

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

2014

TOM 19, № 3
VOLUME 19, 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», 2014
© Медкнига, 2014

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2014

Том 19, №3

Volume 19, 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., Корпачов В.В., Кравченко В.І., Ларін О.С., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Марков В.В.,

Науменко В.Г., Олійник В.А., Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Соколова Л.К.

ТАРАСЕНКО Л.В. [відповідальний секретар]

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів),

Кирилюк М.Л. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Нагатакі Ш. (Японія), Павлюк П.М. (Київ),

Селіванова К.Ф. (Сімферополь), Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Томас Дж. (Велика Британія),

Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Ямашіта С. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Адреса редакції: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,

вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96

E-mail: iem_admi@bigmir.net

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.endokrynologia.kiev.ua>

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки

ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Рекомендовано до видання вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 05.09.2014 (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. Сирецька, 31, м. Київ, 04073, Україна

Тел./факс: (044) 485-15-86

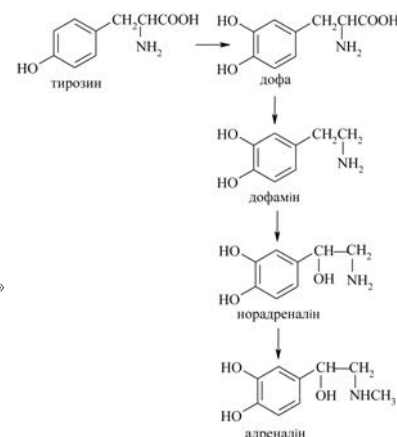
Підписано до друку 30.09.2014. Наклад 4000 прим.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2014

© Медкнига, 2014

На обкладинці:

Схема біосинтезу катехоламінів



Діаліпон® Турбо

меглюмінова сіль α -ліпоєвої кислоти

якість відчуття



**Нова форма Діаліпону
для патогенетичного
лікування полінейропатії
різного генезу!***



РП N UA/0794/01/01 та UA/0794/02/01 видані Державним фармацентром МОЗУ у м.Київі 7.04.2004 та 1.10.2004

- абсолютна зручність використання²
- уникнення водного навантаження у пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи²
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу¹
- безпечна меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти³

флакони
по **50 мл**

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ДІАЛІПОН® ТУРБО

Склад: діюча речовина: thioctic acid, 1 мл розчину містить меглюмінової солі альфа-ліпоєвої кислоти 23,354 мг, що відповідає 12 мг альфа-ліпоєвої кислоти, допоміжні речовини: меглюмін, поліетиленгліколь 300 (макрогол 300), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС A16A X01.

Клінічні характеристики.

Показання. Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії.

Протипоказання. Гіперчутливість до препарату або до одного з його компонентів; стани, які можуть призвести до лактоацидозу (серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, деградація, хронічний алкоголізм тощо); дитячий вік, вагітність та годування груддю.

Побічні реакції.

З боку нервової системи та органів чуття: дуже рідко можливі судни, диллопія, зміна або порушення смакових відчуттів. З боку системи крові: геморагічне висипання (пурпура), тромбоцитоз. **Алергічні реакції:** кропив'янка або екзема в місці ін'єкції, системні алергічні реакції, які можуть призвести до розвитку анафілактичного шоку.

Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Література: 1. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with thioctic acid: a meta-analysis. Diabetologia 2004;21: 114-21. 2. Інструкції до препарату. 3. Rischmiller-Wintzen H. et al. D-200557/8500000023. «Лексикон фармакологів» Київ: В.В. Бортницька М.П., Фармакологія, 6/2005.

Особливості застосування.

Під час застосування препарату Діаліпон® Турбо використовують світлозахисні чорні пакети, які одягають на флакон. При проведенні терапії препаратом Діаліпон® Турбо зокрема на цукровий діабет необхідний регулярний контроль рівня глюкози в крові. В окремих випадках потрібно зменшити дозу цукрозаміняючих засобів, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. Під дією алкоголю зменжується терапевтична активність альфа-ліпоєвої кислоти, тому слід утримуватися від вживання алкоголю під час лікування Діаліпоном® Турбо.

Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 50 мл у флаконі зі скла. По 1 або 10 флаконів у паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.



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

Арфа® Комбі

Екстракт квасолі, екстракт чорниці, таурин

Натуральна
композиція



Арфа®

Екстракт квасолі, екстракт чорниці

Додаткова можливість нормалізації цукру в лікуванні
та профілактиці цукрового діабету

Витяг з інструкції. (Додаток до Висновку державної санітарно-епідеміологічної експертизи від '25' 04 2012 р. № 05.03.02-04/36539 за ТУУ 10.8-00481198-009:2012). Склад: кожна капсула містить: таурин 178 мг, екстракт перикарпію квасолі 178 мг, екстракт листя чорниці 54 мг; допоміжні речовини: Рекомендації до споживання: може бути рекомендована лікарем для використання в раціонах дієтичного харчування особам, які контролюють рівень цукру крові як додаткове джерело біологічно активних речовин – інгібіторів альфа-амілази та альфа-глюкозидази, фенольних кислот, таурину з метою підтримки нормального вуглеводного обміну. Знижує розщеплення і засвоєння вуглеводів, що потрапили з їжею. Рекомендовано застосування до раціону харчування з достатнім вмістом білків, ненасичених жирних кислот, клітковини. У разі не дотримання рекомендацій відносно раціону харчування зазначений ефект знижений. Застереження при споживанні: індивідуальна чутливість до компонентів, дитячий вік до 12 років, вагітним та жінкам, які годують груддю, людям із значно зниженим імунітетом тільки за призначенням лікаря. Пацієнти, які страждають на діабет, можуть потребувати регулювання цукрознижуючих ліків для того, щоб уникнути гіпоглікемічних приступів. Перед споживанням рекомендована консультація лікаря. Спосіб споживання: дорослим і дітям з 12 років по 2 капсули три рази на день після основного прийому їжі. Не є лікарським засобом. Термін споживання: 20-30 днів, потім через 10-15 днів рекомендовано повторити вживання дієтичної добавки. Подальший термін вживання узгоджувати з лікарем. Форма випуску: по 10 капсул в блістері, по 6 блістерів з капсулами в пачці. Виробник: ПАТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Зберігання: Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці. Кінцевий термін споживання: 2 роки з дати виготовлення.

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



Виробник:
ПАТ «Фармак»

Місцезнаходження:
Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63, www.farmak.ua



ЗМІСТ/ TABLE OF CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 177 Обґрунтування органозберігаючих операцій при папілярній карциномі щитоподібної залози в пацієнтів, які були дітьми та підлітками на час Чорнобильської аварії
I.P. Yanchii, M.Yu. Bolgov, T.I. Bogdanova
- 184 Порушення електричної активності серця в молодих хворих на рак щитоподібної залози в поопераційному періоді внаслідок змін балансу електролітів і вегетативної регуляції
S.T. Zubkova, T.K. Sovenko
- 189 Вивчення мозкової гемодинаміки у хворих на автоімунний тиреоїдит у віковому аспекті
O.V. Bulat
- 195 Морфологическая структура щитовидной железы молодых крыс, получавших мелатонин
R.V. Yanko
- 200 Возможности доплеросонографии в топической диагностике аденом паращитовидных желез
S.A. Sheptukha, S.M. Cherenko, B.D. Cherpak
- 204 Особливості формування статеві поведінки в пренатально стресованих щурів за умов дії німодипіну в критичний період статевої диференціації мозку
L.V. Tarasenko
- 210 Корекція окремих ланок обміну серотоніну за експериментального цукрового діабету 2 типу
Yu.T. Serhiichuk, V.V. Konopelnuk, T.M. Tyhonenko, T.M. Kuchmerovska
- 217 Порушення діастолічної функції серця в постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2 типу
H.V. Altunina
- 222 Оцінка ефективності ультразвукової санації ран у хворих із синдромом діабетичної стопи
M.B. Gorobeiko

ORIGINAL PAPERS

- 177 Background for organ-preserving operations in cases of papillary thyroid carcinoma in patients, who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident
I.R. Yanchii, M.Yu. Bolgov, T.I. Bogdanova
- 184 Disorders of cardiac electrical activity in young patients with thyroid cancer in the postoperative period due to changes in electrolyte balance and vegetative regulation
S.T. Zubkova, T. K. Sovenko
- 189 Study of cerebral hemodynamics in patients with autoimmune thyroiditis in age aspect
O.V. Bulat
- 195 The morphological structure of thyroid gland in young rats obtained melatonin
R.V. Yanko
- 200 Possibilities of Doppler sonography in topical diagnosis of parathyroid adenomas
S.A. Sheptukha, S.M. Cherenko, B.D. Cherpak
- 204 Peculiarities of sexual behaviour formation in prenatally stressed rats exposed to nimodipine during critical period of brain sexual differentiation
L.V. Tarasenko
- 210 Correction of separate links of serotonin metabolism under experimental type 2 diabetes
Iu.T. Sergiichuk, V.V. Konopelnuk, T.M. Tyhonenko, T.M. Kuchmerovska
- 217 Diastolic dysfunction in postinfarction patients with type 2 diabetes mellitus
N.V. Altunina
- 222 Effectiveness of ultrasound debridement of wounds in diabetic foot syndrome patients
M.B. Gorobeiko

ЗМІСТ/ TABLE OF CONTENTS

ОГЛЯДИ

- 227 Автоімунний тиреоїдит. Сучасні погляди на патогенез та лікування (огляд літератури)

М.І. Шеремет, В.О. Шідловський, Л.П. Сидорчук

- 236 Клинические исследования применения инкапсулированных β -клеток для лечения сахарного диабета 1 типа

И.П. Пастер

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

- 250 Старый знакомый гликлазид: место в современной сахароснижающей терапии

О.В. Корпачева-Зинич, Н.М. Гурина, Н.Н. Кушнарева

- 258 Ювілеї

- 260 Новини

REVIEWS

- 227 Autoimmune thyroiditis. Modern views on the pathogenesis and treatment (literature review)

M.I. Sheremet, V.O. Shidlovskiy, L.P. Sidorchuk

- 236 Clinical trials in the use of encapsulated β -cells for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur

TO PRACTICAL DOCTOR

- 250 The old friend Gliklaside: its place in current hypoglycemic therapy

O.V. Korpacheva-Zinych, N.M. Gurina, N.N. Kushnareva

- 258 Yubilees

- 260 News

БЕЗПЕЧНА МЕГЛЮМІНОВА СІЛЬ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ**



Тіогама®

- Входить до протоколу лікування діабетичної полінейропатії*
- Зменшує оксидативний стрес**
- Оптимальна добова доза (600 мг тіоктової кислоти)**



Тіогама® ампули

Склад: 20 мл розчину містять меглюмінову сіль α -ліпоєвої кислоти 1167,70 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти).

Показання: Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії, алкогольна нейропатія, захворювання печінки (гепатити, цироз, жирова дегенерація), при інтоксикаціях (наприклад: грибами, солями важких металів).

Побічні ефекти:

З боку нервової системи та органів чуття: дуже рідко після внутрішньовенного введення препарату можливі судоми, диплопія.
З боку системи згортання крові: після внутрішньовенного введення препарату можливий геморагічний висип (пурпура), тромбофлебіт.
Алергічні реакції: кропив'янка або екзема в місці ін'єкції, системні алергічні реакції, які можуть призвести до розвитку анафілактичного шоку.
Інші: внаслідок можливого покращення утилізації глюкози з крові може спостерігатися зниження цукру в крові.
Після швидкого введення препарату можливе відчуття здавлення в голові, пригнічення дихання, але ці явища спонтанно зникають.

Тіогама® Турбо

Склад: 50 мл розчину містять 1,2% меглюмінову сіль α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти);

1 мл розчину для інфузії містить меглюмінову сіль α -ліпоєвої кислоти 23,354 мг (що відповідає 12 мг α -ліпоєвої кислоти);

Показання: Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії.

Побічні ефекти(скороcheno):

З боку центральної нервової системи: в окремих випадках спостерігалися зміна або порушення смакових відчуттів, головний біль.
З боку травного тракту: в окремих випадках, при швидкому внутрішньовенному введенні препарату, спостерігалися нудота, блювання.
З боку системи крові: в окремих випадках спостерігалися петехіальні крововиливи у слизові оболонки/шкіру, порушення функції тромбоцитів.
Метаболічні порушення: внаслідок поліпшеного засвоєння глюкози у деяких випадках може знижуватися рівень цукру в крові, через що можлива поява симптомів подібних до гіпоглікемії.
З боку імунної системи: у поодиноких випадках спостерігалися шкірні висипання, кропив'янка, свербіж.
З боку серцево-судинної системи: при швидкому внутрішньовенному введенні можуть спостерігатися біль у ділянці серця, тахікардія, що минають самостійно.

Тіогама® таблетки

Склад: склад на 1 таблетку: α -ліпоєвої кислоти 600 мг.

Показання: Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії.

Побічні ефекти:

З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів.
З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея.
Метаболічні порушення: зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме – запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору.
З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, пригнічене дихання.
Інші: екзема

* Т.С. Мищенко, И.П. Романова «Основные принципы лечения диабетической полинейропатии: в фокусе – патогенетическая терапия», «Здоровье Украины», апрель/2010

** О.А. Шавловская «Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний», РМЖ «Эндокринология», июль/2014
О.Р. Галиева, П.Х. Джанашия, Е.Ю. Мирина. Лечение диабетической нейропатии//Российский медицинский журнал.2005.-Т. 13, № 10.



Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина

04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua

www.woerwagpharma.kiev.ua

ДІАБЕТОН® MR 60 мг

Гліклазид MR 60 мг* Подільна таблетка

Контроль глюкози і захист від ускладнень^{1,2}



ADVANCE
ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE, POSTPRANDIAL AND LONG-TERM GLUCOSE CONTROL EVALUATION



Середній досягнутий рівень HbA_{1c} 6,5%^{1,2}



Знижує ризик мікро- та макросудинних ускладнень^{1,2}



Одноразово під час сніданку²

1. The ADVANCE Collaborative Group. *Engl J Med.* 2008; 358, 24: 2560-2572.

2. Інструкція для медичного застосування препарату.

*1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR по 30 мг.
Таблетка Діабетон® MR 60 мг може бути розділена на рівні дози (згідно з інструкцією для медичного застосування препарату).

Склад: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; одна з допоміжних речовин лактоза. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Пероральні цукрознижувальні засоби за виключенням інсулінів. Сульфоніаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТС A10B B09.

Показання. Цукровий діабет II типу; зниження та контроль глюкози в крові за неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу; зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів із цукровим діабетом II типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гліклазиду або інших препаратів сульфонісечовини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату, інсулінозалежний цукровий діабет (I типу); діабетична прекома та кома, діабетичний кетозидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність; лікування міконазолом; період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.* Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку усім пацієнтам, включаючи пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю легкого і помірного ступеня, проте пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. 1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR по 30 мг. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг підлягає розподілу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Пацієнтам групи ризику з виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами: Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігунідами, інгібіторами альфа-глюкозидидази та інсуліном.

Побічні реакції.* Гіпоглікемія. З боку шлунково-кишкового тракту: біль в абдомінальній ділянці живота, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запор. Дотримання рекомендацій щодо приймання препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідко спостерігаються наступні небажані ефекти: з боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипання, бульозні реакції (такі як синдром Стивенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз). З боку системи крові та лімфатичної системи (виникають рідко): анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гелатобілярної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛП, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестазичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. **Реакції, характерні для класу препаратів сульфонісечовини:** висипки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфонісечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю.

Передозування.* Під час виникнення симптомів тяжкої гіпоглікемії пацієнт потребує госпіталізації та внутрішньовенного введення глюкози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.* Пероральні цукрознижувальні препарати не слід застосовувати під час вагітності. Під час планування вагітності необхідно перейти жінку з пероральних гіпоглікемічних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через можливість виникнення гіпоглікемії у дитини.

Особливості застосування.* Гіпоглікемія може виникати під час застосування усіх препаратів сульфонісечовини у разі передозування, при нерегулярному харчуванні, довготривалих і значних фізичних навантаженнях та у пацієнтів з тяжкою нирковою та печінковою недостатністю. У деяких випадках пацієнти потребують госпіталізації та введення глюкози. Під час призначення Діабетону® MR 60 мг необхідно брати до уваги фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії.* Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). До складу препарату входить лактоза. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази застосовувати препарат слід з обережністю. Допоміжна речовина лактоза. Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами відсутня. Дані щодо впливу Діабетону® MR 60 мг на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами відсутні. Однак пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вжити їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.* Ризик виникнення гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування з міконазолом: не рекомендується одночасне застосування з фенілбутазоном та алкогolem. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати, β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ, антагоністи H2-рецепторів, інгібітори MAO, сульфаніламідів, кларитромици та нестероїдні протизапальні препарати. Ризик виникнення гіперглікемії. Не рекомендується одночасне застосування з даназолом. Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазин під час застосування високих доз; глюкокортикоїди та тетрацикліди; ритодрин, салбутамол, тербуталін (внутрішньовенний). Комбінації, які треба брати до уваги: під час одночасного застосування з антикоагулянтами похідні сульфонісечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів може бути відкоригована.

Фармакологічні властивості.* **Фармакокінетика.** Гліклазид – пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонісечовини, яке відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендокрипний зв'язок. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клетками островців Лангерганса підшлункової залози. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Значне збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятої їжі чи навантаження глюкозою.

Упаковка. По 15 таблеток у блистері. По 2 блистери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Рестрафіє посвідчення № UA/2158/02/02 від 12.04.2011.

*Інформація представлена у скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування.

УДК 616.441-006.6-089:616.43/.45-053.2.7:614.876

Обґрунтування органозберігаючих операцій при папілярній карциномі щитоподібної залози в пацієнтів, які були дітьми та підлітками на час Чорнобильської аварії

І.Р. Янчій,
М.Ю. Болгов,
Т.І. Богданова

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

Резюме. У роботі з'ясовано об'єктивні та суб'єктивні причини виконання органозберігаючих операцій у пацієнтів дитячого та підліткового (на час аварії на ЧАЕС) віку. Доведено, що майже 40% пацієнтів, яких прооперовано в клініці Інституту з приводу папілярної карциноми (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ) впродовж 1996-2012 років, є особи із зазначеної когорти. При цьому у 15,8% таких випадків мало місце оперативне втручання органозберігаючого характеру, а їх розподіл за роками демонстрував вірогідну зростаючу лінійну тенденцію. Переважну більшість (94,6%) недостатньо радикально прооперованих пухлин являли собою карциноми з низьким потенціалом злоякісності – мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ. Головна причина виконання органозберігаючих операцій – неможливість встановити факт наявності карциноми на передопераційному (ТАПБ) чи інтраопераційному етапах діагностики. Незважаючи на те, що ПК у групі спостереження були потенційно радіогенними, лише 33,5% пацієнтів погодилися на проведення повторної радикальної операції, і детермінуючим фактором при цьому був розмір пухлини.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, тиреоїдектомія, органозберігаюча операція.

Папілярна карцинома (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ) є найрозповсюдженішою формою

тиреоїдної онкопатології, причому число випадків ПК в усіх країнах щорічно зростає [1-5]. За темпами росту захворюваності ПК ЩЗ посіла впродовж останніх десятиріч перше місце у світі серед усіх злоякісних пухлин [4,6,7]. У зв'язку з цим, питання своєчасної діагностики, адекватного хірургічного лікування та післяопераційного

* 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: lyanc@list.ru

© І.Р. Янчій, М.Ю. Болгов, Т.І. Богданова

моніторингу ПК є надзвичайно актуальними. Незважаючи на те, що прогноз даного захворювання в більшості випадків дуже сприятливий, тактика лікування хворих із ПК ЩЗ достатньо радикальна та агресивна – тотальна тиреоїдектомія (часто доповнена дисекцією лімфатичних колекторів) із подальшою абляцією залишкової тиреоїдної тканини [8-13].

Проте хірурги, особливо останніми роками, намагаються аргументовано довести можливість виконання операцій органозберігаючого характеру при диференційованих тиреоїдних карциномах із низьким потенціалом агресивності, а саме мікрокарциномах та інкапсульованих ПК ЩЗ [14-19]. Це відмічено навіть у рекомендаціях Європейської (ЕТА) та Американської (АТА) Тиреоїдних Асоціацій [12,20].

Варто відзначити, що існує ще одна об'єктивна причина, що не дозволяє хірургу одразу виконати тотальну тиреоїдектомію – неможливість виявити ПК ЩЗ на перед- чи інтраопераційному етапах діагностики. Такі ситуації виникають, коли карцинома випадково виявляється патологом у пацієнтів, прооперованих із приводу доброякісної тиреоїдної патології (так званих, «окулярних» карцином), або коли цитологи на передопераційному, а патологи на інтраопераційному етапах діагностики не змогли встановити факт наявності карциноми. У відповідності до міжнародних рекомендацій, хворим у таких випадках виконують повторну радикальну операцію [10-12]. При цьому в рекомендаціях ЕТА та АТА відмічено, що при ПК ЩЗ із низьким потенціалом агресивності заключну тиреоїдектомію можна не виконувати [12,20].

Крім того, у наведених ситуаціях хірурги повинні враховувати ризики можливих ускладнень, які при повторному оперативному втручанні вищі, ніж при первинному [21-23]. Слід також урахувувати можливу категоричну відмову пацієнта від повторного хірургічного лікування.

Для України проблема виявлення та лікування ПК ЩЗ набула особливої актуальності у зв'язку з Чорнобильською катастрофою. Як відомо, у результаті цієї катастрофи в атмосферу потрапила велика кількість радіоактивного йоду, внаслідок чого і завдяки своїм фізіологічним особливостям саме ЩЗ відчула «радіоактивний удар» [24,25]. На час аварії на ЧАЕС найчутливішим контингентом виявилися діти та підлітки, яких розглядають як групу підвищеного ризику щодо розвитку раку ЩЗ.

Численні епідеміологічні дослідження показали, що серед даної когорти населення в Україні

зафіксовано достовірне зростання захворюваності на рак ЩЗ, яке зберігається дотепер [26-30]. Як свідчать морфологічні дані, із віддаленням часу від аварії та дорослішанням пацієнтів значно збільшується відсоток випадків невеликих (розміром до 1 см) та інкапсульованих ПК ЩЗ, тобто карцином із низьким потенціалом агресивності [31-34]. Хоча в міжнародних рекомендаціях відмічена можливість виконання менш радикальних операцій у таких випадках, факт радіоактивного опромінення в анамнезі пацієнта, у відповідності до тих самих рекомендацій, передбачає обов'язкове проведення тотальної тиреоїдектомії [10-12,20]. При цьому варто відзначити, що так само як і спорадичні, не всі потенційно радіогенні ПК ЩЗ можна виявити на доопераційному етапі [35]. Крім того, як було наголошено вище, мають місце й випадки категоричної відмови пацієнтів від радикальної операції (навіть за умов визначення ПК після проведення ТАПБ чи інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження) або від повторного оперативного втручання, якщо діагноз було встановлено тільки за остаточним патогістологічним заключенням.

Оскільки факти виконання органозберігаючих операцій (ОЗО) в пацієнтів із групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС) мають місце в реальній практиці, метою даної роботи було проаналізувати об'єктивні та суб'єктивні причини такого лікування, а також встановити, чи завжди або з якою частотою пацієнтам виконується остаточна тиреоїдектомія у випадках встановлення діагнозу ПК ЩЗ лише після аналізу післяопераційних гістологічних препаратів.

Матеріали та методи

При проведенні аналізу використовувались дані електронного реєстру пацієнтів Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної Академії медичних наук України» (ІЕОР), який налічує більше ніж 160 тисяч записів (амбулаторних карток). Динаміку виконання органозберігаючих операцій у пацієнтів із групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС) проаналізовано за період із 1996 по 2012 рр. Початок періоду спостереження обрано з огляду на те, що з січня 1996 року у відділі хірургії ендокринних залоз ІЕОР було запроваджено інформаційну систему TherDep 5 [36], що, у свою чергу, надало можливість централізовано заносити до бази даних інформацію стосовно всіх прооперованих пацієнтів, а саме результати передопераційної

тонкогубової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження (ЕГД) та остаточного патогістологічного діагнозу (ПГД). Таким чином, саме з 1996 року стала можливою програмна обробка всієї необхідної інформації.

Патогістологічний діагноз встановлювали в лабораторії морфології ендокринної системи ІЕОР у відповідності до Міжнародної гістологічної класифікації пухлин ЩЗ [37], який було додатково верифіковано міжнародними експертами-патологами при виконанні сумісних наукових проєктів [38,39].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми GraphPad InStat. При парному порівнянні частоти показників використано точний критерій Фішера (Fisher's Exact Test), для визначення наявності лінійного тренду – Chi-Squared Test for Trend.

Результати та їх обговорення

Хірургічна активність із приводу ПК ЩЗ за період із 1996 по 2012 роки зросла в ІЕОР у 5 разів. Так, у 1996 році в нашій клініці було прооперовано 93 хворих із ПК, а у 2012 – 469. Загалом кількість прооперованих за означений період склала 4390. Варто зазначити, що 38,0% (1666 із 4390 пацієнтів, прооперованих у 1996-2012 роках із приводу ПК ЩЗ) складали діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС, причому зі збільшенням віку пацієнтів їхня кількість щорічно зростала: від 44 у 1996 році до 174 у 2012 році, тобто в 4 рази. Між тим, щорічний відсоток хворих із ПК, що відносилися до групи ризику, серед усіх прооперованих із приводу ПК протягом 17 років спостереження був досить високим і стабільним, тобто суттєво не відрізнявся від наведеного вище середнього показника в жодному з років.

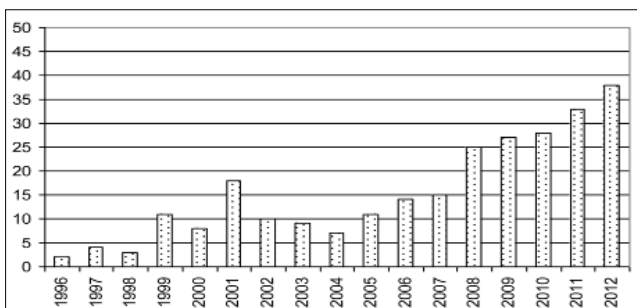


Рисунок 1. Динаміка виконання операцій органозберігаючого характеру з приводу папілярної карциноми щитоподібної залози в дітей та підлітків України на час аварії на ЧАЕС у клініці ІЕОР з 1996 по 2012 рр.

Подальшим аналізом клінічної бази даних встановлено, що 263 з 1666 (15,8%) пацієнтів із ПК, які відносилися до групи підвищеного ризику, було виконано операцію органозберігаючого характеру. При цьому не тільки кількість, але й відсоток таких операцій поступово збільшувалися протягом періоду спостереження (рис. 1, 2), демонструючи вірогідно зростаючі лінійні тенденції ($p = 0,0001$). При парному порівнянні показників першого і останнього років спостереження виявлено також високо вірогідну різницю: дві органозберігаючі операції серед 44 у 1996 році (4,5%) порівняно з 38 серед 174 у 2012 році (21,8%, $p = 0,0078$).

Таким чином, проблема виконання ОЗО за потенційно радіогенного тиреоїдного раку, незалежно від існуючого в ІЕОР протоколу їхнього радикального лікування та наявності відповідних рекомендацій міжнародних тиреоїдних асоціацій, існує та потребує ретельного аналізу.

Основним і дуже ефективним методом виявлення ПК ЩЗ на передопераційному етапі є, безумовно, ТАПБ, виконана під контролем УЗД із подальшим аналізом цитологічних препаратів. Точність, чутливість і специфічність ТАПБ дуже висока. За даними літератури, цитологи виявляють ПК у 67-90% випадків [15,35,40]. З огляду на це ми, перш за все, з'ясували, які цитологічні висновки після проведення ТАПБ мали місце в групі спостереження.

Результати аналізу показали, що в 35 хворих (13,3%) ПК були «окулярними» мікрокарциномами розміром до 5 мм, виявленими випадково в пацієнтів, прооперованих із приводу різної доброякісної тиреоїдної патології, переважно багатовузлового чи дифузного токсичного зобу. Кількість пацієнтів із такими карциномами збільшилась до межі вірогідності в останні п'ять років спостереження порівняно з першими п'ятьма роками: з 2 серед 266 (0,8%) до 22 серед 767 випадків ПК

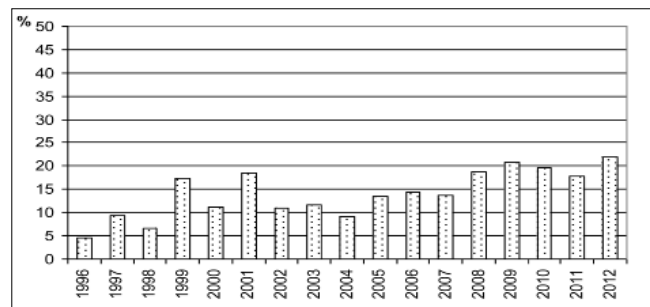


Рисунок 2. Відсоток операцій органозберігаючого характеру, виконаних із приводу папілярної карциноми щитоподібної залози в дітей та підлітків України на час аварії на ЧАЕС у клініці ІЕОР з 1996 по 2012 рр.

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Розподіл цитологічних висновків після проведення ТАПБ у групі спостереження

Цитологічні висновки				
Злоякісна пухлина	Підозра на карциному	Атипія невизначеного характеру	Фолікулярна неоплазія / підозра на фолікулярну неоплазію	Доброякісний процес
3 (1,5%)	63 (30,7%)	30 (14,6%)	44 (21,5%)	65 (31,7%)
			139 (67,8%)	

(2,9%, $p=0,0570$). Спостерігався також вірогідний лінійний зростаючий тренд частоти «окулярних» мікро-ПК ($p=0,0440$) з віддаленням часу від аварії на ЧАЕС і дорослішанням пацієнтів. У означених хворих ТАПБ або не проводилася (за дифузного токсичного зобу), або виконувалася з приводу доброякісного утворення, що свідчило про недоцільність включати такі цитологічні висновки до проведеного аналізу.

Серед 228 випадків, що залишилися, інформація про цитологічні висновки була доступною для переважної більшості пацієнтів (205 із 228, або 89,9%). Лише у 23 хворих дані про результати ТАПБ або були відсутніми в електронній базі даних й історіях хвороби, або відповідали іншому новоутворенню. При проведенні аналізу ми використовували Бетездівську систему класифікації цитологічних діагнозів [41,42], у відповідності до якої доступні дані ТАПБ ми згрупували в 5 категорій: «злоякісна пухлина», «підозра на карциному», «фолікулярна неоплазія/підозра на фолікулярну неоплазію», «атипія невизначеного характеру», і «доброякісний процес». Висновків «неінформативний препарат» у даній групі не було (табл. 1).

Проведений аналіз показав, що рішення про виконання ОЗО, прийняте на передопераційному етапі стосовно 35 пацієнтів із виявленою в подальшому «окулярною» мікрокарциномою та 139 хворих із цитологічними висновками після проведення ТАПБ, що виключали наявність ПК чи підозру на злоякісний процес, тобто стосовно 174 хворих із 263 (66,2%), мало достатньо об'єктивні причини.

У 63 із 205 пацієнтів (30,7%) після проведення ТАПБ було висловлено підозру на наявність карциноми, внаслідок чого вони потребували інтраопераційного ЕГД, й лише 3 пацієнти (1,5%) з встановленою після ТАПБ ПК за прийнятим протоколом лікування потребували тотальної тиреоїдектомії (табл. 1). Між тим, із суб'єктивної причини (категорична відмова пацієнтів від радикальної операції), цим хворим також було виконано ОЗО.

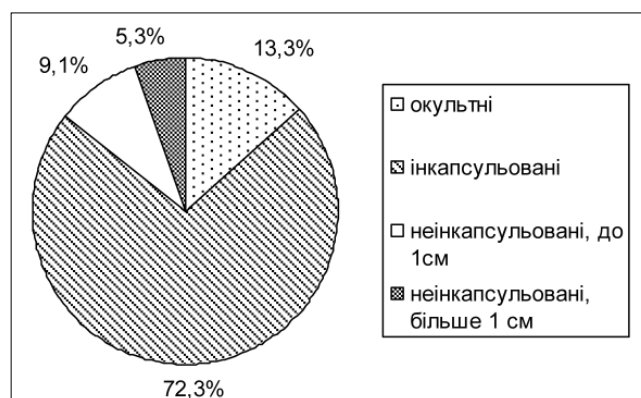
Стосовно інтраопераційних ЕГД слід зазначити, що їх було виконано 43 з 63 пацієнтів (68,3%) із підозрою на ПК за передопераційним цитологічним висновком. Серед причин, за яких ЕГД не

виконувалося (20 випадків, 31,7%), у протоколах операцій перелічено: маленький розмір новоутворення, кістозна трансформація пухлини, неможливість розрізнити пухлину на тлі вираженого хронічного тиреоїдиту, категорична вимога хворого виконати ОЗО.

Проведені ЕГД у більшості хворих (40 із 43, 93,0%) не вплинули на тактику хірургічного втручання в бік його радикалізації, тому що висновки ЕГД «інкапсульована фолікулярна неоплазія» в 38 випадках чи «підозра на карциному» у двох випадках не додали суттєвої інформації порівняно з ТАПБ відносно наявності злоякісної пухлини. Лише в 3 пацієнтів (7,0%) ЕГД чітко засвідчила наявність неінкапсульованої ПК, що повинно було привести до виконання тиреоїдектомії. Між тим, небажання радикальної операції з боку хворого чи його рідних призвели до виконання ОЗО.

Таким чином, основною об'єктивною причиною проведення органозберігаючих оперативних втручань за ПК ЩЗ була відсутність чітких ознак злоякісності процесу на передопераційному чи інтраопераційному етапах. Суб'єктивною причиною подібної тактики лікування в незначному відсотку випадків (6 з 263, 2,3%) була вимога хворих обмежитися ОЗО, незважаючи на визначеність діагнозу на перед- чи інтраопераційному етапах.

Післяопераційним патоморфологічним аналізом біопсійного матеріалу встановлено, що серед ПК, за яких було виконано ОЗО, найбільший відсоток складали повністю інкапсульовані пухлини (190 із 263, 72,2%), розмір яких коливався в достатньо широкому діапазоні – від 5 до 80 мм (рис. 3). Мікрокарциноми розміром до 10 мм складали серед інкапсульованих пухлин 10,6%, а розміром понад 10 мм – 61,6% (28 і 162 відповід-

**Рисунок 3.** Характеристика ПК ЩЗ, за яких було виконано операції органозберігаючого характеру в дітей та підлітків України на час аварії на ЧАЕС у клініці ІЕОР з 1996 по 2012 рр.

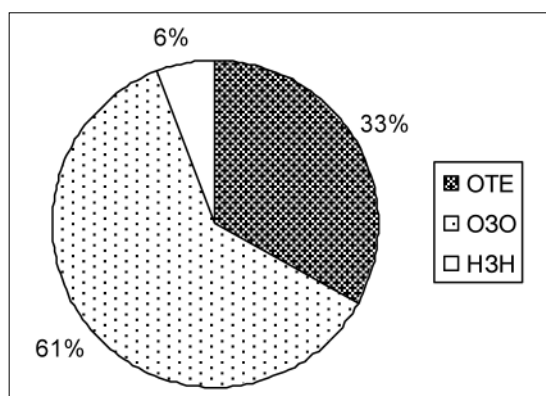


Рисунок 4. Розподіл ПК ЩЗ за заключною тактикою хірургічної операції

Примітки: ОТЕ – остаточна тиреоїдектомія; ОЗО – органозберігаюча операція; НЗН – не знаходяться під наглядом.

но серед загальної кількості випадків). Неінкапсульовані чи частково відокремлені капсулою ПК визначалися у вірогідно меншому відсотку випадків: у 14,5% (38 із 263, $p < 0,0001$ порівняно з повністю інкапсульованими ПК). Між тим, відсоток мікрокарцином серед них суттєво не відрізнявся від такого за інкапсульованими ПК (9,1% від загальної кількості пухлин). 13,3% випадків, як вже було означено вище, складали «окулярні» мікрокарциноми, виявлені на тлі доброякісної тиреоїдної патології. Таким чином, у переважній більшості нерадикально прооперованих хворих (94,6%) ПК являли собою карциноми з низьким потенціалом агресивності. Більш потенційно агресивні ПК (14 неінкапсульованих пухлин розміром від 11 до 43 мм) складали лише 5,4% випадків серед загальної групи спостереження.

З огляду на наявність радіаційного фактора в анамнезі після отримання ПГД «папілярна карцинома» хворим повинна виконуватися остаточна тиреоїдектомія, тобто проводитися повторне оперативне втручання. Виключенням може бути лише «окулярна» мікрокарцинома, для якої, як правило, нехарактерна прогресія злоякісного процесу [3,33,43]. Між тим, лише 33,5% пацієнтів із ПК (88 з 263) погодились на повторну операцію (рис. 4). Переважна кількість хворих (175) від неї відмовилася. Суттєвий вплив на переконання хворого стосовно необхідності повторної операції мав розмір пухлини (табл. 2). Так, за наявності ПК розміром понад 10 мм повторні втручання виконувались у 3,6 рази частіше (67 із 176 випадків, 38,1%), ніж при розмірі ПК до 10 мм (7 із 66 випадків, 10,6%, $p < 0,0001$). Певний

вплив на таке рішення в останні роки має обізнаність пацієнтів завдяки інтернету щодо дискусії у світовій спільноті з приводу обсягу хірургічного втручання при ПК розміром до 1 см. Незважаючи на те, що єдиною об'єктивною причиною не проводити повторну операцію була наявність «окулярної» мікрокарциноми розміром до 5 мм у двох таких випадках із 35 (5,7%), остаточну тиреоїдектомію було проведено з суб'єктивної причини, тобто за бажанням пацієнта. Із клінічної точки зору, дуже важливо було провести остаточну тиреоїдектомію за неінкапсульованою ПК, особливо коли розмір перевищував 10 мм, проте тільки 7 із 14 пацієнтів (50,0%) при розмірі пухлини від 11 до 22 мм погодились на повторну операцію.

Із наведеного вище випливає, що в 175 хворих із ПК ЩЗ виконане з об'єктивних чи суб'єктивних причин органозберігаюче втручання не було доповнено остаточною тиреоїдектомією. Серед них 15 пацієнтів (5,7%) не тільки відмовилися від повторної операції, але й жодного разу не з'явилися до ІЕОР після ОЗО для післяопераційних планових обстежень. Решта 160 пацієнтів, які відмовилися від повторної операції, продовжують спостерігатися в ІЕОР, але не всі з них проходять обстеження регулярно. Зокрема за останні два роки дані УЗД або висновок лікаря зафіксовано в 116 із 175 прооперованих нерадикально пацієнтів (66,3%).

Таким чином, підсумовуючи дані проведеного аналізу, слід зазначити, що майже 40% пацієнтів, яких прооперовано в ІЕОР із приводу ПК ЩЗ впродовж 1996-2012 рр., відносилися до групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС). При цьому, у 15,8% пацієнтів мало місце оперативне втручання органозберігаючого характеру. Щорічний розподіл таких випадків демонстрував вірогідне лінійне зростання. Переважну більшість (94,6%) недостатньо радикально прооперованих пухлин являли собою карциноми

Таблиця 2. Розподіл повторних операцій (остаточна тиреоїдектомія) залежно від наявності капсули та розміру папілярної карциноми

Показник	Загальна кількість	Кількість повторно прооперованих	% повторно прооперованих
«Окулярні» ПК	35	2	5,7
Повністю інкапсульовані ПК:	190	61	32,1
розмір до 10 мм	28	1	3,6
розмір понад 10 мм	162	60	37,0
Неінкапсульовані ПК:	38	13	34,2
розмір до 10 мм	24	6*	25,0
розмір понад 10 мм	14	7	50,0

Примітка: * $p = 0,0396$ порівняно з інкапсульованими ПК розміром до 10 мм.

Оригінальні дослідження

з низьким потенціалом злоякісності – мікрокарциноми та інкапсульовані ПК ЩЗ, частота яких в останні роки в Україні суттєво зростала зі збільшенням віку пацієнтів групи ризику та часу, що минув після аварії на ЧАЕС [33]. Основна об'єктивна причина виконання органозберігаючих операцій – неможливість встановити факт наявності карциноми на передопераційному (ТАПБ) чи інтраопераційному етапах діагностики. ПК у групі спостереження були потенційно радіогенними, проте лише 33,5% пацієнтів погодилися на проведення повторної радикальної операції, решта категорично відмовилися, що обумовило основну суб'єктивну причину залишити оперативне втручання на органозберігаючому рівні. Важливим фактором, що впливав на рішення пацієнта стосовно проведення остаточної тиреоїдектомії, був розмір пухлини. Відсоток хворих, у яких розмір ПК перевищував 10 мм, у 3,6 рази частіше погоджувалися на повторну операцію. Зауважимо, що наведені дані свідчать про необхідність удосконалення системи післяопераційного спостереження за означеним контингентом хворих, тому що серед недостатньо радикально прооперованих пацієнтів із ПК регулярно обстежується лише 66,3%.

Список використаної літератури

1. Ellison L.F., Wilkins K. Canadian trends in cancer prevalence // *Health Rep.* 2012, 23, 1, 7-16.
2. McNally R.J., Blakey K., James P.W., Pozo B.G., Hale J. Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976-2005: age-period-cohort analysis // *Eur. J. Epidemiol.* 2012, 27, 8, 615-622.
3. Nikiforov Yu.E., Biddinger P.W., Thompson L.D.R. (eds.) *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid*. 1st Edition. Lippincott: Williams et Wilkins. 2009. 375 p.
4. Venkat R., Guerro M.A. Recent advances in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer: A comprehensive review // *Sci. World. J.* 2013. (on line).
5. Xie W.C., Chan M.H., Mak K.C., Chan W.T., He M. Trends in the incidence of 15 common cancers in Hong Kong, 1983-2008 // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012, 13, 8, 3911-3916.
6. Hodgson N.C., Button J., Solorzano C.C. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? // *Ann. Surg. Oncol.* 2004, 11, 1093-1097.
7. Jemal A., Bray F., Center M. M. et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011, 61, 2, 69-90.
8. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению (Библиотека врача-специалиста). М.: ГЭОТАР – Медиа. 2009. 448 с. (Rumiantsev P.O., Il'in A.A., Rumiantseva U.V., Saenko V.A. Thyroid cancer: contemporary diagnostic and treatment approaches (Library of physician specialist). Moscow: GEOTAR – Media. 2009. 448 p.).
9. Рыбаков С.И. Рак щитовидной железы: клинические лекции. Полтава: ООО «АСМИ». 2012. 572 с. (Rybakov S.I. Thyroid cancer: clinical lectures. Poltava: OOO "ASMI". 2012. 572 p.).
10. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Sherman S.I., Tuttle R.M. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* 2006, 16, 2, 109-142.
11. Gharib H., Papini E., Paschke R., Duick D.S., Valcavi R., Heged's L., Vitti P. AACE/AME/ETA American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // *J. Endocrinol. Invest.* 2010, 33, 5 (Suppl.), 1-50.
12. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J.W.A., Wiersinga W., the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur. J. Endocrinol.* 2006, 154, 6, 787-803.
13. Reiners Ch. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures // *Best. Pract. Res.* 2008, 22, 6, 989-1007.
14. Болгов М.Ю. Віддалені результати органозберігаючих операцій при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози // *Ендокринологія.* 2009. 14, 1, 21-26. (Bolgov M.Yu. Follow-up of patients with well differentiated thyroid carcinomas after organ-preserved surgical treatment // *Endokrynologia.* 2009, 14, 1, 21-26).
15. Chukudebelu O., Dias A., Timon C. Changing trends in thyroidectomy // *Ir. Med. J.* 2012, 105, 6, 167-179.
16. Goffredo P., Cheung K., Roman S.A., Sosa J.A. Can minimally invasive follicular thyroid cancer be approached as a benign lesion?: a population-level analysis of survival among 1,200 patients // *Ann. Surg. Oncol.* 2013, 3, 767-772.
17. He Q., Zhuang D., Zheng L. The surgical management of papillary thyroid microcarcinoma: a 162-month single-center experience of 273 cases // *Am. Surg.* 2012, 78, 11, 1215-1218.
18. Sugino K., Kameyama K., Ito K., Nagahama M., Kitagawa W., Shibuya H., Ohkuwa K., Yano Y., Urano T., Akaishi J., Suzuki A., Masaki Ch., Ito K. Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2012, 8, 798-804.
19. Yu X.M., Lloyd R., Chen H. Current treatment of papillary thyroid microcarcinoma // *Adv. Surg.* 2012, 46, 191-203.
20. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.I., Steward D.L., Tuttle R.M. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* 2009, 11, 1167-1214.
21. Ванушко В.Э., Цуркан А.Ю. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы: состояние проблемы // *Клин. эксп. тиреоидол.* 2010, 6, 2, 24-33.
22. Yu W.-B., Song Y.T., Zang N.S. Completion lobectomy and central compartment dissection in low-risk patients who had undergone less extensive surgery // *Oncol. Lett.* 2013, 5, 743-748.
23. Zerey M. Short-term outcomes after unilateral versus complete thyroidectomy for malignancy: a national perspective // *Surgery.* 2009, 75, 1, 20-24.
24. Likhtarov I., Thomas G., Kovgan L., Masiuk S., Chepurny M., Ivanova O., Gerasymenko V., Tronko M., Bogdanova T., Bouville A. Reconstruction of individual thyroid doses to the Ukrainian subjects enrolled in the Chernobyl Tissue Bank // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2013, 156, 4, 407-423.
25. Saenko V., Ivanov V., Tsyb A., Bogdanova T., Tronko M., Demidchik Yu., Yamashita S. The Chernobyl accident and its consequences // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* 2011, 23, 4, 234-243.
26. Тронько М.Д. Скринінгове обстеження – вірогідний метод оцінки впливу Чорнобильської катастрофи на стан щитовидної залози у дітей та підлітків України // *Ендокринологія.* 2006, 11, 1, 80-92. (Tronko M.D. Screening examination: a reliable method of assessing the impact of the Chernobyl accident on the thyroid status in children and adolescents of Ukraine // *Endokrynologia.* 2006, 11, 1, 80-92).
27. Brenner A.V., Tronko M.D., Hatch M., Bogdanova T.I., Oliynyk V.A., Lubin J.H., Zablotska L.B., Tereschenko V.P., McConnell R.J., Zamotaeva G.A., O'Kane P., Bouville A.C., Chaykovskaya L.V., Greenebaum E., Paster I.P., Shpak V.M., Ron E. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident // *Environ. Health Perspect.* 2011, 119, 7, 933-939.
28. Tronko M., Bogdanova T., Komisarenko I., Kovalenko A., Oliynyk V., Zurnadzhly L. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl catastrophe: 25-year experience of follow-up. A challenge of radiation health risk management. M. Nakashima, N. Takamura, K. Suzuki, S. Yamashita (eds.). Nagasaki Newspaper Publish. 2012, 239-244.
29. Tronko M., Mabuchi K., Bogdanova T. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl accident (in the framework of the Ukraine-US

- Thyroid Project) // J. Radiol. Prot. 2012, 32, 1, 65-69.
30. Tronko M., Shpak V., Bogdanova T., Saenko V., Yamashita Sh. Chapter 3. Epidemiology of thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Tronko M., Bogdanova T., Saenko V., Thomas G.A., Likhtarev I., Yamashita S., eds. 2014; NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan. P. 39-64.
 31. Богданова Т.І., Журнаджи Л.Ю. Морфологічна характеристика карцином щитовидної залози дітей і підлітків України, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи // Ендокринологія. 2006, 11, 1, 93-108.
 32. Журнаджи Л.Ю. Папілярна карцинома щитовидної залози: морфологічна характеристика в різні періоди після Чорнобильської катастрофи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – Київ, 2009. 24 с.
 33. Bogdanova T., Zurnadzhy L., LiVolsi V.A. Chapter 4. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. In: Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Tronko M., Bogdanova T., Saenko V., Thomas G.A., Likhtarev I., Yamashita S. (eds.). 2014; NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan. p. 65-108.
 34. LiVolsi V.A., Abrosimov A.A., Bogdanova T.I., Fadda G., Hunt J.L., Ito M., Rosai J., Thomas G.A., Williams E.D. The Chernobyl thyroid cancer experience: pathology // Clin. Oncology. 2011, 23, 4, 261-267.
 35. Bozhok Y., Greenebaum E., Bogdanova T.I. NA cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: cytohistopathologic correlation and accuracy of fine-needle aspiration biopsy in nodules detected during the first screening in Ukraine (1998-2000) // Cancer. 2009, 25, 117, 2, 73-81.
 36. Болгов М.Ю. Автоматизация медицинских учреждений // Руководство пользователя TherDep 5. К.: Куприянова. 2006. 464 С.
 37. DeLellis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng Ch. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press. 2004. 320 p.
 38. Thomas G.A., Williams E.D., Becker D.V., Bogdanova T.I., Demidchik E.P., Lushnikov E., Nagataki S., Ostapenko V., Pinchera A., Souchevitch G., Tronko M.D., Tsyb A.F., Tuttle M., Yamashita S. Thyroid tumor banks // Science. 2000, 289, 29 Sept., 2283.
 39. Williams E.D., Tronko N.D. (eds.). Molecular, biological characterization of childhood thyroid cancer. Brussels: ECSC-EC-EAEC. 1996.
 40. Rizzo M., Sindoni A., Talamo Rossi R., Bonaffini O., Panetta S., Scisca C., Altavilla G., Denaro L., Rosan A., Saraceno G., Trimarchi F., Benvenga S. Annual increase in the frequency of papillary thyroid carcinoma as diagnosed by fine-needle aspiration at a cytology unit in Sicily // Hormones (Athens). 2013, 12, 1, 46-57.
 41. Ali S.Z., Cibas E.S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York, NY: Springer. 2010. 272 p.
 42. Wong L.Q., Baloch Z.W. Analysis of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology and similar precursor thyroid cytopathology reporting schemes // Adv. Anat. Pathol. 2012, 19, 5, 313-319.
 43. Rosai J. Thyroid gland / Ackerman's Surgical Pathology. [10th edit.]. Edinburg: Elsevier. 2011, 1, 487-564.

(Надійшла до редакції 18.04.2014)

Обоснование органосохраняющих операций при папиллярной карциноме щитовидной железы у пациентов, которые были детьми и подростками на момент Чернобыльской аварии

И.Р. Янчий, М. Ю. Болгов, Т. И. Богданова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ

им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В работе проанализированы объективные и субъективные причины выполнения органосохраняющих операций у детей и подростков Украины на момент аварии на ЧАЭС. Уста-

новлено, что почти 40% пациентов, прооперированных в ИЭОВ по поводу папиллярной карциномы (ПК) щитовидной железы (ЩЖ) на протяжении 1996-2012 годов, относятся к указанной возрастной когорте. При этом у 15,8% таких больных имело место оперативное вмешательство органосохраняющего характера, а их распределение по годам демонстрировало достоверную возрастающую линейную закономерность. У подавляющего большинства (94,6%) недостаточно радикально прооперированных больных ПК представляли собой карциномы с низким потенциалом злокачественности – микрокарциномы и полностью инкапсулированные опухоли. Главная причина выполнения органосохраняющих операций – невозможность установить факт наличия карциномы на предоперационном (ТАПБ) или интраоперационном этапах диагностики. Несмотря на то, что ПК в группе наблюдения были потенциально радиогенными, только 33,5% пациентов согласились на проведение повторной радикальной операции, и детерминирующим фактором при этом являлся размер опухоли.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, тиреоидэктомия, органосохраняющая операция.

