

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, № 3

VOLUME 18, No. 3

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, №3
Volume 18, No. 3

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
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., Полтораєв В.В., Пушкарєв 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 05.07.2013 (протокол №10)

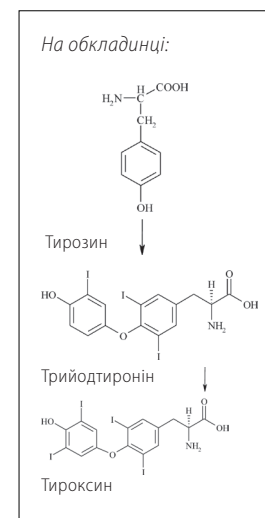
*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації.
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим 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 25.10.2013. Наклад 4000 прим.

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



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Роль латеральної лімфодисекції в радикальному лікуванні медулярної карциноми щитоподібної залози
А.М. Кваченюк, Д.В. Рейзін
- 11 Інтраіреодний йод у хворих на односторонній ендемічний вузловий колоїдний зоб
О.В. Шідловський, Д.В. Осадчук, Г.І. Фальфушинська
- 16 Сравнительная оценка различных минимально инвазивных вмешательств на щитовидной железе
С.В. Чернышев
- 20 Генетична варіативність за кількістю САG-повторів у гені андрогенового рецептора чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, залежно від рівня інсулінемії
В.В. Корпачев, Р.Г. Лукашова, С.В. Мельниченко, О.В. Корпачева-Зінчич, А.В. Ковальчук, Н.М. Кушнарева
- 28 Дислиппротеинемия и ее роль в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
А.С. Ефимов, Л.К. Соколова
- 34 Особливості забезпеченості організму 25-гідроксिवітаміном D₃ у хворих на цукровий діабет 2 типу
А.С. Єфімов, Л.М. Михальчук

ОГЛЯДИ

- 40 Ригідність артерій, серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (огляд літератури і власні дані)
В.О. Сергієнко
- 53 Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. III. Клинические исследования по применению стволовых клеток для лечения основного заболевания
Н.Д. Тронько, И.П. Пастер
- 64 Удосконалення навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет: практика контролю компенсації хвороби та її ускладнень у дітей і підлітків (огляд літератури та власні дані)
В.А. Музь, Н.М. Музь, О.В. Антропова, І.В. Лукашук, О.В. Більшова
- 70 Применение альфа-липовоной кислоты у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа
Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина
- Коротке повідомлення**
- 81 Сучасні технології лікування цукрового діабету 1 типу у дітей
Н.А. Спринчук, О.В. Більшова

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ УЧЕНИХ ДУ «ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМИСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ» (25 квітня 2013 р.)

- 84 Психологічний стан дітей шкільного віку з ідіопатичною низькорослістю. *О.В. Антропова*
- 84 Концепция «Fast-track surgery» в тиреоидной хирургии. *П.П. Зинич*
- 85 Вплив R-(+)-метанандаміду *in vivo* та *in vitro* на інтенсивність стероїдогенезу і фрагментації ДНК в адренкортикоцитах щурів. *Н.І. Левчук*
- 85 Андрогендефіцитний стан у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу. *В.Є. Лучицький*
- 86 Дефіцит вітаміну D у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням. *Л.М. Михальчук*
- 86 Оцінка дієти та серцево-судинних факторів ризику і зв'язок між складом раціону харчування та контролем глікемії в дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу. *Н.М. Музь*
- 87 Вміст цинку та інсуліноподібного фактора росту в організмі дітей із соматотропною недостатністю до та на тлі лікування препаратами гормону росту. *В.Г. Пахомова*
- 87 Сигнальні механізми, що беруть участь у формуванні стійкості клітин раку щитоподібної залози до паклітакселю. *В.В. Пушкаръов*
- 87 Цереброваскулярна реактивність у хворих на цукровий діабет 1 типу з та без кардіоваскулярної вегетативної нейропатії. *Я.А. Саєнко, Б.М. Маньковський, А.В. Коваленко, О.В. Ліхшапко*
- 88 Оптимизация оперативного приема в эндокринной хирургии при применении высокочастотной электросварочной технологии. *И.С. Супрун*
- 88 Стан системи гормон росту/ІФР-1/ІФР-3Б-3 та вміст ліпідів у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, не лікованих препаратами рекомбінантного гормону росту. *Т.О. Ткачова*
- 89 Діагностика та лікування ранніх стадій діабетичної нефропатії. *Т.С. Цимбал*
- 90 **Новини**
- 93 **Некролог**
Комиссаренко Игорь Васильевич – 55 лет в эндокринной хирургии Украины
Н.Д. Тронько, А.Е. Коваленко
- 96 **Передплата**

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

- 5 Role of lateral lymphodissection in the radical treatment of medullar thyroid carcinoma
A.N. Kvachenyuk, D.V. Reizin
- 11 Intrathyroid iodine in patients with unilateral nodular colloid endemic goiter
O.V. Shidlovskiy, D.V. Osadchuk, H.I. Falfushynska
- 16 Comparative evaluation of different minimally invasive procedures on the thyroid gland
S.V. Chernyshov
- 20 Genetic variability of CAG-repeats in androgen receptor gene in men with type 2 diabetes depending on different insulinemia levels
V.V. Korpachev, R.G. Lukashova, S.V. Melnytchenko, O.V. Korpacheva-Zinych, A.V. Kovalchuk, N.M. Kushnareva
- 28 Dyslipoproteinemia and its role in development and progress of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus
A.S. Yefimov, L.K. Sokolova
- 34 Peculiarities of 25-hydroxyvitamin D₃ supplementation in patients with type 2 diabetes
A.S. Yefimov, L.M. Mykhalchuk

REVIEWS

- 40 Arterial stiffness, cardiovascular disease and diabetes mellitus (review of literature and own data)
V.A. Serhiyenko
- 53 Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. III. Clinical trials in the use of stem cells for the therapy of main disease
M.D. Tronko, I.P. Pasteur
- 64 Improvement of self-management education for patients with diabetes mellitus: practice for controlling a compensation of disease and its complications in children and adolescents (literature review and own data)
V.A. Muz, N.M. Muz, O.V. Antropova, I.V. Lukashuk, O.V. Bolshova
- 70 Alpha-lipoic acid utilization in very high cardiovascular risk patients with concomitant type 2 diabetes mellitus
Zhuravlyova L.V., Lopina N.A.
- Short Communication**
- 81 Contemporary technologies in the treatment of type 1 diabetes in children
N.A. Sprynchuk, O.V. Bolshova

ABSTRACTS OF THE CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS OF THE STATE INSTITUTION «V.P. KOMISSARENKO INSTITUTE OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE» (April 25, 2013)

- 84 Physiological status of school age children with idiopathic growth deficiency. *O.V. Antropova*
- 84 Conception «Fast-track surgery» in thyroid surgery. *PP. Zinych*
- 85 Effect of R-(+)-methanandamide on the steroidogenesis intensity and DNA fragmentation in adrenocorticytes of rats *in vivo* and *in vitro*. *N.I. Levchuk*
- 85 Androgen-deficient state in men with type 2 diabetes
V.Ye. Luchitskyy
- 86 Vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes and obesity. *L.M. Mykhalchuk*
- 86 Evaluation of dietary and cardiovascular risk factors and association between ration composition and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *N.M. Muz*
- 87 Content of zinc and insulin-like growth factor in children with somatotropin deficiency before and in course of treatment with growth hormone preparations. *V.G. Pakhomova*
- 87 Signalling mechanisms which participate in the forming of resistance to paclitaxel in thyroid cancer cells. *V.V. Pushkarev*
- 87 Cerebrovascular reactivity in type 1 diabetes patients with or without cardiovascular vegetative neuropathy.
Ya.A. Saenko, B.M. Mankovskiy, A.V. Kovalenko, O.V. Likhoshapko
- 88 Optimization of operative technique in endocrine surgery by means of high-frequency electric welding technology. *I.S. Suprun*
- 88 The status of growth hormone/IGF-1/IGF-BP-3 axis and lipids content in young adults with somatotropin deficiency untreated with recombinant growth hormone preparations. *T.O. Tkachova*
- 89 Diagnosis and treatment of early stages of diabetic nephropathy. *T.S. Tsybmal*
- 90 **News**
- 93 **Obituary**
Komissarenko Igor Vasilievich – 55 years in endocrine surgery of Ukraine
N.D. Tronko, A.Ye. Kovalenko
- 96 **Subscription**

Роль латеральної лімфодисекції в радикальному лікуванні медулярної карциноми щитоподібної залози

А.М. Кваченюк¹,
Д.В. Рейзін²

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

²Київська міська клінічна лікарня №8

Резюме. З метою з'ясування необхідності виконання профілактичної латеральної дисекції лімфовузлів шиї хворих із медулярною карциномою щитоподібної залози проведено ретроспективний аналіз частоти виникнення рецидиву захворювання та смертності пацієнтів залежно від розміру пухлин та об'єму хірургічного лікування. Результати дослідження підтвердили думку щодо обов'язкового проведення екстрафасціальної тиреоїдектомії навіть за пухлин розміром менше 2 см. При виконанні тиреоїдектомії та латеральної (однобічної або двобічної) дисекції лімфовузлів шиї частота виникнення рецидивів і смертність хворих була дуже високою, що пояснюється частим метастазуванням пухлин насамперед у лімфовузли центрального відсіку шиї. Кількість рецидивів і смертність серед пацієнтів після проведення ізольованої центральної дисекції невелика; усі випадки ускладнень або смерті стосувалися виключно хворих із пухлинами розміром більше 2 см. У разі виконання тиреоїдектомії з наступною комбінованою центральною і боковою лімфодисекцією також зареєстрована невелика кількість рецидивів і випадків смерті пацієнтів: вони були суттєво нижчими порівняно з групою хворих, яким виконували тиреоїдектомію і бокову дисекцію шиї і подібними до тих, що зареєстровані за центральної лімфодисекції. Здебільшого це відмічено в групі пацієнтів із пухлинами розміром до 2 см. За результатами проведеного аналізу зроблено висновок, що за медулярних карцином розміром більше 2 см, навіть за відсутності метастазування в лімфовузли, доцільно одночасно з тиреоїдектомією та центральною лімфодисекцією виконувати також і латеральну двобічну лімфодисекцію.

Ключові слова: медулярна карцинома щитоподібної залози, тиреоїдектомія, центральна і латеральна лімфодисекція шиї.

Хірургічний метод є основним у лікуванні медулярного раку щитоподібної залози (ЩЗ).

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

© А.М. Кваченюк, Д.В. Рейзін

Проте відсутність єдиних підходів до лікування цього захворювання в різних країнах, зокрема і в Україні, а також необхідність адаптації низки сучасних міжнародних клінічних рекомендацій, прийнятих останнім часом, до хірургічної практики визначають необхідність поглибленого вивчення питання щодо адекват-

Оригінальні дослідження

ного (з огляду досягнення кращих результатів) об'єму хірургічних операцій на ЩЗ у пацієнтів із медулярними карциномами [1].

Особливе місце в цій проблемі належить необхідності проведення профілактичної лімфодисекції як рутинної процедури за медулярної карциноми ЩЗ, зокрема за спорадичної її форми. Відомо, що ці пухлини характеризуються раннім метастазуванням у регіонарні лімфовузли: частота лімфогенних метастазів може становити до 45-81% [2,3] (за нашими даними – 45-54% [4]) при спорадичній і спадковій формах хвороби. На відміну від диференційованих форм тиреоїдного раку (де можлива комбінація з радіоїодтерапією), лімфогенні метастази у випадку медулярного раку мають великий вплив на виживаність хворих. Так, ураження регіонарних лімфовузлів метастазами зумовлює більш ніж 3-кратний ризик смерті [5,6], а 10-річна виживаність хворих за цих умов становить лише 59%, тоді як у разі росту пухлини в межах залози – 80% і більше [5].

На сьогодні формується уявлення, що тиреоїдектомія при медулярній карциномі ЩЗ повинна доповнюватися центральною шийною дисекцією (видалення клітковини від під'язикової кістки і вздовж трахеї) та/або латеральною одно- або двосторонньою лімфаденектомією [7,8]. Фахівці з Американської тиреоїдної асоціації (2009) рекомендують проведення латеральної лімфодисекції тільки за ознак їх метастатичного ураження після виконання тиреоїдектомії і центральної шийної дисекції. Проте навіть за відсутності метастазів у центральному відсіку в 10% випадків вони виявляються в іпсилатеральному відсіку, а наявність кількох метастазів у центральному супроводжується в 98% випадків метастазами в іпсилатеральному [9]. Деякі дослідники рекомендують проводити однобічну латеральну дисекцію у хворих, якщо рівень кальцитоніну в крові не перевищує 200 пг/мл, і двобічну – у разі перевищення цієї величини [10].

Розроблено спосіб визначення обсягу лімфаденектомії при захворюванні на рак ЩЗ шляхом гістологічного дослідження лімфатичних вузлів залежно від зони розташування пухлини в ЩЗ [11]. Проте наявність мікрометастазів яремного колектора (навіть за пухлини, розмір якої не перевищує 2 см) неможливо своєчасно виявити ані на доопераційному етапі, ані за допомогою інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження, що унеможливило виконання адекватного втручання на лімфоколекторах. Водночас, за деякими даними, пухлини

діаметром навіть до 1 см відрізняються такою ж високою частотою лімфогенних метастазів, що і великі [9], хоча, за даними інших дослідників, частота їх метастазування досягає лише 10-20% [7]. Деякі автори вважають критичним розмір пухлини 3 см і рекомендують проведення видалення центральної клітковини ший, а для пухлин більше 3 см, навіть за відсутності клінічних даних щодо наявності метастазів, – одночасне видалення центральної і паравазальної клітковини ший на стороні первинного пухлинного осередку [13]. Отже, суттєвим при виборі об'єму оперативного втручання є визначення важливості такої характеристики пухлини, як її розмір.

Для обґрунтування клінічних показань необхідності виконання профілактичної латеральної дисекції лімфовузлів ший хворих із медулярною карциномою ЩЗ за пухлин різного розміру проведений ретроспективний аналіз частоти виникнення рецидиву захворювання та смертності пацієнтів залежно від об'єму хірургічного лікування.

Матеріал та методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів хірургічного лікування 226 хворих із медулярною карциномою ЩЗ, які перебували на лікуванні в хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» в період із 1979 р. по 2012 р. Серед пацієнтів когорти було 160 жінок і 66 чоловіків, спадкову форму хвороби встановлено в 40 пацієнтів.

Реєстрували розмір пухлин, форму хірургічного втручання, кількість рецидивів, зокрема повторних, а також стан пацієнтів (живі чи померли) на кінець 2012 року. Останню інформацію було надано Національним реєстром раку України. Залежно від об'єму оперативного втручання пацієнти були розподілені на 5 груп: ті, яким була проведена гемітиреоїдектомія або часткова резекція долі залози, тиреоїдектомія, тиреоїдектомія і бокова дисекція ший, тиреоїдектомія і центральна дисекція ший, тиреоїдектомія та центральна і бокова дисекції ший. Зважаючи на мету дослідження, аналіз клінічних даних був проведений не лише за результатами порівняння даних п'яти зазначених груп хворих із медулярною карциномою, які відрізнялися характером оперативного втручання, але і з урахуванням розмірів пухлин (підгрупи: пухлини до 2 см і пухлини, розмір яких більше 2 см).

При проведенні аналізу не враховували форму захворювання (спорадична, родинна чи

у складі синдрому МЕН-2), оскільки переважна більшість пацієнтів зі спадковими формами хвороби входила до підгрупи з пухлинами розмірами, що перевищували 2 см.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію узгодженості розподілів χ^2 Пірсона (P_χ). Критичний рівень значимості приймали за 0,05.

Результати та їх обговорення

У половини пацієнтів із медулярною карциною, яким була виконана гемітиреоїдектомія (або резекція долі), у післяопераційному періоді відмічені рецидиви захворювання, які потребували повторного оперативного втручання на ЩЗ (**таблиця**) і зустрічались як серед хворих із пухлинами розміром до 2 см, так і з пухлинами, розмір яких перевищував 2 см. Кожен п'ятий пацієнт із цієї групи помер, здебільшого це були хворі з другої підгрупи. Високий рівень рецидивів після проведення гемітиреоїдектомії засвідчували й інші автори [14].

Взагалі ці дані становлять швидше «історичний» інтерес, оскільки вони відображають розвиток уявлення про недостатність видалення лише пухлинного осередку при медулярній карциномі ЩЗ (більшість пацієнтів цієї групи перебували в хірургічному відділенні у 1979-1999 рр. і лише п'ятеро з них – у 2001-2004 рр.). Разом із тим, є дослідники, які ще донедавна наполягали, що за інтратиреоїдної локалізації первинної пухлини розміром до 2 см і відсутності регіонарних метастазів проведення функціонально-збережувальних операцій є доцільним [15,16]. Мотивація цих висновків базувалася на тому, що такий об'єм операції забезпечує гарні результати, які є зіставними з такими у хворих із високо диференційованими (папілярними і фолікулярними) карциномами ЩЗ, при цьому має місце менша кількість ускладнень. Деякі автори свідчать про можливість застосування функціонально-збережувальних операцій при С-клітинних мікрокарциномах ЩЗ. За наявності подібних новоутворень рекомендують видаляти обидві долі залози, зберігаючи перешийок, в якому кальцитонін-продукуючі клітини не зустрічаються [7].

Інші автори, піддаючи критиці такі висновки, вказують на відсутність у проведених дослідженнях об'єктивних критеріїв наявності рецидивів після гемітиреоїдектомії, а також на різні показники, які використовуються для їх характеристики (кількість метастазів, частота рецидивів, летальність) [13,17]. Наші дані

свідчать про високу частоту рецидивів і значну летальність серед хворих, яким в якості першої операції була проведена гемітиреоїдектомія, навіть за пухлини розміром до 2 см. Зазначимо, що метастази до регіонарних лімфовузлів у підгрупах зустрічалися з однаковою частотою (відповідно 36,4% і 30,8% для пухлин розміром до і більше 2 см).

У пацієнтів із медулярною карциною, яким була виконана тиреоїдектомія, кількість рецидивів майже втричі менша, ніж за гемітиреоїдектомії, проте рівень смертності серед пацієнтів обох груп був зіставним. Аналіз отриманих даних засвідчив, що подібна картина має місце як у підгрупі хворих із пухлинами до 2 см, так і в підгрупі пацієнтів із пухлинами розміром понад 2 см. Особливістю цієї групи хворих є мала кількість випадків пухлин із метастазами, які реєстрували при доопераційному обстеженні хворих (4,2% і 11,4%, відповідно, для пухлин розміром до і більше 2 см), проте у значній кількості пацієнтів із цієї групи за допомогою методів топічної діагностики неможливо було оцінити наявність регіонарних метастазів (категорія Nx); частка таких хворих склала 31,3% і 14,3% відповідно. Отже, результати проведеного аналізу підтверджують думку, яка домінує в літературі, щодо доцільності проведення екстрафасціальної тиреоїдектомії при медулярній карциномі ЩЗ. Вона приймається вже як аксіома, за винятком випадків, коли тиреоїдектомія неможлива з технічних причин.

Разом із тим, питання про об'єм лімфодисекції при оперативному лікуванні медулярного раку ЩЗ залишається багато в чому дискусійним. Більшість іноземних авторів вважає необхідним в усіх без винятку випадках при тиреоїдектомії виконувати центральну лімфодисекцію, незалежно від наявності чи відсутності метастазів у цій зоні [18-20]. Формулюють також показання для латеральної дисекції лімфовузлів (рівень II-IV) у разі ознак їх метастатичного ураження, яке визначається клінічно за допомогою УЗД, пункційної біопсії чи інтраопераційно, або при інтактних вузлах, але за наявності метастазів у центральному відсіку [21-23].

Результати проведеного аналізу лікування хворих із дослідженої когорти свідчать, що при виконанні латеральної (однобічної або двобічної) дисекції лімфовузлів ший частота виникнення рецидивів і смертність хворих є дуже високою. Ці дані не є несподіваними, бо хоча така операція апріорі спрямована саме на попередження виникнення рецидивів і досягнення кращих результатів лікування хворих із медуляр-

Оригінальні дослідження

ною карциномою ЩЗ, слід взяти до уваги той факт, що метастази при пухлині, яку можна вже виявити при пальпації, майже у 80-90% випадків виявляються, насамперед, у центральних відсіках шиї [7]. Зазначимо, що висока смертність серед хворих, яким виконана тиреоїдектомія та бокова дисекція шиї, в основному, відноситься до пацієнтів із пухлинами, розмір яких більший за 2 см, тоді як при пухлинах менших за 2 см цей показник удвічі нижчий. Водночас, висока частота рецидивів відмічена в обох підгрупах (пухлини до і більше 2 см), так як кількість випадків метастатичних пухлин у них однакова (100% і 97,3% відповідно).

У літературі існує думка, що при місцево розповсюджених пухлинах «шийна хірургія» повинна бути менш агресивною [7]. Аналіз наших даних показав, що за пухлин категорії T₁-T₂, тобто тих, які не мають розповсюдження за межі залози, при виконанні тиреоїдектомії і бокової дисекції кількість рецидивів невелика (1 з 11 випадків, 9,1%), тоді як за пухлин T₃-T₄ вона в 7 разів вища (22 з 34 випадків, 64,7%, P=0,001). Рівень повторного рецидування (41,2% і 0%) і смертність серед пацієнтів із пухлинами T₃-T₄ порівняно з хворими з пухлинами T₁-T₂ також є вищою (відповідно 20 випадків із 34, 58,8%, і 2 випадки з 11, 18,2%, P=0,019). Слід зазначити, що при проведенні лише тиреоїдектомії смертність у групі пацієнтів із пухлинами T₃-T₄ склала

36,8%, що може свідчити на підтримку висловленої вище тези. Водночас, за двобічної дисекції шиї кількість рецидивів виявилася нижчою, ніж при видаленні лімфовузлів лише з однієї сторони (відповідно 10 випадків із 19, 52,6%, і 13 випадків із 15, 86,7%, P=0,035). Отже, доцільність проведення лише однієї латеральної дисекції шиї при місцево розповсюджених пухлинах є сумнівною.

Подібні сумніви висловлює низка дослідників, які зауважують, що після проведення бокових лімфодисекцій у більшості пацієнтів із великими первинними пухлинами та за наявності метастазів у лімфовузлі VI рівня відсутня біохімічна ремісія захворювання, тобто нормалізація рівня кальцитоніну в крові [24].

Кількість рецидивів і смертність серед пацієнтів після проведення ізольованої центральної дисекції невелика. Усі випадки ускладнень або смерті стосувалися виключно пацієнтів із пухлинами розміром понад 2 см. У разі виконання тиреоїдектомії з наступною комбінованою центральною і боковою лімфодисекцією також зареєстрована незначна кількість рецидивів і випадків смерті хворих: вони були суттєво нижчими порівняно з групою хворих, яким виконували тиреоїдектомію і бокову дисекцію шиї, і подібними до тих, що зареєстровані за центральною лімфоаденектомією. Найяскравіше це видно в групі хворих із пухлинами розміром до 2 см.

Щодо випадків місцево розповсюджених пухлин, то за центральної і латеральної дисекції шиї кількість рецидивів (7 випадків із 27, 25,9%) і повторних рецидивів (0,0%) також зіставні з їх кількістю після проведення лише центральної (1 випадок із 7, 14,3%, P=0,517, і 0,0%) і значно нижчі, ніж при проведенні лише латеральної дисекції. Дещо вища смертність серед пацієнтів із пухлинами T₃-T₄ після тиреоїдектомії з центральною і латеральною дисекцією шиї порівняно з групою пацієнтів із центральною (9 випадків із 27, 33,3% і 1 випадок із 7, 14,3%, P=0,324) може бути пов'язана з більшою кількістю пацієнтів із віддаленими метастазами медулярної карциноми в першій групі (7 випадків із 27, 25,9% і 1 випадок із 7, 14,3%).

Таким чином, проведений аналіз дозволяє зробити наступні

Таблиця. Кількість випадків виникнення післяопераційних рецидивів та смерті при проведенні різного об'єму оперативного втручання у хворих із медулярною карциномою щитоподібної залози

Об'єм оперативного втручання	n	Кількість випадків	
		рецидивів	смерті
Загальна група			
Гемітиреоїдектомія	24	12 (50,0 %)	5 (20,8 %)
Тиреоїдектомія	83	14 (16,9 %) *	13 (15,7 %)
Тиреоїдектомія і бокова дисекція шиї	45	24 (53,3 %) #	22 (48,9 %) #
Тиреоїдектомія і центральна дисекція шиї	27	4 (14,8 %) ^	2 (7,4 %) ^
Тиреоїдектомія і центральна та бокова дисекції шиї	42	7 (16,7 %) ^	10 (23,8 %) ^
Пацієнти з пухлинами до 2 см			
Гемітиреоїдектомія	11	6 (54,5 %)	1 (9,1 %)
Тиреоїдектомія	48	6 (12,5 %) *	6 (12,5 %)
Тиреоїдектомія і бокова дисекція шиї	7	3 (42,8 %)	2 (28,6 %)
Тиреоїдектомія і центральна дисекція шиї	14	0 (0,0 %) #^	0 (0,0 %) #^
Тиреоїдектомія і центральна та бокова дисекції шиї	14	1 (7,1 %) ^	1 (7,1 %)
Пацієнти з пухлинами більше 2 см			
Гемітиреоїдектомія	13	6 (46,2 %)	4 (30,8 %)
Тиреоїдектомія	35	8 (22,9 %)	7 (20,0 %)
Тиреоїдектомія і бокова дисекція шиї	38	21 (55,3 %) #	20 (52,6 %) #
Тиреоїдектомія і центральна дисекція шиї	13	4 (20,8 %)	2 (15,4 %) ^
Тиреоїдектомія і центральна та бокова дисекції шиї	28	5 (17,9 %) ^	9 (32,1 %)

Примітка: Зміни вірогідні порівняно з даними: * – групи хворих із гемітиреоїдектомією;

– групи хворих із тиреоїдектомією; ^ – групи хворих із тиреоїдектомією та боковою дисекцією шиї.

висновки. За медулярної карциноми, яка має виключно інтратиреоїдну локалізацію, розмір пухлини якої не перевищує 2 см і для якої методами топічної діагностики доведена відсутність метастазування до регіонарних лімфовузлів, достатнім об'ємом оперативного втручання є екстрафасціальна тиреоїдектомія, сполучена з центральною лімфодисекцією. Оскільки інтраоперативно за допомогою гістологічного експрес-дослідження неможливо своєчасно виявити наявність мікрометастазів до лімфовузлів, на нашу думку, проведення за зазначених умов лише тиреоїдектомії є недостатнім. Подібний висновок зроблено й іншими авторами [25].

У випадку пухлин розміром більше 2 см навіть без метастазування в лімфовузлі ший або ж пухлин будь-якого розміру з діагностованими метастазами необхідно одночасно з тиреоїдектомією і центральною лімфодисекцією виконувати також і латеральну двобічну лімфодисекцію.

Зазначимо, що ці висновки вкладаються в ті уявлення, які на сьогодні формуються у світовій хірургічній практиці, зокрема подібні рекомендації внесені до «Проекту національних клінічних рекомендацій по діагностиці і лікуванню медулярного раку щитоподібної залози» Російської Федерації [24]. Проте фахівці експертної робочої групи, які готували цей «Проект...», при встановленні об'єму операції не акцентують увагу на розмірі пухлини, а обмежуються лише вказівкою врахування місцевої інвазії первинної пухлини і наявності метастазів у шийній лімфовузлі. Як свідчать результати наших досліджень, чинник розміру пухлини є суттєвим для вибору об'єму оперативного втручання, особливо у випадку пухлин, для яких на момент обстеження не виявлено метастази в регіонарні лімфовузлі.

Список використаної літератури

1. Wu L., Milan S. Management of micro carcinomas (papillary and medullary) of the thyroid // *Curr. Opin. Oncol.* 2013, 25, N 1, 27-32.
2. Machens A., Hauptmann S., Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer // *World J. Surg.* 2007, 31, N 10, 1960-1965.
3. Mann B., Buhr H. Das Konzept der mikrochirurgischen Technik beim medullaren Schilddrusenkarzinom // *Langenbecks Arch. Chir.* 1998, 116, Suppl. II, 720.
4. Кваченюк А.М., Рейзін Д.В., Пілецький А.М., Рейзін В.І. Клініко-прогностичний аналіз перебігу хвороби у хворих з медулярною карциномою щитоподібної залози // *Клінічна хірургія.* 2013, (подана до друку).
5. Raue F., Kotzerke J., Reinwein D. et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma, evaluation of 741 patients from the German medullary thyroid carcinoma register // *Clin. Inv. Med.* 1993, 71, N 1, 7-11.
6. Witte J., Schlotmann U., Simon D. et al. Der Lymphknotenmetastasen differenzierter Schilddrusenkarzinome und C-Zellkarzinome für deren Prognose – eine Metanalyse // *Zentralbl. Chir.* 1997, 12, 259-265.
7. Рыбаков С.И. Рак щитовидной железы. Полтава: ООО «АСМИ», 2012. 572 с.
8. Lupone G., Antonino A., Rosato A. et al. Surgical strategy for the treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma: our experience // *G. Chir.* 2012, 33, N 11-12, 395-399.
9. Machens A., Hauptmann S., Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer // *Br. J. Surg.* 2009, 95, N 5, 586-591.
10. Dralle H., Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer // *Curr. Opin. Oncol.* 2013, 25, N 1, 20-26.
11. Патент № 46479 А Україна, МПК А61В 17/00, G01N 33/48, А61В 10/00. Спосіб визначення обсягу лімфаденектомії при захворюванні на рак щитовидної залози. Комісаренко І.В., Рыбаков С.Й., Богданова Т.І. та ін. Опубл. 15.05.2002, Бюл. №5, 2002.
12. Beressi N., Campos J., Beressi J. et al. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases // *Thyroid.* 1998, 8, N 11, 1039-1044.
13. Исаев П.А. Медулярный рак щитовидной железы (комплексная лучевая диагностика и лечение): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19, 14.00.14; Обнинск, 2004. 150 с.
14. Ильин А.А., Румянцев П.О., Исаев П.А. и др. Спорадический и семейный варианты медулярного рака щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии.* 2003, № 5, 45-47.
15. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л. Диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы // *Практическая онкология.* 2007, № 1, 29-34.
16. Лисовский О.В. Выбор рационального объема хирургического лечения больных спорадическим медулярным раком щитовидной железы: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27; С.-Пб, 2008. 103 с.
17. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Пачес А.И. и др. Органосохраняющие операции при медулярном раке щитовидной железы // *Сибирский онкол. ж.* 2006, Приложение 1, 19-20.
18. Brauckhoff M., Lorenz K., Vkat J. et al. Medullary thyroid carcinoma // *Scand. J. Surg.* 2004, 93, N 4, 249-260.
19. Clarc O.H. Surgical management of medullary thyroid carcinoma // *Eur. Surg.* 2003, 35, N 1, 49-50.
20. Schuetz M., Behesthi M., Oczer S. et al. Calcitonin measurements for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimoto's thyroiditis // *Anticancer Res.* 2006, 26, N 1, 723-728.
21. Kebebew E., Ituarte P., Siperstain A. et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristic? Treatment, prognostic factors and comparison of staging system //

Оригінальні дослідження

- Cancer. 2000, 88, N 5, 1139-1148.
22. Clarc O. Medullary carcinoma of the thyroid. In: Wartofski L., VanNostrand D., Totowa N.J. [eds] Thyroid cancer. NY: Humana Press, 2006, p. 596-597.
 23. Tuttle R., Ball D., Byrd D. et al. Medullary carcinoma // J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2010, 8, N 5, 512-530.
 24. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы (Проект национальных клинических рекомендаций) // Эндокринная хирургия. 2012, № 1, 5-17.
 25. Pilaete K., Delaere P., Decallonne B. et al. Medullary thyroid cancer: prognostic factors for survival and recurrence, recommendations for the extent of lymph node dissection and for surgical therapy in recurrent disease // B-ENT. 2012, 8, N 2, 113-121.

(Надійшла до редакції 19.03.2013)

Роль латеральной лимфодиссекции в радикальном лечении медуллярной карциномы щитовидной железы

А.Н. Кваченюк¹, Д.В. Рейзин²

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

²Киевская городская клиническая больница №8

Резюме. С целью выяснения необходимости проведения профилактической латеральной диссекции лимфоузлов шеи у больных с медуллярной карциномой щитовидной железы проведен ретроспективный анализ частоты возникновения рецидива заболевания и смертности пациентов в зависимости от размера опухоли и объема хирургического лечения. Результаты исследования подтвердили мнение об обязательном проведении экстрафасциальной тиреоидэктомии даже при опухолях менее 2 см. При выполнении тиреоидэктомии и латеральной (односторонней или двусторонней) диссекции лимфоузлов шеи частота возникновения рецидивов и смертность больных были очень высоки, что объясняется частым метастазированием опухолей, прежде всего, в лимфоузлы центрального отсека шеи. Количество рецидивов и смертность среди пациентов после проведения изолированной центральной диссекции невысока; все случаи осложнений или смерти касались исключительно больных с опухолями размером более 2 см. В случае выполнения тиреоидэктомии и комбинированной центральной и боковой лимфодиссекции также отмечено небольшое количество рецидивов и случаев смерти пациентов: они были существенно ниже в сравнении с группой больных, которым была выполнена тиреоидэктомия и боковая диссекция шеи, и сравнима с группой пациентов, которым выполнили центральную лимфоаденэктомию. Наиболее четко это отмечено в группе больных с опухолями до 2 см. По результатам проведенного анализа сделан вывод о том, что при медуллярных карциномах размером более 2 см, даже при отсутствии метастазирования в лимфоузлы, целесообразно одновременно с тиреоидэктомией и центральной лимфодиссекцией проводить также и

латеральную двустороннюю лимфодиссекцию.

Ключевые слова: медуллярная карцинома щитовидной железы, тиреоидэктомия, центральная и латеральная лимфодиссекция шеи.

Role of lateral lymph node dissection in the radical treatment of medullary thyroid carcinoma

A.N. Kvachenyuk¹, D.V. Reizin²

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

²City Clinical Hospital N8, Kyiv.

Summary. In order to determine the need for prophylactic lateral cervical lymph node dissection in patients with medullary thyroid carcinoma with tumors of various size, a retrospective analysis has been conducted, of the incidence of recurrences and mortality of patients depending on tumor size and volume of surgery. The study confirmed the idea dominating in the literature, of a mandatory extrafascial thyroidectomy even for tumors less than 2 cm. In case of thyroidectomy and lateral (unilateral or bilateral) lymph node dissection, the frequency of recurrences and mortality of patients was very high, due to frequent tumor metastases primarily to the lymph nodes of the central compartment of the neck. The recurrence and mortality rates among patients after an isolated central dissection is low, and all cases of complications or death concerned exclusively patients with tumors larger than 2 cm. In case of thyroidectomy followed by a combined central and lateral lymph node dissection, a small amount of recurrences and death were also reported in patients: they were significantly lower compared with the group of patients who underwent thyroidectomy and lateral neck dissection, and were comparable with the group of patients who underwent central cervical lymph node dissection. This is most evident for the group of patients with tumors up to 2 cm. Based on this analysis, the authors conclude that in case of medullary carcinomas larger than 2 cm, even in the absence of lymph node metastases (from a survey of methods of topical diagnosis), it is appropriate to perform - in conjunction with thyroidectomy and central lymph dissection - a bilateral lymphadenectomy as well.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, thyroidectomy, central and lateral lymph node dissection.

Інтратиреоїдний йод у хворих на односторонній ендемічний вузловий колоїдний зоб

О.В. Шідловський,
Д.В. Осадчук,
Г.І. Фальфушинська

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Резюме. Проаналізовано результати досліджень вмісту інтратиреоїдного пулу йоду в 198 хворих, прооперованих із приводу одностороннього вузлового колоїдного зоба. У навколівузлової тканині та тканині не ураженої вузлом протилежної частки щитоподібної залози вивчали вміст загального, органіфікованого та неорганічного йоду. Результати оцінювали залежно від тривалості захворювання на зоб. Встановлено зменшення вмісту органіфікованого і загального йоду та збільшення рівня неорганічного йоду порівняно з контролем. Виявлені показники інтратиреоїдного пулу йоду прямо пропорційно змінюються відносно тривалості захворювання. Їх інтенсивність значно виражена за тривалості хвороби від 16 до 25 років. Кількість вузлів у частці залози збільшується за зростання вмісту неорганічного та зменшення вмісту органіфікованого йоду більш ніж у два рази. Зміни вмісту інтратиреоїдного пулу йоду супроводжуються зниженням здатності паренхіми залози синтезувати тиреоїдні гормони.

Ключові слова: ендемічний вузловий зоб, неорганічний йод, органіфікований йод, навколівузлової тканина, тканина контралатеральної частки.

Захворюваність на зоб пов'язують із дефіцитом йоду в біосфері. У зв'язку з цим, зоб, що розвивається в населення, яке проживає в регіонах йодного дефіциту, називають ендемічним. У його перебігу виділяють етапи йододефіцитного зоба, одним з яких є вузловий еутиреоїдний [1,2]. Відомо, що в зоні зобної ендемії на зоб хворіє лише певна частка населення, яка, залежно від тяжкості йододефіциту, становить від 15 до 77% [3,4]. У механізмах патогенезу ендемічного зоба великого значення надають змінам інтра-

тиреоїдного пулу йоду. У літературі сучасні дані про вміст йоду в паренхімі щитоподібної залози (ЩЗ) відсутні. Результати дослідження вмісту інтратиреоїдного йоду у хворих на ендемічний вузловий зоб та в осіб із йододефіцитного регіону без клінічних ознак зоба сприятимуть доповненню та розширенню уявлень про механізми патогенезу ендемічного зоба.

Метою роботи було дослідити вміст інтратиреоїдного йоду в тканині ЩЗ хворих на ендемічний вузловий колоїдний зоб та в осіб із цього регіону, які не мали проявів її захворювань.

* адреса для листування (Correspondence): Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.
e-mail: zdovado@ukr.net

Матеріали та методи

Вміст інтратиреоїдного йоду досліджували в тканині ЩЗ 198 хворих, прооперованих із приводу однобічного вузлового колоїдного еутиреоїдного зоба з наявністю одного і більше вузлів (табл. 1), та 30 померлих наглою смертю (19 чоловіків і 11 жінок) осіб віком від 22 до 43 років, у яких при морфологічному дослідженні тканини залози не виявлено її патології. Померлі й прооперовані з приводу зоба народились і постійно проживали в прикарпатському регіоні України (Тернопільська, Львівська, Івано-Франківська області), де рівень йодного дефіциту визначається як помірний. Показаннями до операції були: компресійний синдром (185 хворих), підозра на рак за результатами тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії (11) та косметична вада (2). Вік хворих – від 23 до 68 років. Було обстежено 181 жінку та 17 чоловіків (табл. 1).

Загальні клінічні обстеження включали: загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограму, ЕКГ, ФГ органів грудної клітки, визначення групи крові, резус-фактора, ультразвукове дослідження ЩЗ. Для оцінки функції ЩЗ визначали рівень тиреотропного гормону (ТТГ), а активність аутоімунних процесів у залозі оцінювали за титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТТПО).

Рівень загального, неорганічного та органіфікованого інтратиреоїдного йоду в паренхімі залози визначали за модифікованою нами методикою [5]. Принцип її ґрунтується на утворенні молекулярного йоду в реакції з нітритом натрію в кислому середовищі та спектрофотометричної реєстрації його кількості в пробі при довжині хвилі 510 нм після екстракції продукту хлороформом. Інтенсивність забарвлення комплексу прямо пропорційна кількості йоду в пробі. Для цього дослідження під час операції брали паранодулярну тканину (ПТ), тобто тканину залози на відстані 10-13 мм від капсули вузла, і тканину контралатеральної не ураженої вузлом частки (ТКЧ). Для проведення таких досліджень була отримана інформована згода хворих. У померлих наглою смертю осіб для дослідження брали паренхіму з обох часток залози, і вміст інтратиреоїдного йоду в них розглядали як контрольний для даного йододефіцитного регіону відносно хворих на вузловий ендемічний зоб.

Збираючи анамнез, з'ясовували тривалість проживання хворого в регіоні йодного дефіциту, наявність захворювань ЩЗ у родичів, факт

споживання їжі з підвищеним вмістом йоду та приймання медичних препаратів, які містять цей хімічний елемент.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження дозволили встановити, що тривалість захворювання на зоб становила від 2 до 38 років. Усі пацієнти постійно проживали в регіоні йодного дефіциту середнього і легкого ступенів тяжкості. У 39 (19,7%) осіб прямі родичі хворіли чи хворіють на зоб. Упродовж останнього року 53 пацієнти несистематично приймали препарати йоду (переважно йодомарин у дозі 200 мкг).

Показники рівнів ТТГ та АТТПО аналізували залежно від тривалості захворювання (табл. 2). Пацієнтів із високими (понад 10 мкОд/мл) та низькими (менше 0,4 мкОд/мл) показниками ТТГ у подальші обстеження та аналіз не включали. До операції жоден із хворих замісної терапії препаратами левотироксину не отримував.

Проведений аналіз результатів дослідження ТТГ та АТТПО свідчить про те, що зі збільшенням тривалості захворювання гормонопроду-

Таблиця 1. Кількість хворих на вузловий зоб і вузлів у частці щитоподібної залози залежно від тривалості захворювання

Тривалість захворювання, роки	Кількість хворих із вузлами		усього
	один вузол	більше одного вузла	
До 5	16 (100%)	–	16 (8%)
6-10	35 (83,4%)	7 (16,6%)	42 (21%)
11-15	49 (68,0%)	23 (32,0%)	72 (37%)
16-20	20 (52,6%)	18 (47,4%)	38 (19%)
21-25	4 (25,0%)	12 (75,0%)	16 (8%)
26-30	–	9 (100,0%)	9 (4,5%)
>30	–	5 (100,0%)	5 (2,5%)
Усього	124 (63%)	74 (37%)	198 (100%)

Таблиця 2. Показники вмісту ТТГ і АТТПО в крові залежно від тривалості захворювання на зоб

Тривалість захворювання, роки	Кількість обстежених	ТТГ, мкОД/мл	АТТПО, МО/мл
До 5	12	2,1±0,2	35,3±1,2
6-10	31	2,8±0,1 ^a	62,7±2,4 ^a
11-15	59	3,7±0,1 ^a	111,9±5,1 ^a
16-20	27	4,1±0,2 ^a	160,8±6,3 ^a
21-25	11	4,5±0,4 ^b	210,3±7,1 ^a
26-30	6	5,5±0,8 ^b	248,5±7,5 ^a
>30	3	6,0±1,3 ^b	293,2±11,9

Примітки: ^a – зміни достовірні порівняно з попереднім показником; ^b – зміни достовірні відносно даних при тривалості захворювання до 5 років.

Таблиця 3. Інтраатиреоїдний йод у паранодулярній тканині й тривалість захворювання на вузловий зоб

Тривалість захворювання, роки	Кількість хворих		Рівень інтраатиреоїдного йоду, мкг/г тканини		
	абс.	%	загального	неорганічного	органіфікованого
Контроль	30	100	687,3±15,1	18,9±0,8	668,4±14,5
До 5	16	8	642,8±10,7 ^a	25,1±1,4 ^a	617,7±9,8 ^a
6-10	42	21	586,3±22,4 ^a	29,2±1,2 ^a	557,1±11,4 ^a
11-15	72	37	569,9±9,8 ^a	42,9±0,9 ^a	527,0±8,3 ^a
16-20	38	19	331,7±9,3 ^{a,b}	53,1±1,9 ^{a,b}	278,2±8,8 ^{a,b}
21-25	16	8	262,2±13,3 ^{a,b}	59,3±3,1 ^{a,b}	202,9±14,5 ^{a,b}
26-30	9	4,5	248,3±11,1 ^{a,b}	54,8±2,2 ^{a,b}	193,5±12,8 ^{a,b}
>30	5	2,5	234,9±11,9 ^{a,b,c}	48,4±1,9 ^{a,b}	186,5±12,1 ^{a,b}

Примітки (тут і в таблиці 4): відмінності вірогідні ($p < 0,05$): ^a – між показниками контролю та основної групи хворих; ² – між показниками залежно від тривалості захворювання порівняно з пацієнтами із тривалістю захворювання від 6 до 10 років; ^c – між показниками залежно від тривалості захворювання порівняно з пацієнтами із тривалістю захворювання від 21 до 25 років.

Таблиця 4. Інтраатиреоїдний йод у тканині протилежної не ураженої вузлом частки і тривалість захворювання

Тривалість захворювання, роки	Кількість хворих		Рівень інтраатиреоїдного йоду, мкг/г тканини		
	абс.	%	загальний	неорганічний	органіфікований
Контроль	30	100	687,3±15,1	18,9±0,8	668,4±14,5
До 5	16	8	680,3±11,9	20,4±1,1	659,9±10,1
6-10	42	21	628,1±10,1 ^a	22,1±1,3	606,0±11,8
11-15	72	37	611,7±11,2 ^a	30,3±1,1 ^a	581,4±10,2 ^a
16-20	38	19	452,6±10,7 ^{a,b}	39,4±1,8 ^{a,b}	413,2±10,3 ^{a,b}
21-25	16	8	382,7±10,5 ^{a,b}	44,1±2,5 ^{a,b}	338,6±11,2 ^{a,b}
26-30	9	4,5	361,4±11,3 ^{a,b}	55,1±3,9 ^{a,b,c}	306,3±11,1 ^{a,b,c}
>30	5	2,5	285,2±11,9 ^{a,b,c}	43,0±2,8 ^{a,b}	242,2±11,9 ^{a,b,c}

куюча функція залози поступово знижувалась, а рівень активності аутоімунних процесів у паренхімі залози прогресивно зростав.

Вміст інтраатиреоїдного загального, неорганічного та органіфікованого йоду оцінювали залежно від тривалості захворювання (табл. 3).

Результати виконаних досліджень свідчать про те, що у хворих на вузловий зоб у ПТ зменшувався вміст загального й органіфікованого йоду і зростав рівень неорганічного йоду в часозалежному аспекті ($F(14, 94) > 129,02$, $p < 0,001$). Ці зміни, порівняно з контролем, були вірогідними вже при тривалості захворювання до 5 років. При збільшенні тривалості захворювання зміни вмісту інтраатиреоїдного йоду поглиблювалися нелінійно. Так, при тривалості захворювання до 15 років зміни показників інтраатиреоїдного йоду були помірно вираженими ($p < 0,05$). У період захворювання від 16 до 25 років спостерігали різке зниження вмісту загального й органіфікованого йоду і зростання рівня неорганічного йоду ($p < 0,001$). За тривалості захворювання понад 25 років

вміст інтраатиреоїдного йоду незначно змінювався відносно до попереднього показника і ці зміни були невірогідними ($p > 0,05$).

Аналіз отриманих результатів методом лінійного регресійного аналізу дослідження вмісту інтраатиреоїдного йоду в ПТ дозволив виявити обернену залежність між рівнями органіфікованого та неорганічного йоду ($r = -0,84$, $p < 0,001$), яка зменшувалася зі збільшенням тривалості захворювання, а також позитивну кореляційну залежність між рівнями загального й органіфікованого йоду ($r = 0,99$, $p < 0,001$). Вищезазначені відповідності описано у вигляді рівнянь: $I_{\text{о}}(\text{ПТ}) = 905,89 - 12,26 \times I_{\text{н}}(\text{ПТ})$ та $I_{\text{о}}(\text{ПТ}) = -74,45 + 1,0778 \times I_{\text{з}}(\text{ПТ})$, які дають змогу прогнозувати субклітинний розподіл йоду в пацієнтів із тиреоїдною патологією.

З метою оцінки функціональної здатності тиреоїдного епітелію утилізувати неорганічний інтраатиреоїдний йод становило інтерес дослідити зміни вмісту інтраатиреоїдного

йоду в макроскопічно незмінній ТКЧ у хворих на вузловий колоїдний зоб залежно від тривалості захворювання за умов хронічного йододефіциту (табл. 4).

Результати проведених досліджень показали, що в паренхімі протилежної не ураженої вузловими змінами частки залози загальна спрямованість змін вмісту інтраатиреоїдного пулу йоду така ж, як і в паранодулярній тканині. Проте ці зміни виражені менш істотно ($F(14, 94) > 48,6$, $p < 0,001$). Так, за тривалості захворювання до 5 років зміни вмісту інтраатиреоїдного йоду порівняно з контролем не достовірні. У період захворювання від 6 до 15 років зміни показників інтраатиреоїдного йоду порівняно з контролем виражені незначно, проте є вірогідними ($p < 0,05$). Зміни вмісту інтраатиреоїдного йоду мали повільно прогресуючий характер, і після 15 років захворювання вони були вірогідними у визначені періоди дослідження ($p < 0,02$). Після 30 років захворювання на тлі зменшення вмісту загального й органіфікованого йоду знижувався також і рівень неорганічного йоду ($p < 0,05$). За

Оригінальні дослідження

тривалості захворювання понад 30 років вміст загального й організованого йоду порівняно з їх рівнем у ПТ був вищим у середньому на 55 мкг/г тканини ($p < 0,01$).

