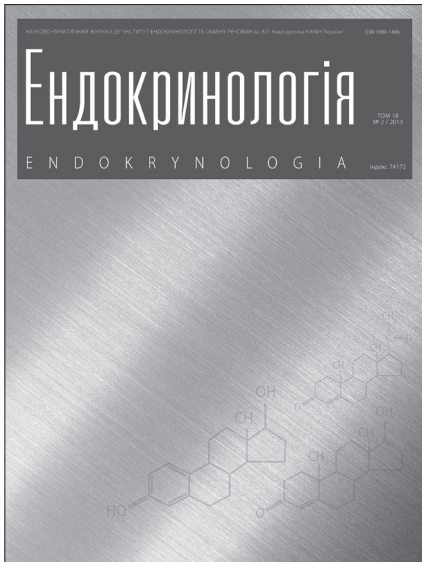
Адреса секретаріату: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

Телефони: (044) 430-36-94 (приймальня директора), (044) 430-02-61 430-02-04 (секретаріат з'їзду: О.І. Ковзун, Н.Д. Носенко, А.Д. Чернобров), (050) 311-92-61 (технічний організатор з'їзду: Білоус Д.С.)

Факс: (044) 430-36-94, E-mail: endo.org@ukr.net, head@b-bright.com.ua

Передплата через Каталог видань України на 2014 рік журналу "ЕНДОКРИНОЛОГІЯ"

Шукайте в Каталозі видань України за передплатним індексом 74172



Зазначте в купоні Ваші дані для передплати

Державний комітет зв'язку та інформатизації України ф. СП-1

ДОСТАВНА КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

ПВ	місце	літер.

На газету журнал **74172**

Журнал "Ендокринологія"

найменування видання

Вартість	передплата	_____грн._____коп.	Кількість комплектів
	переадресування		

На 20__ рік по місяцях

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Поштовий індекс

місто _____

село _____

область _____

Код вулиці

район _____

буд. корп. кв.

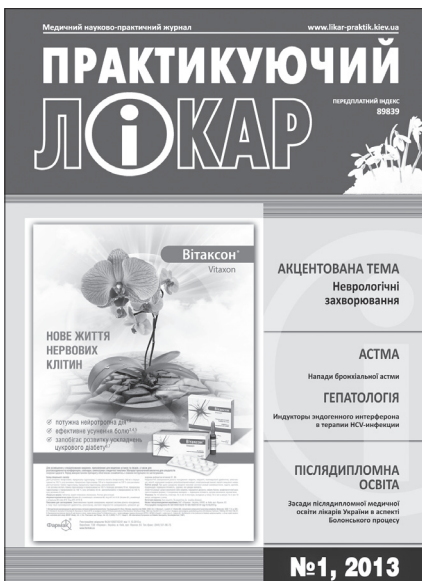
вулиця _____

Прізвище, ініціали _____

Відріжте купон і зверніться до будь-якого відділення "Укрпошти"

Передплата через Каталог видань України на 2014 рік журналу "ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР"

Шукайте в Каталозі видань України за передплатним індексом 89839



Зазначте в купоні Ваші дані для передплати

Державний комітет зв'язку та інформатизації України ф. СП-1

ДОСТАВНА КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

ПВ	місце	літер.

На газету журнал **89839**

Журнал "Практикуючий лікар"

найменування видання

Вартість	передплата	_____грн._____коп.	Кількість комплектів
	переадресування		

На 20__ рік по місяцях

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Поштовий індекс

місто _____

село _____

область _____

Код вулиці

район _____

буд. корп. кв.

вулиця _____

Прізвище, ініціали _____

Відріжте купон і зверніться до будь-якого відділення "Укрпошти"