Background for organ-preserving operations in cases of papillary thyroid carcinoma in patients, who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident

I.R. Ianchii, M.Yu. Bolgov, T.I. Bogdanova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and

Metabolism, Natl Acad. Med. Sci of Ukraine»

Summary. In this article the objective and subjective reasons of the organ-preserving operations in children and adolescents at the time of the Chernobyl accident were analyzed. It was proved that almost 40% of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) operated in the clinic of the IEM during 1996-2012 years, there were persons from this age cohort. However, in 15.8% of such cases took place organ-preserving surgery. Distribution of these cases by years demonstrated significant increasing linear trend. The great majority (94.6%) of insufficiently radical removed PTC were the carcinomas with low potential of malignancy – micro-PTCs and fully encapsulated PTCs. The main reason for the organ-preserving operations – the impossibility to identify the presence of carcinoma at the pre-operative (TAB) or intraoperative stages of diagnostic. Despite the fact that PTC in the study group were potentially radioinduced, only 33.5% of patients agreed to final thyroidectomy, and a determining factor in this was the size of the tumor.

Keywords: thyroid, papillary thyroid carcinoma, thyroidectomy, organ-preserving operation.

Порушення електричної активності серця в молодих хворих на рак щитоподібної залози в поопераційному періоді внаслідок змін балансу електролітів і вегетативної регуляції

С.Т. Зубкова,
Т.К. Совенко

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

Резюме. Вивчено особливості змін електричної активності серця і вегетативної нервової системи за допомогою комп'ютерного програмно-апаратного комплексу «Холтерівська система моніторингу ЕКГ» та визначено роль змін електролітного балансу у розвитку електричної нестабільності міокарда у хворих на рак щитоподібної залози в поопераційний період. Встановлено підвищення ЧСС, появи аритмій, подовження інтервалів QT і QT коригованого, підвищення впливу симпатичного відділу вегетативної нервової системи, появи порушень циркадного ритму серця. Частота порушень серцевого ритму залежить від тривалості супресивної терапії, подовження інтервалу QTc, змін вегетативної регуляції і порушень гомеостазу Ca^{2+} . При підключенні кардіотропної терапії ці зміни зникають або зменшуються.

Ключові слова: щитоподібна залоза, ритм серця, вегетативна нервова система, калій, кальцій.

Зростання захворюваності на рак щитоподібної залози [1-5] в осіб молодого та середнього працездатного віку та необхідність призначення в поопераційний період для попередження проліферації клітин ЩЗ [4,6-8] супресивного лікування синтетичним тироксином (2,1-2,5 мкг/кг/добу), який інгібує секрецію ТТГ, створило нові проблеми у веденні таких хворих. Це пов'язано з потенційним впливом на стан серцево-судинної

системи хронічної довгострокової супресивної терапії тироксином, який призводить до розвитку екзогенного тиреотоксикозу.

Поява побічних ефектів може спостерігатися не тільки в серцево-судинній, а у вегетативній нервовій та кістковій системах. Встановлено підвищення іно- і хронотропної функції серця і, як наслідок, зростання ЧСС, УО, пульсового тиску та підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС) [9-15]. У хворих середнього віку в післяопераційному періоді виявлено наявність діастолічної дисфункції лівого шлуночка в сполученні з проявами адренергічно-

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

© С.Т. Зубкова, Т.К. Совенко

го спрямування (порушення ритму серця і інше) та підвищеною масою серця [5,7,8,16,17].

Існують дані, які вказують на електролітні зміни при порушенні функції ЩЗ. Відомо, що зміни концентрації електролітів у поза- та внутрішньоклітинній рідині можуть спричинити появу порушень провідності та серцевого ритму і змінювати скоротливу спроможність серцевого м'яза, призводити до порушень ритму серця [4,10].

Отже для уникання серцево-судинних ускладнень при призначенні супресивного лікування має значення оцінка ритму серця, його вегетативної регуляції і електролітного обміну у вихідному доопераційному стані, а також у динаміці при довгостроковому поопераційному нагляді для виявлення їх субклінічних порушень, що дозволить за необхідності модифікувати вегетативні впливи, коригувати зміни електролітного обміну за допомогою використання адекватних терапевтичних засобів, які необхідно створювати та апробувати.

Мета дослідження – вивчити у хворих на рак ЩЗ стан електричної активності серця і вегетативної регуляції ритму серця на тлі супресивної терапії як складової ланки комплексного лікування раку ЩЗ у поопераційному періоді (більше 2 років), оцінити вплив змін гомеостазу кальцію і калію на показники електричної активності серця і можливості коригувальної кардіальної терапії серцевих змін.

Матеріали та методи

Ритм серця та стан вегетативної регуляції серцевої діяльності оцінювали за допомогою комп'ютерного програмно-апаратного комплексу «Холтерівська система моніторингу ЕКГ «DIACARD» (програмне і технічне забезпечення фірми «Сольвейг», Україна, Київ) за аналізом хвильової структури варіабельності ритму серця (BPC) згідно з рекомендаціями Робочої групи Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства кардіостимуляції і електрофізіології (1996). Аналізувались часові (SDNN, SDANN, RMDSS) та спектральні (VLF, LF, HF, LF/HF) показники, що дозволило оцінити BPC загалом та її компоненти: тривалі і короткі, структуру циркадіанного ритму. Вказані показники характеризують стан симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС протягом доби.

Проводили кількісну та якісну оцінку порушень ритму серця (ЧСС за різні періоди доби, типи порушень ритму і провідності), аналізували інтервали QT і QT коригований (QTc), який на тепер вважається маркером аритмогенезу. Для реєстрації ЕКГ використано грудні відведення: CM-5 (відповідає 2-му і V₅ відведенням ЕКГ), CS-1 (відповідає V₁) і CS-2. Величину інтервалу QT, який відображає електричну систолу шлуночків, порівнювали зі вмістом Ca²⁺ і калію

в плазмі крові, які визначали на аналізаторі електролітів «Easylyte Calcium».

Обстеження виконано в 40 хворих на рак ЩЗ у віці 18-41 рік (середній вік – 31,6±1,37 роки) у поопераційному періоді (через 2-20 років) на тлі супресивної терапії L-тироксина і радіоїодтерапії. Із них 20 хворих у віці 19-45 років (середній вік – 35,4±5,5 років), які мали скарги з вегетативною спрямованістю, були обстежені в динаміці через 1-3 місяці після призначення супресивної терапії у складі з коригувальною кардіальною терапією, що включала прийом кардіоселективного α -адреноблокатора бісопрололу (2,5-5,0 мг один раз на добу, залежно від величини артеріального тиску впродовж 3 місяців) у поєднанні з метаболічними препаратами: АТФ long (по 20 мг тричі на добу протягом 1 місяця), магнерот (1 таблетка тричі на добу протягом 1 місяця), тіотриазолін (200 мг тричі на добу протягом місяця) чи мілдронат (500 мг двічі на добу) і, за необхідності, препарати калію. При можливості зменшували дозу L-тироксину.

L-тироксин хворі приймали в добовій дозі від 150 мкг до 225 мкг. Рівень ТТГ у крові був у межах від 0,001 до 0,4 мОд/мл. Більшість хворих обстежували в амбулаторних умовах.

Результати та їх обговорення

Серед клінічних симптомів, що спостерігались в обстежених хворих, найчастіше виявлялись: коливання артеріального тиску, серцебиття, аритмії, пітливість, нервозність, роздратованість, зміни сну, тобто симптоми, що відповідають підвищеній бета-адренергічній активності і наявності при субклінічній тиреоїдній патології за типом підвищення її функції [6,11].

Характеризуючи ритм серця в обстежених хворих на рак ЩЗ (табл. 1), слід зазначити наявність підвищення середньодобової, а також денної і нічної середньої ЧСС порівняно з аналогічною віковою групою здорових осіб ($p < 0,05$). У пацієнтів відмічали виразніші коливання ЧСС (підвищення майже у 2,5-3,0 рази) у денний та пасивний (нічний) періоди доби, ніж у здорових осіб аналогічного віку. Відмічена наявність рідких епізодів шлуночкових екстрасистол (ШЕ) та зростання частоти епізодів надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) на 50% порівняно з контрольною групою. Слід відмітити наявність великої кількості ШЕ (1184-12126) у 8 із 40 хворих, частина яких реєструвалась за типом бігемії чи тригемії.

Зміни діяльності серцево-судинної системи і, у тому числі, серцевого ритму, є найбільш значним індикатором відхилень, що виникають у регулюючих системах. Вони передують гемодинамічним, метаболічним та енергетичним змінам і можуть бути найбільш ранніми прогностични-

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Величини показників ритму серця і ВНС при 24-годинному ХМ ЕКГ у хворих на рак ЩЗ в поопераційному періоді

Показники	Здорові особи	Хворі на РЩЗ
ЧСС, ск/хв		
1	68±2,5	93,68±2,75*
2	79±1,92	88,31±2,69*
3	63±2,5	74,07±2,61*
Епізоди ТХ, кількість	10	60
НШЕ, кількість	5-100 за добу	150
ШЕ, кількість	10-50 за добу	13,36
Коливання ЧСС за добу	40-95 (55±4,5)	52-175 (152±18,0)*
Коливання ЧСС за ніч	40-60 (20±3,0)	55-154 (53,0±8,0)*
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,1-2,55	2,15±0,030
QT, с	0,341 (0,300-0,370)	0,381±0,010*
QTс, відн. од.	до 0,440	0,549±0,022
LF/HF, відн. од.		
1	1,74±0,31	3,87±0,27*
2	1,77±0,21	4,62±0,39*
3	1,16±0,20	2,52±0,24*

Примітки: * – вірогідність різниці з контрольною групою ($p<0,05$); ТХ-тахіаритмія, НШЕ – надшлуночкова екстрасистолія, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, 1 – за добу, 2 – у денний період, 3 – у нічний період доби.

ми ознаками серцевих порушень у пацієнтів. В останні роки ЧСС у стані спокою розглядається як один із найважливіших чинників ризику виникнення раптової смерті і серцевої недостатності як у загальній популяції, так і в пацієнтів із задокументованими кардіоваскулярними захворюваннями. Це пояснюється взаємозв'язком між ЧСС і споживанням кисню, а також гемодинамічними змінами, що включають скорочення тривалості діастолі, зниження перфузії коронарних судин, що є небезпечним за умов тривалої дії вказаних чинників [4,18,19].

У хворих із найбільшою кількістю надшлуночкових і шлуночкових аритмій та більшою ЧСС виявлено подовження інтервалу QT і QTс, які відображують електричну систолу шлуночків. Їх зміни свідчать про уповільнення і асинхронну реполяризацію міокарда шлуночків, і є незалежними маркерами ризику виникнення небезпечних шлуночкових аритмій і раптової кардіальної смерті.

Підвищена частота серцевих скорочень, яка асоціюється з ризиком ускладнень для міокарда, може пояснюватись переважанням активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

тичного відділу вегетативної нервової системи.

Аналіз спектральних показників варіабельності серця (табл. 1), які характеризують функціональний стан складових вегетативної регуляції, показав підвищення співвідношення LF/HF у 2-2,5 рази незалежно від періоду доби. Встановлене вказує на превалювання симпатичного впливу на ритм серця та порушення циркадності ритму, що може бути причиною появи порушень ритму серця.

Аналіз вмісту Ca²⁺ у плазмі крові виявив, що в середньому по групі значення знаходяться в межах референтних (табл. 1). Однак слід відмітити у 25,8 % хворих його зниження (у межах 1,82-2,03 ммоль/л). При порівняльному аналізі рівня Ca²⁺ у плазмі крові з величиною QT простежували подовження інтервалу QT при зниженні рівня Ca²⁺. Так, при його зниженні до 2,0±0,03 ммоль/л QT дорівнював 0,380±0,011 с ($p<0,05$). При нормальному рівні Ca²⁺ (2,26±0,03 ммоль/л) QT становив 0,366±0,008 с ($p>0,05$), що було близьким до контрольних показників (0,351±0,002 с). Величини інтервалу QTс були підвищеними і не відрізнялись між собою за різних рівнів Ca²⁺ і дорівнювали при зниженні Ca²⁺ 0,518±0,019 відн. од. і 0,516±0,015 відн. од. – при його нормальних величинах.

Рівні калію були в межах референтних значень (3,8-5,6 ммоль/л) і в середньому склали 4,28±0,02 ммоль/л за винятком 6-х хворих, в яких він був нижчим (3,4-3,6 ммоль/л) за нижню межу референтних значень. У цих пацієнтів екстрасистолі були частішими.

Аналіз величин показників відповідно до тривалості лікування до 5 років і більше 5 років встановив виразніші зміни при більшій тривалості захворювання (табл. 2). Зареєстровано вищу середньодобову ЧСС, більшу частоту надшлуночкових екстрасистол, виразніше коливання ЧСС протягом доби і в її нічний період.

У хворих на РЩЗ із продовженою тривалістю супресивної терапії відмічено протягом доби, денного і нічного періодів доби превалювання впливів симпатичного відділу ВНС за величиною співвідношення LF/HF, яке зростало порівняно з контрольною групою (3,80±0,23; 4,10±0,40; 2,58±0,18, $p<0,05$). Це спостереження вказує на порушення циркадності вегетативного балансу, яке проявляється появою симпатичного нічного типу активності вегетативної нервової системи.

Таблиця 2. Типи порушень ритму серця при 24-годинному ХМ ЕКГ у здорових осіб та в молодих хворих на рак ЩЗ залежно від тривалості лікування

Частота показників	Здорові особи	Хворі з тривалістю лікування до 5 років	Хворі з тривалістю лікування понад 5 років
ЧСС середньодобова, ск/хв	63±2,5	83±2,6*	91±3,28*
Епізоди тахікардії	10	69±2,7	60±2,6 **
Надшлуночкова екстрасистолія, кількість	до 50-100 на добу	33±9,0	150±26,4 ***
Шлуночкова екстрасистолія, кількість	рідко	8±1,8	13,3±0,2***
Коливання ЧСС протягом доби, ск/хв	40-95 (55,0±4,5)	47-107 (60,0±8,2)	52-175 (152±18)***
Коливання ЧСС в нічний час, ск/хв	40-60 (20,0±2,5)	46-100 (33±1,8)*	55-15 4 (53±8,0)***

Примітки: * – вірогідність змін ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою; ** – вірогідність змін ($p<0,05$) між групами хворих.

Таблиця 3. Динаміка показників ритму серця при 24-годинному ХМ ЕКГ у хворих на рак ЩЗ після призначення кардіальної терапії

Частота показників	Здорові особи	Хворі на РЩЗ, до лікування	Хворі на РЩЗ, після лікування
ЧСС середньодобова, ск/хв	63±2,5	83,0±3,5*	74,0±3,2**
Епізоди тахікардії	10	69,0±2,71*	21,0±1,14**
Надшлуночкова екстрасистолія, кількість	До 50 -100 за добу	112,0±1,0*	39,0±7,71*
Шлуночкова екстрасистолія, кількість	До 10-50 за добу	30,0±7,62*	9,0±2,68*
Коливання ЧСС протягом доби, ск/хв	40-95 (55±4,5)	36-91 (73±6,0)*	30-90 (67±6,0)
Коливання ЧСС в нічний час, ск/хв	40-60 (20±3,0)	58-125 (67±5,0)*	49-125 (76±7,0)*

Примітка: * - вірогідність різниці ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою; ** - вірогідність різниці ($p < 0,05$) між групами хворих до і після лікування.

Оцінюючи результати коригувальної кардіальної терапії у 20 хворих на РЩЗ на тлі супресивної терапії в динаміці лікування, ми встановили зменшення ЧСС, а також частоти епізодів тахікардії в 3 рази, які були підвищеними порівняно з особами контрольної групи відповідного віку (табл. 3). Втричі зменшувалась також частота епізодів надшлуночкових і шлуночкових аритмій, частота яких була незначно підвищена порівняно з групою здорових осіб. Проте величина коливання ЧСС впродовж доби і в нічний період не нормалізувалась.

Величина співвідношення LF/HF після лікування зменшувалась у цілому за добовий та денний періоди і досягала величин контрольної групи, що підтверджувало наявність збереження вегетативного балансу (табл. 4). Отже підвищена функціональна активність симпатичного відділу ВНС під впливом кардіотропної терапії знижувалась.

Таким чином, у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, супресивна терапія L-тироксина супроводжується порушенням електричної активності серця, яке асоціюється зі змінами вегетативної регуляції, що полягає в появі десинхронізму добової вегетативної регуляції ритму серця та напруженні регуляторних зв'язків для збереження вегетативного балансу і забезпечення адаптаційних можливостей організму.

Порушення ритму серця та зміни функціональної активності ВНС асоціюються з низкою захворювань (гіпертензією, аритмією, нейроциркуляторною дистонією, кардіоміопатією, серцевою недостатністю тощо), у зв'язку з чим зміни ВРС, оцінені методом Холтерівського добового моніторингу ЕКГ у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, можуть бути раннім проявом серцево-судинних змін і використовуватись для стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень за цього захворювання. Виявлення порушень ритму серця та знання їх особливостей сприятиме проведенню адекватної і своєчасної терапії для зниження чи ліквідації побічної дії супресивної терапії.

Висновки

1. У хворих на рак ЩЗ в поопераційному періоді на тлі тривалої супресивної терапії спостерігається наявність порушень ритму серця у вигляді час-

Таблиця 4. Показник варіабельності ритму серця LF/HF у хворих на рак ЩЗ залежно від періоду і терміну обстеження

Показники ВРС	Час доби	Контрольна група (n=20)	1 група (n=20)	2 група (n=20)
LF/NF	1	1,74±0,31	2,08±0,18	1,40±0,14**
	2	1,77±0,20	2,63±0,18*	1,85±0,20**
	3	1,38±0,18	1,85±0,20*	1,52±0,11

Примітки: * – вірогідність різниці ($p < 0,05$) показників між групами пацієнтів і контрольною групою здорових ідентичного віку; ** – вірогідність різниці ($p < 0,05$) між групами хворих до і після лікування; 1 – впродовж доби, 2 – за денний період, 3 – за нічний період, 1-а група – хворі на РЩЗ до лікування, 2-а група – хворі після лікування.

тих епізодів тахіаритмії і екстрасистолії, збільшення середньодобової та середньої денної та нічної ЧСС та подовження інтервалу QT і QTc, що свідчить про порушення електричної стабільності міокарда. Частота порушень ритму серця залежить від тривалості прийому супресивної дози тироксину і асоціюється зі змінами його вегетативної регуляції, подовженням інтервалу QTc і порушенням гомеостазу Ca^{2+} і калію.

2. У хворих на рак ЩЗ в поопераційному періоді спостерігається порушення вегетативної регуляції ритму серця, яке характеризується десинхронізмом добової вегетативної регуляції ритму серця за рахунок підвищення симпатичного впливу на серцеву діяльність у нічний період доби, котре зменшується разом зі зниженням добової ЧСС і її коливань та частоти екстрасистол при призначенні пролонгованого прийому бісопрололу в комплексі з кардіотропними препаратами.

Список використаної літератури

1. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России (лекция) // Проблемы эндокринологии. 1996, 42, 1, 30-33. (Gerasimov G.A. Thyroxine treatment of patients with thyroid disease, international experience and its use in Russia (lecture) // Problemy Endocrinologii. 1996, 42, 1, 30-33).
2. Зубкова С.Т., Булат О.В. Стан серцево-судинної системи у хворих з патологією щитоподібної залози і вторинним остеопорозом // Ендокринологія. 2003, 8, 2, 199-203. (Zubkova S.T., Bulat O.V. State of the cardiovascular system in patients with thyroid pathologies and secondary osteoporosis // Endokrynologiya. 2003, 8, 2, 199-203).
3. Насонова А.М. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на рак щитовидної залози у процесі променевого лікування: дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед.

- наук. Харків, 2001. 298 с. (Nasonova A.M. Features of the functional state of the cardiovascular system in patients with thyroid cancer during radiotherapy. Diss. for the obtaining a scientific degree of Candidate of Medical Sciences. Kharkiv, 2001. 298 p.).
4. Нарушение сердечного ритма и проводимости / под ред. В.Н. Коваленко и О.О. Сычова. К., 2009. 654 с. (Disorders of cardiac rhythm and conduction / ed. V.N. Kovalenko, O. O. Sychova. K., 2009. 654 p.).
 5. Тронько Н.Д., Олейник В.А., Корпачев В.В. Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы // *Эндокринология*. 2001, 6, 2, 235-244. (Tron'ko N. D., Oleinik V. A., Korpachev V. V. Replacement and suppressive therapy with thyroid hormones in thyroid diseases // *Endokrynologia*. 2001, 6, 2, 235-244).
 6. Biondi D., Fazio S., Carella C., Amato G., Cittadini A., Lupoli G., Sacca L., Bellastella A., Lombardi G. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77, 2, 334-338.
 7. Ching G.W., Franklyn J.A., Stallard T.J., Daykin J., Sheppard M.C., Gammage M.D. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis // *Heart*. 1996, 75, 4, 363-368.
 8. Carditello A., Monaco M., Barresi P. Neoplasie maligne della tiroide: Trattamento chirurgico mediante tiroidectomia totale // *Acta chir. Ital.* 1998, 54, 3, 241-244.
 9. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // *Consilium medicum*. 2003, 5, 1, 1-6. (Ametov A.S., Konieva M.Yu., Lukyanova I.V. Cardiovascular system in thyrotoxicosis // *Consilium medicum*. 2003, 5, 1, 1-6).
 10. Безродная Л.В., Свищенко Е.П., Мхитарян Л.С. Роль внеклеточного и внутриклеточного кальция в регуляции артериального давления // *Укр. кардіол. журнал*. 1998, 1, 86-88. (Bezrodnaaya L.V., Svishchenko E.P., Mkhitaryan L.S. Role of extracellular and intracellular calcium in the regulation of arterial blood pressure // *Ukr. kardiolog. Zhurnal*. 1998, 1, 86-88).
 11. Быстрова Т.В., Трошина Е.А., Абдулхабилова Ф.М. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе // *Болезни сердца и сосудов*. 2006, 1, 3, 1-5. (Bystrova T.V., Troshina E.A., Abdulkhabirova F.M. State of the cardiovascular system in subclinical thyrotoxicosis // *Bolezni serdtsa i sosudov*. 1, 2006, 3, 1-5).
 12. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). М.: Медицина, 1996. 208 с. (Demidchik E.P., Tsyb A.F., Lushnikov E.F. Thyroid cancer in children (the consequences of the Chernobyl accident). M.: Medicine, 1996. 208 p.).
 13. Матасар И., Голубников М., Водопьянов В., Буцкая Л., Врублевская Л., Дудин В., Bertrand G., Briend A., Pierre V. Частота заболеваний щитовидной железы среди населения Украины // *Ліки України*. 2002, 3, 48-53. (Matasar I., Golubnikov M., Vodopyanov V., Butskaya L., Vrublevskaya L., Dudin V., Bertrand G., Briend A., Pierre V. The incidence of thyroid cancer in Ukraine population // *Liky Ukrainy*. 2002, 3, 48-53).
 14. Biondi B., Cooper D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // *Endocrine Review*. 2008, 29, 1, 76-131.
 15. Kuma K., Matsuzuka F., Yokagama T. Fare untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up // *World J. Surg.* 1994, 18, 4, 495-499.
 16. Пшеничников И., Шипилова Т., Карай Д. Связь интервала QT и дисперсии интервала QT с факторами, определяющими прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции женщин 56-65 лет города Таллин // *Кардиология Украины*. 2009, 49, 4, 46-51. (Pshenichnikov I., Shipilova T., Karay D. Binding of QT interval and its dispersion with factors determining prognosis of cardiovascular morbidity and mortality in a population of 56-65 years old women in city Tallinn // *Kardiologiya*. 2009, 49, 4, 46-51).
 17. Саидова Ф.Н. Современные аспекты диагностики и лечения полинодозного эутиреоидного зоба // *Эндокринология*. 2001, 6, 2, 235-244. (Saidova F.N. Modern aspects of diagnosis and treatment of polinodular euthyroid goiter // *Endokrynologia*. 2001, 6, 2, 235-244).
 18. Бобров В.О., Жаринов О.И., Куц В.О., Сороківський М.С., Черняга-Ройко У.П., Тхор Н.В., Левчук Н.П., Перепелица М.В., Фацинк А.Ф. Амбулаторне моніторювання ЕКГ (методичний посібник). К.: Медицина світу, 2004. 68 с. (Bobrov V.O., Zharinov O.J., Kutz V.O., Sorokivsky M.S., Chernyaga-Royko W.P., Tkhor N.V., Levchuk N.P., Perepelitsa M.V., Fatsnyk A.F. ECG ambulatory monitoring (methodological textbook). Kyiv: Medytyna svitu 2004. 68 p.).
 19. Бобров В.О., Чубучний В.М., Жаринов О.И. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці (методичні

рекомендації). Київ, 1999. 25 с. (Bobrov V.O., Chubuchny V.M., Zharinov O.J. Investigation of heart rate variability in cardiology practice (methodological recommendations). Kyiv, 1999. 25 p.).

(Надійшла до редакції 19.06.2014)

Нарушение электрической активности сердца у молодых больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде вследствие изменений баланса электролитов и вегетативной регуляции

С.Т. Зубкова, Т.К. Совенко

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

Резюме. Изучены особенности изменений электрической активности сердца и вегетативной нервной системы с помощью компьютерного программно-аппаратного комплекса «Холтеровская система мониторинга ЭКГ» и определена роль изменений электролитного баланса в развитии электрической нестабильности миокарда у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде. Установлено увеличение ЧСС и интервалов QT и QT корригированного, увеличение влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы, появление аритмий и изменений циркадности ритма сердца. Частота нарушений сердечного ритма зависит от длительности супрессивной терапии, удлинения интервала QTc, нарушений гомеостаза Ca^{2+} . При подключении кардиальной терапии эти изменения нивелировались или исчезали.

Ключевые слова: щитовидная железа, ритм сердца, вегетативная нервная система, калий, кальций.

Disorders of cardiac electrical activity in young patients with thyroid cancer in the postoperative period due to changes in electrolyte balance and vegetative regulation

S.T. Zubkova, T.K. Sovenko

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

Summary. An increase in the heart rate and the QT and corrected QT intervals, the increased influence of sympathetic department of the vegetative nervous system, the occurrence of arrhythmias and changes in the circadian rhythm, which frequency depend on the duration of suppressive therapy, the removal of QTc interval, homeostasis disorders of Ca^{2+} were established by studying the electrical activity of the heart and the vegetative nervous system using computer software and hardware complex "Holter ECG monitoring" and determining the role of electrolyte changes in the development of myocardial electrical instability. When the cardiac therapy was added, these changes were leveled.

Keywords: thyroid gland, heart rhythm, vegetative nervous system, potassium, calcium.

Вивчення мозкової гемодинаміки у хворих на автоімунний тиреоїдит у віковому аспекті

О.В. Булат

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

Резюме. Вивчено стан мозкової гемодинаміки у хворих на автоімунний тиреоїдит молодого та середнього віку в стані суб- та маніфестного гіпотиреозу. На основі якісних та кількісних характеристик методом реоенцефалографії встановлено зміни гемодинамічних показників мозкових артерій, які більшою мірою спостерігалися в системі хребетної артерії та у хворих старшої вікової групи. Це може бути ознакою порушення тонко-еластичних властивостей судин мозку. Автоімунний тиреоїдит може розглядатися як фактор, що сприяє розвиткові та прогресуванню цереброваскулярних уражень різного ступеня тяжкості.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, реоенцефалографія, цереброваскулярні ураження.

В результаті аварії на ЧАЕС до оточуючого середовища потрапили радіоактивні елементи з різним періодом піврозпаду, зокрема радіоактивний йод (^{131}I), який має високу тропність до паренхіми щитоподібної залози (ЩЗ).

Відомо, що ^{131}I , перш за все, впливає на синтез гормонів ЩЗ, їх кількість, склад, інтенсивність надходження до кровообігу, що викликає зміни у ферментативних системах і метаболізмі. Різноманітні функціональні порушення ЩЗ відіграють суттєву роль у взаємодії згортальних та антизгортальних факторів крові. Це може викликати порушення її коагуляційних властивостей та сприяти порушенню кровообігу. Надходження ^{131}I в малих дозах призводить до посилення

секреції гормонів у крові та впливає на всмоктування та виділення холестерину [1].

Морфологічними дослідженнями виявлено значні зміни ЩЗ під час введення радіоактивного йоду. Ознаки стимуляції тиреоїдного епітелію, що виникли в ранні терміни після опромінення, поступово змінювалися на його помірну дистрофію [1].

Поряд із ЩЗ, іонізуюче опромінення істотно пригнічує ЦНС. При цьому відмічаються іонізаційні ефекти в нервових структурах, уражаються судини та здійснюється рефлекторно-гуморальний вплив опромінених тканин організму. Судинній ланці у складному патогенетичному ланцюзі, безсумнівно, належить важлива роль [2].

На сьогодні кожен 4-й житель України страждає на ту або іншу патологію ЩЗ і тенденція до збільшення захворюваності цього органу зростає з року в рік. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є одним із найпоширеніших захворювань ЩЗ [3] із порушенням її функції.

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

Оригінальні дослідження

Відомо, що надлишок або нестача гормонів ЩЗ призводить до прискорення або уповільнення генералізованих метаболічних зрушень як в окремих органах, так і в системах організму, і є чинником ризику розвитку судинних ушкоджень [4], що в перспективі може спричиняти дисбаланс пружно-в'язких властивостей судин та прогресування хронічної судинної недостатності [5].

У структурі серцево-судинних захворювань та їх поширеності цереброваскулярні порушення посідають третє місце після гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця. Майже 80% цереброваскулярних захворювань призводять до розвитку інвалідності та стійкої непрацездатності в результаті виникнення енцефалопатій [6-8].

Проте дані про стан цереброваскулярної гемодинаміки у хворих із патологією ЩЗ нечисленні [4,9,10].

Мета даного дослідження полягала у вивченні за допомогою методу реоенцефалографії (РЕГ) стану мозкової гемодинаміки у хворих на автоімунний тиреоїдит у різних вікових групах у віддалені терміни після аварії на ЧАЕС.

Матеріали та методи

На сьогодні стан мозкових судин найчастіше вивчається методом доплерівського сканування, однак дотепер не втратив значення і метод реоенцефалографії, який вважається інформативним неінвазивним і доступним методом дослідження церебральної гемодинаміки [11-13].

Дослідження стану і розрахунок показників мозкової гемодинаміки проводили методом РЕГ із застосуванням комп'ютерної системи Реокард-2 та чотирьохканальної реографічної приставки Реограф Р4-02. Використовували такі відведення: 1) фронтально-мастоїдальне (ФМ) – для визначення сумарного кровообігу великих півкуль (басейн сонної артерії); 2) окципітно-мастоїдальне (ОМ) – для вивчення стану гемодинаміки в системі хребетної артерії. Синхронно з РЕГ реєструвалася її перша довільна та ЕКГ у II-му стандартному відведенні.

При аналізі даних РЕГ проводили якісний (візуальний) та кількісний аналіз. Враховувалися характер змін анакоти, вершини і катакоти, виразність та розміщення дикротичного зубця та інцизури, наявність додаткових хвиль. Кількісний аналіз включав: розрахунок реографічного індексу (РІ) – показника регіонарного кровонаповнення, часу швидкого кровонаповнення (ЧШК), часу підйому пульсової хвилі (ЧППХ), швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ). Вказані показники характеризують еластичність

судин резистивного типу. Дикротичний індекс (ДІ), що визначає залежність тривалості анакоти від тривалості реографічної хвилі в цілому, є показником тонічного напруження судин дрібного калібру. Способи розрахунку реографічних показників наведено в численних публікаціях [11,13-15].

Обстежено 45 хворих на автоімунний тиреоїдит у стані суб- або маніфестного гіпотиреозу з тривалим перебігом захворювання (від 3-х до 15 років). Усі обстежені були жіночої статі. Хворі були розподілені за віком на 2 групи. До першої групи (1) увійшло 28 осіб віком від 25 до 35 років (середній вік 30 ± 5 років), до другої групи (2) – 17 жінок у віці від 36 до 55 років (середній вік $45,5 \pm 9,5$ років).

Хворі 1-ї групи скаржилися на пароксизми прискореного серцебиття, транзиторне підвищення артеріального тиску (АТ), переважно в передменструальному періоді, пов'язане з фізичним перевантаженням, психологічним стресом, тоді як фоновий АТ та швидкість серцевих скорочень у цих пацієнток знаходилися в межах нормальних значень або були зниженими.

Усі хворі 2-ї групи мали ознаки дисгормональної кардіоміопатії, у 60% було діагностовано гіпертонічну хворобу I-II ступеня, 80% із них мали минулі приступи прискореного серцебиття та напади екстрасистолічної аритмії, у 70% були ознаки початкових когнітивних порушень.

Кардіалгії мали місце в 30% хворих 1-ї групи та 70% хворих 2-ї групи.

За даними ЕКГ, у 60% хворих 2-ї групи виявлено ознаки недостатності коронарного кровообігу, тоді як у 20% хворих 1 групи було переважання електричної активності лівого шлуночка та порушення процесів реполяризації шлуночків дисметаболічного генезу.

До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб віком від 25 до 55 років, які також були розподілені за віком на 2 групи, як і хворі на АІТ.

Дані опрацьовували методом варіаційної статистики з обчисленням *t*-критерію Ст'юдента. Отримані результати представлені як $M \pm m$, де *M* – середнє арифметичне, *m* – стандартна похибка середнього арифметичного. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Візуальний аналіз показав, що реографічна крива у відведенні ФМ у хворих 1-ї групи мала звичайну форму із крутим підйомом анакоти та помірно гострою верхівкою. Інцизура та дикротичні зубці були добре виражені і розміщувалися в середній третині катакоти.

У 8 з 28 осіб 1-ї групи характер реографічної кривої в ОМ відведенні відрізнявся від нормальної. Відмічалися нерегулярність реографічних хвиль, наявність висхідного плато на верхівці кривої, зменшення виразності додаткових елементів та зміщення їх у бік верхівки, уповільнення часу підйому пульсової хвилі, що може розцінюватися як гіпертонічний тип.

У 4-х пацієнтів 1-ї групи спостерігалось заострення вершини реографічних хвиль, виразність додаткових елементів із розташуванням їх у нижній третині дикротичної частини, полідикротія, зменшення часу анакротичної фази кривої, що може бути розцінено як гіпотонічний тип РЕГ.

У 5-и пацієнтів 1-ї групи РЕГ мала вигляд арковидних платоподібних кривих, пологої анакроти, згладженої інцизури та дикротичного зубця, що розцінювалось як наявність ознак ригідного синдрому мозкового кровообігу.

Якісна оцінка реоенцефалограм у хворих 2-ї групи свідчила про те, що в обох відведеннях і, більшою мірою, у ОМ відведенні криві мали закруглену або аркоподібну форму вершини, згладжений дикротичний зубець, наближений до верхівки. У деяких випадках крива РЕГ нагадувала синусоїду, що, на думку ряду авторів, характерно для церебрального атеросклерозу [15,16].

Кількісний аналіз даних гемодинаміки басейну сонної артерії у хворих 1-ї групи дозволив зробити висновок, що вони знаходилися в межах контрольних значень (табл. 1). У системі хребетної артерії виявлено незначне зниження РІ, подовження ЧППХ, що може свідчити про порушення пружно-в'язких властивостей судинної стінки і характеризуватися як прояв ригідного синдрому кровообігу (табл. 2).

Виявлені в молодих хворих зміни РЕГ можуть пояснюватися віковим морфо-функціональним

становленням серцево-судинної системи, що істотно впливає на судини мозку. Так, на думку дослідників, у середній мозковій артерії зростаючого організму збільшується товщина м'язового шару та еластичної мембрани, що сприяє оптимізації мозкового кровообігу [16]. Зниження РІ в системі хребетної артерії може свідчити про зміни тоніко-еластичних властивостей судинної стінки внаслідок пристосування судинного русла до змін ударного об'єму серця в молодих хворих. Зміни мозкової гемодинаміки в пацієнтів 1-ї групи також можуть пояснюватися розширенням меж фізіологічної лабільності вегетативно-судинної регуляції, що не пов'язані з органічними ушкодженнями судин і зумовлені підвищеною збудливістю вищих вегетативних відділів нервової системи. Такі зміни можуть бути транзиторними або стійкими, і вважатися одним з основних механізмів формування синдрому нейроциркуляторної дистонії [5]. Кількісний аналіз РЕГ у хворих 2-ї групи виявив зниження показників РІ, збільшення ЧППХ, ЧШК, ШППХ в обох відведеннях, проте більш виразні – у системі хребетної артерії (табл. 2), що може бути зумовлено структурними змінами резистивних судин головного мозку, і, на думку дослідників, є причиною розвитку гострих і хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу [17]. Морфологічною основою формування дисциркуляторної енцефалопатії є множинні осередки в підкоркових утвореннях, ліпогіаліноз дрібних пенетруючих артерій [18].

Отже встановлено, що найбільших змін в системі мозкового кровообігу у хворих на аутоімунний тиреоїдит зазнають судини вертебробазиллярного відділу. Стан кровообігу в цьому басейні має особливе значення, оскільки забезпечує кров'ю центри суто адаптаційного призна-

Таблиця 1. Показники РЕГ басейну сонної артерії у хворих на АІТ молодого (1) та середнього (2) віку

Відведення	РІ (відн. од.)		ДІ (%)		ЧППХ (мс)		ЧШК (мс)		ШППХ (мс)	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
FM D	1,49±0,06	0,91±0,05*	52,4±2,7	49,2±1,3	0,10±0,01	0,18±0,01*	0,060±0,001	0,110±0,001*	0,150±0,02	0,190±0,02*
FM S	1,52±0,05	1,04±0,07*	54,1±3,2	53,2±2,1	0,10±0,01	0,19±0,01*	0,060±0,001	0,120±0,001*	0,160±0,02	0,200±0,02*
K	1,55±0,05	1,33±0,02	55±2,8	49,0±2,5	0,11±0,02	0,13±0,03	0,06±0,01	0,08±0,2	0,160±0,01	0,170±0,02

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники РЕГ вертебробазиллярного басейну у хворих на АІТ молодого (1) та середнього (2) віку

Відведення	РІ (відн. од.)		ДІ (%)		ЧППХ (мс)		ЧШК (мс)		ШППХ (мс)	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
OM D	0,82±0,05*	0,42±0,03*	45±4,1	35,9±3,5*	0,11±0,01	0,24±0,02*	0,060±0,002	0,170±0,001*	0,270±0,02	0,320±0,01*
OM S	0,82±0,04*	0,37±0,03*	50,9±3,2	41,1±3,6*	0,12±0,01	0,28±0,02*	0,080±0,001	0,190±0,001*	0,220±0,01	0,300±0,01*
K	1,35±0,05	1,65±0,03	52±2,6	47±2,5	0,12±0,06	0,16±0,05	0,07±0,001	0,10±0,02	0,190±0,01	0,220±0,02

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

чення. Зміни кровообігу в цьому басейні не можуть не позначитися на системній гемодинаміці в цілому, адже під впливом зони кровопостачання вертебробазиллярного басейну знаходяться центральні зони регуляції кровообігу, такі як судинно-руховий центр у довгастому мозку, гіпоталамус. Також на середньо-шийному рівні спинного мозку розташовано дихальний спинальний центр і переважна частина шийного потовщення, який також бере участь у регуляції судинного тону як проміжна ланка, що передає сигнали від гемодинамічних центрів до серця та кровоносних судин [19,20-22].

Провідне значення у формуванні ангіоспазму належить вегетативній нервовій системі, яка в шийному відділі на рівні C1-C7 залежить від вертебральних, краніовертебральних та міофасціальних факторів. Шийний відділ симпатичного стовбура представлений шийними симпатичними вузлами, які вельми чутливі до подразнень із боку патологічно змінених навколишніх анатомічних утворень. Таким подразником може бути збільшена ЩЗ у хворих на автоімунний тиреоїдит. Нерви, що формуються з цих вузлів, забезпечують симпатичну іннервацію серцевого м'яза, впливаючи на швидкість серцевих скорочень та підсилюючи силу скорочення міокарда [23]. У переважній більшості (80%) наших обстежених пацієнтів незалежно від віку мали місце різновиди порушень серцевого ритму, що яскраво свідчить про залучення саме шийного відділу симпатичного стовбура внаслідок патологічного процесу в ЩЗ та збільшення її розмірів.

В останній час багато уваги приділяється вивченню ендотеліальної дисфункції. Патологічний ангіогенез виявляється на різних етапах еволюції серцево-судинних захворювань та їх ускладнень. Численні представники сімейства вазоендотеліальних факторів відіграють важливу роль у підтриманні стабільності ендотелію та фізіологічному неангіогенезі [24]. Так, вазоендотеліальний фактор 1 має здатність до транскрипції у відповідь на гіпоксію, вазоендотеліальний фактор 2 підтримує за нормальних умов гематоенцефалічний бар'єр, експресуючись в ендотелії та гладеньких м'язових клітинах судин [25-27]. Також вазоендотеліальні фактори справляють дію на імунні функції, у тому числі, пригнічують утворення дендритних клітин, що необхідні для здійснення клітинної імунної відповіді [28,29].

З іншого боку, зміни мозкової гемодинаміки у хворих на автоімунний тиреоїдит можуть пояснюватися наявністю васкуліту та ангіопатій, що розвиваються на тлі метаболічних змін, а також ушкодженням ендотелію під впливом імунних

комплексів на тлі хронічного автоімунного тиреоїдиту [30].

Відомо, що в генезі структурних змін судинної стінки під впливом радіаційного опромінення важливе місце належить ферментативним порушенням, що призводить до підвищення проникності ендотеліального бар'єру з проникненням у м'язовий шар плазматичних білків із наступним розвитком гіалінозу. Поряд із цим, у м'язовій тканині судин з'являються ознаки еластофіброзу через розростання сполучної тканини. Ураження стінок кровоносних судин знижує їх опір до інфекції, стресу та подальшого опромінення [31,32]. У перспективі можуть відмічатися генералізовані порушення структури та функції судин. Це проявляється насамперед підвищенням або, навпаки, зниженням пружно-в'язких властивостей судин.

Також, на думку дослідників, прогресування нейродегенеративного процесу призводить до дизрегуляції церебральної гемодинаміки, що опосередковано зниженням рівня норадреналіну та ацетилхоліну [33,34].

Тривалий вплив іонізуючого опромінення формує синдром нейроциркуляторної дистонії. На думку вчених, це обумовлено підвищеною збудливістю вищих вегетативних відділів нервової системи, що викликає зміни в нейро-гуморальних механізмах регуляції гемодинаміки з переважанням впливу симпатичного відділу.

Кожен із згаданих факторів може вважатися одним із патогенетичних механізмів порушень мозкового кровообігу у хворих із патологією ЩЗ.

Висновки

1. У молодих осіб, хворих на автоімунний тиреоїдит, у стані суб- або маніфестного гіпотиреозу спостерігаються зміни гемодинаміки в системі хребетної артерії, що може розглядатися як чинник раннього розвитку нейроциркуляторної дистонії.
2. У хворих на автоімунний тиреоїдит старшого віку наявні структурні зміни в різних басейнах судин головного мозку, які є виразнішими в системі хребетної артерії.
3. Метод реоенцефалографії може використовуватися в пацієнтів із патологією щитоподібної залози для виявлення ранніх судинних дисфункцій головного мозку та своєчасної їх корекції.

Список використаної літератури

1. Борисова В.В., Воеводина Т.М., Фёдорова А.В., Яковлева Н.Г. Биологические эффекты при длительном поступлении радионукли-

- дов. М.: Энергоатомиздат, 1988. 168 с. (Borisov V.V., Voyevodina T.M., Fedorova A.V., Yakovleva N.G. Biological effects at prolonged intake of radionuclides. Moscow: Energoatomizdat, 1988. 168 p.).
2. Law M.F. Radiation-induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissues // *Advanc. Rad. Biol.* 1981, 9, 37–73.
 3. Матасар И., Голубников М., Водопьянов В., Буцкая Л., Врублевская Л., Дудин В., Bertrand G., Briend A., Pierre V. Частота заболеваний щитовидной железы среди населения Украины // *Ліки України.* 2002, 3, 48–53. (Matasar I., Golubnikov M., Vodopyanov V., Butskaya L., Vrublevskaya L., Dudin V., Bertrand G., Briend A., Pierre V. The incidence of thyroid diseases in Ukraine population // *Liky Ukrainy.* 2002, 3, 48–53).
 4. Михайленко О.Ю., Зубкова С.Т., Мізіна Н.П. Гемодинаміка й судинна реактивність інтракраніальних артерій мозку у хворих на гіпотиреоз з артеріальною гіпертензією // *Ендокринологія.* 2013, 18, № 1, 14–17. (Mikhaaylenko O.Yu., Zubkova S.T., Mizina N.P. Hemodynamics and vascular reactivity of the brain intracranial arteries in patients with hypothyroidism with arterial hypertension // *Endokrynologia.* 2013, 18, 1, 14–17).
 5. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат, 1985. 296 с. (Vorobyov E.I., Stepanov R.P. Ionizing radiation and blood vessels. Moscow: Energoatomizdat, 1985. 296 p.).
 6. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема. Методичний посібник Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України. К., 2002. 101 с. (Arterial hypertension – medical and social problem. Methodichnyy posibnyk of M.D. Strazhesko Institutu kardiologii im. AMS of Ukraine. K., 2002. 101 p.).
 7. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // *Журн. Укр. асоціації боротьби з інсультом.* 2006, 1, 3–7. (Mishchenko T.S. Epidemiology of cerebrovascular disease in Ukraine // *Zh. Ukrain. asotsiatsii borotby z insultom.* 2006, 1, 3–7).
 8. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // *Укр. мед. часопис.* 2011, 5(85), 48–54. (Zozulya I.S. Epidemiology of cerebrovascular disease in Ukraine // *Ukr. med. chasopys.* 2011, 5(85), 48–54).
 9. Ермолаева А.И. Цереброваскулярные расстройства при гипотиреозе. Информ. издат. центр. 2008. 208. 110 с. (Yermolayeva A.I. Cerebrovascular disorders in hypothyroidism. Inform. izdat. center. 2008. 208. 110 p.).
 10. Баранова Г.А. Особенности хронической недостаточности мозгового кровообращения при гипотиреозе: автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов, 2011, 21 с. (Baranova G.A. Features of chronic cerebral circulatory insufficiency in hypothyroidism. Autoref. dis. for the obtaining a scientific degree of Candidate of Medical Sciences. Saratov, 2011, 21 p.).
 11. Енина Г.И. Реография как метод оценки мозгового кровообращения. Рига: «Знатне», 1973. 124 с. (Eninya G. I. Rheography as a method of evaluation of cerebral circulation. Riga: «Znatne», 1973. 124 p.).
 12. Яруллин Х.Х., Крупина Т.Н., Алексеева Д.А. Рео- и электроэнцефалографические критерии диагностики скрытой недостаточности мозгового кровообращения при шейном остеохондрозе // *Сов. медицина.* 1980, 3, 9–15. (Yarullin Kh.Kh., Krupina T.N., Alekseev D.A. Reo- and electroencephalographic criteria for diagnosing latent cerebrovascular insufficiency in cervical osteochondrosis // *Sov. Meditsina.* 1980, 3, 9–15).
 13. Соколова И.В., Яруллин Х.Х. Информативность метода двухкомпонентной реографии // *Клин. мед.* 1983, 61, 7, 94–102. (Sokolova I.V., Yarullin Kh.Kh. Informacy of two-component reography method // *Clin. med.* 1983, 61, 7, 94–102).
 14. Демина Г.Н., Кириченко Г.И. Алгоритмы автоматического опознавания базовых точек на реограмме // *Космич. биология и авиакосмическая медицина.* 1990, 24, 1, 44–47. (Demina G.N., Kirichenko G.I. Algorithms of automatically identify of reference points on rheogram // *Kosmich. biologia i aviakosmicheskaya meditsina.* 1990, 24, 1, 44–47).
 15. Минц А.Я., Ронки М.А. Реографическая диагностика сосудистых заболеваний головного мозга. К.: «Здоров'я», 1967. 160 с. (Mintz A.Ya., Ropki M.A. Rheographic diagnosis of brain cerebrovascular diseases. K.: «Zdorov'ya», 1967. 160 p.).
 16. Годлевская М.А. Изменения упруго-эластических свойств мозговых и магистральных сосудов головы в зависимости от возраста, локализации сосуда и при цереброваскулярной патологии. В кн.: Кровообращение мозга и свойства крупных артерий в норме и патологии. (Сб. науч. статей). Рига, 1976. 140 с. (Godlewskaya M.A. Changes in resilient-elastically properties of brain and magistral vessels of the head, depending on age, location of the vessel and in cerebrovascular pathology. Brain circulation and properties of large arteries in health and disease (Sbornic nauchn. statey). Riga, 1976. 140 p.).
 17. Глазунов И.С., Иванов В.А., Графов А.А., Торубаров Ф.С. Состояние мозгового кровообращения у больных острой лучевой болезнью по данным реоэнцефалографии. В кн.: Нарушение мозгового кровообращения. М., 1971, 65–68. (Glazunov I.S., Ivanov V.A., Grafov A.A., Torubarov F.S. Condition of cerebral circulation in patients with acute radiation sickness according rheoencephalography. In: Disorders of cerebral circulation. M., 1971, 65–68).
 18. Chui H.C. Vascular cognitive impairment: today and tomorrow // *Alzheimers Dement.* 2006, 2, 3, 185–194.
 19. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения // *Медицина неотложных состояний.* 2007, 2, 9, 92–97. (Vereshchagin N.V., Piradov M.A. Intensive therapy of acute cerebral circulatory disorders // *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy.* 2007, 2, 9, 92–97).
 20. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиции клинициста // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Инсульт (приложение).* 2003, 9, 8–9. (Vereshchagin N.V. Heterogeneity of stroke: a view from the perspective of the clinician // *S.S. Korsakov Zh. Neurologii i Psichiatrii, Stroke (application).* 2003, 9, 8–9).
 21. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Интермедика. М., 2002. 189 с. (Vereshchagin N.V., Piradov M.A., Suslina Z.A. Stroke. Intermedika. M., 2002. 189 p.).
 22. Ситель А.Б., Тетерина Е.Б. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базиллярной системе // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003, 8, 11–17. (Sitel A.B., Teterina E.B. Insufficiency of blood circulation in the vertebrobasilar system // *S.S. Korsakov Zh. Neurologii i Psichiatrii.* 2003, 8, 11–17).
 23. Лобзин С.В. Вертеброгенные цереброваскулярные расстройства (клинико-патогенетические варианты и дифференцированная терапия). Дис. д. мед. наук. 2000. 411 с. (Lobzin S.V. Vertebrogenic cerebrovascular disorders (clinical and pathogenetic variants and differentiated therapy). Diss. for the obtaining a scientific degree of Doctor of Medical Sciences. 2000. 411 p.).
 24. Tomanek R.J., Holifield J.S., Reiter R.S., Sandra A., Lin J.J. Role of VEGF family members and receptors in coronary vessel formation // *Dev. Dyn.* 2002, 225, 3, 233–240.
 25. Wenger R.H., Gassmann M. Oxygen(es) and the hypoxia-inducible factor-1 // *Biol. Chem.* 1997, 378, 609–616.
 26. Ikuta T., Ariga H., Matsumoto K. Extracellular matrix tenascin-X in combination with vascular endothelial growth factor B enhances endothelial cell proliferation // *Genes Cells.* 2001, 5, 11, 913–927.
 27. Nag S., Eskandarian M.R., Davis J., Eubanks J.H. Differential expression of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) and VEGF-B after brain injury // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002, 61, 9, 778–788.
 28. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009, 29, 789–791.
 29. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // *Український кардіологічний журнал.* 2011, 4, 87–95. (Gavrylenko T.I., Ryzhkova N.A., Parkhomenko A.N. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal medicine and its pathogenetic significance // *Ukrainsky kardiologichnyy zhurnal.* 2011, 4, 87–95).
 30. Taddei S., Caraccio N., Virdis A., Dardano A., Versari D., Ghiadoni L., Ferrannini E., Salvetti A., Monzani F. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 12, 5076–5082.
 31. Casarett G.W. Radiation histopathology // *Boca Ration: CRC Press.* 1980, 1, 160 p.
 32. Maisin J.R. Chemical protection against the long-term effects of ionizing radiation Research. 7th Proceedings. Eds. J.J. Kroer et al. Amsterdam, 1983, Abstr. 2-21.
 33. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Manganaro D., Vilotti C., Pizzolato G. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point // *Vasc. Helth Risc. Manag.* 2008, 4, 2, 395–402.
 34. Wallin A., Blennow K., Gottfries C.G. Neurochemical abnormalities in vascular dementia // *Dementia.* 1989, 1, 120–130.