Отже, у ТКЧ, згідно з результатами проведених досліджень інтратиреоїдного йоду, встановлено обернену залежність між рівнями організованого і неорганізованого йоду ($r = -0,85$, $p < 0,001$) та позитивну залежність між вмістом загального й організованого йоду ($r = 0,99$, $p < 0,001$).

Таким чином, у хворих на вузловий колоїдний зоб зі збільшенням тривалості захворювання зменшувався вміст інтратиреоїдного загального йоду. Ці зміни були більш інтенсивно вираженими в ПТ: вміст інтратиреоїдного йоду за тривалості захворювання до 5 років вірогідно нижчий за контрольні показники. При такій тривалості захворювання зміни вмісту йоду в тканині контралатеральної частки відносно контролю не вірогідні. Загалом слід відмітити, що зі збільшенням тривалості захворювання на ендемічний вузловий колоїдний зоб тиреоцити поступово і прогресивно втрачали здатність до організації неорганізованого йоду. У зв'язку з цим у тканині залози знижувався рівень організованого йоду і зростав вміст неорганізованого йоду на тлі зменшення вмісту інтратиреоїдного загального йоду.

Зміни вмісту та субклітинного розподілу йоду супроводжуються морфоструктурною перебудовою тканини залози. Нами, як і іншими авторами, встановлена пряма залежність між кількістю неорганізованого йоду, розмірними характеристиками тиреоцитів і ступенем лімфоїдної інфільтрації [6,7]. Це дає нам підстави висловити тезу про те, що на певному етапі розвитку йододефіцитного зоба здатність гіперплазованого епітелію організувати йод знижується. Внаслідок цього зростає вміст інтратиреоїдного неорганізованого йоду, який спричиняє прогресування морфоструктурної перебудови органа і розвиток наступних етапів йододефіцитного зоба.

Підтверджують цю тезу наступні встановлені нами взаємозв'язки: зі збільшенням тривалості захворювання на зоб кількість вузлів у частці залози зростає; зменшується кількість хворих із багатовузловою трансформацією однієї частки; збільшується кількість хворих із вузлами в обох частках залози (табл. 1).

Висновки

1. Для хворих на вузловий колоїдний йододефіцитний еутиреоїдний зоб характерні зниження інтратиреоїдного пулу йоду, зокрема

організованого та загального, і зростання вмісту неорганізованого йоду.

2. Виявлені зміни показників вмісту інтратиреоїдного пулу йоду прямо пропорційні тривалості захворювання на вузловий зоб. При тривалості зобного анамнезу до 15 років вони виражені незначно. У період захворювання від 16 до 25 років зміни вмісту йоду інтенсивно наростають, а після 25 років захворювання має місце повільне їх прогресування.
3. Збільшення кількості вузлів у частці залози та підвищення активності автоімунної перебудови паренхіми відбуваються на тлі зростання концентрації неорганізованого йоду удвічі й більше і такого ж зменшення вмісту організованого йоду порівняно з контролем.
4. Зміни вмісту інтратиреоїдного пулу йоду у хворих на вузловий колоїдний йододефіцитний еутиреоїдний зоб супроводжуються поступовим зниженням здатності паренхіми залози організувати неорганізований йод і синтезувати тиреоїдні гормони.

Робота виконана за підтримки Західно-українського біомедичного центру.

Список використаної літератури

1. Фадеев В.В. Эутиреоидный зоб: патогенез, диагностика, лечение // Клиническая тиреология. 2003, 1, № 12. – Режим доступа: [http://www.voed.ru/Zob_1.htm].
2. Laurberg P., Cerqueira C., Ovesen L. et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 24, N1, 13-27.
3. Кравченко В.І. Проблема йододефіциту в Україні // Режим доступа: [<http://medstrana.com/articles/300/>].
4. Паньків В.І. Поширеність патології щитоподібної залози в йододефіцитних регіонах Західної України // Ендокринологія. 2006, 11, № 1, 134-138.
5. Шидловський В.О., Столяр О.Б., Осадчук Д.В. та ін. Декларативний патент на корисну модель № 45332 (UA), МПК G09B 23/28 (2009.01). Спосіб визначення концентрації йоду в біосубстраті / (Україна). Заявл. 24.04.09; опубл. 10.11.09, Бюл. № 21.
6. Калмина О.А. Значение иммуноморфологических трансформаций в развитии патологии щитовидной железы // Автореф. дисс. ...канд. мед. наук, 14.00.15; Саратов, 1995. 11 с.
7. Гнатюк М.С., Шидловський В.О., Осадчук Д.В., Шидловський В.О. Морфологічні зміни тканини щитоподібної залози у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб // Шпитальна хірургія. 2010, 2, 34-40.

(Надійшла до редакції 22.07.2013)

Интратиреоидный йод у больных односторонним эндемическим узловым коллоидным зобом

А.В. Шидловский, Д.В. Осадчук, Г.И. Фальфушинская

Тернопольский государственный медицинский университет
им. И.Я. Горбачевского

Резюме. Проанализированы результаты исследований содержания интратиреоидного пула йода у 198 больных, прооперированных по поводу одностороннего узлового коллоидного зоба. В околузловой ткани и ткани противоположной не пораженной узлом доли щитовидной железы изучали содержание общего, органифицированного и неорганического йода. Результаты оценивали в зависимости от длительности заболевания зобом. Установлено уменьшение содержания органифицированного и общего йода и увеличение уровня неорганического по сравнению с контролем. Обнаруженные показатели интратиреоидного пула йода прямо пропорционально изменяются относительно длительности заболевания. Их интенсивность значительно выражена при продолжительности болезни от 16 до 25 лет. Количество узлов в доле железы увеличивается при росте содержания неорганического и уменьшении содержания органифицированного йода более чем в два раза. Изменения содержания интратиреоидного пула йода сопровождаются снижением способности паренхимы железы синтезировать тиреоидные гормоны.

Ключевые слова: эндемический узловой зоб, неорганический йод, органифицированный йод, околузловая ткань, ткань контралатеральной доли.

Intrathyroid iodine in patients with unilateral nodular colloid endemic goiter

O.V. Shidlovskiy, D.V. Osadchuk, H.I. Falfushynska

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Summary. The authors analyze the results of testing intrathyroid iodine pool in 198 patients who were operated for a unilateral nodular colloidal goiter. In paranodular thyroid tissue and opposite contralateral thyroid tissue not affected by the nodule the content of total, organificated and inorganic iodine was studied. The results were assessed depending on goiter duration. It has been established a reduction in organic and total iodine and an increase in the level of inorganic form compared with the control. The changes in intrathyroid iodine pool indices directly correlated with disease duration. Their intensity is largely expressed in case of disease duration from 16 to 25 years. The number of nodules in thyroid lobe increased with a rise in inorganic iodine and with a reduction in organificated iodine content more than twice. Changes in intrathyroid iodine pool content were associated with a decreased ability of gland parenchyma to synthesize thyroid hormones.

Keywords: endemic nodular goiter, inorganic iodine, organificated iodine, paranodular tissue, contralateral lobe tissue.

Сравнительная оценка различных минимально инвазивных вмешательств на щитовидной железе

С.В. Чернышев

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

Резюме. Проведена сравнительная оценка выполнения оперативного вмешательства на щитовидной железе в объеме гемитиреоидэктомии по минимально инвазивной методике без использования газа для создания рабочей полости. Для сравнения были отобраны четыре способа, используемых в различных клиниках, с количеством оперативных вмешательств по каждой из методик не менее 50.

Ключевые слова: щитовидная железа, гемитиреоидэктомия, минимально инвазивная хирургия.

За последние годы достаточно широкое распространение в мире получила минимально инвазивная хирургия щитовидной и паращитовидных желез. Начало было положено профессором М. Gagner, выполнившим в 1996 году эндоскопическую паратиреоидэктомию [1]. Затем появилась серия сообщений о проведенных эндоскопических вмешательствах на щитовидной железе (ЩЖ) [2-13]. За 15 лет предложено не менее десяти методик по минимально инвазивному вмешательству на ЩЖ. Интерес к данному вопросу не случаен: количество новообразований имеет стойкую тенденцию к увеличению, болеют чаще женщины, передняя поверхность шеи является постоянно видимым, открытым местом и поэтому минимизация косметического дефекта является крайне важным обстоятельством для данной группы пациентов.

Целью нашего исследования явилось сравнение четырех методик по выполнению гемитирео-

идэктомии, используемых в различных клиниках, с количеством оперативных вмешательств по каждой из методик не менее 50.

Материалы и методы

Данные о трех методиках, показаниях, противопоказаниях к использованию, осложнениях опубликованы в международных журналах, четвертая методика используется в нашей клинике.

Первая методика, используемая под названием MIVAT (minimally invasive video-assisted thyroidectomy), была предложена профессором Р. Miccoli в 1998 г. [7] и получила широкое распространение. Согласно этой методике, доступ длиной 1,5 см осуществляется на 2 см выше яремной вырезки. Рабочее пространство формируется наружной ретракцией с помощью крючков. Рассекается подкожная клетчатка и подкожная мышца. Белая линия шеи рассекается продольно на 3-4 см. Затем в разрез заводится 45° эндоскоп диаметром 5 мм и двухмиллиметровый инструментарий. Гемостаз осуществляется с применением клипс размером 3 мм или с использованием ультразвуковых

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

ножниц. Из указанного доступа возможно выполнение как гемитиреоидэктомии, так и тиреоидэктомии. Для сравнения методик взяты данные о проведенных 529 гемитиреоидэктомиях за период с 1998 по 2009 гг. [4].

Вторая методика, предложенная Fang Ju-gao [5], является, по существу, модификацией описанного выше метода, однако разрез кожи производится за пределами шеи: 15-25 мм доступ осуществляется на 10 мм ниже яремной вырезки. Затем рассекается подкожная клетчатка и подкожная мышца, отсепаровывается лоскут до границы выше верхнего края образования и с помощью устройства для лифтинга создается шатрообразное пространство для работы. Заводится 30° эндоскоп диаметром 3 мм и инструментарий. Гемостаз осуществляется с помощью ультразвуковых ножниц. Из указанного доступа выполнялись только гемитиреоидэктомии. Для сравнения методик взяты данные о проведенных 68 операциях за период с 2005 по 2010 гг. [5].

Согласно третьей методике, предложенной Hyun Jun Hong [6], разрез осуществляется через подмышечно-грудной доступ – АВА (axillo-breast approche). В данном случае разрез длиной 4,5-5,5 см производится по складке в подмышечной области на стороне пораженной доли ЩЗ. Далее, после рассечения подкожной клетчатки и подкожной мышцы тупым и острым путем, по передней поверхности большой грудной мышцы формируется широкий туннель до достижения передней поверхности грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Используя наружный ретрактор и специальное устройство для лифтинга, формируют рабочее пространство. Второй разрез длиной 10 мм осуществляется по верхнему краю ареолы грудного соска на стороне поражения. С помощью 12 мм троакара формируется канал от места разреза до яремной вырезки. Используя оба доступа, 30° эндоскоп, лапароскопический инструментарий и ультразвуковые ножницы, производят диссекцию в пространстве между краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы и предтиреоидной мышцей на стороне поражения. Достигают латерального края доли и производят гемитиреоидэктомию. Из указанного доступа выполнялись только гемитиреоидэктомии. Для сравнения методик взяты данные о проведенных 103 операциях за период с 2007 по 2008 гг. [6].

Четвертый метод предложен нами в Киевском городском центре эндокринной хирургии (КГЦЭХ) [14]. Разрез длиной от 2 до 4 см (в зависимости от строения шеи пациента) производился по естественной кожной складке на разном расстоянии от ключицы по передней поверхности грудино-ключично-сосцевидной мышцы на стороне поражения ЩЖ. Рассекались кожа,

подкожно-жировая клетчатка и подкожные мышцы. Затем рассекался фасциальный листок по латеральному краю предтиреоидных мышц, последние отводились медиально, открывался доступ к латеральному краю доли ЩЖ. Производилась гемитиреоидэктомия. Использовался стандартный хирургический инструментарий, гемостаз осуществлялся с помощью электрокоагулятора и лигирования. Для сравнения методик взяты данные о 168 проведенных нами за период с 2005 по 2010 гг. операциях.

Результаты и их обсуждение

Для сравнения указанных методик были выбраны следующие критерии оценки: длительность операции; интраоперационная кровопотеря; повреждение возвратного гортанного нерва; гипокальциемия; длительность послеоперационного дренирования системой активной аспирации и количество экссудата; количество пациентов с послеоперационным отеком; количество пациентов с серомой, требовавшей ежедневного пунктирования раны; количество пациентов, нуждавшихся в послеоперационном обезболивании на вторые сутки после операции; количество послеоперационных койко-дней. Кроме этого, ввиду того, что количество пациентов в каждой из групп было достаточным для того, чтобы сформулировать показания и противопоказания для использования метода, а также оценить максимально возможный размер образования, которое могло быть удалено без нарушения целостности капсулы, данные критерии также были подвергнуты оценке. Ориентировочно оценена также стоимость оборудования и одноразовых расходных материалов. Ввиду того, что субъективная оценка пациентами вида послеоперационного рубца в каждом из подходов была ближе к превосходной по сравнению со стандартным доступом по Кохеру, то данный критерий не оценивался.

Результаты приведены в **таблице**.

Противопоказания для проведения оперативного вмешательства с использованием каждого из методов похожи: максимальный размер образования (см. таблицу), наличие в анамнезе ранее проведенной операции на ЩЖ, радиационного воздействия на органы шеи, выраженный хронический тиреоидит, рак ЩЖ с рТ>2, (то есть, при опухоли размером более 4 см по TNM-классификации) или при наличии регионального метастазирования.

Необходимо отметить, что любая из представленных методик, согласно оценке авторов, не уступает по адекватности и необходимому радикализму оперативному вмешательству, выполняемому из доступа по Кохеру. Основная

Таблиця. Критерии оценки различных минимально инвазивных операций на щитовидной железе

Критерии оценки	Доступ по P. Miccoli [7]	Доступ по Fang Ju-gao [5]	Доступ по Hyun Jun Hong [6]	Доступ КГЦЭХ [14]
Размер образования	< 35мм	< 40 мм	< 60 мм	< 50 мм
Ориентировочная стоимость оборудования (помимо стандартного)	многоразовое – от 30 тыс. у.е.; одноразовое – от 600 у.е.	многоразовое – от 30 тыс. у.е.; одноразовое – от 600 у.е.	многоразовое – от 30 тыс. у.е.; одноразовое – от 600 у.е.	0
Длительность гемитиреоидэктомии	15-120 мин. (в среднем 31 мин.)	30-120 мин. (в среднем 45 мин.)	70-290 мин. (в среднем 140 мин.)	25-80 мин. (в среднем 35 мин.)
Кровопотеря	–	30-150 мл	–	30-50 мл
Парез	0,9%	0	4 %	0,7%
Гипокальциемия	0	0	0	0
Дренирование	1 день	2 дня	4 дня	1 день
Количество экссудата	–	–	115-620 мл (в среднем 350 мл)	20-80 мл (в среднем 40 мл)
Отек	–	–	> 17%	2,3%
Серома	–	–	17%	0
Боль	–	25%	–	5,9%
Койко-дни	1,5	–	от 4 до 9 (в среднем 6)	от 1 до 3 (в среднем 1,7)

цель, преследуемая в нововведениях, – улучшение косметического результата операции. Безусловно, в наибольшей степени косметическим требованиям удовлетворяет метод Hyun Jun Hong: отсутствие рубца на шее и в «зоне декольте», часто скрытый одеждой рубец в подмышечной области и практически полностью незаметный рубец по верхнему краю ареолы [6]. К достоинствам также можно отнести максимальный размер удаляемого образования: до 6 см. Однако данные о длительности операции, проценте травматизации возвратного гортанного нерва, частоте возникновения сером и, вероятно, длительном дискомфорте и болезненности в области шеи и по передней поверхности грудной клетки вызывают сомнения в возможности применения данного метода у широкого круга пациентов – людей, как правило, с различным уровнем эмоциональности и требовательности к результату операции. Кроме этого, в случае конверсии операции к открытому варианту, существует необходимость использования традиционного (третьего) доступа по Кохеру. В совокупности, по нашему мнению, это может быть слишком высокой ценой для операции в объеме гемитиреоидэктомии.

Что касается возможности выполнения конверсии при необходимости без значительного косметического дефекта для пациента, то, безусловно, способ P. Miccoli является самым подходящим: достаточно увеличить разрез на 3-4 см для перехода в стандартный доступ по Кохеру. Кроме этого, способ P. Miccoli имеет ряд других бесспорных достоинств: сопоставимость по количеству возможных осложнений с традиционным подходом, возможность выполнения как гемитиреоидэктомии, так и тиреоидэктомии, прекрасный косметический результат, что и подтверждается

большим количеством прооперированных пациентов и количеством последователей-хирургов, использующих указанный метод. Единственный относительный недостаток – максимальный размер образования (менее 35 мм в максимальном измерении или 20 мл в объеме) [4].

Напротив, при доступе по Fang Ju-gao, имеющем все преимущества метода P. Miccoli, возможно оперировать образования большего размера. Однако актуальным для этого метода, как и для метода Hyun Jun Hong, остается вопрос конверсии: необходимость производить еще один, полноценный стандартный, доступ на шее. Кроме этого, частые жалобы пациентов на длительную послеоперационную боль и дискомфорт, особенно по передней поверхности груди [5], а также небольшое количество наблюдений требует, возможно, большей детализации противопоказаний, помимо стандартных, к их использованию.

Необходимо отметить, что все указанные методы невозможны без приобретения дорогостоящего оборудования – эндоскопической стойки и инструментария. Причем, в методе P. Miccoli используется ультратонкий двухмиллиметровый инструментарий. И если этот метод может быть применен с использованием стандартного коагулятора и трехмиллиметровых клипс для гемостаза (хотя в последние годы автором чаще используются ультразвуковые ножницы), методы Hyun Jun Hong и FANG Ju-gao были разработаны с использованием только ультразвуковых ножниц, стоимость которых сопоставима со стоимостью всего эндоскопического комплекса [5,6]. Если предположить, что приобретение данной аппаратуры может быть однократно профинансировано бюджетом больницы или спонсором, то расходные материалы на каждую операцию в

условиях нестраховой медицины ложатся полностью на плечи пациента, который зачастую предпочтет стандартный доступ эндоскопическому (с возможной конверсией к стандартному) исключительно по финансовым соображениям.

Последнего «недостатка» лишен доступ, применяемый нами с 2005 года. Во время операции используется только стандартный хирургический инструментарий. При этом наш метод обладает как достоинствами метода Р. Мисколи (длительность операции, кровопотеря, число койко-дней, процент осложнений, возможность конверсии из одного разреза) и метода Fang Ju-gao (длина разреза), так и метода Hyun Jun Hong (размер удаляемого образования). Недостатком метода является невозможность выполнения из него полноценной тиреоидэктомии, хотя последняя выполняется нами либо при хроническом тиреоидите, либо при двустороннем многоузловом зобе, либо при раке ЩЖ, что само по себе является противопоказанием к выполнению эндоскопической операции [9-13].

Вывод

Предложенный нами минимально инвазивный способ гемитиреоидэктомии, не уступая в косметическом эффекте большинству открытых эндоскопических доступов, является менее затратным и обременительным для пациента, что позволяет использовать его при планировании операции в объеме гемитиреоидэктомии у широкого круга пациентов.

Список использованной литературы

- Gagner M. Endoscopic parathyroidectomy // Br J Surg. 1996, 83, 875.
- Inabnet W.B. III, Jacob B.P., Gagner M. Minimally invasive endoscopic thyroidectomy by a cervical approach // Surg Endosc. 2003, 17, 1808-1811.
- Park Y.L., Han W.K., Bae W.G. 100 cases of endoscopic thyroidectomy: breast approach // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. 2003, 13, 20-25.
- Miccoli P., Materazzi G., Berty P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and parathyroidectomy // World J. Endocr. 2009, 1, 27-29.
- Fang Ju-gao, Feng Ling, Yu Zhen-kun. Gasless endoscopic surgery through the upper chest in treatment of thyroid tumor // Chinese Medical Journal. 2011, 124, 1449-1452.
- Hyun Jun Hong, Won Shik Kim, Yoon Woo Koh. Endoscopic thyroidectomy via an axillo-breast approach without gas insufflation for benign thyroid nodules and micropapillary carcinomas: preliminary results // Yonsei Medical Journal. 2011, 52, N 4, 643.
- Miccoli P., Berti P., Conte M. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report // J. Endocrinol. Invest. 1999, 22, 849-851.
- Duncan T.D., Rashid Q., Speights F. Endoscopic transaxillary approach to the thyroid gland: our early experience // Surg. Endosc. 2007, 21, 2166-2171.
- Henry J.F., Sebag F. Lateral endoscopic approach for thyroid and parathyroid surgery // Ann. Chir. 2006, 131, 51-56.
- Kitano H., Fujimura M., Kinoshita T. Endoscopic thyroid resection using cutaneous elevation in lieu of insufflation // Surg. Endosc. 2002, 16, 88-91.
- Palazzo F.F., Sebag F., Henry J.F. Endocrine surgical technique: endoscopic thyroidectomy via the lateral approach // Surg. Endosc. 2006, 20, 339-342.
- Shimizu K., Tanaka S. Asian perspective on endoscopic thyroidectomy – a review of 193 cases // Asian J. Surg. 2003, 26, 92-100.
- Usui Y., Sasaki T., Kimura K. Gasless endoscopic thyroid and parathyroid surgery using a new retractor // Surg. Today. 2001, 31, 939-941.
- Патент України №54522. Чернишов С.В. Спосіб мінімально інвазивного доступу до щитоподібної залози // Бюл. № 21, 2010.

(Надійшла до редакції 10.09.2013)

Порівняльна оцінка різних мінімально інвазивних втручань на щитоподібній залозі

С.В. Чернишов

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

Резюме. Проведено порівняльну оцінку виконання оперативного втручання на щитоподібній залозі в обсязі гемитиреоїдектомії за мінімально інвазивною методикою без використання газу для створення робочої порожнини. Для порівняння було відібрано чотири способи, що використовуються в різних клініках, із кількістю оперативних втручань за кожної з методик не менше 50.

Ключові слова: щитоподібна залоза, гемитиреоїдектомія, мінімально інвазивна хірургія.

Comparative assessment of various minimally invasive procedures on the thyroid

S.V. Chernyshov

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»; Kyiv City Center of Endocrine Surgery

Summary. The author has carried out a comparative assessment of thyroid surgery with a volume of hemithyroidectomy using a minimally invasive procedure without use of gas to create a working space. Four methods used in various clinics were selected for comparison. The number of surgical interventions using each of the methods was not less than 50.

Keywords: thyroid gland, hemithyroidectomy, minimally invasive surgery.

Генетична варіативність за кількістю CAG-повторів у гені андрогенового рецептора чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, залежно від рівня інсулінемії

В.В. Корпачев,
Р.Г. Лукашова,
С.В. Мельниченко,
О.В. Корпачева-
Зінич,
А.В. Ковальчук,
Н.М. Кушнарева

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

Резюме. Підтверджено існування взаємозв'язків між віковим зниженням рівня андрогенів у чоловіків і ризиком розвитку інсулінорезистентності, метаболічного синдрому і гіпогонадізму. У роботі наведено гіпотетичну схему механізмів розвитку цих станів. Є підстава стверджувати, що дослідження гена андрогенового рецептора (AR) може стати допоміжним засобом оцінки ризику розвитку ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Одним із підходів для цього є визначення в гені AR кількості поліморфних за довжиною тринуклеотидних повторів цитозин-аденін-гуанін (CAG)_n. Існує зворотний взаємозв'язок між довжиною CAG-повторів та транскрипційною активністю генів-мішеней тестостерону.

Визначення кількості (CAG)_n проводили на тлі дослідження антропометричного, ліпідного та гормонального статусу в 42 чоловіків, хворих на ЦД2, віком від 50 до 80 років. Пацієнти лікувались таблетованими цукрознижувальними препаратами і були розподілені на 2 групи залежно від вмісту С-пептиду (у межах 0,75-3,0 нг/мл та понад 3,0 нг/мл) в їх крові. Контрольну групу склали 15 осіб такого ж віку. Додатково до контрольної групи також входили 20 чоловіків відповідного віку, у яких визначали тільки (CAG)_n у гені AR. Визначення (CAG)_n проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції, використовуючи зразки ДНК, виділені з лейкоцитів крові, із наступним аналізом фрагментів на автоматичному флуоресцентному аналізаторі.

Показано, що в чоловіків похилого віку, хворих на ЦД2, при зростанні рівня С-пептиду поступово знижується кількість тестостерону (Т), як загального, так і вільного, порівняно зі здоровими особами. Зроблено висновок про підвищення тригліцеридів у хворих на ЦД2 чоловіків; найбільш характерно це для чоловіків із рівнем С-пептиду >3,0 нг/мл. Дослідження взаємовідношення між кількістю CAG-повторів у гені AR та рівнем андрогенів показало, що в чоловіків, хворих на ЦД2, зменшення (CAG)_n у гені AR супроводжується па-

* 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

дінням вмісту Т у крові. Позитивні кореляційні взаємозв'язки між кількістю CAG-повторів і ліпопротеїдами високої і низької щільності виявлено як у групі здорових осіб, так і у хворих на ЦД2 чоловіків.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, андрогени, поліморфізм гена андрогенового рецептора.

Останніми роками дедалі більше обговорюються питання щодо участі статевих гормонів у розвитку метаболічних порушень за цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Біологічна дія цих гормонів не обмежується органами репродуктивної системи, а проявляється практично в усіх тканинах організму. На ЦД2 страждають переважно люди похилого віку. Це захворювання розвивається на тлі інволюційних змін і потребує врахування вікових особливостей щодо забезпеченості організму статевими гормонами. Численні дослідження свідчать про участь інсуліну в багатофакторній системі регуляції секреції андрогенів, з одного боку, і про можливість впливу андрогенів на дію інсуліну – з іншого. Інсулін є ендокринним регулятором інтерстиціальних клітин і клітин Лейдіга в чоловіків, стимулює у жінок біосинтез андрогенів у яєчниках та підвищує чутливість їх до лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [1,2].

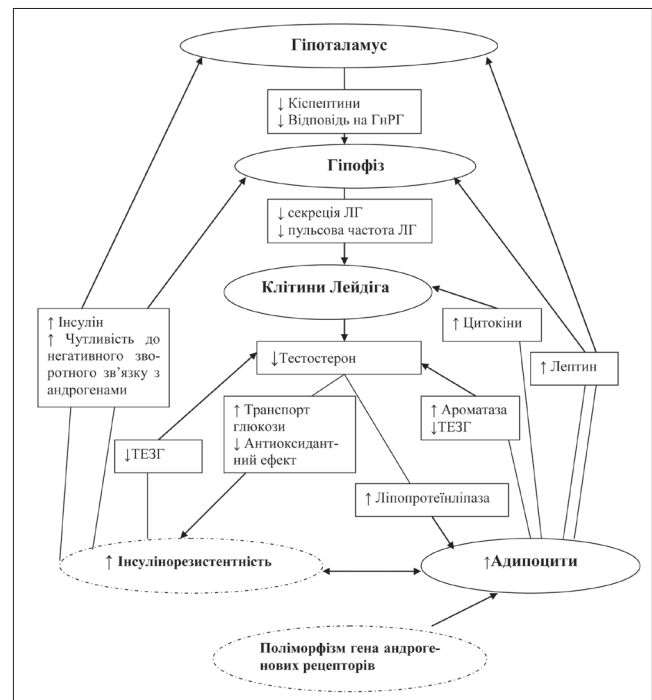
Інсулінорезистентність (ІР) розвивається задовго до клінічного прояву ЦД2 і є одним із патогенетичних механізмів розвитку цього захворювання, зумовлює порушення обміну речовин та асоціюється з ожирінням і серцево-судинними захворюваннями. Доведено існування взаємозв'язку між рівнем тестостерону (Т) у сироватці крові людей і факторами ризику виникнення ІР [3]. Відомо, що в чоловіків кількість Т обернено пропорційно корелює з індексом маси тіла (ІМТ), рівнями інсуліну, лептину та вільних жирних кислот у сироватці крові, кількістю жиру у внутрішніх органах [2,4-6]. Існують факти, що від коливань рівня тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ) залежить вміст вільного та біологічно активного Т, а рівень ТЕЗГ негативно корелює із вмістом жиру в організмі [7]. Епідеміологічні дослідження дають підставу вважати, що за низького рівня Т у чоловіків і високого – у жінок існує ризик захворювання на ЦД2 або на розвиток метаболічного синдрому (МС) [8-10]. Проте залишається незрозумілою природа кореляції між рівнями андрогенів, ТЕЗГ, маркерами ожиріння, ІР та ЦД2. Андрогени опосе-

редкують свої впливи на органи-мішені через андрогеновий рецептор (AR), який експресується в багатьох тканинах, включно з м'язовою та жировою [11]. Можливо саме розповсюдження AR на клітинах різних типів здатне пояснити зв'язок андрогенової недостатності в чоловіків і ЦД2 або МС (рисунок) [10].

AR належить до родини молекул, що охоплює рецептори стероїдних гормонів. Величезна кількість природних мутацій в AR-гені людини дає важливу інформацію про структуру молекули AR та про її міжмолекулярні взаємодії.

Ген AR розташований на довгому плечі Х-хромосоми в районі Xq11-q12 і складається з восьми екзонів [12,13]. У першому екзоні цього гена знаходяться тринуклеотидні повторювані послідовності, які представлені ланцюжком

Рисунок. Механізми, причетні до розвитку інсулінорезистентності, метаболічного синдрому та гіпогонадізму (за R.R. Kalyani та A.S. Dobs [10])



Примітка: ГнРГ – гонадотропін рилізінг-гормон.

Оригінальні дослідження

тандемних триплетів «цитозин-аденін-гуанін» – CAG. Ці повтори кодують глютаміновий тракт на N-кінці трансактивного домену білка-рецептора для T і за довжиною є поліморфними. Транскрипційна активність комплексу гормона з рецептором обернено корелює з кількістю CAG-повторів (CAG_n) у послідовності гена андрогенового рецептора [14].

Зроблено припущення, що дія андрогенів (пряма чи непряма) за різних проявів МС може стати зрозумілішою, якщо брати до уваги вплив цього генетично зумовленого ефектора на співвідношення рівня T з ознаками МС [15,16]. Так, при обстеженні чоловіків віком 60-80 років із субнормальним (<11,0 нмоль/л) і нормальним (>11,0 нмоль/л) рівнем загального T було зазначено, що в чоловіків, які мали більше одного компонента МС, кількість CAG-повторів у гені AR була меншою, ніж у тих, які мали тільки одну ознаку МС, або ж у здорових чоловіків. Вважається, що невелика кількість CAG-повторів скоріш за все асоціюється зі збільшенням ризику виникнення МС. Для підтвердження або спростування цього висновку проводились дослідження взаємозв'язку між довжиною поліморфних CAG-повторів у першому екзоні гена AR і показниками ліпідного обміну і рівнем T у чоловіків і жінок різного віку. При розподілі чоловіків на групи за кількістю CAG-повторів у гені AR до та понад 22 повтори було відмічено, що в осіб із більшою кількістю CAG-повторів значно вищі показники маси вільного жиру, ніж за незначної кількості CAG-повторів [17]. Досліджуючи CAG-повтори в чоловіків і жінок похилого віку (51-93 роки), ми зробили висновок, що подібні алейні комбінації міцно асоціюються з індексом центрального ожиріння, особливо в жінок [18]. Однак не можна відкидати й такі дані, які свідчать про незначний вплив поліморфізму CAG-повторів у гені AR на опасистий (з ожирінням) фенотип у загальній людській популяції [19].

Останнім часом з'явилися дані на підтримку гіпотези про вплив андрогенів на резистин – цитокін, який продукується жировою тканиною і якому відводиться певна роль у виникненні ІР. При визначенні взаємозв'язків між поліморфізмом гена AR і рівнем резистину, показниками ІР, ІМТ, рівнями лептину, С-пептиду, глюкози, співвідношенням об'ємів талії та стегон виявилось, що в чоловіків довжина CAG-повторів у гені AR асоціюється тільки з концентрацією резистину і обернено корелює з рівнем С-пептиду та ІР [20].

Набір генів, причетних до виникнення ЦД2, включає кілька самостійних груп, які контролюють

обмін глюкози, інсуліну, ліпідів, статевих гормонів, імунних реакцій тощо. Невідомо, наскільки в кожного хворого будуть ушкоджені ті чи інші генетичні ланки, і, відповідно, які зміни відбуватимуться в метаболізмі. Своєчасне виявлення слабкої ланки – необхідна умова правильної терапії. Із наведених вище даних та рисунка випливає, що поліморфізм CAG-повторів у гені AR є одним з «пускових» механізмів, здатних призвести до змін не тільки в андрогеновому забезпеченні організму, але й в інших його метаболічних системах.

Згідно з даними багатьох дослідницьких груп, із віком у чоловіків, хворих на ЦД2, рівні T, ТЕЗГ і деяких андрогенних метаболітів теж знижуються, як і в групі чоловіків без ЦД2, але ці показники на 10-15% нижчі [21, 22]. Вважається, що достатні рівні T підвищують чутливість до інсуліну, а однією з причин ІР є зменшення продукції T у чоловіків. Враховуючи це, визначення кількості CAG-повторів у гені AR хворих на ЦД2 може бути допоміжним засобом для дослідження механізмів, причетних до виникнення ЦД2.

Наскільки відомо з літературних джерел, вивчення CAG-повторів у гені AR у пацієнтів, хворих лише на ЦД2, до останнього часу проводилось досить обмежено і, так само, як і для осіб без діабету, воно стосувалось головним чином дослідження взаємозв'язку цього параметра з рівнями інсуліну, глюкози, статевих гормонів та показниками ліпідного обміну.

Метою проведеної роботи є визначення кількості поліморфних за довжиною тринуклеотидних повторюваних послідовностей «цитозин-аденін-гуанін» (CAG)_n у гені AR, що кодують глютаміновий тракт на N-кінці трансактивного домену білка-рецептора T і дослідження взаємозв'язку між цим показником та антропометричними даними, рівнями статевих гормонів, показниками вуглеводного та ліпідного обміну в чоловіків похилого віку, хворих на ЦД2, залежно від рівня інсулінемії.

Матеріали та методи

Визначення кількості CAG-повторів – (CAG)_n проводили на тлі антропометричного і гормонального обстеження 42 чоловіків, хворих на ЦД2, у віці від 50 до 80 років. Усі хворі перебували на лікуванні у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та отримували тільки таблетовані цукрознижувальні препара-

ти. Контрольну групу склали 15 здорових чоловіків відповідного віку з відділення клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», які проходили регулярні диспансерні медичні огляди. Додатково до контрольної групи також входили 20 чоловіків відповідного віку, у яких визначали тільки (CAG)_n у гені *AR*. Антропометричні дані та результати визначення гормонів у цих осіб у роботі не наводяться. Усі чоловіки дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Пацієнтів із ЦД2 розподілили на 2 групи залежно від вмісту С-пептиду в їх крові. До однієї з них увійшли хворі, у яких рівень С-пептиду був у межах референтних значень (0,75-3,0 нг/мл), а до другої – такі, у яких вміст С-пептиду становив понад 3,0 нг/мл. Першу з цих груп умовно визначали як групу хворих із нормоінсулінемією, другу – як групу хворих із гіперінсулінемією. Такий підхід вважали цілком коректним, оскільки в клінічній практиці вибір тактики лікування хворих, зокрема призначення інсулінотерапії, частіше базується на визначенні С-пептиду, вміст якого в крові корелює зі вмістом інсуліну. Слід також зазначити, що рівень інсуліну в крові як здорових осіб, так і хворих на ЦД2, залежить від способу життя людини, фізичного навантаження і часто коливається впродовж доби. Можливо, розподіл хворих на ЦД2 на групи залежно від рівня інсулінемії дасть змогу зрозуміти глибинні механізми взаємовідносин між окремими показниками вуглеводного обміну та рівнем статевих гормонів у хворих на ЦД2 з урахуванням особливостей гена *AR*.

Загальну характеристику всіх обстежених чоловіків і результати визначення вмісту гормонів в їх крові та показників ліпідного обміну представлено в **табл. 1-3**.

Матеріалом для дослідження (CAG)_n у гені *AR* слугували препарати ДНК, виділені за загальноприйнятою методикою з лейкоцитів крові людей шляхом гідролізу лізатів клітин протеїназою K із наступною екстракцією фенолом. Якість препаратів визначали за спектральними характеристиками та за допомогою електрофорезу в 0,6% агарозному гелі. Ампліфікацію ділянки (CAG)_n першого екзону гена *AR* здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням відповідних праймерів і температурно-часових режимів. Продукти ПЛР аналізували в 1,8% агарозному гелі. Аналіз фрагментів отриманих ділянок ДНК, мічених флуоресцентною міткою Су 5, здійснювали на аналізаторі «A.L.F.-Express»

(«Amersham Pharmacia Biotech», Швеція). Після сканування гелі аналізували з використанням програми ALF-win Sequence Analyser 2.11 [23]. Дослідження поліморфізму гена *AR* проводили спільно зі співробітниками відділу геноміки людини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Вуглеводний обмін у хворих і здорових людей характеризували за показниками глюкози натще і С-пептиду в їхній крові, а забезпеченість стероїдними статевими гормонами – за рівнем Т (загального і вільного) та естрадіолу. Крім того, в усіх чоловіків було визначено рівні ЛГ і фолікулоstimулювального гормону (ФСГ). Вибір зазначених гормональних показників було підпорядковано обраній меті: визначенню співвідношення між статевими гормонами, С-пептидом та поліморфізмом гена *AR* (за кількістю CAG-повторів) у здорових чоловіків і хворих на ЦД2. Усі показники гормонального статусу обстежених чоловіків визначали методом імуноферментного аналізу, застосовуючи набори таких фірм: естрадіол і вільний Т – «DRG», Німеччина; ЛГ, ФСГ, загальний Т – «Іммунотех», Росія; С-пептид – «Monobind», США.

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичного розрахунку даних Microsoft Excel. Достовірність різниці між середніми величинами визначали за критерієм t Стьюдента. Кореляційні взаємозв'язки (r) між різними показниками визначали за Пірсоном. Вірогідність коефіцієнта кореляції r визначали також за допомогою критерію t Стьюдента при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів обстеження чоловіків із контрольної групи та хворих на ЦД2 (**табл.1-3**) дає змогу виявити вірогідну різницю між окремими антропометричними показниками та показниками вуглеводного обміну, які характеризують специфічність перебігу захворювання на ЦД2. Особливо це помітно при порівнянні даних, отриманих при обстеженні груп здорових чоловіків і хворих на ЦД2 з гіперінсулінемією.

При дослідженні показників ліпідного обміну в осіб із контрольної і дослідних груп вірогідну різницю виявлено тільки при визначенні рівня тригліцеридів (**табл. 2**). Не виключено, що застосування препаратів, які запобігають розвитку атеросклерозу, як це мало місце і в наших дослідженнях, сприяє зниженню холестерину, нормалізації рівнів холестерину ліпо-

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Антропометричні дані чоловіків, хворих на ЦД2 з різним рівнем інсулінемії та чоловіків без ЦД2 (M±m)

Показники	Групи обстежених чоловіків		
	Контрольна група (n=15)	Нормоінсулінемія (n=27)	Гіперінсулінемія (n=15)
Вік, роки	56,64±3,36	57,60±2,14	50,42±2,82
Зріст, см	177,78±2,19	179,85±1,49	179,09±1,28
Вага, кг	89,02±3,00	102,93±2,96***	110,91±4,21***
ОТ, см	98,13±2,61	109,19±2,21**	114,29±4,85*
ОС, см	105,13±3,33	106,81±2,22	112,33±1,91
ІМТ, кг/м ²	28,01±0,51	31,87±0,72***	34,66±1,16***

Примітки: * - різниця з контрольною групою вірогідна (* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,002$, *** - $p < 0,001$); ОТ - обвід талії; ОС - обвід стегон; ІМТ - індекс маси тіла

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну в чоловіків, хворих на ЦД2 (M±m)

Показники	Групи обстежених чоловіків		
	Контрольна група (n=15)	Нормоінсулінемія (n=27)	Гіперінсулінемія (n=15)
Холестерин, ммоль/л	4,98±0,40	5,58±0,18	5,49±0,26
Тригліцериди, ммоль/л	1,21±0,30	2,09±0,21*	2,69±0,53*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,11	1,12±0,07	1,14±0,18
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,22±0,37	3,49±0,16	3,04±0,25

Примітки: * - різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$); ХС ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності

протеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), проте не впливає на рівень тригліцеридів. На негативний зв'язок між низькими рівнями загального Т і високими показниками тригліцеридів у чоловіків похилого віку вказують також інші автори [24]. Припускають, що при гіпотестостеронемії знижується активність печінкової ліпази, яка здійснює гідроліз тригліцеридів, і внаслідок цього рівень тригліцеридів підвищується. До речі, лікування статинами чоловіків, хворих на ЦД2, супроводжується зниженням рівнів загального, але не біодоступного або вільного Т, що може призвести до помилкових висновків при оцінці андрогенового статусу чоловіків [25].

Підтвердженням наявних у літературі і наведених вище даних є зменшення кількості загального і вільного Т у хворих на ЦД2, особливо в чоловіків із гіперінсулінемією (табл. 3). Ці показники змінюються поступово і пов'язані зі зниженням рівня С-пептиду. За останніми даними, зниження рівня Т у хворих на ЦД2 спостерігається приблизно у 25%, а в 4% хворих він вищий за субнормальний [26]. Аналогічні результати одержано і в наших дослідженнях, що пояснює розбіжності даних при визначенні вмісту Т.

В усіх обстежених нами чоловіків, як здорових, так і хворих на ЦД2, незалежно від вмісту С-пептиду, відмічено підвищений рівень естра-

діолу. Проте слід зауважити, що всі обстежені особи були старшими за 50 років, а, як відомо, у чоловіків рівень цього гормону в крові підвищується з віком.

Також встановлено, що у хворих на ЦД2 при підвищенні інсулінемії спостерігаються зміни рівня ЛГ. Незважаючи на те, що отримані дані перебувають у межах референтних значень, у хворих на ЦД2 з нормоінсулінемією рівень ЛГ вірогідно підвищується порівняно з контрольною групою. Водночас при гіперінсулінемії рівень ЛГ є вищим порівняно з контрольною групою, але нижчим, ніж у групі з нормоінсулінемією. Стосовно ФСГ можна відмітити деяке (проте не вірогідне) зменшення його рівня лише при суттєвому підвищенні рівня С-пептиду. Інші дослідники спостерігали у хворих на ЦД2 зниження рівней ЛГ і ФСГ [26,27]. Проте такі висновки зроб-

лено дещо за інших умов; наприклад, у хворих на ЦД2 з ожирінням та без розподілу хворих на тих, які лікуються інсулінами або пероральними цукрознижувальними засобами.

При дослідженні поліморфізму гена AR у чоловіків, хворих на ЦД2, і в здорових осіб найчастіше знаходили алельний варіант із 22 (CAG)n. У контрольній групі зареєстровано 10 варіантів у діапазоні від 18 до 27 (CAG)n, а в групах із нормоінсулінемією і гіперінсулінемією – 11 і 8 варіантів відповідно. Незважаючи на те, що середні значення (CAG)n у гені AR у контрольній групі і в чоловіків, хворих на ЦД2, достеменно не відрізнялись, у хворих із гіперінсулінемією – спостерігалось більше алельних варіантів гена AR з меншим, ніж 22 (CAG)n. Саме ця група хворих характеризувалась не тільки високим вмістом С-пептиду, а й низьким рівнем Т.

На користь позитивної кореляції вмісту Т із довжиною (CAG)n свідчать результати досліджень, проведених науковими колективами різних країн із залученням великої кількості здорових чоловіків [17,28]. Обстеженню підлягали особи різних вікових категорій, проте частіше це були чоловіки похилого віку з кількох незалежних популяцій. Іноді дослідження проводились у динаміці – через 8-10 років після першого визначення Т та (CAG)n [29]. Встановлено, що рівень Т був вищим у чоловіків із довшими (CAG)n, і, крім того, із віком рівні загального і

вільного Т швидше і більшою мірою знижувалися в чоловіків із коротшими (CAG)_n [30,17]. Подібні результати отримано і при обстеженні хворих на ЦД2 чоловіків, проте такі висновки стосувались тільки біодоступного Т [31]. Дослідження поліморфізму гена AR за кількістю (CAG)_n та взаємозв'язок його з рівнем Т у крові чоловіків часто проводили в комплексі з визначенням ЛГ та ФСГ. Із цих даних зроблено висновок, що меншій кількості (CAG)_n притаманний знижений рівень ЛГ і підвищений – ФСГ [28,31]. У наших дослідженнях рівні цих гормонів перебували в межах референтних значень.

Визначення можливості моделювання генотипом AR рівня андрогенів, як повідомлялось у наведених вище роботах, часто проводилось на тлі антропометричного обстеження здорових чоловіків похилого віку та дослідження вмісту в їх крові гормонів, і це вносило свої корективи до зроблених висновків. У результаті таких досліджень позитивна кореляція між довжиною (CAG)_n та Т не підтвердилася після врахування ІМТ та обводу талії (ОТ) і стегон (ОС) [15]. Крім того, виявилось, що чоловіки з подовженістю (CAG)_n у гені AR, меншою за 21, мають підвищені рівні глюкози натще, С-пептиду та глікозильованого гемоглобіну.

У літературі широко обговорюється питання про здатність поліморфізму CAG-повторів гена AR модулювати вплив Т на будову організму. Наприклад, у роботі [32] стверджується про позитивну незалежну кореляцію довжини (CAG)_n та вмісту жиру в організмі молодих (до 50 років) здорових чоловіків. Автори роботи [17] також відмітили позитивний взаємозв'язок довжини (CAG)_n з масою тіла (без урахування жиру), але тільки в чоловіків віком 55-93 роки. Висновок про таке співвідношення між кількістю (CAG)_n у гені AR та масою тіла зроблено і в роботі [31] при обстеженні хворих на ЦД2. Проте існують і дані про негативний зв'язок між довжиною CAG-повторів (≤ 23) та результатами вимірювання обводу талії та стегон при ожирінні [18].

У нашій роботі при дослідженні взаємовідношень між кількістю CAG-повторів у гені AR та показниками ліпідного обміну виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок із ХС ЛПВЩ у групах здорових чоловіків та хворих

Таблиця 3. Рівні гормонів та поліморфізм гена AR (за кількістю CAG-повторів) у чоловіків, хворих на ЦД2 (M \pm m)

Показники	Групи обстежених чоловіків		
	Контрольна група (n=15)	Нормоінсулінемія (n=27)	Гіперінсулінемія (n=15)
Глюкоза натще (ммоль/л)	4,81 \pm 0,14	8,71 \pm 0,43 ***	10,57 \pm 0,65 ***
С-пептид (нг/мл)	1,68 \pm 0,24	1,99 \pm 0,12	4,15 \pm 0,21***
Т загальний (нмоль/л)	19,24 \pm 2,7	15,72 \pm 1,22	7,28 \pm 1,17***
Т вільний (пг/мл)	16,07 \pm 1,6	11,65 \pm 1,03*	10,70 \pm 3,78
Естрадіол (пг/мл)	40,54 \pm 6,85	59,81 \pm 14,90	36,08 \pm 8,59
ЛГ (МО/л)	3,12 \pm 0,57	5,61 \pm 0,82**	4,47 \pm 1,33
ФСГ (МО/л)	6,33 \pm 1,45	6,47 \pm 0,86	4,82 \pm 0,83
(CAG) _n	22,47 \pm 0,79	22,56 \pm 0,52	20,86 \pm 0,59

Примітки: 1) Додатково до контрольної групи також входили 20 чоловіків відповідного віку, у яких визначали тільки (CAG)_n у гені AR;

2) * - різниця з контрольною групою вірогідна (* – p<0,05, ** – p<0,02, *** – p<0,001).

на ЦД2 з гіперінсулінемією (r=0,69 та r=0,70 відповідно), а також із ХС ЛПНЩ у групі хворих на ЦД2 з нормоінсулінемією (r=0,45). Незважаючи на те, що отримані нами результати частково збігаються з наявними науковими даними, зокрема це стосується взаємозв'язків між кількістю (CAG)_n у гені AR та рівнем Т у хворих на ЦД2, остаточний висновок про зв'язок цього генетичного фактора з дефіцитом андрогенів, статури, ІР у чоловіків із ЦД2 потребує подальших досліджень із залученням значної кількості хворих. Для остаточних висновків важливим доповненням може бути ретельний відбір хворих на ЦД2 за окремими показниками (рівнями С-пептиду та інсуліну, тривалістю захворювання тощо).

Висновки

1. У чоловіків, хворих на ЦД2 і старших за 50 років, при зростанні рівня С-пептиду спостерігається поступове і вірогідне зниження вмісту загального Т порівняно з контрольною групою. Вірогідне зниження вільного Т доведено тільки у хворих на ЦД2 з нормоінсулінемією. У хворих із гіперінсулінемією вміст вільного Т також має тенденцію до зниження, проте розбіжності показників вільного Т у них досить значні.
2. Показано, що рівень тригліцеридів значно вищий у хворих на ЦД2 з гіперінсулінемією, ніж у пацієнтів із нормоінсулінемією.
3. Досліджено взаємовідношення між кількістю CAG-повторів у гені AR та рівнями андрогенів і зроблено попередній висновок про те, що зменшення кількості (CAG)_n супроводжується зниженням рівня Т (загального і вільного).
4. При дослідженні взаємовідношень між кіль-

Оригінальні дослідження

кістю CAG-повторів у гені AR та показниками ліпідного обміну виявлено позитивні кореляційні взаємозв'язки з ХС ЛПВЩ у групах здорових чоловіків та хворих на ЦД2 з гіперінсулінемією ($r=0,69$ та $r=0,70$ відповідно), а також із ХС ЛПНЩ – у групі хворих на ЦД2 з нормоінсулінемією ($r=0,45$).