(Надійшла до редакції 20.06.2014)

Изучение мозговой гемодинамики у больных аутоиммунным тиреоидитом в возрастном аспекте

О.В. Булат

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

Резюме. Изучалось состояние мозговой гемодинамики у больных аутоиммунным тиреоидитом молодого и среднего возраста в состоянии суб- и манифестного гипотиреоза. Методом реоэнцефалографии на основе оценки качественных и количественных характеристик установлено изменение гемодинамических показателей мозговых артерий, в большей степени выраженное в системе позвоночной артерии и у больных старшей возрастной группы, что может быть признаком нарушения тонико-эластических свойств сосудов головного мозга. Аутоиммунный тиреоидит может рассматриваться как фактор, способствующий развитию и прогрессированию цереброваскулярных поражений различной степени тяжести.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, реоэнцефалография, цереброваскулярные поражения.

Study of cerebral hemodynamics in patients with autoimmune thyroiditis in age aspect

O.V. Bulat

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

Summary. The condition of cerebral hemodynamics in patients with autoimmune thyroiditis in young and middle-aged ones in the state of sub- and manifested hypothyroidism was studied. The change in indices of hemodynamic cerebral arteries, more pronounced in the system and the vertebral artery in patients of older age group, that may be an indication of a disorder in tonic-elastic properties of the cerebral vessels was established by Rheoencephalography method based on an evaluation of qualitative and quantitative characteristics. Autoimmune thyroiditis can be considered as a factor contributing to the development and progression of cerebrovascular lesions of different severity.

Keywords: autoimmune thyroiditis, rheoencephalography, cerebrovascular lesions.

УДК 612.018:316.441

Морфологическая структура щитовидной железы молодых крыс, получавших мелатонин

Р.В. Янко

Институт физиологии им. А.А. Богомольца

Резюме. Исследовали влияние фармакологической дозы (5 мг/кг массы тела) экзогенного мелатонина на морфологические изменения и морфометрические показатели функциональной активности щитовидной железы молодых крыс. Выявлены признаки подавления функциональной активности железы после введения мелатонина, а именно: уменьшалась площадь поперечного сечения фолликулярного эпителия, снижалась высота тироцитов, наблюдали наличие плотного коллоида без явно выраженных резорбционных вакуолей, уменьшалось количество интерфолликулярного эпителия, снижался фолликулярно-коллоидный индекс и возрастал индекс накопления коллоида, увеличилось количество элементов соединительной ткани в щитовидной железе. Таким образом, 28-ми суточное воздействие экзогенного мелатонина снижает регенеративную и функциональную активность щитовидной железы 3-месячных крыс.

Ключевые слова: мелатонин, щитовидная железа.

Влияние мелатонина на щитовидную железу (ЩЖ) – одна из малоизученных проблем эндокринологии и в настоящее время исследуется во многих странах мира. Мелатонин, действуя на ЩЖ, осуществляет влияние практически на все цепи обмена тиреоидных гормонов: поглощение йода, его органификацию, синтез и секрецию тироксина, метаболические превращения последнего и др. [1].

Среди ученых нет единой точки зрения относительно влияния мелатонина на морфологическую структуру, регенеративную и функциональную активность ЩЖ. Одни исследователи отмечают угнетающий эффект мелатонина на ЩЖ [2,3],

другие – стимулирующее влияние [4,5], а третьи – отрицают какое-либо участие мелатонина в функционировании железы [6]. Расхождение полученных результатов может быть связано с использованием в экспериментах животных разного вида и возраста, дозы введения мелатонина, проведением исследования в разное время суток и года, продолжительностью эксперимента и т.д.

Цель работы – исследовать изменения морфологической структуры щитовидной железы молодых крыс в результате воздействия фармакологической дозы экзогенного мелатонина.

Материалы и методы

Эксперимент проведен в осенне-зимний период (ноябрь-декабрь) на 24 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3 месяца. Животные были рас-

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

пределены на 2 группы: I группа – контроль, II – крысы, которые ежедневно (в 10 часов утра) перорально получали экзогенный мелатонин (Unipharm Inc., США) в фармакологической дозе 5 мг/кг массы тела. Продолжительность эксперимента составляла 28 суток. С целью избегания стресса при принудительном введении животному мелатонина, препарат вводили в пищу (творожная масса), с визуальным контролем полного съедания порций. Крысы контрольной (интактной) группы получали творог без мелатонина. Животные обеих групп находились на стандартном рационе питания. Работу проводили с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных.

По окончании эксперимента крыс декапировали под рауш-наркозом. Извлекали ЩЖ и изготавливали гистологические препараты по стандартной методике: фиксацию проводили в жидкости Буэна, обезживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Полученные парафиновые срезы окрашивали обзорными красителями – гематоксилином Бемера и спиртовым раствором эозина, а для визуализации элементов соединительной ткани – по методу Ван-Гизона и Массона [7]. Морфологический анализ проводили при помощи светового микроскопа. Из гистологических срезов ЩЖ были сделаны цифровые микрофотографии, на которых с помощью компьютерной программы «Image J» произведены морфометрические измерения. Морфометрические методы изучения структуры ЩЖ позволяют количественно оценивать характер ее структурной перестройки и степень морфофункциональной активности. На срезах ЩЖ измеряли площадь поперечного сечения фолликулов, коллоида и фолликулярного эпителия, внешний, внутренний и эффективный диаметры фолликулов, высоту тироцитов, подсчитывали количество тироцитов в фолликуле, определяли фолликулярно-коллоидный индекс и индекс накопления коллоида. Оценку состояния стромы ЩЖ производили путем измерения ширины междольковых, междольковых и межфолликулярных прослоек соединительной ткани [8,9].

Морфометрические данные обрабатывали при помощи методов вариационной статистики с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 for Windows и программы Microsoft Excel 2010. Достоверность различий между контрольными и экспериментальными группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

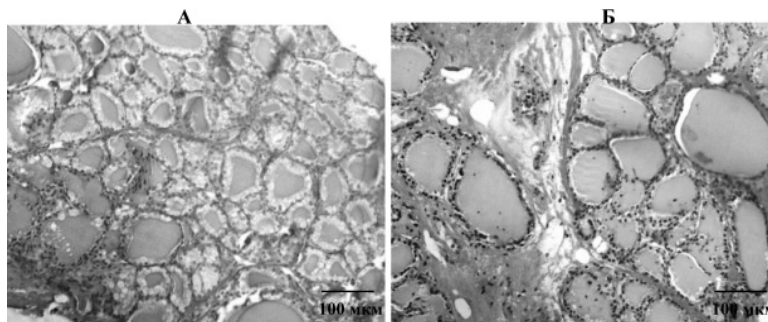


Рисунок 1. Микрофотография щитовидной железы крысы контрольной группы (А) и после влияния экзогенного мелатонина (Б). Окраска по Ван-Гизону. Увеличение 200 раз.

Результаты и их обсуждения

У крыс, получавших экзогенный мелатонин, ЩЖ сохраняет физиологическую структуру. В ЩЖ обеих исследуемых групп фолликулы имеют сферическую и овальную форму и разные размеры. По периферии железы расположены фолликулы больших размеров, а в центре, наоборот, мелкие (рис. 1).

Средняя площадь поперечного сечения фолликула и его коллоида у крыс, находившихся под воздействием мелатонина, не изменилась. Вместе с тем, площадь фолликулярного эпителия у животных, получавших мелатонин, достоверно снизилась на 12% по сравнению с контролем (таблица).

Фолликулярный эпителий образован тироцитами, которые составляют основную массу паренхимы железы. Тироциты образуют стенку фолликула, ограничивая его извне. В ЩЖ интактных животных тироциты имеют преимущественно кубическую форму, с высотой в среднем 9 мкм. Коллоид умеренной плотности, имеет резорбционные вакуоли. После 28-суточного введения экзогенного мелатонина тироциты в ЩЖ приобретают кубическую и плоскую форму, коллоид преимущественно плотный, резорбционные вакуоли единичны. Высота тироцитов в группе подопытных животных была ниже на 11% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (таблица). Количество тироцитов в фолликуле, как в контрольной, так и подопытной группе, составляло в среднем 20.

Таблица. Морфометрические показатели щитовидной железы крыс, получавших мелатонин ($M \pm m$, $n=12$)

Показатели	Контроль	Мелатонин
Площадь фолликула, мкм ²	2899±224	2778±207
Площадь коллоида, мкм ²	1424±195	1485±126
Площадь фолликулярного эпителия, мкм ²	1475±37	1293±36*
Внешний диаметр фолликула, мкм	57±2,27	56±2,35
Внутренний диаметр фолликула, мкм	39±2,32	40±2,41
Эффективный диаметр фолликула, мкм	66±2,39	64±2,45
Высота тироцитов, мкм	9±0,16	8±0,14*

* $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с контролем.

Достоверных различий в размерах внешнего, внутреннего и эффективного диаметра фолликулов между контрольной и подопытной группы не выявлено (таблица).

Фолликулярно-колоидный индекс (ФКИ) и индекс накопления коллоида (ИНК) являются информативными показателями функционального и синтетического состояния паренхимы ЩЖ. ФКИ (индекс активности железы) – соотношение площади поперечного сечения фолликулярного эпителия к площади коллоида [9]. У крыс, получавших мелатонин, выявлено достоверное снижение этого показателя на 16% в сравнении с контролем. ИНК – соотношение среднего внутреннего диаметра фолликула к удвоенной высоте фолликулярного эпителия. У подопытных крыс отмечено увеличение ИНК на 12% по сравнению с контролем (рис. 2). Таким образом, снижение ФКИ и увеличение ИНК свидетельствуют об угнетении синтетической активности паренхимы ЩЖ после воздействия исследуемой дозы мелатонина [9].

Помимо фолликулов, в ЩЖ присутствует интерфолликулярный эпителий – скопления тироцитов без полости, которые в небольшом количестве синтезируют тиреоидные гормоны. Этот эпителий содержит малодифференцированные (камбиальные) клетки и служит источником формирования новых фолликулов. Считают, что физиологическая и репаративная регенерация

паренхимы ЩЖ происходит за счет тироцитов, расположенных в интерфолликулярном эпителии [8]. В нашем исследовании у крыс, получавших экзогенный мелатонин, выявлено уменьшение количества интерфолликулярного эпителия, что может свидетельствовать о снижении регенеративной активности железы.

В состав соединительнотканного остова железы входит капсула и строма. В последней разделяют междолевую, междольковую, межфолликулярную и паравазальную соединительную ткань (СТ) [10]. Междолевая СТ окружает долю железы снаружи. Междольковая СТ занимает значительно меньшую площадь по сравнению с междолевой. В ее состав входят тонкие пучки коллагеновых волокон, которые переплетаются в разных направлениях. Межфолликулярная СТ состоит из ретикулярных и коллагеновых волокон, которые вплетаются в фолликулярные оболочки, связывая тем самым фолликулы между собой. Волокнистые структуры, окружающие сосуды железы (паравазальная СТ), представлены преимущественно эластиновыми и, в меньшей степени, коллагеновыми волокнами. Проведенные нами исследования позволяют утверждать, что после воздействия экзогенного мелатонина количество элементов соединительной ткани в ЩЖ существенно увеличивается (рис. 1). Так, ширина междолевой, междольковой и межфолликулярной СТ у крыс, получавших мелатонин, достоверно возрастает на 12%, 17% и 31% соответственно, в сравнении с контролем (рис. 3).

В литературе имеется много работ, посвященных влиянию мелатонина на функциональную активность ЩЖ. Но, к сожалению, полученные результаты неоднозначны и зачастую противоречивы. В большинстве исследований на основе многочисленных экспериментов с эпифизэктомией, изменениями светового режима, непосредственным введением в организм мелатонина, показано его подавляющее действие на функциональную активность ЩЖ [11]. Так, существуют данные, которые

свидетельствуют об угнетающем влиянии мелатонина на содержание тиротропина, трийодтиронина и тироксина в плазме крови [2,3,12,13]. Некоторые авторы, наоборот, отводят мелатонину роль фактора, стимулирующего ЩЖ [4]. Bondarenko и соавт. сообщили о гипофункции ЩЖ

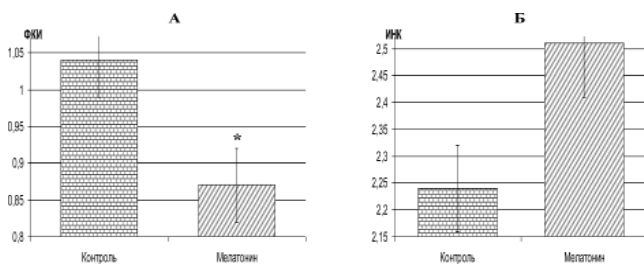


Рисунок 2. Фолликулярно-колоидный индекс (А) и индекс накопления коллоида (Б) щитовидной железы животных, получавших экзогенный мелатонин. Здесь и на рис. 3 * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

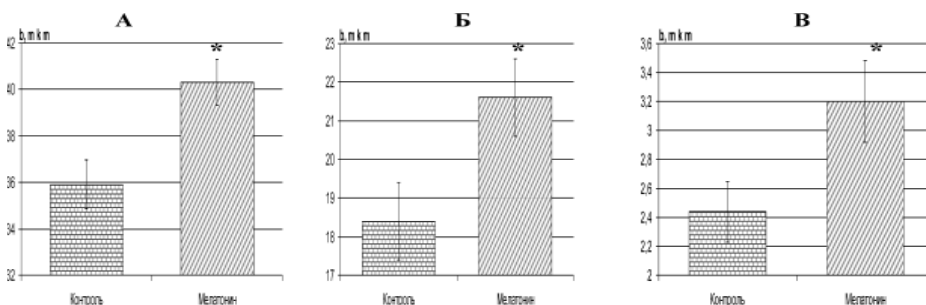


Рисунок 3. Ширина междолевой (А), междольковой (Б) и межфолликулярной (В) соединительной ткани щитовидной железы животных, получавших экзогенный мелатонин.

Оригінальні дослідження

после помещения кроликов на круглосуточное освещение, подавляющее синтез мелатонина. После введения мелатонина или помещения животных на физиологический световой цикл, функция железы возвращалась к норме [14]. В экспериментах, проведенных на цыплятах, показано, что мелатонин улучшает синтетическую активность ЩЖ, опосредуя свое действие через иммунную систему [15]. Другие исследователи отрицают любое участие мелатонина в регуляции работы ЩЖ. Например показано, что введение мелатонина в течение 6 месяцев не вызывает изменений в содержании тироксина у крыс [6].

Установлено, что действие мелатонина на ЩЖ в значительной степени зависит от длины светового дня. Подавляющее действие мелатонина на поглощение ^{131}I , синтез и секрецию йодированных тиронинов, уровень трийодтиронина, тироксина в сыворотке крови, а также на структуру ЩЖ зимой реализуется преимущественно транsgiпофизарно, поскольку одновременно снижается и уровень тиротропина в сыворотке крови. Летом мелатонин оказывает более выраженное влияние на периферический метаболизм тироксина, а снижение уровня трийодтиронина приводит к повышению уровня тиротропина в сыворотке крови [16]. Действует мелатонин на ЩЖ с помощью рецепторов, которые локализируются на плазматической мембране тироцитов. На мембранах тироцитов найдены мелатонинсвязывающие участки высокого и низкого сродства. Под воздействием постоянной темноты их гетерогенность повышается за счет перехода части связывающих мест из «низкоаффинных» в «высокоаффинное» состояние [17].

Большое влияние на концентрацию мелатонина имеет избыток или недостаток тиреоидных гормонов. В условиях избытка тиреоидных гормонов в организме происходит активация, биосинтез и секреция мелатонина, а в условиях недостатка гормонов ЩЖ – резкое падение биосинтеза гормона, что влечет за собой и резкое снижение поступления мелатонина в кровь. Эпифиз и ЩЖ взаимодействуют по принципу отрицательной обратной связи [18].

Garcia-Marin R. и соавт. [19] выявили, что мелатонин может синтезироваться не только в эпифизе, но и в С-клетках ЩЖ, что, возможно, защищает фолликулярные клетки от окислительного напряжения, свойственного железе, и может также иметь паракринные и аутокринные функции.

Заклучение

При исследовании морфологической структуры щитовидной железы молодых крыс, после 28-суточного введения экзогенного мелатонина в дозе 5 мг/кг массы тела, выявлены признаки угнетения ее функциональной активности. Об этом свидетельствует уменьшение площади поперечного сечения фолликулярного эпителия, снижение высоты тироцитов и приобретение ими плоской формы, наличие плотного коллоида без явно выраженных резорбционных вакуолей, уменьшения количества интерфолликулярного эпителия, снижение фолликулярно-коллоидного индекса и возрастания индекса накопления коллоида, увеличение количества элементов соединительной ткани в щитовидной железе.

Проведенные нами исследования показали, что экзогенный мелатонин (в дозе 5 мг/кг массы тела) тормозит функциональную активность щитовидной железы, подавляя ее регенеративные и секреторные свойства.

Список использованной литературы

1. Шатило В.Б. Мелатонін та його функція // Журн. практичного лікаря. 1999, № 6, 35-41. (Shatylo V.B. Melatonin and its function // J. Practical doctor. 1999, 6, 35-41).
2. Baltaci A.K., Mogulkoc R., Kul A., Bediz C.S., Ugur A. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats // Toxicology. 2004, 195, 1, 69-75.
3. Prakash P., Laloraya M., Kumar P. Influence of a melatonin implant on the free radical load in avian thyroid and its relation with thyroid hormonogenesis // Neuroendocrinol. Lett. 2000, 129, 653-663.
4. Sakamoto S., Nakamura K., Inoue K., Sakai T. Melatonin stimulates thyroid-stimulating hormone accumulation in the thyrotropes of the rat pars tuberalis // Histochem. Cell. Biol. 2000, 114, 3, 213-218.
5. Варенюк І., Нужи́на Н., Я́нко Р., Дзержинський М. Морфологічна характеристика гіпоталамо-тиреїдної системи птахів після однократного введення мелатоніну в різний час доби при блокуванні галоперидолом дофамінових D_2 -рецепторів // Вісник КНУ ім. Тараса Шевченка. 2012, 61, 4-6. (Varenjuk I., Nuzhyna N., Yanko R., Dzerzhinsky M. Morphological characteristics of the hypothalamic-thyroid system of birds after a single dose of melatonin at different times of day when blocked dopamine D_2 receptors // Visnyk of Taras Shevchenko Kiev Natl University. 2012, 61, 4-6.).
6. Siegrist C., Benedetti C. Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients // J. Pineal Res. 2001, 1, 34-42.
7. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. Москва: Медицина, 1982. 304 с. (Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. Bases of histology with a histological technique. Moscow: Medicine. 1982. 304 p.).
8. Забродин В.А. Морфология щитовидной железы и методы ее изучения: методические рекомендации. Смоленск: Изд-во СГМА. 2005. 37 с. (Zabrodin V.A. Morphology of thyroid and methods of its study: methodical recommendations. Smolensk: SGMA. 2005. 37 p.).

9. Никишин Д.В. Морфология и методы исследования щитовидной железы: методические рекомендации. Пенза: Инф.- изд. центр ПГУ. 2008. 64 с. (Nikishin D.V. Morphology and methods of thyroid research: methodical recommendations. Penza: Inf. of publ. center PGU. 2008. 64 p.).
10. Алешин В.Б. Тканевое давление и его значение в диагностике заболеваний щитовидной железы (анатомо-клиническое исследование): автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27; Иркутск, 1994. 16 с. (Alyoshin V.B. Tissue pressure and his value are in diagnostics of thyroid diseases (anatomo-clinical research): autoref. Diss. for the obtaining a scientific degree of Candidate of Medical Sciences. Irkutsk, 1994. 16 p.).
11. Lewinski A., Karbownik M. REVIEW. Melatonin and the thyroid gland // *Neuro Endocrinol Lett.* 2002, 23, 1, 73-78.
12. Champney T.H. Reductions in hamster serum thyroxine levels by melatonin are not altered by changes in serum testosterone // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2001, 123, N 2, 121-126.
13. John T.M., Viswanatham M., George J.C. Influence of chronic melatonin implantation on circulating levels of catecholamines, growth hormone, thyroid hormones, glucose and free fatty acids in the pigeon // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1990, 79, N 2, 226-232.
14. Bondarenko L.A., Sotnik N.N., Chagovets E.M., Sergienko L.Y., Cherevko A.N. Intensity of in vitro incorporation of ³H-melatonin in the thyroid gland of rabbits with pineal gland hypofunction // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011, 150, 6, 753-755.
15. Dzerzhynsky M.E., Gorelikova O.I., Pustovalov A.S. The interaction of the thyroid gland, pineal gland and immune system in chicken // *Reprod. Biol.* 2006, 6, 2, 79-85.
16. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // *Therapie.* 1998, 30, 1, 109-124.
17. Morgan P.S. Melatonin receptor S: localisation, molecular pharmacology // *Neurochemistry International.* 1994, 24, 101-146.
18. Dawson D. Integrating the action of melatonin on human physiology // *Annales de Medicine.* 1999, 30, 1, 95-102.
19. Garcia-Marin R., Miguel M., Fernandez-Santos J.M., Carrillo-Vico A., Utrilla J.C., Morillo-Bernal J., Diaz-Parrado E., Rodriguez-Prieto I., Guerrero J.M., Martin-Lacave I. Melatonin-synthesizing enzymes and melatonin receptor in rat thyroid cells // *Histol. Histopathol.* 2012, 27, 11, 1429-38.

(Надійшла до редакції 13.06.2014)

Морфологічна структура щитоподібної залози молодих щурів, що отримували мелатонін

Р.В. Янко

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Резюме. Досліджували вплив фармакологічної дози (5 мг/кг маси тіла) екзогенного мелатоніну на морфологічні зміни і морфометричні показники функціональної активності щитоподібної залози

у молодих щурів. Виявлено ознаки пригнічення функціональної активності залози після впливу мелатоніну, а саме: зменшилась площа поперечного перерізу фолікулярного епітелію, знизилась висота тироцитів, спостерігали наявність щільного колоїду без явно виражених резорбційних вакуолей, зменшилась кількість інтерфолікулярного епітелію, знизився фолікулярно-колоїдний індекс і зріс індекс накопичення колоїду, збільшилась кількість елементів сполучної тканини в щитоподібній залозі. Таким чином, 28-ми добове введення мелатоніну, у дозі 5 мг/кг маси тіла, знизило регенераторну і функціональну активність щитоподібної залози 3-місячних щурів.

Ключові слова: мелатонін, щитоподібна залоза.

The morphological structure of thyroid gland in young rats obtained melatonin

R.V. Yanko

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

Summary. We investigated the influence of pharmacological dose (5 mg/kg of body weigh) of exogenous melatonin on morphological changes and morphometric indexes of thyroid gland functional activity in young rats. It was shown a decrease in thyroid gland functional activity after influence of melatonin, namely: decrease of cross-section area of the follicular epithelium, decrease in thyrocytes heigh, observed presence of a dense colloid without expressed resorption vacuoles, decrease amount of interfollicular epithelium, decrease in a follicle-colloid index and increase in a colloid accumulation index, increase in amount of connective tissue elements in thyroid gland. Thus, 28 days melatonin exposure, in dose 5 mg/kg of body weigh, decreased regenerative and functional thyroid gland activity in 3-month rats.

Keywords: melatonin, thyroid gland.

Возможности доплеросонографии в топической диагностике аденом паращитовидных желез

С.А. Шептуха,
С.М. Черенько,
Б.Д. Черпак

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

Резюме. Цель данного исследования заключалась в оценке диагностической точности различных методов визуализации в предоперационной диагностике аденом паращитовидных желез у больных с первичным гиперпаратиреозом. По результатам патогистологических исследований чувствительность, специфичность и точность ^{99m}Tc -MIBI и УЗИ составили 98%, 94%, 91% и 70% и 85% соответственно. Общие чувствительность и специфичность комбинированного УЗИ и MIBI составили соответственно 98% и 95%. Общая чувствительность, специфичность и точность различных исследований (УЗИ, доплерография, сканирование и их комбинации) в диагностике опухолей паращитовидных желез составили соответственно 91%, 95% и 92%. Подобные данные получены для комбинированного УЗИ и MIBI в оттенках серого. Объединение УЗИ с оттенками серого с цветной доплерографией и MIBI-сцинтиграфией является безопасным и точным методом оценки аденом паращитовидных желез.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, MIBI, нетипичное расположение паращитовидных желез.

Гиперпаратиреоз является ведущей причиной гиперкальциемии, связанной с гиперсекрецией паратиреоидного гормона (ПГ) [1,2]. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьим по распространенности эндокринным заболеванием после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [1-4]. Это заболевание чаще встре-

чается у женщин в постменопаузе: 0,3% в общей популяции и 1-3% среди женщин в постменопаузе [2,3]. У 80% пациентов с ПГПТ выявляется одна аденома паращитовидной железы (ПЩЖ), а у остальных 10-20% – гиперплазия ПЩЖ или несколько аденом ПЩЖ, редко – карцинома ПЩЖ [1-3]. Хирургическое удаление аденомы (гиперплазии) ПЩЖ является золотым стандартом в лечении ПГПТ [1,3]. Для определения оперативной тактики целесообразно как можно более полное визуализационное обследование больных [4,5]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и

* адреса для листування (Correspondence): Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, Кловский спуск 13 а, г. Киев, 01021, Украина. e-mail: zdovado@ukr.net

© С.А. Шептуха, С.М. Черенько, Б.Д. Черпак

сцинтиграфия с ^{99m}Tc метокси-изобутил-изонитрилом (МИБИ) являются стандартными процедурами при обследовании больных, однако оба метода обладают ограниченной чувствительностью и недостаточной специфичностью для диагностики аденомы ПЩЖ, особенно на фоне сопутствующей патологии щитовидной железы (ЩЖ) [1,6,7].

Цель работы заключалась в поиске путей повышения диагностической точности визуализационных методов диагностики ПГПТ.

Материалы и методы

Обследованы 52 пациента, которым выполнялось хирургическое лечение по поводу гормонпродуцирующих аденом ПЩЖ (14 мужчин и 38 женщин). У всех пациентов диагноз ПГПТ был подтвержден серийным определением повышенных уровней кальция и ПГ при нормальных или повышенных значениях экскреции кальция с мочой и нормальных показателях функции почек (СКФ, мочевины и креатинина сыворотки). Всем больным в предоперационный период проводилось рутинное УЗИ с визуализацией в оттенках серого цвета и доплеросонография с визуализацией сосудистого кровотока (аппарат Toshiba DC-3). Данные исследований сопоставлялись с результатами сцинтиграфии (гамма-камера двухдетекторная Е САМ), данными интраоперационной ревизии и патогистологических исследований. Больным также определялись уровни ПГ на дооперационном и послеоперационном этапах (в разные сроки после паратиреоидэктомии – от 20 минут до 24 часов). Верификацией полного удаления патологически измененной ПЩЖ являлись: данные интраоперационной ревизии, гистологические заключения (экспресс-биопсия и рутинное гистологическое исследование), а также снижение уровня ПГ в крови после операции в ближайшие часы с нормализацией в течение первых суток.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов составил $52,9 \pm 10,6$ года. У 14 (26,9%) пациентов установлена висцеральная форма гиперпаратиреоза, у 5 (9,6%) – кост-

ная, у 8 (15,4%) – смешанная и у 25 (48,1 %) – малосимптомное течение ПГПТ. Данные пальпации позволили выявить аденому только у 1 (1,9%) пациента.

При рутинном исследовании увеличенные или вплотную прилежащие к ЩЖ структуры с однородным эхосигналом сниженной интенсивности, отделенные тонкой капсулой (рис. 1, А). Допплерография позволяла оценить кровоток в выявленном образовании. Результат доплерографии оценивали субъективно как положительный

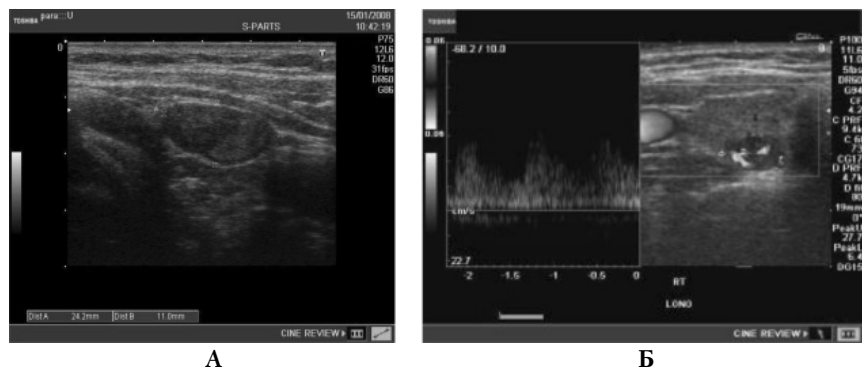


Рисунок 1. Ультразвуковое исследование: А – стандартная процедура: визуализируется округлое образование; Б – доплеросонография: верифицируется смешанный кровоток.

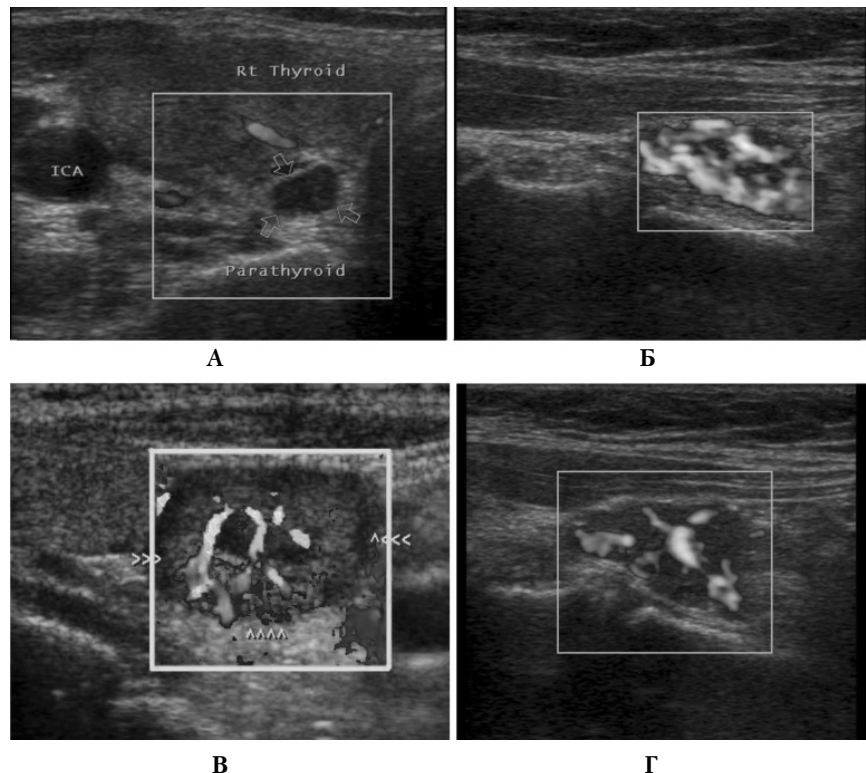


Рисунок 2. Варианты доплеро-ультрасонографической картины: А – наличие образования без обнаружения кровотока, Б – центральная гиперваскуляризация, В – периферическая гиперваскуляризация, или кольцо, Г – равномерная гиперваскуляризация, а также комбинированная центральная и периферическая гиперваскуляризация.

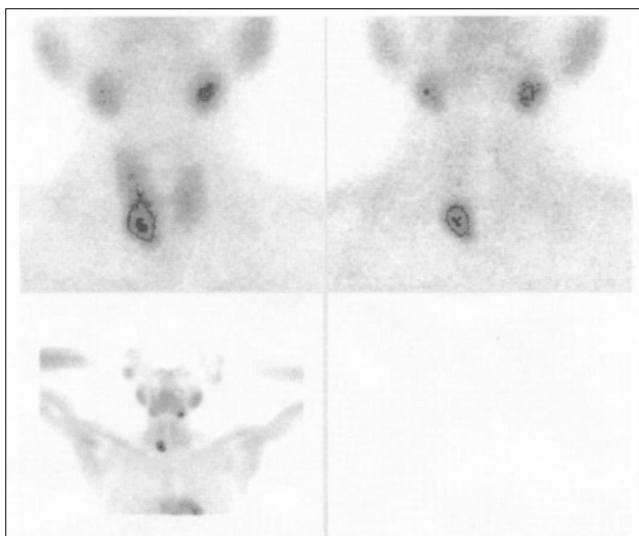


Рисунок 3. Сцинтиграфия с Tc-99m-MIBI: через 10 минут, 20 минут и через 2 часа визуализируется аденома правой нижней паращитовидной железы.

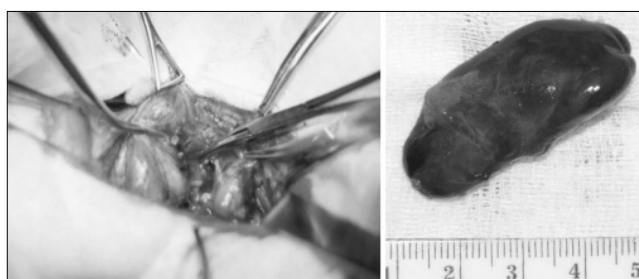


Рисунок 4. Удаление аденомы ПЩЖ: А – вид операционного поля, Б – макропрепарат.

(наличие гиперваскуляризации – **рис. 1, Б**) и отрицательный (отсутствие гиперваскуляризации).

Полученные варианты доплеро-ультрасонографической картины представлены на **рис. 2**.

Частота обнаружения различных типов васкуляризации распределилась таким образом: 22%, 17%, 26%, 35%. Таким образом, наиболее характерной доплеросонографической картиной для аденомы ПЩЖ является равномерная гиперваскуляризация и комбинированная центральная или периферическая гиперваскуляризация.

Для дополнительной топической диагностики измененной ПЩЖ проводили сцинтиграфию (**рис. 3**) с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ с помощью гамма-камеры через 20 минут после внутривенного введения 15-20 мКи радиофармпрепарата (РФП) (щитовидная

фаза) и через 120 минут (паращитовидная фаза).

Данные диагностических исследований, свидетельствующие о наличии опухоли ПЩЖ, подтверждались во время выполнения хирургического вмешательства (**рис. 4**).

Биохимические показатели у пациентов до и после операции представлены в **таблице 1**.

Уровень ПГ спустя 10-30 мин. после операции составил в среднем $48 \pm 17,3$ пг/мл, а градиент снижения по сравнению с дооперационным уровнем колебался от 55% до 90% (в среднем 78%). Масса удаленных аденом ПЩЖ составила в среднем $2,92 \pm 2,12$ г, объем – $2,18 \pm 2,03$ см³ (от 0,2 см³ до 7,5 см³).

У 4 пациентов с интратиреоидными аденомами диагноз удавалось уточнить с помощью сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. У 2 больных определялись аденомы ПЩЖ, расположенные в нетипичном месте (позади трахеи, в трахеоэзофагеальной борозде), при этом рутинное УЗИ давало негативные результаты. Применение доплерографии позволило выявить повышенный кровоток (гиперваскуляризацию) в этих зонах, что явилось дифференциально-диагностическим признаком аденомы ПЩЖ (**рис. 5**). У 1 пациента аденома ПЩЖ располагалась ретростернально в теле тимуса и визуализировалась только при помощи сцинтиграфии.

Экспресс-гистологическое исследование удаленных подозрительных на аденомы ПЩЖ образований установило, что два из них являлись лимфатическими узлами и на доплеросонографии при этом не отмечалось гиперваскуляризации, у одного пациента выявлен эктопический узел ЩЖ, похожий при рутинном УЗИ на адену ПЩЖ, и при доплерографии выявлялась умеренная равномерная гиперваскуляризация.

У 51 пациента аденомы были выявлены без ошибочно, 30 из них характеризовались периферической гиперваскулярностью, и их объем составил $2,12 \pm 1,88$ см³, у 7 отмечалась центральная гиперваскулярность – их объем составил $2,2 \pm 1,83$ см³. Остальные 11 аденом имели равномерно распределенную зону гиперваскуляризации по типу «языка пламени» со средним объемом $0,47 \pm 0,3$ см³, в 3 случаях с отсутствующим кровотоком при доплерографии имели объем 0,2-0,3 см³.

На основании гистологических и интраоперационных данных рассчитаны чувствительность, специфичность и точность каждого из диагностических методов (**табл. 2**).

Сравнение полученных результатов демонстрирует, что сочетание сонографии и сцинтиграфии достоверно повышает точность визуализационной диагностики ПГПТ, но почти такие же результаты получены при сочетании традиционной сонографии и доплеровского картирова-

Таблица 1. Биохимические маркеры гиперпаратиреоза до и после операции

Показатель	Норма	До операции		После операции	
		диапазон	$M \pm m$	диапазон	$M \pm m$
Паратгормон, пг/мл	16-64	65,5-933,1	$222,3 \pm 167,3^*$	1,54-66	$19,2 \pm 14,9$
Ca^{2+} , ммоль/л	1,05-1,30	1,24-2,31	$1,5 \pm 0,8^*$	0,76-1,19	$1,1 \pm 0,1$
Са общ., ммоль/л	2,15-2,55	2,51-4,18	$2,9 \pm 0,5^*$	1,6-2,7	$2,1 \pm 0,4$
Фосфор, ммоль/л	0,81-1,45	0,29-1,16	$0,8 \pm 0,2$	0,52-1	$0,8 \pm 0,2$

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

Таблица 2. Чувствительность, специфичность и точность диагностических методов (%)

Характеристика	УЗИ	Сцинтиграфия	УЗИ + сцинтиграфия	Допплер + УЗИ
Чувствительность	86	71	98**	94**
Специфичность	82	91	95*	90*
Точность	84	83	96***	93***

Примечание: *, ** - разница достоверна ($p < 0,05$) по сравнению с УЗИ (*) или сканированием (**)

ния. Последний факт заслуживает внимания в связи со все еще ограниченной доступностью сцинтиграфии ПЩЖ во многих регионах страны.

Кроме того, у 15 пациентов методом сцинтиграфии не было выявлено новообразований ПЩЖ, хотя у них имелся повышенный уровень ПГ и кальция.

Выводы

1. Допплерсонография с оценкой васкуляризации выявленных образований и сосудистого сопротивления позволяет с более высокой точностью (96%), чем только сонография, визуализировать и локализовать аденому ПЩЖ при ПГПТ.
2. Применение радиоизотопной сцинтиграфии целесообразно при любых сомнениях в точной визуализации аденомы ПЩЖ.

Список использованной литературы

1. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения // К.: Монография. 2011, 56-68 (S.M. Cherenko. Primary hyperparathyroidism: principles of pathogenesis, diagnosis and surgical treatment // Kiev: Monograph. 2011, 56-68).
2. MacKenzie-Feder J.S., Sirrs D., Anderson J., Sharif A. Khan primary hyperparathyroidism: an overview // Int. J. Endocrinol. 2011. Epub.
3. Калинин А.П. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия // М.: Руководство для врачей. 2010, 72-104. (A.P. Kalinin. Imaging methods of parathyroid glands and parathyroid surgery // Moscow: Guide for Physicians. 2010, 72-104).
4. Mihai R., Wass J.A., Sadler G.P. Asymptomatic hyperparathyroidism – need for multicentre studies // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2008, 68, 2, 155-164.
5. Wermers R.A., Khosla S., Atkinson E.J. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease // J. Bone and Mineral Research. 2006, 21, 1, 171-177.
6. Carling T., Udelsman R. Focused approach to parathyroidectomy // World J. Surg. 2008, 32, 1512-1517.
7. Akbaba G., Berker D., Isik S., Aydin Y., Ciliz D., Peksoy I., Ozuguz U., Tutuncu Y.A., Guler S. A comparative study of preoperative imaging methods in patients with primary hyperparathyroidism: US, MIBI, SPECT and MRI // J. Endocrinol. Invest. 2012, 35, 359-364.

(Надійшла до редакції 19.06.2014)

Можливості доплеросонографії в топічній діагностиці аденом прищитоподібних залоз С.А. Шептуха, С.М. Черенько, Б.Д. Черпак

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

Резюме. Метою цього дослідження була оцінка діагностичної точнос-

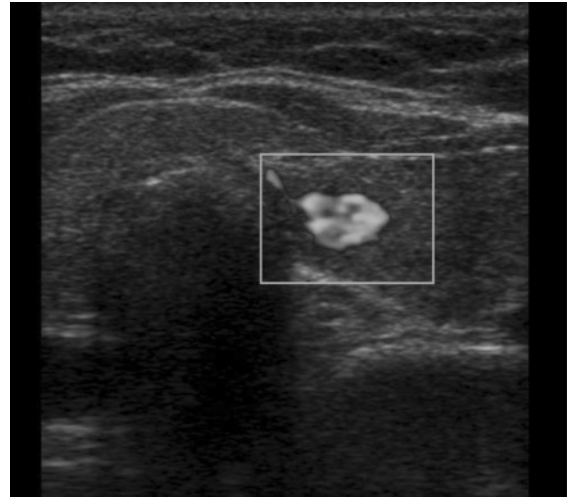


Рисунок 5. Гиперваскуляризація по типу «языка пламени» у пацієнта з інтратиреоїдною опухолью ПЩЖ.

ті різних методів візуалізації в передопераційній діагностиці аденом прищитоподібних залоз у хворих із первинним гіперпаратиреозом. За результатами патогістологічних досліджень, чутливість, специфічність і точність ^{99m}Tc -MIBI та УЗД склали 98%, 94%, 91% і 70% і 85% відповідно. Загальні чутливість і специфічність комбінованого УЗД і MIBI склали відповідно 98% і 95%. Загальна чутливість, специфічність і точність різних досліджень (УЗД, доплерографія, сканування та їх комбінації) для діагностики пухлин прищитоподібних залоз склали 91%, 95% і 92% відповідно. Такі ж дані отримано для комбінованого дослідження у відтинках сірого УЗД та MIBI. Поєднання УЗД із відтинками сірого з кольоровою доплерографією та MIBI-сцинтиграфією є безпечним і точним методом оцінки аденом прищитоподібних залоз.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз, MIBI, нетипове розташування прищитоподібних залоз.

Possibilities of Doppler sonography in topical diagnosis of parathyroid adenomas

S.A. Sheptukha, S.M. Cherenko, B.D. Cherpak

Ukrainian Scientific Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Public Health of Ukraine

Summary. The aim of the present study was to evaluate the diagnostic accuracy and imaging patterns of colour Doppler ultrasonography (CDUS) and compare it with grayscale US, ^{99m}Tc methoxyisobutylisonitrile (MIBI) scans, and combined US and MIBI scans in the preoperative diagnosis of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. According to histopathology results, the sensitivity, specificity, and accuracy of MIBI and US scan were 98%, 94%, 91%, and 70%, and 85%, respectively. The overall sensitivity and specificity of combined US and MIBI was 92% and 95% respectively. The overall sensitivity, specificity, and accuracy of CDUS in the correct diagnosis of parathyroid adenoma were 91%, 95%, 92%, respectively. The same data obtained for combined grayscale US and MIBI. Combining CDUS with grayscale is safe and accurate method for evaluation of parathyroid adenoma.

Keywords: primary hyperparathyroidism, MIBI, unusual parathyroid localizations.

Особливості формування статевої поведінки в пренатально стресованих щурів за умов дії німодипіну в критичний період статевої диференціації мозку

Л.В. Тарасенко

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

Резюме. Метою дослідження було провести за допомогою блокатора кальцієвих каналів німодипіну вивчення участі клітинних кальцієвих каналів у регуляції статевої поведінки в пренатально стресованих самців та самиць щурів. Пероральне застосування німодипіну на тлі стресування вагітних самиць спричинило в їхніх нащадків жіночої статі суттєве послаблення маскулізації гетеротипової статевої поведінки. Пренатально стресовані за умов застосування німодипіну самці характеризувались появою лордозної реакції без проявів гомо- та бісексуальності, при цьому параметри чоловічої статевої поведінки в цих тварин залишались незмінними. Отримані результати свідчать про участь кальцієвої сигналізації у формуванні нейроендокринної регуляції системи репродукції в ранньому онтогенезі, а також у патогенезі її порушень внаслідок гормонального дисбалансу та пренатального стресу.

Ключові слова: пренатальний стрес, блокатори кальцієвих каналів, гомотипова та гетеротипова статеві поведінка.

Нейроендокринна система відіграє ключову роль у регуляції фундаментальних процесів життєдіяльності організму, до яких належать індивідуальний розвиток, репродуктивна функція та

адаптаційні реакції на зрушення гомеостазису і подразники оточуючого середовища. Відомо, що онтогенетичні процеси первинно детерміновані генетичною програмою і значною мірою здійснюються під впливом чинників мікрооточення клітин (гормонів, нейротрансмітерів, нейропептидів тощо), які здійснюють у критичні періоди індивідуального розвитку модифікацію специфічних властивостей клітин, програмують їхню диферен-

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

© Л.В. Тарасенко

ціацію та чутливість до фізіологічних подразників.

Зокрема в наших попередніх дослідженнях було встановлено модифікуючий вплив стресу материнського організму на статеву поведінку, стресову та норадренергічну реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи, морфологічні характеристики, вміст та обіг біогенних моноамінів та метаболізм стероїдних гормонів у дискретних структурах мозку, причетних до регуляції систем репродукції та адаптації [1,2].

Одним із клітинних та молекулярних механізмів функціональних порушень систем репродукції та адаптації може бути залучення іонів кальцію до регуляції процесів нейрогенезу. Внутрішньоклітинний кальцій залучений до регуляції розвитку та міграції нейронів у неонатальному періоді [3,4], відіграє певну роль у процесах апоптозу в період диференціації секс-диморфних ядер гіпоталамуса [5]. На думку авторів, збільшення об'єму ядер медіально-преоптичної області в нормальних самців є андрогензалежним процесом і може бути пов'язано з менш інтенсивним, порівняно з самицями, апоптозом нейронів. Крім того, продемонстровано залучення кальцій/кальмодулінової системи до регуляції процесів статевої диференціації гіпоталамуса [6].

Отже, враховуючи ключову роль кальцієвої сигналізації в процесах нейрогенезу, можна припустити її участь у гормонозалежному програмуванні нейроендокринної системи та його розладів.

У нашому дослідженні ми використали блокатор кальцієвих каналів L-типу німодипін, який здатний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр й безпосередньо впливати на нейрони [7,8]. Крім того, оскільки цей препарат досить широко використовується в медичній практиці для лікування деяких неврологічних та серцево-судинних захворювань, у тому числі й у вагітних жінок, певний інтерес становило дослідити віддалені наслідки перинатального застосування німодипіну відносно становлення нейроендокринних механізмів регуляції системи репродукції.

Матеріали та методи

Лабораторні тварини утримувались і використовувались в експерименті відповідно до міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних цілей (Страсбург, 1986).

Для експерименту були відібрані самиці щурів із регулярними естральними циклами. Після запліднення їх було розподілено на 4 групи: 1) інтактні самиці; 2) стресовані з 15-ї по 21-у

добу вагітності іммобілізацією протягом 1 год. (модель пренатального стресу); 3) самиці, яким вводили німодипін за 30 хв до іммобілізації; 4) самиці, які отримували в той же термін німодипін. Німодипін використовували у вигляді суспензії таблеткової маси в гелі Дорфмана (0,5 % карбоксиметилцелюлози у 0,9% розчині натрію хлориду з доданням 0,4% твіну-80 та 0,9% бензилового спирту). Доза діючої речовини становила 20 мг/кг (0,2 мл суспензії на 100 г маси). За даними літератури, застосована доза німодипіну є оптимальною для блокування кальцієвих каналів L-типу в клітинах головного мозку [9]. Всіх вагітних самиць розсаджували поодиночі і залишали їх до пологів із реєстрацією доби народження щуренят.

Гомо- і гетеротипову статеву поведінку досліджували в самців і самиць 3-місячного віку за загальноприйнятою методикою [10]. Усі дослідження статевої поведінки здійснювали в темній кімнаті при слабкому червоному світлі на тваринах, що перебували в темряві до моменту тестування протягом не менше 4-5 годин. Вивчення статевої поведінки в самиць за жіночим типом проводили на оварієктомованих за один тиждень до експерименту тваринах, у яких індукували еструс введенням естрадіолу бензоату (0,1 мг на тварину внутрішньом'язово) за 48 год. та прогестерону (0,5 мг на тварину внутрішньом'язово) – за 4-5 год. до тестування. Самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптації до умов дослідження. До кожного самця підсаджували досліджувану самицю, яка знаходилась в клітці впродовж 10 хвилин або до 10 садок у самця. Реєстрували ознаки процептивної поведінки (наближення, обнюхування статевих органів, підсакування, покусування вух) та рецептивну поведінку (кількість лордозних реакцій). Обчислювали лордозний коефіцієнт, тобто відсоток лордозних реакцій відносно загальної кількості садок у самця.

Для тестування статевої поведінки за чоловічим типом до піддослідної оварієктомованої самиці підсаджували на 10 хв рецептивно активну інтактну самицю в стадії еструсу. Спостерігали за наближенням тварини до рецептивної самиці, обнюхуванням нею статевих органів (чоловіча процептивна поведінка), а також реєстрували кількість садок (чоловіча копулятивна або рецептивна поведінка).

Статеву поведінку за чоловічим та жіночим типом у самців щурів вивчали за методикою [11]. У дослідження відбирали самців контрольної і піддослідних груп віком 90 днів. Їх статеву поведінку оцінювали впродовж двох послідовних

Оригінальні дослідження

тижнів (1 раз на тиждень), поміщаючи їх на 30 хв в клітку з рецептивною оварієктомованою самицею. Самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптування до умов дослідження. До кожного самця підсаджували самицю, яка знаходилась у клітці впродовж 30 хв. Послідовно реєстрували такі показники чоловічої статевих поведінки: латентні періоди першої садки, першої інтромісії та першої еякуляції, кількість садок без інтромісій, інтромісій та загальну кількість еякуляцій, а також рефрактерний постеякуляторний інтервал.

Для вивчення статевої поведінки за жіночим типом усіх самців було кастровано за тиждень до проведення дослідження. За 48 год. до тестування було проведено замісну гормональну терапію естрадіолу бензоатом та прогестероном. Сексуально досвідченого самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптування до умов дослідження. Після цього до нього підсаджували експериментального кастрованого самця. Дослідження тривало протягом 10 хв або до 10 садок активного самця. Лордозну поведінку оцінювали за лордозним коефіцієнтом (співвідношенням лордозних реакцій до загальної кількості садок). Також спостерігали, але не реєстрували, наявність залицяльної поведінки.

Статистичну обробку результатів проводили за *t*-критерієм Стьюдента та *U*-критерієм Манна-Уїтні залежно від виду розподілу досліджуваних показників.

Таблиця 1. Показники статевої поведінки за жіночим типом у пренатально стресованих на тлі застосування німодипіну самиць щурів 3-місячного віку (n=5)

Група тварин	Кількість лордозів	Лордозний коефіцієнт, %	% самиць	
			з процептивною поведінкою	з рецептивною поведінкою
Контроль (оварієктомовані)	8,2±0,9	94,6±3,5	100	100
Пренатально стресовані	7,4±0,9	82,0±9,7	100	100
Німодипін	5,8±1,2	89,2±7,8	100	100
Пренатально стресовані + німодипін	8,0±1,1	89,4±8,3	100	100

Таблиця 2. Показники статевої поведінки за чоловічим типом у пренатально стресованих на тлі застосування німодипіну самиць щурів 3-місячного віку (n=5)

Група тварин	Кількість		% самиць	
	наближень до самиці	садок	з процептивною поведінкою	з рецептивною поведінкою
Контроль (оварієктомовані)	5,8±1,1	0	100	0
Пренатально стресовані	9,2±2,8	1,6±0,5	100	80
Німодипін	14,0±1,5*	7,0±1,5*	100	100
Пренатально стресовані + німодипін	6,4±1,9^	0,6±0,6^	100	20

Примітки: * – вірогідність різниці із тваринами контрольної групи; # – вірогідність різниці із пренатально стресованими самицями; ^ – вірогідність різниці із тваринами групи «Німодипін».

Результати та їх обговорення

Показники гомотипової (за жіночим типом) статевої поведінки самиць як у пренатально стресованих за умов дії німодипіну тварин, так і за умов роздільної дії кожного з цих чинників практично не змінювались: всі вони демонстрували активну процептивну і рецептивну поведінку і мали досить близькі за значеннями лордозні коефіцієнти (табл. 1).

Натомість гетеротипова (за чоловічим типом) статевих поведінка суттєво змінювалась у піддослідних самиць щурів (табл. 2). На відміну від контрольних тварин, у самиць усіх трьох піддослідних груп спостерігались садки. Так, у групі самиць, що були піддані дії німодипіну в пренатальному періоді, їх кількість була найвищою і вони спостерігались в усіх тварин. Крім того, самиці цієї групи характеризувались надзвичайно активною процептивною поведінкою: у них вірогідно зростала кількість наближень до рецептивної самиці. У 80% пренатально стресованих самиць їх кількість була достовірно нижчою, ніж за умов самостійної дії німодипіну, але вищою, ніж у контрольних тварин. Нарешті, у пренатально стресованих за умов дії німодипіну самиць садки було відмічено лише в одній з 5 самиць (20%) у групі і їх кількість вірогідно відрізнялась лише від тварин за умов самостійного пренатального застосування німодипіну.

Таким чином, отримані дані свідчать на користь участі Ca^{2+} -залежних механізмів у ранньому програмуванні гетеротипової статевої поведінки самиць щурів. Раніше нами було виявлено послаблення жіночої статевої поведінки при незмінній чоловічій статевій поведінці в самиць під впливом дії верапамілу в неонатальному періоді [12]. Спостережувана маскулінізація статевої поведінки в самиць за умов застосування німодипіну в пренатальному періоді, яка не супроводжується її дефемінізацією, ймовірно, може бути пов'язана з різницею в механізмах дії німодипіну та верапамілу. Відомо, що останньому з них притаманна не тільки центральна, але й периферична дія безпосередньо на ооцити [13]. Не виключено, що певна роль у порушенні гетеротипової поведінки самиць під впливом німодипіну

належить і виявленим нами змінам метаболізму тестостерону, зокрема його 5 α -відновлення, у медіобазальному гіпоталамусі, де в самиць гризунів, як відомо, розташований центр регуляції статевої поведінки [14].

Однакова спрямованість порушень статевої поведінки за чоловічим типом у самиць за умов окремої дії пренатального стресу або німодипіну свідчить про спільність механізмів її реалізації, опосередкованих порушеннями кальцієвого гомеостазу в залучених до регуляції статевої поведінки ділянках мозку в цих тварин. Разом із тим, послаблення маскулізації статевої поведінки в пренатально стресованих за умов дії німодипіну самиць наводить на думку про причетність інших стресових чинників, зокрема опіоїдів, до взаємодії з кальцієвими каналами нейронів головного мозку, що розвивається. Проте це питання потребує подальшого вивчення.

Участь Са²⁺-залежних механізмів у регуляції статевої поведінки в самців щурів досліджено недостатньо. Зокрема в літературі наведено дані щодо впливу цілої низки інгібіторів кальцій-кальмодулінової системи на статеву поведінку самців щурів [6]. Проте, у згаданій роботі не використовувався такий широко розповсюджений на сьогодні блокатор кальцієвих каналів як німодипін. Відсутні дані й щодо ефектів німодипіну за умов його пренатального застосування відносно раннього програмування статевої поведінки в щурів. У проведених раніше дослідженнях нами було підтверджено наявність порушень статевої поведінки в пренатально стресованих самців щурів за типом її демаскулізації [15,16]. Отже вивчення статевої поведінки у самців щурів за умов поєднаної дії пренатального стресу та блокатора внутрішньоклітинних кальцієвих каналів німодипіну також становило певний інтерес.

Результати дослідження статевої поведінки за чоловічим типом у самців щурів 3-місячного віку наведено в **таблиці 3**.

Часові і кількісні характеристики статевої поведінки за чоловічим типом аналізувались окремо для кожного тестування, оскільки для деяких параметрів (латентності першої садки, інтромісії та еякуляції, кількості еякуляцій) у 1-му і 2-му тестуваннях у

Таблиця 3. Вплив пренатального стресу на тлі дії німодипіну на параметри статевої поведінки за чоловічим типом у самців щурів (n = 5)

Параметри	Групи самців			
	Інтактні	Пренатально стресовані	Німодипін	Пренатально стресовані + Німодипін
Перше тестування				
Латентний період (с): першої садки	29,0 $\pm$ 3,6	55,2 $\pm$ 17,1	32,6 $\pm$ 9,2	18,0 $\pm$ 2,9*
першої інтромісії	63,4 $\pm$ 14,1	115,8 $\pm$ 40,6	34,0 $\pm$ 9,8	42,6 $\pm$ 24,0
першої еякуляції	723,6 $\pm$ 74,6	671,6 $\pm$ 147,7	715,0 $\pm$ 137,3	686,6 $\pm$ 289,0
Постеякуляторний рефрактерний період (с)	345,4 $\pm$ 40,0	554,8 $\pm$ 122,2	420,8 $\pm$ 50,5	262,2 $\pm$ 91,4
Кількість: садок без інтромісій	3,8 $\pm$ 1,6	1,6 $\pm$ 0,7	0,6 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,6
інтромісій	15,2 $\pm$ 1,9	12,0 $\pm$ 0,9	13,8 $\pm$ 1,6	13,4 $\pm$ 1,8
еякуляцій	2,2 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2*	2,0 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,6
Друге тестування				
Латентний період (с): першої садки	7,6 $\pm$ 1,3***	33,0 $\pm$ 7,0**	8,2 $\pm$ 1,2 ^a	10,2 $\pm$ 3,9 ^a
першої інтромісії	13,2 $\pm$ 4,1**	38,4 $\pm$ 10,0*	36,4 $\pm$ 26,5	12,2 $\pm$ 6,0
першої еякуляції	402,6 $\pm$ 52,1*	638,6 $\pm$ 77,9*	775,2 $\pm$ 233,6	393,4 $\pm$ 145,1
Постеякуляторний рефрактерний період (с)	315,4 $\pm$ 23,0	381,6 $\pm$ 33,4	341,8 $\pm$ 54,7	261,6 $\pm$ 78,5
Кількість: садок без інтромісій	0,6 $\pm$ 0,6	0,4 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,5	0
інтромісій	15,4 $\pm$ 1,1	16,8 $\pm$ 1,8	14,0 $\pm$ 3,8	16,6 $\pm$ 3,4
еякуляцій	3,0 $\pm$ 0,3**	1,6 $\pm$ 0,2**	2,0 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,6

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ порівняно з інтактними тваринами. ^a $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ порівняно з тією ж групою тварин у I тестуванні. ^a – достовірність різниці порівняно з групою пренатально стресованих самців.

межах кожної з досліджених груп тварин було відмічено наявність вірогідної різниці, що пов'язано з надбанням сексуального досвіду і формуванням стереотипних поведінкових реакцій.

Пренатальний стрес викликав порушення як центрального (подовження періоду до першої садки в 4,3 рази, до першої інтромісії у 2,9 рази), так і периферичного (збільшення латентності еякуляцій в 1,6 рази і зменшення їх кількості в 1,9 рази) механізмів регуляції чоловічої статевої поведінки.

Як самостійне застосування німодипіну, так і введення його вагітним самицям перед імобілізаційним стресуванням не викликало суттєвих змін досліджених характеристик статевої поведінки за чоловічим типом у їхніх нащадків чоловічої статі. Більш того, у пренатально стресованих за умов дії німодипіну самців відновлювався, порівняно з пренатально стресованими тваринами, латентний період садки, тобто один із проявів мотиваційного компоненту.

Дослідження статевої поведінки за жіночим типом, проведене на кастрованих самцях, які отримали замісну гормональну терапію естрадіолу бензоатом та прогестероном, виявило значні порушення в групі самців, що отримували німодипін в пренатальному періоді, та пренатально стресованих на тлі дії німодипіну тварин (табл. 4). В обох групах зросла кількість самців із рецептивною поведінкою, тобто таких, що демонстру-

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Показники статевої поведінки за жіночим типом у пренатально стресованих на тлі застосування німодипіну самців щурів 3-місячного віку (n = 5)

Група тварин	Кількість лордозів	Лордозний коефіцієнт, %	Кількість садок рецетивних самців	% самців			
				з процентивною поведінкою	з рецетивною поведінкою	з гомосексуальною поведінкою	з бісексуальною поведінкою
Контроль (кастровані)	0	0	0	60	0	0	0
Пренатально стресовані	0	0	0	100	0	0	0
Німодипін	2,6±1,6*	37,0±14,6*	3,0±1,0*	100	80	80	60
Пренатально стресовані + німодипін	2,8±1,6*#	28,0±16,6*#	0^	60	60	0	0

Примітки: * – вірогідність різниці з групою інтактних самців за критерієм U; # – вірогідність різниці з пренатально стресованими самцями за критерієм U; ^ – вірогідність різниці з самцями, що отримували німодипін в пренатальному періоді за критерієм U.

вали лордозну реакцію у відповідь на садки активного самця. Крім того, у 80% самців у групі, що отримували німодипін в пренатальному періоді, спостерігалась гомосексуальна поведінка, що проявлялась у садках кастрованого самця по відношенню до активного самця. Зрештою, 60% тварин цієї групи характеризувались бісексуальною поведінкою, тобто демонстрували водночас і лордозну реакцію, і садки. У групі пренатально стресованих за умов застосування німодипіну тварин не було відмічено самців з гомо- та бісексуальною поведінкою.

Таким чином, самостійне застосування німодипіну в пренатальному періоді спричинило значні порушення статевої поведінки в самців щурів за жіночим типом, що цілком узгоджується з даними щодо аналогічних змін гетеротипової поведінки самців щурів, викликаних застосуванням інших інгібіторів кальцій-кальмодулінової системи у ранньому постнатальному періоді [6]. Разом із тим, у пренатально стресованих на тлі застосування німодипіну самців не спостерігалось проявів гомо- та бісексуальної поведінки, хоча в 60% тварин цієї групи, на відміну від пренатально стресованих самців, спостерігалась лордозна реакція.

Таким чином, можна припустити, що у фемінізації статевої поведінки самців за умов самостійного застосування німодипіну та при його поєднанні із пренатальним стресуванням дії провідним чинником є саме опосередковані німодипіном ефекти на клітинні кальцієві канали L-типу.

Результати проведених досліджень свідчать про участь кальцієвої сигналізації у формуванні нейроендокринної регуляції системи репродукції в ранньому онтогенезі, а також у патогенезі її епігенетичних порушень внаслідок гормонального дисбалансу та пренатального стресу.

Список використаної літератури

1. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В., Синицын П.В., Полякова Л.И. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты

- пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринол. 2000, 46, № 1, 30-34. (Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V., Sinitsyn P.V., Polyakova L.I. Early and remote neuroendocrine effects of prenatal stress in male and female rats // Problemy endokrinologii. 2000, 46, N 1, 30-34).
2. Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V. Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain // J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1999, 69, N 1-6, 109-115.
3. Mattson M.P. Calcium as sculptor and destroyer of neural circuitry // Exp. Gerontol. 1992, 27, 29-49.
4. Pappas I.S., Parnavelas J.G. Generation and differentiation of cortical calretinin-expressing neurons in vitro // Soc. Neurosci. Abstr. 1996, 22, 988.
5. Davis E.C., Popper P., Gorski R.A. The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area // Brain Res. 1996, 734, 10-18.
6. Rodriguez-Medina M., Canchola E., Vergara-Onofre M., Rosado A. Ca²⁺/Calmodulin system: participation on rat sexual hypothalamic differentiation // Pharm. Biochem. Behav. 1993, 46, 697-702.
7. Bar P.R.D., Traber J., Schuurman T., Gispens W.H. CNS and PNS effects of nimodipine // J. Neural. Transm. (Suppl.). 1990, 31, 55-71.
8. Gispens W.H., Hamers F.P. Calcium and neuronal dysfunction in peripheral nervous system // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994, 747, 419-430.
9. Biessels G.J., ter Laak M.P., Kamal A., Gispens W.H. Effects of the Ca²⁺ antagonist nimodipine on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats // Brain Res. 2005, 1035, 86-93.
10. Canchola E., Rodriguez-Medina M., Dueas-Tentori H., Mercado E., Rosado A. Ca²⁺/calmodulin system: Participation in the progesterone-induced facilitation of lordosis behavior in the ovariectomized estrogen-primed rat // Pharmacol. Biochem. Behav. 1996, 54, N 2, 403-407.
11. Holson R.R., Gough B., Sullivan P., Badger T., Sheenan D.M. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats // Neurotoxicol. Teratol. 1995, 17, 393-401.
12. Тарасенко Л.В. Метаболізм тестостерону в мозку неонатально андрогенізованих самиць щурів раннього постнатального віку за умов застосування верапамілу // Патологія. 2008, 5, № 2, 33. (Tarasenko L.V. Testosterone brain metabolism in neonatally androgenized female rats of early postnatal age treated with verapamil // Patologia. 2008, 5, N 2, 33).
13. Вознесенська Т.Ю., Алексеева І.М., Янчій Р.І. Вплив верапамілу на ооцити мишей // Тези доп. Конф. «Актуальні проблеми фармакології та токсикології», Київ. 2000, 7. (Voznesenska T.Yu., Alekseeva I.M., Yanchiy R.I. Verapamil effects on mouse oocytes // Abstracts of Conference «Actual problems of pharmacology and toxicology», Kyiv. 2000, 7).
14. Тарасенко Л.В. Вплив внутрішньоклітинних іонів кальцію на метаболізм тестостерону в мозку пренатально стресованих щурів // Клін. експерим. патологія. 2012, XI, № 3(41), ч.1, 162-165. (Tarasenko L.V. Influence of intracellular calcium ions on testosterone metabolism in the brain of prenatally stressed rats // Klin. Experim. Patologia. 2012, XI, N 3(41), p.1, 162-165).
15. Тарасенко Л.В. Протекторна дія дексаметазону щодо порушень метаболізму тестостерону у мозку та статевої поведінки, індукованих пренатальним стресом у щурів // Ендокринологія. 2008, 13, № 2, 248-256. (Tarasenko L.V. Dexamethasone protective

effect concerning disorders of testosterone metabolism and sexual behavior induced by prenatal stress in rats // Endokrynologia. 2008, 13, N 2, 248-256).

16. Reznikov A.G., Nosenko N.D., Tarasenko L.V., Sinitsyn P.V., Lymareva A.A. Prenatal dexamethasone prevents early and long-lasting neuroendocrine and behavioral effects of maternal stress on male offspring // Фізіол. Журн. 2008, 54, № 5, 28-39. (Physiol. Zhurnal, 2008, 54, N 5, 28-39).

(Надійшла до редакції 17.07.2014)

Особенности формирования полового поведения у пренатально стрессированных крыс в условиях действия нимодипина в критический период половой дифференциации мозга

Л.В. Тарасенко

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

Резюме. Цель исследования заключалась в изучении участия клеточных кальциевых каналов в регуляции полового поведения у пренатально стрессированных самцов и самок крыс при помощи блокатора кальциевых каналов нимодипина. Пероральное применение нимодипина перед стрессированием беременных самок привело у их потомков женского пола к существенному ослаблению маскулинизации гетеротипического полового поведения. Пренатально стрессированные в условиях применения нимодипина самцы характеризовались появлением лордозной реакции без проявлений гомо- и бисексуальности, при этом параметры мужского полового поведения у этих животных оставались неизменными. Полученные результаты свидетель-

ствуют об участии кальциевой сигнализации в формировании нейроэндокринной регуляции системы репродукции в раннем онтогенезе, а также в патогенезе ее нарушений вследствие гормонального дисбаланса и пренатального стресса.

Ключевые слова: пренатальный стресс, блокаторы кальциевых каналов, гомотипическое и гетеротипическое половое поведение.

Peculiarities of sexual behaviour formation in prenatally stressed rats exposed to nimodipine during critical period of brain sexual differentiation

L.V. Tarasenko

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

Summary. The object of the research was to study the participation of calcium channels in the regulation of sexual behaviour, by means of calcium channel blocker nimodipine in prenatally stressed male and female rats. Oral nimodipine used before stressing of pregnant females caused substantially weakening of heterotypical sexual behavior masculinization. Prenatally stressed exposed to nimodipine male offsprings were characterised by appearance of lordose reaction without demonstration of homo- or bisexuality, while male sexual behaviour parameters remained unchanged. The results obtained indicate that calcium signalling participate in the forming of neuroendocrine regulation of reproduction in the early ontogenesis and in the pathogenesis of its disorders due to hormonal imbalance and prenatal stress.

Keywords: prenatal stress, calcium channel blockers, homotypical and heterotypical sexual behaviour.

Корекція окремих ланок обміну серотоніну за експериментального цукрового діабету 2 типу

Ю.Т. Сергійчук¹,
В.В. Конопельнюк¹,
Т.М. Тихоненко²,
Т.М. Кучмеровська^{1,2*}

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка;

²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

Резюме. Досліджено сумісний вплив нікотинаміду, ацетил-L-карнітину та α -ліпоєвої кислоти на стан окремих ланок обміну серотоніну та рівень NAD у головному мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу. На тлі розвитку інсулінорезистентності за цукрового діабету спостерігалось зростання вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові в 1,8 та 2 рази відповідно. При цьому вміст NAD у мозку щурів знижувався на 44% порівняно з контролем. За умов цукрового діабету вміст триптофану та серотоніну в крові знижувався на 40% та 45%, а в мозку – на 62% та 53% відповідно. Сумісне введення досліджуваних сполук викликало зниження вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну відповідно в 1,4 та 1,7 рази порівняно з показниками щурів із ЦД 2 типу. Також встановлено нормалізацію вмісту серотоніну в крові та підвищення його вмісту в мозку на 46%, зростання вмісту триптофану в крові та мозку відповідно на 51% та 47% порівняно з показниками щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу. Активність триптофан-гідроксилази за цукрового діабету підвищувалася на 20% порівняно з контролем та частково знижувалася при сумісному введенні нікотинаміду, ацетил-L-карнітину та α -ліпоєвої кислоти. Таким чином, сумісне введення цих сполук може знайти застосування для корекції порушень функціонування ключових ланок обміну серотоніну в мозку за цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, серотонін, нікотинамід, ацетил-L-карнітин, α -ліпоєва кислота.

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найпоширеніших ендокринних захворювань в усьому світі, що становить глобальну медико-соціальну проблему ХХІ століття. На ЦД хворіє понад 366 млн осіб, а до 2030 року, за прогнозом Міжнародної діабетичної асоціації, їх число може збільшитися до 552 млн [1].

Найбільш поширеним є ЦД 2 типу – складне гетерогенне захворювання, характерною ознакою якого є підвищення рівня глюкози в крові в результаті розвитку резистентності до інсуліну, що супроводжується порушенням її засвоєння периферичними тканинами [2].

Серед пізніх ускладнень ЦД, особливе місце належить периферичній діабетичній нейропатії (ПДН), яка розвивається майже в 50% хворих на ЦД та супроводжується дегенерацією пери-

* адреса для листування (Correspondence): Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01601, Україна.
e-mail: kuch@biochem.kiev.ua

© Ю.Т. Сергійчук, В.В. Конопельнюк, Т.М. Тихоненко, Т.М. Кучмеровська

феричних нервів, структурними ушкодженнями аксонів, мієлінової оболонки та сполучної тканини, що оточує нервові волокна. Вважають, що до розвитку ПДН призводить інтенсифікація окислювального стресу, викликаного гіперглікемією, яка може спричиняти модифікації різних білків, зокрема, ензимів та рецепторів у результаті глікозилювання, що змінює їх функції [3].

Не дивлячись на те, що існують відомості щодо механізмів, які лежать в основі розвитку ПДН, на даний час механізми, які залучені до розвитку структурних, метаболічних та функціональних порушень у мозку, досліджені недостатньо.

Наші попередні дослідження продемонстрували, що в мозку за експериментального ЦД 1 типу відбуваються суттєві порушення, пов'язані з активацією процесів полі-ADP-рибозилування ядерних протеїнів, екзоцитозу та функціонального стану медіаторних систем, зокрема серотонінергічної [4-6].

Незважаючи на те, що всі зміни, як вважають деякі дослідники, що відбуваються в центральній нервовій системі за умов розвитку ЦД, є вторинними відносно метаболічних порушень, проте специфічні зміни у функціонуванні нейротрансмітерних систем можуть бути первинними у розвитку таких порушень, як маніакально-депресивний синдром, когнітивні зміни, тощо. Оскільки відомо, що при таких нейродегенеративних захворюваннях як хвороби Паркінсона та Альцгеймера відбуваються суттєві зміни у функціонуванні серотонінергічної та дофамінергічної систем, то останнім часом значну увагу приділяють дослідженню функціонування саме цих систем моноамінів за ЦД 2 типу, особливо в контексті їх функціонального стану та рівня відповідних їм медіаторів [7,8].

За нормальних фізіологічних умов у регуляторній системі організму існує злагоженість у функціонуванні нейромедіаторних систем. Тому зміни вмісту будь-якого із медіаторів, можуть призводити до порушень функціонування медіаторних систем. Показано, що в деяких ділянках мозку підвищений вміст серотоніну знижує вивільнення глутамату і водночас стимулює вивільнення гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у гіпокампі, лобовій частині мозку та мозочку, тим самим модулюючи глутамат- та ГАМК-опосередковані ефекти в нервових структурах, які відповідають за когнітивні функції та сприйняття болю [9]. Тому не виключено, що зміни вмісту серотоніну та порушення процесів його екзоцитозу можуть не тільки призводити до порушень функціонування інших нейромедіаторних систем, але і до розвитку енцефалопатій за діабету [10,11].

Відсутність чітких уявлень щодо патогенетичних механізмів, що лежать в основі розвитку дисфункцій мозку за ЦД, таких як когнітивні зміни, депресивні стани тощо, на даний час потребує з'ясування цих механізмів, що сприятиме лікуванню діабетичної нейропатії. Серед найбільш вживаних цукрознижувальних засобів, які застосовують при лікуванні ЦД, є препарати групи сульфанілсечовини, меглітиніди, бігуаніди та тіазолідиндіони [12]. Останнім часом найчастіше застосовують метформін, що належить до бігуанідів, основний механізм дії якого полягає у запобіганні розвитку резистентності периферичних тканин до інсуліну, особливо м'язової та печінки, шляхом впливу на експресію інсулінових рецепторів на поверхні клітин та активність тирозинкінази [13].

На даний час увага дослідників зосереджена на пошуку антидіабетичних препаратів природного походження. Більше того, у лікуванні ЦД почали використовувати комплексну терапію із застосуванням одного чи двох компонентів з натуральних джерел. Оскільки інтенсивна гіпоглікемічна терапія не спроможна повністю запобігати розвитку полінейропатій, виправданим є пошук нових, натуральних, препаратів, які б без побічних наслідків могли б корегувати біохімічні процеси, залучені до їх розвитку.

На нашу думку, такі біологічно активні сполуки, як нікотинамід (NAm), ацетил-L-карнітин (АК) та α -ліпоєва кислота (α -ЛК), у поєднанні можуть більш ефективно впливати на метаболічні процеси в мозку за ЦД 2 типу.

Так NAm, біологічно активна форма вітаміну В₃, є попередником біосинтезу нікотинаміддинуклеотиду (NAD), який, у свою чергу, залучений до важливих ланок клітинного метаболізму. NAD є коферментом численних дегідрогеназ, які беруть участь в енергетичному обміні клітин. ADP-рибоза, що утворюється з NAD, є субстратом процесів моно- та полі-ADP-рибозилування протеїнів, які надаються при одноланцюгових розривах молекул ДНК за апоптичної загибелі нейронів [14].

Другою сполукою є ацетил-L-карнітин. Однією із основних його функцій є перенесення залишків жирних кислот через внутрішню мітохондріальну мембрану, що забезпечує нормальне протікання процесів β -окислення жирних кислот та синтезу АТР. Окрім важливої ролі в метаболізмі ліпідів, АК є потужним антиоксидантом. Враховуючи його здатність легко проникати через гематоенцефалічний бар'єр, використання АК в якості коригуючого засобу попереджуватиме розвиток окислювальних процесів у нервових клітинах за ЦД [15,16].

α -ЛК є коферментом ензимів групи кокар-

Оригінальні дослідження

боксилаз, ензимів обміну вуглеводів та жирів, особливо при окисному декарбоксилюванні кетокислот (піровиноградної та кетоглутарової). Крім того, α -ЛК володіє антиоксидантною, гіпоглікемічною, імунотропною, нейропротекторною та енергетичною дією [17,18].

Вищезазначене свідчить про можливість поєднання цих біологічно активних сполук природного походження для корекції біохімічних процесів, які порушуються за ЦД.

Метою нашої роботи було з'ясування сумісного впливу NAm, АК та α -ЛК на стан окремих ланок обміну серотоніну в крові та головному мозку й рівень NAD у мозку щурів за експериментального ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

Експериментальний ЦД 2 типу викликали одноразовим внутрішньочеревним введенням новонародженим 1-2-добовим щурят розчину стрептозотцину з розрахунку 80 мг на 1 кг маси тіла [19].

Тварин утримували в стандартних умовах при вільному доступі до їжі та води. Дослідження проводились згідно з правилами Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.) [20]. У досліді використовували самців щурів лінії Wistar масою 180-200 г через 3 місяці після індукції діабету.

Тварини були розділені на 3 групи – контрольна група щурів, група щурів з ЦД 2 типу та щури з ЦД 2 типу, яким протягом 14 діб вводили NAm у дозі 100 мг/кг, α -ЛК – 50 мг/кг та АК – 100 мг/кг маси тіла тварин.

Для контролю розвитку захворювання визначали основні показники ЦД 2 типу. Концентрацію глюкози вимірювали за допомогою приладу «ГЛЮКОФОТ-II» (Україна) згідно з інструкцією. Вміст глікозильованого гемоглобіну вимірювали спектрофотометричним методом за допомогою набору реактивів фірми Lachema (Чехія).

Пероральний тест на толерантність до глюкози проводили відповідно до методу [21] з власними модифікаціями. Перед проведенням тесту тварини натщесерце були анестезовані за допомогою інтраперитонеальної ін'єкції тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси тіла тварини. Після визначення концентрації глюкози в крові щурам *per os* за допомогою зонду вводили розчин глюкози в загальному об'ємі 2 мл із розрахунку 2 г/кг маси тварини. Із хвостової вени за допомогою внутрішньовенного катетера через 15, 30 та 60 хв відбирали проби крові, в яких визначали концен-

трацію глюкози. Результати тесту представляли у вигляді глікемічних кривих, які відображають наскільки швидко відбувається нормалізація рівня цукру в крові щурів.

Фракції серотоніну та триптофану з крові та мозку щурів отримували, використовуючи іонно-обмінну хроматографію (Bio Rad, Biologic LP, Richmond, USA). Вміст серотоніну та триптофану визначали спектрофлуориметрично (Shimadzu RF-1501, Японія) при довжині хвилі збудження ($\lambda_{\text{збудж}}$) – 295 нм та випромінювання ($\lambda_{\text{випр}}$) – 550 нм та $\lambda_{\text{збудж/випр}} = 295/550$ нм відповідно [22,23]. Триптофан-гідроксилазну активність (К.Ф.1.14.16.4) визначали спектрофлуориметрично за накопиченням кінцевого продукту реакції 5-гідрокситриптофану при $\lambda_{\text{збудж/випр}} = 295/540$ нм [24]. Визначення триптофан-декарбоксилазної (К.Ф. 4.1.1.28) активності в мозку проводили за методом, який оснований на флуориметричному визначенні накопичення продукту реакції триптаміну ($\lambda_{\text{збудж/випр}} = 280/350$ нм) [25].

Рівень NAD визначали ферментативно з використанням алкогольдегідрогенази (К.Ф. 1.1.1.1) у депротейнізованих та деіонізованих кислотних екстрактах ($\lambda = 340$ нм) [26]. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою прикладних програм статистичного аналізу Microsoft Excel. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували параметричний критерій Ст'юдента. Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

На першому етапі наших досліджень важливо було з'ясувати чи розвивається інсулінорезистентність як характерна ознака ЦД 2 типу в експериментальних щурів та чи здатні досліджувані сполуки (ДС) їй запобігати.

На **рис.1** представлені глікемічні криві, які відображають, наскільки швидко нормалізується рівень глюкози в крові у відповідь на введення екзогенної глюкози в групі контрольних тварин, щурів з експериментальним ЦД та в діабетичних щурів за умов сумісного введення NAm, АК та α -ЛК. Виявлено, що швидкість засвоєння глюкози периферичними тканинами знизилась в 1,3 рази в щурів із ЦД 2 типу порівняно з показниками контрольної групи тварин, що узгоджується з літературними даними та відповідає загальній картині розвитку та перебігу ЦД 2 типу [27].

За введення ДС встановлено, що швидкість засвоєння глюкози периферичними тканинами практично повертається до показників контролю. Не виключено, що така сумісна дія цих

сполук на резистентність клітин до інсуліну може здійснюватися завдяки присутності АК, який, як показано в деяких дослідженнях, здатен підвищувати чутливість клітин до інсуліну, тим самим сприяючи засвоєнню глюкози клітинами периферичних тканин організму [28].

Безперечно, що важливими критеріями розвитку ЦД 2 типу є рівень глюкози та глікозилюваного гемоглобіну в крові. Так, у щурів з експериментальним ЦД 2 типу спостерігалось підвищення рівня глюкози натще та глікозилюваного гемоглобіну в 1,8 та 2 рази (рис. 2, 3) порівняно з показниками контролю. Введення ДС призводило до зниження вмісту глюкози та

глікозилюваного гемоглобіну в 1,4 та 1,7 рази відповідно порівняно з показниками щурів із ЦД 2 типу. Разом із тим, рівень цих показників залишався достовірно вищим порівняно з відповідними їм у контрольних щурів. Виявлений коригуючий вплив ДС на рівень глюкози та глікозилюваного гемоглобіну може здійснюватися за рахунок сумісної дії цих сполук [15-18].

Для з'ясування ролі серотонінергічної медіаторної системи в розвитку енцефалопатії на тлі ЦД 2 типу важливо було визначити вміст NAD та серотоніну, оскільки вони, особливо за патологічних умов, конкурують за спільний попередник їх біосинтезу триптофан. Це є доцільним ще й тому, що нами встановлена здатність NAD модулювати серотонінергічну медіаторну систему, а також були виявлені суттєві зміни вмісту NAD у головному мозку щурів за ЦД 1 типу, що впливало на функціонування цієї нейромедіаторної системи [5]. Більше того, рівень NAD у мозку діабетичних щурів може також відображати функціональну активність численних дегідрогеназ у головному мозку. Як свідчать дані, представлені на рис. 4, вміст NAD у головному мозку щурів з експериментальним ЦД 2 типу знижувався на 44% порівняно з контрольними показниками, що може свідчити як про порушення його біосинтезу в результаті недостатності попередників його синтезу, так і про використання його пулу на реалізацію процесів рибозилування, які активовані за діабету [14]. Відомо, що за дефіциту NAD знижується продукція АТР в гліколітичному шляху.

Введення ДС діабетичним щурам призводило до суттєвого підвищення вмісту NAD у мозку, що може здійснюватися переважно за рахунок NAm, як попередника його біосинтезу. Ці дані також можуть свідчити про те, що на тлі зниження

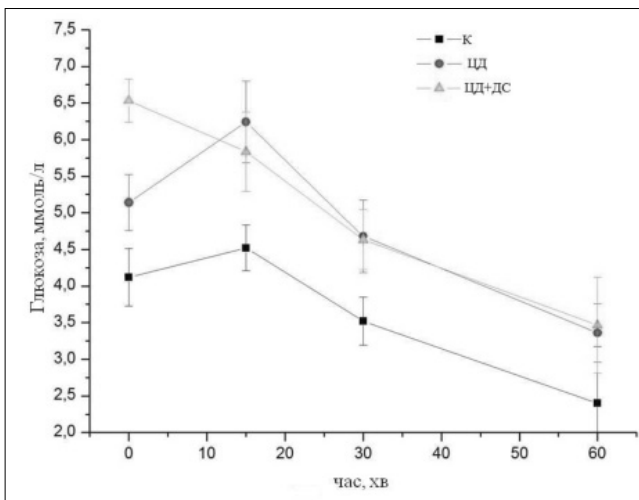


Рисунок 1. Глікемічні криві контрольних щурів (К), щурів з експериментальним ЦД 2 типу (ЦД) та за введення на його тлі досліджуваних сполук (ЦД+ДС) ($M \pm m$, $n=8$).

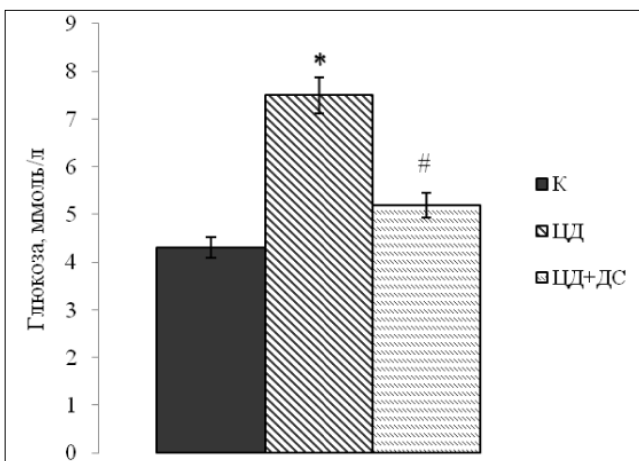


Рисунок 2. Концентрація глюкози в крові контрольних щурів (К), щурів з експериментальним ЦД 2 типу (ЦД) та за введення на його тлі досліджуваних сполук (ЦД+ДС) ($M \pm m$, $n=8$).

Тут і на рис. 3-7: * - вірогідність різниці порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$); # - вірогідність різниці порівняно з показниками групи тварин із ЦД 2 типу ($p < 0,05$).

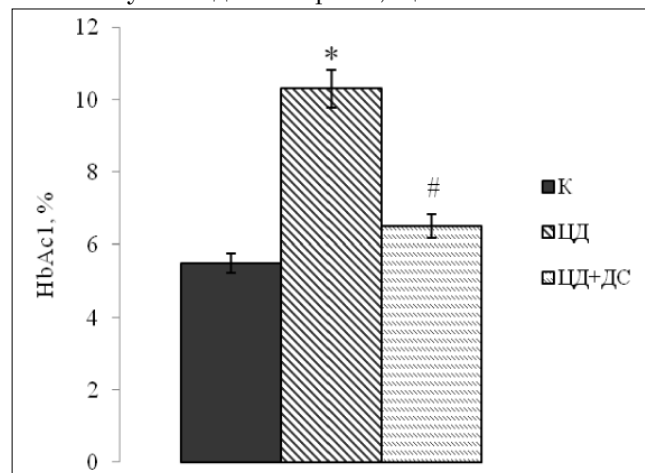


Рисунок 3. Вміст глікозилюваного гемоглобіну в крові контрольних щурів (К), щурів з експериментальним ЦД 2 типу (ЦД) та за введення на його тлі досліджуваних сполук (ЦД+ДС) ($M \pm m$, $n=8$).

Оригінальні дослідження

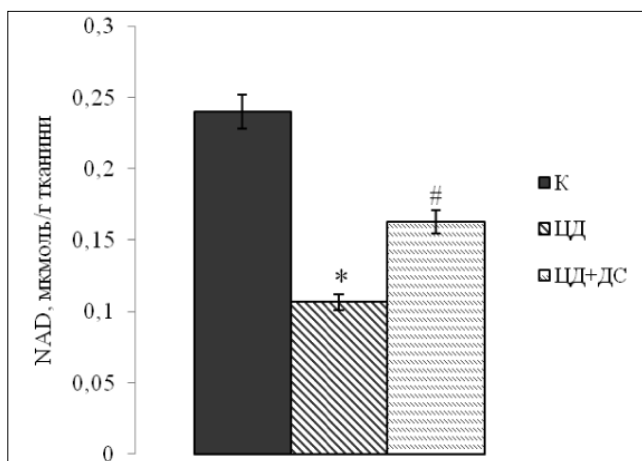


Рисунок 4. Вміст NAD у мозку контрольних щурів (К), щурів з експериментальним ЦД 2 типу (ЦД) та за введення на його тлі досліджуваних сполук (ЦД+ДС) ($M \pm m$, $n=8$).

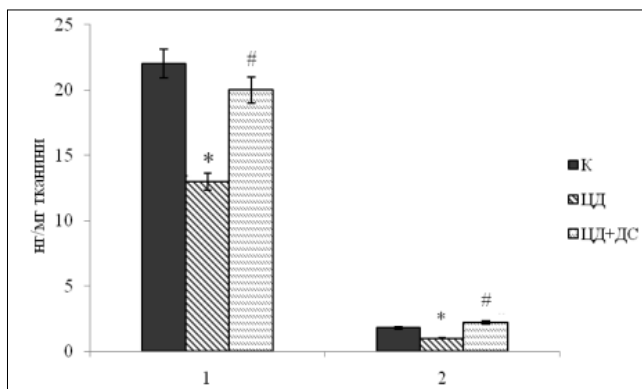


Рисунок 5. Вміст триптофану (1) та серотоніну (2) в сироватці крові контрольних щурів (К), щурів з експериментальним ЦД 2 типу (ЦД) та за введення на його тлі досліджуваних сполук (ЦД+ДС) ($M \pm m$, $n=8$).

рівня NAD за ЦД буде зазнавати змін функціонування медіаторних систем, зокрема серотонінергічної. Тому важливо було визначити концентрації триптофану та серотоніну в сироватці крові щурів, оскільки триптофан є спільним джерелом біосинтезу серотоніну та NAD.

Як свідчать дані, представлені на рис. 5, розвиток ЦД 2 типу супроводжувався зниженням вмісту триптофану на 40%, серотоніну – на 45% у сироватці крові щурів з експериментальним ЦД 2 типу порівняно з контролем.

Зниження вмісту триптофану, з одного боку, може свідчити про порушення співвідношення амінокислот, які конкурують із ним за проходження гематоенцефалічного бар'єру, а з іншого – конкуренцією за нього між NAD та серотоніном. Знижений рівень серотоніну в сироватці крові можна також пояснити порушенням його біосинтезу в клітинах шлунково-кишкового тракту внаслідок недостатності сполук, які за-

лучені до його синтезу, зокрема триптофану. За введення ДС встановлено нормалізацію вмісту серотоніну та підвищення вмісту триптофану на 51% у сироватці крові порівняно з показниками щурів з експериментальним ЦД 2 типу.

Так як було виявлено зниження вмісту триптофану та серотоніну в сироватці крові діабетичних щурів, доцільним було оцінити їх вміст та активність основних ензимів біосинтезу серотоніну в головному мозку контрольних щурів, щурів із стрептозотоцин-індукованим ЦД 2 типу та за умови введення діабетичним щурам NAm, α -ЛК та АК.

Було виявлено зниження вмісту триптофану на 62% в головному мозку щурів із ЦД 2 типу (рис. 6;1). При введенні NAm, АК та α -ЛК вміст триптофану в головному мозку щурів збільшився на 47% порівняно з показниками групи щурів із ЦД 2 типу. Підвищення вмісту триптофану в мозку при сумісному застосуванні ДС можна пояснити тим, що завдяки достатній наявності NAm для біосинтезу NAD триптофан не використовується. Не виключено також, що ДС впливають на мембранний транспортер, оскільки припускають, що триптофан із позаклітинної рідини надходить до серотонінергічних нейронів за участі неспецифічного мембранного транспортера, який також залучений до транспорту інших нейтральних амінокислот (валіну, лейцину, ізолейцину) [29,30]. Саме тому вміст триптофану в нейронах та інтенсивність його транспорту з позаклітинного середовища залежать не лише від його концентрації, але й від співвідношення концентрацій конкуруючих із ним нейтральних амінокислот.

Встановлено, що за ЦД 2 типу спостерігається зниження вмісту серотоніну в головному мозку щурів на 53% порівняно з показниками контрольної групи щурів, що пояснюється порушеннями біосинтезу серотоніну внаслідок змін у метабо-

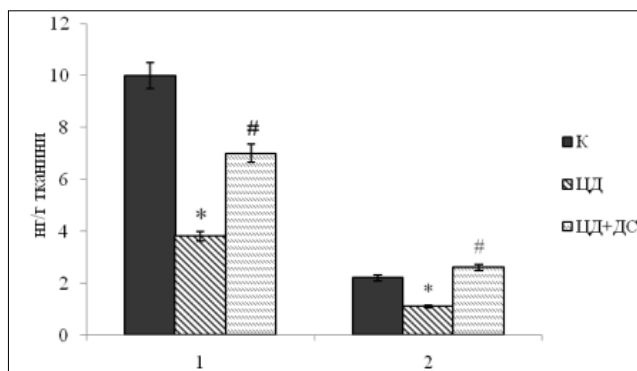


Рисунок 6. Вміст триптофану (1) та серотоніну (2) в головному мозку контрольних щурів (К), щурів з експериментальним ЦД 2 типу (ЦД) та за введення на його тлі досліджуваних сполук (ЦД+ДС) ($M \pm m$, $n=8$).

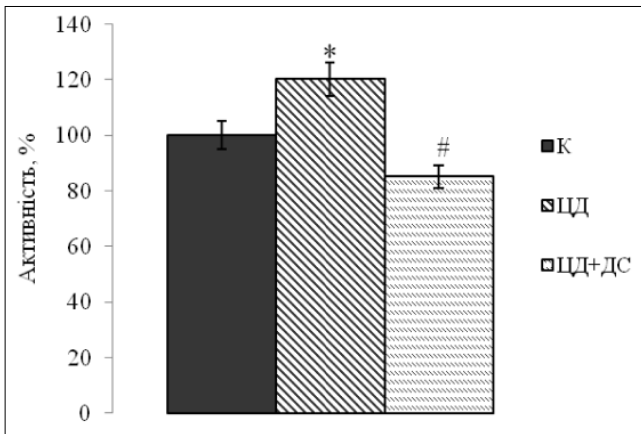


Рисунок 7. Активність триптофан-гідроксилази в мозку контрольних щурів (К), щурів з експериментальним ЦД 2 типу (ЦД) та за введення на його тлі досліджуваних сполук (ЦД+ДС) ($M \pm m$, $n=8$).

лічних процесах, які спрямовані на підтримання фізіологічного рівня серотоніну в організмі [31]. При введенні NAm, α -ЛК та АК спостерігалось зростання вмісту серотоніну на 54% порівняно з групою тварин із ЦД 2 типу (**рис. 6;2**). Отримані нами дані узгоджуються з даними, які показують, що корегуючий ефект ДС може досягатися за рахунок здатності АК модулювати допамінергічну систему, інтенсифікуючи продукування серотоніну та посилюючи його дію, а також захищаючи клітини мозку від нейротоксичної дії аміаку [32].

Відомо, що ключовим ферментом біосинтезу серотоніну є триптофан-гідроксилаза, активність якої була на 20% вище порівняно з контролем (**рис. 7**). Введення ДС знижувало активність досліджуваного ферменту на 33% порівняно з показниками щурів діабетичної групи. Оскільки вміст субстрату триптофан-гідроксилази, триптофану, у мозку та сироватці крові, навпаки підвищився за введення ДС, то зниження активності триптофан-гідроксилази може відбуватися за рахунок змін експресії цього ферменту [33].

Оскільки достовірних змін триптофан-декарбоксілазної активності в головному мозку щурів виявлено не було, дані не наведені.

Грунтуючись на отриманих нами даних, можна зробити висновок, що зниження вмісту триптофану і серотоніну в крові та мозку і рівня NAD у мозку відбувається за рахунок конкуренції між ферментами, які використовують їх спільний попередник, триптофан, а підвищення активності триптофан-гідроксилази в мозку свідчить про те, що за цієї патології відбуваються суттєві порушення у функціонуванні серотонінергічної медіаторної системи. Це, у свою чергу, може призводити до змін функціонування інших медіаторних систем, і не лише збудливих, але й гальмівних.

Всі виявлені нами порушення лежать в основі патогенетичних механізмів, які призводять до виникнення та прогресування діабетичної енцефалопатії. Сумісне введення NAm, α -ЛК та АК сприяло нормалізації досліджуваних показників обміну серотоніну та рівня NAD, які відіграють важливу роль у функціонуванні мозку.

Список використаної літератури

- Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diab. Res. Clin. Pr.* 2010, N 87, 4-14.
- Lin Y. and Sun Z. Current views on type 2 diabetes // *J. Endocrin.* 2010, N 204, 1-11.
- Tesfaye S., Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy // *Diab. Metab. Res. Rev.* 2012, N 28, 8-14.
- Drel V.R., Pacher P., Stavnichuk R., Xu W., Zhang J., Kuchmerovska T.M., Slusher B., Obrosova I.G. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition counteracts renal hypertrophy and multiple manifestations of peripheral neuropathy in diabetic Akita mice // *Int. J. Mol. Med.* 2011, 4, N 28, 629-635.
- Kuchmerovska T., Shymanskyi I., Donchenko G., Pakirbaeva L., Klimenko A. Poly-ADP-ribosylation enhancement in brain cells nuclei is associated with diabetic neuropathy // *J. Diab. Complicat.* 2004, 18, N 4, 198-204.
- Kuchmerovska T.M., Shymanskyi I.O., Donchenko G.V., Yanitska L.V., Kopelevich V.M., Klimenko A.P. The effect of acetyl-L-carnitine on mitochondrial function and release of serotonin under diabetes // *Dop. NAS Ukraine.* 2008, N 6, 168-172.
- Cereda E., Barichella M., Pedrolli C., Klersy C., Cassani E., Caccialanza R. and Pezzoli G. Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care.* 2011, N 12, 2614-2623.
- Gallego M., Setien R., Izoquierdio M.J., Casis O., Casis E. Diabetes-induced biochemical changes in central and peripheral catecholaminergic systems // *Physiol. Res.* 2003, N 52, 735-741.
- Fallon S., Shearman E., Sershen H., Lajtha A. The effects of glutamate and GABA receptor antagonists on nicotine-induced neurotransmitter changes in cognitive areas // *Neurochem. Res.* 2007, 32, N 4-5, 535-553.
- Ciranna L. Serotonin as a modulator of glutamate- and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology // *Cur. Neuropharmacol.* 2006, N 4, 101-114.
- Vigueri F., Michota B., Hamona M., Bourgoin S. Multiple roles of serotonin in pain control mechanism - implications of 5-HT7 and other 5-HT receptor types // *Europ. J. Pharmacol.* 2013, N 716, 8-16.
- Bailey C.J., Campbell I.W., Chan J.C.N., Davidson J.A., Howlett H.C.S., Ritz P. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook // Wiley & Sons Incorporated, 2007, 272 p.
- Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview // *Clin. Sci.* 2012, 6, N 122, 253-270.
- Kewal K.J. The handbook of neuroprotection // New York: Humana, 2011. 547 p.
- Ribas G.S., Vargas C.R., Wajner M. L-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders // *Gene.* 2014, 2, N 533, 469-476.
- Onofri M., Ciccocioppo F., Varanese S., di Muzio A., Calvani M., Chiechio S., Osio M., Thomas A. Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond // *Expert Rev. Neurother.* 2013, 8, N 13, 925-936.
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Med.* 2004, N 21, 114-121.
- Udapa A., Nahar P., Shah S., Kshirsagar M., Ghongane B. A comparative study of effects of omega-3 fatty acids, alpha lipoic acid and vitamin E in type 2 diabetes mellitus // *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2013, 3, N 3, 442-446.