Подяка

Автори висловлюють щирю подяку колективу співробітників відділу геноміки людини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ (керівник відділу – доктор біологічних наук, професор Лівшиць Л.А.) за допомогу при проведенні дослідження поліморфізму CAG повторів у гені AR.

Список використаної літератури

1. Дедов И.И., Калиниченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин // М.: Практическая медицина, 2006. 240 с.
2. Тронько М.Д., Корпачева-Зинич О.В. Стероїдні гормони і цукровий діабет // Київ: Книга-плюс, 2010. 198с.
3. Kapoor D., Malkin C.J., Channer K.S., Jones T.N. Androgens, insulinresistance and vascular disease in men // Clin. Endocrinol. 2005, 63, 239-250.
4. Behre H.M., Simoni M., Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men // Clin. Endocrinol (Oxf). 1997, 47, 237-240.
5. Marin P., Krotkiewski M., Bjorntorp P. Androgen treatment of middle-aged, obese men: effects on metabolism, muscle and adipose tissue // Eur. J. Med. 1992, 1, 329-336.
6. Buchter D., Behre H.M., Kliesch S. et al. Effects of testosterone suppression in young men by the gonadotropin releasing hormone antagonist cetrorelix on plasma lipids, lipolytic enzymes, lipid transfer proteins, insulin, and leptin // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999, 107, 522-529.
7. Vermeulen A., Verdone K., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for estimation of free testosterone in serum // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84, 3666-3672.
8. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M., Wingard D.L. Endogenous sex hormones and development of type 2 diabetes in older men and women: the rancho Bernardo study // Diabetes Care. 2002, 25, 55-60.
9. Farid Saad. The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men // Arg. Bras. Endocrinol. Metab. 2009, 53, 8, 901-907.
10. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007, 14, N3, 226-234.
11. Snyder P.J. Hypogonadism in elderly men – what to do until the evidence comes // New Journal of Medicine. 2004, 350, 440-442.
12. Gelmann E.P. Molecular biology of the androgen receptor // J. Clin. Oncol. 2009, 20, N13, 3001-3015.
13. Klocker H., Gromoll J., Cato A.C.B. The androgen receptor: molecular biology. In: Behre H.M. [ed.]. Testosterone, action, deficiency, substitution. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2004, p. 39-92.
14. Tut T.G., Ghadessy F.J., Trifiro M.A. et al. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility // J. Clin. Endocr. Metab. 1997, 82, 3777-3782.
15. Skjarpe P.A., Giwercman Y.L., Giwercman A., Svartberg J. Androgen receptor gene polymorphism and sex hormone hormones in elderly men: the Tromson study // Asian J. Androl. 2009, N12, 222-228.
16. Skjarpe P.A., Giwercman Y.L., Giwercman A., Svartberg J. Androgen receptor gene polymorphism and the metabolic syndrome in 60-80 years old Norwegian men // Int. J. Androl. 2008, Dec. 16 [Epub ahead of print].
17. Walsh S., Zmuda J.M., Cauley J.A. et al. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat-free mass in men // J. Appl. Physiol. 2005, 98, N1, 132-137.
18. Gustafson D.R., Wen M.J., Koppanati B.M. Androgen receptor gene repeats and indices of older adults // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2003, 27, N1, 75-81.
19. Wiwanitkit V. CAG repeat polymorphism in the androgen receptor: a study on the effect different numbers of repeats using Gene Ontology technique // Fertil. Steril. 2009, 91, N1, 5-6.
20. Gonzalez Hernandez A., Cabrera de Leon A., Dominguez Coello S. et al. Serum resistin and polymorphism of androgen receptor CAGn and GGN and aromatase TTTAN // Obesity (Silver Spring). 2008, 16, N9, 2107-2112.
21. Лучицький В.Є. Роль андрогенодефіциту в лікуванні метаболічного синдрому в чоловіків // Ендокринологія. 2010, 15, №2, 279-286.
22. Гурьєва И.В. Общее руководство Международной диабетической Федерации по сахарному диабету 2 типа (краткое изложение) // Сахарный диабет. 2007, №4, 54-56.
23. Фесай О.А., Кравченко С.А., Тьркус М.Я. и др. CAG-полиморфизм гена андрогенового рецептора у мужчин с азооспермией и олигоспермией из Украины // Цитология и генетика. 2009, 43, №6, 45-51.
24. Фролов Д.С., Халилов Ю.Ш., Шустов С.Д. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин с ишемической болезнью сердца // Проблемы эндокринологии. 2011, 43, №6, 19-22.
25. Stanworth R.D., Kapoor D., Channer K.S. et al. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2009, 32, N4, 541-546.
26. Dandona P., Dhindsa S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, N9, 2643-2651.
27. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M. et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004, 89, 5462-5468.
28. Huhtaniemi I.T., Pye S.R., Limer K.L. et al. Increased estrogen rather than decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 94, N1, 277-284.
29. Krithivas K., Yugalevitch S.M., Mohr B.A. et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen levels in men // J. Endocrinol. 1999, 162, 137-142.
30. Crabbe P., Bagaert V., De Bacquer D. et al. Part of the interindividual variation in serum testosterone level in healthy man reflects differences in androgen sensitivity and feedback setpoint: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007, 92, N9, 3604-3610.
31. Stanworth R.D., Kapoor D., Channer K.S. et al. Statin use is associated with lower total testosterone levels but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes // Diabetic Medicine. 2007, 24, 135.
32. Zitzmann M., Gromoll J., Eckardstein A., Nieschlag E. The

CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentration of leptin and insulin in man // *Diabetologia*. 2003, 46, N1, 31-39.

(Надійшла до редакції 5.04.2013)

Генетическая вариабельность по количеству CAG-повторов в гене рецептора андрогенов у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня инсулинемии

В.В. Корпачев, Р.Г. Лукашова, С.В. Мельниченко, О.В. Корпачева-Зинич, А.В. Ковальчук, Н.Н. Кушнарева

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

Резюме. Подтверждено существование взаимосвязи между возрастным снижением уровня андрогенов у мужчин и риском развития инсулинорезистентности, метаболического синдрома и гипогонадизма. В работе приведена гипотетическая схема механизмов развития этих состояний. Есть основание утверждать, что исследование гена андрогеновых рецепторов (*AR*) может стать вспомогательным инструментом при оценке риска развития осложнений сахарного диабета 2 типа (*СД2*). Одним из подходов к этому является определение в гене *AR* количества полиморфных по длине тринуклеотидных повторов цитозин-аденин-гуанин (*CAG*)_n. Существует обратная взаимосвязь между длиной *CAG*-повторов и транскрипционной активностью генов-мишеней тестостерона.

Определение количества (*CAG*)_n проводили на фоне исследования антропометрического, липидного и гормонального статуса 42 мужчин с *СД2* в возрасте от 50 до 80 лет. Пациенты получали таблетированные сахароснижающие средства и были разделены на две группы в зависимости от содержания *C*-пептида в их крови (в пределах 0,75-3,0 нг/мл и свыше 3,0 нг/мл). Контрольную группу составили 15 человек соответствующего возраста. Дополнительно в контрольную группу входили 20 мужчин соответствующего возраста, у которых определяли только (*CAG*)_n в гене *AR*. Исследование (*CAG*)_n проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции, используя образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови с последующим фрагментарным анализом на автоматическом флуоресцентном анализаторе.

Показано, что у мужчин пожилого возраста, болеющих *СД2*, при возрастании уровня *C*-пептида постепенно снижается количество тестостерона (*T*), как общего, так и свободного, в сравнении со здоровыми лицами. Сделан вывод о повышении триглицеридов у мужчин с *СД2*; наиболее характерно это для пациентов с уровнем *C*-пептида >3,0 нг/мл. Исследование взаимосвязи между количеством *CAG*-повторов в гене *AR* и уровнем андрогенов показали, что у мужчин с *СД2* снижение (*CAG*)_n в гене *AR* сопровождается падением уровня *T* в крови. Положительная корреляционная взаимосвязь между количеством *CAG*-повторов и липопротеидами высокой и низкой плотности выявлена как в группе здоровых лиц, так и больных *СД2* мужчин.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, андрогены, полиморфизм гена андрогеновых рецепторов

Genetic variability of CAG-repeats in androgen receptor gene in males with type 2 diabetes depending on different insulinemia levels

V.V. Korpachev, R.G. Lukashova, S.V. Melnytchenko, O.V. Korpacheva-Zinitch, A.V. Kovalchuk, N.M. Kushnareva

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

Summary. Well-known associations have been proved to exist between age-dependent androgen level decrease in males and risk of development of insulin resistance, metabolic syndrome, and hypogonadism. The authors present a hypothetic scheme describing the mechanism of development of these conditions. There are grounds to affirm that an investigation of androgen receptor (*AR*) gene may be a useful additional method permitting to assess the risk of development of type 2 diabetes complications. One of such approaches is determination of polymorphic length *CAG* (cytosine-adenine-guanine) trinucleotide repeats (*CAG*)_n in the *AR* gene, this length being inversely correlated with the transcriptional activity of target genes of testosterone.

The determination of (*CAG*)_n length has been carried out parallel with an assessment of anthropometric, lipid, and hormonal status of 42 males with type 2 diabetes aged from 50 to 80 years. These patients were treated with hypoglycemic tablets and were divided into two groups depending on their serum *C*-peptide levels (in the range 0.75-3.0 ng/ml and above 3.0 ng/ml). 15 males of corresponding age formed the control group. Besides, this group included also 20 males of corresponding age for which only (*CAG*)_n length of the *AR* gene was determined. The (*CAG*)_n was assessed using the polymerase chain reaction with DNA samples isolated from blood leucocytes, the DNA fragments being analyzed on an automatic fluorescent analyzer.

In elderly males with type 2 diabetes, in the presence of an increase in *C*-peptide level, testosterone (*T*) levels - both total and free *T* - have been shown to decrease gradually compared with healthy subjects. The authors conclude that triglyceride levels in males with type 2 diabetes are increasing; this is especially expressed in males with *C*-peptide levels >3.0 ng/ml. The investigation of interactions between *CAG*-repeats number in the *AR* gene and androgen level shows the decrease in (*CAG*)_n in this gene to be associated with a reduction in serum *T* levels in males with type 2 diabetes. Positive correlations between *CAG*-repeat length and lipoprotein levels of both high and low density have been found both in healthy males and subjects with type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, androgens, polymorphism of androgen receptor gene.

Дислиппротеинемия и ее роль в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

А.С. Ефимов,
Л.К. Соколова

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

Резюме. В статье представлены результаты собственных исследований об изменениях липидного и липопротеидного обмена у больных СД 2 типа с разным клиническим течением ИБС. Нами установлено, что у пациентов с СД 2 типа, характеризующихся более тяжелым течением ИБС с перенесенными в анамнезе острыми сердечно-сосудистыми событиями и у умерших от осложнений ИБС отмечаются наиболее выраженные атерогенные изменения показателей липидного и липопротеидного обмена. Выявленные изменения могут являться факторами, способствующими прогрессированию ИБС у больных СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, липидный обмен, аполиппротеины.

В прошлом веке было предложено как минимум несколько десятков гипотез, объясняющих происхождение и прогрессирование атеросклеротического процесса. Однако до настоящего времени ни одна из них, даже самая популярная и аргументированная, не является общепризнанной и окончательно доказанной.

Экспериментальные данные последних лет,

посвященные патофизиологии взаимодействия липопротеинов крови со стенкой сосуда, показали, что взаимодействие между аполиппротеинами и рецепторами клеток эндотелия происходит на более ранних этапах, чем повреждение эндотелия. Таким образом, можно предположить, что эндотелиальная дисфункция, которую считают инициацией атеросклеротического процесса, является вторичной по отношению к повреждающему действию липопротеинов сосудистой стенки. При этом считают, что наиболее мелкие и атерогенные субфракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) могут свободно

* 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

проникать через эндотелиальный барьер и накапливаться в субэндотелиальном пространстве. При минимальной степени окисления частицы воздействуют на эндотелий, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM) и молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM), моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF), тканевого фактора, моноцитарного хемоаттрактивного протеина (MCP-1), активатора ингибитора плазминогена (PAI-1).

Известно, что сахарный диабет (СД) сопровождается различными нарушениями липидного обмена (гиперхолестеринемией, дислипидемией), которые являются важными факторами, предрасполагающими к развитию атеросклеротического поражения сосудов. В последние годы появились данные о важной роли нарушений обмена аполипопротеинов в развитии атеросклероза. Предполагается, что уровень аполипопротеинов позволяет точнее предсказать риск развития макроваскулярных заболеваний, в том числе, и ишемической болезни сердца (ИБС). Исходя из сказанного, в последние годы для оценки риска коронарной болезни сердца были предложены лучшие, чем ХС ЛПНП и ХС ЛПВП маркеры – аполипопротеин апоА-I (апоА-I) и аполипопротеин В (апоВ), основные аполипопротеины частиц ЛПВП и ЛПНП [1].

Целью нашей работы было изучить нарушения липидного и липопротеидного обмена у больных СД 2 типа с разным клиническим течением ИБС для выяснения прогностических критериев прогрессирования ИБС. Исходя из вышесказанного, нами изучено содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови больных СД и ИБС, а также уровни аполипопротеинов А-I и В, являющихся основными структурными белками, формирующими частицы липопротеинов.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 140 больных СД 2 типа, которые были разделены на три группы в зависимости от тяжести течения ИБС. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Первую группу составили пациенты (95 больных), в анамнезе которых отсутствовали острые сердечно-сосудистые события, во вторую группу вошли пациенты, в анамнезе которых есть указания

на перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы (45 человек), из 2-й группы выделена третья группа, состоящая из 16 пациентов, умерших в течение 6-летнего периода наблюдения от осложнений ИБС.

Содержание общего холестерина (ХС), ТГ и ХС ЛПВП в плазме венозной крови, взятой после 12-часового голодания, определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «DiaSys» (Германия). Уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$; где $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 5$ (Friedewald W.T., 1972).

Определение содержания аполипопротеинов А-I (апоА-I) и В (апоВ) выполнялось количественным иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови с применением наборов фирмы «SENTINEL CN MILAN» (Италия).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что содержание ОХС в сыворотке крови всех обследованных больных СД 2 типа с ИБС значительно превышало показатель ОХС, рекомендуемый ESC и EASD (2009) в качестве целевого уровня для данной категории больных. У пациентов первой группы содержание ОХС было несколько ниже по сравнению с аналогичным показателем во второй и третьей группах – $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л, $6,0 \pm 0,2$ ммоль/л и $6,2 \pm 0,4$ ммоль/л, соответственно, однако различия не достигали уровня статистической достоверности, $p > 0,05$ (таблица).

При изучении содержания ХС ЛПВП обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение ХС ЛПВП у больных СД 2 типа, умерших от сердечно-сосудистых катастроф, по сравнению с пациентами без перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний и у тех, которые в анамнезе имеют указания на перенесенные сердечно-сосудистые события. Согласно нашим данным, содержание ХС ЛПВП составило у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний $1,12 \pm 0,02$ ммоль/л, у больных 2-й группы было на 10,1 % ниже, и составило $1,1 \pm 0,03$ ммоль/л, у больных, умерших от сердечно-сосудистых событий (первичных и повторных) – $1,00 \pm 0,05$ ммоль/л.

Также нами установлено повышение уровня триглицеридов у пациентов 3-й группы по сравнению с аналогичным показателем у пациентов без сердечно-сосудистых событий в анамнезе и у больных 2-й группы. Так, уровень ТГ составил

Оригінальні дослідження

1,9±0,1 ммоль/л у больных без сердечно-сосудистых событий и 2,2±0,2 и 2,5±0,1 ммоль/л у пациентов с более тяжелым течением ИБС, т.е. больных 2-й и 3-й групп.

Вместе с тем, при изучении содержания ХС ЛПНП нами выявлено значительное повышение этого показателя у больных СД 2 типа, перенесших ранее острые сердечно-сосудистые события и у пациентов, умерших от осложнений ИБС по сравнению с показателем ХС ЛПНП у пациентов, не имеющих в анамнезе острых сердечно-сосудистых событий. Так, ХС ЛПНП составил 3,8±0,1 ммоль/л, 4,4±0,2 ммоль/л и 5,0±0,2 ммоль/л у пациентов обследуемых групп, соответственно, $p < 0,05$.

Аналогичные изменения получены и при изучении содержания ХС ЛПОНП у пациентов обследуемых групп. Нами выявлено достоверное увеличение содержания ХС ЛПОНП у больных СД 2 типа, в анамнезе которых есть указания на перенесенные сердечно-сосудистые события и у умерших от осложнений ИБС, по сравнению с показателем ХС ЛПОНП у больных без указаний в анамнезе на перенесенные инфаркт миокарда или инсульт.

Таким образом, у больных СД 2 типа, перенесших ранее сердечно-сосудистые события, и у больных, умерших от острых осложнений ИБС более выражены наиболее «атерогенные» изменения в липидном спектре, включающие в себя гипертриглицеридемию, снижение антиатерогенного ХС ЛПВП и повышение ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Данные изменения могут быть одним из факторов, способствующих прогрессированию атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа.

Установлено, что повышение уровня свободных жирных кислот замедляет метаболизм инсулина в печени, что способствует развитию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Кроме того, высокий уровень свободных жирных кислот (СЖК) у больных с инфарктом миокарда в период стабилизации состояния может являться обоснованием для их использования в качестве маркеров инсулинорезистентности и риска прогрессирования ИБС. Исходя из этого, нами изучен уровень СЖК у пациентов с СД с целью выяснения возможных закономерностей и риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных. Нами установлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп уровни СЖК достоверно не отличались и составили 0,75±0,01 ммоль/л и 0,8±0,02 ммоль/л,

соответственно, $p > 0,05$. Вместе с тем, нами найдено существенное повышение уровня СЖК у пациентов, умерших в течение периода наблюдения от острых сердечно-сосудистых осложнений ИБС и составивших 3-ю группу обследованных, по сравнению с аналогичным показателем у пациентов 1-й группы.

Как указывалось выше, уровень аполипопротеинов позволяет точнее предсказать риск развития и прогрессирования макроваскулярных заболеваний, основой которых является атеросклеротическое поражение сосудов.

При изучении содержания аполипопротеинов в сыворотке крови больных СД 2 типа с разной по тяжести течения ИБС установлено, что концентрация апоА-I была одинаковой у больных двух исследуемых групп и составляла 1,4±0,02 г/л в группе больных, в анамнезе которых отсутствуют указания на перенесенные сердечно-сосудистые события, 1,35±0,03 г/л в группе больных, перенесших сердечно-сосудистые катастрофы. При этом у пациентов, умерших от сердечно-сосудистых осложнений ИБС, уровень антиатерогенного апоА-I был снижен по сравнению с аналогичным показателем у больных 1-й группы и составил 1,27±0,04 г/л.

Вместе с тем, мы наблюдали достоверное увеличение содержания проатерогенного апоВ у пациентов с более тяжелым течением ИБС. Так, содержание апоВ у пациентов с СД 2 типа 1-й группы составило 1,38±0,02 г/л, у больных, перенесших кардиальные события в прошлом, его уровень был на 13,6 % выше, а у пациентов, умерших от сердечно-сосудистых осложнений ИБС, – превышал аналогичный показатель на 20,2% ($p < 0,05$).

Дополнительно мы рассчитали соотношение между аполипопротеином В и аполипопротеином А-1 в сыворотке крови обследованных лиц. Определение апоВ/апоА-1 выявляет соотношение между различными фракциями липопротеинов и считается важным прогностическим фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза. Так, соотношение апоВ/апоА1 составило 1,0 у пациентов с СД без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе, 1,2 – у больных, перенесших сердечно-сосудистые события в прошлом и 1,34 – у пациентов, умерших от острых кардиальных осложнений.

Таким образом, согласно нашим данным, соотношение апоВ/апоА-1 оказалось наиболее прогностически неблагоприятным у пациентов с СД, перенесших кардиальные события и у

умерших от них, по сравнению с аналогичным соотношением в группе больных СД без сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

Помимо приведенных выше характеристик, мы просчитали также относительный риск развития ИБС у больных СД 2 типа при соотношении apoB/apoA1, превышающем 1,0: риск развития ИБС у больных СД с соотношением apoB/apoA1 более 1 возрастает в 4,4 раза по сравнению с пациентами, у которых данный показатель ниже 1 (OR=4,38 (95% CI 0,670 – 37,267, p<0,05).

Проведение корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона показало наличие достоверной прямой корреляционной зависимости между уровнями СЖК и apoB у пациентов, вошедших в 1-ю группу наблюдения и не имеющих указаний на перенесенные ранее сердечно-сосудистые заболевания (r=0,30, p <0,05).

Аналогичная прямая корреляционная зависимость между уровнем СЖК и уровнем apoB с более высокой степенью корреляции получена для 2-й группы обследованных пациентов, которые имели в анамнезе острые сердечно-сосудистые катастрофы (r=0,69, p <0,005).

Таким образом, нарушение регуляции липидного обмена является установленным фактором риска ИБС как в общей популяции, так и у больных СД. Метаболические последствия инсулинорезистентности включают увеличение уровня ТГ в плазме, накопление ремнантных частиц в кровообращении, появление популяции маленьких плотных частиц ЛПНП и снижение концентрации ХС ЛПВП, а также уменьшение размера ЛПВП [2-4]. Хотя в основе этих нарушений лежит инсулинорезистентность, гипергликемия также может оказывать дополнительное неблагоприятное действие. Повышенные уровни гликемии сопровождаются гликозилированием белков. Исследования показали, что гликозированные частицы ЛПНП больше подвержены окислению, а гликозилирование коллагена и эластина в артериальной стенке увеличивает захват и накопление частиц ЛПНП в стенке сосудов [5]. Таким образом, диабет может увеличивать атерогенный потенциал дислипидемии.

Появление мелких, плотных частиц ЛПНП (ЛПНП В) является характерной особенностью диабетической дислипидемии. Кроме того, СД 2 типа и другие инсулинорезистентные состояния часто сопровождаются увеличением количества этих атерогенных частиц [5-7]. Вместе с тем, было показано, что повышение содержания мелких плотных частиц ЛПНП может не сопровождаться повышением концентрации холестерина ЛПНП [5,7,8]. Следовательно, определение содержания только ХС ЛПНП не позволяет оценить патогенетический вклад этих атерогенных частиц в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Появилось предположение, что поскольку каждая частица ЛПОНП, ЛПНП и липопротеина (а) содержит в своем составе одну молекулу apoB, то его содержание может быть мерой общего количества всех атерогенных частиц [9]. Во многих исследованиях было показано, что определение содержания apoB является лучшим прогнозирующим фактором риска ИБС, чем ХС ЛПНП [1,10,11]. Также было уста-

Таблица. Показатели липидного и липопротеидного обмена у обследуемых больных

Показатель	Группы больных			p
	1 группа (n=95)	2 группа (n=45)	3 группа (n=16)	
ОХС, ммоль/л	5,9±0,1	6,0±0,2	6,2±0,4	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
ТГ, ммоль/л	1,9±0,1	2,2±0,2	2,5±0,1	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
ХС ЛНВП, ммоль/л	1,13±0,02	1,10±0,03	1,00±0,05	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,1	4,4±0,18	4,97±0,3	p _{1,2} <0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,93±0,05	0,89±0,07	1,45±0,2	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
СЖК, ммоль/л	0,75±0,02	0,80±0,02	0,86±0,02	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} >0,05
apoA1, г/л	1,37±0,02 г/л	1,35±0,03	1,27±0,03	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
apoB, г/л	1,38±0,02	1,46±0,05	1,66±0,04	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,05 p _{2,3} <0,05

Примечание: p_{1,2}, p_{1,3}, p_{2,3} – достоверность различий между первой и второй, первой и третьей и второй и третьей группами больных соответственно.

новлено, что сочетание присутствия маленьких плотных ЛПНП В с увеличением количества частиц ЛПНП является наиболее атерогенным. Эта комбинация типична для пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и часто встречается при СД 2 типа и инсулинорезистентности [5-7].

Кроме того, ранее было показано, что гипертриглицеридемия с высоким уровнем апоВ сопряжена с трехкратным увеличением риска, тогда как гипертриглицеридемия при нормальном уровне апоВ не связана с повышенным риском развития ИБС [12]. Возможно, определение апоВ позволит лучше идентифицировать пациентов с высоким риском среди больных СД по сравнению с традиционно используемыми методами оценки состояния липидного обмена. Однако этот вопрос изучен недостаточно и требует проведения дальнейших исследований.

Другим типичным проявлением атерогенной дислипидемии является снижение содержания ХС ЛПВП и уменьшение размера частиц ЛПВП [4]. Низкий уровень апоА-I в плазме, так же как уменьшение концентрации ХС ЛПВП, считается одним из признаков инсулинорезистентности или метаболического синдрома [13]. Эпидемиологические исследования подтверждают наличие обратной корреляции между концентрацией апоА-I в плазме и сердечно-сосудистой патологией [14]. Первоначально предполагалось, что уменьшение апоА-I связано только с ускоренной элиминацией частиц ЛПВП без изменения в синтезе апоА-I. Однако в последующем появились данные о том, что уменьшение содержания апоА-I, наблюдаемое при диабете, может быть результатом down-регуляции экспрессии гена апоА-I на транскрипционном уровне. Точные механизмы этого явления неизвестны. Возможно, экспрессия апоА-I снижается из-за уменьшения чувствительности гена апоА-I к инсулину или подавляется цитокинами (TNF-, интерлейкином-1), образование которых увеличено у лиц с диабетом [15,16]. Снижение образования апоА-I также вносит вклад в уменьшение уровня ЛПВП в плазме.

Таким образом, на основании наших данных установлено, что у пациентов с СД 2 типа, характеризующихся более тяжелым течением ИБС с перенесенными в анамнезе острыми сердечно-сосудистыми событиями и у умерших от осложнений ИБС, отмечаются наиболее выраженные атерогенные изменения показателей липидного обмена в виде возрастания содержания липо-

протеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, СЖК, аполипопротеина В, соотношения аполипопротеинов апоВ/апоА-I, снижения уровня липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А-I по сравнению с пациентами с СД 2 типа без указаний на острые кардиальные события в анамнезе. Выявленные изменения могут являться факторами, способствующими прогрессированию ИБС у больных СД 2 типа.

Список использованной литературы

1. Roeters van Lennep J.E., Westerveld T., Roeters van Lennep W.O. et al. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000, 20, 2408-2413.
2. Братусь В.В., Лутай М.И., Талаева Т.В., Ломаковский А.Н. Актуальные аспекты патогенеза атеросклероза: холестерин, триглицериды, модифицированные липопротеины // *Укр. кард. журнал*. 2000, № 4, 5-13.
3. Братусь В.В., Талаева Т.В. Диабет и атерогенез. Роль диабетозависимых нарушений обмена липидов в ускоренном развитии атеросклероза // *Укр. кардиол. журнал*. 2001; 3: 84-89.
4. Taskinen M.R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // *Diabetologia*. 2003, 46, 733-749.
5. Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapoB: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus // *Ann Intern Med*. 2001, 135, N 6, 447-459.
6. Koba S., Hirano T., Yoshino G. Remarkably high prevalence of small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease, irrespective of the presence of diabetes // *Atherosclerosis*. 2002, 160, 249-256.
7. Wagner A.M., Perez A., Calvo F. et al. Apolipoprotein(B) identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 1999, 22, 812-817.
8. Guerin M., Le Goff W., Lassel T.S. Proatherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL 1 and dense LDL in type 2 diabetes // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001, 21, 282-288.
9. Miremedi S., Sniderman A., Frohlich J. Can measurement of serum apolipoprotein B replace the lipid profile monitoring of patients with lipoprotein disorders? // *Clinical Chemistry*. 2002, 48, 484-488.
10. Grundy S.M. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy // *Circulation*. 2002, 106, 2526-2529.
11. Jiang R., Schulze M.B., Li T. et al. Non-HDL Cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes // *Diabetes*

- Care. 2004, 27, 1991-1997.
12. Lamarche B., Despres J.P., Moorjani S. et al. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study) // Am. J. Cardiol. 1995, 75, 1189-1195.
 13. Lopez-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy // J. Med. 2001, 32, 283-300.
 14. Keech A., Colquhoun D., Best J. et al. LIPID study group secondary prevention of cardiovascular events with long-term Pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose results from the LIPID trial // Diabetes Care. 2003, 26, 2713-2721.
 15. Haas M.J., Horani M.H., Wong C.N.W., Mooradian A.D. Suppression of apolipoprotein A-I gene expression in HepG2 cells by TNF α and IL 1 β // Biochim Biophys Acta. 2003, 1623, 120-128.
 16. Mooradian A.D., Haas M.J., Wong N.C.W. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes // Diabetes. 2004, 53, 513-520.

(Надійшла до редакції 22.01.2013)

Дисліпопротеїнемія та її роль у розвитку і прогресуванні ішемічної хвороби серця в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

А.С. Єфімов, Л.К. Соколова

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

Резюме. У статті представлені результати власних досліджень про зміни ліпідного та ліпопротеїдного обміну у хворих із ЦД 2 типу з різним клінічним перебігом ІХС. Нами встановлено, що в пацієнтів із ЦД 2 типу, які характеризуються більш важким перебігом ІХС із перенесеними в анамнезі гострими серцево-судинними подіями і в померлих від ускладнень ІХС, відмічаються найбільш виражені атерогенні зміни показників ліпідного та ліпопротеїдного обміну. Виявлені порушення можуть бути факторами, що сприяють прогресуванню ІХС у хворих на ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця, ліпідний обмін, аполіпопротеїни.

Dyslipoproteinemia and its role in development and progress of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus

A.S. Yefimov, L.K. Sokolova

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

Summary. The results of the changes of lipid and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes types with different clinical course of CHD are presented. We found that in patients with type 2 diabetes, characterized by more severe coronary artery disease with prior history of acute cardiovascular events and cardiovascular deaths showed the most pronounced changes in atherogenic lipid and lipoprotein metabolism. The identified changes may be factors contributing to the progression of coronary artery disease in patients with DM type 2.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, ischemic heart disease, lipid metabolism, apolipoproteins.

Особливості забезпеченості організму 25-гідроксивітаміном D_3 у хворих на цукровий діабет 2 типу

А.С. Єфімов,
Л.М. Михальчук

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

Резюме. У роботі вивчено особливості забезпеченості організму вітаміном D_3 та вплив цього чинника на перебіг цукрового діабету 2 типу. Встановлено, що у хворих на цукровий діабет 2 типу спостерігається підвищення вмісту паратгормону та зниження рівня 25-гідроксивітаміну D_3 в сироватці крові. Виявлено негативний достовірний кореляційний зв'язок між рівнями паратгормону та гідроксивітаміну D_3 в сироватці крові обстежених. Показано наявність зв'язку між забезпеченістю організму вітаміном D_3 та компенсацією цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, паратгормон, 25-гідроксивітамін D_3 , дефіцит вітаміну D.

Дефіцит вітаміну D (ДВД) виникає в людей, які проводять на сонці недостатньо часу та в недостатній кількості споживають продукти, що містять вітамін D. До продуктів, багатих на вітамін D, належать злакові продукти, зокрема хліб, молочні продукти, риб'ячий жир, яйця. У зв'язку з канцерофобією люди проводять дедалі менше часу на сонці, використовують сонцезахисні засоби. Наприклад, застосування сонцезахисних кремів із високим захистом від ультрафіолетових променів (SPF 30) зменшує утворення вітаміну D на 95%. У людей із темним забарвленням шкіри є природний захист від сонця, тому їм потрібно перебувати на сонці в 3-5 разів довше, ніж

людям зі світлою шкірою для забезпечення синтезу однакової кількості вітаміну D [1-3].

Існує багато захворювань, за яких порушується засвоєння вітаміну D, зокрема це синдром мальабсорбції, стан після перенесеного бариатричного лікування, захворювання нирок – нефротичний синдром, коли 25-гідроксивітамін D_3 ($25(OH)D_3$) зв'язується з вітаміном D-зв'язувальним білком та екскретується із сечею, та ниркова недостатність, за якої порушується синтез 1,25-дигідроксивітаміну D_3 ($1,25(OH)_2D_3$). До групи ризику недостатності вітаміну D входять пацієнти, що отримують певні медикаменти, зокрема протисудомні препарати та препарати для лікування ВІЛ/СНІ-Ду. Ці медикаменти посилюють катаболізм $25(OH)D_3$ і $1,25(OH)_2D_3$. Також до пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення дефіциту вітаміну D_3 відносять пацієнтів, які страждають

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

на хронічні захворювання, що супроводжують-ся утворенням гранульом, пацієнтів, що страждають лімфомами, та хворих на первинний гіперпаратиреоз. У пацієнтів цих категорій спостерігається підвищений метаболізм $25(\text{OH})\text{D}_3$ до $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [4-7].

Ефективність синтезу вітаміну D_3 в шкірі послаблюється також зі старінням організму. За однакової експозиції на сонці в осіб віком понад 70 років синтез вітаміну D_3 в чотири рази нижчий, ніж у молодих людей [8-10]. Особи, що страждають на ожиріння, мають істотно нижчу концентрацію $25(\text{OH})\text{D}_3$, частково через накопичення вітаміну D_3 в жировій тканині, а також у зв'язку з уникненням перебування під сонячним світлом. Для цієї групи осіб ще однією причиною ДВД вважається підвищений синтез активного метаболіту вітаміну $\text{D} - 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в нирках (що за механізмом негативного зворотного зв'язку знижує утворення $25(\text{OH})\text{D}_3$ в печінці [8, 11]).

Основна роль вітаміну D не обмежується захистом кісток. Від цієї біологічно активної речовини також залежить чутливість організму до захворювань шкіри, серцево-судинних захворювань та раку [4,5,12]. У літературі зустрічаються дані про те, що вітамін D допомагає організму відновити мієлінові оболонки нервових волокон, тому його включено до комплексної терапії розсіяного склерозу [4,7]. Цей вітамін перешкоджає ростові ракових клітин, що робить його ефективним для профілактики та лікування раку молочної залози, яєчників, простати, головного мозку, а також лейкемії. У регіонах, де їжа збіднена на вітамін D , захворюваність на атеросклероз, аритмії, цукровий діабет (ЦД) підвищена [7].

Основним гормоном, що регулює сироватковий вміст вітаміну D , є паратгормон. Він синтезується у вигляді прогормону, який після виходу з клітин парацитоподібних залоз піддається протеолізу з утворенням паратгормону. Синтез, секреція та гідролітичне розщеплення паратгормону в організмі регулюється концентрацією іонізованого кальцію (Ca^{2+}) в крові. Зниження концентрації Ca^{2+} призводить до стимуляції синтезу та вивільнення гормону. Паратгормон підвищує концентрацію Ca^{2+} та фосфатів у крові. Активним є не тільки сам паратгормон, але і його амінокінцевий пептид, який виникає внаслідок гідролізу паратгормону в гепатоцитах та нирках, причому його концентрація тим більша, чим нижча концентрація Ca^{2+} в крові [13].

Ефекторними органами паратгормону, через які він здійснює свої впливи, є кістки, нирки, кишечник (дія на кишечник опосередковується шляхом посилення дії вітаміну D).

У кишечнику паратгормон посилює транспорт Ca^{2+} та фосфатів через слизову оболонку та надходження його в кров. Цей ефект пов'язаний з утворенням активної форми вітаміну D . На сьогоднішній день залишається невирішеним питання, чи завжди на фоні ДВД формується остеопенія, чи вона є його ускладненням або ж зумовлена спадковою схильністю [14].

Згідно із сучасними рекомендаціями, вміст вітаміну $25(\text{OH})\text{D}_3$ вважається нормальним за значень від 75 до 200 нмоль/л. Рівень вітаміну $25(\text{OH})\text{D}_3$, нижчий за 50 нмоль/л (20 нг/мл), визначається як недостатність, від 25 до 50 нмоль/л – як помірний дефіцит, а нижче 25 нмоль/л – як тяжкий дефіцит [10].

Отже, метою дослідження було вивчення забезпеченості хворих на ЦД 2 типу (ЦД2) паратгормоном та вітаміном $25(\text{OH})\text{D}_3$ та зв'язок між вітаміном D -дефіцитним станом та компенсацією ЦД 2.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 35 пацієнтів, хворих на ЦД 2, із них 7 чоловіків (20%) та 28 жінок (80%). Середній вік хворих становив $58,47 \pm 1,44$ роки, середня тривалість ЦД2 – $7,41 \pm 0,97$ роки, рівень HbA1c становив у середньому $9,50 \pm 0,21\%$. Контрольну групу склали 29 осіб, що не хворіли на ЦД. Середній вік пацієнтів контрольної групи становив $62,66 \pm 1,76$ роки. Обстежені контрольної групи вірогідно не відрізнялися за віком від основної групи ($p > 0,05$). Усіма учасниками дослідження була підписана інформована згода на участь у ньому.

Дослідження рівня паратгормону (у 27 хворих на ЦД2) та $25(\text{OH})\text{D}_3$ (у 35 пацієнтів) проводили за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на аналізаторі Eleksys 2010 («Roche Diagnostics», Німеччина) із використанням тест-систем cobas. Рівень глікозильованого гемоглобіну визначали колориметричним методом на аналізаторі Integra 400 plus.

Оцінку статусу забезпеченості вітаміном D_3 здійснювали відповідно до вищевказаної класифікації [14].

Статистичне опрацювання результатів дослідження проведено з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сироватці крові хворих на ЦД2 (основна група) становив у середньому 21,38 нмоль/л (коливання індивідуальних значень – від <10 нмоль/л, тобто нижче рівня чут-

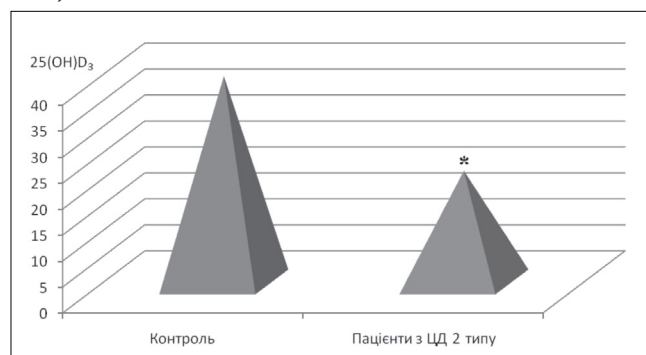
Оригінальні дослідження

ливості приладу, до 52,31 нмоль/л), що було статистично нижче від показників контрольної групи, в якій його середнє значення дорівнювало 39,57 нмоль/л ($p < 0,001$; **рис.1**). Вірогідної різниці між рівнем 25(OH)D₃ в чоловіків та жінок не відмічено: середні значення становили 29,94±5,83 нмоль/л та 19,24±1,57 нмоль/л відповідно, $p > 0,05$. Привертає увагу той факт, що в 4 обстежених (11,43%) основної групи концентрація 25(OH)D₃ в сироватці крові була нижчою за рівень чутливості приладу (<10 нмоль/л).

У дослідженнях, проведених у Польщі, країні, де кліматичні умови схожі на кліматичні умови України, рівень 25(OH)D₃ в сироватці крові в середньому дорівнював 41,21 нмоль/л, тобто був подібним до показників вмісту 25(OH)D₃ в контрольній групі в нашому дослідженні [15].

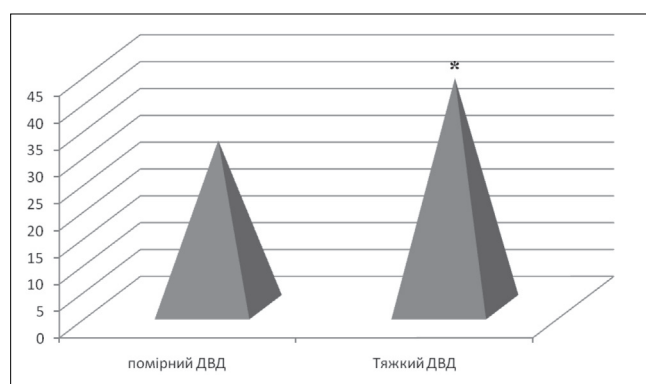
Рівень паратгормону в крові хворих на ЦД2 становив у середньому 39,73±2,31 пг/мл (індивідуальні показники були в межах від 19,69 пг/мл до 52,38 пг/мл), що вірогідно не відрізнялося від показників контрольної групи, де середнє значення були на рівні 38,32±3,57 пг/мл (індивідуальні значення в групі коливалися від 15,12 пг/мл

Рисунок 1. Рівень 25(OH)D₃ в крові хворих на ЦД 2 типу



Примітка: * – зміни вмісту 25(OH)D₃ в крові хворих на ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами без ЦД вірогідні ($p < 0,001$).

Рисунок 2. Залежність рівня паратгормону в крові від ступеня тяжкості ДВД



Примітка: * – зміни рівня паратгормону в крові пацієнтів із ДВД тяжкого ступеня порівняно з пацієнтами з помірним ДВД вірогідні ($p < 0,02$).

до 80,50 пг/мл).

Проте в пацієнтів основної групи спостерігалась залежність рівня паратгормону від ступеня тяжкості ДВД: у хворих, в яких реєстрували ДВД середнього ступеня тяжкості, середній рівень паратгормону становив 31,04±3,67 пг/мл, а в пацієнтів із ДВД тяжкого ступеня був вірогідно вищим і дорівнював 42,65±2,63 пг/мл, ($p < 0,02$; **рис. 2**).

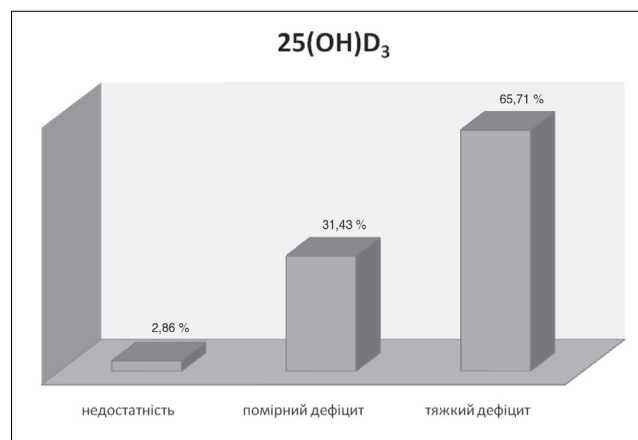
При проведенні кореляційного аналізу між рівнями паратгормону та 25(OH)D₃ в крові обстежених відмічено негативний достовірний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,38$, $p < 0,05$). Таким чином встановлено, що між рівнями 25(OH)D₃ і паратгормону сироватки крові існує обернена залежність.

Дослідження, проведені в центрі остеопорозу ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», також свідчать про тотальну пандемію вітамін D-дефіцитних станів у жителів України. Зокрема, показано, що в 4,6% жителів України показники вмісту вітаміну D перебувають у межах норми, у 13,6% відмічено недостатність, а в 81,8% – ДВД. Слід зазначити, що тяжка форма ДВД (нижче 25 нмоль/л) зустрічалася в 37,3% жителів України [16]. Розподіл хворих на ЦД2 за ступенем тяжкості ДВД представлено на **рис. 3**.

Ефективність синтезу вітаміну D послаблюється зі старінням організму, особливо в старших за 70 років осіб. При проведенні аналізу сироваткового рівня вітаміну D у пацієнтів основної групи не відмічено кореляційного зв'язку 25(OH)D₃ з віком ($r = -0,12$).

Як видно з **таблиці**, найбільш значуща відмінність була виявлена в групі пацієнтів віком 61-70 років порівняно з контролем. Відмічається зростання сироваткового рівня паратгормону в пацієнтів контрольної групи у віковій

Рисунок 3. Частота дефіциту та недостатності вітаміну D₃ серед обстежених

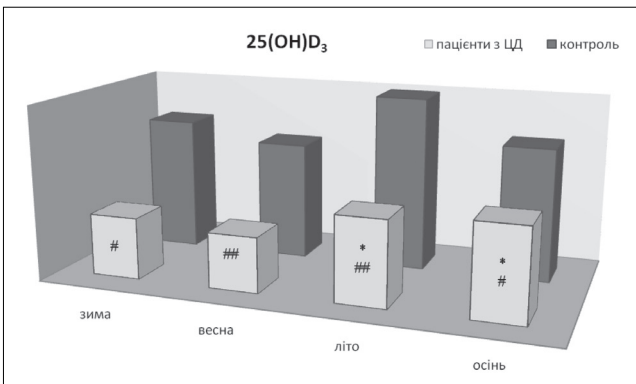


Таблиця. Залежність рівня 25(OH)D₃ в крові від віку обстежених пацієнтів

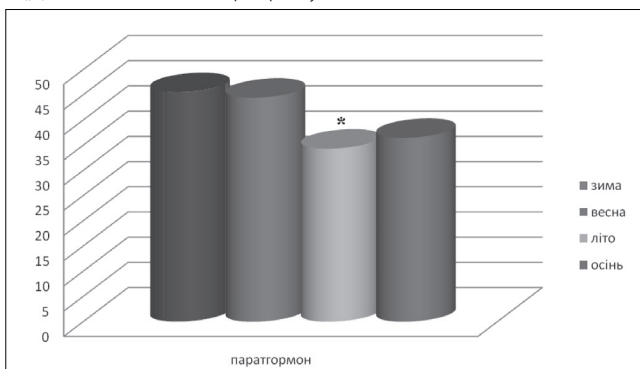
Вік пацієнтів, роки	Вітамін D ₃ , нмоль/л		Паратгормон, пг/мл	
	контрольна група	хворі на ЦД2	контрольна група	хворі на ЦД2
До 50	36,33±10,16	24,48±6,48	–	33,75±3,98
51-60	36,72±3,78	21,66±2,76**	33,39±5,45	37,67±3,20
61-70	48,03±7,59	19,65±2,79***	35,10±5,46	49,05±8,47
Понад 70	32,65±1,07	20,91±5,48*	54,51±4,97#	40,06±2,04*

Примітки: * – зміни рівня вітаміну D₃ в крові хворих на ЦД2 порівняно з відповідною за віком контрольною групою вірогідні (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001); # – зміни рівня паратгормону в крові вірогідні (p<0,05) порівняно з особами контрольної групи віком 51-60 років; * – зміни рівня паратгормону в крові вірогідні (p<0,05) порівняно з відповідною за віком контрольною групою.

категорії понад 70 років і зниження цього показника в пацієнтів основної групи відповідної вікової категорії. У більшості досліджень відмічено достовірний зв'язок між рівнем вітаміну D у крові та віком обстежених [11,17]. У нашому дослідженні такої залежності не виявлено, що може бути зумовлене тотальним ДВД у хворих на ЦД2. Спостерігається зростання досліджуваних показників у старших за 70 років

Рисунок 4. Залежність рівня 25(OH)D₃ в сироватці крові обстежених від пори року

Примітки: * – вірогідність змін рівня 25(OH)D₃ у хворих на ЦД2 порівняно з показниками навесні (p<0,05); # – вірогідність змін рівня 25(OH)D₃ у хворих на ЦД2 порівняно з контрольною групою для такої ж пори року (* – p<0,05; ** – p<0,02).

Рисунок 5. Рівень паратгормону в крові хворих на ЦД2 залежно від пори року

Примітка: * – зміни сироваткового рівня паратгормону в літній період року вірогідні порівняно із зимовим періодом (p<0,05).

пацієнтів. Це може бути пов'язано з тим, що ДВД, можливо, сприяє прогресуванню макросудинних уражень, і пацієнти з більш тяжким ДВД мають меншу тривалість життя. Підтвердженням цього є дані про те, що вищі концентрації циркулюючого вітаміну D пов'язані з істотним зниженням серцево-судинних захворювань [12].

Однією з вагомих причин ДВД є недостатнє перебування на сонці. Ми вивчали вплив сезонного фактора на рівень вітаміну D₃ в сироватці крові. Відмічається тенденція до зростання показників 25(OH)D₃

у хворих на ЦД2 влітку та восени (відповідно 24,48±3,06 нмоль/л та 26,37±4,39 нмоль/л) порівняно з весняним періодом, коли його значення в середньому становить 15,93±1,60 нмоль/л (p<0,05). Такі зміни можуть бути пов'язані з тим, що в період кращої інсоляції пацієнти триваліший час перебувають на сонці та використовують відкритий одяг. У пацієнтів, що страждають на ЦД2, та в осіб контрольної групи найнижчі показники 25(OH)D₃ сироватки крові реєструвалися навесні (15,93±1,60 нмоль/л та 33,94±5,84 нмоль/л відповідно).

У контрольній групі найвищі показники рівня 25(OH)D₃ в сироватці крові реєструвалися влітку (у середньому 49,78±78 нмоль/л, p>0,05), дещо меншими вони були восени та взимку (у середньому 38,05±3,23 нмоль/л та 38,66±6,31 нмоль/л, p>0,05; **рис. 4**).

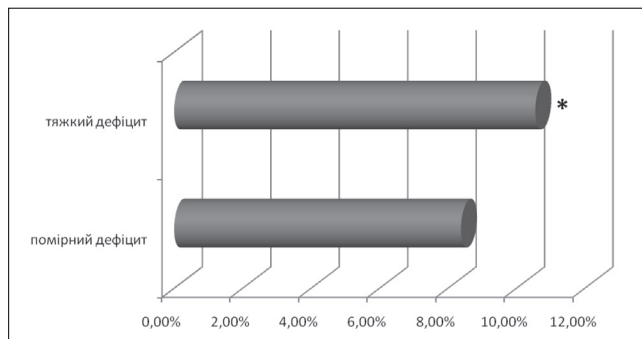
При аналізі вмісту паратгормону в крові впродовж різних пір року відмічено тенденцію до його зниження влітку порівняно з весною (відповідно 34,34±3,00 пг/мл і 44,44±3,06 пг/мл, p<0,05), що може бути пов'язано з тим, що в період достатньої інсоляції покращується, завдяки кращому синтезу шкірою 25(OH)D₃, засвоєння кальцію в кишечнику, що знижує секрецію паратгормону [18] (**рис. 5**).

У нашій роботі ми також проаналізували залежність компенсації хворих на ЦД 2 типу за показником HbA1c залежно від рівня гідрокси-вітаміну D₃ в крові.

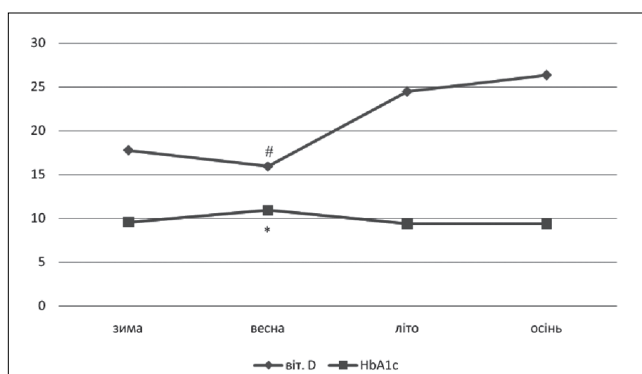
Звертає на себе увагу той факт, що пацієнти, у яких реєструвався дефіцит вітаміну D₃ тяжкого ступеня, мали вірогідно вищі показники HbA1c порівняно з пацієнтами, у яких був зареєстрований помірний дефіцит вітаміну D₃ (відповідно 10,55±0,24% і 8,38±0,51%, p<0,001; **рис.6**).

Найгірші показники компенсації ЦД у обстежених спостерігалися навесні (10,92±0,36%), коли найвиразнішим був і дефіцит вітаміну D₃ (**рис. 6 і 7**). Такі тенденції можна пояснити тим, що метаболіти вітаміну D регулюють актива-

Оригінальні дослідження

Рисунок 6. Рівень глікованого гемоглобіну HbA1c залежно від ступеня тяжкості ДВД

Примітка: * – вірогідність змін рівня HbA1c у хворих на ЦД2 з ДВД помірного ст. тяжкості порівняно з пацієнтами з ДВД тяжкого ступеня ($p < 0,001$).

Рисунок 7. Залежність рівня HbA1c і забезпеченості організму вітаміном D₃ від пори року

Примітки: * – вірогідність змін рівня 25(OH)D₃ навесні порівняно з літнім періодом ($p < 0,05$); # – вірогідність змін HbA1c навесні порівняно з показниками влітку ($p < 0,05$).

цію білків-переносників глюкози GLUT-4 та утилізацію глюкози [19-21].

Такі тенденції знаходять своє віддзеркалення і в літературі [22,23]. Показано, що вітамін D сприяє нормалізації рівня позаклітинного кальцію, забезпечує нормальний потік кальцію через клітинні мембрани та адекватне накопичення іонізованого кальцію, який необхідний для оптимальної інсулін-опосередкованої дії [24-27].

Ми проаналізували дані щодо вмісту паратгормону залежно від рівня загального та іонізованого кальцію крові. Отримано дещо вищі показники рівня паратгормону в пацієнтів, що мали показники Ca²⁺ сироватки крові до 1,05 ммоль/л (у середньому 41,91±4,45 пг/мл) порівняно з пацієнтами, рівень Ca²⁺ в крові яких становив понад 1,06 ммоль/л (37,81±2,54 пг/мл), хоч і без вірогідної різниці ($p > 0,05$). Як відомо, зниження рівня Ca²⁺ крові є стимулом для секреції паратгормону.

У пацієнтів, що перебували в стані декомпенсації (показники глікозильованого гемоглобіну перевищували 8,5%), рівень паратгормону

сироватки крові був дещо вищим (хоч і без вірогідної різниці) від сироваткового рівня паратгормону пацієнтів, рівень HbA1c яких був меншим за 8,4% (41,15±2,90 пг/мл та 35,65±3,02 пг/мл відповідно, $p > 0,05$), що узгоджується з даними літератури [28-30].

Аналіз вмісту вітаміну D та паратгормону в крові обстежених залежно від тривалості ЦД2 не виявив достовірно значущих кореляційних зв'язків, що може свідчити про те, що ДВД може бути однією з причин порушення вуглеводного обміну.

Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу виявлено вірогідне зниження сироваткового рівня вітаміну D порівняно з контрольною групою, причому дефіцит вітаміну D тяжкого ступеня реєструвався в більшості обстежених.
2. У пацієнтів основної групи виявлено негативний достовірний кореляційний зв'язок між вмістом вітаміну D та паратгормоном сироватки крові. Рівень паратгормону залежав від ступеня тяжкості дефіциту вітаміну D.
3. У хворих на цукровий діабет 2 типу з дефіцитом вітаміну D тяжкого ступеня реєструються вірогідно вищі показники HbA1c порівняно з пацієнтами, у яких виявлено дефіцит вітаміну D середньої тяжкості.
4. Вірогідно вищі рівні HbA1c реєструвалися навесні, коли і вміст 25(OH)D₃ був вірогідно нижчим порівняно з аналогічними показниками влітку, що вказує на тісний зв'язок між компенсацією цукрового діабету та забезпеченістю організму вітаміном D.

Список використаної літератури

1. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. 2007, 357, 266-281.
2. Schneider D.L. Vitamin D and skeletal health // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. 2006, 13, N6, 483-490.
3. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // Am. J. Clin. Nutr. 2000, 72, 690-693.
4. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D (review) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 94, 26-34.
5. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M. et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // Am. J. Clin. Nutr. 2007, 85, 1586-1591.
6. Manco M., Calvani M., Nanni G. et al. Low 25-hydroxyvitamin D does not affect insulin sensitivity in obesity after bariatric surgery // Obes. Res. 2005, 13, 1692-1700.
7. Rosen C.J., Adams J.S., Bikle D.D. et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an endocrine society scientific statement // Endocr. Rev. 2012, 33, 456-492.

8. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты // Укр. ревматол. журн. 2009, №3 (37), 66.
9. Avenell A., Cook J.A., MacLennan G.S. et al. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438) // Age Ageing. 2009, 38, 606-660.
10. Kabil O., Banerjee R. Redox biochemistry of hydrogen sulfide // J. Biol. Chem. 2010, 285, 21903-21907.
11. Pilz S., Van den Hurk K. et al. Vitamin D status, incident diabetes and prospective changes in glucose metabolism in older subjects: the Hoorn study // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2012, 22, 833-839.
12. Muscogiuri G., Sorice G.P., Ajjan R. et al. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives (review) // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2012, 22, 81-87.
13. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Гормоны, регулирующие гомеостаз кальция. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва, 2006, с. 456.
14. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, N7, 1911-1930.
15. Fichna M., Zurawek M., Januszkiewicz-Lewandowska D. et al. PTPN22, PDCD1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Polish patients // Int. J. Immunogenetics. 2010, 37, N5, 367-372.
16. Поворознюк В.В., Балацька Н.І., Муц В.Я. та ін. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України // Боль, суставы, позвоночник. 2011, № 4, 5-13.
17. Heaney R.P. Barriers to optimizing vitamin D₃ intake for the elderly // J. Nutr. 2006, 136, 1123-1125.
18. Bolland M.J., Grey A.B. et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency // Am. J. Clin. Nutr. 2007, 86, 959-964.
19. Nagpal J., Pande J.N., Bhartia A.A. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D₃ supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men // Diabet Med. 2009, 26, 19-27.
20. Ojuka E.O. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle // Proc. Nutr. Soc. 2004, 63, 275-278.
21. Reusch J.E., Begum N., Sussman K.E. et al. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes // Endocrinology, 2001, 129, 3269-3273.
22. Gikas A., Sotiropoulos A., Pastromas V. et al. Seasonal variation in fasting glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes // Prim. Care Diabetes. 2009, 3, 111-114.
23. Tseng C.L., Brimacombe M., Xie M. et al. Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values // Am. J. Epidemiol. 2005, 161, 565-574.
24. Borissova A.M., Tankova T., Kirilov G. The effect of vitamin D₃ on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients // Int. J. Clin. Pract. 2003, 57, 258-261.
25. El Baba K., Zantout M.S., Akel R. Seasonal variation of vitamin D and HbA(1c) levels in patients with type 1 diabetes mellitus in the Middle East // Int. J. Gen. Med. 2011, 4, 635-638.
26. Kositsawat J., Freeman V.L., Gerber B.S. et al. Association of A1C levels with vitamin D status in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey // Diabetes Care. 2010, 33, 1236-1238.
27. Pittas A.G., Sun Q., Manson J.E. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women // Diabetes Care. 2010, 33, 2021-2023.
28. Cavalier E., Delanaye P., Souberbielle J.C. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: where do we stand (review)? // Diabetes Metab. 2011, 37, 265-272.
29. Liu S., Song Y., Ford E.S. et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women // Diabetes Care. 2005, 28, 2926-2932.
30. Yasuda K., Hurukawa Y., Okuyama M. et al. Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders. Effect of serum calcium on insulin release // N. Engl. J. Med. 2005, 292, 501-504.

(Надійшла до редакції 25.07.2013)

Особенности обеспечения организма 25-гидроксивитамином D₃ у больных сахарным диабетом 2 типа

А.С. Ефимов, Л.М. Михальчук

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

Резюме. В работе изучены особенности обеспеченности организма витамином D₃ и влияние этого фактора на течение сахарного диабета 2 типа. Установлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа наблюдается повышение содержания паратгормона и снижение уровня 25-гидроксивитамина D₃ в сыворотке крови. Выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнями паратгормона и гидроксивитамина D₃ в сыворотке крови обследованных. Показано наличие связи между обеспеченностью организма витамином D₃ и компенсацией сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, паратгормон, 25-гидроксивитамин D₃, дефицит витамина D.

Peculiarities of 25-hydroxyvitamin D₃ supplementation in patients with type 2 diabetes

A.S. Yefimov, L.M. Mykhalchuk

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

Summary: The authors have analyzed the peculiarities of 25-hydroxyvitamin D₃ status and the impact of this factor on the course of type 2 diabetes mellitus. It has been established that patients with type 2 diabetes had increased levels of parathyroid hormone and decreased levels of 25-hydroxyvitamin D₃ in blood serum. A significant negative relationship has been revealed between blood levels of parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D₃ in patients under study. A correlation has been shown between vitamin D₃ status and compensation of type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D₃, vitamin D deficiency.

Ригідність артерій, серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (огляд літератури і власні дані)

В.О. Сергієнко

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Резюме. В огляді представлені сучасні дані про методи визначення, діагностичну значимість змін параметрів жорсткості артерій, зокрема результатів артеріографічного визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), амбулаторного індексу жорсткості аорти (АІЖА), індексу аугментації в аорті (ІА ао) та ІА на плечовій артерії (ІА бр) при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), цукровому діабеті (ЦД), кардіоваскулярній формі діабетичної автономної невропатії (ДАНС). Представлені результати власних досліджень визначення параметрів жорсткості артерій, концентрації циркулюючого інсуліну (ІРІ), N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в крові, структурно-функціонального стану міокарда в 65 хворих на ЦД 2 типу, із них 12 пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ, 14 хворих із субклінічною стадією ДАНС, 18 – із функціональною, 21 – із функціонально-органічною. Встановлено, що ЦД 2 типу без ССЗ характеризується тенденцією до підвищення жорсткості артерій; субклінічна стадія – підвищеною ШППХ ао; функціональна – підвищенням ІА ао і ІА бр, ШППХ, АІЖА; функціонально-органічна – підвищеними і патологічними змінами ригідності артерій. ДАНС супроводжується підвищенням інсулінової резистентності, вмісту ІРІ, NT-proBNP. Існує пряма кореляційна залежність між концентрацією NT-proBNP і збільшенням маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), ШППХ; ШППХ і ММЛШ. Отримані результати дозволяють припустити наявність патофізіологічних зв'язків між метаболічними, функціональними та структурними порушеннями міокарда у хворих на ЦД 2 типу з кардіоваскулярною формою автономної невропатії.

Ключові слова: жорсткість артерій, інсулінова резистентність, мозковий натрійуретичний пептид, структурно-функціональний стан міокарда, кардіоваскулярна форма діабетичної автономної невропатії.

Цукровий діабет (ЦД), насамперед 2 типу, є третьою [після артеріальної гіпертонії (АГ) і хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС)] за значенням причиною розвитку вираженої хро-

нічної серцевої недостатності (ХСН). Патогенез приєднання і/або прогресування уражень міокарда при ЦД 2 типу, а також в осіб старших вікових груп із ЦД 1 типу є досить складним і пов'язаний із впливом традиційних чинників ризику ІХС [вік, есенціальна АГ, дисліпопротеїнемія (ДЛП) і гіперхолестеринемія, ожиріння, інсулінова резистентність (ІР), порушення ге-

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.
e-mail: serhiyenko@inbox.ua

мореологічних властивостей крові] і розвитком специфічних змін при ЦД (ендо- і/або екзогенна ІР, порушення ліпідного обміну, нефропатія зі вторинною АГ, макро- і мікроангіопатії, ранній розвиток атеросклерозу) [1,2].

Відомо, що існуючі для оцінки серцево-судинного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) шкали (Фремінгемська, SCORE, PROCAM і т.д.) недостатньо повно його прогнозують. У зв'язку з цим ведеться пошук нових, об'єктивніших маркерів ризику, одним з яких є жорсткість (ригідність) артерій [1]. Активно досліджуваним напрямком патогенезу серцево-судинної патології є вивчення пружно-еластичних властивостей судинного русла, підвищення жорсткості якого розглядається в якості незалежного чинника ризику ССЗ [2]. У даний час увага дослідників направлена на неінвазивне вимірювання рівня тиску в аорті і поєднаних із ним показників, які віддзеркалюють жорсткість артерій. Зацікавленість зумовлена тим, що центральний аортальний тиск (цСАТ) і ригідність артерій часто є кращими предикторами ССЗ, ніж периферичний АТ. Посилення жорсткості артерій істотно впливає на показники співвідношення систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), а внаслідок підвищення ригідності судинної стінки відбувається зниження демпфуючої функції великих артерій і передчасне повернення в кровоплин відбитої хвилі. Поєднання цих патологічних феноменів сприяє підвищенню САТ, одночасному зниженню ДАТ, і, відповідно, збільшенню пульсового тиску (ПАТ) [3]. Жорсткість артерій є незалежним чинником прогнозу фатальних і нефатальних подій з боку серцево-судинної системи, загальної летальності як у пацієнтів з АГ, так і в загальній популяції [4]. Результати низки досліджень продемонстрували тісну залежність між частотою розвитку серцево-судинних ускладнень і станом магістральних судин, у тому числі з показниками ригідності артерій, у хворих з АГ [5]. Зокрема встановлено, що жорсткість артерій – сильніший прогностичний чинник ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і смерті у хворих з АГ, ніж класичні фактори [6]. З метою оцінки ригідності артерій застосовують ряд неінвазивних методик, які розподіляють на три основні групи: визначення змін ділянки артерії до тиску розтягування (місцева жорсткість артерій); визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) (регіональна жорсткість артерій); аналіз пульсової хвилі (системна жорсткість артерій) [7].

Проведення ультразвукового дослідження і

магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволяє визначати показники місцевої жорсткості артерій, а також ШППХ, однак ці методи потребують дорогого обладнання (особливо у випадку МРТ) та високого рівня технічної експертизи, що ускладнює їх широке практичне застосування з метою масового скринінгу ССЗ. ШППХ також можна оцінити, використовуючи спеціальне обладнання, у тому числі осцилометричне, об'ємне плетизмографічне і фотоплетизмографічне. Ці пристрої, із метою оцінки регіональної ригідності артерій, дозволяють вимірювати показники пульсової хвилі у двох периферійних ділянках, або проводити одночасний запис ЕКГ і визначення параметрів пульсової хвилі на периферійній ділянці [7]. Отже, існуючі методи оцінки жорсткості артерій у більшості своїй трудомісткі, припускають наявність складної, стаціонарної апаратури, дорогі варіанти, що перешкоджає впровадженню цих методів у клінічну практику.

У зв'язку з цим, особливо привабливим новим методом оцінки ригідності артерій є неінвазивна артеріографія, яка може використовуватись для проведення скринінгових досліджень. Метод дозволяє уточнити ступінь структурно-функціональних змін судин у хворих із ССЗ; швидко і неінвазивно оцінити «артеріальний вік» пацієнта, визначити програму профілактики та лікування, проводити моніторинг гемодинамічних ефектів лікарських препаратів [3]. Отже неінвазивна артеріографія може бути цінним методом стратифікації чинників ризику ССЗ і застосовуватися в комплексному розрахунку сумарного ризику ССЗ у безсимптомних пацієнтів.

В останні роки для контурного аналізу пульсових хвиль, наближених до центрального пульсу, використовується супрасистолічний метод реєстрації сфігмограм, який реалізований у приладі Arteriograph (Tensiomed, Угорщина). Мікропульсації реєструються в оклюзійній манжеті, яка накладається на плечову артерію, при цьому запис мікропульсацій АТ проводиться за короткочасної повної зупинки кровоплину в плечовій артерії, що досягається за рахунок підвищення тиску в манжеті до величини, яка перевищує САТ на 35 мм рт.ст. Пульсації, які реєструються за цих умов, відображають аналогічні в дузі аорти. В основі визначення ШППХ за цим методом є час надходження відбитої хвилі, який відповідає часові проходження пульсової хвилі від гирла аорти до основного місця відбиття і зворотньо. При цьому основним місцем відбиття є біфуркація

ОГЛЯДИ

аорти. Крім того, метод дозволяє визначати також індекс посилення відбитої хвилі величини пульсового (ПАТ ао) і систолічного тиску в аорті (САТ ао) [8,9].

В останній час активно обговорюється обґрунтування можливості використання нового чинника ризику ССЗ, який міг би стати більш перспективним у плані прогнозу, ніж метаболічний синдром (МС), а саме синдром судинного старіння. Процеси підвищення жорсткості артерій, обумовлені зниженням вмісту еластину і збільшенням концентрації колагену в стінках судин, а також якісними змінами артеріальної стінки у зв'язку з порушенням ендотелій-опосередкованої вазодилатації, відомі при фізіологічному старінні, однак ряд чинників здатні прискорити цей процес. ШППХ і параметри, що характеризують жорсткість судин, можуть бути одним із маркерів судинного старіння [3].

Зниження еластичності судинного дерева визнається маркером підвищеного ризику виникнення ССЗ і є предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень в осіб з уже верифікованими захворюваннями. Вимірювання жорсткості артерій розглядають як доцільний тест для оцінки серцево-судинного ризику, у першу чергу, для пацієнтів, у яких ураження органів-мішеней не верифіковано при стандартних дослідженнях. Зацікавленість до вивчення жорсткості артерій пов'язана також із тим, що підвищена ригідність артерій у людей із фізіологічним АГ є чинником ризику розвитку АГ у майбутньому. Аналіз результатів визначення ригідності артерій не тільки дозволяє виявити початкові зміни судин, але й відображає процес ураження органів-мішеней [6].

Ригідність артеріальної стінки, один із визнаних на сьогоднішній день варіантів ураження органів-мішеней при АГ, вважається неінвазивним маркером субклінічного атеросклерозу і може бути інтегральним показником серцево-судинного ризику [4]. Оцінка параметрів жорсткості артеріальної стінки і ШППХ рекомендується як один із методів виявлення ураження органів-мішеней у сучасних рекомендаціях [4]. Необхідно зауважити, що зниження ригідності артерій внаслідок адекватних лікувальних заходів – самостійний процес, прямо не пов'язаний із нормалізацією АТ і ліпідного спектра [10].

Отже визначення ШППХ широко використовується в якості неінвазивного методу оцінки приєднання і/або прогресування атеросклерозу. Зокрема повідомляється, що збільшення показників ШППХ є маркером атеросклерозу, який дає можливість надійно передбачити на-

явність і ступінь атеросклеротичного ураження судин [11]. Порушення параметрів ШППХ в аорті (ШППХ ао) може бути предиктором смертності внаслідок ССЗ, ІХС та інсульту. Функціонально-структурні зміни ендотелію модулюють жорсткість артерій, яка передують розвитку атеросклерозу і є незалежним предиктором серцево-судинних подій. Верифікація дисфункції ендотелію може розглядатися в якості раннього і потенційно зворотного кроку в процесах атерогенезу [7]. Порушення ШППХ ао є незалежним предиктором розвитку ІХС та інсульту в безсимптомних пацієнтів, а підвищена ригідність стінки аорти сильно і незалежно пов'язана з атеросклерозом коронарних судин у пацієнтів літнього віку [7].

Аналіз показників ШППХ надає корисну інформацію про механічні властивості артеріального русла, а також може бути використаний для оцінки ендотеліальної функції [7]. Важливість вивчення пружно-еластичних властивостей артерій у розвитку та прогресуванні ССЗ визначається тим, що ШППХ може слугувати незалежним маркером серцево-судинного ризику, предиктором коронарних подій, є одним з основних параметрів, що характеризують розтяжність аорти, обов'язкових чинників для стратифікації серцево-судинного ризику [4].

Таким чином, результати низки досліджень свідчать, що збільшення жорсткості артерій є незалежним чинником ризику розвитку і прогресування ССЗ [12]. Відомо, що стінка артерій є однією з провідних органів-мішеней, які уражаються при атеросклерозі, а ЦД посилює його перебіг і в більш ранні терміни призводить до вираженої дисфункції ендотелію судин, прискореного розвитку ангіопатій [13]. Повідомляється, що підвищення жорсткості артерій у хворих на ЦД розвивається раніше, ніж приєднання ангіопатій [14]. Однак дослідження змін ригідності артерій у хворих на ЦД із високим ризиком серцево-судинних ускладнень нечисленні, носять попередній характер і вимагають подальшого детального вивчення.

Збільшення ШППХ усього на 1 м/с підвищує ризик смерті на 10%, у зв'язку з чим величина ШППХ виступає незалежним предиктором розвитку ССЗ і загальної серцево-судинної смертності [8]. Хоча зв'язок між жорсткістю аорти і частотою розвитку ускладнень залишається безперервним при всіх значеннях, порогова величина ШППХ > 12 м/с вважається надійним критерієм для виявлення значущих змін функції аорти в людей середнього віку з АГ, а прогностичне значення ШППХ найбільш

важливе на початковій стадії АГ [4].

Підвищення ШППХ (жорсткості артерій) пов'язано з ендотеліальною дисфункцією, запаленням, атеросклерозом і кальцинозом, а також є незалежним чинником виникнення коронарних подій і серцево-судинної смертності [15]. Вік і рівень АГ є двома основними чинниками, що визначають підвищення жорсткості артеріальної стінки [5]. Збільшення ригідності корелює з віком, ДЛП, гіперурикемією, гіперглікемією, абдомінальним ожирінням, ендотеліальною дисфункцією [16]. На сучасному етапі наукових досліджень чітко встановлено, що розвиток гіпертонічної хвороби (ГХ) супроводжується структурно-функціональною перебудовою серцево-судинної системи, що охоплює міокард і різні сегменти судинного русла. Найпростішим методом оцінки пружно-еластичних властивостей артерій при ГХ є визначення ШППХ. Поряд із цим, проводять аналіз основних показників, що характеризують криву пульсової хвилі [3, 15].

Ригідність артерій залежить від вираженості атеросклеротичних змін, швидкості і ступеня вікової інволюції еластину і фібуліну, вікового підвищення жорсткості колагену, генетично обумовлених особливостей еластинових волокон; рівня АГ, а також локалізації судин [2]. Збільшення ригідності аорти і міокарда розцінюється як універсальна відповідь на вплив різноманітних факторів [6].

В епідеміологічних дослідженнях продемонстровано негативну прогностичну роль підвищення ШППХ у людей літнього віку. При цьому ШППХ виступала як сильніший прогностичний чинник, на відміну від рівня АГ, у тому числі ПАТ. Причини настільки істотного зв'язку між жорсткістю судинної стінки і прогнозом також двоякі. З одного боку, підвищення ригідності артерій супроводжується збільшенням цСАТ і підвищенням навантаження на життєво важливі органи. З іншого, підвищення ШППХ може віддзеркалювати приєднання і/або прогресування атеросклеротичного процесу, оскільки відомо, що заміщення еластину колагеном і проліферація гладеньком'язових клітин сприяє прогресуванню атеросклерозу. Еластин є найстабільнішим білком організму людини, а його період напівжиття становить близько 40 років. Незважаючи на таку стабільність, на шостому десятку людського життя відбувається поступова фрагментація еластинових волокон і пластинок, що супроводжується змінами позаклітинного матриксу у вигляді гіперпродукції колагену і відкладання Ca^{2+} . Цей дифузний дегенеративний процес призво-

дить до підвищення жорсткості судин еластичного типу та зростання ПАТ [12]. Взаємовідносини між впливами вікових і «гіпертонічних» змін на судинну стінку надзвичайно складні. Це пов'язано з тим, що ряд патофізіологічних змін однонаправлені (збільшення вмісту колагену), а інші мають різноспрямовані ефекти, що ускладнює інтерпретацію результатів обстеження хворих. Зокрема, податливість судинної стінки [12] може збільшуватися при АГ і знижується з віком. Крім АГ, безліч традиційних чинників ризику можуть сприяти підвищенню жорсткості судин, зокрема ДЛП, куріння, гіперглікемія тощо [9,12].

Наявність підвищеної ригідності артерій у хворих із досягнутим цільовим рівнем АГ – важливий незалежний чинник серцево-судинного ризику, а нормалізація показників жорсткості артерій є додатковим важливим критерієм ефективності лікування [3]. Одним із перспективних напрямів наукових досліджень на сьогоднішній день є вивчення можливості корекції підвищеної ригідності артерій в осіб без АГ, але з високим ризиком її розвитку [2,8]. Це пов'язано з тим, що зміна параметрів жорсткості судинної стінки нерідко передують клінічній маніфестації АГ і має прогностичне значення щодо серцево-судинних подій [9]. При цьому, як правило, рекомендації про необхідність оцінки стану органів-мішеней стосуються пацієнтів з АГ, а в ряді випадків – хворих на цукровий діабет. Одночасно, порушення ШППХ та інших параметрів, що віддзеркалюють стан судинної стінки, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) і мікроальбумінурія досить поширені в загальній популяції, особливо серед осіб, які мають інші чинники ризику, такі як куріння, ДЛП, а також істотно залежать від віку. При цьому внесок окремих чинників ризику у структуру подібних порушень у пацієнтів із фізіологічним АГ вивчений недостатньо [2].

Метаболічні та/або функціональні порушення властивостей стінки артерій розцінюються в якості патофізіологічного зв'язку між ЦД і ризиком ССЗ та/або пошкодженням органів-мішеней. Повідомляється, що посилення жорсткості артерій у пацієнтів із ЦД 2 типу, яка верифікована згідно з показниками ШППХ, є незалежним предиктором серцево-судинної смертності і незалежно пов'язане з показниками співвідношення альбумін/креатинін, нирковою недостатністю [17,18].

A. Nemes et. al. [19] проведений аналіз результатів ехокардіографічного визначення особливостей деформації, еластичності та по-

ОГЛЯДИ

казників амбулаторного індексу жорсткості аорти (АІЖА), артеріографічного визначення параметрів ШППХ та індексу аугментації (ІА) у 25 здорових добровольців. Оцінка стану автономної функції проводилась за допомогою визначення 5 стандартних кардіоваскулярних тестів. Встановлено, що в обстежених добровольців спостерігається низька і/або помірна кореляція між показниками зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) під час глибокого дихання, як найбільш чутливого кардіоваскулярного тесту в оцінці парасимпатичної функції; зі ШППХ ($r=-0,431$, $p=0,032$), деформацією ($r=0,594$, $p=0,002$), еластичністю ($r=0,407$, $p=0,043$) і АІЖА ($r=-0,453$, $p=0,023$). Показники коефіцієнта Вальсальви і шкали оцінки вегетативної нейропатії (ANS) корелюють зі ШППХ ($r=-0,557$, $p=0,004$ і $r=-0,421$, $p=0,036$ відповідно) і ІА ($r=-0,461$, $p=0,020$ і $r=-0,385$, $p=0,057$ відповідно), а ANS корелює з параметрами АІЖА ($r=-0,457$, $p=0,022$). Водночас, не виявлено жодного кореляційного зв'язку між показниками кардіоваскулярних тестів, які характеризують, в основному, функції симпатичної системи та параметрами жорсткості аорти ($p>0,05$ для усіх кореляцій).

Результати обстеження 50 хворих на ЦД 2 типу і 21 пацієнта з порушенням глюкозолерантного тесту (ГТТ) встановили, що при ЦД спостерігається більш значне підвищення показників ШППХ ($9,7\pm 2,4$ і $8,2\pm 1,4$ м/с, $p<0,01$) і серцево-судинної вегетативної дисфункції (кількість балів серцево-судинних автономних рефлексів, які оцінювались згідно з визначенням параметрів варіабельності ритму серця – відповідно $2,3\pm 1,3$ і $1,6\pm 1,0$, $p<0,01$). Встановлено, що показники концентрації N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в крові корелюють із параметрами цСАТ і САТ на плечовій артерії (САТ бр) ($r=0,74$, $p<0,001$ і $r=0,66$, $p<0,001$ відповідно), ШППХ ао ($r=0,43$, $p<0,01$), ІА ($r=0,55$, $p<0,0001$) і функцією вегетативної нервової системи (ВНС, $r=0,37$, $p<0,01$). Множинний регресійний аналіз серед пацієнтів із ЦД виявив, що підвищення цСАТ є чітким предиктором зміни концентрації NT-proBNP у хворих на ЦД 2 типу без клінічних ознак дисфункції ЛШ. Автори вважають, що зміни гемодинамічних властивостей великих артерій є провідними чинниками в розвитку дисфункції ЛШ [20]. Водночас, обстеження хворих на ЦД 1 типу не виявило кореляційного взаємозв'язку між концентрацією HbA1c і показниками ШППХ ($r=0,072$, $p=0,59$). Ми згодні

з думкою S. Liatis et. al. [21], що одноразове визначення вмісту HbA1c, проведене через кілька років після маніфестації ЦД, може не відображати загальний тягар «токсичних» ефектів гіперглікемії, які спостерігались протягом усього перебігу захворювання.

Повідомляється, що зменшення еластичності великих артерій і дисфункція ВНС з'являються вже на момент верифікації ЦД. Виникають питання: 1). Що первинне: вегетативна дисфункція і/або жорсткість великих артерій? 2). Який причинно-наслідковий зв'язок існує між дисфункцією ВНС і жорсткістю великих артерій? Запропоновано дві гіпотези: ригідність артерій може призвести до дисфункції ВНС міокарда, або, навпаки, кардіоваскулярна форма діабетичної автономної нейропатії (ДАНС) сприяє приєднанню і/або прогресуванню жорсткості стінки великих артерій. Крім того, процеси зменшення еластичності великих артерій і ДАНС можуть розвиватися паралельно, з урахуванням наслідків старіння і «токсичних» ефектів гіперглікемії [21].

Одним із можливих механізмів, який може пояснити першу гіпотезу, є порушення функцій барорецепторів, що індукуються підвищеною жорсткістю стінки артерій. З іншого боку, дисфункція серцево-судинної вегетативної автономної системи може змінювати еластичність стінки артерії, впливаючи на судинний тонус великих артерій. Зокрема, у дослідженнях на тваринах показано, що цілісність ВНС відіграє важливу роль у збереженні пружно-еластичних властивостей аорти [22]. Проте відомо, що експериментальні дослідження супроводжуються гострою модуляцією змін стану ВНС, тоді як у пацієнтів із ЦД спостерігається хронічний, поступовий, кумулятивний ефект [21]. Іншим механізмом, який, можливо, залучений у процеси індукції жорсткості артерій та розвитку вегетативної дисфункції, є збільшення ЧСС. Дійсно, збільшення ЧСС *per se*, незалежно від змін активності ВНС, сприяє розвитку жорсткості артерій. Однак показано, що нормалізація показників ЧСС у хворих на ЦД 1 типу не впливає на параметри кореляції між діастолічною функцією ЛШ і ШППХ. Отже, асоціація між парасимпатичною дисфункцією та жорсткістю артерій не опосередкована збільшенням ЧСС. Нарешті, зміни вегетативного тонуусу можуть призвести до жорсткості артерій завдяки трофічним впливам, що сприяє змінам структури судин [21].

У дослідженні Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study показано, що ДАНС проспективно пов'язана з підвище-

ною жорсткістю артерій у 18-річних пацієнтів із ЦД 1 типу, які хворіють на ЦД із дитинства. Автори вважають, що ДАНС може відігравати значну роль у патофізіології розвитку жорсткості артерій у таких пацієнтів. Основним обмеженням даного дослідження є його крос-секційний дизайн і незначна кількість обстежених пацієнтів. До речі, останнє з обмежень було частково подолане однорідною характеристикою хворих, зокрема, наявністю стійкої компенсації захворювання і, найголовніше, відсутністю верифікованих макро- і мікросудинних ускладнень ЦД [23]. За результатами дослідження S. Liatis та співавт. [21], вегетативна функція міокарда у хворих на ЦД 1 типу, зокрема парасимпатична активність, виражені зміни ЧСС при диханні, сильно корелюють із жорсткістю великих артерій. Найцікавіше, що ці зміни виявлено в молодих пацієнтів без наявності АГ в анамнезі, із відносно короткою тривалістю захворювання і відсутністю верифікованих макросудинних і/або ниркових ускладнень.

Оцінка жорсткості судинної стінки як фактора ризику ССЗ має певні особливості. З одного боку, зв'язок між підвищенням ШППХ ао і ризиком серцевих і мозкових ускладнень добре доведений [24,18]. Більше того, за даними Фремінгемського дослідження, включення оцінки результатів визначення ШППХ до стандартних шкал ризику підвищує їх інформативність [25]. З іншого боку, є певна невідповідність між очікуваним зв'язком показників жорсткості артерій, чинниками ризику ССЗ та результатами епідеміологічних досліджень. Зокрема повідомляється, що жорсткість судинної стінки підвищується з віком, за наявності АГ, ЦД та ГХ [25]. З іншого боку, встановлено, що тільки вік і рівень АТ є чіткими предикторами ШППХ, а внесок інших чинників ризику ССЗ незначний [26]. Навіть ЦД супроводжувався підвищенням показників ригідності артерій лише в ~50% досліджень, при цьому зміни цих параметрів виявились незначними [3].

Зв'язок жорсткості судин із показниками ліпідного обміну вивчений значно менше. Повідомляється, що гіпертриацилгліцеринемія (гіперТГ) достовірно підвищує жорсткість судин у чоловіків, однак цей ефект не підтверджений у жінок [27]. Виявлено незалежний зв'язок ШППХ із рівнем холестерину, але спостерігається відсутність зв'язку між рівнем ТГ і показниками ІА, що також, можливо, пояснюється статевими відмінностями серед обстежених пацієнтів [12]. У більшості досліджень не виявлено зв'язку між ШППХ і рівнем холестерину та

навіть ожирінням. Результати ультразвукового дослідження судин дозволяють стверджувати про наявність чіткого зв'язку між жорсткістю артерій та іншими ураженнями органів-мішеней, зокрема гіпертрофією ЛШ і потовщенням комплексу інтима-медіа [28]. Більшість дослідників пояснюють такий зв'язок самостійним внеском збільшення ригідності артерій у ремоделювання міокарда і прискорення атерогенезу, що супроводжується підвищенням ризику ССЗ. Більше того, результати ряду досліджень переконливо свідчать, що фіброз периферійних судин поєднується з фіброзом міокарда [3]. Отже, ймовірно, що фіброзно-еластичне потовщення інтими, збільшення позаклітинного матриксу, підвищення щільності колагену і кальцифікація судин сприяють посиленню жорсткості артерій [29].

В осіб молодого і середнього віку з фізіологічним АТ виявлена достовірна залежність між показниками жорсткості артерій та чоловічою статтю і такими чинниками ризику ССЗ, як куріння та абдомінальне ожиріння. Обтяжена спадковість і помірна ГХ достовірно не впливали на показники ригідності судинної стінки [3]. Повідомляється, що показники ШППХ ао і ШППХ на плечовій артерії (ШППХ бр) позитивно корелюють із вмістом Ca^{2+} в коронарних артеріях і зростають зі збільшенням ступеня кальцифікації останньої [30]. Автори цього дослідження зробили висновок, що параметри каротидно-стегнової ШППХ є кращим предиктором атеросклерозу, ніж сонно-радіальної або стегново-задньовеликогомілкової ШППХ, а аналіз результатів показників каротидно-стегнової ШППХ повинен використовуватись для стратифікації ризику ССЗ у клінічних умовах [30].

Повідомляється, що потовщення комплексу інтима-медіа корелює зі змінами показників ШППХ і АІЖА в нелікованих пацієнтів із ГХ [31]. Результати дослідження, проведених у хворих на ЦД 2 типу, дозволили припустити, що зміни ШППХ пов'язані з мікроальбумінурією [32] і порушенням швидкості клубочкової фільтрації [18]. Значення АІЖА, ШППХ і потовщення комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії вищі в пацієнтів із ЦД 2 типу, однак це не стосується показників ІА ао. Існує позитивна кореляція між потовщенням комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії і параметрами, які використовуються для оцінки ригідності артерій. Вважають, що зміни АІЖА можуть пояснити варіабельність показників потовщення комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії у хворих на

ОГЛЯДИ

ЦД 2 типу, а також у пацієнтів із фізіологічним ГТТ, ІА ао – тільки у хворих на ЦД 2 типу, а ШППХ – у пацієнтів із фізіологічним ГТТ [17]. Результати дослідження показників жорсткості артерій у нелікованих пацієнтів із ГХ дозволяють припустити, що одночасна оцінка трьох неінвазивних показників ригідності артерій (ШППХ, АІЖА і офісного АТ) генерує цінну інформацію про їх зв'язок із субклінічним ураженням органів у нелікованих хворих на ГХ з урахуванням їх добового індексу АТ [3,31].

Отже, визначення і аналіз параметрів ШППХ вважається золотим стандартом оцінки жорсткості артерій [4,33]. Крім того, з метою оцінки ригідності артерій запропоновано визначення АІЖА [34]. Цей показник є похідним регресії схилі ДАТ на САТ, що визначається під час проведення добового моніторингу АТ (ДМАТ) і визначається за формулою: 1-нахил регресії ДАТ/САТ, причому враховуються всі значення АТ, отримані під час проведення ДМАТ. Зміни показників АІЖА чітко корелюють з ураженням органів-мішеней і ШКФ при ГХ [31,17], серцево-судинними подіями і смертністю внаслідок ССЗ [16,34]. Повідомляється, що зміни параметрів АІЖА корелюють із показниками ШППХ, ІА ао та ІА бр і, отже, можуть слугувати маркером жорсткості артерій [16]. Результати скринінгового обстеження 11291 осіб із чинниками ризику ССЗ дозволили зробити висновок, що визначення АІЖА дає цінну прогностичну інформацію, оскільки є предиктором інсульту і серцевої смерті [35], що було підтверджено низкою інших досліджень [16]. Крім того, повідомляється, що патофізіологічні зміни АІЖА є предиктором ССЗ і смертності в 547 пацієнтів із резистентною АГ [26]. Важливим є те, що методика визначення АІЖА характеризується хорошою відтворюваністю, повторюваністю з коефіцієнтами близько 60% [28].

Проте деякі автори вважають, що показник АІЖА залежить від параметрів ПАТ і добового індексу АТ, і, відповідно, не надає нової діагностичної інформації. Зокрема, обстеження пацієнтів із некомпенсованою ГХ виявило, що параметри АІЖА залежать здебільшого від ступеня нічного зниження АТ і слабо пов'язані із ШППХ [31,36]. Одночасно повідомляється, що АІЖА позитивно пов'язаний із показниками протеїнуриї та негативно корелює з кліренсом креатиніну в пацієнтів із нещодавно діагностованою, нелікованою ГХ [36]. Обстеження пацієнтів із ГХ без проведеного медикаментозного лікування виявило, що у хворих із високими

показниками АІЖА спостерігається зниження ШКФ. Автори вважають, що АІЖА є кращим предиктором зниження ШКФ, ніж аналіз результатів ДМАТ [36]. Результати обстеження 554 пацієнтів із ГХ без проведеного медикаментозного лікування виявили, що показники АІЖА корелюють із ШКФ, параметрами потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій і тривалістю продукту напруги Корнелла [17].

Повідомляється, що в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю порівняно з хворими зі збереженою функцією нирок (аналогічного віку, показниками АТ) судини, як правило, більш ригідні [33]. Крім традиційних чинників ризику, таких як АГ і ДЛП, ймовірно, також певну роль у цих змінах відіграє уремія [37]. Процеси біологічного старіння є важливими чинниками розвитку жорсткості артерій, зокрема літні люди мають схильність до втрати пружних пластинок артерій і збільшення депозитів колагену в судинній стінці. Отже, за умови використання АІЖА в якості маркера жорсткості артерій, проведення кореляційного взаємозв'язку між показниками АІЖА і віком є недоцільним [37].

ПАТ і ступінь нічного зниження АТ (СНЗ АТ) – параметри, що визначаються при проведенні ДМАТ і корелюють із жорсткістю артерій [37]. Повідомляється, що у хворих на ГХ із недостатнім СНЗ АТ спостерігається, згідно з результатами визначення ШППХ, посилення жорсткості судин, що може свідчити про зв'язок між сповільненням нічного зниження АТ та зниженням еластичності артерій [35]. Ці висновки підтверджують результати дослідження у хворих із хронічними захворюваннями нирок і ГХ, в якому встановлено, що СНЗ АТ і ПАТ корелюють із показниками АІЖА і підкреслюють важливість проведення і аналізу результатів АІЖА [33].

Індекс аугментації – індекс приросту пульсової хвилі, характеризує співвідношення амплітуд прямої та відбитої від біфуркації аорти складових пульсової хвилі, є одним із найчастіше використовуваних сурогатних показників розтяжності аорти. Індекс приросту ІА (%) може мати від'ємне значення переважно в молодих людей з еластичними судинами; залежить від інтенсивності відбиття пульсової хвилі, тривалості періоду вигнання крові зі шлуночків серця, часу відбиття пульсової хвилі (час поширення пульсової хвилі від міокарда на периферію і у зворотному напрямку). Чим більша швидкість, тим раніше зустрічається відбита пульсова хвиля з прямою, тим раніше

виникає перший систолічний пік і тим більша відмінність між другим і першим систолічним піком. Інтенсивність відображення залежить від діаметру і еластичності малих артерій і артеріол. ІА збільшується при підвищенні середнього АТ, зменшується при збільшенні ЧСС, негативно корелює з ростом людини, що пояснює вищі значення цього показника в жінок у популяції [5,38]. У разі високої ригідності та/або підвищеної амплітуди відбитої хвилі величина ІА стає позитивною [3,8]. Збільшення показників ІА свідчить про зниження розтяжності артеріальної стінки [36]. Значення ІА як маркера серцево-судинної і загальної смертності в практично здорових людей і пацієнтів із ССЗ, підтверджує наявність асоціації між величиною ІА та підвищенням смертності у хворих із діагностованими ураженнями коронарних артерій [4].

Артеріальна жорсткість, яка оцінюється за допомогою визначення показників ШППХ [25,39], ІА та АІЖА [40], вважається незалежним предиктором ССЗ та смертності в пацієнтів із серцево-судинною патологією, а також у здорових осіб. Оскільки жорсткість аорти визначає її демпфуючу функцію і ШППХ, а також впливає на рівень ПАТ ао і ІА ао, ці показники можуть бути рекомендовані для її оцінки. Більше того, у зв'язку зі зміною цСАТ під впливом жорсткості стінки судини, останній відрізняється від показників АТ, вимірюваних на плечовій артерії. САТ ао більшою мірою відображає кровоплин у вінцевих і мозкових судинах порівняно з САТ бр і є більш значущим предиктором серцево-судинних ускладнень. Отже, вимірювання ПАТ ао і показників ІА може мати більше значення для характеристики стану серцево-судинної системи, ніж тільки оцінка жорсткості стінки судини за показниками ШППХ. У зв'язку з тим, що цСАТ, ІА та ШППХ, збільшуються з віком, при АГ, ЦД та пов'язані з іншими чинниками, що впливають на жорсткість судин, дані параметри часто використовуються в якості взаємозамінних показників жорсткості судин [6]. Встановлено зв'язок між показниками цСАТ та ДМАТ, а саме: підвищення варіабельності добового АТ асоційоване з більш високим ІА, тиском аугментації і цСАТ, а середньодобовий АТ, індекс часу і площі навантаження АТ – із більш високим тиском аугментації, цСАТ і ПАТ ао [6].

Разом із тим, результати досліджень щодо змін параметрів ІА ао при ССЗ суперечливі [17,24,41], а його значення в клінічній практиці залишається дискусійним. З однієї сторони, повідомляється, що ІА ао, незалежно від

рівня АТ, підвищується з віком, у пацієнтів із гіперхолестеринемією, ЦД 1 типу. Крім того, вважається, що верифікація змін ІА у хворих із кардіоміопатією [33], атеросклерозом і ІХС може слугувати важливим показником і/або незалежним предиктором несприятливих серцево-судинних подій [18]. Показано, що ожиріння, особливо абдомінальне, вносить самостійний внесок до змін показників ІА, а саме, сприяє його відносному зниженню. Повідомляється, що МС супроводжується підвищенням ШППХ незалежно від методів її визначення, однак це не позначається на показниках ІА [42]. Аналогічно, наявність МС не супроводжується змінами ІА; не виявлено впливу гіперглікемії і ДЛП на показники ригідності артерій, а основним параметром, що визначає зміни ІА, був рівень АТ [42]. Водночас, повідомляється, що МС пов'язаний з усіма показниками, що характеризують жорсткість артерій; виявлено зв'язок між ожирінням і ригідністю судин, при цьому рівень цСАТ корелює не тільки з ІМТ, а й з показниками об'єму талії. Необхідно зауважити, що в більшості обстежених хворих із МС діагностовано АГ, що не дозволяє виключити вплив цього чинника, так само як і відмінностей за віком [12]. Вважається, що приріст ІА ао на 10% супроводжується збільшенням ризику серцево-судинних подій у 1,28 рази незалежно від інших чинників [5,15,41].

Разом із тим, результати порівняльних досліджень, проведених у хворих із наявністю і/або відсутністю ниркової недостатності [17], практично здорових людей і пацієнтів із ГХ не виявили статистично вірогідних відмінностей у показниках ІА ао [35]. Значення ІА як маркера серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу також піддається сумніву. Зокрема, у пацієнтів із ЦД 2 типу, за відсутності традиційних чинників ризику ССЗ, зміни показників ІА не пов'язані з параметрами ШППХ [43]; не виявлено зв'язку між показниками ІА і масою ЛШ [44]. Крім того, встановлено, що параметри ІА не відрізнялися між групами хворих на ЦД 2 типу і пацієнтів із фізіологічним ГТТ [18]. У хворих на ЦД 2 типу, пацієнтів із фізіологічним і/або порушеним ГТТ спостерігаються статистично достовірні зміни показників ШППХ, але не ІА. Автори вважають, що порушення властивостей артерій у хворих на ЦД 2 типу не можуть бути стратифіковані виключно згідно з визначенням і аналізом показників ІА [43]. Повідомляється, що у хворих на ЦД 2 типу з фізіологічним АТ порівняно з пацієнтами із м'якою АГ не виявлено статистично вірогідного збіль-

ОГЛЯДИ

шення показників ІА [18]. Результати цих досліджень продемонстрували, що ІА ао, ймовірно, не є надійним маркером жорсткості артерій у хворих на ЦД 2 типу.

Відомо, що визначення ІА ґрунтується на відображенні форми хвилі тиску аорти, яка може залежати від комбінованого ефекту аорти і жорсткості периферичних артерій [18]. У хворих на ЦД 2 типу в приєднанні/або прогресуванні порушень функцій артерій беруть участь як великі, так і дрібні артерії. Інкапсуляція просвіту дрібних артерій жировою тканиною здатна сприяти «пом'якшувальному ефекту», який може змінити характеристики відображення хвиль. Ймовірно, що такі зміни просвіту дрібних артерій сприяють розсіюванню пульсової хвилі, зниженню відображення хвиль [7], що може частково пояснити наявність дисоціації між показниками ШППХ і ІА у пацієнтів із ЦД 2 типу.