Оригінальні дослідження

19. Hemmings S.J., Spafford D. Neonatal STZ model of type II diabetes mellitus in the Fischer 344 rat: characteristics and assessment of the status of the hepatic adrenergic receptors // *Int. J. Biochem. Cell B.* 2000, N 32, 905-919.
20. Murzin O.B. European Convention for the protection of animals used for experimental and other scientific purposes // *Handbook for practical training in human physiology.* Dnepropetrovsk: Publishing Dnipropetrovsk University, 2004. 148 p.
21. Islam M.A., Akhtar M.A., Khan M.R., Hossain M.S., Alam A.H., Ibne-Wahed M.I., Amran M.S., Rahman B.M., Ahmed M. Oral glucose tolerance test (OGTT) in normal control and glucose induced hyperglycemic rats with *Coccinia cordifolia* L. and *Catharanthus roseus* L. // *Pak. J. Pharm. Sci.* 2009, N 4, 402-404.
22. Gaitonde M.K. A fluorimetric method for the determination of tryptophan in animal tissues // *Biochem. J.* 1974, N 139, 625-631.
23. Weissbach H., Waalkes T.P., Udenfriend S. A simplified method for measuring serotonin in tissue; simultaneous assay of both serotonin and histamine // *J. Biol. Chem.* 1958, 230, N 2, 865-871.
24. Kuhn D.M., O' Callaghan J.P., Juskevich J., Lovenberg W. Activation of brain tryptophan hydroxylase by ATP-Mg²⁺: dependence on calmodulin // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1980, N 77, 4688-4691.
25. Enbaek F., Magnussen I. Determination of 5-hydroxytryptophan in plasma by high-performance liquid chromatography and fluorometric detection after phthalaldehyde reaction // *Clin. Chem.* 1978, N 24(2), 376-378.
26. *Methods of Enzymatic Analysis.* Bergmeyer H.-U. (ed). New York, London: Verlag Chemie, 1963. 1064 p.
27. Arulmozhi D.K., Veeranjanyulu A., Bodnarak S.L. Neonatal streptozotocin-induced rat model of Type 2 diabetes mellitus: A glance // *Indian J. Pharmacol.* 2004, 4, N 36, 217-221.
28. Ringeis R., Keller J. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency // *Eur. J. Nutr.* 2012, 1, N 51, 1-18.
29. Walther D.J. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science.* 2003, 299, 76-82.
30. Sima A.A. Acetyl-L-carnitine in diabetic polyneuropathy: experimental and clinical data // *CNS Drugs.* 2007, N 21, suppl.1, 13-23.
31. Lam D.D. and Heisler L.K. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes // *Expert Rev. Mol. Med.* 2007, 22, N 9, 1-24.
32. Zhang R., Zhang H., Zhang Z., Wang T., Niu J., Cui D., Xu S. Neuroprotective effects of pre-treatment with L-carnitine and acetyl-L-carnitine on ischemic injury in vivo and in vitro // *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 2, N 13, 2078-2090.
33. Herrera R., Manjarrez G., Hernandez J. Inhibition and kinetic changes of brain tryptophan-5-hydroxylase during insulin-dependent diabetes mellitus in the rat // *Nutr. Neurosc.* 2005, 1, N 8, 57-62.

(Надійшла до редакції 10.04.2014)

Коррекция отдельных звеньев обмена серотонина при экспериментальном сахарном диабете 2 типа

Ю.Т. Сергейчук¹, В.В. Конопельнюк¹, Т.М. Тихоненко², Т.М. Кучмеровская^{1,2}

¹Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко

²Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины

Резюме. Исследовано совместное влияние никотинамида, ацетил-L-карнитина и α-липоевой кислоты на состояние отдельных звеньев обмена серотонина и уровень NAD в мозге крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа. На фоне развития инсулинорезистентности при сахарном диабете наблюдалось повышение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови в 1,8 и 2 раза соответственно. При этом уровень NAD в мозге крыс снижался на 44% по сравнению с контролем.

При сахарном диабете содержание триптофана и серотонина в крови снижалось на 40% и 45%, а в мозге на 62% и 53% соответственно. Совместное введение исследуемых веществ привело к снижению содержания глюкозы и гликозилированного гемоглобина в 1,4 и 1,7 раза соответственно по сравнению с показателями крыс с сахарным диабетом. Также установлены нормализация уровня серотонина в крови и повышение его содержания в мозге на 46%, увеличение уровня триптофана в крови и мозге на 51% и 47% соответственно по сравнению с показателями крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа. Активность триптофан-гидроксилазы при сахарном диабете повышалась на 20% по сравнению с контролем и частично снижалась после совместного введения никотинамида, ацетил-L-карнитина и α-липоевой кислоты. Таким образом, совместное введение этих соединений может найти применение для коррекции нарушений функционирования ключевых звеньев обмена серотонина в мозге при сахарном диабете 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, серотонин, никотинамид, ацетил-L-карнитин, α-липоевая кислота.

CORRECTION OF SEPARATE LINKS OF SEROTONIN METABOLISM UNDER EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES

Iu.T. Sergiichuk¹, V.V. Konopelnuk¹, T.M. Tyhonenko², T.M. Kuchmerovska^{1,2}

¹Kyiv Taras Shevchenko National University

²A.V. Palladin Institute of Biochemistry, Natl Acad. Sci. of Ukraine

Summary. It was investigated the joint effect of nicotinamide, acetyl-L-carnitine and α-lipoic acid on the separate links of serotonin metabolism and NAD levels in the brain of rats with experimental type 2 diabetes mellitus. The development of diabetes lead to insulin resistance, increased blood glucose and glycated haemoglobin levels at 1.8 and 2 times respectively. The content of NAD in brain of rats was decreased by 44% as compared to control. Diabetes evoked the decrease of tryptophan and serotonin levels in the blood by 40% and 45%, and in the brain by 62% and 53% respectively. The joint administration of these compounds caused reduction of glucose and glycated haemoglobin levels at 1.4 and 1.7 times respectively compared to rats under type 2 diabetes. Normalization of serotonin level in blood and its increase in brain by 46%, elevation of tryptophan content in blood and brain by 51% and 47% respectively compared to rats under type 2 diabetes were also established. Tryptophan hydroxylase activity in diabetic brain was increased by 20% and was partially decreased after the joint administration nicotinamide, acetyl-L-carnitine and α-lipoic acid. Thus, the joint administration of these compounds may be useful for correction of functional alterations of key links of serotonin metabolism in brain under type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, serotonin, nicotinamide, acetyl-L-carnitine, α-lipoic acid.

УДК 616.127-005.8-036.8:616.37-008.64

Порушення діастолічної функції серця в постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2 типу

Н.В. Алтуніна

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. У статті наведено результати дослідження діастолічної функції серця в постінфарктних хворих із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. У більшості цих пацієнтів було виявлено діастолічну дисфункцію (ДД) лівого і правого шлуночків за релаксаційним типом. При цьому встановлено, що поєднання постінфарктного кардіосклерозу та ЦД 2 типу характеризується збільшенням частки хворих з II типом (псевдонормалізацією) та появою рестриктивного типу ДД ЛШ, які є важчими варіантами порушення релаксації серця. Для діастолічної функції ПШ у даної категорії хворих характерним є поява II типу ДД. У дослідженні встановлено, що при поєднанні постінфарктного кардіосклерозу та ЦД 2 типу спостерігаються глибші порушення релаксації серця, ніж при окремому перебігу захворювань. Отримані дані показали, що зміни діастолічної функції ЛШ обумовлені впливом обох патологій, у той час як ДД ПШ здебільшого зумовлена впливом ЦД.

Ключові слова: діастолічна дисфункція серця, постінфарктний кардіосклероз, цукровий діабет 2 типу.

Рутинне застосування ехокардіографії дало можливість встановити, що причиною 35-50% епізодів розвитку серцевої недостатності (СН) є діастолічна дисфункція (ДД) серця [1-3]. У ряді випадків порушення діастолічної функції серця передують появі систолічних порушень, а також можуть поглиблювати систолічну серцеву недостатність [3]. Це дало поштовх до активного вивчення ДД серця. У результаті досліджень встановлено, що ДД більше корелює з прогнозом життя хворих та тяжкістю симптомів хронічної СН, ніж показники систолічної функції серця,

маючи при цьому самостійне прогностичне значення [4], оскільки її прогресування збільшує ризик серцево-судинної смерті на 80% [5]. На теперішній час показники ДД використовуються як надійні гемодинамічні параметри оцінки ефективності лікування та якості життя хворого на ішемічну хворобу серця (ІХС) і мають суттєве прогностичне значення у хворих із різними варіантами гострого коронарного синдрому, включаючи інфаркт міокарда (ІМ) [6]. Останній, як відомо, є однією з провідних причин смерті населення в економічно розвинених країнах світу.

У дослідженні Euro Heart Survey [7] було встановлено, що 60% хворих на гострий ІМ мають порушення вуглеводного обміну, а кожен четвертий – ЦД 2 типу. Це обумовлено тим фактом, що число хворих на ЦД 2 типу постійно збільшується-

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

ся і до 2030 року буде становити понад 552 млн осіб. Серед таких хворих ІМ виникає у 2-5 разів частіше, ніж у загальній популяції того ж віку [8]. Смертність протягом першого року після перенесеного ІМ у діабетичних хворих складає 15-34% і сягає 45% протягом наступних 5 років, що вдвічі більше, ніж у загальній популяції [9].

Отже на сьогодні актуальним є пошук можливих причин такої несприятливої прогностичної ситуації у хворих на ЦД 2 типу. Зважаючи на прогностичну значущість ДД у хворих на серцево-судинну патологію, яка зростає зі збільшенням ступеня дисфункції, вивчення порушень релаксації серця в постінфарктних пацієнтів із ЦД 2 типу є важливим для оцінки прогностичного ризику розвитку ускладнень ІХС та можливості їх своєчасної корекції.

Метою роботи було вивчити показники діастолічної функції серця в постінфарктних хворих із ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

Обстежено 87 хворих (57 чоловіків та 30 жінок, середній вік хворих – $60,21 \pm 0,87$ року), з яких 31 – постінфарктні пацієнти з ЦД 2 типу (основна група), 29 хворих – із перенесеним ІМ без супутнього ЦД (І група порівняння) та 27 пацієнтів із ЦД 2 типу без ІМ в анамнезі (ІІ група порівняння). Контрольну групу (КГ) склали 28 практично здорових осіб, зіставних за віком та статтю.

Всім хворим проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) на ультразвунографі «Aloka SSD 5000» (Японія, 2003). Оцінку показників діастолічної функції лівого та правого шлуночків проводили на підставі аналізу трансмітрального та транстрикуспідального кровоплину. Оцінювали максимальну швидкість раннього (V_e , м/с) та пізнього (V_a , м/с) піків діастолічного наповнення шлуночків та їх співвідношення (V_e/V_a), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT, мс). Час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT, мс) визначали в постійно-хвильовому режимі. Згідно з рекомендаціями С.Р. Appleton і співавт., виділені три типи порушень діастолічної функції ЛЖ: тип із порушеним розслабленням, псевдонормальний та рестриктивний типи [10]. Гіпертрофічний тип (тип з порушеним розслабленням) встановлювали при зменшенні нижче 1 співвідношення V_e/V_a , та/або сповільнення DT (більше 220 мс), та/або подовження IVRT (більше 94 мс); рестриктивний – за значним переважанням V_e над V_a , співвідношенням $V_e/V_a \geq 2$ та/або вкороченням DT (менше 150 мс), та/або вкороченням IVRT (менше 64 мс); псевдонормальний кровоплин –

за нормальних значень V_e/V_a , DT, IVRT. Для диференціації нормального та псевдонормального типів трансмітрального кровоплину проводили пробу Вальсальви. Під час проби (натужування при глибокому вдосі і зажатому носі) зменшується венозне повернення крові до серця, внаслідок чого знижується тиск у лівому передсерді. За нормального типу характер наповнення ЛШ не змінюється, а за псевдонормального – спостерігається значне зменшення амплітуди піку А.

Достовірність відмінностей при порівнянні середніх значень визначали за допомогою *t*-критерію Стьюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Значення досліджуваних показників представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середня арифметична величина, m – стандартна помилка.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи отримані дані в основній групі хворих порівняно з КГ практично здорових осіб, ми виявили достовірне зниження швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ та ПШ – V_e ($p < 0,001$), співвідношення V_e/V_a на трикуспідальному клапані ($p < 0,001$), збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення ПШ – V_a ($p < 0,01$), DT на трикуспідальному клапані ($p < 0,001$), збільшення IVRT ($p < 0,05$), що представлено в **табл.**

При порівнянні показників діастолічної функції ЛШ хворих основної групи з пацієнтами, що перенесли ІМ та не мають ЦД, виявлено достовірне зниження швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ – V_a ($p < 0,001$), DT ($p < 0,01$) та достовірне збільшення співвідношення V_e/V_a на мітральному клапані ($p < 0,05$). Отримані результати зумовлені зменшенням кількості пацієнтів з І типом ДД на 31,2% ($p < 0,01$), збільшенням кількості хворих з ІІ типом ДД на 29% ($p < 0,01$) та появою 6,1% ($p < 0,2$) хворих з ІІІ типом ДД в основній групі (**рис. 1**).

За показниками релаксації ПШ в пацієнтів основної групи відмічалось достовірне зниження швидкості раннього діастолічного наповнення ПШ ($p < 0,05$), співвідношення V_e/V_a на трикуспідальному клапані ($p < 0,001$) та тенденція до збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення ПШ ($p < 0,2$) та DT ($p < 0,2$), що обумовлено збільшенням на 20,2% ($p < 0,1$) пацієнтів з І типом ДД та зменшенням хворих із нормальними показниками релаксації ПШ на 29,3% ($p < 0,01$) в основній групі хворих. Окрім цього, серед постінфарктних пацієнтів із ЦД 2 типу з'являються 9,1% ($p < 0,1$) хворих із ІІ типом ДД ПШ (**рис. 2**).

Порівнюючи пацієнтів основної групи з хворими на ізольований ЦД 2 типу за показника-

Таблиця. Показники діастолічної функції серця у постінфарктних хворих із ЦД 2 типу порівняно з хворими без ЦД, що перенесли ІМ та хворими на ЦД 2 типу без ІМ в анамнезі ($M \pm m$)

Показник	Постінфарктні хворі з ЦД 2 типу (n=33)	Хворі з ІМ в анамнезі без ЦД (n=29)	Хворі на ЦД 2 типу (n=27)	Контрольна група (n=28)
Ve мк(м/с)	0,45±0,02 ^{***}	0,47±0,01 ^{***}	0,46±0,02 ^{**}	0,54±0,01
Va мк(м/с)	0,48±0,02 ^{ΔΔΔ**}	0,56±0,01 ^{***}	0,58±0,03 ^{***}	0,49±0,01
Ve/Va мк	0,98±0,04 ^{Δ*}	0,84±0,02 ^{***}	0,80±0,03 ^{***}	1,09±0,02
DTлш(мс)	172,97±7,20 ^{ΔΔ}	195,26±4,19 ^{***}	184,58±7,16 [*]	166,40±4,16
IVRT (мс)	89,67±4,06 [#]	98,77±2,92 ^{***}	91,50±3,34 ^{**}	80,30±2,18
Ve тк(м/с)	0,35±0,01 ^{Δ***}	0,42±0,02	0,37±0,01 ^{***}	0,45±0,01
Va тк(м/с)	0,48±0,01 ^{**}	0,45±0,01	0,46±0,01	0,42±0,02
Ve /Va тк	0,75±0,03 ^{ΔΔΔ***}	0,96±0,02 ^{***}	0,81±0,02 ^{***}	1,07±0,02
DTпш(мс)	178,0±3,65 ^{***}	168,89±5,19 [*]	171,71±4,32 ^{**}	151,71±4,55

Примітки: ^Δ – $p < 0,05$, ^{ΔΔ} – $p < 0,01$, ^{ΔΔΔ} – $p < 0,001$ порівняно з хворими, що перенесли ІМ без ЦД; ^{*} – $p < 0,05$, ^{**} – $p < 0,001$ порівняно з хворими на ЦД 2 типу без ІМ в анамнезі; [#] – $p < 0,05$, ^{**} – $p < 0,01$, ^{***} – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

ми діастолічної функції, виявлено достовірне зниження швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ – Va ($p < 0,001$) та збільшення співвідношення Ve/Va на мітральному клапані ($p < 0,05$), що зумовлено зменшенням кількості пацієнтів з I типом ДД на 33,7% ($p < 0,005$), збільшенням на 32% кількості хворих з II типом ДД ($p < 0,005$) та появою 6,1% ($p < 0,2$) хворих з III типом ДД в основній групі. Отримані дані вказують на негативний внесок перенесеного ІМ в процеси релаксації ЛШ у хворих із ЦД 2 типу.

Показники релаксації ПШ мали лише тенденцію до змін: збільшення швидкості пізнього діастолічного наповнення ПШ ($p < 0,2$) та DT ($p < 0,2$), зниження співвідношення Ve/Va на трикуспідальному клапані ($p < 0,2$), що свідчить про подібні патофізіологічні основи порушень релаксації в даних групах хворих.

Результати проведених досліджень показали, що у хворих на ІХС чи ЦД або при поєднанні цих захворювань спостерігаються порушення діастолічної функції серця. Переважним типом ДД є

гіпертрофічний тип, що збігається з даними літератури [11,12]. Як ЦД 2 типу, так і ІХС впливають на процеси релаксації серця.

Так, у хворих на ЦД 2 типу гіперінсулінемія при високій інсулінорезистентності, ендотеліальна дисфункція та оксидативний стрес сприяють розвитку гіпертрофії міокарда за рахунок стимуляції інсуліном проліферативних факторів і фіброзу кардіоміоцитів. Отже у хворих на ЦД 2 типу, навіть за відсутності супутньої АГ, спостерігається збільшення маси міокарда ЛШ, що обумовлено гіпертрофією кардіоміоцитів і міокардіальним фіброзом із підвищенням вмісту екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції стінки шлуночків у вигляді колагену [13]. Ці зміни призводять до розвитку жорсткості шлуночків та виникнення ДД. Інші механізми негативного впливу на процеси релаксації серця при ЦД зумовлені зміною метаболізму жирних кислот (ЖК) із накопиченням продуктів окислення ЖК, порушенням у системі гліколізу з дефіцитом АТФ, мітохондріальною дисфункцією, накопиченням кінцевих продук-

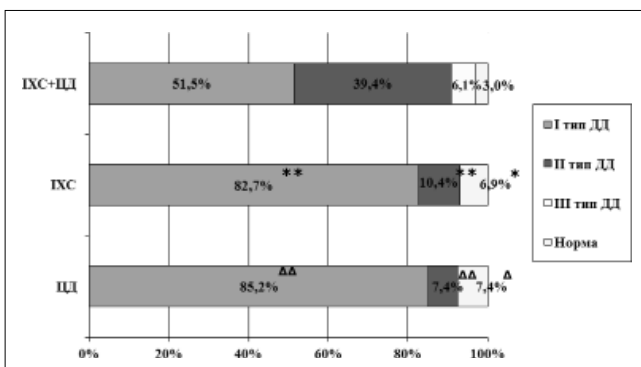


Рисунок 1. Розподіл хворих на ІХС з ЦД за типом діастолічної дисфункції ЛШ порівняно з хворими на ізолювану ІХС та ЦД без ІМ

Примітки: * – $p < 0,2$, ** – $p < 0,01$ хворі на ІХС+ЦД порівняно з хворими на ІХС, ^Δ – $p < 0,2$, ^{ΔΔ} – $p < 0,005$ хворі на ІХС+ЦД порівняно з хворими на ЦД.

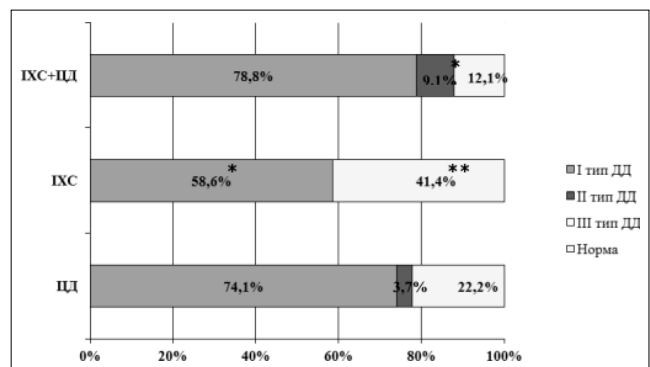


Рисунок 2. Розподіл хворих на ІХС з ЦД за типом діастолічної дисфункції ПШ порівняно з хворими на ізолювану ІХС та ЦД без ІМ

Примітки: * – $p < 0,1$ хворі на ІХС+ЦД порівняно з хворими на ІХС, ** – $p < 0,01$ хворі на ІХС+ЦД порівняно з хворими на ІХС.

Оригінальні дослідження

тів глікозилювання в міокарді, що призводять до розвитку ригідності серцевого м'яза [14].

У хворих, які перенесли ІМ, внаслідок загибелі частини кардіоміоцитів включаються нейрогуморальні механізми, які запускають процеси ремоделювання ЛШ [15]. Саме з розвитком структурно-функціонального ремоделювання ЛШ, особливо змінами його об'ємних показників та контрактильної здатності, пов'язаний розвиток ДД [12,16,17]. Також при ІХС підвищується жорсткість міокарда, що має додатковий вплив на формування ДД [11,12,18].

У нашому дослідженні встановлено, що особливістю ДД ЛШ при поєднанні ІХС (постінфарктного кардіосклерозу) та ЦД є збільшення частки хворих із другим типом (псевдонормалізацією) та поява рестриктивного типу ДД, які є важкими варіантами порушення релаксації серця. При цьому, наявність лише однієї з патологій має приблизно однаковий результат щодо змін діастолічної функції з переважною більшістю релаксаційної ДД, що дає змогу стверджувати про взаємообтяжуючий вплив захворювань на серце. Встановлено, що саме рестриктивний тип ДД ЛШ є важливим предиктором серцево-судинної смерті та вимушеної трансплантації серця [19,20]. В інших дослідженнях встановлено, що особливістю дезадаптивного ремоделювання ЛШ у хворих, які перенесли ІМ, є тенденція до розвитку рестриктивного типу ДД [21,22]. Тобто, при сполученні ІХС та ЦД у частини хворих вже формується дезадаптивний тип ремоделювання ЛШ.

Дані щодо діастолічної функції ПШ, що отримані в дослідженні, представлені в основному першим типом ДД. За даним літератури встановлено, що функціональний стан ПШ має прогностичне значення для хворих на постінфарктний кардіосклероз [23]. Існує взаємозв'язок між площею міокарда, що скорочується асинергічно, та тяжкістю СН. Для постінфарктних хворих характерна дисоціація насосної функції шлуночків із переважанням ПШ [24]. Проте зміни діастолічної функції ПШ при ЦД 2 типу та при сполученні ЦД та ІХС схожі, що свідчить про вклад саме ЦД у формування ДД ПШ. У хворих на ІХС зміни ПШ є вторинними після змін ЛШ, внаслідок зростання тиску наповнення ЛШ і як результат підвищення тиску в малому колі кровообігу. Водночас ЦД 2 типу має системний вплив на все серце, а не на окремі його відділи, як при ІХС.

Висновки

1. При поєднанні ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу має місце розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка за I та II типом, а також з'являються випадки ре-

стриктивної діастолічної дисфункції.

2. Для хворих зі сполученою патологією характерний розвиток діастолічної дисфункції правого шлуночка з появою II типу діастолічної дисфункції.
3. Зміни діастолічної функції лівого шлуночка обумовлені поєднанням ішемічної хвороби серця та цукрового діабету, тоді як діастолічна дисфункція правого шлуночка зумовлена впливом цукрового діабету.

Список використаної літератури

1. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ханина Н.Ю. Влияние длительной терапии современными лекарственными средствами на диастолическую функцию сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2005, 2, 26-32. (Belousov Yu.B., Upnitskiy A.A., Khanina N.Yu. Influence of prolonged therapy with recent remedies on heart diastolic function in patients with chronic cardiac insufficiency // Kardiologiya. 2005, 2, 26-32).
2. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. European study group on diastolic heart failure // Eur. Heart J. 1998, 19, 990-1003.
3. Свищенко Е.П., Матова Е.А. Диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. 2009, 1, 47-54 (Svishchenko E.P., Matova E.A. Diastolic cardiac insufficiency // Serdechnaya Nedostatochnost. 2009, 1, 47-54).
4. Abhayaratna W.P., Marwick T.H., Smith W.T., Becker N.G. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey // Heart. 2006, 92, 1259-1264.
5. AlJaroudi W., Alraies M.C., Halley C., Rodriguez L., Grimm R.A., Thomas J.D., Jaber W.A. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction // Circulation. 2012, 14 (125/6), 782-788.
6. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Michael Zile M.R., Anderson S., Donovan M., Iverson E., Staiger Ch., Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // N. Engl. J. Med. 2008, 359 (23), 2456-2467.
7. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R., Malmberg K., Pyorala K., Simoons M., E. Standl, Soler-Soler J., Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // Eur. Heart J. 2004, 25(21), 1880-1890.
8. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013, 7 (55), 95-104 (Pankiv V.I. Diabetes mellitus: definitions, classification, epidemiology, risk factors // Mezhdunarodny Endokrinologicheskij Zhurnal. 2013, 7 (55), 95-104).
9. Александров А.А. Инфаркт миокарда и сахарный диабет: «Мюнхенский сговор» // Болезни сердца и сосудов. 2007, 2, 2, 4-11 (Aleksandrov A.A. Myocardial infarction and diabetes mellitus: «Munich conspiracy»).
10. Oh J.K., Appleton C.P., Hatle L.K., Nishimura R.A., Seward J.B., Tajik A.J. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiography. 1997, 10, 3, 246-270.
11. Аляви Б.А. Нарушение систолической функции левого желудочка при остром коронарном синдроме в зависимости от типов конечной трансформации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, 2 (7), 26-27 (Alyavi B.A. Disturbance of systolic function of left ventricle in acute coronary syndrome depending on the type of end transformation // Kardiologiya i profilaktika. 2008, 2(7), 26-27).
12. Сергеева Л.И., Панев Н.И. Общие закономерности и патогенетическая значимость постинфарктного ремоделирования в прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Бюллетень СО РАМН. 2008, 5 (133), 121-126 (Sergeeva L.I., Panev N.I. General mechanisms and pathogenetic significance

- of postinfarction remodeling in the progressing of cardiac insufficiency // Bulletin of SO RAMN. 2008, 5 (133), 121-126).
13. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М.: Медицина, 2002. 416 с. (Sokolov E.I. Diabetic Heart. Moscow: Meditsina. 2002. 416 p.).
 14. Князькова И.И. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет (Часть 1) // Мистецтво лікування. 2012, 6, 36-39 (Knyazkova I.I. Chronic cardiac insufficiency and diabetes mellitus (Part 1) // Mystetstvo likuvannya. 2012, 6, 36-39).
 15. Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010, 4, 96-98 (Volkova I.I. Heart and vessels remodeling in heart ischemic disease // Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2010, 4, 96-98).
 16. Хохлова В.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных инфарктом миокарда // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с. (Khokhlova V.A. Diastolic dysfunction of left ventricle in the patients in the patients with myocardial infarction // Abstract of dissertation etc. Moscow, 2009. 24 p.).
 17. Dickstein K., Vardas P.E., Auricchio A. et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association // Eur. J. Heart Fail. 2010, 12 (11), 1143-1153.
 18. Хамуев Я.П. Диастолическая дисфункция левого желудочка и прогноз у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью // Креативная кардиология. 2010, 2, 71-80 (Khamuyev Ya.P. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis in patients with ischemic heart disease with cardiac insufficiency // Kreativnaya kardiologiya. 2010, 2, 71-80).
 19. Сайганов С.А. Ишемическая дисфункция левого желудочка и острая сердечная недостаточность при первых и повторных инфарктах миокарда нижней локализации // Скорая медицинская помощь. 2010, 2, 41-46 (Saiganov S.A. Left ventricle ischemic dysfunction and acute heart failure in the first and recurring myocardial infarctions of lower localization // Skoraya meditsinskaya pomoshch. 2010, 2, 41-46).
 20. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E., Feldman A.M., Francis G.S., Ganiats T.G., Konstam M.A., Mancini D.M., Rahko P.S., Silver M.A., L.W. Stevenson, Yancy C.W. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. // Circulation. 2009, 119 (14), 1977-2016.
 21. Солдатова О.А., Рябова А.Е., Щукин Ю.В. Ремоделирование левого желудочка и дисфункция артериальной системы у больных с постинфарктным кардиосклерозом с артериальной гипертензией при хронической сердечной недостаточности // Казанский медицинский журнал. 2007, 88, 3, 215-219 (Soldatova O.A., Ryabova A.E., Shchukin Yu.V. Left ventricle remodeling and dysfunction of arterial system in patients with postinfarction cardiosclerosis with arterial hypertension at chronic cardiac insufficiency // Kazan Medical Journal. 2007, 88, 3, 215-219).
 22. Чудакова Е.А., Галяутдинов Г.С. Диастолическая дисфункция миокарда, особенности ремоделирования сердца у больных с острым коронарным синдромом и постинфарктным кардиосклерозом // Практическая медицина. 2011, 5 (52), 74-78 (Chudakova E.A., Galyautdinov G.S. Diastolic myocardial dysfunction, characteristics of the heart remodeling in patients with fcbte coronary syndrome and postinfarction cardiac sclerosis // Practical Medicine. 2011, 5 (52), 74-78).
 23. Азизов В.А., Джамилов Р.Р. Взаимосвязь между функциональным состоянием камер сердца и степенью сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом // Кардиология. 1999, 5, 45-48. (Azizov V.A., Dzhamilov R.R. Correlation of functional state of heart chambers with cardiac insufficiency degree in patients with postinfarction cardiosclerosis // Kardiologiya. 1999, 5, 45-48).
 24. Джамилов Р.Р., Азизов В.А. Функциональное состояние правых отделов сердца у больных постинфарктным кардиосклерозом по данным контрастной эхокардиографии // Кардиология. 1998, 7, 24-28. (Dzhamilov R.R. Azizov V.A. Fubctional state of

right heart parts in patients with postinfarction cardiosclerosis after contrast echocardiography // Kardiologiya. 1998, 7, 24-28).

(Надійшла до редакції 13.05.2014)

Нарушения диастолической функции сердца у постинфарктных больных с сахарным диабетом 2 типа

Н.В. Алтунина

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. В статье представлены результаты исследования диастолической функции сердца у постинфарктных больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа. У большинства пациентов выявлена диастолическая дисфункция (ДД) левого и правого желудочков по релаксационному типу. При этом установлено, что сочетание постинфарктного кардиосклероза с СД 2 типа характеризуется увеличением числа больных с II типом (псевдонормализацией) и появлением рестриктивного типа ДД ЛЖ, являющихся более тяжелыми вариантами нарушений релаксации сердца. Для диастолической функции ПЖ у данной категории пациентов характерно появление II типа ДД. В исследовании установлено, что при сочетании постинфарктного кардиосклероза и СД 2 типа наблюдаются более глубокие нарушения релаксации сердца, чем при изолированном течении заболеваний. Полученные данные показали, что изменения диастолической функции ЛЖ обусловлены воздействием обеих патологий, в то время как ДД ПЖ в большей степени обусловлена воздействием СД.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция сердца, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет 2 типа.

Diastolic dysfunction in postinfarction patients with type 2 diabetes mellitus

N.V. Altunina

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

Summary. The article presents the results of the study of diastolic heart function in postinfarction patients with type 2 diabetes mellitus (DM). The majority of patients had diastolic dysfunction (DD) of the left and right ventricles (LV and RV) by a relaxation type. It was found that the combination of postinfarction cardiosclerosis with type 2 DM is characterized by an increasing number of patients with type II (pseudonormalization) and the appearance of restrictive DD of LV, which are more severe variants of disorders of heart relaxation. The diastolic function of RV in these patients is characterized by the appearance of type II DD. The study found that the combination of postinfarction cardiosclerosis and type 2 DM observed deeper relaxation heart disorders than in isolated disease. The findings showed that the changes of LV diastolic function due to the action of both pathologies, while DD of RV largely due to the influence of diabetes.

Keywords: cardiac diastolic dysfunction, postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes mellitus.

Оцінка ефективності ультразвукової санації ран у хворих із синдромом діабетичної стопи

М.Б. Горобейко

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

Резюме. Досліджено ефективність ультразвукової санації ран без активного інфекційного процесу у хворих із синдромом діабетичної стопи та критичною ішемією нижніх кінцівок, яку визначали за зниженим парціальним тиском кисню ($PtCO_2$) у тканинах стоп. До дослідження включено 69 пацієнтів з оцінками R3, D1-2, I1, S1 за класифікацією PEDIS. Усі хворі отримували стандартне лікування цукрового діабету. 42 пацієнти склали дослідну групу (ДГ), де проведено по 3-4 процедури ультразвукової санації, 27 – контрольну групу (КГ). Аналіз результатів на 7-й і 28-й дні вірогідних відмінностей між групами не виявив. Натомість отримано цікаві результати порівняння підгруп хворих залежно від рівня $PtCO_2$. За $PtCO_2 < 20$ мм рт. ст. відносна швидкість загоєння становила $11,15 \pm 13,77\%$ за 4 тижні у хворих ДГ проти $8,83 \pm 5,58\%$ у КГ ($p < 0,05$). Незначне загоєння досягалося лише після проведення медикаментозної ревазуляризації. Дев'ятьом хворим ДГ і 7 хворим КГ було виконано ампутації на рівні стегна або гомілки протягом 1-7 міс. після лікування. Водночас у підгрупах з $PtCO_2$ у межах 20-29 мм рт. ст. різниця у відносній швидкості загоєння між ДГ і КГ була вірогідною: $45,27 \pm 11,35\%$ проти $28,02 \pm 8,80\%$ за 4 тижні ($p < 0,01$). Отже, ультразвукова санація прискорює загоєння діабетичних виразок лише за умови адекватної ревазуляризації нижніх кінцівок.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, ультразвукова санація, загоєння рани, критична ішемія.

Синдром діабетичної стопи (СДС) є поширеним інвалідизуючим ускладненням цукрового діабету (ЦД) і стабільно посідає перше місце серед причин нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок [1]. Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи (International Working Group of the Diabetic Foot – IWGDF) ще в 1999 році було видано перше керівництво з ведення цієї катего-

рії хворих, проте значних успіхів не досягнуто, що змушує дослідників і клініцистів шукати нові підходи до лікування діабетичних виразок стоп. Систематичні огляди робочої групи IWGDF із загоєння діабетичних виразок датуються 2008 і 2012 роками [2,3]. На жаль, незважаючи на глобальну актуальність проблеми СДС, експерти констатували брак якісних контрольованих досліджень. Усього було проаналізовано 43 дослідження різних методів і засобів загоєння, включаючи антисептики та антисептичні пов'язки, тромбоцитарні препарати та стовбурові клітини, чинники росту, трансплантацію шкіри, гіпер-

* адреса для листування (Correspondence): Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, Кловский спуск 13 а, г. Киев, 01021, Украина. e-mail: maksymg@gala.net

© М.Б. Горобейко

баричну оксигенацію, пневмокомпресію, вплив вакуумом, електромагнітним полем, лазерним випромінюванням та ультразвуком. За результатами огляду зроблено такі висновки: за виключенням гіпербаричної оксигенації та вакуумної терапії, на даний час зібрано недостатньо доказів, аби рекомендувати застосування решти розглянутих методів і засобів для загоєння виразок.

Подібними до висновків робочої групи IWGDF виявилися результати кокрівського огляду [4] та систематичного огляду Комітету з розробки клінічних настанов Національного інституту здоров'я та клінічного удосконалення Великої Британії (NICE) [5].

Разом із тим, зарубіжні автори вказують, що оцінка ефективності місцевого лікування діабетичних виразок із позиції доказової медицини є досить проблематичною через багатофакторність патогенезу їх утворення та складну і не завжди зрозумілу взаємодію всіх чинників загоєння [6-8]. Патогенетична складність такої патології як декомпенсований ЦД, часта присутність супутніх захворювань і чинників ризику, а також досить повільне реагування діабетичних виразок на будь-які лікувальні впливи зумовлюють проблеми в розробці дизайну досліджень і виборі критеріїв ефективності лікування (кінцевих точок). Найважливішими клінічними критеріями вважаються факти цілковитого загоєння виразок, уникнення ампутацій і виживання хворих, але все це не обов'язково може бути результатом лікувального втручання, яке вивчається в дослідженні. Водночас такі кінцеві точки, як зміна вигляду ранового ложа, зменшення площі виразки та швидкість загоєння можуть ліпше відображати ефект досліджуваного втручання, але є не настільки важливими для клінічного прогнозу. Певні методи терапії або перев'язувальні матеріали можуть справляти стимулювальний вплив на процеси загоєння ран протягом лише невеликого проміжку часу порівняно з тривалим, багатотижневим періодом ведення хворих. Якщо втручання спрямовано лише на один із механізмів загоєння, можливо, що воно дійсно справляє свій вплив, але він може бути настільки непомітним, що його не встигають виявити й оцінити в терміни проведення дослідження.

У дослідженнях, які увійшли до систематичних оглядів, ефективність одних і тих самих втручань оцінювали за різними клінічними критеріями, такими як швидкість загоєння (зменшення площі виразки у сантиметрах квадратних або у відсотках за певний період часу), кількість і рівень ампутацій, кількість перев'язок або процедур до цілковитого загоєння, що утруднювало проведення мета-аналізу. Практично не проводилася оцінка ефективності лікувальних методик з урахуванням ступеня ішемії,

яка є надзвичайно важливим чинником. Відомо, що у хворих на ЦД захворювання периферичних артерій швидше прогресує від невеликого обмеження кровопостачання, що справляє мінімальний вплив на загоєння виразок стопи, до критичної ішемії, яка суттєво порушує процеси загоєння та стає причиною ампутацій [9]. Раннє виявлення ішемії, ретельна оцінка ступеня гіперперфузії та вчасний лікувальний вплив на цей чинник є логічними напрямками у стратегії ведення хворих на СДС.

Також звертає на себе увагу, що в багатьох дослідженнях було недостатньо представлено початкові характеристики виразок, хоча їхні розміри, глибина та наявність інфікування безумовно визначають можливості загоєння. Багатьма дослідниками використовувалася застаріла класифікація типу ран за F.W. Wagner (1979), хоча існує сучасніша й точніша класифікація PEDIS, запропонована експертами IWGDF 2003 року [10]. Назва є аббревіатурою від основних характеристик СДС: Perfusion (кровообіг), Extent (площа ран у см²), Depth (глибина ран), Infection (інфікування ран) та Sensation (чутливість). Для кожної з характеристик визначено чітку градацію виразності, наприклад, «Р3» означає наявність критичної ішемії, яка визначається за такими ознаками: черезшкірний парціальний тиск кисню в тканинах стопи (PtcO₂) <30 мм рт. ст. або кісточно-плечовий індекс <0,5.

Як відомо, основним способом відновлення функцій і стану тканин ранового ложа є санація рани, яка передбачає очищення її від некротичних і нежиттєздатних тканин, відкладень фібрину та детриту. Одним із найменш травматичних методів санації є вплив на рану низькочастотним ультразвуком. Ультразвукові ефекти кавітації та вібрації забезпечують ефективне видалення відкладень, сторонніх часток і біоплівкових структур. На здорову тканину ці ефекти не впливають і тому є безпечними для неї. Завдяки цьому стає можливою найретельніша обробка рани без пошкодження здорових структур. За рахунок очищення рани та стимуляції розвитку грануляційної тканини ультразвукова санація дозволяє досягати високих показників загоєння [11,12]. Крім того, деякі автори повідомляють про бактеріцидний вплив ультразвуку [13-15].

Метою даного дослідження була оцінка ефективності ультразвукової санації неінфікованих ран у хворих на СДС з урахуванням ступеня ішемії тканин нижніх кінцівок.

Матеріали та методи

До дослідження було включено 69 пацієнтів із критичною ішемією стоп, хронічними ранами

Оригінальні дослідження

різної глибини без активного інфекційного процесу та порушень чутливості (P3, D1-2, I1, S1 за класифікацією PEDIS).

Черезшкірне вимірювання парціального тиску кисню на тильному боці стопи, яке проводилося апаратом TCM-400 (Radiometer, Данія), показало в усіх пацієнтів рівень $PtcO_2$, нижчий за 30 мм рт. ст., що підтверджує критичний рівень зниження кровообігу в нижніх кінцівках.

Усі хворі отримували терапію відповідно до протоколів лікування цукрового діабету МОЗ України [16].

Дослідну групу (ДГ) сформували 42 пацієнти, які отримували місцеве лікування у вигляді ультразвукової санації ран. До контрольної групи (КГ) увійшли 27 пацієнтів, у яких застосовували стандартну гостру хірургічну обробку ран із некротомією та вологі гіпертонічні пов'язки.

Для обробки ран використовували ультразвуковий дисектор Sonosca-180 (Soring, Німеччина) із сонотродом «копитце» з ріжучою кромкою. Частота ультразвуку 25 кГц.

Ефективність місцевого лікування визначали наприкінці першого та четвертого тижнів лікування за відносною швидкістю загоєння ран, яку обчислювали за формулою:

відносна швидкість загоєння (ВШЗ) = $(1 - S_1/S_0) \cdot 100\%$, де S_1 – площа виразки через 7 днів або через 28 днів, S_0 – початкова площа виразки.

Для об'єктивізації вимірювань площі уражень застосовували цифрову фотокамеру та спеціально розроблений спільно з НТУУ «КПІ» програмно-апаратний комплекс «WoundViewer». Площу виразок визначали у cm^2 , враховуючи другий знак після коми.

Результати та їх обговорення

На початку дослідження площа виразки у хворих ДГ була в межах від 2,57 cm^2 до 17,52 cm^2 , у середньому 8,36±3,29 cm^2 . У КГ середня площа виразок становила 7,45±2,00 cm^2 , що статистично не відрізнялося від показників ДГ. Середній рівень глікованого гемоглобіну становив 7,32% у ДГ і 8,01% у КГ, також без статистичної різниці. Рівень $PtcO_2$ у ДГ коливався від 7 мм рт.ст. до 26 мм рт.ст.; середнє значення 16,27 мм рт.ст. У КГ цей показник був у межах 6-28 мм рт.ст., у середньому 18,73 мм рт.ст. ($p < 0,05$ відносно ДГ). Отже, на початку дослідження групи були добре збалансованими за вихідними характеристиками хворих.

У ДГ за перший тиждень лікування хворим було проведено 3-4 процедури ультразвукової санації; у середньому по 3,41 на пацієнта.

Після першого тижня лікування проведено повторні вимірювання площі виразок. Слід зазначи-

ти, що в ДГ у 5 із 42 хворих площа виразки збільшилася внаслідок проведення більш ретельної ревізії ран і широкої некротомії. Середня площа виразок у групі зменшилася до 7,40±2,97 cm^2 , що статистично не відрізняється від показників на початку лікування та в КГ (6,94±2,15 cm^2). Динаміка загоєння в КГ також виявилася невірогідною відносно початку лікування.

Середнє значення ВШЗ у ДГ становило 11,31±11,84% на тиждень. Високе середнє квадратичне відхилення пов'язано з неоднорідною динамікою ранового процесу: динаміка площі виразок коливалася в групі від -28,45% (від'ємне значення в даному випадку означає збільшення виразки) до 30,77%. Слід зазначити, що зростання площі виразки на 28,45% спостерігалось у хворого, в якого відкрили «приховані» кишені рани. ВШЗ у КГ становила 7,48±7,85% на тиждень, що в абсолютних цифрах є гірше від показника у ДГ, проте різниця виявилася статистично невірогідною ($p > 0,05$).

Через чотири тижні лікування середня площа виразки у ДГ зменшилася до 6,15±2,73 cm^2 (від 1,99 cm^2 до 9,16 cm^2), що вірогідно ліпше ($p < 0,01$) за початкове значення, проте статистично не відрізняється від такого ж показника у КГ, де площа виразок у цей же час становила від 2,94 cm^2 до 9,21 cm^2 , середнє значення 6,23±2,13 cm^2 . Цікаво, що зменшення площі виразок у КГ на 4-му тижні також було вірогідним порівняно з початковим показником ($p < 0,05$).

ВШЗ за чотири тижні була різною: 24,96±20,74% у КГ проти 17,36±12,53% у ДГ, але вірогідно не відрізнялася ($p = 0,057$). За цей період часу показник ВШЗ у ДГ коливався в межах від 0,21% до 55,52%, а в КГ – від 2,4% до 53,85%.

Загоєння як у ДГ, так і в КГ, імовірно, пов'язано з ефективністю медикаментозної ревазуляризації, внаслідок якої середній рівень $PtcO_2$ у ДГ виріс з 14,76±4,81 мм рт. ст. до 18,03±6,17 мм рт. ст., а в КГ – із 16,03±5,22 мм рт. ст. до 19,17±5,41 мм рт. ст. Зростання кровообігу в обох групах було статистично порівняним ($p > 0,05$).

Отримавши такі досить непереконливі результати, ми звернули увагу на наглядну різницю швидкості загоєння всередині груп залежно від виразності ішемії нижніх кінцівок. Тому було проведено додатковий аналіз результатів із розподілом хворих ДГ на дві підгрупи: $PtcO_2 < 20$ мм рт. ст. (підгрупа ДГ-А, 25 хворих); $PtcO_2 \geq 20$ мм рт. ст. (підгрупа ДГ-Б, 17 хворих). За тим же принципом було розподілено і контрольну групу: КГ-А – 15 хворих, КГ-Б – 12 пацієнтів. У таблиці наведено результати загоєння ран по підгрупах.

Статистичний аналіз підтвердив відмінності в динаміці загоєння залежно від виразності ішемії. У підгрупах із $PtcO_2 < 20$ мм рт.ст. не виявлено ві-

Таблиця. Динаміка загоєння ран залежно від виразності ішемії нижніх кінцівок за показником PtcO₂

Підгрупа	Площа виразки (см ²)		
	початкова	7-й день	28-й день
ДГ-А (n=25)	7,87±3,34	7,27±2,98	6,91±2,73
ДГ-Б (n=17)	9,07±3,08*	7,59±2,59	5,04±2,33**
КГ-А (n=15)	7,94±2,20	7,55±2,29	7,22±2,03
КГ-Б (n=12)	6,85±1,28*	6,18±1,42	4,99±1,29**
Підгрупа	Відносна швидкість загоєння (%)		
	за 7 днів	за 28 днів	
ДГ-А(n=25)	7,18±12,03***	11,15±13,77*	
ДГ-Б (n=17)	17,37±10,08***	45,27±11,35*	
КГ-А(n=15)	4,96±8,09†	8,83±5,58†	
КГ-Б(n=12)	10,62±5,23†	28,02±8,80†	

Примітки: * - $p < 0,05$ між початковими значеннями у ДГ-Б і КГ-Б;

** - $p < 0,01$ між початковими значеннями та на 28-й день у ДГ-Б і КГ-Б;

*** - $p < 0,05$ різниця у ВШЗ на 7-й день між ДГ-Б і ДГ-А; † - $p < 0,01$ різниця у ВШЗ на 28-й день між ДГ-Б і ДГ-А; ‡ - $p = 0,057$ різниця у ВШЗ на 7-й день між КГ-Б і КГ-А; § - $p < 0,01$ різниця у ВШЗ на 28-й день між КГ-Б і КГ-А.

рогідної різниці розмірів виразок і показників ВШЗ як у динаміці спостереження, так і між ДГ-А та КГ-А. Як у ДГ-А, так і в КГ-А звертає на себе увагу величезний діапазон ВШЗ у перший тиждень лікування. У ДГ-А він був від -28,45% (збільшення виразок) до 25,88% на тиждень, а в КГ-А коливався від -33,70% до 33,38% на тиждень. Наприкінці четвертого тижня лікування таких значних меж варіації показників не спостерігалось. ВШЗ у ДГ-А була в межах від -12,29% до 27,79% за 4 тижні, а в КГ-А цей діапазон був у межах від -2,41% до 17,11% за 4 тижні.

Також необхідно навести дані про кількість ампутацій в обох підгрупах із низьким PtcO₂. У різний період часу із 25 хворих підгрупи ДГ-А чотирьом було виконано ампутацію на рівні стегна, ще п'ятьом – на рівні гомілки, шістьом хворим – на рівні стопи, у тому числі 3 ампутації пальців. Двоє хворих померли протягом одного року. З 15 хворих КГ-А чотирьом виконано ампутацію на рівні стегна, трьом – на рівні гомілки, ще трьом – на рівні стопи. Протягом року помер один хворий. Дані досить показово відображають високий рівень ампутацій за критичної ішемії нижніх кінцівок, проте через малу вибірку та велику кількість чинників, які можуть впливати на рівень ампутацій і летальних випадків, коректний статистичний аналіз провести неможливо.

Водночас у підгрупах зі значеннями $20 < \text{PtcO}_2 < 29$ мм рт.ст. спостерігалася ліпша динаміка загоєння. З таблиці видно, що перед початком лікування середній розмір виразки у ДГ-Б був статистично більшим, ніж у відповідній контрольній підгрупі. Проте вже через 7 днів, завдяки вірогідно більшій середній швидкості загоєння у ДГ-Б, середні величини площ виразок у ДГ-Б і КГ-Б статистично не відрізнялися. Причому в обох підгрупах спостеріга-

лася вірогідна динаміка загоєння: $p < 0,01$ між початковими значеннями та на 28-й день лікування.

Показник ВШЗ наочніше демонструє позитивну тенденцію: межі варіації даних у ДГ-Б були від 0,42% до 30,77%, а в КГ-Б – від -1,04% до 22,01%. Отже, у ДГ-Б спостерігалася більш спрямована тенденція до загоєння, навіть після початкового збільшення площі виразок через повторну некректомію. Статистична різниця ($p < 0,05$; $t_{\text{емп}} = 2,9$) між ВШЗ у ДГ-А та ДГ-Б на 7-й день значно збільшилася після порівняння ВШЗ між цими підгрупами через чотири тижні лікування: $p < 0,01$; $t_{\text{емп}} = 8,7$. Причому відносна швидкість загоєння в ДГ-Б була в межах 14,95-55,52% за 4 тижні та склала $45,27 \pm 11,35\%$ за 4 тижні. Ці результати є вірогідно ліпшими, ніж у КГ-Б ($p < 0,01$).

Порівняння ВШЗ між групами контролю продемонструвало, що цей показник починає статистично відрізнятися ($p < 0,01$) у підгрупі з вищим PtcO₂ після 28 днів лікування, хоча після першого тижня різниця між показниками була на межі вірогідності ($p = 0,057$).

Сприятливим прогностичним чинником для СДС вважається зменшення площі виразки на 50% протягом чотирьох тижнів лікування [17]. У хворих ані дослідної, ані контрольної групи, де PtcO₂ був меншим від 20 мм рт.ст., не спостерігалось такої динаміки, у той час як у хворих із PtcO₂ у межах 20-29 мм рт.ст. спостерігали таке загоєння в 11 з 17 випадків (64,71%) у підгрупі, де проводилась ультразвукова санація, і лише в 1 хворого з 12 (8,33%) у відповідній за рівнем PtcO₂ контрольній підгрупі.

Після застосування ультразвукової санації не спостерігалось жодних ускладнень.

Висновки

1. Використання ультразвукової санації вірогідно прискорює загоєння діабетичних виразок за умови мінімально достатнього кровопостачання нижніх кінцівок.
2. За початкового PtcO₂ < 20 мм рт.ст. вірогідна динаміка загоєння спостерігається лише після медикаментозної реваскуляризації. За її неефективності загоєння є неможливим.
3. Оцінювати динаміку ранового процесу доцільніше після першого тижня місцевого лікування, коли після неодноразової некректомії можна визначити реальний розмір і глибину виразки.

Список використаної літератури

1. Boulton A.J., Vileikyte L., Ragnarson-Tennvall G., Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease // Lancet. 2005, 366, 1719-1724.
2. Hinchliffe R.J., Valk G.D., Apelqvist J., Armstrong D.G., Bakker K., Game F.L., Hartemann-Heurtier A., Lundahl M., Price P.E., van Houtum W.H., Jeffcoate W.J. A systematic review of the

Оригінальні дослідження

- effectiveness of intervention to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008, 24, Suppl. 1, S119-144.
3. Gamel F.L., Hinchliffe R.J., Apelqvist J., Armstrong D.G., Bakker K., Hartemann A., Londahl M., Price P.E., Jeffcoate W.J. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012, 28, Suppl. 1, 119-141.
 4. Edwards J., Stapley S. Debridement to diabetic foot ulcers // *Cochrane Syst. Rev.* 2010, Issue 1, Art. No.: CD003556.
 5. NICE clinical guidelines. Diabetic foot problems: in patient management of diabetic foot problems. Prepublication check <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11989/52429/52429.pdf> Accessed 6th February 2011.
 6. Leaper D. Sharp technique for wound debridement. *World Wide Wounds* 2002. // Mode of access: www.worldwidewounds.com/2002/december/Leaper/Sharp-Debridement.html.
 7. Schultz G.S., Sibbald R.G., Falanga V. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. // *Wound Rep. Regen.* 2003, 11, Suppl. 1, 1-28.
 8. Pressure ulcer prevention and treatment. Healthcare protocol. National Guideline Clearinghouse Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) // Bloomington, Institute for Clinical Systems Improvement, 2010. 69 p.
 9. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes // *Diabetes Care.* 2003, 26 (12), 3333-3341.
 10. Горобейко М.Б., Гирявенко О.Я. Класифікація діабетичної стопи, затверджена Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи IDF та ВООЗ // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2004. – № 1(6). – С. 83-87. (Gorobeiko M.B., Giryavenko O.Y. Classification of diabetic foot syndrome by International Working Group of IDF and WHO // *Klinichna endokrynologiya ta endokrynnna khirurgiya.* 2004, 1(6), 83-87.
 11. Gillian B. Low frequency ultrasonic debridement: a new tool in our armoury? // *J. Foot Ankle Res.* 2011, 4, Suppl. 1, 7.
 12. Breuing K.H. Early experience using low-frequency ultrasonic in chronic wounds // *Ann. Plast. Surg.* 2005, 55, 2, 183-187.
 13. Quian Z., Sagers R.D., Pitt W.G. The effect of ultrasonic frequency upon enhanced killing of *P. Aeruginosa* biofilms // *Ann. Biomed. Eng.* 1997, 25, 69-76.
 14. Herberger K., Franzke N., Blome C., Kirsten N., Augustin M. Efficacy, tolerability and patient benefit of ultrasound-assisted wound treatment versus surgical debridement: a randomized clinical study // *Dermatology.* 2011, 222, 3, 244-249.
 15. Baba-Akbari Sari A., Flemming K., Cullum N.A., Wollinga U. Therapeutic ultrasound for pressure ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – CD001275.
 16. Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом діабетичної стопи №356 від 22.05.2009 / МОЗ України (Protocol of medical treatment of patients with diabetic foot syndrome №356 by 22.05.2009 / Ministry of Public Health of Ukraine).
 17. Coerper S., Beckert S., Kuper M.A., Jekov M., Konigsrainer A. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing-analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients // *J. Diabetes Complications.* 2009, 23, 1, 49-53.

(Надійшла до редакції 28.07.2014)

Оценка эффективности ультразвуковой санации ран у больных с синдромом диабетической стопы

М.Б. Горобейко

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

Резюме. Исследована эффективность ультразвуковой санации ран без активного инфекционного процесса у больных с синдромом диабетической стопы и критической ишемией нижних конечностей, которая определялась по сниженному парциальному давлению кислорода (PtcO₂) в тканях стоп. В исследование

включили 69 пациентов с оценками P3, D1-2, I1, S1 по классификации PEDIS. Все больные получали стандартное лечение сахарного диабета. 42 пациента включили в опытную группу (ОГ), где проведено по 3-4 процедуры ультразвуковой санации, 27 – в контрольную группу. При анализе результатов на 7-й и 28-й дни достоверных различий между группами не было. Однако мы получили интересные результаты при сравнении подгрупп больных в зависимости от уровня PtcO₂. При PtcO₂ < 20 мм рт. ст. относительная скорость заживления составила 11,15±13,77 % за 4 недели у больных ОГ против 8,83±5,58% в КГ (p<0,05). Незначительное заживление достигалось только после проведения медикаментозной реваскуляризации. Девяти больным ОГ и 7 больным КГ были выполнены ампутации на уровне бедра или голени в течение 1-7 мес. после лечения. Одновременно в подгруппах с PtcO₂ в пределах 20-29 мм рт. ст. разница в относительной скорости заживления между ОГ и КГ оказалась статистически достоверной: 45,27±11,35% против 28,02±8,80% за 4 недели (p<0,01). Таким образом, ультразвуковая санация ускоряет заживление диабетических язв только при условии адекватной реваскуляризации нижних конечностей.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, ультразвуковая санация, заживление раны, критическая ишемия.

Effectiveness of ultrasound debridement of wounds in diabetic foot syndrome patients

Gorobeiko M.B.

Ukrainian Scientific Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of endocrine organs and tissues of Ministry of Public Health of Ukraine

Summary. We aimed to evaluate the effectiveness of ultrasound debridement of diabetic foot ulcers without active infection in presence of the critical ischemia, which was assessed as low transcutaneous oxygen pressure (PtcO₂) measured on the foot. The study involved 69 patients with PEDIS scores P3, D1-2, I1, S1. All participants received the usual therapy of diabetes mellitus. 27 of them were included to study group (SG) and received 3-4 ultrasound procedures by the person. The rest 27 were included to control group (CG). Statistical analysis on days 7th and 28th has not revealed significant differences between groups. Instead we obtained interesting data after the analysis in subgroups divided by the PtcO₂ levels. In PtcO₂ < 20 mm Hg the relative speed of healing (RSH) was 11,15±13,77% for 4 weeks in SG vs. 8,83±5,58% in CG (p<0,05). Slight healing can only be achieved on a background of drug revascularization. Nine patients of SG and 7 patients of CG were undergone amputation at the thigh or shin in terms of 1-7 months after treatment. Simultaneously in patients with PtcO₂ levels ranged from 20 to 29 mm Hg the difference in the RSH between the SG and CG was statistically significant: 45,27±11,35% vs. 28,02 ± 8,80% for 4 weeks (p<0,01). So, we concluded that adequate revascularization is ultimately needed to provide healing of diabetic foot ulcers under ultrasound debridement.

Keywords: diabetic foot syndrome, ultrasound debridement, wound healing, critical ischemia.

УДК: 616.441-002-008.9-097.3-07-089

Автоімунний тиреоїдит. Сучасні погляди на патогенез та лікування (огляд літератури)

М.І. Шеремет¹,
В.О. Шідловський^{2*},
Л.П. Сидорчук¹

¹Буковинський державний медичний університет

²Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Резюме. Проведено аналіз та систематизацію сучасних наукових даних про автоімунний тиреоїдит. Окреслено місце автоімунного тиреоїдиту в структурі захворювань ендокринної системи, основні чинники його виникнення та прогресування, роль екологічних факторів, генетичної детермінованості ризику його розвитку. Висвітлені сучасні уявлення про імунологічні механізми, які зумовлюють реалізацію патологічного процесу при автоімунному тиреоїдиті. Відмічена роль апоптозу в розвитку цього процесу. Представлені сучасні погляди на лікування хворих на автоімунний тиреоїдит.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, генетичні маркери, апоптоз, етіологія, патогенез, лікування.

Провідні тироїдологи світу відмічають не-
впинне зростання захворюваності на тиреопа-
тії [1-4]. В Україні станом на 01.01.2011 р. вона
складає 46,67% [1]. Причини вбачають у погір-
шенні екологічної ситуації, зростанні стресових
ситуацій соціогенної природи, поліпшенні діаг-
ностики [3-5]. На сьогодні ця проблема набуває
актуальності і потребує подальших досліджень.

У групі органоспецифічних автоімунних за-
хворювань щитоподібної залози (ЩЗ) най-
поширенішим є хронічний автоімунний тиреої-
дит (АІТ) [2,6,7]. Дані літератури свідчать про
зростання захворюваності на АІТ. Наприклад, в
Україні за останні 10 років вона зросла на 68%,

а в перерахунку на 100 тис. населення – на 82%
[1]. Розповсюдженість АІТ коливається від 0,1
до 1,2% у дітей та 6-11% у жінок, старших за 60
років [2-5]. Серед осіб працездатного віку АІТ у
4-8 разів частіше спостерігається в жінок, ніж у
чоловіків. Останнім часом спостерігається тен-
денція до зростання захворюваності в молодших
вікових групах [4,5]. За даними Watanabe (2002),
частота клінічно виражених форм АІТ становить
1%. Субклінічний тиреоїдит та циркулюючі ан-
титіла (АТ) до тиреопероксидази (ТПО) знахо-
дяться у 10-15% практично здорових осіб, які пере-
бувають у стані евтиреозу [2,6-9].

Морфологічно виділяють класичний АІТ
(зоб Хашимото), хронічний лімфоматозний
тиреоїдит, хронічний лімфоматозний струміт.
Також є розподіл на дифузну, вогнищеву, пе-
ритуморальну та ювенільну форми. Зоб Хаши-
мото зустрічається найчастіше і складає майже

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

Огляди

90% усіх випадків АІТ [7-12].

Згідно із сучасними уявленнями АІТ є комплексним полігенним органоспецифічним захворюванням, розвиток якого спричиняють екзогенні, ендogenous і генетичні фактори [2,7-13].

Серед зовнішніх факторів, які зумовлюють розвиток АІТ, значна роль відводиться надлишку йоду. Відомо, що в регіонах із високим споживанням йоду частота АІТ значно вища (наприклад, у Японії), а в країнах, де активно проводилась боротьба з йододефіцитом, захворюваність на АІТ зросла (наприклад, у Японії, Греції) [2,7]. Серед ендogenous факторів звертається увага на гострі респіраторні вірусні захворювання, хронічні захворювання носоглотки [2,7,14-19]. Дослідженнями останніх років доведено, що генні мутації, зокрема регуляторних генів, спричиняють розвиток тиреопатій, у тому числі й АІТ [2,7,18,20-25].

Критеріями діагностики АІТ є високий рівень АТ до ТПО, відхилення від норми показників ТТГ, зміни ультрасонографічної картини (гіпоехогенність, гетерогенність тиреоїдної тканини), ущільнення щитоподібної залози при пальпації. Діагноз АІТ вважається встановленим за наявності не менше двох критеріїв [7]. Моноклональні АТ визначаються в 89-94% хворих на АІТ і у 20-24% здорових людей. Визначення рівня АТ до ПО є більш специфічним критерієм АІТ [3,24,25].

АТ до ТПО і ТГ спричиняють виділення Т-лімфоцитами кілерами лімфокінів, які реалізують цитотоксичну дію, викликають запальний процес, ушкоджують тиреоцити. Як наслідок, дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до збільшення продукції тиреотропіну, який стимулює проліферацію епітелію ЩЗ [2,7,8,22,24,25]. Рівень АТ до антигенів (АГ) ЩЗ у крові має значення тільки для діагностики АІТ і не використовується як прогностичний тест [22-25]. Після виявлення в пацієнта збільшеної кількості антитіл у подальшому не рекомендують контролювати їх рівень. Мотивують це тим, що вже існуюча агресія імунної системи незворотна, вічна, а ін-

шого якісного суттєвого значення АТ до АГ ЩЗ не мають [12,15,23,26].

Останніми роками активно вивчаються механізми впливу імунної системи на функціональний стан ЩЗ [2,7,14-19,21-23,26]. Встановлено, що ураження тиреоцитів при АІТ відбувається внаслідок впливу комплементфіксуючих АТ до ТПО. Підтвердженням цього є відсутність кореляційних зв'язків між кількістю АТ до ТГ у крові хворих на АІТ, ступенем активації комплементу (визначався рівень мембраноатакуючого комплексу комплементу в сироватці крові) та клінічними проявами патології. Крім цього, патофізіологічні процеси які відбуваються за умов АІТ у ЩЗ не є органоспецифічними. Вони, окрім ЩЗ, одночасно спричиняють метаболічні, морфологічні і функціональні зміни в інших органах і системах організму [19-23].

На теперішній час немає сумнівів у тому, що АІТ є генетично зумовленим захворюванням. Підтвердженням цієї тези є результати багаторічних спостережень за тисячами моно- та дизиготних близнюків у багатьох країнах світу [27-30]. Сучасними дослідженнями встановлено, що на хромосомах 2 (2q33), 6 (6p21), 8 (8q24), 12 (12q22) та 13 (13q32) наявні локуси, асоційовані з АІТ. Важливу роль у розвитку АІТ також відіграє поліморфізм генів інгібіторів активації Т-лімфоцитів CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated 4 molecule) та PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22) (рис.1) [31-35].

Про роль генетичних чинників свідчить і асоціація АІТ із антигенами HLA-системи. АІТ поєднується з генами HLA-B8, HLA-DR3 та HLA-DR5; гіпертрофічна форма – із генами HLA-DR5, атрофічна – із генами HLA-DR3 та HLA-B8. Маркером найбільш значного спадкового ризику розвитку АІТ є HLA DQw7. Передбачають також, що можуть успадковуватися специфічні клони Т-лімфоцитів, здатних взаємодіяти із власними антигенами ЩЗ [21,31-35].

В основі розвитку АІТ лежить порушення функ-

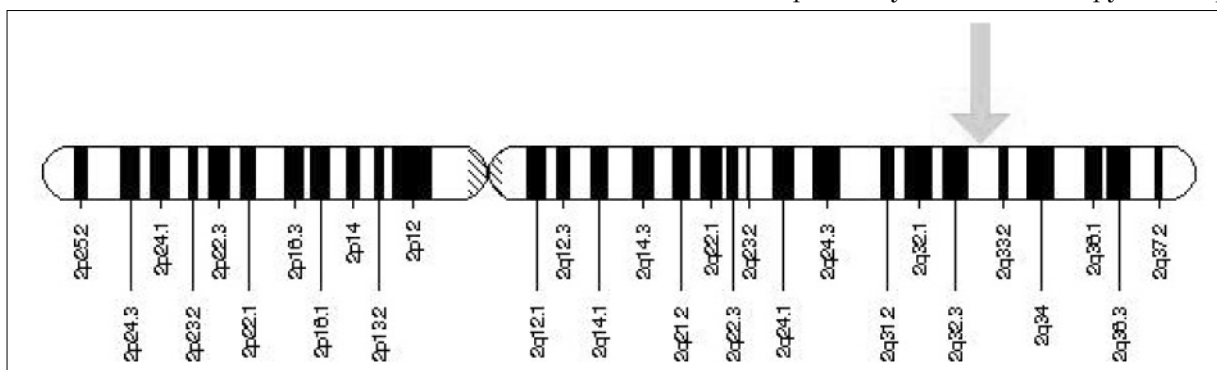


Рисунок 1. Локалізація гена CTLA4 на довгому (q) плечі 2-ї хромосоми в положенні 33 (стрілка)

ції лімфоїдної тканини та значне зростання кількості клітин, які руйнують власні тканини організму. Ці розлади зумовлені збоєм у системі реалізації програми апоптозу автореактивних лімфоцитів та з розвитком лімфопроліферації [16,19,21,23,31,36,37]. Якщо потенційно автоагресивні лімфоцити стають активними і не видаляються або не знешкоджуються своєчасно, вони підвищують імовірність виникнення автоімунної реакції [36-38].

За даними В.А. Олійника (2006), Н.І. Чекаліної та ін. (2012) у патогенезі АІТ виділяють 3 стадії: аферентну, центральну і еферентну [2,7]. Впродовж аферентної стадії під дією ініціюючих факторів відбувається накопичення макрофагів та дендритних клітин, що презентують антигени. За наявності в крові HLA-DR3, HLA-DR5 або HLA-B8, власні антигени розщеплюються до пептидів у антигенпрезентуючих клітинах. Ці пептиди викликають активацію Т-лімфоцитів (за посередництвом ліганда B7 та рецептора CD28 лімфоцитів). Запускається процес перетворення і проліферації Т-лімфоцитів, які набувають властивостей антигенної реактивності [2,7,31-35]. Друга, центральна, стадія автоімунного процесу, характеризується некерованим збільшенням кількості антигенпрезентуючих клітин і автоантитіл у лімфатичних вузлах та тканині ЩЗ. При цьому морфологічно визначають Т-клітинні зони, В-клітинні фолікули і плазматичні клітини, які продукують антитіла до антигенів ЩЗ [2,7,36-39]. В еферентній стадії ЩЗ інфільтрується Т-лімфоцитами з автоагресивними властивостями, що і є основою реалізації подальших морфологічних та патофізіологічних змін.

Визначну роль у патогенезі АІТ відіграють цитокіни, продукція яких значно зростає в ході імунопатологічних реакцій. Зокрема прозапальні цитокіни мають прямий вплив на синтез тиреоїдних гормонів клітинами ЩЗ [2,7,29,40-48]. Під впливом цитокінів активується продукція хемокинів (CCL2, CXCL10), які активують Т-лімфоцити, зумовлюючи ступінь тяжкості гіпотиреозу. Якщо ж лімфоїдна інфільтрація ЩЗ відбулася переважно субпопуляцією Т-хелперів 1-го типу (Th1), то, продукуючи ІЛ-2, інтерферон γ (ІФН γ), фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), ІЛ-1 β , вони сприяють деструкції тиреоцитів шляхом апоптозу і розвитку автоімунного тиреоїдиту [2,7,38-41].

Важливим механізмом реалізації апоптозу є активація окремих протеаз. Найбільш вивченими ензимами наразі є каспази, що утворюють ферментний каскад, подібно ферментному каскаду згортання крові. За субстратною специфічністю каспази поділяють на ініціюючі (каспази 2, 8, 10, 12) і ефекторні (каспази 3, 6 і 7) [45,46,49,50].

Мішенями каспаз-ефекторів є білки, деградація яких викликає незворотні зміни в клітині. Дія каспаз специфічна: під їх впливом деградують тільки певні білки і до фрагментів певної довжини. Поява таких фрагментів білків є біохімічним маркером апоптозу [2,7,9,45,46,49,50].

Однією з ключових ініціаторних каспаз апоптозного шляху є каспаза-8, яка відіграє важливу роль при всіх захворюваннях, пов'язаних із апоптозом [46-49].

Процеси передачі сигналів, що ініціюють апоптоз, за ефекторними механізмами знаходяться під жорстким контролем і забезпечені складною взаємодією рецепторних білків. Найбільш вивченими з них є білки сімейства Bcl-2. Вони забезпечують цитопротекторні реакції, протидію проапоптичним і прозапальним ушкодженням і відновлюють фізіологічний протизапальний фенотип ендотеліальних клітин [51,52].

За допомогою методу проточної цитофлуориметрії можна виявити самі ранні події процесу апоптозу, вловивши стадію, коли «приймається рішення» про перехід кордону життєздатності на шляху до клітинної смерті [48-51]. Найбільш раннім етапом, що передбачає таке рішення, є окиснення ліпідів та білків клітинних мембран, що відбувається під впливом надлишкової продукції активних форм кисню (АФК). Для опису дисбалансу в системі «про- та антиоксиданти» останніми роками використовується термін «окиснювальний стрес». Відомо, що АФК є внутрішньоклітинними месенджерами, що беруть участь у регулюванні різних клітинних процесів, включаючи апоптоз [53]. Вплив АФК на про- та антиапоптичні мішені та механізми реалізуються прямо або опосередковано через внутрішньоклітинні редоксзалежні сигнал-передавальні системи [54]. При цьому, у клітині можуть активуватись кілька молекулярних шляхів, які взаємодіють між собою.

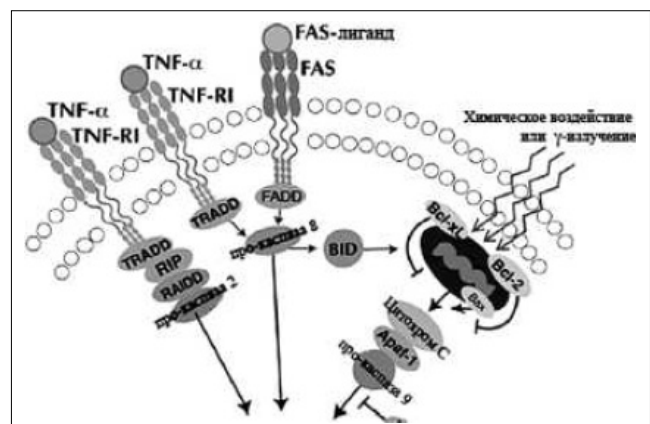


Рисунок 2. Активация каспазного каскаду [Панасенко О.О., 2003]

Огляди

Оксидантний стрес призводить до утворення в мембранах клітини окиснених ліпідів, які також є апоптогенними факторами. Окисні модифікації каспаз (зокрема каспази-3), які є чутливими до редокс-статусу клітини, залежно від типу і локалізації змін, можуть спричиняти як їхню активацію, так і пригнічення.

Порушенню апоптозу лімфоцитів як фактора, що спричиняє розвиток аутоімунних захворювань ЩЗ, приділяють велике значення. Встановлено, що при АІТ частка тиреоцитів у стані апоптозу перевищує 30%, тоді як при дифузному нетоксичному зобі вона не перевищує 1% [2,7]. Збільшення рівня експресії рецептора Fas на лімфоцитах відображає їх готовність до апоптозу, що за умов активації клітин аутоантигеном (як при АІТ) і взаємодії FasR із FasL реалізується в загибель клітини. Тому можна розцінювати збільшення числа лімфоцитів CD95+ у пацієнтів із АІТ у стадії гіпотиреозу як ознаки не тільки підвищеної «готовності» лімфоцитів до апоптозу, а й активації запрограмованої загибелі клітин, що пов'язано із функціональним станом ЩЗ. Тиреоїдні гормони здатні надавати мембранотропний ефект, впливати на електричну стабільність і мембранний потенціал лімфоцитів. Вільні тиреоїдні гормони регулюють вибухобезпечний потік натрію всередину клітин через іонні канали, який за надлишку гормонів посилюється, а за нестачі – гальмується [38-40]. Відповідно до цього, підсилюється або гальмується активний потік натрію у зворотний бік, що спрямовано на підтримання нормального трансмембранного електрохімічного потенціалу клітин. У свою чергу, падіння трансмембранного потенціалу є одним із найбільш значущих чинників запуску каскаду реакцій загибелі клітини [45,46,50]. У подальшому відбувається активація В-лімфоцитів, які трансформуються в плазматичні клітини й розпочинають гіперпродукцію антитіл переважно до ТГ та ТПО [22,24,26,30,55].

Також суттєво зростають титри інших антитіл при АІТ: цитотоксичні антитіла, що інгібують активність пероксидази, не ідентичні АТ до ТПО, антитіла до рецепторів тиреотропіну; антитіла до II колоїдного антигену Na/J симпортера тощо [2,7,21,31].

За даними Ю.В. Недосекової (2011), розвиток гіпертрофічної форми АІТ і збільшення об'єму ЩЗ поєднуються зі збільшенням концентрації ІЛ-2 у крові, а гіперекспресія CD95-антигена, що спричиняє апоптоз на лімфоцитах крові при АІТ, корелює з високим рівнем TNF- α (при гіпотиреозі), ІЛ-2 і антитіл до тиреопероксидази (при евтиреозі). Цитокінстимульована активація лімфопроліферативної відповіді при аутоімунних тиреопатіях тісно пов'язана з порушенням реалі-

зації Fas-i TNF-R1-залежного апоптозу лімфоцитів, ознаками якого є збільшення вмісту CD95+ - і CD120a-клітин при одночасному зменшенні числа апоптозних анексин-Y+-клітин у крові [37].

У хворих на АІТ встановлено багаторазове підвищення концентрації TNF- α в сироватці крові незалежно від форми захворювання та функціонального стану ЩЗ. Водночас виявлено позитивний зв'язок між концентрацією ФНП- α і чисельністю лімфоцитів CD95+ в крові [40]. Відомо що ФНП- α (так само як і низка інших прозапальних цитокінів – ІЛ-1, -2, ІФН- γ та ін.) здатний індукувати експресію FasR (fibroblast-associated antigen receptor) на мембрані клітин. «Скидання» FasR із поверхні клітинної мембрани призводить до складних імунопатологічних реакцій. На думку ряду дослідників, рівень продукції ФНП- α при АІТ визначається активністю аутоімунного процесу [7,44,49,56].

Певну роль у патогенезі аутоімунних захворювань відіграє ІФН- γ . Існує думка, що ІФН- γ інгібує транскрипцію гена тиреоглобуліну, модулює функціонування і проліферацію фолікулярних клітин ЩЗ, експресію HLA II класу на поверхні тиреоцитів [39]. Вміст ІФН- γ в сироватці крові у пацієнтів із АІТ у стані евтиреозу знижений. Натомість в хворих на АІТ із гіпофункцією ЩЗ і дифузному токсичному зобі (ДТЗ) концентрація цього цитокіну зберігалася в межах контрольного рівня. Ймовірно, збереження рівня ІФН- γ у крові в межах норми у хворих на АІТ із гіпотиреозом слід вважати сприятливим фактором, оскільки ІФН- γ контролює ефективний механізм негативного зворотного зв'язку контролю гіперпродукції прозапальних цитокінів, нормалізує кількість клітин CD95+, стимулює процеси репарації ДНК, що слугує фактором захисту клітин від передчасної загибелі [40]. Проте вірогідних кореляцій між концентрацією ІФН- γ , вмістом ФНП- α і лімфоцитів CD95+ у крові хворих на АІТ не встановлено [39].

Ключовою ланкою апоптозу є фрагментація ДНК, яка відбувається в кілька етапів з утворенням спочатку великих, а потім все більш дрібних фрагментів. Реалізацію різних етапів деградації ДНК пов'язують із проявом активності ендонуклеаз. Однак відомості про характеристику ендонуклеаз дуже обмежені [55]. Дослідженнями ряду авторів була доведена присутність у сироватці крові хворих на АІТ ДНК-зв'язуючих антитіл, що проявляють ДНК-азну активність. При цьому їх цитотоксична та каталітична активність позитивно корелює з виразністю імунного запалення та рівнем апоптозу тиреоцитів [57].

Дослідження патофізіології апоптозу відкривають широкі можливості для попередження,

прогнозування і лікування багатьох, до цього часу важко керованих і, часом, безнадійних станів. Процес апоптозу виконує ключову роль на різних етапах функціонування імунної системи. Зокрема в процесах проліферації та дозрівання лімфоцитів – так званої негативної селекції лімфоцитів у тимусі і периферичних тканинах [16,22,26,56]. Вони є ключовими ланками індукції імунологічної толерантності, регуляції імунної відповіді за принципом негативного зворотного зв'язку [23,39,56].

Отже, розкриття нових ланок патогенезу АІТ повинно базуватись на застосуванні нових методів діагностики ступеня експресії Fas і TRAIL на тиреоцитах, або складової частини лімфоїдного інфільтрату (субпопуляції Th1) у пункті щитоподібної залози [7,36,39].

Вивчення апоптозу сьогодні має особливе значення з огляду на можливість застосування «контролюючої» терапії гальмування чи активації цього виду загибелі клітин. Потенційно лікування може проводитися за такими основними напрямками: генна терапія (наприклад, заміна р53); використання ін'єкцій модуляторів апоптозу (наприклад, факторів росту, розчину Fas-L); регуляція експресії генів, пов'язаних із апоптозом (наприклад, bcl-2); регуляція активності білків, які відповідають за ключові етапи апоптозу (Bcl-2, p53, Fas-R, Fas-L, ендонуклеази, каспази, інгібітори каспаз тощо) [54,58,59]. Генна терапія є найперспективнішим напрямком, оскільки її методи дозволяють із великою вибірковістю вбудовувати у соматичні клітини із мутованими генами генетичні конструкції, які здатні відновлювати функції ушкоджених генів (позитивна генна терапія), або ж, навпаки, запобігати їх аномальній дії чи надекспресії (негативна генна терапія) [60].

Існує три можливих варіанти генної терапії, які відрізняються за способом введення хворому генетичних конструкцій: 1) генетичні ушкодження компенсують переносом рекомбінантної ДНК у клітини *in vivo* (власне генна терапія); 2) клітини видаляють з організму, надалі в них вбудовують необхідний ген і культивують *in vitro*, після чого їх повертають реципієнту (генно-клітинна терапія); 3) трансплантація хворому здорових клітин, в яких експресується потрібний ген (клітинна терапія) [56,58-62].

На жаль, ефективного лікування АІТ на сьогодні немає. Лікарі-ендокринологи можуть лише коригувати наслідки АІТ, зокрема порушення функції ЩЗ – гіпотиреоз чи тиреотоксикоз. Підходи до терапії АІТ неоднозначні і суперечливі, що обумовлено відсутністю чітких уявлень про особливості клінічної картини АІТ на системно-

му рівні з урахуванням форми зоба і фази перебігу імунного процесу. Так, донедавна клініко-терапевтичному розгляду в основному піддавалися фази субклінічного гіпотиреозу (СГ) і маніфестного гіпотиреозу (МГ), без належного акценту на фазу еутиреозу [8,10-12,63]. У клінічній практиці використовують традиційні підходи до терапії АІТ, що передбачають призначення тиреоїдних препаратів, найчастіше без дослідження гормонального та імунологічного статусу пацієнтів. Причина консерватизму в лікуванні тиреоїдиту Хашимото пояснюється сформованим стереотипом поглядів на цю форму автоімунної патології, яка характеризується відносно доброякісним перебігом і розвивається протягом ряду років без удаваного погіршення здоров'я [12, 23,63].

Найбільш оптимальним з лікарських препаратів у плані терапії АІТ вважається левотироксин. Він ефективний відносно соматичних проявів захворювання, що розвиваються на фоні гіпотиреозу [12,62-64]. Існує думка, що доцільним є призначення левотироксину в дозі 50-75 мкг/добу у фазі еутиреозу у зв'язку з тим, що препарати тиреоїдних гормонів не тільки профілактично компенсують зниження функції ЩЗ, але й перешкоджають прогресуванню автоімунного процесу за рахунок зниження вивільнення антигенів із ЩЗ [12]. Блокування навіть помірно надмірної секреції ТТГ призводить до зворотного розвитку зоба або попереджає його прогресування (супресивна терапія) [64]. Однак є обґрунтовані дані про те, що незважаючи на призначення препаратів тиреоїдних гормонів, активність автоімунного процесу при МГ залишається високою, а доцільність використання левотироксину у фазах СГ і еутиреозу викликає великі сумніви [12,24,66]. Так, у пацієнтів в еутиреоїдній фазі захворювання на тлі терапії тиреоїдними гормонами нерідко розвиваються побічні ефекти у вигляді відомих симптомів передозування. У випадках відсутності клінічних проявів надмірні дози тироксину, блокуючи рівень ТТГ, можуть призводити до змін у периферичних тканинах (прояв «хімічного» гіпертиреозу) і супроводжуватися зростанням частоти серцебиття в нічний час, підвищенням у крові рівня печінкових ферментів АЛТ і АСТ. Крім того, слід враховувати, що досі відсутня об'єктивна оцінка впливу левотироксину на молекулярні ланки, що лежать в основі автоімунного процесу при гіпотиреозі, з наступним визначенням нових мішеней для перспективних лікарських засобів [63]. Таким чином, лікування АІТ тиреоїдними препаратами може бути досить ефективним методом, але проводити його слід в строгій відповідності до фаз перебігу АІТ та показників тиреоїдного статусу.

Огляди

Проводилися спроби лікування АІТ імунодепресивними засобами, зокрема глюкокортикоїдами. Загальновідомо, що глюкокортикоїдні препарати пригнічують автоімунні реакції та утворення антитиреоїдних автоантитіл за рахунок пригнічення В-лімфоцитів-попередників клітин, що продукують антитіла [21,22]. Як правило, терапію глюкокортикоїдами рекомендують проводити на тлі триваючого лікування тиреоїдними гормонами, строком 2,5-3 місяці. Проте встановлено, що таке лікування може супроводжуватися розвитком небажаних побічних ефектів: артеріальної гіпертензії, стероїдного цукрового діабету, ерозій та виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, ожиріння, кушингоїдного синдрому. До того ж, встановлено, що після скасування глюкокортикоїдів спостерігається прогресуючий ріст залози на тлі АІТ, що підтверджує думку багатьох авторів про короткочасність ефекту кортикостероїдів [12,62,64].

Останніми роками з'явилися повідомлення про лікування АІТ неспецифічними імуномодуляторами (вобензим, левамизол, метронідазол, дімефосфон, поліоксидоній, спленін, імунофан тощо) і специфічними імунотропними засобами (тімоген, тималін, Т-активін) [22,26,63,65]. Проте навіть після кількох курсів лікування наведеними препаратами ремісія від півроку до 3-5 років настає лише у 5-7% випадків [12,23].

Є повідомлення про ефективне застосування цитостатиків у лікуванні АІТ, зокрема метатрексату [12]. У клінічних випробуваннях доведено, що фармакологічні ефекти препарату обумовлені його впливом на синтез імунорегуляторних та протизапальних цитокінів і на інгібування продукції протеолітичних ферментів, що відіграють важливу роль у деструкції тканин-мішеней [12,41,62,63].

Останнім часом з'явилася низка повідомлень про успішне використання селену при терапії АІТ [10,12,23]. Пропонують також призначати антиоксиданти, зокрема вітаміни А, Е, С, які спричиняють зменшення рівнів вільних радикалів, відповідальних за пошкодження тканини ЩЗ. Доказова база ефективності антиоксидантів у лікуванні АІТ невелика, але їх нешкідливість і корисність для організму в цілому не викликає сумнівів [53,54].

У лікуванні АІТ застосовуються і хірургічні методи. Показаннями до них визначено наступні ситуації: онкологічні (пов'язані з ризиком виникнення та розвитку злоякісного процесу), хірургічні (визначаються патогенетичним впливом гіпертрофованої ЩЗ на навколишні тканини) і показання, зумовлені декомпенсацією імунопатологічного процесу. Обсяг операцій визначається показаннями до операції: онко-

логічні – тиреоїдектомія, хірургічні – резекція ЩЗ, а при декомпенсації – максимальне видалення зміненої тканини органа. Корекція обсягу операцій проводиться на підставі результатів цитологічного дослідження тканини ЩЗ. При декомпенсації імунопатологічного процесу тиреоїдектомія усуває або різко зменшує патогенний вплив локальної лімфоїдної інфільтрації тканини на загальну імунологічну реактивність організму хворого [66].

За даними З.А. Багателія (2003), хірургічне лікування автоімунного тиреоїдиту проводиться за наступними показаннями: збільшення ЩЗ до II-III ст. з нерівномірною її щільністю та за відсутності можливості виключити наявність вузла; симптоми стиснення і звуження трахеї та стравоходу; наявність вузлів; прогресуюче зростання зоба, незважаючи на проведену протягом 1-1,5 років консервативну терапію; підозра на злоякісне переродження, що ґрунтується на даних біопсії; косметична деформація шиї. Операцією вибору є тиреоїдектомія [67].

Аналіз даних літератури з означеної проблеми свідчить про те, що провокуючі фактори запуску або гальмування апоптозу імунокомпетентних і тиреоїдних клітин при АІТ чітко не визначені, не вивчені питання динаміки змін цитокінового профілю і характеру впливу цитокінів на процеси апоптозу автореактивних імуноцитів на етапах еволюції АІТ [39,60,65]. Очевидно, що прозапальні цитокіни можуть також брати участь у регуляції імунозалежного апоптозу клітин ЩЗ.

Виявлення патогенетичних факторів і механізмів порушення апоптозу імунокомпетентних клітин крові (лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів) і тиреоцитів при АІТ дозволить визначити причини їх формування і окреслити патогенетично обґрунтовані методологічні підходи до їх корекції. Разом із цим уточнення молекулярних механізмів імунного дисбалансу при АІТ, їх взаємозв'язків з активністю автоімунного пошкодження ЩЗ і виразністю клінічних проявів захворювання може виявитися основою для розробки нових підходів до діагностики і патогенетично обґрунтованої імунотерапії АІТ.

Список використаної література

1. Кравченко В.І., Постол С.В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2011, 35, 3, 26-31. (Kravchenko V.I., Postol S.V. Dynamics of the morbidity of thyroid pathology in Ukraine // International Journal of Endocrinology. 2011, 35, 3, 26-31).
2. Чекаліна Н.І., Казаков Ю.М., Петров Є.Є. Сучасні уявлення про автоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2012, 12, 4, 229-232. (Chekalina N.I., Kazakov Y.M., Petrov Ye.Ye. Current understanding of autoimmune thyroiditis: etiology and pathogenesis // Actual

- problems of modern medicine. 2012, 12, 4, 229-232).
3. Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Герасименко О.Н. Хронический аутоиммунный тиреоидит у детей // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2009, 16, 1, 34-38. (Abaturov A.Ye., Petrenko L.L., Gerasimenko O.N. Chronic autoimmune thyroiditis in children // International Journal of Endocrinology. 2009, 16, 1, 34-38).
 4. Власенко М.В. Аутоиммунный тиреоидит у подростков // В кн.: 100 избранных лекций по эндокринологии / под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. Харьков, 2009, 372-378. (Vlasenko M.V. Autoimmune thyroiditis in adolescents // In.: 100 selected lectures on endocrinology. Y.I. Karachentsev, A.V. Kazakov, N.A. Kravchun, I.M. Il'ina (eds.). Kharkiv, 2009, 372-378).
 5. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Денисова Д.В., Никитин Ю.П. Эпидемиологические исследования йодного дефицита и тиреоидной патологии в крупном центре Западной Сибири 1995-2010 гг. (на примере г. Новосибирска) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012, 8, 2, 50-54. (Rymar O.D., Mustafina S.V., Simonova G.I. Denisova D.V., Nikitin Y.P. Epidemiological studies of iodine deficiency and thyroid pathology in the major center of Western Siberia 1995-2010 years. (on the example of Novosibirsk) // Clinical and Experimental thyroidology. 2012, 8, 2, 50-54).
 6. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease // British Medicine Bulletin. 2011, 39-51.
 7. Олійник В.А. Хронічний лімфоцитарний тироїдит (тиреоїдит Хашимото): сучасний стан проблеми // Ендокринологія. 2006, 11, 1, 71-79. (Olijnyk V.A. Chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): current state of the problem // Endokrynologia. 2006, 11, 1, 71-79).
 8. Дедов И.И. Трошина Е.А., Антонова С.С. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. Обзор // Проблемы эндокринологии. 2002, 48, 2, 6-13. (Dedov I.I., Troshina E.A., Antonova S.S. Autoimmune thyroid diseases: state of the problem. Overview // Problemy Endocrinologii. 2002, 48, 2, 6-13).
 9. Stuck B.J., Pani M.A., Besrou F., Segni M., Krause M., Usadel K.H. Association of two Fas gene polymorphisms with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease // Eur. J. Endocrinol. 2003, 149, 5, 393-396.
 10. Доброкачественные заболевания щитовидной железы. Клиническая классификация // М.: Клиника доктора А.В. Ушакова. 2013. 384 с. (Benign thyroid diseases. Clinical classification. Moscow: Clinic of doctor A.V. Ushakov. 2013. 384 p.).
 11. Takami H.E., Miyabe R., Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis // World J. Surg. 2008, 32, 5, 688-692.
 12. Ковалева Н.И., Корнеева Н.А. Аутоиммунный тиреоидит. Современные методы диагностики и лечения // Лекарственный вестник. 2006, 3, 7 (23), 27-29. (Kovaleva N.I., Korneeva N.A. Hashimoto's thyroiditis. Modern methods of diagnosis and treatment // Drug Bulletin. 2006, 3, 7 (23), 27-29).
 13. Рымар О.Д., Микитинская А.К., Максимов В.Н. Роль генетических факторов в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Сибирский медицинский журнал. 2011, 26, 4 (2), 34-41. (Rymar O.D., Mikitinskaya A.K., Maksimov V.N. The role of genetic factors in the etiology of autoimmune thyroid disease // Siberian Medical Journal. 2011, 26, 4 (2), 34-41).
 14. Brix T., Hegedus L. Twin studies as a model for exploring the etiology of autoimmune thyroid disease // Clin Endocrinol. 2012, 76, 457-464.
 15. Шагарова С.В., Савченко А.А., Мацынина В.П., Догадин С.А. Особенности состояния иммунитета у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: материалы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Дни иммунологии в Сибири». Аба-кан: Издательство ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова». 2011, 1, 38. (Shagarova S.V. Savchenko A.A., Matsynina V.P., Dogadin S.A. Features of immune status in patients with autoimmune thyroid disease: Proceedings of Russian scientific-practical. confer. with intern. participation «Immunology Days in Siberia.» Abakan Publisher GOU VPO «N.F. Katanov Khakassia State University». 2011, 1, 38).
 16. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАРМедиа, 2010. 752 с. (Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTARMedia, 2010. 752 p.).
 17. Недосекова Ю.В., Уразова О.И., Кравец Е.Б., Чайковский А.В. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Бюллетень сибирской медицины. 2009, 4, 2, 64-71. (Nedosekova Yu.V., Urazova O.I., Kravets E.B., Tchaikovsky A.V. The role of apoptosis in the development of autoimmune thyroid disease // Bulletin of Siberian medicine. 2009, 4, 2, 64-71).
 18. Савина Л.В., Белоножкин С.Л., Кадыгроб Г.В., Федотова И.П., Яковенко М.С. Роль экологических факторов в формировании заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом // Проблемы эндокринологии. 1999, 5, 26-29. (Savina L.V., Belonozhkin S.L., Kadygrob G.V., Fedotova I.P., Yakovenko M.S. Role of environmental factors in the incidence of autoimmune thyroiditis // Problemy Endocrinologii. 1999, 5, 26-29).
 19. Мирсалимов Ф.М., Саидова Ф.Х., Багирова М.Н. Изменения в иммунном статусе у лиц с различными заболеваниями щитовидной железы // Аллергология и иммунология. 2003, 4, 6, 127. (Mirsalimov F.M., Saidov F.H., Bagirov M.N. Changes in the immune status in patients with various thyroid diseases // Allergologia i Immunologia. 4, 2003, 6, 127).
 20. Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Мифы отечественной тиреоидологии и аутоиммунный тиреоидит // Consilium medicum. 2001, 3, 11, 525-530. (Gerasimov G.A., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. Myths of native thyroidology and autoimmune thyroiditis // Consilium medicum. 2001, 3, 11, 525-530).
 21. Новичкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С., Шевцова Н.М. Гормоны, гемопоэз, эволюция. Новосибирск: Наука, 1997. 432 с. (Novitsky V.V., Kozlov Yu.A., Lavrova V.S., Shevtsova N.M. Hormones, hematopoiesis, evolution. Novosibirsk: Nauka, 1997. 432 p.).
 22. Watanabe M., Yamamoto N., Maruoka H. Independent involvement of CD8+CD25+ cells and thyroid autoantibodies in disease severity of Hashimoto's disease // Thyroid. 2002, 12, 9, 801-808.
 23. Effraimidis G., Strieder T.G., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study // Eur. J. Endocrinol. 2011, 164, 107-113.
 24. Мкртумян А.М., Зербалиева С., Носиков В.В., Никитин А.Г., Спицина Е.В. Ассоциация полиморфных маркеров ALA(-9) VAL гена SOD2 и C(-262)T гена CAT с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008, 1, 53-59. (Mkrtumian A.M., Zerbaliyeva S., Nosikov V.V., Nikitin A.G., Spitsina E.V. Association of polymorphic markers ALA (-9) VAL SOD2 gene and C (-262) T CAT gene with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism // Klinicheskaya i Experimentalnaya thyroidologia. 2008, 1, 53-59).
 25. Kawashima A., Tanigawa K., Akama T., Yoshihara A. Innate Immunity and Thyroid Autoimmunity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, 12, 3661-3671.
 26. Козлов В.А. Механизмы потери иммунологической толерантности к собственным антигенам щитовидной железы при хроническом аутоиммунном тиреоидите: роль регуляторных Т-клеток: обзор // Иммунология. 2010, 31, 5, 255-261. (Kozlov V.A. Mechanisms of loss of immunological tolerance to self-antigens of the thyroid gland in chronic autoimmune thyroiditis: the role of regulatory T-cells: a review // Immunologia. 2010, 31, 5, 255-261).
 27. Peeters R.P., Van der Deure W.M., Visser T.J. Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases // Eur. J. Endocrinol. 2006, 155, 5, 655-662.
 28. Dittmar M., Libich C., Brenzel T. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases // Hormone and Metabolic Research. 2011, 43, 200-204.
 29. Рымар О.Д., Пянкова А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013, 9, 3, 39-45. (Rymar O.D., Pyankova A.K., Maksimov V.N., Mustafina S.V. Family history of autoimmune thyroid disease // Clinicheskaya i Experimentalnaya thyroidologia. 2013, 9, 3, 39-45).
 30. Пянкова А.К., Максимов В.Н., Рымар О.Д., Мустафина С.В. Полиморфизм с(-1)т гена cd40, связь с семейными случаями аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013, 9, 3, 45-50. (Pyankova A.K., Maksimov V.N., Rymar O.D., Mustafina S.V. Polymorphism with the (-1) m gene cd40, communication with familial autoimmune thyroid diseases // Klinicheskaya i Experimentalnaya thyroidologia. 2013, 9, 3, 45-50).
 31. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. 2001, 47, 5, 3-10. (Kandror V.I. Molecular genetic aspects of thyroid pathology //

Огляди

- Problemy Endokrinologii. 2001, 47, 5, 3-10.)
32. Pastuszek-Lewandoska D., Sewerynek E., Domanska D., Gladys A., Skrzypczak R., Brzezinska E. CTLA-4 gene polymorphisms and their influence on predisposition to autoimmune thyroid diseases (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) // Arch. Med. Sci. 2012, 8, 3, 415-421.
 33. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. CTLA-4 and TNF- α promoter-308 A/G polymorphisms and ANCA-associated vasculitis susceptibility: a meta-analysis // Mol. Biol. Rep. 2012, 39, 1, 319-326.
 34. Qiu H., Tang W., Yin P., Cheng F., Wang L. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphism and Hashimoto's thyroiditis susceptibility: a meta-analysis // Endocrine. 2014, 45, 2, 198-205.
 35. Zhang M., Ni J., Xu W.D. Association of CTLA-4 variants with susceptibility to inflammatory bowel disease: a meta-analysis // Hum. Immunol. 2014, 75, 3, 227-233.
 36. Mazzotti G., Sorvillo F., Naclerio C., Farzati A., Cioffi M., Perna R., Valentini G., Farzati B., Amato G., Carella C. Type-1 response in peripheral CD4⁺ and CD8⁺ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis // Eur. J. Endocrinol. 2003, 148, 383-388.
 37. Недосекова Ю.В. Особенности этиологии и иммунопатогенеза аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук. Томск, 2011, 155 с. (Nedosekova Yu.V. Peculiarities of etiology and immunopathogenesis of autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter: Autoref. Diss. for the obtaining a scientific degree of Candidate of Medical Sciences. Tomsk, 2011, 155 p.).
 38. Kronenberg M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders Publishers Limited. 2007, 324-390.
 39. Phenekos C., Vryonidou A., Gritzapis A.D., Baxevas C.N., Goula M., Papamichail M. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) // Neuroimmunomodulation. 2004, 11, 209-213.
 40. Казаков С.П. Уровень цитокинов и молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность при аутоиммунных и онкологических заболеваниях щитовидной железы // Медицинская иммунология. 2010, 12, N 6, 559-564. (Kazakov S.P. Levels of cytokines and intercellular adhesion molecules in blood plasma and their diagnostic efficacy in autoimmune diseases and cancer of the thyroid gland // Medicinskaya immunologia. 2010, 12, 6, 559-564).
 41. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Цитокинопосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010, 6, 4, 22-27. (Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N. Cytokine-dependent mechanisms of autoimmune thyropathies // Klinicheskaya i eksperimentalnaya tyroidologia. 2010, 6, 4, 22-27).
 42. Швембергер И.Н., Гинкул Л.Б. Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии // Вопросы онкологии. 2002, 48, N 2, 153-158. (Shvemberger I.N., Ginkul L.B. Apoptosis: role in normal ontogeny and pathology // Questions of oncology. 2002, 48, 2, 153-158).
 43. Kiechle F.L., Zhang X. Apoptosis: biochemical aspects and clinical implications // Clin. Chim. Acta. 2002, 326, 27-45.
 44. Кандрор В.И., Бакина И.В., Крайнова С.И., Кавтарадзе С. Р., Кушлинский Н. Е. Повышение уровня FAS-лиганда в сыворотках как возможный механизм их антитиреоидной цитотоксичности при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы // Бюллетень экспериментальной биологии. 2004, N 7, 45-47. (Kandror V.I., Babkin I.V., Krajnova S.I., Kavtaradze S.R., Kushlinsky N.E. FAS-ligand in sera as a possible mechanism of antithyroid drug cytotoxicity in autoimmune thyroid diseases // Bulletin of Experimental Biology. 2004, 7, 45-47).
 45. Yaoita H., Ogawa K., Maehara K., Maruyama Y. Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction // Cardiovasc. Res. 2000, 45, 630-641.
 46. Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Fas-рецептор и его роль при atopических заболеваниях. Иммунология. 2001, N 3, 24-29. (Boychuk S.V., Mustafin I.G. Fas-receptor and its role in atopic diseases // Immunologia. 2001, 3, 24-29).
 47. Kostenko S., Moens U. Heat shock protein 27 phosphorylation: kinases, phosphatases, functions and pathology // Cell. Mol. Life Sci. 2009, 66, 3289-3307.
 48. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2003. 288 с. (Paltsev M.A., Ivanov A.A., Severin S.E. Cellular interactions. 2nd ed., Rev. and ext. Moscow, 2003. 288 p.).
 49. Остапченко Л.Л., Синельник Т.В., Рибальченко Т.В., Рибальченко В.К. Біохімічні механізми апоптозу. К.: ВПЦ «Київський університет», 2010. 312 с. (Ostapchenko L.I., Sinelnik T.V., Rybalchenko T.V., Rybalchenko V.K. Biochemical mechanisms of apoptosis. Kiev: CWD «Kiev Universitet» 2010. 312 p.).
 50. Kinnally K.W., Antonsson B. A tale of two mitochondrial channels, MAC and PTP, in apoptosis // Apoptosis. 2007, 12, 857-868.
 51. Rautureau G.J., Day C.L., Hinds M.G. Intrinsically disordered proteins in bcl-2 regulated apoptosis // Int. J. Mol. Sci. 2010, 11, 4, 1808-1824.
 52. Havasi A., Li Z., Wang Z., Martin J.L., Botla V., Ruchalski K., Schwartz J.H., Borkan S.C. Hsp27 Inhibits Bax Activation and Apoptosis via a Phosphatidylinositol 3-Kinase-dependent Mechanism // J. Biol. Chem. 2008, 283, 12305-12313.
 53. Некрасова Т.А., Щербатюк Т.Г., Давыденко Д.В., Леденцова О.В., Стронгин Л.Г. Особенности перекисного окисления липидов и белков при аутоиммунном тиреоидите без и с минимальной тиреоидной дисфункцией // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011, 7, 4, 38-43. (Nekrasov T.A., Shcherbatyuk T.G., Davydenko D.V., Ledentsova O.V., Strongin L.G. Features of lipid peroxidation and protein in patients with autoimmune thyroiditis without and with a minimum of thyroid dysfunction // Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Thyroidologia. 2011, 7, 4, 38-43).
 54. Аметов А.С., Белоножкина Е.С., Павлюченко И.И., Басов А.А. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов тиреоидной кислоты // Проблемы эндокринологии. 2007, 2, 49-54. (Ametov A.S., Belonozhkina E.S. Pavlyuchenko I.I., Basov A.A. Pro- and antioxidant system in patients with hypothyroidism and its changes under the influence of drugs lipoic acid // Problemy Endocrinologii. 2007, 2, 49-54).
 55. Сучков С.В., Наумова Т.Е., Третьяк Е.Б. Молекулярные основы патогенности ДНК-связывающих аутоантител // Иммунология. 2004, 2, 115-119. (Suchkov S.V., Naumova T.E., Tretiak E.B. Molecular basis of pathogenicity of DNA-binding autoantibodies // Immunology. 2004, 2, 115-119.)
 56. Shen H.M., Yang C.F., Ding W.X., Liu J., Ong C.N. Superoxide radical-initiated apoptotic signaling pathway in selenite-treated HepG(2) cell: mitochondria serve as main target // Free Radic. Biol. Med. 2001, 30, 9-21.
 57. Konnikova L., Kotecki M., Kruger M.M., Cochran B.H. Knockdown of STAT3 expression by RNAi induces apoptosis in astrocytoma cells // BMC Cancer. 2003, 3, 23, 1-9.
 58. Krijnen P.A., Nijmeijer R., Meijer C.J., Visser CA, Hack C.E., Niessen H.W. Apoptosis in myocardial ischaemia and infarction // J. Clin. Pathol. 2002, 55, 801-811.
 59. Lydon A., Martyn J.A. Apoptosis in critical illness // Int. Anesthesiol. Clin. 2003, 41, 5-77.
 60. Papanthanasoglou E.D., Moynihan J.A., Vermillion D.L. Soluble FAS levels correlate with multiple organ dysfunction severity, survival and nitrate levels, but not with cellular apoptotic markers in critically ill patients // Shock. 2000, 14, 107-112.
 61. Oberholzer C., Oberholzer A., Clare-Salzler M., Moldawer L.L. Apoptosis in sepsis: new target for therapeutic exploration. // FASEB J. 2001, 15, 879-892.
 62. Зинкевич О.И. Выбор оптимального метода лечения аутоиммунного тиреоидита, рака щитовидной железы и тиреоидной лимфомы на основании клинико-иммуноморфологических исследований (клинико-лабораторное исследование): автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия». Ростов-на-Дону, 2006, 117 с. (Zinkevich O.I. Selection of the optimal treatment of autoimmune thyroiditis, thyroid cancer and thyroid lymphoma based on clinical and immunomorphological research (clinical and laboratory research): Autoref. diss. for the obtaining a scientific degree of Candidate of Medical Sciences. Rostov-on-Don, 2006, 117 p.).
 63. Зуева А.А. Иммунопатологические сдвиги и уровень цитокинов в патогенезе аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук. Чита, 2009, 123 с. (Zueva A.A. Immunological changes and the level of cytokines in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter): Autoref. diss. for the obtaining a scientific degree of

- Candidate of Medical Sciences. Chita, 2009, 123 p.).
64. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2003, 6, 50-54. (Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. Clinical guidelines Russian Association of Endocrinologists diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults // Problemy Endocrinologii. 2003, 6, 50-54).
 65. Шин Е.Ф., Сарвилина И.В. К вопросу об эффективности и безопасности применения имунофана у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом // Анналы докл. 56-й итоговой научн. конф. студентов, молодых ученых и специалистов. Ростов-на-Дону, 2002, 116 с. (Shin E.F., Sarvilina I.V. On the question of the efficacy and safety application of imunofan in patients with autoimmune thyroiditis // Annals of the reports. 56th final scientific. conf. stu-dents, young scientists and professionals. Rostov-on-Don, 2002, 116 p.).
 66. Хирургическая эндокринология: руководство / ред. А.П. Калинин и др. Санкт-Петербург, 2004. 941 с. (Surgical Endocrinology: Manual / ed. A.P. Kalinin et al. St. Petersburg, 2004. 941 p.).
 67. Багателія З.А. Диагностика и выбор лечебной тактики у больных аутоиммунным тиреоидитом: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук. Москва, 2003, 106 с. (Bagatelia Z.A. Diagnosis and choice of treatment tactics in patients of autoimmune thyroiditis: Autoref. diss. for the obtaining a scientific degree of Candidate of Medical Sciences, Moscow, 2003, 106 p.).