ДАНС – одне з важких ускладнень ЦД 2 типу, яке діагностується незадовільно, може супроводжуватись вираженою постуральною гіпотонією, порушенням толерантності до фізичних навантажень, бути причиною ішемії коронарних судин, «німого» інфаркту міокарда, «раптової» смерті. Отже, ДАНС, яка включає ураження автономних нервових волокон, що іннервують міокард і кровоносні судини, внаслідок порушень ритму ЧСС і гемодинаміки міокарда, є одним із потенційно загрозливих для життя ускладнень ЦД [45,46]. Зокрема близько 65% хворих на ЦД вмирають внаслідок ускладнень ССЗ, які є провідною причиною смерті серед хворих на ЦД 2 типу з ДАНС [46]. Клінічна симптоматика ДАНС часто виявляється за виражених, нерідко незворотних, змінах у міокарді. Отже, рання діагностика ДАНС можлива лише при використанні комплексного інструментального дослідження функціонального стану міокарда [13,14].

Нами обстежено 65 хворих на ЦД 2 типу, із них 12 пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ, 14 хворих із субклінічною, 18 – із функціональною, 21 – із функціонально-органічною стадіями ДАНС. Групи хворих не відрізнялися за віком, індексом маси тіла (ІМТ), супутньою патологією. До контрольної групи залучили 17 практично здорових осіб, зіставних із хворими за віком та ІМТ. Діагноз ДАНС верифікували за змінами, виявленими при проведенні 5 стандартних автономних тестів серцево-судинних рефлексів, ЕКГ, векторкардіографії, добового моніторингу електрокардіограми (Холтер ЕКГ), ДМАТ, параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального

стану міокарда [13,14,45,47]. Виділяли субклінічну, функціональну і функціонально-органічну стадії ДАНС [50].

З метою оцінки пружно-еластичних властивостей артерій застосовували метод осцилометрії за допомогою апарату TensioMed™ Arteriograph 24 (Угорщина). Визначали індекс аугментації аорти (ІА ао), індекс аугментації плечової артерії (ІА бр), ШППХ ао, АІЖА, параметри ДМАТ. ЕКГ проводили за допомогою «Юкард-200» (Utas, Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях. Холтер-ЕКГ виконували за допомогою ЕС-3Н (Labtech, Угорщина), ДМАТ – монітора АВРМ-04 (Labtech, Угорщина); ехокардіографію – Siemens Sonoline Versa Plus (Німеччина) відповідно до рекомендацій Комітету по номенклатурі і стандартизації ASE.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, НbА1с – методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії; імунореактивного інсуліну (ІРІ) – за допомогою наборів фірми Immunotech Insulin IRMA (Чехія), NT-proBNP – Biomedica (Австрія); визначали індекс інсулінової резистентності (НОМА-ІР).

Усіма хворими підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінкської декларації (2004).

Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом із використанням параметричного критерію t Стьюдента і непараметричного критерію U Wilcoxon згідно з ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0).

Результати

Ригідність артерій, залежно від отриманих значень ШППХ та ІА, розцінювалась як оптимальна, нормальна, підвищена та патологічна. Оптимальні значення: ІА бр < -30%, ШППХ < 7 м/с; нормальні значення: -30% < ІА бр < -10%, 7 м/с < ШППХ < 10 м/с; підвищені: -10% < ІА бр < 10%, 10 м/с < ШППХ < 12 м/с; патологічні значення: ІА бр > 10%, ШППХ > 12 м/с [9]. Отримані нами результати свідчать, що в пацієнтів із ЦД 2 типу без діагностованих ССЗ параметри жорсткості артерій знаходились у межах фізіологічної норми, проте спостерігалась тенденція до їх підвищення порівняно з результатами, отриманими в контрольній групі (ІА ао +29,6%, p < 0,05; ІА бр +30,6%, p < 0,01; ШППХ +23,6%, p < 0,001; АІЖА +20,0%, p < 0,05). У 16,7% обстежених пацієнтів даної групи зафіксовано оптимальне значення ІА бр, у 75% – нормальне, у 8,3% – підвищене; у 91,7% – нормальне значення ШППХ, у 8,3% –

підвищене. Серед пацієнтів контрольної групи значення ІА бр у 58,3% випадків знаходилось у діапазоні оптимальних, 41,7% – нормальних меж; ШППХ – 41,7% та 58,3%, відповідно.

Аналіз пульсової хвилі серед пацієнтів із субклінічною стадією ДАНС виявив подальше зростання жорсткості судинної стінки, а саме ІА ао становив +22,1%, $p < 0,05$; ІА бр +41,9%, $p < 0,05$; ШППХ +13,5%, $p < 0,01$; АІЖА +16,7%, $p < 0,05$ по відношенню до результатів, отриманих у пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ. Середні значення ШППХ перевищує фізіологічні та розцінюється як підвищене (10,1 м/с). Серед цих хворих у 7,1% зареєстровано оптимальне значення ІА бр, 50,0% – нормальне, у 42,9% – підвищене; у 42,9% – нормальне значення ШППХ, у 57,1% – підвищене. Середні рівні параметрів ригідності артерій у пацієнтів із функціональною стадією перевищують фізіологічні та розцінюються підвищеними. ІА ао становить +26,2%, $p < 0,01$; ІА бр +66,2%, $p < 0,001$; ШППХ +24,7%, $p < 0,001$; АІЖА +30,6%, $p < 0,01$ порівняно з 2-ою групою. Рівень ШППХ статистично вірогідно відрізняється від аналогічного у хворих із субклінічною стадією (+9,9%, $p < 0,05$). У хворих із функціональною стадією в 55,5% спостерігається фізіологічні показники ІА бр, у 38,9% – підвищені, у 5,6% – патологічні; у 16,7% – фізіологічні параметри ШППХ, у 50,0% – підвищені, у 33,3% – патологічні. Функціонально-органічна стадія характеризується найвищими показниками жорсткості артерій, а саме ІА ао +37,8%, ІА бр +67,6%, ШППХ +37,1%, АІЖА +55,6%, $p < 0,001$ по відношенню до результатів, отриманих у пацієнтів із ЦД 2 типу без діагностованих ССЗ. Рівні ШППХ і АІЖА достовірно відрізняються від аналогічних у пацієнтів із субклінічною (+20,8% і 33,3%, $p < 0,001$) і функціональною стадією ДАНС (відповідно +9,9% і 19,2%, $p < 0,05$).

У пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ рівень ІРІ перевищував аналогічні показники в контрольній групі на 30,9% ($p < 0,01$), НОМА-ІР – на 67,9% ($p < 0,01$); за субклінічної стадії, відповідно, +24,9% ($p < 0,05$) і 29,6% ($p > 0,05$) порівняно з хворими без діагностованих ССЗ; функціональної – +41,3% ($p < 0,001$) та 63,2% ($p < 0,01$) порівняно з субклінічною стадією. Встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією інсуліну та параметрами ШППХ ($r = 0,05$, $p < 0,01$). У пацієнтів із функціонально-органічною стадією параметри ІР не визначали, оскільки хворі знаходились на інсулінотерапії. Повідомляється, що гіперінсу-

лінемія і/або інсулінова резистентність, ожиріння, гіперТГ можуть впливати на результати стандартних тестів серцево-судинних рефлексів, показники інтервалу QTc і дисперсії QTc, бути причиною розвитку ІХС. Гіперглікемія може впливати на показники інтервалу QTc шляхом збільшення концентрації цитозольного Ca^{2+} , що спостерігалось у практично здорових людей під час проведення ГТТ. Ймовірно, можливими молекулярними механізмами цих змін є пригнічення активності Na^+ , K^+ -АТРази, утворення NO, пригнічення активності Ca^{2+} -АТРази і активація Na^+/H^+ антипорту. Теоретично, зменшення доступності NO *in vivo*, яка спостерігається під час моделювання гострої гіперглікемії в людей, ймовірно, призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} . Незалежно від основного механізму, перевага симпатичної стимуляції над вагусною активністю, ймовірно, стимулює електричну нестабільність шлуночків, що призводить до високого ступеня ризику порушень чіткого біологічного ритму і розвитку синдрому «раптової» смерті [14].

У хворих на ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ концентрація NT-proBNP була вищою на 16,7%, ніж у осіб контрольної групи ($p > 0,05$); за субклінічної стадії ДАНС – +56,1% відносно контролю ($p < 0,001$), +33,8% – показників у пацієнтів із ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,001$); за функціональної – +91,3% відносно значень контрольної групи ($p < 0,001$), +64,0% порівняно з хворими на ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,001$) та +22,5% відносно субклінічної стадії ($p < 0,05$); за функціонально-органічної – +50,0% порівняно з субклінічною ($p < 0,001$), +34,7% – функціональною стадією ($p < 0,01$). Повідомляється, що в пацієнтів із гіпертрофією ЛШ і/або СН концентрація мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) і/або NT-proBNP у крові збільшена. Водночас повідомляють, що підвищений рівень BNP у крові може бути маркером початкових мікросудинних ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії і ретинопатії, достовірним предиктором виникнення серцево-судинної смерті в пацієнтів із ЦД 2 типу [48]. Збільшення концентрації NT-proBNP у крові зареєстровано у хворих на ЦД 2 типу з безсимптомною ішемією міокарда порівняно з пацієнтами з ГТТ [49], проте не з'ясовано питання, чи існує взаємозв'язок між рівнем NT-proBNP і розвитком макро- та/або мікросудинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу.

У хворих на ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ ММЛШ становила $176,1 \pm 7,1$ г, що на

ОГЛЯДИ

15,3% більше, ніж у контролі ($p < 0,05$); за субклінічної стадії – +17,0 %, порівняно з хворими на ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,05$); функціональної – +52,4% порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,001$) та +30,2% – субклінічної ($p < 0,001$); функціонально-органічної – +69,3% порівняно з хворими на ЦД 2 типу без ССЗ ($p < 0,001$), +44,7% – субклінічної ($p < 0,001$), +11,1 – функціональної ($p < 0,05$). Встановлено пряму кореляційну залежність між показниками концентрації NT-proBNP та ММЛШ ($r = 0,52$, $p < 0,05$); ШППХ і ММЛШ ($r = 0,59$, $p < 0,01$); ШППХ і NT-proBNP ($r = 0,5$, $p < 0,05$).

Порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ДДЛШ) у хворих на ЦД з ІР не залежить від наявності ІХС і покращується при досягненні стійкого контролю метаболізму. АГ, гіпертрофія і ДДЛШ корелюють із показниками ІР та розвитком серцевої недостатності (СН), а поєднання ІР та ЦД можуть свідчити про незадовільний перебіг/прогноз СН. ІР є провідним незалежним чинником ризику ССЗ серед інших, включаючи максимальне споживання O_2 і фракцію викиду ЛШ [14,46] Отже, ІР є патологічним станом, а не маркером погіршення перебігу СН. Порушення ефектів інсуліну, ІР можуть сприяти зменшенню продукції NO, потенціюванню дисфункції ендотелію, апоптозу, порушенню структури кардіоміоцитів [50].

Отже, у хворих на ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ спостерігається тенденція до підвищення параметрів жорсткості артерій. Приєднання субклінічної стадії ДАНС супроводжується збільшенням показників ригідності артерій. ШППХ перевищує фізіологічні показники і розцінюється як підвищена. У пацієнтів із функціональною стадією ДАНС спостерігається підвищення параметрів ІА ао і ІА бр, ШППХ і АІЖА, а ШППХ статистично достовірно збільшена порівняно з субклінічною стадією. Функціонально-органічна стадія характеризується переважно підвищеними і патологічними змінами показників жорсткості артерій. ШППХ і АІЖА статистично достовірно збільшені порівняно з субклінічною та функціональною стадією ДАНС. У хворих на ЦД 2 типу з ДАНС спостерігається виразніше збільшення концентрації ІРІ в крові та показників НОМА-ІР. У хворих на ЦД 2 типу з ДАНС встановлено пряму кореляційну залежність між концентрацією інсуліну та параметрами ШППХ ($r = 0,05$, $p < 0,01$). Збільшення вмісту NT-proBNP у крові хворих на ЦД 2 типу корелює з приєднанням субклінічної ДАНС і, отже, може свідчити про наявність субклінічної

ДАНС. У пацієнтів із ЦД 2 типу і ДАНС, збільшення рівня NT-proBNP достовірно і незалежно пов'язане зі зростанням ММЛШ і ШППХ. Отримані результати дозволяють припустити наявність патофізіологічних зв'язків між метаболічними, функціональними та структурними порушеннями міокарда у хворих на ЦД 2 типу з кардіоваскулярною формою автономної невропатії.

Неінвазивна артеріографія може бути цінним методом стратифікації ризику приєднання ДАНС у хворих на ЦД 2 типу і може застосовуватись, на нашу думку, у комплексі заходів щодо розрахунку ризику ССЗ у безсимптомних пацієнтів. Верифікація патофізіологічних змін концентрації NT-proBNP у крові з подальшою оцінкою пружно-еластичних властивостей артерій може стати, на нашу думку, базисом алгоритму ранньої діагностики ДАНС. Доцільно проводити подальші дослідження з метою верифікації особливостей взаємозв'язків між метаболічними та структурно-функціональними змінами міокарда, що дасть можливість покращити ранню діагностику та оптимізувати шляхи корекції виявлених порушень.

Список використаної літератури

1. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (ч. 1) // Атеросклероз и дислипидемии. 2010, № 1, 8-14.
2. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска // Сердце. 2010, 9, № 3 (53), 156–160.
3. Корнева В.А., Отмахов В.В., Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний // CardioСоматика. 2012, 3, №1, 34-37.
4. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Колесник Е.Л. Динаміка показників жорсткості артеріальної стінки на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії // Укр. мед. часопис. 2011, IX/X, № 5 (85), 57-59.
5. Радченко А.Д., Михеева К.В., Сиренко Ю.Н. и др. Клиническое исследование ЭЛИЗА. Результаты 6-месячного наблюдения. Донецк: Издательский дом «Заславский», 2011. 64 с.
6. Целуйко В.И., Бреговдзе Т.Р., Мишук Н.Е. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией // Укр. кард. ж. 2012, № 10, 58-66.
7. Stoner L., Young J.M., Fryer S. Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis // Int. J. Vasc. Med. 2012, 2012. Available from: <http://www.Hindawi.com/journals/ijvm/2012/>, Article ID 903107, doi:10.1155/2012/903107.
8. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов: Обзор // Артериальная гипертензия. 2010, 16, № 2, 134–143.
9. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измере-

- ния артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. М.: Медика, 2007. 72 с.
10. Олейников В.Э., Матросов И.Б., Борисова Н.В. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки. Часть I. Кардиология. 2009, № 1, 59-64.
 11. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events Study: the Framingham Heart // *Circulation*. 2010, 121, N 4, 505-511
 12. Иваненко В.В., Ротарь О.П., Конради А.О. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска // *Артериальная гипертензия*. 2009, 15, № 3, 290-295.
 13. Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях. К.: Библиотечка практикующего врача, 2006. 200 с.
 14. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Рання діагностика функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури та власних досліджень) // *Журн. АМН України*. 2010, 16, № 4, 630-650.
 15. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Кушнир С.Н. и др. Сравнительная эффективность небиволола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. 2013, № 1 (27). С. 9-19.
 16. Kikuya M., Staessen J.A., Ohkubo T. et al. How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index the Ohasama study // *J. Hypertens. Res.* 2011, 34, N 3, 314-318.
 17. Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodriguez J.I., Patino-Alonso M.C. et al. Relationship between intima-media thickness of the common carotid artery and arterial stiffness in subjects with and without type 2 diabetes: a case-series report // *Cardiovasc. Diabetol.* 2011, 10, N 3, 1-8.
 18. Wang Mei-Yeh, Chang Nei-Chung, Liu Ju-Chi, Tsai Pei-Shan. Aortic Augmentation Index is not a Useful Index of Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes // *J. Exp. Clin. Med.* 2011, 3, № 2, 70-73.
 19. Nemes A., Takacs R., Gavaller H. et al. Correlations between aortic stiffness and parasympathetic autonomic function in healthy volunteers // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2010, 88, N 12, 1166-1171.
 20. Bunce S., Townsend R.P., Steedsand C.J., Ferro C.J. The effects of central arterial pressure and autonomic dysfunction on elevations in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in men with diabetes // *Artery Res.* 2008, 2, Issue2, 60-66.
 21. Liatis S., Alexiadou K., Tsiakou A. et al. Cardiac autonomic function correlates with arterial stiffness in the early stage of type 1 diabetes // *Experimental Diabetes Research Volume* 2011, Article ID 957901, doi:10.1155/2011/957901.
 22. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Circulation*. 2007, 115, N3, 387-397.
 23. Prince C.T., Secrest A.M., Mackey R.H. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes // *Diab. Care*. 2010, 33, N 3, 652-657.
 24. Manisty C., Mayet J., Tapp R.J. et al. Wave reflection predicts cardiovascular events in hypertensive individuals independent of blood pressure and other cardiovascular risk factors: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, 56, N 1, 24-30.
 25. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events Study: the Framingham Heart // *Circulation*. 2010, 121, N4, 505-511.
 26. Muxfeldt E.S., Cardoso C.R.L., Dias V.B. et al. Prognostic impact of the ambulatory arterial stiffness index in resistant hypertension // *J. of Hypertension*. 2010, 28, N7, 1547-1553.
 27. Aznaouridis K., Vlachopoulos C., Dima I. Triglyceride level is associated with wave reflections and arterial stiffness in apparently healthy middle-aged men // *Heart*. 2007, 93, N5, 613-614.
 28. Stergiou G.S., Kollias A., Rarra V.C., Roussias L.G. Ambulatory arterial stiffness index: reproducibility of different definitions // *Am. J. Hypertens.* 2010, 23, N2, 129-134.
 29. Chue J.N., Townsend R.P., Steedsand C.J., Ferro C.J. Republished paper: arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences // *Postgrad. Med. J.* 2010, 86, N1019, 560-566.
 30. Tillin T., Chambers J., Malik I., Coady E. Measurement of pulse wave velocity: site matters // *J. Hypertens.* 2007, 25, N2, 383-387.
 31. Triantafyllidi H., Tzortzis S., Lekakis J. et al. Association of target organ damage with three arterial stiffness indexes according to blood pressure dipping status in untreated hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* 2010, 23, N12, 1265-1272.
 32. Choi S.W., Yun W.J., Kim H.Y. et al. Association between albuminuria, carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and peripheral arterial disease in Korean type 2 diabetic patients // *Kidney Blood Press Res.* 2010, 33, N2, 111-118.
 33. Gismondi R.A., Neves M.F., Oigman W., Bregman R. Ambulatory Arterial Stiffness Index Is Higher in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease // *Internat. J. Hypertens.* 2012, 2012. Available from: <http://www.Hindawi.com/journals/ijvm/2012/>, Article ID 178078, doi:10.1155/2012/178078.
 34. Baumann M., Dan L., Nurnberger J. et al. Association of ambulatory arterial stiffness index and brachial pulse pressure is restricted to dippers // *J. of Hypertens.* 2008, 26, N2, 210-214.
 35. Jerrard-Dunne P., Mahmud A., Feely J. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index-interchangeable or mutually exclusive measures? // *J. Hypertens.* 2008, 26, N3, 529-534.
 36. Schillaci G., Parati G., Pirro M. et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance // *Hypertension*. 2007, 49, N5, 986-991.
 37. Lee H.Y., Oh B.H. Aging and arterial stiffness // *Circulation J.* 2010, 74, N11, 2257-2262.
 38. Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension // *Hypertension*. 2009, 54, N2, 409-413.
 39. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, 55, N13, 1318-1327.
 40. Palmas W., Pickering T.G., Teresi J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus // *Hypertension*. 2009, 53, N2, 120-127.
 41. McEniery C.M., Spratt M., Munnery M. et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study // *Hypertension*. 2010, 56, N1, 36-43.
 42. Kovaite M., Petrulioniene Z., Ryliskyte L. Systemic assessment of arterial wall structure and function in metabolic syndrome // *Proc. West Pharmacol. Soc.* 2007,

ОГЛЯДИ

- 50, N3, 123-130.
43. Ogawa O., Hiraoka K., Watanabe T. et al. Diabetic retinopathy is associated with pulse wave velocity, not with the augmentation index of pulse waveform // *Cardiovasc. Diabetol.* 2008, 25, N1, 7-11.
 44. Ozasa N., Furukawa Y., Morimoto T. et al. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and hemodynamic parameters in type 2 diabetes // *Hypertens. Res.* 2008, 31, N1, 425-432.
 45. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* 2010, 33, N10, 2285-2293.
 46. Ziegler D., Zental C.P., Perz S. et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort study // *Diabetes Care.* 2008, 31, N3, 556-561.
 47. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: класифікація, клінічні прояви, діагностика: Метод. реком. К.: Укрпатентінформ, 2011. 22 с.
 48. Debono M., Cachia E. The impact of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: is it associated with left ventricular dysfunction? // *Auton. Neurosci.* 2007, 132, N1-2, 1-7.
 49. Babes E., Babes V., Popescu M., Ardelean A. Value of n-terminal pro-b-type natriuretic peptide in detecting silent ischemia and its prognostic role in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus // *Acta Endocrinologica (Buc).* 2011, VII, N2, 209-218.
 50. Hamano K., Abe M., Komi R., Kobayasi S. N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for predicting silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus independent of microalbuminuria // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2010, 26, N3, 534-539.

Ригидность артерий, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (обзор литературы и собственные данные)

В.А. Сергиенко

Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов

Резюме. В обзоре представлены современные данные о методах определения, диагностической значимости изменений параметров жесткости артерий, в частности результатов артериографического определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), амбулаторного индекса жесткости аорты (АИЖА), индекса аугментации в аорте (ИА ао) и ИА на плечевой артерии (ИА бр) при сердечно - сосудистых заболеваниях (ССЗ), сахарном диабете (СД), кардиоваскулярной форме диабетической автономной невропатии (ДАНС). Представлены результаты собственных исследований определения параметров жесткости артерий, концентрации циркулирующего инсулина (ИРИ), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, структурно - функционального состояния миокарда у 65 больных СД 2 типа, из них 12 пациентов СД 2 типа без верифицированных ССЗ, 14 больных с субклини-

ческой стадией ДАНС, 18 - функциональной, 21- функционально - органической. Установлено, что СД 2 типа без ССЗ характеризуется тенденцией к повышению жесткости артерий; субклиническая стадия - повышенной СРПВ ао; функциональная - повышением ИА ао и ИА бр, СРПВ, АИЖА; функционально - органическая - повышенными и патологическими изменениями ригидности артерий. ДАНС сопровождается повышением инсулиновой резистентности, содержания ИРИ, NT-proBNP. Существует прямая корреляционная зависимость между концентрацией NT-proBNP и увеличением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), СРПВ; СРПВ и ММЛЖ. Полученные результаты позволяют предположить наличие патофизиологических связей между метаболическими, функциональными и структурными нарушениями миокарда у больных СД 2 типа с кардиоваскулярной формой автономной невропатии.

Ключевые слова: ригидность артерий, инсулиновая резистентность, мозговой натрийуретический пептид, структурно-функциональное состояние миокарда, кардиоваскулярная форма диабетической автономной невропатии.

Arterial stiffness, cardiovascular disease and diabetes mellitus (review of literature and own data)

V.O. Serhiyenko

Danylo Halatsky National Medical University, Lviv

Summary. This review presents actual data about the diagnostic methods, value of the arterial stiffness parameters, in particular, the results of arteriographic determination of pulse wave velocity, ambulatory aortic stiffness index (AASI), index of aortic augmentation (IAa) and IA on the brachial artery (IAbr) in cardiovascular diseases (CVD), diabetes mellitus (DM), diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). The article contains the original results of a study of arterial wall stiffness parameters, concentrations of circulating insulin (CCI), N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), structural-functional state of the myocardium evaluated in 65 patients with type 2 DM, out of which 12 with type 2 DM without verified CVD, 14 patients with subclinical stage, 18 with functional stage, 21 with functional-organic stage of CAN. It has been established that type 2 DM without CVD is characterized by a tendency to increasing arterial stiffness parameters; subclinical stage by an increased PWVao; functional stage by increased IAa and IAbr, PWV, AASI; functional-organic stage by elevated and pathological values of arterial stiffness parameters. CAN is associated with increased levels of CCI, NT-proBNP, insulin resistance parameters.

A direct correlation between NT-proBNP and increased left ventricular mass (LVM), PWV; PWV, and LVM was found. The results obtained suggest the presence of pathophysiological links between metabolic, functional, and structural disorders of the myocardium in patients with type 2 DM and cardiovascular autonomic neuropathy.

Keywords: arterial stiffness, insulin resistance, brain natriuretic peptide, structural-functional state of the myocardium, diabetic cardiovascular form of autonomic neuropathy.

УДК 616.379-008.64-08:576.344

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

Н.Д. Тронько,
И.П. Пастер*

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

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

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

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) первого 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 периферичес-

ких артерий, а также к 2-4-кратному увеличению риска смертельных исходов при этих заболеваниях [2,3].

СД 1 типа может привести при прогрессировании заболевания к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе, диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезни сердца и инсульта [4]. СД также является причиной для большей заболеваемости и смертности [5].

Число людей, страдающих СД, постоянно увеличивается. Этому способствуют многие факторы, в частности, рост численности населения, старение, урбанизация, рост распространенности ожирения и отсутствия физической активности [6].

По оценкам специалистов, распространен-

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

ОГЛЯДИ

ность СД для всех возрастов во всем мире составляла 2,8% в 2000 г. и составит 4,4% в 2030 г., а общее количество людей, страдающих СД, увеличится с 171 миллиона в 2000 г. до 366-400 миллионов в 2030 г., даже если распространенность ожирения останется стабильной до 2030 г. [6,7].

СД 1 типа является одним из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте, что приводит к значительной заболеваемости и смертности, а также огромным затратам на здравоохранение. Хуже того, ожидается удвоение заболеваемости СД 1 типа у детей в возрасте до 5 лет к 2020 г. [6].

Общая стоимость диагностики СД, по оценкам специалистов, составляла 174 млрд долларов в 2007 г., которая включала 116 млрд долларов прямых медицинских расходов и 58 млрд долларов косвенных расходов (выплаты по инвалидности, потере работы и преждевременной смертности) [8].

В 2012 г. распространенность СД 1 типа в Украине составила 1311335 больных или 2885,0 человек на каждые 100 тысяч населения [9]. Количество лиц, у которых СД был впервые выявлен в 2012 г., превысило 121 тысячу.

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) [10,11].

Современные исследования по терапии СД направлены на поиск средств (препаратов), действия которых максимально приближены к физиологическим условиям динамики секреции инсулина [12]. 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 [13].

Весьма перспективным методом терапии СД является также использование стволовых клеток (СК) в качестве практически неограниченного источника физиологически компетентного заменителя первичных островков Лангерганса [14-16].

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

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

Анализ клинических исследований по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 1 типа проведен по базе данных сайта ClinicalTrials.gov [17].

ClinicalTrials.gov – это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (U.S. 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) и представлен широкой публике в феврале 2000 г. [18]. В настоящее время веб-сайт ClinicalTrials.gov поддерживает Национальная медицинская библиотека (National Library of Medicine) Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций.

ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о клинических исследованиях по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний [18]. Информация об исследованиях появляется на веб-сайте в момент их начала и постоянно обновляется спонсорами или главными исследователями на протяжении всего исследования. После регистрации на сайте информация об исследовании не удаляется. В некоторых случаях результаты представляют после окончания исследования.

Согласно требованиям раздела 801 Поправок к закону США о продуктах питания и медикаментах от 2007 г. основные результаты

клинических исследований должны быть представлены, как правило, не позднее одного года после их завершения [19]. С сентября 2009 г. обязательным стало представление информации о неблагоприятных событиях при клинических исследованиях.

Количество клинических исследований, которые ежегодно регистрируются на ClinicalTrials.gov, начало стремительно расти после принятия Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors) в сентябре 2005 г. требования регистрации в качестве условия публикации в соответствии с Едиными требованиями к рукописям, представленным в биомедицинские журналы («Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals») [20]. Так, в 2000 г. было зарегистрировано 5644 клинических исследований, в 2002 г. – 8588, в 2004 г. – 12055, в 2006 г. – 35920, в 2008 г. – 66352, в 2010 г. – 101255 и в 2012 г. – 138898 исследований.

Международный комитет редакторов медицинских журналов представляет объединение главных редакторов медицинских журналов, которое утверждает Единые требования к рукописям [21]. Последний пересмотр документа был проведен в августе 2013 г. редакторами ведущих медицинских журналов мира, таких как «Annals of Internal Medicine», «British Medical Journal», «Canadian Medical Association Journal», «Chinese Medical Journal», «Journal of the American Medical Association», «Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde» («The Dutch Medical Journal»), «New England Journal of Medicine», «New Zealand Medical Journal», «The Lancet», «The Medical Journal of Australia», «Revista Médica de Chile», «Tidsskrift for Den Norske Lægeforening» («The Journal of the Norwegian Medical Association»), «Ugeskrift for Læger» («Journal of the Danish Medical Association»), а также представителями Национальной медицинской библиотеки Национального института здоровья и Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (World Association of Medical Editors).

Справедливости ради стоит отметить, что Международный комитет редакторов медицинских журналов не является сторонником одного конкретного регистра, но выдвигает требования о соответствии нескольким критериям: доступность общественности на бесплатной основе, открытость для всех потенциальных регистраторов клинических исследований, управление некоммерческой организацией, наличие механизма обеспечения достоверности данных регистрации и возможность электронного по-

иска в реестре [22].

По состоянию на 1 июля 2013 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация о 147963 исследованиях, которые проводятся в 186 странах мира, из которых 64526 исследований (43,6% от общего количества) за пределами США, 60586 (40,9%) – в США, 9273 (6,3%) – совместно в США и других странах и для 13578 (9,2%) исследований информация о месте проведения исследования не была предоставлена спонсором [20].

Количество клинических обследований (119857 записей или 81,0% от общего количества зарегистрированных исследований) значительно превалировало над количеством клинических наблюдений (27418 или 18,5%) и включало 79938 записей об изучении медикаментов или биологических эффектов, 29906 записей – поведенческих реакций, 13425 записей – хирургических процедур и 10616 записей – приборов и устройств [20]¹. Часть записей (0,5% от общего количества зарегистрированных исследований) имели расширенный доступ.

По состоянию на 1 июля 2013 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация о 22 клинических исследованиях по применению стволовых клеток для лечения сахарного диабета 1 типа (таблица).

Анализ дат начала исследований (даты согласно заявкам на проведение исследований) показал, что в 2003 г. было зарегистрировано 1 клиническое исследование, в 2006 г. – 2, в 2007 г. – 1, в 2008 г. – 5, в 2009 г. – 3, в 2010 г. – 6, в 2011 г. – 2 и в 2012 г. – 1 исследование (данные для 1 исследования не представлены).

Средняя продолжительность исследований составляет около 4 лет и 4 месяцев (от 12 месяцев до 9 лет и 3 месяцев). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2009-2011 гг. – по 1 исследованию, в 2012 г. – 6 исследований, в 2013 г. – 2, в 2014 г. – 8 и в 2015 г. – 1 исследование (данные для 1 исследования не представлены).

Текущий статус выполнения исследования: «набор» (активный набор участников исследования) – 10 исследований (45,5% от общего количества), «завершен» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) – 2 исследования (9,1%), «активный, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) – 1 исследование

¹ Клиническое обследование может включать более одного типа вмешательства (соответственно, для одного обследования может быть более одной записи). В связи с этим, сумма записей по типу вмешательства не равна общему числу клинических обследований.

ОГЛЯДИ

(4,5%) и «остановлен» (исследование остановлено раньше времени до набора первого участника) – 1 исследование (4,5%). Для 8 исследований (36,4% от общего количества) статус выполнения и набора участников «неизвестный», так как информация не была обновлена в последнее время. В целом, последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2007-2009 гг. – для 1 исследования ежегодно, в 2010-2012 гг. – для 5 исследований ежегодно и в 2013 г. – для 4 исследований.

Почти половина всех исследований (10 исследований или 45,5% от общего количества) проводится в клиниках Китая. Также базовые учреждения исследований расположены в США (3 исследования или 13,9%), Бразилии (2 исследования или 9,1%), Великобритании, Германии, Индии, Мексике, Филиппинах, Чили и Швеции (по 1 исследованию или по 4,5%). Подавляющее большинство исследований проводится в одном специализированном учреждении, за исключением исследований NCT00690066 (выполняется в 20 учреждениях США) и NCT00703599 (выполняется в 2 учреждениях Филиппин).

По 1 организации-соисполнителе (другие организации, оказывающие поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности) было указано в 4 исследованиях, по 2 организации – в 2 исследованиях и 3 организации – в 1 исследовании.

По видам вмешательства исследования были распределены на следующие группы: «биологическое» – 10 (45,5% от общего количества), «процедура» – 8 (36,4%), «медикаменты» – 1 (4,5%), «устройство» – 1 (4,5%) и «другое» – 2 (9,1%).

Среднее количество участников в исследованиях составило около 47 субъектов (минимальное – 15, максимальное – 200).

Тип исследования во всех случаях был интервенционный, 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.

Распределение для 6 исследований (27,3% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) – и для 10 (45,4%) – не рандомизированное (распределение участников по группам по решению врача). Для 6 исследований (27,3% от общего количества) способ распределения не был указан.

Согласно классификации исследований, 19 из них (86,4% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата

в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, а 2 исследования (9,1%) – только для оценки эффективности (для 1 исследования или для 4,5% данные отсутствовали).

В 12 исследованиях (54,5% от общего количества) моделью вмешательства были одиночная группа (однонаправленное исследование), а в 10 исследованиях (45,5%) – параллельная, при которой участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования.

В 19 исследованиях (86,4% от общего количества) маскировка не использовалась, т.е. все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства, 1 исследование (4,5%) было одиночным слепым (о назначении вмешательства не знал или исследователь или участник) и 2 исследования (9,1%) – двойным слепым (о назначении вмешательства не знали две или более сторон). В исследовании NCT00690066 (двойное слепое) о сути назначенного вмешательства не знали субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов, в исследовании NCT00971503 (одиночное слепое) – эксперт по оценке результатов и в исследовании NCT01157403 (двойное слепое) о сути назначенного вмешательства не знали субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов, в исследовании NCT00971503 (одиночное слепое) – эксперт по оценке результатов и в исследовании NCT01157403 (двойное слепое) – субъект и исследователь.

Основной целью 21 исследования (95,5% от общего количества) было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния) и только для 1 исследования NCT01068951 (4,5%) – профилактика (оценка одного или нескольких вмешательств для предупреждения развития конкретного 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 3 исследований (13,6% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) – для 11 исследований (50,0%), II фаза (включает

контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) – для 6 исследований (27,4%) 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 (4,5%). Указание фазы отсутствовало для исследования NCT01068951 (4,5% от общего количества), целью которого была профилактика.

Подавляющее большинство клинических исследований не предусматривают научные публикации результатов. Показано, что результаты 25-50% клинических исследований не были опубликованы, а среднее время на публикацию составляет около 2 лет [23,24].

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 4 клинических исследований в этом направлении.

Согласно результатам исследования NCT00315133, в клинике наиболее положительные результаты были получены при аутологичной трансплантации СК костного мозга 23 пациентам с СД 1 типа [25,26]. Согласно протоколу исследования, мобилизованные циклофосфамидом и колониестимулирующим фактором гранулоцитов СК костного мозга пациентов собирали методом лейкофореза и криоконсервировали. Через некоторое время пациентам вводили антигитимоцитарный глобулин кролика и циклофосфамид, а затем проводили внутривенную инфузию СК (3×10^6 CD34+ клеток на 1 кг массы тела пациента) и подкожное введение колониестимулирующего фактора гранулоцитов. В результате, 20 из 23 пациентов полностью отказались от инъекций инсулина, из них 12 пациентов – на длительный период (до 4 лет) и еще 8 пациентов приобрели переходящую инсулинонезависимость. У большинства пациентов снизилась потребность в инсулине, что сопровождалось повышением уровня С-пептида в крови. Основными осложнениями

этой процедуры были лихорадка, крапивница, сыпь, двухсторонняя пневмония и эндокринные нарушения (болезнь Грейвса, гипотиреоз и переходящий гипогонадизм).

Это исследование позволяет предположить, что отказ от экзогенного введения инсулина у пациентов с впервые выявленным СД 1 типа может быть достигнут после иммуноабляции и восстановления иммунной системы с помощью трансплантации аутологичных гематопоэтических СК [25, 26].

По результатам исследования NCT00807651 предложена процедура лечения пациентов с СД 1 типа и диабетическим кетоацидозом трансплантацией аутологичных немиелоаблативных гематопоэтических СК, которые собирали после предварительной обработки циклофосфамидом и антигитимоцитарным гемоглобином [27].

После трансплантации гематопоэтических СК полная ремиссия, которая определялась как независимость от инсулина, наблюдалась у 15 из 28 пациентов (53,6%) в течение 19,3 месяцев в период от 4 до 42 месяцев [27]. Полная ремиссия чаще достигалась у пациентов без диабетического кетоацидоза (70,6% против 27,3% у пациентов с диабетическим кетоацидозом). В группе пациентов без диабетического кетоацидоза уровень С-пептида натощак, его пиковое значение во время проведения орального теста на толерантность к глюкозе, а также площадь под кривой уровня С-пептида этого теста были значительно повышены в течение 1 месяца после трансплантации и оставались высокими в течение 24-месячного наблюдения. В группе пациентов с диабетическим кетоацидозом значительное повышение уровня С-пептида и его пикового значения во время проведения орального теста на толерантность к глюкозе наблюдали только в 18 и 6 месяцев соответственно. Случаи смертности не зарегистрированы.

Для изучения острой реакции клеток периферической крови пациентов с СД 1 типа на трансплантацию аутологичных немиелоаблативных гематопоэтических СК были отобраны 6 пациентов с полной ремиссией и 3 пациента, которые оставались инсулинозависимыми [28]. Уровень С-пептида был значительно выше в первой группе пациентов. Показано, что в 6 месяцев наблюдения острая реакция лимфоцитов характеризовалась снижением CD3+CD4+, CD3+CD8+ популяции Т-клеток и восстановлением популяций В-клеток и естественных клеток-киллеров в обеих группах пациентов без существенных различий между ними.

Активность большинства связанных с иммунитетом генов и сигнальных путей в одноядерных клетках периферической крови обеих

ОГЛЯДИ

групп повышалась в то время, как ни один из транскрипционных факторов иммунного регуляторного компонента существенно не изменялся; группа пациентов с полной ремиссией отмечена большим количеством генетических событий, модифицированных трансплантацией аутологичных немиелоаблативных гематопоэтических СК, чем группа пациентов, которые оставались инсулинозависимыми, и с каждой группой ассоциировались: отчетливая картина вышестоящих сигнальных путей, система коэкспрессирующихся генов, а также гены активаторного хроматинового блока (хаб-гены), например, TCF7 и GZMA [28]. Таким образом, трансплантация гематопоэтических СК может улучшить функцию островков поджелудочной железы у пациентов с впервые выявленным СД 1 типа, возможно, за счет элиминации специфических аутореактивных Т-клеток.

Согласно результатам исследования NCT01341899, при трансплантации аутологичных гематопоэтических СК (криоконсервированные прогениторные клетки CD34+) 13 пациентам с впервые выявленным СД 1 типа, 10 из которых имели диабетический кетоацидоз, было отмечено постепенное восстановление количества лимфоцитов, снижение уровня сывороточных антител, интерлейкина-1, интерлейкина-17 и фактора некроза опухоли- α [29]. 11 пациентам требовалась значительно меньшая доза инсулина для адекватного контроля гликемии, что сопровождалось снижением уровня гликозилированного гемоглобина и увеличением концентрации С-пептида. Три пациента достигли независимости от экзогенного инсулина на 7-54 месяца.

Выживание оставшихся β -клеток было положительно связано с функцией β -клеток, но отрицательно – с аутоантителами [29]. Количество клеток CD34+ позитивно коррелировало с концентрациями в сыворотке интерлейкина-10, интерлейкина-14, трансформирующего фактора роста- β и С-пептида, однако отрицательно – с уровнем в сыворотке фактора некроза опухоли- α и дозой инсулина после трансплантации.

По результатам исследования NCT01350219 предложена процедура «ментор-терапии стволовыми клетками» (Stem Cell Educator Therapy), в которой кровь пациента циркулирует по замкнутой системе, где происходит сепарация лимфоцитов из цельной крови и кратковременное совместное культивирование их с прилипшими мультипотентными стволовыми клетками пуповинной крови с последующим возвращением в систему кровообращения пациента [30].

В исследовании на 15 пациентах с СД 1 типа, средний возраст которых составил 29 лет (диапазон: от 15 до 41), а медиана истории болез-

ни – 8 лет (диапазон: от 1 до 21), была показана хорошая переносимость «ментор-терапии стволовыми клетками» и отсутствие отрицательных эффектов [30]. При этом отмечено заметное улучшение уровня С-пептида, уменьшение средних значений гликозилированного гемоглобина, снижение средней суточной дозы инсулина как у 6 пациентов с некоторой остаточной функцией β -клеток, так и у 6 пациентов без остаточной функции β -клеток. Также было отмечено увеличение базального и стимулированного глюкозой уровня С-пептида через 40 недель. В контрольной группе (3 пациента) отсутствовали значительные изменения.

У пациентов, которые получали «ментор-терапию стволовыми клетками», отмечено также увеличение экспрессии костимулирующих молекул (в частности, CD28 и ICOS), увеличение количества Т-супрессорных клеток, экспрессирующих CD4+, CD25+ и Foxp3+, и восстановление баланса цитокинов Th1, Th2 и Th3 [30]. Таким образом, предварительные данные свидетельствуют о том, что «ментор-терапия стволовыми клетками» безопасна, улучшает метаболический контроль у пациентов с СД 1 типа, приводит к обратному развитию аутоиммунных реакций и способствует регенерации β -клеток островков Лангерганса.

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения клеточной терапии для лечения 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, позволяют четко интерпретировать результаты, оценить безопасность и эффективность предложенного способа лечения. Выполнение всех этих положений, несомненно, приведет к ускорению прогресса в этой области медицинской науки.

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 сахарного диабета 1 типа

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
1	NCT00315133 12.2003 – 12.2012 Неизвестный 11.2010	Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Early Onset Type 1 Diabetes Mellitus – a Phase I/II Study	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil + Northwestern University + Genzyme Votarelli J.C., MD, PhD	Процедура: иммуносупрессия и трансплантация аутологических стволовых клеток Процедура: трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток 24 субъекта	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
2	NCT00465478 03.2006 – 03.2014 Набор 04.2007	Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation in Treating Patients With Type 1 or 2 Diabetes Mellitus – a Phase 1/2 Study	Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong, China Chen L., MD Wang X., MD, PhD Hou W., MD Dong J., MD Tang K., MD, PhD Hou X., MD Sun L., MD	Процедура: трансплантация аутологических мононуклеарных клеток костного мозга 200 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
3	NCT00646724 01.2008 – 01.2014 Набор 06.2011	Cotransplantation of Islet and Mesenchymal Stem Cell in Type 1 Diabetic Patients	Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China Tan J., Prof.	Биологическое: котрансплантация островков Лангерганса и мезенхимальных стволовых клеток 30 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
4	NCT00690066 06.2008– 12.2010 Неизвестный 02.2011	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PROCYMAL® (Ex Vivo Cultured Adult Human Mesenchymal Stem Cells) for the Treatment of Recently Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM)	United States of America: University of Alabama, Birmingham, Alabama Scripps Whittier Diabetes Institute, LaJolla, California Stanford University, Stanford, California University of Florida, Gainesville, Florida Diabetes Research Institute, Miami, Florida и 15 организаций в США + Juvenile Diabetes Research Foundation	Медикаменты: PROCYMAL® Внутривенная инфузия культивируемых ex vivo мезенхимальных стволовых клеток взрослого человека 60 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
5	NCT00703599 11.2007 – 12.2009 Неизвестный 06.2008	Phase I/II Study of Intravenous Administration of Activated Autologous Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction in Patients With Type 1 Diabetes	Beverly Hills Medical Group, Makati City, Manila, Philippines Veterens Memorial Medical Centre, Quezon City, Manila, Philippines Barronechea E.A., MD Lucero F.Q., MD	Процедура: внутривенное введение аутологических стволовых клеток жировой ткани 30 субъектов	Тип: обследование Распределение: не указано Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

ОГЛЯДИ

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
6	NCT00788827 01.2008 – 11.2012 Неизвестный 07.2011	A Phase I Safety and Tolerability Study Following the Infusion of Autologous Expanded Progeny of an Adult CD34+ Stem Cell Subset (InsulinCytes) to Patients With Type 1 Diabetes Mellitus and a Successful Renal Transplant	Imperial College NHS Healthcare Trust, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom <i>Pusey C., MD</i>	Биологическое: дифференциация аутологичных стволовых клеток CD34+ в иммунопродуцирующие клетки и введение в организм или хвост поджелудочной железы реципиента 18 субъектов	Тип: обследование Распределение: не указано Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
7	NCT00807651 02.2008 – 02.2013 Неизвестный 03.2010	Safety and Efficacy Study of Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Early Onset Type 1 Diabetes – a Phase II Study	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, Shanghai, China <i>Ning G., MD, PhD</i>	Процедура: иммуносупрессия и трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток 30 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
8	NCT00873925 03.2009 – 10.2012 Завершён 04.2013	Transfusion of Autologous Umbilical Cord Blood Plus Vitamin D and Omega 3 Fatty Acids to Preserve Beta Cell Function in Children With Recent Onset Type 1 Diabetes – A Pilot Study	University of Florida, Gainesville, Florida, United States + Juvenile Diabetes Research Foundation + National Institutes of Health <i>Haller M.J., MD</i>	Биологическое: трансфузия аутологичной крови пуповины 15 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
9	NCT00971503 02.2011 – 02.2012 Отозван 07.2011	Safety and Efficacy of Arterial Delivery of Autologous Bone Marrow Cells in the Treatment of Insulin-Dependent Diabetes	School of Medicine, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Santiago de Chile, Chile <i>Mesples A.D., MD</i>	Процедура: имплантация аутологичного костного мозга непосредственно в поджелудочную железу 34 субъекта	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: простое слепое исследование (эксперт по оценке результатов) Задача: лечение Фаза: II
10	NCT00989547 Неизвестный 10.2009	Transfusion of Autologous Umbilical Cord Blood to Reverse Hyperglycemia in Children With Type 1 Diabetes – A Pilot Study	Forscherguppe Diabetes der Technischen Universität, München, Bavaria, Germany	Другое: трансфузия аутологичной пуповинной крови VITA 34 23 субъекта	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: не указано Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
11	NCT01068951 06.2010 – 05.2013 Набор 03.2012	Open Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Treatment of Recently Diagnosed Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden <i>Carlsson P.-O., MD, PhD</i>	Биологическое: аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток 20 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: профилактика Фаза: не указана

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
12	NCT01121029 05.2010 – 12.2012 Завершён 12.2012	Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes Mellitus	Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, Nuevo Leon, Mexico <i>Lavalle F.J., MD</i>	Процедура: трансплантация аутологических гемопозитивных стволовых клеток 15 субъектов	Тип: обследование Распределение: не указано Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
13	NCT01143168 06.2010 – 12.2011 Неизвестный 06.2010	A Pilot Study on Transplantation Therapy Using Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells and Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Armed Police General Hospital, P.R.China, Beijing, China <i>Shi X.Y., MD</i>	Биологическое: трансплантация аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга и мезенхимальных стволовых клеток пуповины 24 субъекта	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
14	NCT01157403 07.2010 – 08.2014 Набор 06.2013	Autologous Transplantation of Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Patients With Onset of Type 1 Diabetes	Endocrine Department, the southwest Hospital of the Third Military Medical University Chongqing, Chongqing, China	Биологическое: аутологичная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга 80 субъектов	Тип: обследование Распределение: не указано Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: двойное слепое исследование (субъект и исследователь) Задача: лечение Фаза: II, III
15	NCT01219465 09.2010 – 12.2012 Неизвестный 09.2010	Safety and Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Infusion for Initial Type 1 Diabetes	The Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong, China	Биологическое: трансфузия мезенхимальных стволовых клеток пуповины 50 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
16	NCT01285934 01.2009 – 12.2014 Набор 04.2013	A Trial of High Dose Immunosuppression and Autologous Hematopoietic Stem Cell Support Versus Intensive Insulin Therapy in Adults With Early Onset Type 1 Diabetes Mellitus	Northwestern University, Chicago, Illinois, United States + University of Sao Paulo General Hospital <i>Burt R., MD</i>	Процедура: трансплантация аутологических гемопозитивных стволовых клеток 30 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
17	NCT01322789 09.2008 – 12.2015 Набор 11.2010	Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Newly-diagnosed Type 1 Diabetic Patients	University Hospital, School of Medicine of Ribeirão Preto, Brazil <i>Voltairelli J., MD, PhD</i>	Биологическое: внутривенная инфузия мезенхимальных стволовых клеток 10 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

ОГЛЯДИ

№№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление исследования	Тип и дизайн исследования
18	NCT01341899 06.2006 – 12.2015 Набор 07.2011	Prospective Study of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat New Onset Type 1 Diabetes	Division of Endocrinology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China <i>Zhu D., MD, PhD</i>	Процедура: иммуносупрессия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток 50 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
19	NCT01350219 09.2010 – 09.2014 Набор 10.2012	Stem Cell Educator Therapy in Type 1 Diabetes	Tianhe Stem Cell Biotechnologies Inc., China + Chinese government fundings	Устройство: «Ментор-терапия стволовыми клетками» (Stem Cell Educator) для изоляции лимфоцитов, их культивирования с мультипотентными стволовыми клетками пуловинной крови и последующей аутологичной инфузией лимфоцитов 100 субъектов	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
20	NCT01374854 01.2009 – 12.2014 Активный, без набора 11.2012	Umbilical Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Cells Infusion in Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Open-label Study	Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China <i>Tan J., Prof.</i>	Биологическое: инфузия мезенхимальных стволовых клеток пуловинной крови в артерию поджелудочной железы 44 субъекта	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
21	NCT01496339 01.2012 – 05.2014 Набор 06.2012	Phase 1/2 Clinical Study of MesSCs Infusion in Type 1 Diabetes	The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China + Zhejiang University + Wenzhou Medical University + Zhenjiang First People's Hospital <i>Xiang C., Prof.</i>	Биологическое: трансплантация мезенхимальных стволовых клеток через артерию поджелудочной железы или внутривенная инфузия 50 субъектов	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
22	NCT01832441 03.2011 – 05.2014 Набор 04.2013	Study Safety and Efficacy of Bone Marrow Derived Autologous Cells for the Treatment of Diabetes Mellitus	Chaitanya Hospital, Pune, India <i>Bagu A.E., MS</i>	Другое: ауто трансплантация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга 100 субъектов	Тип: обследование Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

Все данные в таблице приведены по состоянию на 01.07.2013

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.
- Secchiero P., Candido R., Corallini F. et al. Systemic tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery shows antiatherosclerotic activity in apolipoprotein E-null diabetic mice // Circulation. 2006, 114, 1522-1530.
- 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.
- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004, 27, 1047-1053.
- Borowiak M. The new generation of beta-cells: replication, stem cell differentiation, and the role of small molecules // Rev. Diabet Stud. 2010, 7, 93-104.
- Wagner R.T., Lewis J. et al. Stem cell approaches for the treatment of type 1 diabetes mellitus // Transpl. Res. 2010, 156, 169-179.
- Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2012 рік // Ендокринологія. 2013, 18, № 1, додаток 1, 36 с.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- ClinicalTrials.gov / <http://www.clinicaltrials.gov>.
- ClinicalTrials.gov: Background / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
- ClinicalTrials.gov: About the results database / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>.
- ClinicalTrials.gov: Trends, charts, and maps / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
- About the International Committee of Medical Journal Editors / <http://www.icmje.org/about>.
- International Committee of Medical Journal Editors: Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated august 2013 / <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
- 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.
- Voltarelli J.C., Couri C.E., Stracieri A.B. et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // JAMA. 2007, 297, 1568-1576.
- Couri C.E., Oliveira M.C., Stracieri A.B. et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // JAMA. 2009, 301, 1573-1579.
- Gu W., Hu J., Wang W. et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis influences complete remission after treatment with hematopoietic stem cell transplantation in adolescents with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2012, 35, 1413-1419.
- Zhang X., Ye L., Hu J. et al. Acute response of peripheral blood cell to autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetic patient // PLoS One. 2012, 7(2):e31887. doi: 10.1371/journal.pone.0031887.
- Li L., Shen S., Ouyang J. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves β -cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012, 97, 1729-1736.
- Zhao Y., Jiang Z., Zhao T. et al. Reversal of type 1 diabetes via islet β -cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells // BMC Med. 2012, Jan 10;10:3. doi: 10.1186/1741-7015-10-3.

(Надійшла до редакції 09.09.2013)

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

М.Д. Тронько, І.П. Пастер

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

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

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

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

M.D. Tronko, I.P. Pasteur

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 type 1 diabetes mellitus.

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

Удосконалення навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет: практика контролю компенсації хвороби та її ускладнень у дітей і підлітків (огляд літератури та власні дані)

В.А. Музь,
Н.М. Музь,
О.В. Антропова,
І.В. Лукашук,
О.В. Большова

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

Резюме. В огляді проаналізовано дані наукової літератури щодо навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет 1 типу як складової частини лікування та профілактики діабетичних ускладнень у дітей та підлітків. Наведено власний досвід роботи кабінету «навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет» та результати щодо контролю компенсації хвороби та її ускладнень у дітей і підлітків різних вікових груп з урахуванням тривалості та перебігу хвороби.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, кабінет «навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет», діти і підлітки.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медичних і соціальних проблем людства у зв'язку з високою поширеністю, хронічним перебігом і розвитком небезпечних інвалідизуючих ускладнень. Це захворювання вважають «неінфекційною епідемією», що охопила на початку ХХІ століття понад 170 млн. людей у всьому світі [1-7]. За прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2030 року за-

гальна кількість хворих на ЦД може сягнути 552 млн осіб [2]. В Україні налічується більше 5000 дітей віком від 0 до 14 років та 3000 підлітків віком 15-17 років, хворих на діабет 1 типу. Серед 2898 підлітків, хворих на ЦД 1 типу, у 46% (1335 особи) були визначені серйозні діабетичні ускладнення, такі як ураження нирок (391 хворих; 29,28%), діабетична ретинопатія (240 хворих; 17,97%), діабетична катаракта (69 хворих; 5,91%). Щорічно в підлітків вперше виявляють 60-70 важких діабетичних ускладнень [8].

На сьогодні вже не викликає сумніву те, що для ефективного лікування діабету потрібні спільні зусилля лікаря і пацієнта. Це можливо лише в

* 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

тому випадку, коли пацієнти відповідним чином ознайомлені та виконують основні принципи постійного самоконтролю за хворобою [9,10]. Досвід деяких країн (США, Канади, Німеччини) вказує на те, що навчання хворих є обов'язковою та інтегральною частиною лікування ЦД [11-13]. Статистичні дані свідчать, що кваліфіковане навчання пацієнтів принципам самоконтролю захворювання сприяє зниженню кількості госпіталізацій та тяжких ускладнень із приводу ЦД у 3-4 рази [14]. На сьогодні є всі умови для успішного досягнення хворим оптимального/субоптимального рівня глікемії – інсулін різних типів, індивідуальні глюкометри, інсулінові помпи тощо [13,14].

ВООЗ офіційно визнала навчання повноправним методом лікування хронічних захворювань, рівнозначним медикаментозному та хірургічному. Було введено термін «терапевтичне навчання пацієнтів». Таке навчання повинне надавати пацієнту можливість оволодіти вміннями, що дозволяють оптимально керувати своїм життям і при захворюванні на ЦД. Це є безперервний процес, який має бути інтегрованим у систему медичної допомоги, сконцентрованим на пацієнтові та включати інформацію щодо навчання «самоконтролю» та психологічної підтримки хворого [10,15].

Необхідність створення центрів із навчання, які в нашій країні отримали назву кабінет «навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет», зумовлена, перш за все, низьким рівнем знань пацієнта щодо свого захворювання, а також прагненням розширити свої уявлення про діабет. Важливим моментом є не тільки формальне створення таких кабінетів, а й їх повноцінне функціонування, наявність у штаті, крім дитячого ендокринолога, кваліфікованої медичної сестри, лікаря-психолога та відповідного обладнання згідно з положенням про кабінет навчання самоконтролю хворих на ЦД [16].

Впровадження в практику охорони здоров'я сучасних технологій забезпечує моніторинг рівня глюкози: контроль змін глюкози за звичайних життєвих умов, а не лише в стаціонарі. З'явилась можливість індивідуалізувати вплив одного і того ж продукту на рівень цукру в крові, що має переваги над методикою розрахунку стандартних хлібних одиниць.

Метою нашого огляду став аналіз даних літератури щодо функціонування кабінету «навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет» для дітей та підлітків та результатів власного досвіду навчання дітей різних вікових груп з урахуванням тривалості та перебігу хвороби як для батьків із

дітьми, так і тільки для батьків. Навчання спрямоване на засвоєння практичних навичок, виявлення помилок під час вимірювання та контроль глікемії; на правильне зберігання та введення препарату інсуліну, а також на профілактику ліподистрофії, гострих та хронічних ускладнень.

Ми проаналізували результати роботи кабінету «навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет» у 87 дітей віком від 6 до 17 років із різною тривалістю та перебігом хвороби. В усіх дітей визначали глікозильований гемоглобін (HbA1c), показники постпрандіальної глікемії, добову глюкозурію, кетонурію з урахуванням середньодобової дози інсуліну, вуглеводного коефіцієнта та чутливості до інсуліну. Контроль глікемії виконували 4-8 разів на добу, розраховували навантаження вуглеводами і коригували індивідуальну дозу інсуліну.

У динаміці показник HbA1c через 3 та 6 місяців знизився до $9,12 \pm 0,86\%$ та $8,75 \pm 1,1\%$, відповідно, порівняно з $9,51 \pm 0,85\%$ до початку навчання самоконтролю; водночас намітилась позитивна динаміка субоптимального глікемічного контролю відповідно в 19,5% та 36,8% хворих (порівняно з 10,3% до початку навчання). Нині ми узагальнюємо результати першого етапу навчання самоконтролю дітей різних вікових груп та підлітків із ЦД і складаємо план оптимізації роботи із залученням медичного психолога.

Як відомо, методологічною основою навчання самоконтролю є спеціально розроблені структуровані програми [15,17,18], які передбачають чітку регламентацію обсягу і певну послідовність викладу матеріалу. Для кожного розділу формулюється навчальна мета та обговорюється необхідний набір наочних матеріалів і педагогічних прийомів, спрямованих на засвоєння, повторення та закріплення знань і навичок. Програма повинна містити необхідний мінімум інформації, але при цьому передбачати можливість для кожної людини, хворої не діабет, отримати додаткові відомості, опанувати практичні навички (наприклад, користування глюкометром, інсуліновими шприц-ручками, помпами), навіть якщо вони не входять до структури програми [19].

Навчальні програми, у нашому випадку, адресовані конкретному контингенту дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу.

Заняття в кабінеті «навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет» не повинні обмежуватись формальним читанням лекцій, а відбуватися у вигляді бесід; навчальний персонал має знаходити до кожної людини в групі індивідуальний під-

ОГЛЯДИ

хід. Дуже ефективними у процесі навчання дітей та їхніх батьків є діалоги, коли пацієнти ставлять спеціалісту будь-які питання, які їх хвилюють, беруть участь у дискусіях, вільно висловлюють свої, нехай навіть нестандартні, думки.

Існує пряма залежність між компенсацією ЦД, рівнем знань пацієнтів щодо своєї хвороби і адекватним самоконтролем. Але на практиці, при навчанні пацієнтів, часто доводиться спостерігати, що пацієнт, отримавши весь набір необхідних знань про причини, симптоми та перебіг свого захворювання, а також про лікування та самоконтроль, не використовує отримані знання у своєму житті. Можна сказати так: почув, але не зрозумів; зрозумів, але не запам'ятав; запам'ятав, але не застосував на практиці.

Під час навчання необхідно активізувати внутрішню мотивацію до самоконтролю в кожного пацієнта. Компенсація ЦД не може бути метою життя сама по собі. Упродовж навчання пацієнт повинен усвідомити ті цілі, для досягнення яких йому потрібно зберегти здоров'я, та, відповідно, необхідно виконувати рекомендації лікарів, що є особливо важливим для дітей та підлітків. Власне дитячий та підлітковий період є дуже складним періодом життя, коли відбувається фізіологічна та психологічна перебудова організму. Підліток повинен зрозуміти, що його здоров'я у першу чергу необхідне йому самому для досягнення різних життєвих цілей: отримання освіти, успішного навчання та кар'єри, можливості в майбутньому займатися улюбленою справою, створення сім'ї, виховання дітей. Завдання медпрацівників полягає в тому, щоб не тільки дати пацієнтові весь необхідний йому набір знань щодо ЦД, а й допомогти йому визначити ті життєві цілі, досягнення яких важливе для пацієнта, але стане неможливим за відсутності належної компенсації хвороби. Фактично, пацієнт повинен зрозуміти, що ЦД – це спосіб життя, і, за певних умов, життя хворого не буде значно відрізнятися від життя людини без діабету [20,21].

За даними ВООЗ, здоров'я – це взаємозв'язок трьох складових: фізичного, психічного і соціального добробуту. Необхідно зрозуміти, що будь-яке хронічне захворювання завдає пацієнту та його близьким значну психосоціальну травму. Батьки дітей, які захворіли на ЦД, часто змушені залишати роботу, що, у свою чергу, може позначитися на фінансовому та соціальному статусі родини. Тому поряд із досягненням метаболічної компенсації дуже гостро стоїть питання психосоціальної адаптації пацієнтів із хронічними захворюваннями

взагалі і з ЦД зокрема [18,22,23]. Ефективне вирішення цього питання можливе тільки за правильної побудови програми з навчання пацієнтів з участю лікаря-психолога. Цикли навчання необхідно планувати, враховуючи вік пацієнтів, когнітивні функції та психологічні механізми захисту. Цьому сприяють дружня атмосфера, використання різноманітних матеріалів, малюнків, прикладів із життя, а також порівняння, короткі ілюстрації, що наочно демонструють переваги дитини, яка виконує всі рекомендації. Для дітей заняття триває не більше 45 хвилин, включає ігрову діяльність, що сприяє закріпленню пройденого матеріалу.

Ідеальною є ситуація, коли взаємозв'язок лікаря та пацієнта ґрунтується на принципах партнерства. При такому рівні взаємин пацієнт співпрацює зі своїм лікарем. Ця співпраця полягає в тому, що відповідальність за стан свого здоров'я пацієнт бере на себе, виконуючи всі рекомендації з інсулінотерапії, дієти та способу життя. Такий пацієнт точно знає, на які питання він хоче отримати відповідь у лікаря. Лікар, зі свого боку, може допомогти своєму пацієнтові, ставлячи йому питання, які передбачають не односкладові (так чи ні) відповіді. Використовуючи навчальну програму, потрібно навчити кожного пацієнта (а в ідеальному випадку – усіх членів його сім'ї, а також друзів підлітка, хворого на ЦД) поведінки в тих чи інших екстремальних ситуаціях, що пов'язані з хворобою.

Під час роботи з дітьми встановленню взаєморозуміння та взаємозв'язку між лікарем та пацієнтом, особливо молодшого віку, сприяє використання в процесі навчання ігрових методів. Ігри вносять особливі взаємини між учасниками гри. У процесі гри всі учасники перебувають у рівних умовах, і дитина вчиться оцінювати вчинки інших людей та осмислювати свої дії. У будь-якого пацієнта, особливо в дитини, можуть виникнути складнощі у сприйнятті того чи іншого матеріалу. У цьому випадку гра може стати єдиним помічником. Ігрові методи навчання стимулюють процес мислення, інтуїцію, пам'ять і увагу. Гра дозволяє лікарю оцінити знання, отримані пацієнтами в процесі заняття, і виявити тих пацієнтів, які щось не зрозуміли, або ті теми, що необхідно буде повторити.

Крім теоретичних знань, навчання самоконтролю хворих на ЦД в обов'язковому порядку надаються практичні навички, що стосуються самоконтролю рівня глюкози в крові, техніки ін'єкцій інсуліну, правил догляду за ногами, вибору правильного харчування, фізичних навантажень і в цілому ведення більш вільного способу життя. Необхідним компонентом навчання є робота зі

«щоденником самоконтролю». Результати самоконтролю глюкози крові хворий на діабет (або його батьки) записує в щоденник, що слугує основою для самостійного регулювання дози інсуліну і подальшого обговорення змін із лікарем. Визначаючи рівень глюкози крові постійно в різний час протягом доби, хворий сам може змінювати дози інсуліну або коригувати своє харчування, домагаючись референтних показників, що дозволяють запобігти розвитку ускладнень. На основі «щоденника самоконтролю», що заповнюють пацієнти, аналізуються помилки і роз'яснюються питання, які залишилися нез'ясованими під час обговорення на занятті. Завдяки самоконтролю пацієнт контролює та аналізує свої суб'єктивні відчуття, коливання рівня глюкози крові і деяких інших показників, а також режим харчування і фізичної активності з метою прийняття самостійних рішень [24]. Загальними проблемами самоконтролю є такі моменти: рівень глюкози крові не має чіткого взаємозв'язку з самопочуттям; недостатня кількість крові на тест-стрічці; висока чутливість під час проколу; невідповідність результатів глікемії показнику HbA1c. Глікований гемоглобін є надійним показником компенсації ЦД за останні 3 місяці і може застосовуватись у навчанні самоконтролю як критерій якості навчання.

У разі діабету рівень глюкози в крові має бути максимально, наскільки це можливо, наближеним до цільових показників глікемії (табл.), що є основною умовою профілактики і лікування діабетичних ускладнень.

Більшість дітей та підлітків отримують інтенсифіковану інсулінотерапію, яка сприяє досягненню компенсації захворювання, – нормоглікемії та аглюкозурії. Гіпоглікемія є найчастішим ускладненням інтенсифікованої інсулінотерапії. У пацієнтів із рівнем глікемії, близьким до нормального, гіпоглікемії легкого ступеня спостерігаються 1-2 рази на тиждень. Гіпоглікемії тяжкого ступеня як мінімум 1 раз на рік виникають у 10%

випадків. При досягненні цільового рівня глікемії не вдається повністю уникнути гіпоглікемічних станів, але мінімізувати їхню кількість та вираженість є основною метою навчання пацієнтів. Діти віком до 5 років не можуть самі оцінити свій стан, тому в цьому віці всі гіпоглікемії розглядаються як тяжкі. Батьки дітей молодшого віку повинні бути обізнаними з ознаками гіпоглікемії, методами її профілактики та ліквідації. Крім того, не можна забувати про так звані «приховані гіпоглікемії», що значною мірою ускладнюють перебіг ЦД та є чинником розвитку тяжких гіпоглікемії [25]. Епізоди тяжких гіпоглікемії у 39-55% виникають вночі під час сну і можуть спричинити раптову смерть хворого. За допомогою системи довготривалого моніторингу глюкози епізоди прихованої гіпоглікемії вночі в дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, виявляються в 42% випадків [26]. Ознаками нічних гіпоглікемії є нічна пітливість, кошмарні сновидіння, поганий сон, головний біль зранку. Тяжкість прихованих гіпоглікемії змінюється від симптомів легкого погіршення самопочуття до повної втрати свідомості. Тому навчання батьків правилам поведінки при виникненні гіпоглікемії у хворої дитини є однією з головних тем програми навчання.

Дитина не може покладатися на свої відчуття в спробах досягнення нормального рівня глюкози крові. По-перше, деякі хворі можуть не відчувати різниці між рівнями глюкози крові в межах від 4,0 до 13,0 ммоль/л. Крім того, хворі на діабет із незадовільною метаболічною компенсацією протягом тривалого часу адаптуються до високого рівня глюкози крові і почуваються задовільно, а зниження його до норми сприймають на перших етапах лікування як гіпоглікемію. Гарне самопочуття дитини далеко не завжди відповідає оптимальній/субоптимальній компенсації ЦД. Саме тому так важливо постійно вимірювати рівень глюкози крові. При ЦД 1 типу визначати глюкозу крові необхідно щодня: як мінімум, перед основними прийомами їжі, а також на ніч. Таким чином, мінімальне число вимірів становить 4 рази на добу. Після того, як досягнута мета нормалізації рівня глюкози крові перед їжею, доцільно вимірювати його і через 2 години після їжі. Рівень глюкози крові визначають

Таблиця. Цільові показники глікемічного контролю (ISPAD Consensus Guideline, 2000)

Показник	Ідеальний	Хворі на ЦД 1 типу		
		Оптимальний	Субоптимальний	Високий ризик (потребує активного втручання)
Глікемія натще або препрандіальна, ммоль/л	3,6 – 6,1	4,0 – 7,0	7,0 – 9,0	>9,0
Глікемія пост-прандіальна, ммоль/л	4,4 – 7,0	5,0 – 11,0	11,1 – 14,0	>14,0
Глікемія вночі, ммоль/л	3,6 – 6,0	не < 3,6	<3,6 або >9,0	<3,0 або >11,0
HbA1c, %	<6,0	<7,6	7,6 – 9,0	>9,0

ОГЛЯДИ

для того, щоб оцінити дію попередньої ін'єкції інсуліну і вирішити, якою має бути наступна доза. Час проведення визначення глікемії залежить від віку хворого, лікувального режиму, стабільності глікемії, режиму навчання.

Щоб не пропустити гіпоглікемію, необхідно періодично визначати рівень глюкози крові в нічний час [3,27,28]. Хвора дитина старшого віку або батьки дітей молодшого віку повинні вміти усунути гіпоглікемію, тобто застосувати глюкозу або розчин глюкагону в екстрених випадках. Часті особливо тяжкі гіпоглікемії можуть викликати різні неврологічні ускладнення і порушення діяльності центральної нервової системи дитини [29].

На сьогодні, завдяки впровадженню ефективних методів діагностики та лікування, ЦД хоча і неможливо вилікувати, але можна надійно контролювати його та значно знизити ризик виникнення діабетичних ускладнень. Результатами багаторічних досліджень із профілактики ускладнень ЦД 1 типу доведено, що завдяки відповідному навчанню самоконтролю рівня глюкози крові інтенсивна інсулінотерапія дозволяє знизити частоту виникнення ускладнень ЦД на 50-70% [5,11].

Велике значення в лікуванні дітей та підлітків має застосування аналогів інсуліну короткої та подовженої дії. Їх використання дозволяє максимально наблизитися до відтворення фізіологічної схеми коливань інсуліну в організмі хворої дитини, значно покращити показники метаболічного контролю, знизити рівень глікованого гемоглобіну та частоту гіпоглікемій. Хворий повинен бути поінформованим щодо особливостей застосування аналогів інсуліну, тривалості та характеру їхньої дії.

Спеціалісти кабінету «навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет» повинні навчити дитину та її батьків користуватися глюкометром, допомогти вибрати найточніший, найзручніший та найнадійніший спосіб самоконтролю.

Головним завданням спеціалістів кабінету «навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет» є впровадити нові досягнення сучасної діабетології у хворих та їхніх батьків, навчити пацієнтів правильно користуватися сучасними методами самоконтролю хвороби, орієнтуватися в правилах дозування та введення інсуліну, вміти змінювати режим введення інсуліну та його дозу відповідно до режиму харчування та фізичної активності, адекватно оцінювати свій фізичний та психологічний стан і, таким чином, навчити пацієнта керувати своїм діабетом. Повноцінне, своєчасне й обізнане застосування сучасних заходів суттєво знижує ризик розвитку діабетичних усклад-

нень, подовжує життя хворого, а також підвищує його якість, допомагає хворому адаптуватися в суспільстві. Звичайно, це непросте завдання, але воно цілком здійсненне. І обов'язковим компонентом такого лікування є проходження навчання в кабінеті діабету. Обов'язковим є також довготривалий моніторинг дітей, які пройшли таке навчання, та оцінка якості навчальних програм щодо запобігання діабетичних ускладнень.

Список використаної літератури

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 172 с.
2. Diabetes atlas. International Diabetes Federation, 5th Edition, Nov., 2011 (www.diabetesatlas.org).
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. 2011, 34, Suppl. 1, 11-61.
4. Cheung N., Mitchell P., Wong T.Y. Diabetic retinopathy // Lancet. 2010, 376, N 9735, 124-136.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. 2008, 31, 55-60.
6. Molitch M.E., DeFronzo R.A., Franz M.J. et al. Nephropathy in diabetes // Diabetes Care. 2004, 27, Suppl. 1, 79-83.
7. Soltesz G., Patterson C.C., Dahlquist G. and EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? // *Pediatr. Diabetes*. 2007, 8, Suppl. 6, 6-14.
8. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік // *Ендокринологія*. 2012, 17, № 1, (додаток 2). 36 с.
9. AACE Guidelines. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan // *Endocrine Practice*. 2011, 17, Suppl. 2. 56 p.
10. World Health Organization Collaborating Center for Diabetes Education, Annual report, 2000.
11. Broers S., van Vliet K.P., le Cessie S. et al. Blood glucose awareness training in Dutch type 1 diabetes patients: one-year follow-up // *Neth. J. Med*. 2005, 63, N 5, 164-169.
12. Clement S. Diabetes self-management education // *Diabetes Care*. 1995, 18, 1204-1214.
13. Muhlhauser I., Bruckner I., Berger M. et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-D seldorf Study // *Diabetologia*. 1987, 30, N 9, 681-690.
14. Ellis S.E., Speroff T., Dittus R.S. et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression // *Patient Educ. Couns*. 2004, 52, 97-105.
15. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. и др. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. М.: Реафарм, 2004. – 193 с.

16. Про затвердження Державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009-2013 роки. Постанова кабінет міністрів України від 19 серпня 2009 р. № 877 із змінами і доповненнями, внесеними постановою Кабінету Міністрів України від 24 жовтня 2012 року № 970.
17. Анциферов М.Б., Одут Е.А., Мартынова В.Л. Принципы обучения больных сахарным диабетом методам самоконтроля. М., 1997. – 157 с.
18. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Моговилин О.Г. и др. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода // Сахарный диабет. 2011, №1, 46-49.
19. Hanas R., Donaghue K.C., Klingensmith G. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Introduction // *Pediatr. Diabetes*. 2009, 10, Suppl. 12, 1-2.
20. Балаболкин М.И. Полноценная жизнь при диабете. М.: Универсум Паблишинг, 1995. 67 с.
21. Sigal R.J., Kenny G.P., Wasserman D.H. et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2006, 29, N 6, 1433-1438.
22. Вовненко К.Б. Психологические особенности детей и подростков, больных сахарным диабетом // *Специальная психология*. 2005, № 1 (3), 55-59.
23. Frosch D.L., Uy V., Ochoa S. et al. Evaluation of a behavior support intervention for patients with poorly controlled diabetes // *ArchIntern. Med*. 2011, 171, N 22, 2011-2017.
24. Самсон О.Я., Большова О.В., Музь В.А. Особливості самоконтролю цукрового діабету у дітей і підлітків // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2010, № 2 (31), 43-47.
25. Gerstein H.C., Reddy S.S., Dawson K.G. et al. A controlled evaluation of a national continuing medical education programme designed to improve family physicians' implementation of diabetes-specific clinical practice guidelines // *Diabet. Med*. 1999, 16, N 11, P. 964-969.
26. Логачев М.Ф., Дербитова С.В., Волков И.Э. и др. Скрытая гипогликемия у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // *Педиатрия*. 2007, 111, № 3, 19-21.
27. Самсон О.Я., Музь В.А. Використання моніторингу глюкози крові у лікуванні дітей, хворих на цукровий діабет I типу // *Ендокринологія*. 2010, 15, додаток, 58.
28. Pickup J.C., Freeman S.C., Sutton A.J. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data // *BMJ*. 2011, 343, 681-690.
29. Ratner R.E., Hirsch I.B., Neifing J.L. et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2000, 23, 639-643.

Совершенствование обучения самоконтролю больных сахарным диабетом: практика контроля компенсации болезни и ее осложнений у детей и подростков (обзор литературы и собственные данные)

В.А. Музь, Н.Н. Музь, А.В. Антропова, И.В. Лукашук, Е.В. Большова

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

Резюме. В обзоре проанализированы данные научной литературы по обучению самоконтролю больных сахарным диабетом 1 типа как составной части лечения и профилактики осложнений сахарного диабета у детей и подростков. В статье обозначено значение кабинета «обучения самоконтролю больных сахарным диабетом» для достижения компенсации сахарного диабета 1 типа и профилактики диабетических осложнений у детей и подростков разных возрастных групп с учетом длительности и течения болезни.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, кабинет «обучения самоконтролю больных сахарным диабетом», программы обучения, дети и подростки.

Improvement of self-management education for patients with diabetes mellitus: practice for controlling a compensation of disease and its complications in children and adolescents (literature review and own data)

V.A. Muz, N.M. Muz, O.V. Antropova, I.V. Lukashuk, O.V. Bolshova

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

Summary. The scientific literature data regarding diabetes self-managing education and programs in patients with type 1 diabetes as a component part of the treatment and prevention of diabetic complications in children and adolescents were analyzed in the article. The findings of this study highlight the importance of health care centre in control of diabetes and diabetes complications in children and adolescents according different age groups with different duration and course of the disease.

Keywords: type 1 diabetes, health care diabetes centre, self-managing education and programs, children and adolescents.

Применение альфа-липоевой кислоты у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Л.В. Журавлёва,
Н.А. Лопина

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Статья посвящена рассмотрению особенностей сосудистых поражений у больных сахарным диабетом 2-го типа, которые составляют группу очень высокого кардиоваскулярного риска, и методам фармакотерапевтической их коррекции. Рассмотрены современные патогенетические механизмы повреждения сосудистой стенки у указанной группы больных, способствующие быстрому прогрессированию атеросклероза и развитию кардиоваскулярных событий. Особое внимание уделено роли оксидантного стресса, атерогенной дислипидемии и эндотелиальной дисфункции, обоснована необходимость многофакторной патогенетической терапии в профилактике и лечении сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа. Систематически изложены особенности воздействия альфа-липоевой кислоты на метаболические процессы в организме, её роль в системе антиоксидантной защиты, а также её цитопротекторные свойства. Основываясь на данных доказательной медицины, приведены развёрнутые схемы применения препаратов альфа-липоевой кислоты, обоснована рациональность её использования в комбинированной терапии для снижения резидуального сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция.

Заболееваемость сахарным диабетом 2 типа (СД2) неуклонно растёт. Кардиоваскулярная смертность у больных СД2 превышает анало-

гичный показатель в общей популяции в 3 раза. Риск развития острого инфаркта миокарда в этой группе в 6-10 раз, а мозговых инсультов – в 4-7 раз выше по сравнению с лицами без сопутствующего СД [1]. Поэтому пациентов с СД2 относят к группе очень высокого кардиоваскулярного риска. Ведущее место среди сердечно-сосудистой патологии в этой группе

* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр-т Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

принадлежит ишемической болезни сердца, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Для пациентов с СД характерно более раннее развитие атеросклеротического поражения коронарных артерий, быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность поражения преимущественно дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [2]. На фоне проведения адекватной статинотерапии у пациентов с СД2 остаётся высоким остаточный (резидуальный) сердечно-сосудистый риск, для снижения которого необходима рациональная фармакотерапия, основанная на патогенетических механизмах, лежащих в основе развития сосудистых осложнений СД [3,4].

Патогенез сосудистых осложнений при СД2.

Повреждение сосудов, обуславливающее высокий кардиоваскулярный риск у этой группы пациентов, является сложным многокомпонентным процессом и развивается при взаимодействии целого ряда патогенетических механизмов.

Обязательными звеньями патогенеза сосудистых осложнений при СД, наряду с дефицитом инсулина, инсулинорезистентностью, гипергликемией, гликированием белков, активацией полиолового пути утилизации глюкозы, дислипидемией, являются неконтролируемые реакции свободнорадикального окисления с развитием оксидантного стресса, воспаление, дисфункция эндотелия, нарушение коагуляции [3,5].

Ещё в 1987 г. S. Wolff и сотрудники впервые показали, что основная роль в развитии сосудистых осложнений диабета принадлежит неферментативному аутоокислительному гликированию с образованием поздних продуктов гликирования (AGE's - advanced glycation end-product) и окислительному стрессу, вызванному нарушением углеводного обмена. В физиологических условиях в организме имеется постоянный баланс между уровнем свободных радикалов (оксидантов) и активностью системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Окислительный стресс, развивающийся при СД, сопровождается нарушением равновесия между постоянным увеличением количества оксидантов с активацией перекисного окисления липидов и системой АОЗ. Образование глутатиона задерживается в условиях гипергликемии. Доказано также, что активация ферментов полиолового пути утилизации глюкозы сопровождается снижением содержания восстановленного глутатиона диальдегида и активности глутатиона. Оксидантный стресс при СД развивается в результате: 1) повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении

углеводов, формирующих комплексы с различными белками при аутоокислении жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; 2) снижения активности АОЗ (глутатиона, глутатионпероксидазы, каталазы, супероксиддисмутаза, витаминов К, Е, С, таурина, каротина, мочевой кислоты и коэнзима Q10, альфа-липоевой кислоты); 3) нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы [3,6].

Гликирование белков является неотъемлемым компонентом поражения сосудов у больных СД и обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминоклассами различных белков различные соединения, участвующие в обмене и являющиеся исходным материалом для образования необратимых в химических реакциях веществ - AGE's. Период их полураспада более длительный, чем белков (от нескольких месяцев до нескольких лет). AGE's являются самостоятельными атерогенными факторами, так как способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток. Образование AGE's на белках базальной мембраны приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции. При СД состояние оксидантного стресса постоянно поддерживается вследствие аутоокисления глюкозы, неферментативного гликирования белков с образованием AGE's. Данные нарушения способствуют усилению процессов перекисидации липидов, образованию модифицированных липопротеинов, усилению накопления их в пенистых клетках, являющихся основой атеросклеротического повреждения крупных сосудов. Именно модифицированные ЛПНП играют ключевую роль в атерогенезе вследствие низкого сродства к апо-В/Е-рецепторам клеток, и своей способности повреждать эндотелий, так как при дефектной конформации частицы окисленных ЛПНП перестают «узнаваться» своими специфическими рецепторами моноцитов-макрофагов, которые переносят ЛПНП в стенки сосудов. Происходит активация сквенджер-рецепторов макрофагов с последующим неспецифическим эндоцитозом — сквенджер-захватом липидов, обусловленным гиперхолестеринемией и окислением липопротеинов низкой плотности. По такому пути удаление ЛПНП происходит быстрее, чем при рецептор-опосредованном. Однако в результате сквенджер-захвата в эндотелий и интиму артерий попадает большое количество модифицированных ЛПНП [5,6].

ОГЛЯДИ

Кроме того, у больных СД2 инсулинорезистентность активирует липолиз в адипоцитах, в кровь поступает большое количество свободных жирных кислот. В печени часть из них служит субстратом для синтеза триглицеридов и избыточной продукции ЛПОИП. Печеночная липаза превращает ЛПОИП в мелкие плотные частицы ЛПНП, которые быстро окисляются, что способствует их проникновению в субэндотелиальное пространство и тем самым усиливает процесс развития атеросклеротических поражений. Одновременно происходит уменьшение концентрации ЛПВП – частиц, осуществляющих обратный транспорт холестерина. ЛПВП изменяются, становясь качественно более мелкими, и быстрее выводятся из организма, способны окисляться, метаболизироваться. Таким образом, у больных СД2 имеет место развитие комбинированной дислипидемии – увеличивается количество АпоВ-содержащих частиц – триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПОИП, мелких и плотных частиц холестерина ЛППП, снижается уровень АпоАI-содержащих частиц холестерина ЛПВП. Гликозилирование способствует образованию реактивных форм кислорода, инициирующих окисление ЛПНП, которые становятся еще более атерогенными. В исследованиях MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) и CLAS (Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study) было показано, что уровни модифицированных липопротеидов, богатых триглицеридами, коррелируют с тяжестью ИБС, а уровень триглицеридов плазмы является независимым фактором риска ИБС и развития кардиоваскулярных событий [7]. В настоящее время установлено, что увеличение уровней триглицеридов, модифицированных ЛПНП и снижение уровней ЛПВП являются независимыми факторами риска ИБС.

Жировая ткань гормонально активна, и в условиях инсулинорезистентности вырабатывает большие количества провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО- α , которые способствуют активации способности макрофагов модифицировать ЛПНП. Окисленные формы ЛПНП, обладая прямым цитотоксическим эффектом, проникают в эндотелий и повреждают его. При этом на поверхности эндотелия стимулируется адгезия моноцитов, которые в субэндотелиальном пространстве приобретают свойства макрофагов, секретирующих биологически активные вещества (хемотоксины, митогены, факторы роста). Происходит миграция и пролиферация гладкомышечных

клеток и фибробластов из медиа в интиму, где активизируется синтез соединительной ткани. Дисфункция эндотелия, возникающая в итоге, приводит к уменьшению синтеза и выделения вазодилататоров и антикоагулянтов (оксида азота, простациклина, брадикинина и др.) и активации образования вазоконстрикторов (РААС, эндотелинов, тромбоспандина и др.), т.е. формируются условия для развития атеросклеротического процесса. Дисфункция эндотелия развивается на начальных этапах заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек, так как потеря регуляторной способности эндотелия (нарушение эндотелийзависимой вазодилатации) лежит в основе всех макрососудистых осложнений сахарного диабета [5]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция является ранним и неотъемлемым компонентом в патогенезе атеросклероза у больных СД и в настоящее время рассматривается как начальный этап атерогенеза. Кроме того, она играет ведущую роль и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим разрывом ее поверхности. При повреждении эндотелия или нарушении его функции происходит нарушение обмена липопротеинов, в то же время развитие дисфункции эндотелия может быть результатом нарушений липидного обмена. Таким образом, создается своеобразная положительная обратная связь между состояниями липидного обмена и эндотелия. Эндотелиальная дисфункция характеризуется неадекватным (увеличенным или сниженным) образованием в эндотелии различных биологически активных веществ, что способствует уменьшению вазодилатации, активации воспаления и тромбообразования [1,5].

Вещества эндотелиального происхождения можно разделить на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простациклин).
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь при стимуляции эндотелия, а также при его активации и повреждении.
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, но резко увеличивается при активации эн-

дотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C).

Эндотелий может находиться в двух состояниях: покоя или активации. Неактивные эндотелиальные клетки обладают антикоагулянтным, антиадгезивным и сосудорасширяющими свойствами, в то время как активированные – прокоагулянтным, проадгезивным и сосудосуживающим эффектами. Активация эндотелиальных клеток вызывает экспрессию воспалительных медиаторов и молекул адгезии клетки, изменяет концентрацию и активность белков, вовлеченных в процесс регуляции тонуса сосудов, например, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), уменьшает уровень антикоагулянта тромбомодулина, способствуя увеличению выработки тромбина и формированию фибрина [1].

Эндотелиальные клетки чувствительны к различным повреждающим факторам: гипергликемии, воздействию конечных продуктов гликозилирования, свободных радикалов, воспалительных цитокинов, холестерина. Ведущим звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции является нарушение синтеза и выделения оксида азота (NO), важного эндотелиального вазодилатирующего фактора, участвующего в регуляции сосудистого тонуса. Кроме того, NO опосредует эффекты таких эндотелийзависимых вазодилаторов, как ацетилхолин, брадикинин, гистамин и другие, тормозит образование эндотелийзависимых вазоконстрикторов (эндотелинов, ангиотензина, тромбоксана), блокирует высвобождение норадреналина из окончаний симпатической нервной системы и образование эндотелием ангиотензина. NO также ингибирует агрегацию тромбоцитов путём удаления избытка ионов кальция из них вследствие активации кальцийзависимых кальциево-калиевых каналов, что препятствует образованию тромбов, поскольку

кальций необходим на всех этапах тромбообразования, а также уменьшает тромбогенный эффект тромбоцитов путём предотвращения действия вазоконстрикторов (тромбоксана, серотонина и др.), выделяемых тромбоцитами. NO уменьшает экспрессию молекул адгезии, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, тем самым, препятствуя развитию и прогрессированию атеросклероза [1,5].

Оксид азота постоянно образуется из L-аргинина при участии эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) и выделяется из эндотелия. Активность eNOS преимущественно выражена в эндотелии артериальных сосудов и минимальна в эндотелии капилляров и вен. В результате развития оксидантного стресса снижается уровень оксида азота, что ещё больше повреждает эндотелий. Оксид азота вследствие взаимодействия с кислородом в клетках окисляется, первоначально переходит в нитрит (NO₂) и нитрат (NO₃), а впоследствии – в пероксинитрит (ONOO) – токсичное вещество, которое способствует увеличению продуктов перекисного окисления липидов, нитратов и нитритов. Кроме того, супероксид-анион обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, уменьшает ее содержание в эндотелии. Таким образом, свободные кислородные радикалы, накапливаясь в клетках, становятся своеобразной «ловушкой» для NO, который при этом, превращаясь в пероксинитрит, еще больше увеличивает окислительный потенциал, стимулирует адгезию на поверхности эндотелия клеток крови.

Согласно экспериментальным данным, в области атеросклеротических бляшек уменьшено содержание синтетаз оксида азота. В физиологических условиях взаимодействие оксида азота с супероксид-анионом происходит постоянно. Однако, в норме функционирует сильная антиоксидантная защита, которая поддерживает баланс между O₂ и NO, тем самым предохраняя эндотелий от повреждения. Сдвиг равновесия в сторону свободных радикалов кислорода

Таблица. Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления

Функции эндотелия	Основные механизмы
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, t-PA (тканевой активатор плазминогена), тромбомодулин, простаглицлин и другие факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, PAI-1, PAI-2 (ингибиторы активатора плазминогена), эндотелин-1
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии 1-го типа), VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	<u>Констрикторы:</u> эндотелин, тромбоксан A ₂ , ангиотензин II <u>Дилататоры:</u> NO, PGI-2 (простаглицлин) и другие факторы
Регуляция роста сосудов	VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), FGFb (фактор роста фибробластов) и другие факторы

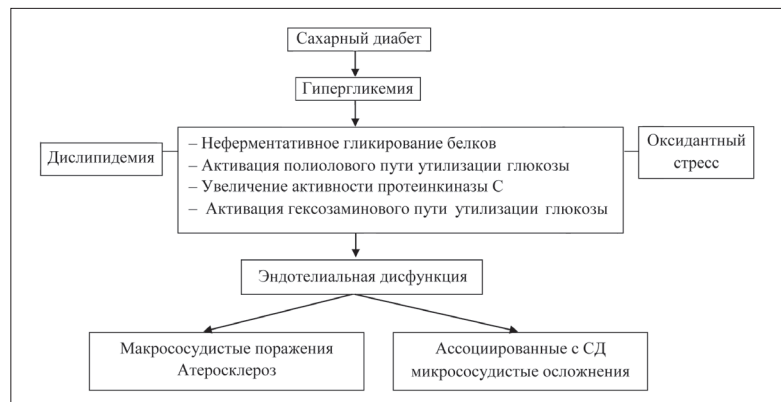


Рисунок. Многоступенчатый процесс поражения сосудистой стенки при СД

ведет к образованию токсического пероксинитрита, вызывающего повреждение клеточных мембран, ДНК клеток, мутациям, перекисному окислению липидов, усилению апоптоза. Оксидантный стресс повышает экспрессию адгезивных молекул эндотелия, факторов роста и хемокинов, способствующих развитию воспалительных и других процессов, характерных для атеросклероза.

Альфа-липовая кислота. В недавно проведенном исследовании Yi X. и соавт. доказано, что снижение экспрессии генов синтетазы альфа-липовой кислоты (АЛК) усугубляет атеросклероз у мышей, больных СД с дефицитом апополипротеина Е, и ассоциируется с повышенными показателями оксидантного стресса, снижением антиоксидантной защиты, усилением системного перекисного окисления липидов [8]. Доказано также, что дефицит синтетазы АЛК ассоциирован с активацией маркеров воспаления (фактором некроза опухолей- α (TNF- α), моноцит-хемоаттрактивным протеином-1 (MCP-1), что свидетельствует об активации воспалительного ответа, являющегося неотъемлемым компонентом повреждения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза [5].

АЛК синтезируется в митохондриях и является важным звеном системы АОЗ наряду с супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, металлосвязывающими белками (хеллатами), глутатионом, убихиноном, мочевой кислотой, аскорбиновой кислотой, токоферолом, селеном, рибофлавином, а также является кофактором ряда метаболических процессов, и выступает как в роли антиоксиданта прямого действия, так и оказывает опосредованное антиоксидантное действие [9].

АЛК представляет собой рацемическую

смесь R(+)- и S(-)-изомеров. R(+)-изомер действует как незаменимый кофактор, в то время как S(-)-изомер препятствует его полимеризации для усиления его биодоступности. Именно с R(+)-изомером и связаны основные терапевтические эффекты АЛК: блокирование активных форм кислорода, восстановление других эндогенных антиоксидантов (витамина Е, С, глутатиона), хелатирование ионов двухвалентных металлов благодаря наличию в своей структуре двух тиоловых групп, репарация окисленных белков, регуляция генной транскрипции, ингибирование активации ядерного фактора карра-В – NF- κ B [10-12].

Преимуществом АЛК в сравнении с другими антиоксидантами являются как гидрофильные, так и липофильные свойства, что способствует широкому распространению вещества в организме – и в клеточных мембранах, и в цитоплазме клеток, благодаря чему АЛК очень часто называют «антиоксидантом в квадрате», «универсальным антиоксидантом». Витамин Е, например, представляет собой липофильное соединение, а витамин С – гидрофильное. Экспериментальные исследования показали, что после введения АЛК, отмечалось снижение потребления железа, его внутриклеточной концентрации, что способствовало снижению риска индуцированного железом окислительного стресса. Антиоксидантные свойства АЛК обусловлены наличием двух тиоловых групп в молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо (предотвращая его участие в ПОЛ), в настоящее время хорошо изучены и доказаны [3,13,14].

Большой интерес представляет изучение её влияния на метаболические процессы, регуляцию углеводного и липидного обменов, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, то есть, на основные компоненты, составляющие кардиоваскулярный риск у пациентов с СД2.

В экспериментальных исследованиях показаны гипогликемические свойства АЛК [15]. В исследовании Zhang Y. и соавт. в группе пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и ожирением, принимающих АЛК в дозировке 600 мг в сутки, достоверно повышался индекс инсулинчувствительности периферических тканей, что стимулировало улучшение усвоения глюкозы клетками и процессы сохранения гликогена в мышцах [16]. В исследовании Kamnova P. и соавт. также была доказана

способность АЛК, принимаемой по 600 мг в сутки, повышать чувствительность к инсулину у больных с СД2 [17]. В проведенном недавно рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Porasuphatana S. и соавт. было продемонстрировано дозозависимое влияние АЛК на снижение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных с СД2 [18].

Кроме того, АЛК оказывает цитопротекторное действие на β -клетки поджелудочной железы, так как процессы их апоптоза также связаны с оксидантным стрессом. АЛК также ингибирует процессы гликирования белков и формирования конечных продуктов гликозилирования – важных патогенетических механизмов повреждения сосудов у больных с СД [19]. Ansar H. и соавт. показали, что назначение АЛК (100 мг в/в) пациентам с СД2 увеличивало инсулинозависимую утилизацию глюкозы всем телом на 59% [20]. Высказано предположение о том, что АЛК является антиоксидантом, защищающим сульфгидридные группы системы транспортеров глюкозы (Glut-1 и Glut-4). В другом исследовании 10-дневное перфузионное введение 500 мг АЛК привело к значительному повышению инсулинозависимой утилизации глюкозы на 30% и увеличению индекса инсулинчувствительности у больных СД2 [3].

В последнее время доказано воздействие АЛК на ключевой фермент, обеспечивающий нормальный метаболизм в клетках – аденозинмонофосфатактивированную протеинкиназу (АМПК). АМПК выступает в роли датчика энергии в клетке. Активированная АМПК подавляет катаболические процессы, связанные с расходом АТФ, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивающие регенерацию АТФ. Активация АМПК в периферических тканях способствует нормализации основных показателей углеводного и липидного обмена, снижению ИР. Например, возрастание активности АМПК в мышечной ткани ускоряет окисление жирных кислот и утилизацию глюкозы. На уровне печени активация фермента приводит к подавлению синтеза холестерина и триглицеридов, усилению липолиза и снижению продукции глюкозы. В клетках поджелудочной железы АМПК подавляет глюкозозависимую секрецию инсулина. А на уровне центральной нервной системы АМПК осуществляет регуляцию энергообмена и массы тела путём стимуляции анаболических и угнетению катаболических нейронов дугообразных ядер гипоталамуса, что приводит к повышению аппетита и к ожирению [21-23].

Согласно накопленным экспериментальным данным, установлено взаимодействие АЛК и АМПК. Так, в периферических тканях АЛК повышает активность АМПК, а на уровне ЦНС – снижает активность данного фермента. Было показано, что у тучных мышей с предрасположенностью к СД отмечалось резкое снижение содержания АМПК в мышечной ткани. Введение же АЛК этим животным повышало содержание АМПК в мышцах, что сопровождалось увеличением инсулиностимулированной утилизации глюкозы, усилением окисления жирных кислот, уменьшением массы тела, а также снижением риска СД, благодаря подавлению накопления триглицеридов. В то же время, АЛК угнетала активность АМПК на уровне гипоталамуса, что приводило к снижению аппетита и уменьшению массы тела у экспериментальных животных [24-26]. В исследовании Koh и соавт., проводившемся на 360 больных с СД2, введение 1800 мг АЛК в сутки способствовало умеренному снижению массы тела при ожирении [27].

В экспериментальных исследованиях показано, что АЛК является двойным агонистом рецепторов PPAR α и PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), участвующих в формировании нормальной чувствительности тканей к инсулину, и способна активировать гены-мишени данных рецепторов. Наибольшее количество рецепторов PPAR γ сосредоточено в жировой ткани, а PPAR α – в печени и мышцах. Доказано, что АЛК активирует данные рецепторы, что приводит к снижению инсулинорезистентности, благодаря повышению окисления свободных жирных кислот в печени, что сопровождается снижением их концентрации в крови и уменьшением содержания триглицеридов и ЛПОНП, формированием адипоцитов малых размеров, у которых способность к накоплению свободных жирных кислот превышает возможности крупных жировых клеток, снижением содержания свободных жирных кислот в кровяном русле путем активации их захвата и утилизации в адипоцитах, а также подавлением накопления жира в мышцах, сердце, печени, поджелудочной железе, повышением концентрации адипонектина, обладающего антиатерогенными свойствами, активацией транспортеров глюкозы [28].

Альфа-липоевая кислота и эндотелиальная дисфункция. Асимметричный диметиларгинин (АДМА) – эндогенный ингибитор NO-синтетазы, нарушает синтез антиатерогенного NO и, тем самым, участвует в патогенезе атеро-

ОГЛЯДИ

склероза. Даже у здоровых лиц при введении АДМА происходит сужение сосудов, умеренно повышается артериальное давление, нарушается эндотелийзависимая сосудистая реакция на ацетилхолин. Доказано, что повышенная концентрация АДМА является предиктором сердечно-сосудистых событий в различных популяциях, включая пациентов с СД2, а кроме того, маркером риска инсульта и транзиторных ишемических атак [3,5,29]. Высокие уровни АДМА ассоциировались с повышением кардиоваскулярной смертности [30-32]. По данным проведенных исследований на животных моделях было доказано, что альфа-липоевая кислота улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию путём повышения активности эндотелиальной NO-синтазы и улучшения биодоступности NO [33].

В относительно недавно проведенных исследованиях у больных с СД2 также было показано положительное влияние АЛК на эндотелиальную функцию. В частности, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Mittermayer F. и соавт. у пациентов с СД2 выявлено достоверное снижение уровня АДМА в подгруппе пациентов, получающих инъекционно 600 мг АЛК в течение трёх недель [29]. В пилотном исследовании Chang J. и соавт. у пациентов с СД2 с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, также было продемонстрировано достоверное снижение уровня АДМА в плазме крови в подгруппе пациентов, получавших АЛК 600 мг в сутки в течение 12 недель с 1,68 с до 1,31 мкмоль ($p=0,001$) [34]. В другом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Heinisch V. и соавт. у пациентов с СД2 оценивались эндотелийзависимая и независимая вазодилатация по кровотоку на предплечье. Было показано достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации в подгруппе пациентов, получавших АЛК инъекционно в дозировке 600 мг в течение 21 дня [35]. В исследовании Xiang G. и соавт. у пациентов с НТГ приём АЛК в дозировке 300 мг перед проведением теста толерантности уменьшал дисфункцию эндотелия, индуцированную острой гипергликемией [36]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction) также сравнивалось влияние АЛК в дозировке 300 мг в сутки и блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана в дозировке 150 мг в сутки, назначаемых в течение месяца, на эндотелиальную дисфунк-

цию. Было показано, что применение АЛК в качестве моно- или комбинированной терапии с ирбесартаном у пациентов с метаболическим синдромом способствовало улучшению эндотелийзависимой вазодилатации, оцениваемой по кровотоку на плече [37].

Важным маркером повреждения эндотелия является повышенная концентрация в крови тромбомодулина (CD141) – рецептора тромбина, экспрессированного на мембранах эндотелиальных клеток. Тромбомодулин, связывая тромбин, изменяет его свойства: тромбин теряет способность усиливать процессы коагуляции, превращать фибриноген в фибрин, приобретает способность активировать плазменные факторы (протеин С и ингибитор фибринолиза), превращаясь из активного коагулянта в антикоагулянт [3,5]. В исследовании Morgos M. и соавт. у пациентов с СД применение АЛК в дозировке 600 мг в сутки в течение 18 мес. приводило к снижению уровня тромбомодулина в плазме крови с $37,5 \pm 16,2$ до $30,9 \pm 14,5$ нг/мл ($p < 0,01$), в то время как в подгруппе пациентов, не получавших данный препарат, отмечалось достоверное увеличение уровня тромбомодулина с $35,9 \pm 9,5$ до $39,7 \pm 9,9$ нг/мл ($p < 0,05$) [38].

Хорошо известно, что в основе патогенеза атеросклеротического процесса лежат иммунновоспалительные реакции. Ещё на ранних стадиях атерогенеза, во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий, лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов, благодаря усилению экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) и межклеточных ICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий, в том числе, у больных СД2 [5].

В развитии дисфункции эндотелия при СД2 важную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора карра-В (NF- κ B), который является одним из главных транскрипционных факторов, чувствительных к оксидантному стрессу и действию модифицированных ЛПНП. Он представляет семейство цитоплазм-

матических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками генов. В эндотелиальных клетках NF-κB контролирует экспрессию цитокинов IL-1β, TNF-α, вазопрессора эндотелина-1, факторов роста, молекул адгезии лейкоцитов, хемотаксиса, опосредованно вызывая воспаление, лежащее в основе атеросклеротического процесса, и тромбогенную трансформацию сосудистой стенки [3,5]. По данным Ying Z. и соавт., АЛК блокирует активацию и поступление в ядро NF-κB и экспрессию генов, находящихся под его контролем, независимо от антиоксидантной функции. Имеются данные о том, что назначение 600 мг АЛК приводит к снижению повышенного уровня NF-κB в моноцитах крови у больных СД [12]. Показано, что АЛК снижает экспрессию VCAM-1, ICAM-1, адгезию моноцитов, уровень TNF-α. В уже упомянутом исследовании ISLAND было показано достоверное снижение уровня IL-6 – важного маркера воспаления, обнаруживаемого в атеросклеротических бляшках, на 15% от исходного уровня у пациентов, принимающих АЛК 300 мг в сутки в течение четырех недель [37].

Альфа-липоевая кислота и дислипидемия.

В многочисленных моделях на животных изучалось влияние АЛК на показатели липидного обмена. Было показано влияние АЛК на уменьшение дисфункции эндотелия и уменьшение показателей дислипидемии при ожирении [25]. А у мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, наряду с улучшением показателей углеводного обмена и оксидатного стресса, регистрировалось достоверное предотвращение повышения уровня общего холестерина и атеросклеротического повреждения сосудов в подгруппе, получавшей АЛК [39]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, проводившемся в Новой Зеландии на белых кроликах с индуцированной гиперхолестеринемией: показано, что применение АЛК в дозе 4,2 г/кг в сутки способствовало уменьшению уровня общего холестерина и ХС ЛПНП, повышению уровня ЛПВП, снижению атеросклеротического повреждения сосудов [40]. В исследовании Xu J. и соавт. также продемонстрировано снижение уровней триглицеридов, общего холестерина, снижении уровня провоспалительных цитокинов IL-6 и СРБ, повышение уровня ЛПВП при использовании АЛК в качестве комбинированной терапии у крыс, получавших гиперхолестериновую диету [41]. Sena S.M. и соавт. продемонстрировали значи-

тельное снижение уровня общего холестерина и не-ЛПВП у больных СД крыс, получавших гиперхолестериновую диету, которым внутрибрюшинно вводили АЛК (50 мг/кг массы тела) в сравнении с группой контроля [33]. Butler A. и соавт. сообщили о снижении постпрандиального уровня триглицеридов на 42% и ЛПОНП у самцов крыс, получавших АЛК в течение 5 недель, что связывают с уменьшением липогенеза *de novo* [19].

В относительно недавно проведенном исследовании Mogueau R. и соавт. показано влияние АЛК на уровень триглицеридов у генетически модифицированных крыс с врожденным ожирением и СД. С возраста 5 недель животным давали по 200 мг R-альфа-липоевой кислоты на 1 кг массы тела в сутки. Этим животным, получавших АЛК на протяжении 5 недель эксперимента, сравнили с контрольной группой крыс. Все животные получали специальную атерогенную диету. Содержание триглицеридов плазмы крови к окончанию исследования выросло по сравнению с начальным уровнем. В группе экспериментальных животных, получавших АЛК, уровень триглицеридов удвоился, в то время как в контрольной группе он возрос более чем на 400%. В заключение исследования была изучена печень животных и обнаружено повышенное содержание гликогена у крыс, получавших АЛК, что свидетельствовало о том, что большая часть потребляемых углеводов сохранялась в виде гликогена, а не превращалась в триглицериды [42].

В многочисленных работах изучалось гиполлипидемическое влияние АЛК у людей. Harding S.V. и соавт. наблюдали снижение уровня триглицеридов и сдвиг в сторону более крупных, менее атерогенных частиц ЛПНП у больных без СД с синдромом поликистозных яичников [7]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Gianturco V. и соавт. также сообщали о достоверном повышении уровня ЛПВП и незначительном снижении ЛПНП у больных СД2, получавших АЛК в дозировке 400 мг в сутки, в сравнении с группой контроля [43]. Wollin S. и соавт. также сообщали о повышении уровня ЛПВП при применении АЛК [44]. В исследовании Kim H. и соавт. при применении АЛК в дозировке 1200 мг в сутки в течение 12 недель у пациентов с ожирением наблюдалось снижение уровня общего холестерина на 8% и недостоверное снижение уровня ЛПНП [10, 22]. В исследовании Koh E. и соавт. не было отмечено достоверного влияния на дислипидемию у 360 больных СД2 с ожирением, получав-

ОГЛЯДИ

ших АЛК в дозировке 1800 мг в сутки, однако наблюдалось достоверное снижение массы тела [27]. В исследовании Zhang Y. и соавт. изучалось влияние инъекционного введения 600 мг АЛК в течение двух недель на липидный обмен, показатели оксидантного стресса, воспаления, инсулинорезистентности у пациентов с ожирением и НТГ. Наряду с уменьшением инсулинорезистентности – индекс инсулинчувствительности (ИЧИ) вырос на 41%, достоверно уменьшились уровни малонового диальдегида (МДА), провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-6, наблюдалось снижение уровня СЖК, общего холестерина, ЛПНП, мелких плотных ЛПНП, модифицированных ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов ($p < 0,01$) [35]. В исследовании Lim S. и соавт. на экспериментальной модели было показано снижение частоты рестенозов после стентирования при пероральном приёме АЛК, а также снижение частоты рестенозов при покрытии стентов АЛК за счёт подавления гиперплазии неоинтимы и ингибирования пролиферации клеток гладких мышц сосудов [45].

Альфа-липоевая кислота в течение многих лет применяется для лечения диабетической нейропатии, однако, основываясь на данных результатов, проведенных в последнее время исследований, оправданным является применение данного препарата для лечения и профилактики сосудистых осложнений СД.

В настоящее время в многочисленных исследованиях установлена безопасность применения АЛК в суточных дозах вплоть до 2100 мг. В том числе, не выявлено долгосрочных неблагоприятных эффектов АЛК. При изучении фармакокинетики АЛК было установлено, что при внутривенном введении препарата наблюдалась линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой вводимого препарата от 200 до 1200 мг. При пероральном приёме АЛК линейная зависимость концентрации препарата в плазме от дозы находилась в границах 50-600 мг. Для лечения сосудистых осложнений СД в качестве начальной терапии рекомендовано использование внутривенных инфузий с последующим переходом на капсулированную форму препарата. Следует отметить, что большинством исследователей рекомендуется применение 600 мг в сутки с точки зрения доказанной клинической эффективности и безопасности [3,46,47].

Диалипон® – отечественный препарат альфа-липоевой кислоты («Фармак»), представляет собой меглюминовую соль тиоктовой кислоты и присутствует на рынке в виде капсул 300 мг,

3% раствора для инфузий в ампулах по 10 мл и 20 мл, вводимого после разведения 0,9% раствором натрия хлорида, а также в форме готового 1,2% раствора для инфузий во флаконах по 50 мл (Диалипон® Турбо). Флакон препарата содержит 600 мг меглюминовой соли АЛК. Проведение инфузии непосредственно из флакона более удобно и безопасно, а также сокращает время введения и не требует предварительного разведения.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность внутривенного и перорального применения АЛК, действующей на все звенья патогенеза сосудистых осложнений у больных СД, в том числе, эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз, свидетельствуют о рациональном использовании в комплексной терапии препаратов альфа-липоевой кислоты. Однако необходимы дальнейшие исследования, доказывающие влияние препаратов АЛК на снижение кардиоваскулярного риска у данной группы пациентов.

Список использованной литературы

1. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа // *Fund. Res.* 2011, N 7, 248-252.
2. Maritim A.C., Sanders R.A. et al. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants // *J. Biochem. Molec. Toxicol.* 2003, 17, 24-38.
3. Golbidi S., Badran M., Laher I. Diabetes and alpha lipoic acid // *Front. Pharmacol.* 2011, 2, 69.
4. Poh Z.X., Goh K.P. A current update on the use of alpha lipoic acid in the management of type 2 diabetes mellitus // *Endocr. Metab. Immune Disorders - Drug Targets.* 2009, 9, 392-398.
5. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ, 2008. 373 с.
6. Мохорт Т.В. Альфа-липоевая кислота: полифакторное влияние и обоснование возможностей использования при сахарном диабете // *Медицинские новости.* 2011, № 3, 67-71.
7. Harding S.V., Rideout T.C., Jones P.J. Evidence for using alpha-lipoic acid in reducing lipoprotein and inflammatory related atherosclerotic risk // *J. Diet. Suppl.* 2012, 9, Suppl. 2, 116-127.
8. Yi X., Xu L., Hiller S. et al. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *Atherosclerosis.* 2012, 223, Suppl.1, 137-143.
9. Hamilton S.J., Chew G.T., Watts G.F. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007, 4, 89-102.

10. Kim H.S., Kim H.J., Park K.G. et al. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity // *Exp. Molec. Med.* 2007, 39, 106-113.
11. Lee H.A., Hughes D.A. Alpha-lipoic acid modulates NF-kappaB activity in human monocytic cells by direct interaction with DNA // *Exper. Gerontol.* 2002, 37, Suppl. 2-3, 401-410.
12. Ying Z., Kampfrath T., Sun Q. et al. Evidence that -lipoic acid inhibits NF -B activation independent of its antioxidant function // *Inflammation Res.* 2011, 60, 219-225.
13. Oliveira A.M. de, Rond P.H., Luzia L.A. et al. The effects of lipoic acid and α -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial // *Diab. Res. Clin. Practice.* 2011, 92, 253-260.
14. Rahman S.T., Merchant N., Haque T. et al. The impact of lipoic acid on endothelial function and proteinuria in quinapril-treated diabetic patients with stage I hypertension: results from the QUALITY study // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therap.* 2012, 17, Suppl. 2, 139-145.
15. Xiang G., Pu J., Yue L. et al. Alpha-lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose // *Metabolism.* 2011, 60, Suppl. 4, 480-485.
16. Zhang Y., Han P., Wu N. et al. Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects // *Obesity (Silver Spring).* 2011, 19, 1647-1653.
17. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid // *Hormones (Athens).* 2006, 5, 251-258.
18. Porasuphatana S., Suddee S., Nartnampong A. et al. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha lipoic acid: a randomized double-blinded placebo controlled study // *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* 2012, 21, Suppl.1, 12-21.
19. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S. et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2003, 52, 102-110.
20. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F. et al. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients // *Saudi Med. J.* 2011, 32, 584-588.
21. Kahn B.B., Alquieret T. et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism // *Cell Metab.* 2005, 1, 15-25.
22. Kim M.S., Park J.Y., Namkoong C. et al. Antiobesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase // *Nature Med.* 2004, 10, 727-733.
23. Kola B., Boscaro M., Rutter G.A. et al. Expanding role of AMPK in endocrinology // *Trends in Endocrinol. Metabol.* 2006, 17, 205-215.
24. Lee W.J., Song K.H., Koh E.H. et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005, 332, 885-891.
25. Lee W.J., Lee I.K., Kim H.S. et al. Lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005, 25, 2488-2494.
26. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N. et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus // *Nature.* 2004, 428, 569-574.
27. Koh E.H., Lee W.J., Lee S.A. et al. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects // *Am. J. Med.* 2011, 124, 851-858.
28. McCarty M.F., Barroso-Aranda J., Contreras F. et al. The "rejuvenatory" impact of lipoic acid on mitochondrial function in aging rats may reflect induction and activation of PPAR-c coactivator-1a // *Med. Hypotheses.* 2008, doi:10.1016/j.mehy.2008.07.043.
29. Mittermayer F., Pleiner J., Francesconi M., Wolzt M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus // *Translat. Res.* 2010, 155, 6-9.
30. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Krugluger W. et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes // *Atherosclerosis.* 2006, 189, 236-240.
31. Krzyzanowska K., Mittermayer F., Shnawa N. et al. Asymmetrical dimethylarginine is related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes and albuminuria // *Diab. Med.* 2007, 24, 81- 86.
32. Tarnow L., Hovind P., Teerlink T. et al. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Diab. Care.* 2004, 27, 765-769.
33. Sena C.M., Nunes E., Louro T. et al. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats // *Brit. J. Pharmacol.* 2008, 153, 894-906.
34. Chang J.W., Lee E.K., Kim T.H. et al. Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study // *Am. J. Nephrol.* 2007, 27, 70-74.
35. Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer F. et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial // *Eur. J. Clin. Invest.* 2010, 40, 148-154.
36. Xiang G.D., Sun H.L., Zhao L.S. et al. The antioxidant alpha-lipoic acid improves endothelial dysfunction induced by acute hyperglycemia during OGTT in impaired glucose tolerance // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* 2008, 68, 716-723.
37. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // *Circulation.* 2005, 111, 343-348.
38. Morcos M., Borcea V., Isermann B. et al. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an explor-

ОГЛЯДИ

- atory study // Diab. Res. Clin. Practice. 2001, 52, 175-183.
39. Yi X., Maeda N. Lipoic acid prevents the increase in atherosclerosis induced by diabetes in apolipoprotein E-deficient mice fed high-fat/low-cholesterol diet // Diabetes. 2006, 55, 2238-2244.
 40. Zulkhairi A., Zaiton Z., Jamaluddin M. et al. Alpha lipoic acid possess dual antioxidant and lipid lowering properties in atherosclerotic-induced New Zealand White rabbit // Biomed. Pharmacother. 2008, 62, Suppl.10, 716-722.
 41. Xu J., Yang W., Deng Q. et al. Flaxseed oil and α -lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet // Lipids in Health and Disease. 2012, 11, 148.
 42. Moreau R. et al. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and down-regulating liver triacylglycerol secretion // Arch. Biochem. Biophys. 2009, 485, Suppl.1, 63-71.
 43. Gianturco V., Bellomo A. et al. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? // Arch. Gerontol. Geriatrics. 2009, 49, Suppl.1, 129-133.
 44. Wollin S.D., Wang Y., Kubow S., Jones P.J. Effects of a medium chain triglyceride oil mixture and alpha-lipoic acid diet on body composition, antioxidant status, and plasma lipid levels in the Golden Syrian hamster // The J. Nutr. Biochem. 2004, 15, Suppl.7, 402-410.
 45. Lim S.Y., Bae E.H. et al. The effect of alpha lipoic acid in a porcine in-stent restenosis model // J. Cardiol. 2009, 54, N 3, 375-385.
 46. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential // Biochim. Biophys. Acta. 2009, 1790, 1149-1160.
 47. Singh U., Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes // Nutr. Rev. 2008, 66, 646-657.

(Надійшла до редакції 10.10.2013)

Використання альфа-ліпоєвої кислоти у хворих дуже високого кардіоваскулярного ризику із супутнім цукровим діабетом 2 типу

Л.В. Журавльова, Н.А. Лопіна

Харківський національний медичний університет

Резюме. Стаття присвячена розгляду особливостей судинних уражень у хворих на цукровий діабет 2-го типу, які складають групу дуже високого кардіоваскулярного ризику, і методам фармакотерапевтичної їх корекції. Досить докладно розглянуті сучасні патогенетичні механізми ушкодження судинної стінки у вказаній групі хворих, що сприяють швидкому прогресуванню атеросклерозу та розвитку кардіоваскулярних подій. Особливу увагу приділено ролі оксидантного стресу, атерогенної дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції, обґрунтована необхідність багатофакторної патогенетичної терапії у профілактиці та лікуванні судинних ускладнень при цукровому діабеті 2-го типу.

Систематично викладені особливості впливу альфа-ліпоєвої кислоти на метаболічні процеси в організмі, її роль у системі антиоксидантного захисту, а також її цитопротекторним властивостям. Ґрунтуючись на даних доказової медицини, наведені розгорнуті схеми застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти, обґрунтована раціональність її використання в комбінованій терапії для зниження резидуального серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: альфа-ліпоєва кислота, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція.

Use of alpha-lipoic acid in patients at very high cardiovascular risk with concomitant type 2 diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, N.A. Lopina

Kharkiv National Medical University

Summary. The article is devoted to the characteristics of vascular lesions in patients with type 2 diabetes mellitus, which constitute a group at very high cardiovascular risk, and to pharmacotherapeutic methods of their correction. According to modern views, the authors consider in detail the pathogenetic mechanisms of vessel wall damage, which contribute to a rapid progression of atherosclerosis and development of cardiovascular events in this group of patients. Particular attention is paid to the role of oxidative stress, atherogenic dyslipidemia, and endothelial dysfunction; the necessity for a multifactorial pathogenetic therapy in the prevention and treatment of vascular complications in type 2 diabetes mellitus, is grounded. The authors expound systematically the characteristics of alpha-lipoic acid effects on the metabolic processes in the body, its role in the antioxidant protection system, and its cytoprotective properties. According to evidence-based medicine, detailed patterns of alpha-lipoic acid use are given; the rationale of its use in combination therapy is demonstrated, in order to reduce residual cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus.

Keywords: alpha-lipoic acid, diabetes, endothelial dysfunction.

Сучасні технології лікування цукрового діабету 1 типу в дітей

**Н.А. Спринчук,
О.В. Большова**

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

На сьогодні цукровий діабет (ЦД) займає одне з провідних місць у структурі ендокринної патології і належать до однієї з головних науково-медичних та соціальних проблем. Перш за все, це пов'язано зі зростанням поширеності ЦД, збільшенням кількості хворих із цією патологією та ранньою інвалідизацією хворих внаслідок тяжких діабетичних ускладнень [1-3].

Цукровий діабет вважають пандемією XXI століття, що охопила понад 170 млн людей у всьому світі. За прогнозами експертів до 2030 р. загальна розповсюдженість діабету може сягнути до 438 млн людей, що буде складати 6,6% населення земної кулі. На планеті щорічно реєструється біля 70 000 нових випадків цукрового діабету 1 типу серед дітей і підлітків до 15 років [4-6].

Станом на 01.01.2013 р. в Україні налічувалось 8178 хворих на ЦД у віці 0-17 років. Поширеність ЦД 1 типу в дітей 0-17 років за останні 10 років зросла – до 10,26 на 10 тис. дитячого населення (проти 7,77 у 2002 році). Звертає на себе увагу суттєве зростання за останні роки кількості хворих дітей у віці 0-6 років: якщо у 2002 році їх абсолютна кількість становила 490 осіб (поширеність 1,68 на 10 тис. дитячого населення), то у 2012 році таких хворих налічувалось 1118 (поширеність 3,34 на 10 тис. дитячого населення). Спостерігається також зростання поширеності ЦД серед дітей 7-14 років та 15-17 років (відповідно з 8,52 та 13,73 у 2002 р. до 13,08 та 20,10 на 10 тис. дитячого населення у 2012 р.) [6].

Цукровий діабет 1 типу – це автоімунне захво-

рювання в генетично схильних осіб, за якого селективне ураження β -клітин підшлункової залози з часом призводить до абсолютної інсулінової недостатності. Основними складовими лікування ЦД 1 типу є введення інсуліну на тлі збалансованої дієти та дозованих фізичних навантажень під контролем глікемії.

Перебіг ЦД у дітей, особливо молодшого віку, завжди вважався найважчим, що пов'язано з багатьма як ендогенними (незрілість та лабільність майже всіх систем організму, зокрема імунної та нервової), так і екзогенними чинниками (страх перед ін'єкцією, відмова від їжі, труднощі в дотриманні потрібного режиму харчування тощо). Усе це призводить до погіршення метаболічного контролю захворювання і ранньої появи ускладнень ЦД [3-5,7,8]. Але не існує проблем, які б не можна було вирішити. За допомогою сучасних засобів введення інсуліну і контролю глікемії, таких як інсулінова помпа Paradigm 715 і інтегрована система інсулінової помпи з постійним моніторингом рівня глюкози ParadigmVEO 754 (Medtronic, США), існує реальна можливість покращити якість життя хворих на діабет [9-13].

Інсулінова помпа (ІП) – це прилад для введення інсуліну в організм, альтернативний використанню шприців і шприц-ручок. ІП подає інсулін у безперервному індивідуально запрограмованому режимі, і в цьому полягає її основна перевага перед традиційними ін'єкціями інсуліну.

Перший прототип ІП був сконструйований ще в 1963 році доктором Arnold Kadesh у лабораторії Whitehall міста Елкхарт, США. Це був апарат вагою більше 8 кг. Він безперервно пропускав кров пацієнта через блок, який вимірював концентрацію глюкози. За результатами цих вимірювань у кровотік вводилися інсулін або глюкоза.

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

На початку 1980-х років лікарі і вчені отримали в своє розпорядження пристрій Biostator GCIS (Glucose Controlled Insulin Infusion System) – систему введення інсуліну залежно від концентрації глюкози. Ця система досі застосовується при проведенні наукових досліджень.

Після 1978 р. почали з'являтися компактні інсулінові помпи, більш сучасні та зручні. Помпова інсулінотерапія має значні переваги для лікування ЦД. Інсулінова помпа – складний прилад, який включає в себе резервуар з інсуліном і катетер, які разом називаються «інфузійна система», а також комп'ютерна програма з системою управління [14].

Помпа вводить під шкіру зазвичай аналог інсуліну ультракороткої дії, рідше використовуються людський інсулін короткої дії. Інсулін подається дуже маленькими дозами кожні кілька хвилин, по 0,025-0,05 ОД щоразу, залежно від моделі помпи, завдяки цьому інсулін подається з високою точністю дозування і всмоктується практично моментально, не спричинюючи різких гіпоглікемічних станів за відсутністю депозитів інсуліну в підшкірно-жировій клітковині [9,15].

Інсулінова помпа максимально імітує роботу підшлункової залози здорової людини. Це означає, що вона вводить інсулін у двох режимах: базальному і болюсному. Як відомо, у різний час доби підшлункова залоза виділяє базальний інсулін із різною швидкістю. Сучасні ІІ дозволяють запрограмувати швидкість введення базального інсуліну, причому вона може змінюватися за необхідності кожні півгодини.

Болюсна доза інсуліну розраховується за допомогою болюс-калькулятора (комп'ютерна програма Болюс-Візард). Система допомагає обчислити правильну дозу болюсного інсуліну, виходячи з результатів вимірювання глюкози крові перед їжею і кількості вуглеводів, яка планується для споживання. ІІ можна налаштувати так, щоб болюсна доза інсуліну вводилася не одномоментно, а протягом певного часу. Це корисна функція, коли хворий приймає вуглеводи повільного засвоєння, а також на випадок тривалого прийому їжі [5,9,10,15].

Крім того, введення інсуліну за допомогою ІІ має ще багато переваг. Наприклад, кількість проколів шкіри знижується у 12-15 разів, тому що інфузійну систему слід змінювати 1 раз на 3 доби, а за традиційної інсулінотерапії доводиться робити 4-5 ін'єкцій на день. За допомогою новітніх моделей можна проводити безперервний моніторинг рівня глюкози крові в реальному часі. Якщо цукор крові виходить за допустимі межі, ІІ «попереджає» пацієнта звуковими сигналами, а за умов наближення

гіпоглікемії – відключає подачу інсуліну. В ІІ існує журнал даних пацієнта та передача їх на комп'ютер за допомогою електронної програми CareLink PRO для обробки та аналізу. ІІ зберігає у своїй пам'яті інформацію за останні 1-6 місяців щодо доз інсуліну, які вводилися (базальний і болюсний), щодо рівня глюкози в крові, щодо частоти заміни інфузійної системи та ін. Ці дані зручно аналізувати як самому пацієнтові, так і його лікарю [5,8,9,14,15].

Крім бажання самого пацієнта, виділяють такі **показання для переходу на помпову інсулінотерапію:**

- 1) декомпенсація ЦД (показник глікованого гемоглобіну вище 7,5%);
- 2) рівень глюкози в крові пацієнта часто і значно коливається (лабільний перебіг);
- 3) відзначаються часті прояви гіпоглікемії, зокрема важкі, а також вночі;
- 4) феномен «ранкової зорі»;
- 5) планування вагітності, при її виношуванні, під час пологів та в післяпологовий період;
- 6) схильність до ліподистрофій;
- 7) дитячий вік (у США близько 80% дітей, хворих на діабет, використовують інсулінові помпи, в Європі – близько 70%) [8,14,15].

У відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» на обліку перебувають більш ніж 100 дітей, хворих на ЦД, віком від 6 до 17 років, які користуються ІІ. Усім помповий насос був встановлений за добровільною згодою, але за різних причин. Аналізуючи результати щодо стану компенсації ЦД і самопочуття хворих, відмічено значне покращання рівня глікованого гемоглобіну: з $11,2 \pm 1,1\%$ на класичній інсулінотерапії до $8,9 \pm 1,4\%$, $6,8 \pm 0,7\%$ і $8,0 \pm 1,6\%$, відповідно через 3, 6 і 12 місяців після застосування ІІ (**рис. 1**).

Після переведення на введення інсуліну за допомогою помпи значно зменшилися випадки гіпоглікемії, особливо нічних (**рис. 2**). Кількість гіпоглікемічних епізодів знизилась, головним чином, за рахунок легких (цукор крові 3-4 ммоль/л) і тяжких (цукор крові нижче 2 ммоль/л із проявами запаморочення і втратою свідомості) гіпоглікемії, відповідно на 85,8% і 85% порівняно з середніми (цукор крові 2-3 ммоль/л) гіпоглікемічними станами, де кількість випадків на рік зменшилась лише на 55%.

Після призначення помпового введення інсуліну майже у 2 рази зменшилась кількість випадків на рік стійкого кетоацидозу за рахунок декомпенсації ЦД (**рис. 3**), а також на 1/3-1/4 зменшилась добова доза інсуліну.

У цілому, за умов переходу на ІП, стан хворих покращився, зменшились головний біль і вегето-судинні прояви у вигляді пітливості, «перепадів настрою», зменшився апетит, пройшов страх перед нічними гіпоглікеміями. Діти, хворі на діабет, і їх батьки відчували більшу психологічну стабільність, у них з'явилася впевненість у завтрашньому дні та мотивація на чіткий і стабільний самоконтроль. Більшість хворих почала активніше займатися спортом. Лише одна пацієнтка зі всіх відмовилась користуватися ІП після 6 місяців її застосування, не пояснивши чітко причин відмови.

Помпова інсулінотерапія теоретично підходить для всіх пацієнтів, хворих на ЦД, кому потрібне введення інсуліну. Але існують і **протипоказання до використання ІП**. Помпова інсулінотерапія вимагає активної участі пацієнта у своєму лікуванні. Протипоказанням для помпової інсулінотерапії є ситуації, коли пацієнт не може або не хоче засвоїти тактику інтенсивного лікування діабету, проводити регулярний самоконтроль глюкози крові, підрахунок вуглеводів, планування фізичної активності, розрахунок дозувань болусного інсуліну. Помпову інсулінотерапію не використовують для пацієнтів, у яких є психічне захворювання, яке може призвести до неадекватного поведіння з приладом. Якщо хворий має виражене зниження зору, то в нього будуть проблеми з розпізнаванням написів на екрані ІП. У початковому періоді помпової інсулінотерапії необхідно постійне спостереження лікаря, а якщо його не можна забезпечити, то перехід на помпову інсулінотерапію слід відкласти [5,9,15].

ІП – це той напрямок, за яким ми кожен день очікуємо новин. На сьогодні ведуться розробки інсулінової помпи, яка працюватиме автономно, як справжня підшлункова залоза. Поява такого приладу визначить новий революційний етап у лікуванні ЦД.

Список використаної літератури

1. Большова О.В., Самсон О.Я. Поради пацієнтам з цукровим діабетом. Київ-2010. 48 с.
2. Самсон О.Я., Большова О.В., Музь В.А. Особливості самоконтролю цукрового діабету у дітей і підлітків // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2010, № 2(31), 43-47.
3. Вовненко К.Б. Психологические особенности детей и подростков, больных сахарным диабетом // Специальная психология. 2005, №1(3), 55-59.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков. М., 2002. 391 с.
5. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., М. 2011. 361 с.
6. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2012 рік // Ендокринологія, 2013, 18, додаток.
7. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. и др. Терапевтичес-

Рисунок 1. Показники рівня глікованого гемоглобіну в дітей, хворих на ЦД 1 типу, до і після призначення ІП

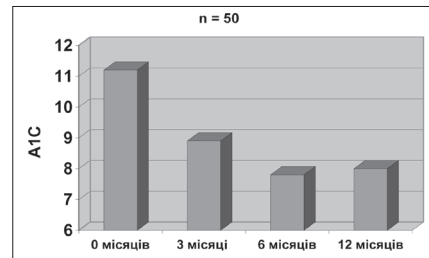


Рисунок 2. Кількість випадків гіпоглікемій у хворих на ЦД 1 типу при проведенні класичної інсулінотерапії (КІТ) та після переведення на ІП

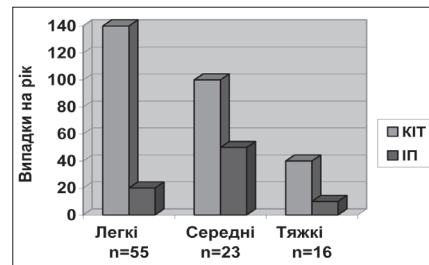
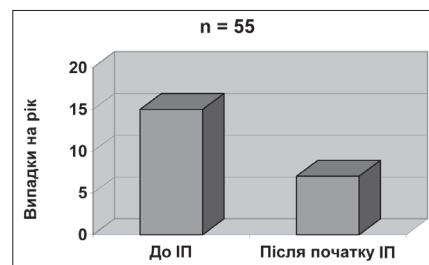


Рисунок 3. Кількість випадків кетоацидозних станів на рік у хворих з ЦД 1 типу



кое обучение больных сахарным диабетом. М.: Изд-во «Реа-фарм», 2004, 7-21.

8. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium // Pediatric Diabetes. 2009, N 10, Suppl. 12. 210 p.
9. Kruger D.F., Matheson D., Parkin C.G. et al. Is there a place for insulin pumps therapy in your practice? // Clin. Diabetes. 2007, 25, N2, 50-56.
10. Klonoff D.C. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21-st century diabetes therapy // Diabetes Care. 2005, 28, 1231-1239.
11. Самсон О.Я., Музь В.А. Використання моніторингу глюкози крові у лікуванні дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу // Ендокринологія. 2010, 15, додаток, с.58.
12. Pickup J.C., Freeman S.C., Sutton A.J. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data // Brit. Med. J. 2011, 343-380.
13. Bailey T., Ellis S., Garg S. et al. Improvement in glycaemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor // Diabetes Care. 2006, 29, N12, 2730-2732.
14. Fernandez M.P., Marcus A.O. Insulin pump therapy: acceptable alternative to injection therapy // Postgraduate Medicine. 1996, 125-132.
15. Bode B.W., Davidson P.C., Fredrickson L.P. et al. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy // Diabet. Metab. Res. and Rev. Jan-Feb 2002, 18, Supp. 1, 14-20.

(Надійшла до редакції 31.07.2013)

ТЕЗИ конференції молодих учених ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

25 квітня 2013 р.

Психологічний стан дітей шкільного віку з ідіопатичною низькорослістю

О.В. Антропова

Відділення дитячої ендокринної патології

Ідіопатична низькорослість (ІН) характеризується малим зростом (мінус 2 SDS та більше за відповідний середній зріст для цього віку та статі), відсутністю ознак системного/ендокринного захворювання/розладів, порушень харчування або хромосомних аномалій. Обов'язковою умовою для діагностики цього стану є нормальний вміст гормону росту (ГР) у крові хворого, задовільний викид ГР на тлі стимуляційних тестів (>10 нг/мл), нормальні довжина та маса тіла при народженні, наявність випадків затримки росту та статевого дозрівання в родині. У спільному резюме Народи Наукового товариства з дослідження гормону росту, Товариства педіатричної ендокринології Lawson Wilkins та Європейського товариства педіатричної ендокринології (2008) ІН визначено як фактор ризику виникнення соціально-психологічних проблем у дитини, таких як соціальна незрілість, інфантилізм, низька самооцінка тощо. Проте особливості психологічного статусу дітей з ІН вивчено ще недостатньо.

Під нашим наглядом перебували 28 дітей шкільного віку з низькорослістю, у яких встановлено наявність ІН. В 64% родин були випадки низькорослості. Перед визначенням доцільності призначення терапії препаратами рекомбінантного гормону росту всім хворим було проведено медико-психологічне обстеження. Встановлено, що більшість хворих мали середній рівень інтелекту (IQ – 89-109), усі родини мали задовільний культурний та соціально-економічний рівні. Незважаючи на це, значна кількість дітей мала незадовільні показники академічної успішності (зниження рівня читання, мовних навиків, рахування). Крім того, встановлено наявність психоемоційних розладів (високий рівень тривожності, велика кількість соматичних скарг, іпохондричність, імпульсивність) та когнітивних розладів (розсіяна та знижена увага). Рівень самооцінки та рівень домагань знижені. Тільки 3 дітей брали активну участь у суспільних шкільних заходах. Діти пубертатного віку зі значним відставанням у рості (більше 3 SDS) та статевому розвитку відчували свій стан як значну ваду, через яку вони мали проблему в спілкуванні з однолітками (особливо протилежної статі), у відвідуванні спортивних закладів; вони часто ставали об'єктом глузувань і навіть знущань.

Таким чином, значна частина хворих на ІН мають відхилення в психологічному статусі, який, з найбільшою вірогідністю, пов'язаний з відставанням у рості та статевому розвитку.

Отже, психологічна допомога повинна бути обов'язковою складовою частиною комплексного лікування хворих із порушенням росту та статевого розвитку, зокрема з ІН.

Концепція «Fast-track surgery» в тиреоїдній хірургії

П.П. Зиньч

Отдел хирургии эндокринных желез

В последнее время все шире освещаются вопросы пересмотра традиционных направлений в лечении и послеоперационной реабилитации больных в различных областях хирургии, в частности программа ускоренного выздоровления – «fast-track surgery».

В работе проведен анализ современных стратегий хирургического лечения заболеваний щитовидной железы, в основе которых лежит стандартизация хирургической помощи, оценка новых видов ведения периоперационного периода, применение комбинации методов, направленных на снижение осложнений, позволяющих сократить сроки реконвалесценции.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов 1910 оперативных вмешательств у пациентов с карциномой щитовидной железы за период с 1998 по 2010 гг. Оценивались параметры, отражающие характер периоперационного периода, сроки стационарного лечения, количество осложнений, летальность. Статистический анализ проводили методом вариационной статистики, используя стандартные пакеты статистических расчетов программы Origin 7,5 с определением критерия Стьюдента (t). Разницу между показателями считали статистически достоверной при $p < 0,05$, что свидетельствовало о 95% вероятности.

Результаты и их обсуждение. Особенности хирургического лечения рассматривались с позиции 3 этапов: предоперационный, операционный и послеоперационный периоды, каждый из которых имел свои направления и особенности, влияющие на результат лечения.

Предоперационный период включал в себя оценку факторов риска, в том числе курение, коррекцию сопутствующей патологии, предгоспитализационное консультирование (информирование и обучение пациентов плану послеоперационной помощи), сокращение сроков предоперационного голодания до 6 часов с приемом небольшого количества напитка, содержащего углеводы.

Интраоперационные стратегии базировались на сбалансированной анестезии, минимально травматичной хирургической технике, использовании минимального количества дренажей и трубок, оптимизированном объеме лекарственной терапии, антибиотикопрофилактике, поддержании вну-

триопераційної нормотермії, проведенні мер по профілактиці післяопераційної тошноти і рвоти.

Із основних напрямків післяопераційного періоду слідуеть відзначити ранню мобілізацію пацієнта, тромбопрофілактику, контролювання інтенсивності болю з допомогою комбінації анальгетических препаратів різного дії, профілактику тошноти і рвоти, раннє ентеральне харчування, а також модифікацію гіпоксеміческих реакцій, основанийу на удосконаленні післяопераційної легочної функції, повноцінному сну і додатковому забезпеченні киснем.

Використання розроблених підходів виконання оперативних втручань на щитовидній залозі дозволило знизити тривалість стаціонарного перебування пацієнта на койці в 2,6 раз – з 14,02 до 5,45 койко-днів, що зменшило витрати на лікування, дало можливість в 1,5 рази (з 118,4 до 80,9 хвилин) скоротити середню тривалість проведення оперативного втручання, а також достовірно зменшити кількість раневих інфекційних ускладнень з 2,8% до 0,5% і кількість перев'язок рани після операції з 5,3 до 2,2.

В цілому слідуеть відзначити, що модифікація програм проведення і периопераційного забезпечення оперативного втручання, введеними нами, дозволила значно підвищити ефективність хірургіческого лікування пацієнтів з захворюваннями щитовидної залози.

Вплив R-(+)-метанандаміду *in vivo* та *in vitro* на інтенсивність стероїдогенезу і фрагментації ДНК в адренкортикоцитах щурів

Н.І. Левчук

Відділ фундаментальних проблем ендокринології

N-ацетилетаноламіни (NAE) – новий клас біологічних активних ліпідів, які характеризуються численними біологічними функціями та фізіологічними ефектами у тканинах багатьох типів. Встановлено, що вони опосередковуються переважно через активацію канабіноїдних рецепторів CB1 та CB2 типів. Експресію останніх було виявлено і в адренкортикоцитах. Крім того, показано, що надниркові залози є також місцем накопичення ацилованих етаноламінів, проте роль NAE в адренкортикальній тканині залишається далекою від повного розуміння. Метою роботи було вивчити вплив R-(+)-метанандаміду – синтетичного аналога ендогенного канабіноїду арахідонолетаноламіну – на інтенсивність стероїдогенезу як основної функції кори надниркових залоз. Поряд із цим, ставилося також інтерес з'ясувати вплив цього препарату на міжнуклеосомну фрагментацію ДНК, яка є одним із біохімічних маркерів апоптозу.

Вплив R-(+)-метанандаміду на інтенсивність стероїдогенезу і міжнуклеосомну фрагментацію ДНК вивчали *in vitro* та *in vivo* на щурах різної статі. У досліджах *in vitro* зрізи тканини надниркових залоз щурів інкубували в живильному середовищі впродовж 3 год. при 37 °C з додаванням R-(+)-метанандаміду в кінцевій концентрації 10^{-8} - 10^{-6} моль/л. У контрольній пробі додавали розчинник. Після закінчення інкубації з тканини надниркових залоз виділяли ДНК та проводили розділення її фрагментів в агарозному гелі. Вміст кортикостерону в середовищі інкубації вимірювали спектрофлуориметричним методом. В експериментах *in vivo* R-(+)-метанандамід вводили щурам внутрішньоочеревинно одноразово в дозі 0,02 та 0,2 мг на кг маси тварини. За контроль слугували інтактні щури та група тварин, яким у відповідному об'ємі вводили розчинник. Тварин декапітували через 2 год. після ін'єкції. Виділяли надниркові залози, нарізали тканину на зрізи та фрагментацію ДНК визначали як зазначено вище. У плазмі крові щурів вимірювали вміст кортикостерону.

Отримані результати свідчать про існування дозозалежного впливу R-(+)-метанандаміду на інтенсивність стероїдогенезу в досліджах *in vivo* та *in vitro*. При цьому найсуттєвіший ефект спостерігали за найнижчої концентрації препарату, до того ж ефект у досліджах *in vivo* та *in vitro* виявився протилежним за напрямком. R-(+)-метанандамід пригнічував інтенсивність фрагментації ДНК з тканини надниркових залоз як *in vivo*, так і *in vitro*.

Таким чином, вплив R-(+)-метанандаміду на стероїдогенез і термінальну стадію апоптозу, певно, є незалежними процесами. При цьому його дія на функціональну активність кори надниркових залоз може відбуватися не лише локально на рівні адренкортикоцитів, але й на рівні механізмів регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи.

Андрогендефіцитний стан у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу

В.Є. Луцицький

Відділення клінічної андрології

Проблема впливу порушень функціонального стану статевих залоз у чоловіків на розвиток у них цукрового діабету 2 типу (ЦД2) досліджується давно, але тривалий час дані були неоднозначними. Епідеміологічні дослідження, проведені в останній час, демонструють високу поширеність низьких рівнів Т в крові у чоловіків з ЦД 2 типу. Водночас ЦД 2 типу та МС самі можуть бути чинниками ризику розвитку гіпогонадизму під впливом таких механізмів, як підвищена маса тіла, знижений рівень секс-стероїд-зв'язувального глобуліну, пригнічення секреції гонадотропнів або синтезу тестостерону в яєчках, опосередкованого цитокінами, пригнічення синтезу тестостерону, підвищення активності ароматази, що призводить до надлишку естрогенів.

Мета роботи – дослідження функціонального стану гіпофізарно-статевої системи у чоловіків із ЦД2 для визначення стану андрогенного забезпечення організму.

Матеріал та методи дослідження. Для оцінки андрогенного забезпечення в пацієнтів проведено визначення функціонального стану гіпофізарно-статевої системи. Обстежено 147 чоловіків віком від 35 до 65 років із ЦД2 та 82 практично здорових чоловіків контрольної групи.

Результати. Середні рівні загального та вільного тестостерону в крові в обстежених пацієнтів були вірогідно нижчими (відповідно, $11,9 \pm 0,5$ нмоль/л та $20,8 \pm 1,6$ пмоль/л) порівняно з показниками контрольної групи ($20,1 \pm 0,8$ нмоль/л та $45,7 \pm 2,7$ пмоль/л відповідно, $p < 0,001$). Аналізом індивідуальних показників встановлено, що знижений рівень гормону (менше 12 нмоль/л) спостерігався в 43,5% пацієнтів. У 19,0% пацієнтів із ЦД2 рівень загального Т був нижчим 8,0 нмоль/л, а в 34,0% обстежених чоловіків знаходився у межах від 8 до 12 нмоль/л. Тобто, у 1/5 чоловіків, хворих на ЦД2, спостерігалася клінічна картина повного гіпогонадизму, а в 1/3 – часткової андрогенної недостатності. Сумарно частка таких пацієнтів складала 53,0% обстежених осіб. Визначення рівнів біодоступного тестостерону засвідчило, що його рівень був нижчим за нижню границю коливань у 69,6% обстежених чоловіків ($7,7 \pm 0,7$ нмоль/л проти $13,4 \pm 1,1$ нмоль/л у контрольній групі, $p < 0,001$).

Аналіз рівнів загального Т у крові залежно від стану компенсації метаболічних порушень виявив вірогідне його зниження в пацієнтів із декомпенсованою формою ЦД2 та тривалістю захворювання більше 5 років. У чоловіків із компенсованим перебігом діабету тривалістю до 5 років середній рівень загального тестостерону вірогідно не відрізнявся від показника у здорових чоловіків.

Висновки. Отримані дані свідчать, що у чоловіків андрогендефіцит є предиктором розвитку ЦД2, але після

маніфестації симптомів діабету з плином часу відбувається подальше зниження концентрації тестостерону в крові та спостерігається погіршення симптомів гіпогонадізму.

Дефіцит вітаміну D у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням

Л.М. Михальчук

Відділення клінічної діабетології

Ожиріння та надлишок маси тіла в літературі описуються як захворювання, спричинені низьким рівнем вітаміну D. Учені з університету Ворвік, Велика Британія, провели експеримент, у ході якого виявилось, що підвищення дози 25-гідроксикальциферолу на 1 нг сприяє збільшенню втрати ваги на 200 г. Більше того, виявлено, що одночасне збільшення дози вихідної форми і активного вітаміну D впливає на виведення жирів, які розташовані в ділянці черевної порожнини.

При зниженні рівня вітаміну D знижується кількість ГЛЮТ-4. Дефіцит вітаміну D посилює інсулінорезистентність і знижує секрецію інсуліну в організмі людини і тварин. Жирова тканина є основним місцем метаболізму глюкози і відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу глюкози. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ активує переміщення GLUT-4 до поверхні клітин і утилізацію глюкози в адипоцити.

Мета дослідження: вивчення рівня вітаміну D в плазмі крові в пацієнтів, що страждають на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) з ожирінням.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати обстеження 42 пацієнтів із ЦД2 та ожирінням, що проходили лікування на базі діабетологічного відділення клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Контрольну групу склали пацієнти ДУ «Інститут геронтології НАМН України», що не страждали на ЦД та не мали ожиріння. Кількісне визначення рівня вітаміну D проводилося на базі ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Результати та їх обговорення. В усіх обстежених пацієнтів основної групи виявлено дефіцит вітаміну D. У середньому рівень загального вітаміну D у пацієнтів контрольної групи становив $40,68 \pm 5,90$ нмоль/л, в основній групі – $21,95 \pm 1,56$ нмоль/л ($p < 0,001$). У 11 пацієнтів основної групи (28%) виявлено помірний дефіцит (25-50 нмоль/л) та у 31 пацієнта (72%) – тяжкий дефіцит загального вітаміну D (< 25 нмоль/л).

Звертає на себе увагу той факт, що рівень загального вітаміну D у пацієнтів основної групи, які для компенсації ЦД отримували інсулінотерапію, був достовірно менший ($15,93 \pm 2,45$ нмоль/л), ніж у пацієнтів, що отримували таблетовані цукрознижувальні препарати ($22,53 \pm 1,67$ нмоль/л; $p < 0,05$).

У пацієнтів із тяжким дефіцитом вітаміну D відмічено тенденцію до підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну ($10,23 \pm 0,61\%$) порівняно з пацієнтами, у яких був зафіксований помірний дефіцит вітаміну D ($8,11 \pm 1,27\%$; $p = 0,1$). Пацієнтам із дефіцитом вітаміну D була призначена замісна терапія препаратами альфакальцидолу в дозі 1 мкг/д. У пацієнтів, що приймали препарати вітаміну D, відзначалася достовірно краща компенсація діабету ($\text{HbA1c} = 8,86\%$) порівняно з пацієнтами, у яких гіповітаміноз D не був корегований препаратами альфакальцидолу ($\text{HbA1c} = 9,93\%$; $p < 0,01$).

У пацієнтів основної та контрольної груп не виявлено печінкової чи ниркової недостатності, що могло б спричинити порушення синтезу вітаміну D в організмі людини.

На основі отриманих даних можна припустити, що дефіцит вітаміну D впливає на рівень глюкози крові. Наукове пояснення ролі вітаміну D в резистентності до інсуліну і зниженні глікемії у хворих на ЦД2 ще належить знайти.

Оцінка дієти та серцево-судинних факторів ризику і зв'язок між складом раціону харчування та контролем глікемії в дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу

Н.М. Музь

Відділення дитячої ендокринної патології

Дієта є основоположною, після інсулінотерапії, частиною в лікуванні пацієнтів, хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД1). Правильне харчування необхідне для забезпечення нормального росту та розвитку, а також для контролю рівня глікемії. Нездорові харчові звички особливо шкідливі для хворих на ЦД1, у яких діабетичний стан часто супроводжується надмірною масою тіла, порушенням ліпідного обміну та високим артеріальним тиском (АТ). Це особливо чітко прослідковується в підлітковому віці, коли сприйняття здорового харчування більш важке.

Метою цього дослідження було порівняння харчового раціону та факторів ризику серцево-судинних захворювань у дітей та підлітків, хворих на ЦД1, які отримали спеціальні рекомендації щодо харчування, з раціоном та факторами ризику в групі контролю. Крім того, у дітей та підлітків, хворих на ЦД1, вивчався зв'язок між складом раціону харчування та показниками HbA1c .

Матеріали та методи. Обстежено 58 дітей та підлітків основної групи, хворих на ЦД 1, у віці від 6 до 16 років, що проходили лікування у відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» у 2011-2012 рр. Критеріями включення в дослідження були: тривалість ЦД понад 12 місяців, відсутність ретинопатій та мікроальбумінурії в анамнезі. Кожна навчальна порада з харчування була структурована згідно з дієтичними рекомендаціями, які базуються на основі протоколів Американської діабетичної асоціації (ADA) та міжнародного товариства діабету у дітей та підлітків (ISPAD).

Серед 30 здорових дітей віком від 6 до 16 років були відібрані діти для оцінки поширеності надмірної ваги і ожиріння, а також ризиків серцево-судинних ускладнень. Дітям із надмірною масою тіла проводили глюкозотолерантний тест для виключення тих, у кого спостерігались порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу.

Усім дітям та підліткам провели аналіз раціону харчування, антропометрію, вимірювання АТ, дослідження стану ліпідного обміну та рівня HbA1c у пацієнтів, хворих на ЦД1.

Результати. У дітей препубертатного віку, хворих на ЦД1, ІМТ, вміст підшкірного жиру та рівні ЛПНЩ були нижчими порівняно з групою контролю, а показники ЛПВЩ були вищими. Хлопчики пубертатного віку, хворі на ЦД1, не мали значних розбіжностей як щодо результатів антропометрії, так і щодо ліпідного обміну порівняно з контрольною групою. У дівчат пубертатного віку, хворих на ЦД1, на відміну від групи контролю, спостерігались вищі показники ІМТ та товщини підшкірного жиру в області трицепса, проте значних розбіжностей в ліпідному обміні не спостерігалось. Порівняно з контрольною групою, пацієнти, хворі на ЦД1, споживають меншу кількість ліпідів та простих вуглеводів, більше продуктів із ненасиченими ЖК та клітковиною, а кількість молочних продуктів наближена до рекомендацій здорового харчування ВООЗ. Шанс мати показники HbA1c понад 7,5% зростає на 53% при збільшенні на 1% споживання насичених ЖК та на 30% – з кожним роком тривалості ЦД.

Висновки. У дітей та підлітків, які отримали консультації щодо дієтичного харчування і дотримувалися дієти, наближеної до рекомендацій, чинники ризику серцево-судинних захворювань були зіставними з такими контрольною групою.

Вміст цинку та інсуліноподібного фактора росту в організмі дітей із соматотропною недостатністю до та на тлі лікування препаратами гормону росту

В.Г. Пахомова

Відділення дитячої ендокринної патології

Симптоматика цинк-дефіциту в дітей неспецифічна і довгий час може бути прихованою. Водночас доведено, що цинк має важливе значення для метаболічної активності більш ніж 200 ферментів, необхідний для реплікації клітин, синтезу ДНК (Cole C.R., 2008). Клінічно дефіцит цинку в дітей асоціюється з порушенням росту та статевого розвитку, особливо у хлопчиків. Він призводить до зниження синтезу інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) та білка, що його зв'язує, внаслідок чого відбувається зниження синтезу гормону росту і послаблюється анаболічна дія ІФР-1 вже з внутрішньоутробного періоду. Останніми роками з'явилися публікації про позитивний вплив дотації цинку на зріст та рівень ІФР-1 у дітей із різними формами затримки росту, зокрема при соматотропній недостатності на тлі терапії гормоном росту (Cesur Y., 2009, Siklar Z., 2003).

Отже, метою роботи було дослідити вміст цинку в дітей із соматотропною недостатністю. Обстежено 20 дітей (13 хлопчиків, 7 дівчаток) з соматотропною недостатністю у віці від 3 до 15 років. Середній вік обстежених – $7,7 \pm 0,9$ року. У контрольну групу увійшли 10 здорових дітей відповідного віку.

У 17 пацієнтів (85%) визначили субнанізм (від мінус 2 до мінус 3 SDS), у 3 дітей (15%) – нанізм (\leq мінус 3 SDS). Усі діти мали пропорційну тілобудову, ІМТ становив у середньому $15,6 \text{ кг/м}^2$. У 2 пацієнтів (10%) пубертатного віку спостерігалось відставання темпів статевого розвитку, у 18 дітей (90%) статевий розвиток відповідав хронологічному віку. У пацієнтів була виключена важка соматична та генетична патологія, а також гіпотиреоз.

Ступінь відставання темпів скостеніння від хронологічного віку становив мінус $3,0 \pm 0,30 \text{ SD}$. Рівень ІФР-1 в сироватці крові був знижений та в середньому дорівнював $86,1 \pm 11,0 \text{ нг/мл}$.

Вміст цинку у волоссі дітей із соматотропною недостатністю становив у середньому $107,24 \pm 3,8 \text{ мкг/г}$, що було вірогідно нижче норми – $123,31 \pm 6,90 \text{ мкг/г}$ ($p < 0,05$). Рівень цинку в плазмі крові дорівнював у середньому $0,56 \pm 0,10 \text{ мкг/мл}$ і також вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від показників у групі контролю ($0,84 \pm 0,0 \text{ мкг/мл}$). Статистично значущих вікових і статевих відмінностей вмісту цинку у волоссі і крові не виявлено.

Усім дітям із соматотропною недостатністю був призначений препарат рекомбінантного гормону росту (rГР) в дозі $0,033 \text{ мг/кг}$ щоденно. Десять дітей додатково отримували препарат цинку в дозі 45 мг/добу протягом 3 місяців. Після завершення курсу терапії препаратом цинку проводилось дослідження його вмісту.

У дітей, які отримували додатково терапію препаратом цинку, виявлені статистично значущі зміни рівня біметалу. Так, у дітей, які отримували тільки терапію rГР, рівень цинку у волоссі майже не змінився ($108,67 \pm 6,30 \text{ мкг/г}$), а в групі дітей, які отримували додатково препарат цинку, його рівень мав тенденцію до збільшення $119,47 \pm 7,30 \text{ мкг/г}$ ($p < 0,1$). У плазмі крові спостерігалась схожа ситуація. У плазмі крові дітей, які отримували тільки терапію rГР, рівень цинку в плазмі крові також майже не змінився ($0,61 \pm 0,20 \text{ мкг/г}$, $p > 0,05$), а в групі дітей, які приймали додатково препарат цинку, його рівень вірогідно збільшився в середньому до $0,96 \pm 0,10 \text{ мкг/г}$ ($p < 0,05$). Нормалізація рівня біметалу спостерігалась в 90% хворих.

Окрім визначення рівня цинку, в обох групах пацієнтів ви-

значали також рівень ІФР-1 в крові до та через 3 місяці лікування. У групі дітей із соматотропною недостатністю, які додатково отримували препарат цинку, рівень ІФР-1 вірогідно збільшився порівняно з дітьми, які не отримували препарат цинку: відповідно $177,5 \pm 9,06$ та $145,1 \pm 10,01 \text{ нг/мл}$, $p < 0,05$.

Таким чином, ми спостерігали вірогідне зниження вмісту цинку в дітей із соматотропною недостатністю, що свідчить про тісний взаємозв'язок системи ростових факторів та есенціального мікроелементу цинку. Додавання в комплекс лікування препарату цинку сприяє підвищенню рівня ІФР-1, що, у свою чергу, може позитивно впливати на показники росту дитини.

Сигнальні механізми, що беруть участь у формуванні стійкості клітин раку щитоподібної залози до паклітакселю

В.В. Пушкар'єв

Лабораторія гормональної регуляції обміну речовин відділу фундаментальних проблем ендокринології

Більшість ліній анапластичного раку щитоподібної залози (АТС) характеризуються високою чутливістю до паклітакселю – високоефективного препарату, що успішно використовується для лікування деяких форм раку. Проте деякі лінії клітин є стійкішими до дії препарату.

Метою роботи було порівняльне вивчення дії паклітакселю на клітини стійкіших ліній анапластичного раку щитоподібної залози – КТС-3 та АРО.

Причиною загибелі клітин анапластичного раку є індуковані паклітакселем апоптозні та некротичні процеси. Аналіз біохімічних механізмів апоптозу показав, що розщеплення білка полі(АДФ)-рибозо-полімерази в клітинах КТС-3, яке здійснюється ефекторними каспазами, і є свідченням незворотності апоптозних процесів, починається через 18 год. інкубації, тоді як у клітинах КТС-2 цей процес стартує, починаючи з 12 год.

Дослідження дії паклітакселю на клітини АТС показало, що клітини лінії АРО також стійкіші порівняно з КТС-2. Можливою причиною такої резистентності є мутація гена *TP53*, внаслідок чого не утворюється пухлинний супресор p53, який відіграє надзвичайно важливу роль у контролюванні цілісності геному, регуляції клітинного циклу та ініціації апоптозу. Клітини лінії КТС-2 містять ген *TP53* дикого типу і здатні до синтезу активного білка p53. Фосфорилування та активація p53 призводить до посилення експресії інгібітора цикліна залежних кіназ (CDK1) – білка p21^{WAF1}, який гальмує клітинний цикл при пошкодженні ДНК та інших стресових впливах.

Таким чином, найстійкішою до паклітакселю лінією клітин виявилася КТС-3 завдяки запізнілій, порівняно з клітинами більш чутливих ліній, активації апоптозних процесів, тригерним механізмом якої може бути зупинка клітинного циклу. Стійкість клітин лінії АРО може бути зумовлена мутацією гена *TP53*, внаслідок якої утворюється недостатня кількість інгібітора p21^{WAF1} і не відбувається гальмування клітинного циклу.

Цереброваскулярна реактивність у хворих на цукровий діабет 1 типу з та без кардіоваскулярної вегетативної нейропатії

Я.А. Саєнко¹, Б.М. Маньковський¹, А.В. Коваленко², О.В. Ліхощанко³

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

² ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»;

³ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шуплика.

Цукровий діабет (ЦД) асоціюється з істотним підвищенням ризику виникнення інсульту, когнітивних розладів та деменції. Одним із можливих механізмів, що лежать в основі цих розладів, може бути зниження цереброваскулярної реактивності (ЦВР). Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) є основним фактором ризику виникнення інсульту у хворих на ЦД. Разом із тим, можливий вплив зниження ЦВР та наявності КАН вивчено недостатньо. Тому метою нашого дослідження було дослідити ЦВР у пацієнтів із довготривалим ЦД 1 типу (ЦД1) з та без КАН.

Обстежено 35 осіб – 7 із ЦД1 та КАН (середній вік $48,0 \pm 4,1$ роки, тривалість діабету $24,3 \pm 5,9$ року, глікозильований гемоглобін – $9,2 \pm 0,6\%$), 13 осіб, хворих на ЦД1 без КАН (середній вік $37,8 \pm 2,9$ року, тривалість діабету – $13,5 \pm 1,2$ року, глікозильований гемоглобін – $8,0 \pm 0,4\%$). Група контролю складалася з 15 відносно здорових осіб (середній вік $47,9 \pm 2,7$ року). В анамнезі хворі не мали цереброваскулярних захворювань. Обстежувані не приймали медикаментозних засобів, що можуть впливати на стан ЦВР. Діагноз КАН при дослідженні тестів Юінга, за допомогою яких оцінювалась варіабельність інтервалу R-R на електрокардіограмі хворого, був встановлений в осіб, які мали 2 відхилення. Церебральний кровообіг досліджували методом транскраніальної доплерографії та оцінювали швидкість кровотоку в середньо-мозковій артерії (СМА) до та після проведення функціональних проб. Гіперкапічна проба (Breath-Holding) полягає в короткочасній затримці дихання на 30-40 с, під час холодової проби кубики льоду прикладали протягом 5 секунд на область сонних артерій. ЦВР порахована, як зміна швидкості кровотоку в СМА після функціонального тесту відносно показника до проби, виражена у відсотках.

Зміна швидкості кровотоку в правій і лівій СМА при основних умовах не була достовірно нижчою у хворих на ЦД1 з та без КАН порівняно з контрольною групою. У пацієнтів із ЦД з або без КАН після проведення обох функціональних проб було виявлено вірогідне зменшення ЦВР порівняно з контрольною групою. Проте достовірної різниці ЦВР після функціональних тестів між групами хворих на ЦД з та без КАН не спостерігалося. ЦВР після гіперкапічної проби в правій СМА становила $17,2 \pm 1,81\%$, $14,8 \pm 1,49\%$ та $28,55 \pm 3,18\%$ і в лівій СМА – $16,2 \pm 2,9\%$, $14,0 \pm 1,66\%$ та $24,8 \pm 2,87\%$ у хворих з та без КАН і в контрольній групі ($p < 0,05$). Після холодової проби ЦВР була $17,7 \pm 2,48\%$, $19,6 \pm 1,65\%$ та $28,0 \pm 2,53\%$ у правій СМА та $19,6 \pm 4,37\%$, $17,6 \pm 2,69\%$ та $24,7 \pm 1,63\%$ у лівій СМА у хворих на ЦД з та без КАН та в контрольній групі ($p < 0,05$).

Можна зробити висновок, що ЦВР у хворих із довготривалим ЦД нижча, і це може впливати на патогенез розвитку цереброваскулярних захворювань у таких хворих. Проте наявність КАН може і не впливати на ці фактори.

Оптимізація оперативного приєма в ендокринній хірургії при використанні високочастотної електросварочної технології

И.С. Сутрун

Отделение хирургии эндокринных желез

Поиск новых методик выполнения хирургических вмешательств, повышающих эффективность операций, привел к появлению нового направления – электрохирургии. Одним из наиболее значительных медико-технических достижений этого направления является высокочастотная електросварочная технология.

На сегодняшний день при помощи електросварочной технологии в клинике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» выполняются все виды хирургических вмешательств на эндокринных органах.

Цель. Сравнить результаты хирургического лечения заболеланий эндокринных желез при выполнении операций с применением высокочастотной електросварочной технологии и при традиционной методике оперирования.

Задачи исследования. Провести сравнительный анализ показателей оперативной техники и течения послеоперационного периода у пациентов с хирургическими заболеланиями эндокринных желез при выполнении операций с применением высокочастотной електросварки и при традиционной методике оперирования.

Материал и методы. С декабря 2011 г. по ноябрь 2012 г. при помощи електросварочной технологии мы провели 22 открытые адреналэктомии; 4 резекции надпочечника; 2 лапароскопических адреналэктомии; 20 тиреоидэктомий и 6 гемитиреоидэктомий. Контрольную группу составили аналогичные по объему операции, выполненные традиционным способом. В этих двух группах сравнивались: длительность оперативного вмешательства, кровопотеря, выраженность послеоперационного болевого синдрома, длительность послеоперационной госпитализации, интра- и послеоперационные осложнения, гистологические изменения в удаленных тканях.

Полученные результаты. Выполнение операций при помощи електросварочной технологии позволило сократить длительность оперативного вмешательства на 20-30%; сократить кровопотерю на 30-50%; снизить субъективную оценку пациентами послеоперационного болевого синдрома и расход анальгетиков в послеоперационном периоде на 20%; сократить длительность послеоперационной госпитализации на 1-2 койко-дней. В контрольной группе чаще возникали интраоперационные кровотечения; существенных различий в возникновении послеоперационных осложнений не выявлено. При изучении гистологических характеристик удаленных тканей было выявлено: в зоне електросварочного воздействия изменения были минимальны; в препаратах контрольной группы, в зоне воздействия диатермокоагуляции определялись обширные участки некрозов, тромбообразование, нарушения цито-ангиоархитектоники.

Выводы. Применение высокочастотной електросварочной технологии в эндокринной хірургії дозволяє значительно снизить объем интраоперационных кровопотерь, уменьшить продолжительность хирургических вмешательств, избежать развитие интра- и послеоперационных осложнений, снизить травматичность вмешательства и улучшить послеоперационную реабилитацию пациентов.

Стан системи гормон росту/ІФР-1/ІФР-3Б-3 та вміст ліпідів у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, не лікованих препаратами рекомбінантного гормону росту

Т.О. Ткачова

Відділення дитячої ендокринної патології

Гормон росту (ГР) є головним регулятором постнатального росту і має важливий вплив на метаболізм, зокрема ліпідів. ГР стимулює ліполіз незалежно від ІФР-1, посилює окислення ліпідів, зменшує жирову масу. Тоді як рістстимулювальний ефект має обмежений термін дії, метаболічна та кардіоваскулярна дія системи ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3 триває впродовж усього життя (Oliveira S.R. et al., 2012). Патологічно високий або патологічно низький рівень ІФР-1 однаково шкідливо впливають на серцево-судинну систему. Підтверджено складні взаємовідносини між ГР/ІФР-1 та серцево-судинною системою (Andreassen M., 2010).

Дефіцит гормону росту (ДГР) у молодих дорослих може виникати як у дорослому, так і в дитячому віці та може бути як ізольованим, так і сполучатися з дефіцитом інших гіпофізарних гормонів. Єдиним патогенетичним

засобом терапії ДГР є застосування препаратів рекомбінантного гормону росту (рГР). Численними експериментальними та клінічними дослідженнями доведена висока ефективність та безпечність такого лікування як у дітей, так і в дорослих хворих на ДГР (Kemp S.F., Frindik J.P., 2011; Bell J. et al., 2010). Відсутність терапії рГР призводить не тільки до різкого відставання в рості, а й до порушення кісткового метаболізму, ліпідного обміну, підвищує масу жирової тканини, впливає на інсулінорезистентність тощо. ДГР асоціюється зі значним підвищенням ризику розвитку серцево-судинної патології, дисліпідемії, ранньою інвалідацією та смертністю. В Україні хворі з підтвердженою соматотропною недостатністю безкоштовно забезпечуються препаратами рГР до досягнення 18-річного віку. Після цього віку практично всі хворі припиняють лікування, що призводить до різкого погіршення як соматичного, так і психологічного стану пацієнтів. Крім того, існує значна кількість хворих, які з різних причин взагалі ніколи не отримували лікування рГР в дитячому або підлітковому віці.

Під нашим наглядом перебувало 12 пацієнтів (8 чоловіків, 4 жінки) віком 23-34 роки з ДГР, що був діагностований у дитинстві (у 10 хворих встановлено множинний дефіцит гормонів аденогіпофіза). Крім значного відставання в рості (ступінь нанізму, 12 пацієнтів) та в статевому розвитку (у 10 пацієнтів), встановлено різке зниження викиду ГР (0,05-0,06 нг/мл) при проведенні функціональних проб з інсуліном або клонідином. Рівень ІФР-1 перебував у межах 25,0-90, 4 мкг/л; SDS ІФР-1 становив від мінус 8,46 до мінус 4,13 (при референтних значеннях ± 2 SDS). Рівні ІФР-3Б-3 в крові хворих також були значно зниженими і знаходились в межах від 1,120 мг/л до 2,93 мг/л; SDS ІФР-3Б-3 становив від мінус 7,56 до мінус 2,85. Тільки у двох пацієнтів рівень тригліцеридів перебував у межах норми ($< 2,26$ ммоль/л), у решти хворих цей показник був підвищеним. Загальний холестерин крові в 11 хворих був підвищений ($\geq 5,29$ ммоль/л, при референтному значенні $< 5,18$ ммоль/л). В усіх хворих зафіксовано підвищення рівня ЛПНЩ (при референтних значеннях $< 2,59$ ммоль/л, цей показник був не нижчим 3,67 ммоль/л), а рівень ЛПВЩ не перевищував 1,15 г/л (референтні значення $> 1,45$ г/л). Також відбувалось незначне підвищення рівня АроВ при нормальних показниках АроА1, та підвищення рівня С-реактивного білка ($\geq 8,76$ мг/л, референтні значення $< 5,0$ мг/л). Високий рівень ліпопротеїдів низької щільності та знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності, підвищений рівень загальної холестерину, порушення співвідношення АроА-1/АроВ, високий рівень С-реактивного білка вважаються чинниками ризику серцево-судинних захворювань.

Таким чином, у більшості молодих дорослих із соматотропною недостатністю, які не отримували лікування препаратами рГР, на тлі різкого зниження стимульованого рівня ГР, рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 встановлено суттєві зміни з боку показників ліпідного обміну. Порушення ліпідного обміну можуть розглядатися як наслідок довготривало існуючого важкого дефіциту ГР. Терапія препаратами рГР хворих, які з дитинства мають ДГР, повинна продовжуватись і після досягнення 18-річного віку з метою запобігання прогресуванню атеросклерозу та ранньої серцево-судинної патології.

Діагностика та лікування ранніх стадій діабетичної нефропатії

Т.С. Цимбал

Відділення клінічної діабетології

Удосконалення методів цукрознижувальної терапії в останнє десятиліття дозволили значно подовжити життя

хворих на цукровий діабет (ЦД). Цей позитивний фактор поряд зі зростанням нових випадків захворювання супроводжується збільшенням кількості хронічних ускладнень, у тому числі хронічної хвороби нирок (діабетичної нефропатії – ДН). ДН посідає перше місце з летальності серед хворих на ЦД 1 типу.

Загальноприйнятим для діагностики ДН на ранніх субклінічних стадіях є використання тесту на виявлення мікроальбумінурії (МАУ), яка вважається маркером 3 стадії ДН за Могенсоном. Дослідження останніх 10-15 років показали, що в основі патогенезу формування ДН лежить процес тубулоінтерстиціального фіброзу (ТІФ). Головним профібротичним цитокіном вважається TGF- β 1.

Зважаючи на це, метою нашого дослідження було дослідити роль TGF- β 1 в патогенезі ДН та обрентувати ефективність застосування комбінованої нефропротекторної терапії (препарату гепарансульфату та іАПФ) у хворих на ЦД1 з ДН.

Було обстежено 40 хворих на ЦД1 з ДН 3 ст. різної стадії розвитку. У пацієнтів визначалися креатинін, ШКФ, МАУ та TFG- β 1 до та через 6 місяців після лікування. ШКФ була розрахована за формулою Cockcroft-Gault, креатинін – за допомогою автоматичного аналізатора Chem Well 2910 кінетичним методом, МАУ – напівкількісним аналізом Micra-test. Усі дослідження виконувалися в біохімічній лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Дослідження TFG- β 1 у сироватці крові хворих на ЦД1 проводилось методом ELISA з використанням відповідних наборів у радіологічній лабораторії інституту.

Пацієнти були розділені на 4 групи залежно від наявності ДН, її ступеня за Могенсоном та тривалості цього ускладнення. До першої групи увійшли 10 хворих із ДН 3 ст. за Могенсоном, виявленою вперше. Друга група – 10 хворих із ДН 3 ст. середньою тривалістю $7,2 \pm 0,97$ року, в анамнезі яких був прийом препаратів групи інгібіторів АПФ (іАПФ). Третя група – 10 хворих із мікроальбумінурією. Четверта група – 10 хворих на ЦД1 без ДН. Контрольна група складалась з 10 осіб жіночої статі без ЦД. Після обстеження хворі продовжували дотримуватись дієти №9, приймати ін'єкції інсуліну у вигляді інтенсивної схеми та іАПФ. Хворим із ДН 3 ст. призначався курс лікування препаратом групи іАПФ еналапріл у дозі 5 мг/добу в поєднанні з препаратом гепарансульфату Vessel due F (сулодексид, „Alfa Wasserman”, Італія). Курс лікування становив 10 в/м ін'єкцій по 1 мл (600LE SU), далі – у таблетованій формі по 1 таб. 2 р. на добу протягом місяця.

Ефективність лікування оцінювали за аналізом вищезгаданих показників функції нирок до лікування та через 6 місяців після закінчення курсу лікування. Отримані дані були оброблені за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0. Достовірність результатів визначали за допомогою критерію t Стьюдента при $p < 0,05$.

Жоден із показників функціонального стану нирок не погіршився. У хворих із проліферативною стадією діабетичної ретинопатії нових крововиливів виявлено не було, у деяких покращилася гострота зору. Концентрація TGF- β 1 у сироватці крові залежала від стадії ДН і зростала з прогресуванням цього ускладнення.

Таким чином, курс лікування сулодексидом у комбінації з іАПФ у хворих на ЦД1 з ДН 3 ст. дав позитивні результати: зафіксовано достовірне зниження рівня профібротичного цитокіну TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ЦД1 з ДН 3 ст., діагностованою вперше, відносно вихідного рівня. У групі хворих на ЦД1 з ДН 3 ст. в анамнезі зниження цього чинника також мало місце, але воно не досягало рівня достовірності. Для закріплення результату і підтримання показників на досягнутому рівні курс лікування для хворих на ЦД1 з ДН 3 ст. необхідно проводити двічі на рік.

Тестостерон покращує вербальне засвоєння і пам'ять у жінок у постменопаузі

18 червня 2013 року

Джерело: *The Endocrine Society*

Сан-Франциско. - Як показало новітнє дослідження, у жінок у постменопаузі спостерігалось поліпшення вербального засвоєння і пам'яті після лікування гелем із вмістом тестостерону порівняно з жінками, які отримували лише плацебо. Результати було представлено на 95-му щорічному зібранні The Endocrine Society в Сан-Франциско.

«Це перше велике плацебо-контрольоване дослідження впливу тестостерону на розумові здібності жінок у постменопаузі, які не перебувають на терапії естрогеном, — зазначила Susan Davis, доктор філософії з університету Монаш, Мельбурн, Австралія. — Наше дослідження підтвердило аналогічні результати двох інших більш обмежених спостережень за жінками в постменопаузі і дозволяє припустити, що терапія тестостероном може захистити жінок від втрати когнітивних здібностей у період після менопаузи».

Менопауза пов'язана з погіршенням пам'яті через зниження рівня захисного гормону естрогену. При цьому тестостерон також є важливим гормоном для жінок, оскільки відіграє певну роль у сексуальному бажанні, впливає на щільність кісткової тканини та енергію, а також поліпшує настрій. У чоловіків, як вказують дослідження, замісна терапія тестостероном чинить сприятливу дію на функціонування мозку.

Для дослідження австралійські вчені залучили випадкову вибірку з 92 здорових жінок у постменопаузі віком від 55 до 65 років, які не одержували терапії естрогеном і мали отримувати один із двох типів лікування протягом 26 тижнів. Перший варіант включав використання гелю з тестостероном (LibiGel, BioSante Pharmaceuticals), який слід було щоденно наносити на плече, другий — плацебо, з вигляду ідентичне до гелю, але без вмісту лікарських речовин. Ні учасники дослідження, ні науковці не знали, який саме гель отримували жінки.

Перед початком лікування та на 12 і 26 тижні після нього піддослідні проходили всебічне обстеження їх когнітивних функцій (розумових здібностей) із використанням комп'ютерних тестів, призначених для людей із нормальним функціонуванням мозку (CogState). Дослідження завершили 90 жінок. Науковці не виявили когнітивних відмінностей між групами до початку лікування.

Через 26 тижнів жінки, які отримували терапію тестостероном, відзначились статистично достовірними та клінічно значущими поліпшеннями вербаль-

ного засвоєння і пам'яті, повідомила Davis. Середня оцінка за тест в учасниць тестостерон-групи була на 1,6 пункту вищою, ніж у групі плацебо. Під час будь-яких інших когнітивних тестів ніяких відмінностей між групами не було засвідчено.

Жінки, які отримували лікування тестостероном, не зауважили серйозних побічних ефектів, пов'язаних із гелем. Їхній рівень тестостерону збільшився під час терапії, але залишився на рівні нормальних жіночих показників.

Хоча й необхідні подальші дослідження із залученням більшої кількості жінок, пані Davis уже вказала на значущість отриманих результатів. «На сьогодні не існує ефективних методів запобігання погіршенню пам'яті в жінок, для яких ризик розвитку деменції є вищим, ніж для чоловіків», — зауважила вона.

Природний гормон стимулює дозрівання яйцеклітини

18 червня 2013 року

Джерело: *The Endocrine Society*

Сан-Франциско. - Природний гормон кіссептин (kisspeptin) ефективно впливає на дозрівання яйцеклітини під час лікування безпліддя. На це вказує дослідження екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), результати якого було представлено на 95-му щорічному зібранні Endocrine Society в Сан-Франциско.

Названий на честь популярних цукерок «поцілунків» американського виробника Hershey, кіссептин було відкрито в місті Херші, штат Пенсильванія, у 1996 році. Продукований мозком як чоловіків, так і жінок, гормон спричиняє розвиток вторинних статевих ознак та інші зміни в процесі статевого дозрівання.

Щороку тисячі жінок використовують ЕКЗ для подолання безпліддя. Цей метод доступний і часто є успішним, але, як і будь-яке інше медичне втручання, і досі супроводжується певними ризиками. Одним із найсерйозніших є стан, який називається синдромом гіперстимуляції яєчників. Він виникає, коли гормони, що використовуються для стимуляції дозрівання яйцеклітини, сильно подразнюють яєчники, які потім можуть болісно розпухнути. Найчастіше такі ситуації не є складними, і стан жінки поліпшується без лікування через один-два тижні. Тим не менш, близько 10 відсотків випадків є важкими і можуть спричинити небезпечні для життя ускладнення, включно з утрудненням дихання, тромбоутворенням та нирковою недостатністю.

На противагу цьому, кіссептин стимулює вивільнення яєчниками такого ж рівня статевих гормонів, як той, що виробляється в жінок із нормальним менструальним циклом. Тому дослідники фертильності зацікав-

лені в потенціалі цього гормону викликати безпечно дозрівання яйцеклітини для ЕКЗ.

Результати цього дослідження, фінансованого Радою медичних досліджень Великої Британії та Національним інститутом із досліджень у сфері охорони здоров'я, показують, що гормон кіссептин ефективно індукує дозрівання яйцеклітини під час застосування методу ЕКЗ. У 21 з 22 жінок, які брали участь у дослідженні, дозрівання яйцеклітини відбулося після введення кіссептину. Ембріони розвинулися у 20 жінок. Через 12 годин після ін'єкції кіссептину рівень лютеїнізуючого гормону збільшився у вісім разів. Під час нормального репродуктивного циклу рівень лютеїнізуючого гормону збільшується, щоб викликати овуляцію.

«Ми показали, що кіссептин може ефективно використовуватися в пацієнтів, які роблять ЕКЗ, для більш природного стимулювання викиду статевих гормонів і подальшого зачаття здорової дитини, – зазначив Waljit Dhillon, доктор медичних наук, доктор філософії, професор ендокринології в Імперському коледжі Лондона у Великій Британії. – Використання гормону, який стимулює викид статевих гормонів під час ЕКЗ так, як це відбувається в нормальних жінок, може запобігти синдрому гіперстимуляції яєчників. Кіссептин, таким чином, може забезпечити абсолютно новий терапевтичний варіант для лікування безпліддя».

Учасниками дослідження стали 22 жінки, які робили екстракорпоральне запліднення з використанням кіссептину замість звичайного гормону, хоріонічного гонадотропіну людини, який застосовується з метою індукції дозрівання яйцеклітини під час ЕКЗ. Через 36 годин після введення кіссептину науковці отримали зрілі яйцеклітини, які вони потім штучно запліднили. Після утворення ембріонів дослідники помістили від одного до двох зародків у матку.

І хоча ще занадто рано оцінювати всі дані вагітностей, ранні результати є вельми обнадійливими і показують, що 8 із 19 учасниць завагітніли через 12 днів після пересадки ембріонів. Одна жінка вже народила здорового хлопчика. Наступним кроком, за словами Dhillon, стане визначення того, чи може кіссептин запобігти синдрому гіперстимуляції яєчників у здорових, але безплідних жінок.

Хворим на цукровий діабет 2 типу після пересадки власних стовбурових клітин кісткового мозку потрібно менше інсуліну

1 липня 2013 року

Джерело: Cell Transplantation Center of Excellence for Aging and Brain Repair

Долина Патнем, Нью-Йорк. – Проведене в Індії дослідження безпеки та ефективності пересадки влас-

них (автологічних) стовбурових клітин кісткового мозку пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) виявило, що хворим, яким здійснили таку трансплантацію, порівняно з контрольною групою хворих із ЦД2 без проведення трансплантації, після пересадки потрібно менше інсуліну.

Результати дослідження спочатку було оприлюднено в електронній публікації в журналі Cell Transplantation, а тепер вони є у вільному доступі в Інтернеті за адресою <http://www.ingentaconnect.com/content/cog/ct/pre-prints/ct0920bhansali>.

«Наукова спільнота має підвищений інтерес до клітинної терапії, коли для лікування цукрового діабету 2 типу та його ускладнень використовуються клітини кісткового мозку», – зазначив відповідальний автор дослідження Anil Bhansali, доктор філософії, професор та завідувач ендокринологічного відділення Інституту післядипломної медичної освіти в місті Чандігарх, Індія. – Але потенціал клітинної терапії при цьому захворюванні досі не повністю вивчено».

Незважаючи на зростання інтересу до використання стовбурових клітин при лікуванні ЦД2, лише у кількох роботах вивчали можливість застосування стовбурових клітин кісткового мозку, який є багатим джерелом стовбурових клітин.

Їхнє дослідження було спрямоване на оцінку ефективності та безпеки проведення трансплантації автологічних стовбурових клітин, що походять із кісткового мозку, пацієнтам із ЦД2 з надійним контролем глікемії. Останній вважався важливим чинником у групі трансплантації та в контрольній групі без пересадки.

Трансплантація клітин мала істотний вплив на пацієнтів цього дослідження, адже ті з них, кому вводили клітини, продемонстрували значне зниження потреб інсуліну. Значно менше зниження потреб інсуліну також спостерігалось і в контрольній групі, однак саме «багаторазовий вплив на зміну способу життя» вважався головним чинником, що визначав цей ефект.

За словами доктора Bhansali, акцент у їхньому дослідженні робився на залучення однорідної популяції пацієнтів із ЦД2, які показали гарний рівень глікемічного контролю, і наявність ідентичної контрольної групи, учасники якої не отримували клітинних трансплантатів.

«Ефективність та безпечність терапії стовбуровими клітинами має бути встановлена в більшій кількості хворих і з більш тривалим подальшим спостереженням за ними, – зазначив Bhansali та його співавтори. – Наявні дані досліджень на тваринах та людях, однак вони мають серйозні обмеження».

Дослідники рекомендували визначити, який тип стовбурових клітин – кровотворні, із кісткового мозку чи з плаценти – краще підходять для лікування цукрового діабету 2 типу. Крім того, вони зазначили, що

після трансплантації пацієнти потребують ретельного моніторингу щодо розвитку неоплазії, оскільки стовбурові клітини – чи то мультіпотентні, чи то плюрипотентні – мають схильність до злоякісної трансформації.

Науковці дійшли висновку, що «терапія автологічними стовбуровими клітинами кісткового мозку, застосована до пацієнтів із ЦД2, призводить до значного зниження дозування інсуліну».

Додаткова терапія ситагліптіном при дефіциті інсуліну: різна реакція біомаркерів терапевтичної ефективності при діабеті 1 та 2 типів

Автору: Ottavio Giampietro, Chiara Giampietro, Luca Della Bartola, Maria Chiara Masoni, Elena Matteucci

Опубліковано в лютому 2013 року

Кафедра клінічної та експериментальної медицини, Університет Пізи, Піза, Італія

Довідка: Наразі доведено ефективність та безпечність ситагліптіну як доповнення до інсуліну при лікуванні дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та абсолютною недостатністю інсуліну. Нещодавно також було запропоновано розширити використання інгібіторів дипептидилпептидази-4 для лікування діабету 1 типу.

Метою цього дослідження було оцінити і порівняти вплив довгострокової, фіксовано дозованої комбінації ситагліптіну та метформіну в поєднанні з інсуліном на індекс маси тіла, глюкозу в плазмі крові, фруктозамін, HbA1c, ліпіди та добову дозу інсуліну як у пацієнтів із діабетом 1 типу, так і в інсулінозалежних пацієнтів із діабетом 2 типу.

Методи: Було залучено 25 пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу (середній вік 51 ± 10 років, середня тривалість захворювання 26 ± 13 років) і 31 інсуліно-

залежний пацієнт із цукровим діабетом 2 типу (середній вік 66 ± 8 років, середня тривалість захворювання 19 ± 9 років), які отримували комбінацію ситагліптіну з метформіном у фіксованій дозі (50/1000 мг один або два рази на добу) або ситагліптіну (100 мг один раз на добу при непереносимості метформіну) як доповнення до поточної інсулінотерапії протягом 46 ± 19 тижнів і 56 ± 14 тижнів відповідно.

Результати: Після 21 ± 9 тижнів прийому пацієнти з цукровим діабетом 1 типу мали значно нижчі показники індексу маси тіла, глюкози в плазмі крові, фруктозаміну, HbA1c і добової потреби в інсуліні. Після 49 ± 17 тижнів прийому вони зберегли показники у втраті ваги і загальній добовій дозі інсуліну і показали значне зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, при цьому їхні показники HbA1c повернулися до вихідних значень. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу таке лікування не справило впливу на вагу, але вчинило стійкий позитивний ефект на короткострокові, середньострокові та довгострокові біомаркери метаболічного контролю, а також на рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності та потребу в інсуліні.

Висновок: Клінічні результати дослідження різнилися за якістю та тривалістю залежно від типу діабету. При діабеті 2 типу комбінована терапія значно поліпшила метаболічний контроль і ліпідний профіль хворих, знизила потребу в інсуліні, і це навіть за відсутності клінічно значущого зменшення ваги. При діабеті 1 типу комбінована терапія лише тимчасово поліпшила метаболічний контроль пацієнтів, але сприяла значному зменшенню маси тіла, рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності і потреби в інсуліні.

Підбірку новин підготував В.М. Пушкар'єв, переклад О. Заяц

Комиссаренко Игорь Васильевич – 55 лет в эндокринной хирургии Украины

Н.Д. Тронько,
А.Е. Коваленко

23 августа 2013 г. ушел из жизни врач, ученый, талантливый хирург и учитель, член-корреспондент НАМН Украины, профессор Игорь Васильевич Комиссаренко. 55 лет самоотверженного труда врача, ученого, педагога позволяют считать Игоря Васильевича основоположником эндокринной хирургии Украины.

Современная эндокринная хирургия – достаточно новое, развивающееся направление медицины, истоки которого берут начало и базируются на познаниях клинической и теоретической эндокринологии, изучении физиологии и патологии желез внутренней секреции и использовании в клинической практике современных методов оперативной хирургии и интенсивной терапии.

Последние 55 лет становление и развитие эндокринной хирургии в Украине связано с именем выдающегося хирурга, ученого, бесшменного руководителя хирургического отдела Института эндокринологии и обмена веществ, члена-корреспондента НАМН Украины, профессора Игоря Васильевича Комиссаренко.

В 1958 году, после окончания Киевского медицинского института и работы хирургом Радомышльской районной больницы, молодой врач Игорь Васильевич Комиссаренко влился в клиническую и научную работу кафедры общей хирургии родного института. Будучи аспирантом кафедры, под руководством профессора М.И. Коломийченко, Игорь Васильевич развивал новое формирующееся в Украине направление – эндокринную хирургию. Его первая научная работа была посвящена изучению взаимоотношений щитовидной железы, надпочечников и центральной нервной системы. Фундаментально-прикладной характер работы позво-



НЕКРОЛОГ

лил решить ряд важных клинических вопросов, имеющих научно-практическое значение для тиреоидной хирургии, в частности была определена роль коры надпочечников в патогенезе и лечении тиреотоксического зоба. Эти разработки явились основой его кандидатской диссертации, успешно защищённой в 1963 году.

Важным этапом развития фундаментальной и клинической эндокринологии в Украине было создание в 1965 году Киевского НИИ эндокринологии и обмена веществ. Впервые в Украине было создано специализированное отделение хирургического лечения заболеваний эндокринных органов, которое возглавил молодой и талантливый хирург Игорь Васильевич Комиссаренко.

С первых лет существования клиники научные и практические исследования И.В. Комиссаренко и руководимого им коллектива сконцентрировались на приоритетных направлениях эндокринной хирургии. В первый период клиническая база отдела располагалась в Октябрьской больнице Киева в клинике профессора М.И. Коломийченко.

Основные научные исследования И.В. Комиссаренко чрезвычайно широки и охватывают многие аспекты патологии эндокринных желез: изучение взаимоотношений желез внутренней секреции и высших отделов центральной нервной системы, исследования патогенеза, методов диагностики, медикаментозного и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы, паращитовидных, половых, надпочечных желез, поджелудочной железы, гипофиза, вопросы эндоваскулярной хирургии, микрохирургии, трансплантологии. Проведенные им исследования отличались новизной и оригинальностью выполнения, масштабностью и глубиной научного подхода, высокой эффективностью практических рекомендаций, что подтверждено рядом авторских свидетельств на изобретения.

В годы формирования отдела эндокринной хирургии основным направлением научной работы Игоря Васильевича была разработка методов лечения заболеваний надпочечных желез. Исследовались вопросы диагностики, лечения, реабилитации больных болезнью Иценко-Кушинга, опухолей коры надпочечников и хромоаффинной ткани. Начато широкомасштабное применение для лечения болезни Иценко-Кушинга и гормонально активных опухолей надпочечников первого отечественного ингибитора адренокортикальной секреции – хлодитана, который до настоящего времени является единственным эффективным кортикостатическим

препаратом. В клинике И.В. Комиссаренко были разработаны современные комбинированные методы лечения заболеваний надпочечных желез с использованием хлодитана, хирургических, эндоваскулярных, лучевых методик, которые позволили вернуть здоровье многим сотням больных. Приоритетные методы лечения болезни Иценко-Кушинга нашли признание далеко за пределами Украины. Опыт лечения больных эндогенным гиперкортицизмом лег в основу диссертационной работы доктора медицинских наук, успешно защищенной И.В. Комиссаренко в Московском институте эндокринологии.

Значительные успехи были достигнуты в усовершенствовании и разработке новых методов диагностики эндокринных заболеваний, в частности впервые в Украине широко использовались методы ангиографии и углублённые гормональные исследования. За разработку и внедрение в клиническую практику эффективных методов лечения болезни Иценко-Кушинга и опухолей надпочечников Игорь Васильевич Комиссаренко с группой сотрудников Института в 1977 году был удостоен Государственной премии УССР в области науки и техники.

После ввода в строй в 1977 году нового клинического корпуса института, мощных биохимических и гормональных лабораторий, рентгенорадиологической службы, хирургический отдел, располагающий сорокакопеечным фондом, получил возможность еще более плодотворно продолжать изучение хирургических аспектов патологии желез внутренней секреции. Ежегодно в хирургическом отделении выполнялось более 1000 операций, создано отделение интенсивной терапии и реанимации, внедрены новые методы диагностики и лечения (радиоизотопное определение гормонов, селективная ангиография, сканирование надпочечников, ультразвуковое исследование, комбинированные методы лечения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых нарушений с использованием ингибиторов центрального и периферического действия и различных вариантов оперативного вмешательства на надпочечниках, чрезкатетерное селективное их контрастирование с забором оттекающей крови и их эндоваскулярной деструкцией).

В начале 80-х годов сформировалось новое направление эндокринной хирургии – лечение различных форм недостаточности эндокринных желез методами трансплантации культуры клеток и тканей соответствующих эндокринных желез. Клиническое внедрение метода возглавил Игорь Васильевич Комиссаренко. Впер-

вые в мире осуществлено лечение различных форм эндокринной недостаточности методом ксенотрансплантации культур ткани эндокринных желез. С 1979 года, после экспериментальной апробации, впервые в Украине начато лечение сахарного диабета методом трансплантации культуры β -клеток поджелудочной железы. Трансплантация тканевых культур проводилась и при различных формах гипокортицизма (болезнь Аддисона, хроническая надпочечниковая недостаточность после тотальной адреналэктомии, бронхиальная астма), при гипопаратиреозе, микседеме, гипогонадизме. Под руководством И.В. Комиссаренко разработана микрохирургическая аутотрансплантация надпочечника на сосудистой ножке, как один из методов лечения послеоперационного гипокортицизма при болезни Иценко-Кушинга. За разработку методов лечения эндокринных заболеваний И.В. Комиссаренко с группой сотрудников хирургической клиники в 1988 г. был удостоен Государственной премии Украины.

Значительные успехи были достигнуты Игорем Васильевичем Комиссаренко в области изучения проблем онкоэндокринологии. Чернобыльская катастрофа 1986 г. осложнилась тяжелыми медицинскими последствиями для пострадавшего населения Украины. Значительный рост радиационно-индуцированных карцином щитовидной железы у детей и подростков Украины потребовал пересмотра старых тактических лечебно-диагностических подходов и методик хирургического лечения. Хирургическая клиника института эндокринологии под руководством Игоря Васильевича Комиссаренко интенсивно занялась разработкой этой проблемы. Были пересмотрены и усовершенствованы методы диагностики и оперативного лечения. Широкое внедрение получили такие современные методики, как ультразвуковое сканирование и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия щитовидной железы. Использование их позволило повысить точность диагностики рака и других заболеваний щитовидной железы почти до 90-100%. Наряду с усовершенствованием методов диагностики, были разработаны и внедрены новые методики лечения радиоактивным йодом, тиреоидными гормонами. Использование подобных комплексных подходов к лечению рака щитовидной железы позволило обеспечить успешные результаты в 97-98% наблюдений.

За годы существования хирургического отдела И.В. Комиссаренко опубликовано свыше 500 научных работ, монографий. Под его руко-

водством защищено 8 докторских и 10 кандидатских диссертационных работ.

Игорь Васильевич Комиссаренко был многогранной личностью, умел талантливо сочетать лечебную, организаторскую и педагогическую работу. Он по праву считается создателем украинской школы хирургов-эндокринологов. Практически во всех регионах Украины работают его ученики, многие из которых достигли больших высот как в клинической, так и в научной работе.

Наряду с интенсивной научной и практической деятельностью, Игорь Васильевич Комиссаренко много времени уделял вопросам организации хирургической службы Украины. С 1994 по 1999 гг. И.В. Комиссаренко являлся директором вновь созданного Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей при Министерстве здравоохранения Украины. В 2000 г. им организован Киевский городской центр эндокринной хирургии, а в 2002 году по его инициативе открыто хирургическое эндокринологическое отделение в Центре радиационной медицины НАМН Украины.

Научная и практическая деятельность Игоря Васильевича Комиссаренко были оценены по достоинству. Он был избран член-корреспондентом НАМН Украины, являлся Заслуженным деятелем науки и техники Украины, доктором медицинских наук, профессором, членом президиума ассоциации эндокринологов Украины, почетным Президентом Украинской ассоциации хирургов-эндокринологов.

В 1987 г. на 5 Национальном конгрессе эндокринологов Балканских стран И.В. Комиссаренко был избран Почетным членом научно-медицинских обществ Балканских стран и награжден Большой Золотой Медалью «За большой вклад в развитие мировой теоретической и практической медицины».

В настоящее время украинская эндокринная хирургия стала полноправной клинической специальностью, определилась как самостоятельная научная отрасль, имеющая свою историю, традиции и перспективы развития. Хирургические методы лечения заболеваний желез внутренней секреции сейчас заняли прочное место в терапии эндокринных заболеваний.

Имя профессора Игоря Васильевича Комиссаренко навсегда останется в наших сердцах, а его творческий путь в эндокринной хирургии всегда будет образцом для хирургов и эндокринологов Украины.