(Надійшла до редакції 19.05.2014)

Аутоиммунный тиреоидит. современные взгляды на патогенез и лечение (обзор литературы)

М.И. Шеремет¹, В.А. Шидловский², Л.П. Сидорчук¹

¹ Буковинский государственный медицинский университет

² Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Гorbachevского

Резюме. Проведен анализ и систематизация современных научных данных об аутоиммунном тиреоидите. Отмечено место аутоиммунного тиреоидита в структуре заболеваний эндокринной

системы, основные факторы, определяющие его возникновение и прогрессирование, роль экологических факторов и генетическую детерминированность. Описаны современные представления об иммунологических механизмах, обуславливающих реализацию патологического процесса при аутоиммунном тиреоидите и отмечена роль апоптоза. Представлены современные взгляды на лечение аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, генетические маркеры, апоптоз, этиология, патогенез, лечение.

Autoimmune thyroiditis. Modern views on the pathogenesis and treatment (literature review)

M.I. Sheremet¹, V.O. Shidlovskiy², L.P. Sidorchuk¹

¹Bukovinyan state medical university;

²I.Ya. Gorbachevsky Ternopil state medical university

Summary. The paper is devoted to the analysis and systematization of the latest scientific data on the problem of etiology and pathogenesis of autoimmune thyroiditis. Much attention is paid to the role of autoimmune thyroiditis in the structure of endocrine diseases, to the major factors defining its occurrence and progression, to the influence of environmental factors and genetic risk determination. Modern conceptions on immunological mechanisms triggering pathological process in autoimmune thyroiditis, and the role of apoptosis was described as well. Presents modern views on the treatment of patients with autoimmune thyroiditis.

Keywords: autoimmune thyroiditis, apoptosis, genetic markers, etiology, pathogenesis, treatment.

Клинические исследования применения инкапсулированных β -клеток для лечения сахарного диабета 1 типа

И.П. Пастер

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

Резюме. В обзоре представлена информация о клинических исследованиях применения инкапсулированных β -клеток для лечения сахарного диабета 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, β -клетки, инкапсуляция, клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) 1 типа является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса (ОЛ) поджелудочной железы (ПЖ) избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1,2].

Число пациентов во всем мире, которые страдают от хронического заболевания СД, растет с угрожающей скоростью. Этому способствуют многие факторы, в частности, рост численности населения, старение, урбанизация, рост распространенности ожирения и снижение физической активности [3].

По оценкам специалистов, распространен-

ность СД во всех возрастных категориях в 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. [3].

Около 5-15% пациентов с СД 1 типа (0,54-1,60 миллиона во всем мире) чрезвычайно чувствительны к инсулинотерапии и им не хватает системы контроля-регулирования уровня гормона [4]. Это означает, что они страдают от серьезной рецидивирующей гипогликемии или низкого уровня глюкозы в крови.

У людей, которые не обращают внимания на предупреждающие симптомы (потливость, тремор и тахикардию) во время эпизодов гипогликемии, может развиваться головокружение, спутанность сознания и нарушение зрения [4]. В тяжелых случаях неконтролируемая гипогликемия может привести к коме или даже смерти. Страх рецидивирующей гипогликемии снижает качество жизни пациентов с СД 1 типа, а также

* 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

может повлиять на соблюдение пациентом указаний лечащего врача и препятствовать достижению хорошего гликемического контроля.

СД 1 типа приводит к росту заболеваемости и прогрессированию ишемической болезни сердца, инсульту и заболеваниям периферических артерий, а также к 2-4-кратному увеличению риска смертельных исходов при этих заболеваниях [5]. СД 1 типа может привести к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе, диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезни сердца и инсульту при прогрессировании заболевания [6]. Также СД является причиной большей заболеваемости и смертности [7].

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) [8].

Внедрение новых научных достижений в клиническую практику направлено на оптимизацию лечения СД и его осложнений, что позволяет существенно улучшить качество жизни многих больных СД [9]. Современные исследования по терапии СД направлены на необходимость поиска средств (препаратов), действие которых максимально приближено к физиологическим условиям динамики секреции инсулина. Основные разработки ведутся фактически по трём направлениям: а) усовершенствование препаратов инсулина путём создания их аналогов с помощью генно-инженерной технологии; б) усовершенствование способов доставки инсулина путём разработки аэрозольных форм для введения с помощью специальных ингаляторов или разработки пероральных форм, предварительно иммобилизованных в полимерном гидрогеле; в) усовершенствование методов трансплантации ПЖ, ОЛ и β -клеток путём инкапсулирования в трансплантат или использование полученных с помощью генноинженерной технологии псевдо- β -клеток.

Известно, что трансплантация ОЛ человека может обеспечить хороший гликемический контроль у больных СД без необходимости введения экзогенного инсулина [10]. Основным фактором, ограничивающим её применение, является необходимость для реципиента придерживаться пожизненной иммуносупрессивной терапии, кото-

рая имеет серьёзные побочные эффекты.

Также большую роль играет дефицит донорских органов, поскольку для лечения одного пациента часто необходимы несколько доноров ПЖ [11]. Возможным альтернативным источником β -клеток являются свиньи. Пересадка ОЛ свиней может быть затруднена из-за видового иммунологического барьера, но технология инкапсулирования способна решить подобные вопросы.

Предупредить возможные отрицательные последствия пересадки донорского материала можно при помощи метода инкапсуляции ОЛ или β -клеток в капсулы с полупроницаемыми мембранами, которые образуют иммунологический барьер между трансплантатом и организмом реципиента при возможности неограниченной диффузии гормонов, питательных веществ, кислорода, мессенджеров и метаболитов [11-13].

Инкапсулирование ОЛ человека является стратегией, которая должна предотвратить отказ от пересадки ткани без необходимости назначения препаратов, препятствующих отторжению [12]. Несмотря на перспективные исследования на различных животных моделях, инкапсулированные ОЛ человека до сих пор не внедрены в клинических условиях. Успешное применение этой перспективной технологии затрудняют многие неиммунологические и иммунологические факторы, такие как биосовместимость, снижение иммунопротекции, гипоксия, низкая репликация β -клеток, перикапсулярное фиброзное разрастание, эффекты процесса инкапсуляции и воспаления после трансплантации [14].

Вместе с тем, последние исследования показывают, что процесс инкапсуляции не оказывает практически никакого влияния на клеточный транскриптом ОЛ человека и на их способности функционировать либо *in vitro*, либо *in vivo* [12]. Новые подходы, включающие дополнительные изменения на поверхности капсул для предотвращения фиброзного разрастания, имеют жизненно важное значение, если инкапсулированные ОЛ человека или суррогаты β -клеток должны стать действенным вариантом терапии СД 1 типа у людей.

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях применения инкапсулированных β -клеток для лечения сахарного диабета 1 типа.

Клинические исследования применения инкапсулированных β -клеток для лечения сахарного диабета 1 типа

Анализ клинических исследований применения инкапсулированных β -клеток для лечения СД 1 типа проведен по базе данных сайта ClinicalTrials.gov, регистров Australian New Zealand Clinical Trials Registry, EU Clinical Trials

Огляди

Register (EU-CTR), ISRCTN, Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec), Chinese Clinical Trial Registry, Clinical Trials Registry – India, Clinical Research Information Service – Republic of Korea, Cuban Public Registry of Clinical Trials, German Clinical Trials Register, Iranian Registry of Clinical Trials, Japan Primary Registries Network, Pan African Clinical Trial Registry, Sri Lanka Clinical Trials Registry, The Netherlands National Trial Register и Thai Clinical Trials Register (TCTR), которые предоставляют данные о клинических исследованиях для включения в Международный регистр клинических исследований (International Clinical Trials Registry Platform) Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization) согласно определённым критериям [15].

По состоянию на 1 июля 2014 г., на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov и регистра Australian New Zealand Clinical Trials Registry была размещена информация о 7 клинических исследованиях применения инкапсулированных β-клеток для лечения СД 1 типа (**таблица**).

ClinicalTrials.gov – это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию и медикаментам (Food and Drug Administration) и запущен в феврале 2000 г. [16]. 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 серьёзных или угрожающих жизни заболеваний и состояний [16]. 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 [17]. С сентября 2009 г. обязательным стало представление информации о неблагоприятных событиях при клинических исследованиях.

Количество клинических исследований, которые ежегодно регистрируются на ClinicalTrials.

gov, стало 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») [18]. Так, в 2000 г. было зарегистрировано 5644 клинических исследования, 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 [19]. 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 для общественности на бесплатной основе, открытость для всех потенциальных регистраторов клинических исследований, управление некоммерческой организацией, наличие механизма обеспечения достоверности данных регистрации и возможность электронного поиска в реестре [20].

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 [18].

Таблица. Клинические исследования применения метода инкапсуляции трансплантата для терапии сахарного диабета 1 типа

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
ClinicalTrials.gov Registry					
1	NCT00790257 11.2008 – 12.2013 Recruiting 08.2011	A Monocentre Phase 1 Trial to Assess a Monolayer Cellular Device in the Treatment of Type 1 Diabetes	University clinical Hospital Saint-Luc, Brussels, Belgium <i>Denis Dufrane, MD, PhD</i>	Устройство: Инкапсулированные в «Monolayer Cellular Device» ОЛ человека 15 субъектов: Фаза 1A: • мужчины и женщины; • возраст 30-80 лет; • отрицательный тест на С-пептид; • СД 1 типа; • предшествующая трансплантация почки и иммуносупрессивная терапия; • предшествующая трансплантация ПЖ на сосудистой ножке и иммуносупрессивная терапия, но полная дисфункция трансплантата; • предшествующая трансплантация печени и иммуносупрессивная терапия; • предшествующая трансплантация сердца или легких и иммуносупрессивная терапия; • возможность одновременной трансплантации почки и инкапсулированных ОЛ человека; • совместимость групп крови донора и реципиента по ABO; • совместимость донора и реципиента по HLA. Фаза 1B: • мужчины и женщины; • возраст 30-80 лет; • отрицательный тест на С-пептид; • пациенты без какой-либо иммуносупрессивной терапии, которым не может быть выполнена пересадка ПЖ на сосудистой ножке (сосудистые осложнения, психологические причины ...); основная цель заключается в восстановлении секрети остаточного инсулина для стабилизации заболевания (снижение гипогликемии, ...); • совместимость групп крови донора и реципиента по ABO; • совместимость донора и реципиента по HLA.	Тип: обследование Распределение: - Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I
2	NCT00940173 07.2009 – 10.2014 Active, not recruiting 11.2012	A Phase I/IIa Open-label Investigation of the Safety and Effectiveness of DIABECCELL(R) [Immunoprotected (Aliginate-Encapsulated) Porcine Islets for Xenotransplantation] in Patients With Type I Diabetes Mellitus	Centre for Clinical Research and Effective Practice, Auckland, New Zealand <i>John Baker, MB ChB</i>	Устройство: DIABECCELL® 16 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 35-65 лет; • минимальная продолжительность заболевания – 5 лет; • диагноз заболевания согласно критериям American Diabetes Association; • пациенты должны были непрерывно получать инсулин с момента постановки диагноза (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2002); • пациенты с установленным диагнозом лабильного СД 1 типа с хорошо задокументированной длительной историей тяжелой метаболической нестабильности, которые не могут достичь приемлемого метаболического контроля (в т.ч. и при лечении с использованием непрерывной инфузии инсулиновым насосом), не испытывающие множественных эпизодов тяжелой гипогликемии, часто с незнанием о ней; или • с определенной степенью гипогликемии, которые не могут получить адекватное лечение одной лишь интенсивной инсулинотерапией, несмотря на интенсивное лечение СД квалифицированной диабетологической командой в течение не менее 6 месяцев до их включения в группу; • уровень HbA_{1c} $\geq 7\%$ и $\leq 10\%$ рассчитывается как среднее из последних четырех последовательных измерений на протяжении 8-недельного периода; разница между самым высоким и самым низким показателями измерений должна быть не более 0,5%; • при проведении глюкагон-стимулирующего теста уровень С-пептида плазмы $<0,2$ нг/мл (Scheen et al., 1996); • для женщин – невозможность наступления беременности (постменопауза более 2 лет или добровольная стерилизация).	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II

Огляди

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
3	NCT01379729 05.2011 – 05.2018 Recruiting 12.2013	Functional Survival of Beta Cell Allografts After Transplantation in the Peritoneal Cavity of Non-uremic Type 1 Diabetic Patients	Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussels, Belgium Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven, Belgium Bart Keymeulen, MD PhD Pieter Gillard, MD PhD (Sub-Investigator)	Другое: Трансплантация инкапсулированных β-клеток 10 субъектов: - Группа А (пациенты с длительно утраченной функцией после двух интраоперативных имплантаций >12 месяцев назад): - не базальный уровень С-пептида 0,09-0,5 нг/дл; - уровень глюкозы в крови 100-200 мг/дл. - Группа В (пациенты-кандидаты на трансплантацию клеток ОЛ – возраст 18-65 лет, мужчины и женщины, лица европеоидного типа или нет; только пациенты в возрасте <50 лет будут получать ритуксимаб): - масса тела <100 кг (предпочтительно масса тела <80 кг); - уровень С-пептида <0,07 нмоль/л (<0,2 мкг/л) через 6 мин. после введения глюкагона IV (1 мг) (гликемия >180 мг/дл); - интенсивная инсулиноотерпия более 2 лет (предпочтительно инсулиновая помпа в течение последних 2 месяцев); - наличие хотя бы одного хронического осложнения СД: - альбуминурия 30-1000 мг/24 часа при 3 отдельных определениях (>1 месяца), несмотря на приём ингибиторов АПФ; систолическое артериальное давление до 130 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление до 85 мм рт.ст. при измерениях в домашних условиях; - умеренная или тяжелая непролиферативная или пролиферативная ретинопатия; - скрытая типогликемия	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II
4	NCT01736228 11.2012 – 12.2014 Active, not recruiting 10.2013	A Phase IIb Open-label Investigation of the Safety and Efficacy of DIABECELL [Immunoprotected (Alginate-Encapsulated) Porcine Islets for Xenotransplantation] in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Argentina Adrián Abalovich	Устройство: DIABECELL[®] 20 субъектов: - мужчины и женщины; - возраст 18-65 лет; - диагностика заболевания (минимальная длительность 5 лет) согласно стандартам American Diabetes Association; пациенты должны были непрерывно получать инсулин с момента постановки диагноза (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2002); - пациенты с установленным диагнозом лабильного СД 1 типа с хорошо документированной длительной историей метаболической нестабильности, которые не могут достичь приемлемого метаболического контроля (в т.ч. и при лечении с использованием непрерывной инфузии инсулиновым насосом), не испытывающие множественных эпизодов тяжелой гипогликемии, часто с незнанием о ней; - уровень $HbA_{1c} \leq 12\%$ перед первой ксенотрансплантацией; - уровень С-пептида плазмы <0,3 нг/мл при глюкоза-стимулирующем тесте (Scheen et al, 1996); - для женщин, невозможность наступления беременности (постменопауза более 2 лет или добровольная стерилизация) или согласие на введение внутриматочной спирали.	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: II

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
5	NCT01739829 11.2012 – 12.2014 Active, not recruiting 10.2013	A Phase IIb Open-label Investigation of the Safety and Efficacy of DIABECCELL [Immunoprotected (Aliginate-Encapsulated) Porcine Islets for Xenotransplantation] in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Argentina <i>Adrián Abalovich</i>	Устройство: DIABECCELL® 8 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 18-65 лет; • диагностика заболевания (минимальная длительность 5 лет) согласно стандартам American Diabetes Association; пациенты должны были непрерывно получать инсулин с момента постановки диагноза (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2002); • пациенты с установленным диагнозом лабильного СД 1 типа с хорошо задокументированной длительной историей метаболической нестабильности, которые не могут достичь приемлемого метаболического контроля (в т.ч. и при лечении с использованием непрерывной инфузии инсулиновым насосом), не испытывающие множественных эпизодов тяжелой гипогликемии, часто с незнанием о ней; • уровень HbA_{1c} $\geq 7\%$ и $\leq 15\%$ рассчитывается как среднее из последних четырех последовательных измерений во время 8-недельного периода; разница между самым высоким и самым низким показателями измерений должна быть не более 1,0%; • уровень C-пептида плазмы $< 0,3$ нг/мл при глюкагон-стимулирующем тесте (Scheen et al., 1996); • для женщин, невозможность наступления беременности (постменопауза более 2 лет или добровольная стерилизация).	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
6	NCT02064309 02.2014 – 03.2016 Recruiting 02.2014	An Open Label, Pilot Investigation, to Assess the Safety and Efficacy of Transplantation of Macro-encapsulated Human Islets Within the Bioartificial Pancreas Beta-Air in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus	Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden + Beta-O ₂ Technologies Ltd <i>Per-Ola Carlsson, MD, PhD (contact)</i>	Устройство: устройство «Beta-Air» для инкапсуляции трансплантируемых ОЛ человека 8 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст > 18 лет; • продолжительность заболевания более 5 лет; • интенсивное лечение заболевания путём самоконтроля уровня глюкозы в крови не менее трёх раз в день каждую неделю и инъекциями инсулина трижды или более раз в день или с помощью помповой инсулинотерапии под руководством диабетолога в течение 12 месяцев.	Тип: обследование Распределение: не указано Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: I, II
7	ACTRN12609000192280 04.2009 – Completed -	Encapsulated islets as a therapy for type 1 diabetes	South Eastern Sydney Illawarra Area Health Service, Research Office, Prince of Wales Hospital, High Street, Randwick, NSW, Australia	Устройство: лечебное устройство 6 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 18-50 лет; • нормальный вес тела (т.е. индекс массы тела < 30 кг/м², идеально < 25 кг/м²); • отсутствие продукции инсулина ПЖ; • трудности в контроле уровня глюкозы в крови, несмотря на соблюдение правил инъекции инсулина, физической активности и приёма пищи, что влияет на качество жизни; • не в состоянии распознать симптомы низкого уровня глюкозы в крови, для которых ни одна другая стратегия не была успешной; • особые случаи, например, быстрое снижение уровня глюкозы в крови, которое приводит к эпилепсии и где противозипептическое лечение не подходит.	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытый тип Задача: лечение Фаза: -

Пояснения к таблице:

- колонка "Код и статус исследования": идентификатор в системе ClinicalTrials.gov или ANZCTR, дата начала и завершения исследования, статус исследования и дата последней верификации медицинской документации исследования;
- колонка "Название исследования": официальное название исследования;
- колонка "Исполнители исследования": базовая организация выполнения исследования, количество субъектов исследования и критерии отбора субъектов для исследования;
- колонка "Направление и субъекты исследования": вид вмешательства, модель вмешательства, классификация исследования, распределение, первичная задача исследования и фаза исследования;
- колонка "Тип и дизайн исследования": тип исследования, распределение, классификация исследования, модель вмешательства, маскировка исследования, первичная задача исследования и фаза исследования.

Все данные в таблице приведены по состоянию на 01.07.2014.

Огляди

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 [18]¹. Часть записей (0,5% от общего количества зарегистрированных исследований) имели расширенный доступ.

Австралийский регистр клинических испытаний Новой Зеландии (The Australian New Zealand Clinical Trials Registry) был организован в Центре клинических испытаний Совета национального здравоохранения и медицинских исследований университета Сиднея (Clinical Trials Centre of National Health and Medical Research Council, University of Sydney) при финансовой поддержке Австралийского Совета национального здравоохранения и медицинских исследований (Australian National Health and Medical Research Council) и Исследовательского Совета здравоохранения Новой Зеландии (New Zealand Health Research Council) [21].

Анализ дат начала исследований (даты приведены согласно заявкам на проведение исследований) показал, что в 2008, 2011 и 2014 гг. было зарегистрировано по 1 клиническому исследованию, в 2009 и 2012 гг. – по 2 исследования.

Средняя продолжительность исследований составляет около 3 лет и 5 месяцев (от 2 лет и 2 месяцев до 7 лет и 1 месяца). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2013, 2016 и 2018 гг. – по 1 клиническому исследованию, в 2014 г. – 3 исследования (для исследования ACTRN12609000192280 дата завершения не указана, что не позволяет также определить его продолжительность).

Текущий статус выполнения исследования: «набор» (активный набор участников исследования) – 3 исследования (42,9% от общего количества) и «активный, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) – 4 исследования (57,1%). В целом, последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2011, 2012 и 2014 гг. – для 1 исследования ежегодно и в 2013 г. – для 3 исследований (для исследования ACTRN12609000192280 дата верификации не указана).

Базовые учреждения исследований расположены в Аргентине и Бельгии (по 2 исследования

или по 28,6%), Австралии, Новой Зеландии и Швеции (по 1 исследованию или по 14,3%). Подавляющее большинство исследований проводится в одном специализированном учреждении, за исключением исследования NCT01379729 (выполняется в 2 учреждениях Бельгии).

В исследовании NCT02064309 была указана 1 организация-соисполнитель (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности).

В 5 клинических исследованиях был указан 1 ответственный исполнитель (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования), а в исследовании NCT02064309 – 1 контактное лицо. В исследовании ACTRN12609000192280 не было никаких указаний.

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

По видам вмешательства исследования были распределены на следующие группы: «устройство» – 6 (85,7%) и «другое» – 1 (14,3%).

Количество участников в исследованиях составило в среднем около 11 субъектов (минимальное – 8, максимальное – 20). При этом для исследования ACTRN12609000192280 соответствующая информация отсутствовала.

Распределение для 4 исследований (57,1% от общего количества) было не рандомизированное (распределение участников по группам по решению врача) – и для 1 (14,3%) – рандомизированное (случайное распределение участников по группам). Для 2 исследований (28,6% от общего количества) способ распределения не был указан.

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

В 6 исследованиях (85,7% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была одиночная группа с односторонним исследованием и в 1 исследовании (14,3%) – параллельная группа, участники которой были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования.

Во всех исследованиях маскировка не использовалась, т.е. все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства.

Основной целью всех исследований было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств

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.

для лечения заболевания, синдрома или состояния).

Для исследований 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 1 исследования (14,3% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) – для 3 исследований (42,8%) и II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) – для 2 исследований (28,6%). Данные не представлены для исследования ASTRN12609000192280 (14,3% от общего количества).

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [22,23]. Хотя в большинстве клинических исследований применения метода микроинкапсуляции трансплантата при лечении эндокринных заболеваний не предусматриваются научные публикации результатов, в 2 исследованиях (NCT01379729 и ASTRN12609000192280) были указаны 7 статей.

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 6 клинических исследований в этом направлении.

Клиническое исследование NCT00790257

Согласно протоколу в University Clinical Hospital Saint-Luc (Брюссель, Бельгия) проводится первая фаза клинического исследования тестирования безопасности и эффективности однократной трансплантации инкапсулированных аллогенных ОЛ человека в альгинат-содержащем «Monolayer Cellular Device» в подкожную клетчатку 15 больных СД 1 типа, которым трансплантация васкуляризированной ПЖ не может быть предложена вследствие сосудистых заболеваний, пожилого возраста и по психологическим причинам [24].

Исследование разделено на 2 этапа [24]:

- фаза 1А: пациентам с СД 1 типа, уже имеющим пересаженные органы (почку, сердце, пе-

чень или совершенно нефункционирующую первоначально васкуляризированную ПЖ) и получающим иммуносупрессивную терапию, трансплантируют «Monolayer Cellular Device» с целью оценки потенциала инкапсулированных ОЛ человека к секреции инсулина без иммунологической реакции;

- фаза 1В: пациенты с СД 1 типа получают «Monolayer Cellular Device» без иммуносупрессии в целях оценки биосовместимости устройства.

Анализ базы данных «PubMed» позволил выявить научные публикации ответственного исполнителя клинического исследования Denis Dufrane, касающиеся ксенотрансплантации инкапсулированных ОЛ. Учитывая существующий дефицит органов для аллогенной трансплантации ОЛ для лечения СД 1 типа, в качестве альтернативного источника инсулин-продуцирующих клеток могут быть использованы свиньи [25]. Пересадка тканей этих животных может быть затруднена из-за видового иммунологического барьера, но инкапсулированные ОЛ свиней показали способность функционировать у приматов в течение, по крайней мере, 6 месяцев без иммуносупрессии [26]. Совместная трансплантация инкапсулированных ОЛ с мезенхимальными стволовыми клетками приматам улучшает функцию пересаженной ткани ПЖ в долгосрочной перспективе [27].

Клиническое исследование NCT01379729

Результат первичного измерения оценивается по показателю массы функционирующих β -клеток через 6 месяцев после трансплантации ПЖ. Масса функционирующих β -клеток будет рассчитана с помощью кламп-метода [28]. Исследователи предполагают, что масса функционирующих β -клеток будет на 20% больше, чем в контрольной группе.

Вторичные измерения массы функционирующих β -клеток будут проведены через 2, 12, 18, 24, 36, 48 и 60 месяцев после трансплантации.

В эти же сроки исследователи также будут сравнивать изменения по сравнению с показателями перед первой внутрибрюшинной трансплантацией:

- контроля обмена веществ;
- параметры безопасности;
- случаи гипогликемии;
- уровни аутоантител к клеткам ОЛ, субпопуляций лимфоцитов, Т-клеточной реактивности против ауто- и аллоантигенов в сравнении с аналогичными предтрансплантационными измерениями. Исследователи предполагают, что метаболический контроль и распространенность гипогликемии будут значительно улучшены на 12-й месяц после трансплантации. Гистопатология биопсийных образцов вну-

Огляди

трибрюшинного имплантата β -клеток человека во время второй подсадки будет выполнена для сравнения состава трансплантата, идентификации микроокружения организма-реципиента и корреляции с функциональной оценкой [28].

У реципиентов с потерей долгосрочной функции после интрапортальной имплантации и пациентов, которые являются кандидатами для трансплантации клеток ОЛ, будут выполнены:

1. Имплантация альгинат-инкапсулированного трансплантата β -клеток человека в «терапевтической» дозе во внутрибрюшинную полость пациентов с СД 1 типа, получающих иммуносупрессивную терапию с такролимусом/микофенолатом мофетила.
2. Гистопатологическое исследование биопсийных образцов внутрибрюшинного имплантата β -клеток человека.
3. Оценка безопасности, метаболических и иммунных эффектов альгинат-инкапсулированных имплантатов во внутрибрюшинной полости.

Согласно данным базы «PubMed», ответственные исполнители клинического исследования Gillard P. и Keumeulen B. совместно с коллегами ранее показали, что культивируемые препараты β -клеток, имеющие полную морфологическую характеристику по числу клеток и клеточному составу, функционально коррелируют с массой β -клеток, что может быть использовано для получения трансплантатов с воспроизводимым клиничко-метаболическим результатом [29]. Так, для достижения признаков функционирующих трансплантатов, снижения амплитуды гликемических колебаний и риска гипогликемии необходимы были, по крайней мере, 2 миллиона β -клеток на каждый кг массы тела реципиента. Была установлена возможность использования кламп-метода для измерения *in vivo* массы функционирующих β -клеток после трансплантации. Показано, что у инсулин-независимых реципиентов β -клеток и трансплантата органокомплекса «поджелудочная железа-почка» масса функционирующих β -клеток составляет соответственно 25% и 63% по сравнению со здоровыми людьми.

Также эти исследователи показали на модели иммунодефицитных мышей с аллоксан-индуцированным диабетом преимущества имплантированных в брюшную полость альгинат-инкапсулированных клеток ОЛ человека над свободными имплантатами под почечную капсулу [30].

Клиническое исследование NCT02064309

Цели клинического исследования состоят в:

- изучении безопасности имплантации ОЛ человека, содержащихся в устройстве «Beta-Air», пациентам с СД 1 типа;

- изучении способности имплантации ОЛ человека, содержащихся в устройстве «Beta-Air», обеспечить улучшение гликемического контроля у больных СД 1 типа с уменьшением случаев гипогликемических эпизодов [31].

Клиническое исследование ACTRN12609000192280

Целью пилотного исследования является изучение эффективности трансплантации инкапсулированных ОЛ человека пациентам с СД 1 типа без назначения препаратов против отторжения [32].

Для этого альгинат-микроинкапсулированные ОЛ человека вводятся в брюшную полость реципиента курсом до 4 вливаний в среднем количестве 178200 островков на вливание.

Согласно данным базы «PubMed», ранее было показано, что трансплантация инкапсулированных клеток ОЛ плода свиньи нормализует уровень глюкозы крови иммунодефицитных мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом на протяжении 6 месяцев [33]. После удаления трансплантата через 25 недель после подсадки стимуляция глюкозой приводила к 96-кратному усилению секреции инсулина из эксплантатов, содержание инсулина было увеличено в 34 раза, а процент инсулин- и глюкагон-положительных клеток увеличивался от момента трансплантации соответственно в 10 и 3 раза.

Инкапсулированные клетки-предшественники ПЖ, полученные из эмбриональных стволовых клеток человека, оказывали положительный эффект на уровень глюкозы крови иммунодефицитных мышей с диабетом на протяжении 2 месяцев [34].

Согласно первому клиническому исследованию у четырех пациентов с СД 1 типа без детектируемого С-пептида, которые получили внутрибрюшинную инфузию инкапсулированных ОЛ (в среднем по 178200 эквивалентов ОЛ), С-пептид был обнаружен уже в 1 день после трансплантации, а уровень глюкозы в крови и потребность в инсулине снизились [35]. У пациентов с множественной трансплантацией, С-пептид был обнаружен через 6 недель после третьей инфузии и оставался определяемым на протяжении 2,5 лет. При этом не наблюдалось влияния ни на потребность в инсулине, ни на гликемический контроль. Капсулы, извлеченные через 16 месяцев, были окружены фиброзной тканью и содержали некротические ОЛ. Серьезные осложнения или инфекция не были отмечены.

Компания «Living Cell Technologies»

Компания «Living Cell Technologies» («LCT») была первоначально создана для коммерциали-

зации научных исследований в области лечения СД 1 типа и сегодня является признанным мировым лидером в трансплантации клеток с терапевтической целью [4,36].

Основанная профессором Bob Elliott и David Collinson как «Diatranz», компания начала комплектовать штат сотрудников в 1999 году, а в 2003 году была переименована в «LCT Limited» [4]. Компания зарегистрирована в Австралии, с научно-исследовательской базой и производственными объектами, расположенными в Новой Зеландии. Акции компании «LCT» котируются на Австралийской бирже и на бирже США.

Сегодня компания «LCT» активно продвигает два терапевтических устройства: DIABECCELL®, которое в настоящее время находится на поздней стадии клинических испытаний для лечения СД 1 типа и может быть коммерчески доступным в 2019 году; и NTCELL®, которое находится на первой стадии клинических испытаний в Новой Зеландии для лечения болезни Паркинсона [4,36].

Конкурентным преимуществом компании «LCT» является опыт в трансплантации инкапсулированных клеток [4]. Технология микрокапсул IMMUPEL™ позволяет изолировать пересаженные клетки от иммунной системы пациента, что даёт возможность таким клеткам функционировать, не вызывая иммунной реакции и не требуя препаратов, которые подавляют иммунную систему и часто имеют негативные побочные эффекты. Эта технология может быть использована для трансплантации стволовых клеток, клеточных линий или первичных клеток.

Основные ресурсы компании сосредоточены на разработке DIABECCELL® в качестве эффективного средства лечения нестабильного СД 1 типа [4,36]. В 2011 году после успешного завершения I этапа испытаний DIABECCELL®, в компании «LCT» оформили партнерство с компанией «Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.» (Япония) о создании совместного предприятия «Diatranz Otsuka Limited» в Новой Зеландии на паритетной основе. В уставной фонд предприятия компанией «LCT» передана передовая терапевтическая технология DIABECCELL®, в то время как компания «Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.» внесла 25 млн долларов на финансирование развития этой технологии.

Капсулы DIABECCELL® содержат внутреннюю сердцевину альгината, покрытую поликатионоактивным полимером поли-L-орнитин, служащим в качестве стабилизирующего агента для усиления стенки капсулы, который маскируется наружным слоем из биосовместимого альгината [37]. Улучшить биосовместимость капсул и увеличить гидрофильные свойства их поверхности можно с помощью химического сшива-

ния/модификации слоя поли-L-орнитина с использованием генипина. В экспериментах *in vitro* подтверждена жизнеспособность ОЛ и способность высвобождать инсулин из химически модифицированных капсул в течение месяца и продемонстрировано улучшение биосовместимости в естественных условиях. Также эти полимерные микрокапсулы показали отличные механические свойства в клинических испытаниях после трансплантации людям.

Однако клинические эффекты этой технологии могут быть улучшены за счёт уменьшения воспалительной реакции после имплантации капсул в естественных условиях [38]. В настоящее время разработана биосовместимая система, которая включает инкапсулирование клеток в кальциево-альгинатные капсулы, покрытые фото-полимеризованным метакрилированным гликолем хитозана, и фото-полимеризацию с помощью ультрафиолетовой лампы в присутствии фотоинициатора VA-086, что приводит к образованию капсул ~600 мкм. В условиях *in vitro* была продемонстрирована хорошая жизнеспособность ОЛ и выделение инсулина в течение месяца, а при трансплантации капсул *in vivo* – хорошая биосовместимость, особенно по сравнению со стандартными альгинат/поли-L-орнитин/альгинат капсулами.

DIABECCELL® содержит инсулин-продуцирующие клетки свиней, которые обладают свойством саморегуляции и эффективно вырабатывают инсулин в организме пациента [4]. Лечение включает в себя введение инкапсулированных клеток ПЖ свиньи в брюшную полость пациента с помощью простой лапароскопической процедуры. Уникальная запатентованная технология инкапсуляции компании «LCT» предупреждает атаку иммунной системы пациента на островковые клетки, что позволяет использовать клеточную терапию без необходимости совместного назначения иммунодепрессантов.

Целью использования DIABECCELL® является клинически значимое снижение частоты рецидивов гипо- и гипергликемии в результате улучшения метаболического контроля у пациентов с СД 1 типа и недостаточным контролем уровня глюкозы крови [4]. Невосприимчивыми к интенсивной терапии СД могут быть следующие состояния: нестабильный диабет, серьезная рецидивирующая гипогликемия, внезапная гипогликемия, рецидивирующая гипергликемия и рецидивирующий диабетический кетоацидоз.

К настоящему времени технология DIABECCELL® прошла несколько стадий клинических испытаний [4]. В частности, во время фазы I/IIa исследования безопасности, которая проводилась в России, восемь пациентов получили имплантаты DIABECCELL® с

Огляди

островковыми клетками в разных дозах, а некоторые из них – даже несколько доз. Анализ данных подтвердил безопасность и переносимость, а также эффективность у людей с инсулинозависимым СД 1 типа. Во время исследования у шести из восьми пациентов показано улучшение контроля уровня глюкозы крови, что подтверждалось снижением уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и снижением ежедневных доз инъекций инсулина. Два пациента полностью отказались от инъекций инсулина на период до 32 недель.

Во время фазы IIa завершённого исследования по подбору дозы, которая проводилась в Middlemore Hospital (Окленд, Новая Зеландия), 16 пациентов с СД 1 типа лечили клетками ОЛ в различных дозах: 5000, 10000, 15000 и 20000 IEQ/кг массы тела (эквивалентов ОЛ на килограмм массы тела) [4]. Через 52 недели уровни HbA_{1c} были снижены по сравнению с исходным в лечебных группах, получавших 5000, 10000 и 200000 IEQ/кг. Статистически значимое снижение количества скрытых гипогликемических эпизодов наблюдалось в группах, получавших 5000 и 10000 IEQ/кг. Сокращение использования инсулина было очевидно во всех группах лечения с выраженным эффектом в группах, получавших 5000 и 10000 IEQ/кг. Имплантаты клеток ОЛ хорошо переносились всеми пациентами. Также лечение оказывало положительное влияние на качество жизни (согласно анкетированию).

В фазу IIa продолжающегося в Аргентине исследования безопасности и эффективности включено восемь пациентов: первая группа из 4 человек получила две дозы DIABECCELL® по 5000 IEQ/кг; вторая группа из 4 человек – две дозы DIABECCELL® по 10000 IEQ/кг; в обеих группах вторая доза была имплантирована через 12 недель после первой [4]. Результаты промежуточного анализа наблюдения за обеими группами пациентов в течение 24 и 12 недель после второй трансплантации соответственно чётко показали клинически значимое снижение уровня HbA_{1c} , дозы инсулина и скрытой гипогликемии с большим эффектом в группе пациентов, получающих высокую дозу DIABECCELL®. Наиболее значительными клиническими эффектами были: снижение средней дозы инсулина на 20%; снижение уровня HbA_{1c} в среднем с предтрансплантационного 8,6% до 6,7% через 12 недель после второй имплантации; сокращение на 70% случаев скрытой гипогликемии.

Недавние исследования и опытно-конструкторские работы, выполненные в «Diatranz Otsuka Limited», указывают, что существует реальная возможность разработать более совершенную форму DIABECCELL® и пересмотр регуляторной системы для этой усовершенствованной формы

в настоящее время в стадии подготовки [4].

Доклинические исследования сотрудники компании «LCT» проводили на модели СД у нечеловекообразных приматов, как наиболее перспективной для оценки эффективности трансплантации клеток ОЛ свиньи, которые могут иметь клинические преимущества для использования у людей [39]. Для этого восьми взрослым обезьянам циномоглусам со стрептозотоцин-индуцированным СД вводили внутривентриально по 10000 IEQs/кг микрокапсулированных в альгинат-полиорнитин-альгинатные капсулы ОЛ новорожденных поросят, а восьми контрольным животным – эквивалентную дозу пустых капсул плацебо. Всем животным были проведены повторные пересадки через 3 месяца после первой.

Отмечена хорошая переносимость пересадки и отсутствие каких-либо неблагоприятных последствий или гипогликемии [39]. После трансплантации средняя доза инсулина была уменьшена в опытной группе и увеличена в контрольной группе. Через 12 недель после первой трансплантации отмечено падение средней суточной дозы инсулина на 36% (95% CI: 6-65%, $p=0,02$) по сравнению с контрольной группой. После 24 недель разница увеличилась в среднем до 43% (95% CI: 12-75%, $p=0,01$) без существенных различий в значениях уровня глюкозы крови между двумя группами. Индивидуальные ответы после трансплантации островков были различны: одной из обезьян не требовалось введение инсулина на протяжении 36 недель. При терминальной аутопсии органы были нормальными, и не было отмечено никакой видимой перитонеальной реакции. Ни у одного из животных в крови или ткани не был обнаружен при помощи полимеразной цепной реакции свиной эндогенный ретровирус или экзогенные вирусные инфекции.

На этапе клинических исследований у пациентов с СД была изучена жизнеспособность и функция пересаженных инкапсулированных ОЛ новорожденных поросят на протяжении длительного периода [40]. Так, 41-летнему мужчине европеоидного типа с СД 1 типа и длительностью заболевания 18 лет провели лапароскопическую внутривентриальную пересадку альгинат-инкапсулированных ОЛ поросят в дозе 15000 IEQs/кг массы тела (общая доза островков составила 1305000 IEQs).

Через 12 недель после трансплантации доза инсулина была уменьшена на 30% ($p=0,0001$ при многофакторном регрессионном анализе) с 53 единиц непосредственно в день пересадки [40]. Доза инсулина возвратилась к предтрансплантационному уровню только на 49-й неделе. Улучшение гликемического контроля подтверждалось снижением уровня общего HbA_{1c} с 9,3% до трансплантации до 7,8% через 14 месяцев по-

сле неё. Показатель С-пептида свиньи в анализах мочи достиг пика (9,5 нг/мл) через 4 месяца после пересадки и обнаруживался в течение 11 месяцев (0,6 нг/мл). В ходе долгосрочной программы микробиологического мониторинга у пациента не выявлено никаких признаков свиной вирусной или ретровирусной инфекции.

Через 9,5 лет после трансплантации во время лапароскопии были обнаружены множественные узелки на всей брюшине [40]. Биопсия узелков показала наличие непрозрачных капсул, содержащих клеточные кластеры, которые при флуоресцентной микроскопии были окрашены как живые клетки. Иммуногистология выявила рассеянный инсулин и показала умеренное окрашивание глюкагон-содержащих клеток. Извлечённые капсулы были способны к секреции небольшого количества инсулина при культивировании в среде с высокими концентрациями глюкозы. При пероральном тесте на толерантность к глюкозе наблюдалось незначительное увеличение иммунореактивного инсулина в сыворотке крови, идентифицированного как свиной с помощью обращённо-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления. На основании полученных данных авторы сделали заключение о высоком потенциале метода ксенотрансплантации ОЛ для лечения СД 1 типа.

В то же время, существует предубеждение, что ксенотрансплантация клеток, тканей или органов свиньи может быть связана с передачей микроорганизмов свиньи и развитием зоонозов [41]. Среди всех микроорганизмов особый риск представляют собой эндогенные ретровирусы свиней, потому что они интегрированы в геном всех свиней и способны инфицировать клетки человека. В предыдущих доклинических и ретроспективных клинических испытаниях ксенотрансплантации не наблюдали передачи свиных эндогенных ретровирусов.

Во время проведения открытой фазы I/IIa первого клинического испытания безопасности/эффективности трансплантации альгинат-инкапсулированных клеток ОЛ свиньи в Новой Зеландии была проанализирована микробиологическая безопасность технологии [41]. Для этого до начала исследования для скрининга 26 микроорганизмов у донорских свиней породы Auckland Island и подготовки клеток островков, используемых для лечения, была использована многоуровневая стратегия тестирования с применением молекулярных методов, включая мультиплексную полимеразную цепную реакцию в реальном времени. Через 1, 4, 8, 12, 24 и 52 недели после трансплантации клеток ОЛ свиней пробы крови от 14 реципиентов были исследованы молекулярно-биологическими методами на возможность передачи свиных микроорга-

низмов, а сыворотки крови – на наличие антител против свиных эндогенных ретровирусов. Исследования с помощью полимеразной цепной реакции и иммунологических методов не обнаружили передачи свиных эндогенных ретровирусов или других микроорганизмов свиньи, что убедительно свидетельствует о безопасности ксенотрансплантации в компании «LCT».

Компания «LCT» является Study Sponsor (спонсор исследования – физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование) и Responsible Party (ответственная сторона – физическое или юридическое лицо, которое на законных основаниях несёт ответственность за решения или действия и, соответственно, ответственность за результат), а также представляет полную информацию о 3 клинических исследованиях: NCT00940173, NCT01736228 и NCT01739829.

Клиническое исследование NCT00940173

Целью исследования является разработка безопасности лапароскопической ксенотрансплантации в брюшную полость DIABECCELL® (альгинат-инкапсулированных островков поросят в дозах 5000, 10000, 15000 и 20000 IEQ/кг) у пациентов с СД 1 типа, по крайней мере, в течение 52 недель, а также получение предварительных доказательств эффективности DIABECCELL®, которая измеряется снижением уровня HbA_{1c} [42].

Поскольку в качестве донорского материала ОЛ человека не доступны в достаточном количестве, лучшим альтернативным источником в качестве наиболее физиологически совместимых ксеногенных инсулин-продуцирующих клеток являются ОЛ поросят [42]. Хотя использование свиных клеток повышает риск ксеногенных инфекций, это может быть сведено к минимуму путем получения клеток из свободных от патогенов животных, разводимых в изоляции и контролируемых на чистоту от указанных патогенов. На сегодняшний день мировой опыт у более чем 200 пациентов, которые получили трансплантаты тканей свиньи, не продемонстрировал свидетельств передаваемых ксеногенных инфекций.

Клиническое исследование NCT01736228

Целью исследования является определение эффективности и безопасности, по крайней мере, в течение 52 дней внутрибрюшинной ксенотрансплантации DIABECCELL® (две трансплантации альгинат-инкапсулированных ОЛ поросят в дозе 10000 IEQ/кг с интервалом не менее 12 недель, в

Огляди

общей сложности 20000 IEQ/кг) у пациентов с установленным СД 1 типа [43].

Клиническое исследование NCT01739829

Целью исследования является определение эффективности и безопасности, по крайней мере, в течение 52 дней внутрибрюшинной ксенотрансплантации DIABECCELL® (две трансплантации альгинат-инкапсулированных ОЛ поросят в дозах 5000 и 10000 IEQ/кг с интервалом три месяца, в общей сложности 10000 и 20000 IEQ/кг) у пациентов с установленным СД 1 типа [44].

Обсуждение

Для того, чтобы при трансплантации инкапсулированных ОЛ пациентам с СД 1 типа получить стандартную клиническую процедуру с точки зрения безопасности и воспроизводимости, должны быть приняты во внимание такие важные факторы, как защитное покрытие, объём трансплантата и место имплантации [45]. В частности, место имплантации должно отвечать следующим требованиям: 1) его пространство должно быть достаточно большим по отношению к объёму пересаженных тканей; 2) должна быть обеспечена близость к участку обильной васкуляризации с хорошим запасом кислорода; 3) должен быть доступ в режиме реального времени к физиологически представительным уровням глюкозы в крови; 4) должен быть лёгкий доступ для имплантации и обратимости процедуры (для безопасности); и, наконец, 5) место должно иметь минимальную раннюю воспалительную реакцию и способствовать долгосрочному выживанию.

Поскольку аллогенная трансплантация ОЛ оказалась затруднённой из-за нехватки ПЖ, ещё одним возможным и надёжным источником получения инсулин-продуцирующих клеток могут быть свиньи [25]. До начала клинического применения ксенотрансплантации ОЛ животного происхождения необходимо ещё преодолеть структурную и физиологическую несовместимость свиньи, как донора, и человека, как реципиента, для чего необходимо выполнить больше доклинических исследований на модели «pig-to-primate».

Лучшими для клинического применения при ксенотрансплантации, вероятно, будут клетки трансгенных свиней, но это направление требует проведения фундаментальных исследований в области врождённого и приобретённого иммунитета к клеткам свиньи [46].

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения метода инкапсуляции трансплантата при лечении сахарного диабета 1 типа уделяется достаточно серьёзное внимание. Клинические исследования с использованием инкапсулированных β -клеток помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также оптимальные схемы лечения для пациентов.

Благодарность

Автор выражает благодарность руководителю научной библиотеки Института Стаценко А.А. за техническую помощь в подготовке рукописи.

Список использованной литературы

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулино-терапия: вчера, сегодня, завтра // Киев: Медкнига, 2014. – 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow // Kiev: Medbook, 2014. – 192 p.).
2. Pugliese A. The multiple origins of Type 1 diabetes // Diabet Med. 2013, 30, 135-146.
3. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004, 27, 1047-1053.
4. Living Cell Technologies / <http://www.lctglobal.com>.
5. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA. 2002, 287, 2570-2581.
6. Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993, 328, 1676-1685.
7. Gregg E.W., Gu Q., Cheng Y.J., Narayan K.M., Cowie C.C. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000 // Ann. Intern. Med. 2007, 147, 149-155.
8. 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.
9. Аметов А.С. Перспективы развития диабетологии // Тер. архив. 2005, 10, 5-9. (Ametov A.S. Prospects of diabetology development // Therapeutic Arch., 2005, 10, 5-9).
10. Shapiro A.M. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome // Rev. Diabet Stud. 2012, 9, 385-406.
11. Dufrane D., Gianello P. Macro- or microencapsulation of pig islets to cure type 1 diabetes // World J. Gastroenterol. 2012, 18, 6885-6893.
12. Vaithilingam V., Tuch B.E. Islet transplantation and encapsulation: an update on recent developments // Rev. Diabet Stud. 2011, 8, 51-67.
13. Buder B., Alexander M., Krishnan R., Chapman D.W., Lakey J.R. Encapsulated islet transplantation: strategies and clinical trials // Immune Netw. 2013, 13, 235-239.
14. Blasi P., Giovagnoli S., Schoubben A., Ricci M., Rossi C., Luca G., Basta G., Calafiore R. Preparation and in vitro and in vivo characterization of composite microcapsules for cell encapsulation // Int. J. Pharm., 2006, 324, 27-36.
15. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Data Providers / http://www.who.int/ictcp/search/data_providers/en/.
16. ClinicalTrials.gov: Background / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
17. ClinicalTrials.gov: About the results database / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>.
18. ClinicalTrials.gov: Trends, charts, and maps / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
19. About the International Committee of Medical Journal Editors /

- <http://www.icmje.org/about>.
20. 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>.
 21. The Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR). Homepage / <http://www.anzctr.org.au>.
 22. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // *BMJ*. 2012, 344:d7292. doi: 10.1136/bmj.d7292.
 23. Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* 2013, 173, 825-828.
 24. NCT00790257 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00790257&Search=Search>.
 25. Dufrane D., Gianello P. Pig islet for xenotransplantation in human: structural and physiological compatibility for human clinical application // *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2012, 26, 183-188.
 26. Dufrane D., Goebbels R.M., Gianello P. Alginate macroencapsulation of pig islets allows correction of streptozotocin-induced diabetes in primates up to 6 months without immunosuppression // *Transplantation*. 2010, 90, 1054-1062.
 27. Veriter S., Gianello P., Igarashi Y., Beaurin G., Ghyselink A., Aouassar N., Jordan B., Gallez B., Dufrane D. Improvement of subcutaneous bioartificial pancreas vascularization and function by co-encapsulation of pig islets and mesenchymal stem cells in primates // *Cell Transplant.* 2013 Feb 4. doi: 10.3727/096368913X663550.
 28. NCT01379729 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01379729&Search=Search>.
 29. Gillard P., Keymeulen B., Mathieu C. β -cell transplantation in type 1 diabetic patients: a work in progress to cure // *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 2010, 72, 71-98.
 30. Jacobs-Tulleneers-Thevisen D., Chintinne M., Ling Z., Gillard P., Schoonjans L., Delvaux G., Strand B.L., Gorus F., Keymeulen B., Pipeleers D.; Beta Cell Therapy Consortium EU-FP7. Sustained function of alginate-encapsulated human islet cell implants in the peritoneal cavity of mice leading to a pilot study in a type 1 diabetic patient // *Diabetologia*. 2013, 56, 1605-1614.
 31. NCT02064309 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02064309&Search=Search>.
 32. ACTRN12609000192280 / <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=83778>.
 33. Foster J.L., Williams G., Williams L.J., Tuch B.E. Differentiation of transplanted microencapsulated fetal pancreatic cells // *Transplantation*. 2007, 83, 1440-1448.
 34. Tuch B.E., Hughes T.C., Evans M.D. Encapsulated pancreatic progenitors derived from human embryonic stem cells as a therapy for insulin-dependent diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011, 27, 928-932.
 35. Tuch B.E., Keogh G.W., Williams L.J., Wu W., Foster J.L., Vaithilingam V., Philips R. Safety and viability of microencapsulated human islets transplanted into diabetic humans // *Diabetes Care*. 2009, 32, 1887-1889.
 36. Tan P.L. Company profile: Tissue regeneration for diabetes and neurological diseases at Living Cell Technologies // *Regen. Med.* 2010, 5, 181-187.
 37. Hillberg A.L., Kathirgamanathan K., Lam J.B., Law L.Y., Garkavenko O., Elliott R.B. Improving alginate-poly-L-ornithine-alginate capsule biocompatibility through genipin crosslinking // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2013, 101, 258-268.
 38. Hillberg A.L., Oudshoorn M., Lam J.B., Kathirgamanathan K. Encapsulation of porcine pancreatic islets within an immunoprotective capsule comprising methacrylated glycol chitosan and alginate // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2014, Jun 11. doi: 10.1002/jbm.b.33185.
 39. Elliott R.B., Escobar L., Tan P.L., Garkavenko O., Calafiore R., Basta P., Vasconcellos A.V., Emerich D.F., Thanos C., Bambra C. Intraperitoneal alginate-encapsulated neonatal porcine islets in a placebo-controlled study with 16 diabetic cynomolgus primates // *Transplant. Proc.* 2005, 37, 3505-3508.
 40. Elliott R.B., Escobar L., Tan P.L., Muzina M., Zwain S., Buchanan C. Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation // *Xenotransplantation*. 2007, 14, 157-161.
 41. Wynyard S., Nathu D., Garkavenko O., Denner J., Elliott R. Microbiological safety of the first clinical pig islet xenotransplantation trial in New Zealand // *Xenotransplantation*. 2014, May 7. doi: 10.1111/xen.12102.
 42. NCT00940173 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00940173&Search=Search>.
 43. NCT01736228 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01736228&Search=Search>.
 44. NCT01739829 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01739829&Search=Search>.
 45. Vriter S., Gianello P., Dufrane D. Bioengineered sites for islet cell transplantation // *Curr. Diab. Rep.* 2013, 13, 745-755.
 46. Poncelet A.J., Denis D., Gianello P. Cellular xenotransplantation // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2009, 14, 168-174.

(Надійшла до редакції 3.07.2014)

Клінічні дослідження застосування інкапсульованих β -клітин для лікування цукрового діабету 1 типу

І.П. Пастер

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Представлена інформація про клінічні дослідження застосування інкапсульованих β -клітин для лікування цукрового діабету 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, β -клітини, інкапсуляція, клінічні дослідження.

Clinical trials in the use of encapsulated β -cells for the therapy of type 1 diabetes mellitus

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 encapsulated β -cells for the therapy of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, β -cells, encapsulation, clinical trials.

Старый знакомый гликлазид: место в современной сахароснижающей терапии

О.В. Корпачева-Зиных,
Н.М. Гурина,
Н.Н. Кушнарева

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

В настоящее время, исходя из новейших достижений в области изучения гормонально-метаболических и генетических механизмов развития обменных нарушений, ведущих к возникновению инсулинорезистентного синдрома и манифестации сахарного диабета (СД), закладываются основы персонализированного, предиктивного терапевтического подхода к коррекции нарушений углеводного обмена. Как известно, на протяжении многих лет в терапии пациентов с СД 2 типа традиционно используется диета, физическая нагрузка и различные сахароснижающие средства, из которых наиболее широко применяемыми на сегодня являются производные сульфонилмочевины (ПСМ), принадлежащие к группе секретогогов инсулина, способного повышать чувствительность бета-клеток к глюкозе. Доказано, что ключевыми отличиями между различными представителями ПСМ являются, прежде всего, скорость их абсорбции, длительность эффекта, способы элиминации, а также связывающие центры на мембране бета-клеток поджелудочной железы. Также давно установлен механизм их действия: в результате высокоаффинного связывания со специфическими рецепторами сульфонилмочевины (SUR-1) происходит «закрытие» АТФ-зависимых каналов (Kir 6.2) бета-клеток и уменьшение выхода ионов K^+ из клетки, что способствует деполяризации мембран, открытию потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, увеличению

внутриклеточного содержания ионов кальция. После этого активируется кальмодулин и происходит высвобождение запасов инсулина из бета-клеток.

Ныне существуют различные взгляды и рекомендации относительно применения ПСМ в качестве той или иной линии терапии СД 2 типа: первой, наравне с метформином, или второй. Согласимся с мнением профессора Гарвардской медицинской школы М.Ж. Abrahamson о том, что «еще рано писать эпитафию сульфаниламидным препаратам как средству второй линии при лечении метформином, поскольку большое число пациентов с СД 2 типа могут получать пользу от их применения» [1]. На наш взгляд, экстраполировать данное высказывание стоит на ту группу пациентов, которым не удастся быстро добиться целевого уровня гликемии. При наличии диабета критически важным является скорейшее достижение надлежащего показателя HbA_{1c} – до 7%. В том случае, если одно из применяемых средств недостаточно эффективно, «комбинированную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы пациент мог достигнуть терапевтических целей» [1,2]. Следует также упомянуть, что имеется достаточное количество случаев полной или частичной (невозможность достигнуть максимально рекомендуемой дозы) непереносимости пациентами метформина либо наличие противопоказаний к последнему. Следовательно, при таких обстоятельствах ПСМ сохраняют свою актуальность как препараты первой линии.

Двумя главными преимуществами ПСМ являются их низкая стоимость, а также простота мониторинга по сравнению с альтернативными

* 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

© О.В. Корпачева-Зиных, Н.М. Гурина, Н.Н. Кушнарева

средствами, такими как инсулин. Кроме того, во многих случаях «субмаксимальные» дозы ПСМ могут быть не менее эффективными, чем максимальные дозировки [3].

Основным недостатком ПСМ признана опасность возникновения гипогликемий, особенно у пожилых, ослабленных или плохо питающихся пациентов. Кроме того, длительное лечение данными средствами (более 5 лет) у 25-40% больных вызывает снижение чувствительности к ним (резистентность), что обусловлено уменьшением связывания ПСМ с рецепторами инсулиночувствительных тканей, нарушением пострецепторного механизма или снижением активности β -клеток поджелудочной железы.

В. McIntosh и соавторы представили систематический обзор и провели мета-анализ исследований, проведенных с 1980 по 2009 гг., с целью оценки сравнительной безопасности и эффективности всех имеющихся классов антигипергликемических средств (ПСМ, метаглиниды, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, инсулины, ингибиторы альфа-глюкозидазы, сибутрамин и орлистат), применяемых для лечения пациентов с СД 2 типа в случае неэффективности монотерапии метформином [4]. Все классы препаратов второго ряда антигипергликемической терапии приводили к клинически значимому снижению HbA_{1c} (на 0,6-1,0%). При этом статистически достоверной разницы между ними не установлено. Применение инсулинов и его секретагогов ассоциировалось с более высоким риском возникновения гипогликемий по сравнению с другими средствами. Данных для оценки качества жизни, диабетических осложнений, смертности было недостаточно.

Среди часто рекомендуемых ПСМ гликлазид существенно выделяется своими положительными свойствами. В составе его молекулы имеется уникальная аминокислотная группировка (кольцо), которая обеспечивает способность гликлазида связывать свободные радикалы, противодействуя, тем самым, оксидативному стрессу – одному из ведущих патогенетических механизмов развития СД и его осложнений. В «слепом» клиническом исследовании, проведенном в Великобритании, продемонстрирована способность гликлазида нормализовать оксидативный статус и снижать реактивность тромбоцитов, что выгодно отличало его от глибенкламида [5].

Гликлазид селективно связывается с рецепторами сульфонилмочевины SUR-1 панкреатических β -клеток и не активен по отношению к рецепторам SUR-2A в сердце. Следовательно, гликлазид не обладает негативным кардиотропным действием, в отличие от неселективного ПСМ – глибенкламида [6]. Учитывая, что он является наименее опасным ПСМ в отношении риска развития гипогликемий, его применение возможно даже у пациентов с острым коронарным синдромом [7].

Стоит отметить и другие эффекты гликлазида, которые целесообразно учитывать при его применении: повышение периферической чувствительности тканей к инсулину, улучшение гематологических показателей и реологических свойств крови, положительное влияние на систему гемостаза и микроциркуляции, предупреждение развития диабетической ретинопатии, а также наличие антиоксидантных свойств.

Еще в 2002 г. на базе отделения клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» проведен анализ клинической эффективности и безопасности применения препарата Диаглизид® (гликлазид, ВАР «Фармак») в комплексной терапии пациентов с СД 2 типа, в сравнении с оригинальным препаратом Диабетон® (гликлазид, «Les Laboratoires Servier», Франция). В исследовании приняли участие 60 больных СД 2 типа в возрасте 35-65 лет. Из них, 30 пациентов основной группы принимали Диаглизид®, 30 пациентов контрольной группы – Диабетон®. Препараты гликлазида назначались 1-2 раза в день перорально за полчаса до еды (суточная доза 40-240 мг) в течение 21 дня. Зафиксировано достоверное снижение показателей уровня гликемии натощак и постпрандиальной. Анализ полученных данных продемонстрировал выраженную гипогликемизирующую эффективность препарата Диаглизид® (гликлазид), не уступающую таковой оригинальному препарату, о чем свидетельствовали снижение гликемии до надлежащих значений и уменьшение глюкозурии в обеих группах.

К сожалению, несмотря на то, что в специализированной литературе широко освещаются вопросы, связанные с особенностями применения тех или иных гипогликемизирующих средств (схема и доза), в частности гликлазида, до сих пор встречаются ошибки при их назначении. В целях исключения таковых из врачебной практики далее приводим пример недостаточно корректной рекомендации и внесенные изменения.

Пациентка Б., 61 год, обратилась в поликлиническое отделение Института для оценки компенсации углеводного обмена и проведения коррекции сахароснижающей терапии. Диагноз: СД 2 типа, средней тяжести, состояние декомпенсации, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия, ИБС: диффузный кардиосклероз, гипертоническая болезнь II ст., ст. 2, риск 4, СН I ст, ХОЗЛ. Болеет сахарным диабетом около 2 лет. На момент поступления принимала гликлазид МВ 60 мг утром и 60 мг вечером (данные рекомендации даны эндокринологом по месту жительства), а также метформин XR 2 раза в день. Вес 103,4 кг, ИМТ 43,0 кг/м².

Объективный статус: без существенных отклонений. ЧСС = Ps = 84 уд. в минуту; АД 150/88 мм рт.ст.

Биохимические показатели крови: дислипидемия. HbA_{1c} – в течение года не исследовался. Гликемия в течение дня 8-13 ммоль/л.

Тактика лечения. Известно, что гликлазид МВ содержит специальный матрикс, регулирующий высвобождение действующего вещества, концентрация которого прогрессивно возрастает на протяжении первых 6 ч, после чего достигает постоянного уровня, удерживающегося от 6 до 12 ч. Такая особенность фармакокинетики препарата позволяет принимать его перорально 1 раз в сутки независимо от общей дозы. Пациентке было рекомендовано перенести прием всей суточной дозы, принимаемой ранее в 2 приема, на утреннее время, а прием метформина XR оставить без изменений. В дальнейшем (через 3-4 дня) пациентка проконтролировала гликемию в течение дня. Благодаря правильно примененной тактике относительно препарата гликлазида МВ (Диаглизид® MR), удалось достигнуть должных показателей углеводного обмена.

Примечание. Учитывая, что нередко встречаются назначения пролонгированных форм препаратов ПСМ (гликлазид, глимеприд) дважды, а то и трижды в день, на наш взгляд, не лишним будет в данном случае следующее напоминание, взятое из текста инструкции к препарату «...суточная доза для взрослых колеблется в пределах 30-120 мг Диаглизида MR (соответственно 1-4 таблетки) на один прием».

Не возникает сомнений в том, что гликлазид МВ занимает широкую нишу в арсенале гипогликемизирующих средств, однако, по нашему мнению, незаслуженно забыт его предшественник – гликлазид, особенностью и одновременно преимуществом которого является отсутствие у него «модифицированного высвобождения» действующего вещества в течение 24 часов.

Далее целесообразно рассмотреть те клинические случаи, наблюдавшиеся в практике врачей-эндокринологов отделения возрастной эндокринологии и клинической фармакологии Института, которые демонстрируют возможности и основные особенности применения препаратов производных сульфонилмочевины с не продолжительным периодом полувыведения, в частности, гликлазид (Диаглизид® 80 мг).

1. Пациент П., 49 лет, находился на стационарном лечении в отделении возрастной эндокринологии и клинической фармакологии с диагнозом: сахарный диабет 2 типа, средней тяжести в состоянии декомпенсации, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая периферическая сенсорная полинейропатия, почечно-каменная болезнь, гипертоническая болезнь 2 ст., II ст., риск очень высокий, начальная стадия катаракты ОУ, доброкачественная гиперплазия предстательной железы II ст., хронический простатит. Болеет сахарным диабетом 11

лет. С начала заболевания принимал пероральные сахароснижающие препараты (метформин, пиоглитазон). На момент поступления принимал метформин 1700 мг вечером.

Вес 126 кг, ИМТ 37,2 кг/м². Объективный статус: без существенных отклонений. Биохимические показатели крови: дислипидемия. HbA_{1c} – 7,6%. Гликемический профиль в течение дня: 9,8-7,1-6,3-6,6 ммоль/л (9⁰⁰, 11⁰⁰, 16⁰⁰, 18⁰⁰ соответственно).

Тактика лечения. Поскольку у пациента наблюдалось преимущественно повышение гликемии натощак, было рекомендовано увеличить дозу метформина до 2500 мг, так как назначение препаратов производных сульфонилмочевины пролонгированного действия могло повысить риск возникновения гипогликемий в течение дня. Однако надлежащих значений показателей не было достигнуто. В дальнейшем к терапии добавлен гликлазид 80 мг (Диаглизид®) перед ужином, что способствовало, в результате, снижению гликемии натощак без существенных изменений постпрандиальных показателей (6,8-6,4-7,8-7,2 ммоль/л). Проведен контроль уровня гликемии перед сном (около 22⁰⁰) и в 3⁰⁰. Пациенту также даны рекомендации относительно антигипертензивной, гиполипидемической, ангио- и нейротропной терапии.

2. Пациентка Е., 47 лет, находилась на стационарном лечении в отделении возрастной эндокринологии и клинической фармакологии с диагнозом: сахарный диабет 2 типа, средней тяжести, состояние субкомпенсации, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, липома левой доли печени. Жалобы на возникающие гипогликемии в течение дня (преимущественно днем 1-2 раза в неделю, дважды с потерей сознания), головокружение, сердцебиение. Болеет сахарным диабетом 1,5 года. На момент поступления принимала глимепирид 4 мг.

Вес 75 кг, ИМТ 25,3 кг/м².

Объективный статус: без существенных отклонений. Биохимические показатели крови без клинически значимых изменений.

HbA_{1c} – 7,2%. Гликемический профиль: 9,5-9,6-8,1-3,54-7,54 ммоль/л (9⁰⁰, 11⁰⁰, 16⁰⁰, 18⁰⁰, 20⁰⁰ соответственно).

Тактика лечения. Ввиду того, что у пациентки зафиксированы повышенные показатели гликемии натощак и существенные колебания последней в течение дня (постпрандиальные гипергликемии и гипогликемии через 3-4 часа после еды), а также непереносимость метформина, рекомендовано заменить глимепирид гликлазидом пролонгированного действия (использована доза 90 мг). Показатели постпрандиальной гликемии установились в надлежащих пределах, гипогликемии нивелировались. Однако показатели гликемии натощак не достигли требуемых значений. В последующем пациентке рекомендовано было применить гликлазид «немодифици-

рованного высвобождения» 80 мг (Диаглизид®) в 2 приема (160 мг утром и 80 мг вечером перед приемом пищи), что способствовало достижению состояния компенсации основного заболевания (6,2-7,4-7,3-6,1-7,2 ммоль/л). Применение данной тактики также было обусловлено особенностями образа питания пациентки – отсутствие приема пищи в обеденное время в повседневной жизни.

Примечание. Данная тактика также применима у пациентов не только с имеющейся в анамнезе непереносимостью метформина, но и при установленном ИМТ до 25 кг/м² (применение метформина в данном случае малоэффективно, а назначение препаратов нового поколения не всегда доступно по причине их высокой стоимости).

3. Пациент К., 62 года, наблюдался амбулаторно в поликлинике Института. Диагноз: сахарный диабет 2 типа, тяжелая форма в состоянии компенсации, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия, хроническое заболевание почек II ст., диабетическая нефропатия V ст. по Могенсену, хроническая почечная недостаточность I ст., артериальная гипертензия. Болеет сахарным диабетом 10 лет.

Вес - 92,1 кг, ИМТ 29,3 кг/м². Последние 5 лет принимал в качестве монотерапии метформин 2000 мг/сутки с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена (HbA_{1c} – 7,0-7,5%). В анамнезе – артериальная гипертензия в течение 20 лет. Получал антигипертензивную терапию: лосартан 100 мг в сутки, арифон-ретард 1,5 мг в сутки, диакордин-ретард – 120 мг в сутки, физиотенс 0,2 мг в сутки.

Тактика лечения. В связи с тем, что в течение последнего года развилось комбинированное поражение почек (уровень креатинина в сыворотке крови повысился до 154 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась до 42 мл/мин./1,73 м²), дальнейший прием метформина был противопоказан. Пациент переведен на прием гликлазида 80 мг 2 раза в день, т.к. препарат не имеет активных сахароснижающих метаболитов, что предотвращает риск развития гипогликемий. У пациента удалось сохранить состояние компенсации углеводного обмена и при этом нивелировать риск гипогликемий.

Примечание. «Немодифицированная» форма гликлазида является препаратом выбора при развитии феномена Зуброда-Дана (уменьшение потребности в инсулине вследствие уменьшения скорости его деградации и экскреции с мочой).

Таким образом, вышеупомянутые клинические случаи дают возможность сформулировать основные состояния, при которых целесообразно применение непродолжительной формы гликлазида (Диаглизида):

1. Непродолжительная форма гликлазида, вследствие быстрого сахароснижающего дей-

ствия (максимальная концентрация в плазме крови через 2-3 часа), дает возможность обеспечить лучшую регуляцию постпрандиальной гликемии в течение дня в случаях высоких физических нагрузок, при отсутствии регулярного питания, когда существует риск гипогликемии при длительной циркуляции в организме пролонгированной формы сахароснижающего препарата.

2. При наличии выраженной гипергликемии натощак, не купируемой однократным приемом гликлазида с «модифицированным высвобождением» действующего вещества.
3. В случаях непереносимости метформина или неэффективности максимальных доз метформина для снижения высокого уровня гликемии натощак возможно применение гликлазида в два-три приема, не превышая рекомендованную суточную дозу.
4. При диагностированном нарушении функции почек, когда элиминация пролонгированного гликлазида замедлена и вследствие этого возрастает опасность развития гипогликемии. В данном случае лучшим вариантом может быть дробный прием гликлазида перед приемами пищи.
5. Использование препаратов гликлазида, имеющих сравнительно невысокую стоимость, как экономически, так и терапевтически (что подтверждается данными улучшения показателей гликемии при правильном его назначении) оправдано для большинства пациентов, страдающих СД 2 типа.

Список использованной литературы

1. Abrahamson C. For T2DM, Sulfonylureas Still Useful Second-Line Therapy With Metformin // Published Online: October 01, 2013.
2. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino M.I., Guigliano D. Proportion of patients at HbA_{1c} target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78,945 patients // Diabetes Obes. Metab. 2012, 14, 3, 228-233.
3. Hirst J.A., Farmer A.J., Dyar A., Lung T.W., Stevens R.J. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA_{1c} in diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetologia. 2013, 56, 5, 973-984.
4. McIntosh B., Cameron C., Singh S.R., Yu C., Ahuja T., Welton N.J., Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // Open Med. 2011, 5, 1, e35-48.
5. Jennings P.E., Belch J.J. Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide // Metabolism. 2000, 49, 2, Suppl. 1, 23-26.
6. Lawrence C.L., Proks P., Rodrigo G.C., Jones P., Hayabuchi Y., Standen N.B., Ashcroft F.M. Gliclazide produces high-affinity block of K ATP channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells // Diabetologia. 2001, 44, 8, 1019-1025.
7. Компаниец О.Г. Кардиальные ятрогении при применении пероральных сахароснижающих средств // Consilium Med. Ukr. 2012, 7, 12. (Cardial iatrogenies in the time of application of oral hypoglycemic agents // Consilium Med. Ukr. 2012, 7, 12).

(Надійшла до редакції 28.08.2014)

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА

ПРОФИЛИ
ПАЦИЕНТОВ



Путь к лучшему контролю

Преимущества
постоянной подкожной
инфузии инсулина (ППИИ)
при СД 1 типа

The content of this brochure is for informational purposes only and is not intended to be specific medical advice, opinion, diagnosis or treatment as applied to any particular patient's condition or situation. As a health care provider, you should use your own professional judgment in evaluating the information provided and rendering any medical opinion or advice.

Innovating for life.



Medtronic

Путь к лучшему контролю

Преимущества постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) при СД 1 типа по сравнению с многократными ежедневными инъекциями (МЕИ)

1 Значительное снижение уровня HbA1c

2 Значительное снижение частоты гипогликемии

Снижение уровня HbA1c

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
ППИИ позволяет достичь **значительно большего снижения уровня HbA1c** чем МЕИ, как показали четыре мета-анализа, включивших 58 рандомизированных контролируемых исследований¹⁻²

ППИИ по сравнению с МЕИ: Среднее снижение значения HbA1c³

↓ -0.62%

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование DCCT показало, что интенсивный контроль содержания глюкозы в крови уменьшает риск микрососудистых осложнений⁴

Относительное снижение риска долгосрочных осложнений^{5,6}



Снижение частоты гипогликемии

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

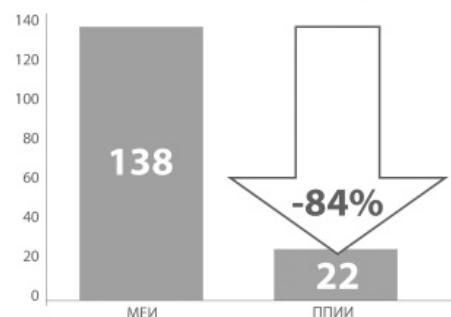
ППИИ позволяет:

Снизить частоту тяжелой гипогликемии¹ в 4 раза

Снизить риск тяжелой гипогликемии²

- на 60% - 93% у взрослых
- на 20% - 88% у детей и подростков

Количество эпизодов тяжелой гипогликемии на 100 пациенто-лет после 12 месяцев лечения³



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Таким образом, ППИИ снижает риски связанные с гипогликемией⁴⁻¹⁵:

- Долговременные сердечно-сосудистые осложнения
- Снижение трудоспособности
- Устойчивость к контролю гликемии
- Снижение приверженности к лечению
- Увеличение летальности при СД 1 типа



Путь к лучшему контролю

Преимущества постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) при СД 1 типа по сравнению с многократными ежедневными инъекциями (МЕИ)

3

**Улучшение
качества жизни**

4

**Экономическая
эффективность**

Улучшение качества жизни

Удовлетворенность лечением ППИИ выше, чем лечением МЕИ, как показал Кохрановский систематический обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований¹

Пациенты на ППИИ ощутили улучшение качества жизни, психического и общего состояния здоровья^{1,2}

Улучшение качества жизни на ППИИ²



- Пациенты на ППИИ наиболее часто отмечают больше гибкости, больше свободы³ и меньше страха гипогликемии⁴⁻⁵
- Улучшение качества жизни пациента на ППИИ может повысить приверженность к лечению согласно публикации JC Pickup в New England Journal of Medicine в 2012 году⁶

Экономическая эффективность

Лечение ППИИ обладает хорошим соотношением цена-качество и является экономически выгодным по сравнению с МЕИ, как показала экономическая оценка в 5 различных странах¹⁻⁵



По сравнению с МЕИ, лечение ППИИ:

- Улучшает контроль гликемии
- Приводит к снижению стоимости лечения долговременных осложнений и других видов лечения вплоть до 16 117 USD по сравнению с МЕИ за всю жизнь пациента²
- Помогает добиться снижения суточной потребности в инсулине на 14%⁶

Литература

Снижение значения HbA1c

1. J.C. Pickup. Insulin-pump therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1616-24.
2. J.C. Pickup and A. J. Sutton Severe hypoglycaemia and glycemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion *Diabetic Medicine* 2008 ;25, 765-774.
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med* 1991;329:977-986.
4. Diabetes and ocular disease: past, present, and future therapies / edited by Ingrid U. Scott, Harry W. Flynn Jr., William E. Smiddy. —2nd ed. Oxford/University Press, Inc Copyright © 2010 by Ingrid U. Scott, Harry W. Flynn Jr., and William E. Smiddy.
5. Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrin Metab Clin N Amer.* 1996; 25: 243-254.

Снижение частоты гипогликемии

1. J.C. Pickup and A. J. Sutton Severe hypoglycaemia and glycemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion *Diabetic Medicine* 2008 ;25, 765-774.
2. The Aberdeen Health Technology Assessment Group. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous infusion for diabetes: updating review. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007.
3. Bode B et al. Reduction in severe hypoglycemia with long-Term Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Type I Diabetes : *Diabetes Care* 1996; 19(4): 324-327.
4. Bolli GB et al. *Diabetes Care* 1993; 16(Suppl. 3):71-89. Nocturnal blood glucose control in type I diabetes mellitus.
5. Chase HP. *J Clin Endocrinol Metab.* June 2006, 91(6):2038-2039. Nocturnal hypoglycemia-an unrelenting problem.
6. Ahmet A et al. *J Pediatr* 2011;159:297-302 Prevalence of nocturnal hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring.
7. Tattersall RB and Gill GV. *Diabetic Med* 1991;8:49-58. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients.
8. Sartor G and Dahlquist G. *Diabetic Med* 1995;12:607-611. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed.
9. Laing SP et al. *Diabetic Med* 1999;16:466-71. The British Diabetic Association Cohort Study. II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus.
10. Desouza C et al. *Diabetes Care* 2003;26:1485-1489. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring.
11. Gill GV et al. *Diabetologia* 2009;52:42-45. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the 'dead in bed' syndrome revisited.
12. Brod M et al. *Value in Health* 2011;14:665-671. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management.
13. Cryer PE. *Diabetologia* 2002;45:937-948. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes.
14. Cryer PE et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-1912 Hypoglycemia in diabetes. *
15. J.C. Pickup. Insulin-pump therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1616-24.

Улучшение качества жизни

1. Misso ML et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane Library* 2010, Issue 1.
2. DeVries et al. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care.* 2002 Nov;25(11):2074-80.
3. Karagianni P et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Hippokratia* 2009;13(2):93-96.
4. The EQuality1 Study Group. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabetic Medicine* 2008;25(2):213-220.
5. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Parental fear of hypoglycemia: young children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatr Diabetes* 2007;8:362-368.
6. J.C. Pickup. Insulin-pump therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1616-24.

Экономическая эффективность

1. Roze S et al. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2005;22(9):1239-45.
2. St Charles M et al. A cost-effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection versus multiple daily injections in type 1 diabetes patients: a third-party US payer perspective. *Value in Health* 2009;12(5):674-86.
3. Nørgaard K et al. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion therapy for type 1 diabetes. *Ugeskr Læger* 2010;172(27):2020-5.
4. St Charles ME et al. Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clin Ther* 2009;31(3):657-67.
5. Conget J et al. Cost-utility analysis of insulin pumps compared to multiple daily doses of insulin in patients with type 1 diabetes mellitus in Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2006;80(6):679-95.
6. Pickup, J., Mattock M, & Kerry S Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002 Mar 23;324(7339):705.

www.medtronic-diabetes.com.ua
www.pump-ukraine.com

Официальный дистрибьютор Медтроник в Украине: ООО «МЕД ЭК СЕРВИС»

Киев-01032, ул. Петлюры (Коминтерна) 2/4, 2 этаж, оф. 34, 35
 тел.: +38 (044) 585-38-42
 тел.: +38 (044) 235-95-33

Круглосуточная линия техподдержки 0-800-508-300
 бесплатно со стационарных телефонов



Medtronic

Зак Костянтин Петрович

(до 90-річчя від дня народження)



24 липня 2014 р. виповнилось 90 років від дня народження і 65 років наукової діяльності доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України, керівника лабораторії гормональної регуляції кровотворення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Зака Костянтина Петровича.

К.П. Зак народився в с. Ст. Животов Оратівського району Вінницької області в медичній родині (батько Костянтин Петрович працював завідувачем місцевої аптеки). У 1941 р. він закінчив українську повну середню школу із золотою медаллю у м. Погребище Вінницької області та вступив до Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, який закінчив з відзнакою в 1949 р.

Після закінчення медичного інституту К.П. Зака було зараховано до аспірантури Інституту експериментальної біології та патології ім. О.О. Богомольця МОЗ України. З 1953 по 1965 рік він обіймав посади молодшого, а потім старшого наукового співробітника керованої академіком В.П. Комісаренком лабораторії ендокринології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця АН України.

В 1955 р. К.П. Зак захистив кандидатську, а у 1971 р. – докторську дисертацію. У 1978 р. йому було присвоєно звання професора, а в 1999 р. – почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

К.П. Зак є одним із фундаторів Інституту ендокринології та обміну речовин, де працює і донині як засновник (у 1965 р.) і незмінний керівник лабораторії гормональної регуляції кровотворення, куди його запросив засновник Інституту акад. В.П. Комісаренко як провідного вченого-гематолога, який одним із перших в Україні заклад основи вчення про гормональну регуляцію кровотворення і тим самим зробив вагомий внесок у формування та розвиток перспективних наукових напрямків Інституту. Зак К.П. виховав багато науковців, які успішно працюють у різних наукових закладах як в Україні, так і за її кордонами.

На сьогодні К.П. Зак є провідним спеціалістом України з гормональної регуляції кровотворення, автором фундаментальних праць, присвячених механізму дії гормонів та цитокінів на гемопоетичну

та імунну системи організму. Він одним із перших у світі дослідив ультраструктуру і функцію стовбурових клітин. Зак К.П. розробив вчення про нову унікальну систему природних клітин-кілерів, що здійснюють протимікробний та протипухлинний захист організму. Вперше в країнах СНД для дослідження імунного статусу ендокринологічних хворих К.П. Зак запровадив метод проточної цитометрії лімфоцитів різного імунологічного фенотипу в поєднанні з ультраструктурним аналізом та визначенням цитокінів, що дозволило отримати унікальні дані щодо порушень з боку окремих ланок імунітету, за розкриття яких йому була присуджена премія О.О. Богомольця. Вперше в Україні К.П. Зак використав визначення автоантитіл до острівців Лангерганса підшлункової залози для вивчення стану імунітету в доклінічний період розвитку цукрового діабету 1 типу.

Після аварії на ЧАЕС, завдяки володінню новітніми методами проточної цитометрії та електронної мікроскопії (у співавторстві з академіком С.В. Комісаренком), були отримані унікальні дані щодо впливу малих доз радіації на імунну систему людини, які знайшли відображення в монографії «Радіація і імунітет чело́века», удостоєної премії ім. В.П. Комісаренка.

Свою багаторічну роботу К.П. Зак узагальнив більш як у 400 наукових публікаціях. Він є автором і співавтором 8 монографій та 8 патентів. Під керівництвом Костянтина Петровича підготовлено 4 доктори та 11 кандидатів наук, він є членом Міжнародного товариства гематологів та Європейської асоціації гематологів. Він нагороджений «Медаллю НАМН України».

Костянтин Петрович – доброзичлива, інтелігентна, надзвичайно працездатна людина. Як авторитетний керівник, він відзначається принциповістю, мудрістю, демократичністю і тактом.

Своє 90-річчя професор Зак К.П. зустрів повний творчих сил, енергії та планів щодо подальших наукових досліджень.

Колектив Інституту та редколегія журналу «Ендокринологія» щиро вітають шановного Костянтина Петровича Зака з ювілеєм і бажають йому міцного здоров'я, безмежної наснаги, невичерпної енергії, здійснення всіх його творчих планів та довгих років життя.

Павлюк Павло Михайлович

(до 80-річчя від дня народження)



15 вересня 2014 року виповнилося 80 років від дня народження та 50 років науково-практичної діяльності доктора медичних наук, Заслуженого лікаря України Павлюка Павла Михайловича.

Павлюк П.М. народився на Чернігівщині, у відомому селі Крути, був п'ятою дитиною в сім'ї. У дитячому віці став свідком смерті брата і сестри. Відтоді він твердо вирішив стати лікарем і зробив усе для здійснення своєї мрії. Після закінчення служби в Радянській Армії Павло Михайлович вступив до Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, який закінчив у 1963 році. Одночасно з навчанням в Інституті він 3 роки працював у клініці славнозвісного хірурга М.М. Амосова, де здобув перші неоцінні знання з медицини, які, як він сам вважає, відіграли велику роль у становленні його як лікаря.

В Інституті ендокринології та обміну речовин Павло Михайлович працює з 1965 року. На формування наукового світогляду молодого вченого великий вплив мали його вчителі – перш за все, професори Н.В. Ромашкан, Г.М. Поволоцька, В.М. Славнов, академіки В.П. Комісаренко та А.С. Єфімов.

За час роботи в Інституті Павлюк П.М. опублікував понад 190 наукових праць, захистив кандидатську, а потім докторську дисертацію. Дисертація Павлюка П.М. на здобуття ступеня кандидата медичних наук була присвячена вивченню функції кори надниркових залоз при різних функціональних станах щитоподібної залози. Наукові дослідження з вивчення глюкозного гомеостазу при гіперфункції щитоподібної залози та вивчення механізмів розвитку порушень толерантності до глюкози у хворих на тиреотоксикоз стали підґрунтям його докторської дисертації. Понад 6 років Павлюк П.М. очолював створене ним відділення реабілітації хворих на ендокринопатії.

Сьогодні він займається проблемами діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози, надниркових залоз, гіпофіза, підшлункової та статевих залоз, його можна сміливо назвати земським лікарем. Надає практичну допомогу хворим з ендокринопатіями України та міста Києва. У 1996 році – головний ендокринолог міста Києва. З 1976 по 1979 рік працював консультантом-ендокринологом Центрального військового шпиталю в Демократичній республіці Афганістан, нагороджений Почесною грамотою Президента республіки Афганістан.

Загальний стаж роботи Павлюка П.М. 61 рік, він засновник династії лікарів: донька Черняк Лариса Павлівна – лікар-гінеколог, онук Черняк Павло Сергійович – лікар-травматолог.

Павлюка П.М. характеризують працьовитість, витриманість, організаторські здібності, обов'язковість, він фахівець із великої літери, чуйна та доброзичлива людина, впродовж 10 років був головою профспілкового комітету Інституту, користується повагою співробітників Інституту та хворих.

Наукова спільнота України, редколегія журналу та співробітники Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка щиро вітають Павла Михайловича з ювілеєм та зичать йому міцного здоров'я, усіляких гараздів, достатку, здійснення мрій і сподівань, подальших творчих успіхів, миру та злагоди, весни в душі, блакитного і ясного неба у вільній незалежній соборній Україні.

Науковці вирішують проблему обмеженого проведення терапії стовбуровими клітинами

Джерело: Каліфорнійський університет – Сан-Дієго

Науковці Каліфорнійського університету в Сан-Дієго віднайшли ефективну стратегію, яка може запобігти відторгненню імунною системою людини трансплантатів, отриманих з ембріональних стовбурових клітин, що є однією з основних проблем, яка обмежує розвиток терапії стовбуровими клітинами людини. Їхнє відкриття також може сприяти кращому розумінню того, як пухлини ухиляються від імунної системи людини, коли поширюються по всьому тілу.

Здійснення цього відкриття, опублікованого в інтернет-виданні журналу «Cell Stem Cell» у співпраці з ученими з Китаю, стало можливим завдяки виведенню «олюднених» лабораторних мишей, які мали функціональну імунну систему людини, здатну до сильного імунного відторгнення чужорідних клітин, отриманих з ембріональних стовбурових клітин людини.

Оскільки людські ембріональні стовбурові клітини відрізняються від клітин власне тіла, тобто є «алогенними», імунна система людини за умов нормального функціонування атакуватиме ці чужорідні клітини. Одним зі способів зменшити «алогенну імунну відповідь» організму є пригнічення імунної системи за допомогою імунодепресантів.

«Під час трансплантації органів як способу порятунку пацієнтів із захворюваннями в термінальній стадії цей метод (пригнічення імунної системи) був досить успішним, – зазначає Yang Xu, професор біології, який очолював команду дослідників за участю Ananda Goldrath, ад'юнкт-професора біології з Каліфорнійського університету в Сан-Дієго. – Але в умовах терапії стовбуровими клітинами довгострокове застосування токсичних імунодепресантів у пацієнтів, які перебувають у процесі лікування хронічних захворювань, таких як хвороба Паркінсона або цукровий діабет, створює серйозні проблеми зі здоров'ям».

Дослідники вже давно шукали модель імунітету людини, яка дозволила б їм розробити стратегію безпечної імплантації алогенних клітин, отриманих з ембріональних стовбурових. «Проблема в тому, що в нас були дані тільки щодо імунної системи мишей, а вони не завжди застосовні до людей, тому що імунні системи людини та миші істотно відрізняються, – пояснює Xu. – Тож ми вирішили оптимізувати «олюднену» мишу, надавши їй функціональну імунну систему людини».

Щоб здійснити це, біологи взяли імунодефіцитних лабораторних мишей і пересадили їм зародкові тканини людського тимуса і кровотворні стовбурові клітини, отримані із зародка печінки того ж донора.

«Цей процес відтворив у мишей нормально функціонуючу імунну систему людини, яка ефективно відторгає клітини, отримані з людських ембріональних стовбурових клітин», – зазначає Xu. Далі за допомогою цих «олюднених» мишачих моделей біологи протестували різноманітні імуносупресорні молекули самостійно або в поєднанні і виявили одну комбінацію, яка відмінно захищала клітини, отримані з людських ембріональних стовбурових клітин, від імунного відторгнення.

Це була комбінація CTLA4-Ig – препарат, схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration) і призначений для лікування ревматоїдного артрити, який пригнічував відповідальні за імунне відторгнення Т-клітини і білок PD-L1, який, як відомо, є важливим для стимулювання імунної толерантності до пухлин. Дослідники виявили, що поєднання цих двох молекул дозволило алогенним клітинам вижити в тілах «олюднених» мишей і не викликати імунного відторгнення.

«Якщо помістити обидві молекули в клітини, отримані з ембріональних клітин людини, ми можемо захистити ці клітини від алогенного імунного відторгнення», – вважає Xu. – Якщо ви помістили тільки одну таку молекулу, жодного ефекту не буде. Ми все ще не знаємо точно, як саме ці шляхи працюють разом, щоб придушити імунне відторгнення, але тепер у нас є ідеальна система для вивчення цього».

Науковець і його команда дослідників також вважають, що їхнє відкриття разом із розвитком «олюднених» мишачих моделей може запропонувати такі необхідні інструменти для розробки способів активації імунної відповіді на пухлини, тому що ці молекули, як відомо, відіграють важливу роль у здатності пухлин ухилятися від імунної системи людини.

«Ви маєте справу з тими самими шляхами, що захищають пухлини від нашої імунної системи», – зауважує Xu. – Якщо ми зможемо розробити стратегію розриву або приглушення цих шляхів у хворих із пухлинами, ми могли б активізувати імунітет до пухлин. Олюднена імунна система мишей – це дійсно потужна модель, за допомогою якої можна вивчати онкоімунітет людини».

Нові дані щодо стовбурових клітин раку молочної залози пояснюють, як поширюється рак

Джерело: Система охорони здоров'я Мічиганського університету

Дослідники виділяють два типи ракових стовбурових клітин, обидва необхідні для творення метастазів.

Енн-Арбор, штат Мічиган – Згідно з даними між-

народної спільноти науковців, стовбурові клітини раку грудей існують у двох різновидах, і кожен різновид відіграє важливу роль у тому, як рак поширюється. Отримані результати проливають нове світло на процес, який робить рак смертельною хворобою.

«Смертоносною частиною раку є його метастази, тому розуміння того, як відбувається метастазування, є вирішальним, – зауважує старший автор дослідження Max S. Wicha, доктор медичних наук, заслужений професор онкології та директор Загального онкологічного центру (Comprehensive Cancer Center) при Мічиганському університеті. – У нас є докази того, що ракові стовбурові клітини відповідають за метастазування – вони є насінням, яке сприяє поширенню раку. Тепер ми з'ясували, як стовбурові клітини роблять це».

По-перше, на зовнішньому боці пухлини певний різновид стовбурових клітин існує в стані, званому стан епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП). Здається, що ці стовбурові клітини перебувають у стані спокою, але вони дуже агресивні і в змозі проникнути в кровоплин і таким чином дістатися віддалених частин тіла.

Опинившись там, стовбурові клітини переходять у другий стан, який має протилежні характеристики і називається станом мезенхімально-епітеліального переходу (МЕР). Ці клітини здатні рости і продукувати власні копії, виробляючи нові пухлини.

«Щоб поширювати метастази і рости у віддалених органах, потрібні обидві форми ракових стовбурових клітин. Якщо стовбурова клітина заблокована в одному чи іншому стані, вона не може

сформувати метастази», – зауважує Wicha.

Результати цього дослідження, опубліковані в січневому номері «Stem Cell Reports», викликали низку запитань щодо того, як лікувати або запобігти метастатичному раку молочної залози. Тепер дослідники мають зрозуміти, чи повинні нові методи лікування атакувати обидві форми стовбурових клітин, щоб бути успішними. Різні шляхи регулюють кожен тип стовбурових клітин, що вказує на те, що ефективні методи терапії мають бути націлені на кілька шляхів.

Крім того, існуючі тести зі спостереження за циркуляцією пухлинних клітин у крові, які допомагають визначити, чи поширюється рак, не видаються такими, що здатні охопити ЕМП-стовбурові клітини – ракові клітини, які переміщуються через кров. Дослідники Мічиганського університету працюють із колегами з Інженерного коледжу над розробкою нових інструментів ізоляції ЕМП-стовбурових клітин із крові хворих на рак.

«Тепер, коли ми знаємо, що дивимось на два різні стани ракових стовбурових клітин, ми можемо використовувати маркери, які розрізняють ці стани, щоб отримати краще уявлення про те, де є стовбурові ракові клітини, і визначити ефективність наших методів лікування», – пояснює Wicha.

Дослідження зосереджено винятково на стовбурових клітинах раку молочної залози, але науковці вважають, що отримані результати, швидше за все, матимуть наслідки і щодо інших типів раку.

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



МОЗ України
Національний Університет Фізичного Виховання і Спорту України
КМДА
ДК Український Центр Спортивної Медицини



sport forum
2014

28-30
листопада



НСК Олімпійський

ПЕРШИЙ
ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ
СПОРТ ФОРУМ

**ПЕРШИЙ ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ СПОРТ ФОРУМ — ЦЕ МАСШТАБНИЙ НАУКОВО-ОСВІТНІЙ
ПРОЕКТ ПРО АСПЕКТИ ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ, ЗАНЯТТЯ СПОРТОМ
ТА СПОРТИВНОЇ МЕДИЦИНИ**

Основні напрямки Програми Спорт Форуму:

- 1. Науково-практична медична конференція для лікарів:** терапевтів, сімейних лікарів, неврологів, лікарів спортивної медицини, рефлексотерапевтів, ортопедів-травматологів, остеопатів, реабілітологів та ін.
- 2. Консультації лікарів**
- 3. Виставка-продаж**
(спорт екіпіровка та одяг, спорт харчування, медичне обладнання та ортопедичні товари, спорт фармацевтика, туристичні агенції, спорт клуби, клініки/ЛПУ)
- 4. Майстер класи та презентації**
- 5. Змагання, концерт, кінозала**
- 6. Лекції (освітні, практичні, медичні):**
 - свідомий вибір видів спорту, презентації Українських спорт клубів та шкіл
 - спортивна медицина, профілактика, лікування, реабілітація спортивної травми
 - спорядження та ортопедична продукція для професійного спорту
 - альтернативні методи оздоровлення (йога та ін.)
 - спортивне та дієтичне харчування
- 7. Автограф-сесія відомих українських спортсменів**

Науково-практична конференція для лікарів «Актуальні питання спортивної медицини. Лікування, діагностика та реабілітація пацієнтів із гострими та хронічними захворюваннями, травмами» внесена до **Реєстру** З'їздів, Конгресів, Симпозіумів та НПК, що затверджений МОЗ і НАМН України **на 2014 р.** Участь у НПК передбачає оргвнесок, науковий портфель та Сертифікат учасника. Заявки доповідей на НПК та майстер класи для споживачів надсилати в оргкомітет до 30 жовтня 2014 р.

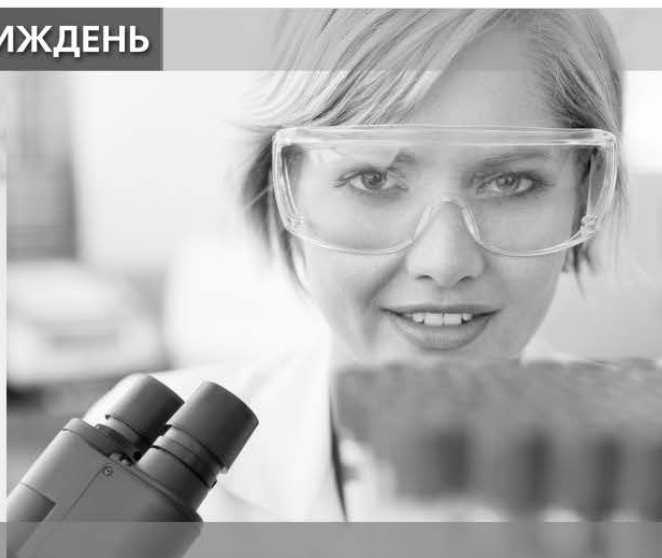
ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ • lav@sportforum.kiev.ua • www.sportforum.kiev.ua • 044 387 92 61

23 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ТИЖДЕНЬ



30 вересня-2 жовтня `2014

МВЦ • Київ • Україна

ВИСТАВКИ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

- ✓ Медика
- ✓ Лабораторія
- ✓ Фарма
- ✓ ТехФарм
- ✓ Оптика
- ✓ Стоматологія
- ✓ Медицина катастроф
- ✓ Краса та здоров'я
- ✓ Медичний Туризм
- ✓ Інновації в медицині

ITE HEALTHCARE EXHIBITIONS



Організатори:

PREMIER



Прем'єр Експо (Україна)

Тел.: +380 44 496-86-45

e-mail: PH@pe.com.ua

WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА **Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б**

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Конфету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:



Співорганізатори:



Генеральний партнер: **TOSHIBA**
Leading Innovation >>

Соціальний партнер: **Рухомість України**

Міжнародні партнери: **TURKEL FAIR ORGANIZATION**

Партнери:



MEDRadiology
MEDLab
MEDTech
MEDSolutions
MEDRehab&Physio
MEDCleanTech
MEDInnovation
MEDDent
MEDEsthetics



MEDICAEXPO

МІЖНАРОДНА

ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO

МІЖНАРОДНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходять у 2014 році», затвердження МОЗ України та НАМН України

50 | науково-практичних заходів

! | передбачена видача сертифікатів

600 | українських та зарубіжних доповідачів - експертів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

16 000 | фахівців

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

400 | компаній учасниць з 20 країн

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



Одночасно з Форумом відбудеться

III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

Міжнародні інформаційні партнери: labor&more medical sports network	Генеральний стратегічний партнер: МІДІА	Генеральний інформаційний партнер: ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Генеральний інтернет-партнер: ZDOROV-INFO
Офіційні інформаційні партнери: Theraola Здоров'я України	УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Фармацевтичний Кур'єр	

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua