

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2013

Том 18, №1
Volume 18, No. 1

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]
ТАРАСЕНКО Л.В. [відповідальний секретар]
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., КАРАЧЕНЦЕВ Ю.І., КВАЧЕНЮК А.М., КОВАЛЕНКО А.Є.,
КОВЗУН О.І., КОРПАЧЕВ В.В., КРАВЧЕНКО В.І., 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.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

БОЦЬЮРКО В.І. (Івано-Франківськ), ВЕНДЗИЛОВИЧ Ю.М. (Львів), ВЛАСЕНКО М.В. (Вінниця), ВОЙНІЛОВИЧ В.О.
(Чернігів), ГУЛЬЧІЙ М.В. (Київ), КОМІСАРЕНКО І.В. (Київ), НАГАТАКІ Ш. (Нагасакі, Японія), ПАВЛОВСЬКИЙ М.П. (Львів),
ПАВЛЮК П.М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К.Ф. (Сімферополь), СПРИНЧУК Н.А. (Київ), ТКАЧ С.М. (Київ)

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 18.01.2013 (протокол №1)

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

Видавець: ПП Медкнига, www.medkniga.kiev.ua

Тел./факс: (044) 443-10-14
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. Маршала Гречка, 13, м. Київ, 04136

Підписано до друку 19.03.2013. Наклад 4000 прим. Відгуки надсилайте на адресу: а/с 18, м. Київ-108, 04108

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

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

- 4 Аналіз механізмів, які визначають чутливість клітин раку щитоподібної залози до паклітакселю
В.В. Пушкар'юв, О.І. Ковзун, В.М. Пушкар'юв, В.М. Гончарук, М.Д. Тронько
- 9 Динаміка активності натуральних кілерних клітин у хворих на рак щитоподібної залози різних вікових груп після радіоїодотерапії
Т.Ф. Захарченко, Г.А. Замотаєва, С.В. Гулеватий, Д.О. Джу́жа
- 14 Гемодинаміка й судинна реактивність інтракраніальних артерій мозку у хворих на гіпотиреоз з артеріальною гіпертензією
О.Ю. Михайленко, С.Т. Зубкова, Н.П. Мізіна
- 18 Чи дійсно зростання концентрації ТТГ у крові хворих із карциномою щитоподібної залози може бути наслідком підвищеної активності катепсину L?
Т.М. Мишуніна
- 23 Профілактика післяопераційного гіпопаратиреозу шляхом удосконалення оперативної техніки
Ю.М. Тарашенко, М.Ю. Болгов, Б.Б. Гуда
- 27 Иммуитет у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим метаболическим синдромом/ожирением. Сообщение 1. Лейкоцитарный состав крови, иммунофенотип лимфоцитов и ультраструктура нейтрофилов
К.П. Зах, Б.Н. Маньковский, И.Н. Кондрацкая, В.В. Попова, Я.А. Саенко, О.Е. Липская, Т.А. Семионова, В.В. Афанасьева
- 37 Об особенностях клинического течения и терапии сахарного диабета 1 типа у длительно болеющих пациентов
Н.А. Кравчун, Т.С. Гринченко, И.П. Дунаева
- 44 Эндотелиальная дисфункция в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа
Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова, Н.Д. Тронько, А.С. Ефимов
- 50 Цереброваскулярна реактивність у хворих на цукровий діабет 1 типу
Я.А. Саєнко, А.В. Коваленко, Б.М. Маньковський
- 54 Факторы прогрессирования метаболических нарушений в печени у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа
Л.Р. Бобронникова, А.К. Журавлёва

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ**Огляд**

- 59 Метформин: более 50 лет достижений и открытый
Л.К. Соколова
- 64 Особливості патогенезу та лікування діабетичної нейропатії (огляд літератури)
Н.В. Скрипник
- 69 Гормони жирової тканини та їх клінічне значення
А.М. Урбанович

Лекція

- 73 Хронічна діабетична хвороба нирок: сучасний погляд на проблему
Л.В. Шуляренко

83 Новини**88 Передплата**

Аналіз механізмів, які визначають чутливість клітин раку щитоподібної залози до паклітакселю

В.В. Пушкарьов,
О.І. Ковзун,
В.М. Пушкарьов,
В.М. Гончарук,
М.Д. Тронько

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

Резюме. Вивчено дію протипухлинного препарату паклітакселю на клітини найбільш стійких до цієї сполуки ліній раку щитоподібної залози КТС-3 і АРО. Показано, що в присутності паклітакселю активація апоптозних процесів у пухлинних клітинах КТС-3 спостерігається через 18 год. від початку інкубації. Можливою причиною стійкості клітин КТС-3 до паклітакселю є запізнена, порівняно з клітинами чутливіших ліній, активація апоптозних процесів, а тригерним механізмом такої активізації можуть бути зниження активності антиапоптозного каскаду cRaf/ERK, активація транскрипційного фактора ATF-2 і зупинка клітинного циклу. Більша стійкість клітин лінії АРО порівняно з клітинами лінії КТС-2 може бути зумовлена мутацією гена *TP53*, у результаті якої утворюється недостатня кількість інгібітора p21^{WAF1} і не відбувається зупинка клітинного циклу.

Ключові слова: паклітаксель, анапластичний рак, щитоподібна залоза, апоптоз, клітини КТС-3, клітини АРО, клітинний цикл.

Більшість ліній анапластичного раку щитоподібної залози (АТС) характеризуються високою чутливістю до паклітакселю – високоефективного препарату, що успішно використовується для лікування багатьох форм раку [1]. Показано, що паклітаксель у межах концентрацій 0,1-50 нМ ініціює в пухлинних клітинах щитоподібної залози апоптозні процеси, які призводять до їх загибелі [2]. Проте деякі клітинні лінії є стійкішими до дії препарату.

Дослідження механізмів дії паклітакселю на стійкі клітини має велике значення для розробки способів пригнічення механізмів, які беруть

участь у набутті резистентності клітин до цього протипухлинного препарату.

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

Матеріали та методи

Клітини КТС-2 та КТС-3 були одержані з Медичного університету Кавасакі (Окіяма, Японія), клітини АРО – з Університету Цинциннаті (Огайо, США). Клітини культивували у середовищі RPMI-1640, що містило 5% бичачої сироватки, 1% пеніциліну/стрептоміцину, в атмосфері з 5% CO₂ при 37 °С протягом 2 днів, промивали 2 рази PBS-буфером (80 мМ ортофосфату натрію однозаміщеного, 20 мМ ортофосфату натрію дво-

* 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

заміщеного, 100 мМ хлориду натрію, рН 7,4) і замінювали середовище. Через 24 год. вносили розчинений у диметилсульфоксиді (ДМСО) таксол фірми «Wako Chemicals» (Японія) і збирали клітини через визначені проміжки часу. У контрольні проби вносили в такій же кількості ДМСО. По закінченні інкубації клітини двічі промивали холодним (2 °С) буфером PBS, що містив пірофосфат та ортованадат натрію, збирали в 1 мл буфера PBS і осаджували протягом 3 хв при 400 g і 2 °С. Одержання клітинних білків та Вестерн блотинг проводили за методикою, описаною раніше [2]. Поліклональні антитіла до полі-АДФ-рибозополімерази (ПАРП), каспази-9, фосфоформ білків Bcl-2, cRaf-1, ATF-2, pRb, мічені пероксидазою хрому вторинні антитіла отримані від фірми «Cell Signaling Technology» (США). Комплекси білків з антитілами візуалізували за допомогою реагенту ECL («Amersham Life Science», Велика Британія). Визначення виживаності клітин анапластичного раку проводили, культивуючи клітини в 96-лункових планшетах із пласким дном у середовищі RPMI-1640, що містило 5% FBS та антибіотики. Суспензію клітин (100 мкл, 1000 клітин) вносили в лунки та інкубували протягом 24 год. Паклітаксель, розчинений у ДМСО, додавали в об'ємі 10 мкл в концентраціях, що зростали, по 6 лунок на кожну концентрацію. У контрольні проби додавали ДМСО в такій же кількості. Після інкубації в лунки додавали по 11 мкл розчину з набору для підрахунку клітин (ССК-8, «Dojin», Японія), ін-

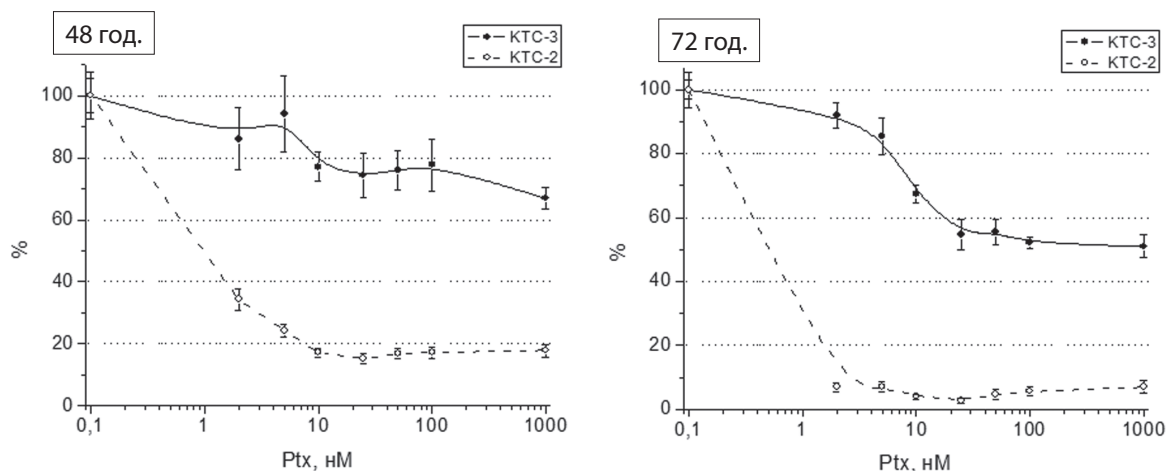
кубували протягом 1 год. при 37 °С і вимірювали оптичну густина при 450 нМ.

Результати та їх обговорення

Паклітаксель викликає залежну від концентрації сполуки загибель клітин АТС. Проте порівняння двох ліній КТС-2 та КТС-3 показало, що остання клітинна лінія є набагато стійкішою від клітин КТС-2. Через 48 год. інкубації з паклітакселем кількість клітин КТС-2, що вижили, становить менше 20%, через 72 год. їх кількість знижується до 4%. Водночас для клітин КТС-3 помічено зниження виживаності тільки на 20-35% через 48 год. інкубації з препаратом і на 50% – через 72 год. (рис. 1).

Причиною загибелі клітин анапластичного раку є індуковані паклітакселем апоптозні та некротичні процеси [2]. Аналіз біохімічних механізмів апоптозу показав, що інтенсивне розщеплення білка ПАРП, яке здійснюється ефекторними каспазами і є свідченням незворотності апоптозних процесів, починається в клітинах КТС-3 через 18 год. інкубації (рис. 2), тоді як у клітинах КТС-2 цей процес стартує, починаючи з 12 год. [2]. Активация каспази-9, яка відбувається під впливом паклітакселю, починається з 3-ї год. інкубації клітин, а з 18-ї год. її кількість помітно збільшується. Можливим механізмом ініціації апоптозу в пухлинних клітинах є фосфорилування антиапоптозного білка Bcl-2, яке призводить до його інактивації та деградації в протеасомах [3-5]. З рис. 2 ви-

Рисунок 1. Вплив паклітакселю (Ptx) на виживаність клітин анапластичного раку ліній КТС-2 та КТС-3



За 100 % приймали виживаність клітин у пробах без паклітакселю. $M \pm SD$, $n=6$. Відмінності між кривими виживаності клітин КТС-3 та КТС-2 вірогідні, починаючи з концентрації паклітакселю 2 нМ, $p < 0,01$. Ефект паклітакселю вірогідний для клітин КТС-2 при всіх досліджених концентраціях препарату, $p < 0,01$; для КТС-3: після 48 год. для концентрацій паклітакселю, починаючи з 10 нМ ($p < 0,05$), після 72 год. інкубації – для всіх концентрацій ($p < 0,01$ - $p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

дно, що фосфорилювання Bcl-2 збігається в часі з розщепленням ПАРП. Водночас активується транскрипційний фактор ATF-2, який є кінцевою ланкою проапоптозних сигнальних каскадів і фосфорилюється ключовими протеїнкіназами JNK та p38MAPK [6-8]. Фосфорилювання і активність cRaf-1, яка є протеїнкіназою, що ініціює антиапоптозний сигнальний механізм [2], навпаки, зменшується (рис. 2а, б).

Відомо, що таксани в першу чергу впливають на перебіг клітинного циклу. Вивчення активності пухлинного супресора – білка ретинобластоми

pRb, який контролює вхід клітини у фазу синтезу ДНК клітинного циклу (G1/S перехід) [9], показало, що в перші 6 год. фосфорилювання pRb по 807/811 залишкам серину в клітинах КТС-3 посилюється (рис. 2а, б). Це свідчить про інактивацію супресора і вказує на певні мітогенні властивості паклітакселю, який сприяє прогресу клітинного циклу. Після 6 год. інкубації клітин з препаратом спостерігається зворотний процес – дефосфорилювання, тобто активація pRb, що свідчить про гальмування або повну зупинку клітинного циклу. Звертає на себе увагу той факт, що активація білка ретинобластоми збігається в часі з активацією ATF-2, фосфорилюванням Bcl-2 та розщепленням ПАРП.

Дослідження дії паклітакселю на клітини АТС показало, що клітини лінії АРО також стійкіші, ніж клітини лінії КТС-2 (рис. 3): різниця у стійкості може досягати майже 20% вже в перші 24 год. інкубації клітин. Можливою причиною такої резистентності є мутація гена TP53, внаслідок чого не утворюється пухлинний супресор р53, який відіграє надзвичайно важливу роль у контролюванні цілісності геному, регуляції клітинного циклу та ініціації апоптозу [10-13]. Клітини лінії КТС-2 містять ген TP53 дикого типу і здатні до синтезу активного білка р53. Фосфорилювання та активація р53 призводять до посилення експресії інгібітора циклін-залежних кіназ (CDKI) – білка p21^{WAF1}, який гальмує клітинний цикл при пошкодженні ДНК та інших стресових впливах [11-13]. Зупинка циклу за дії p21^{WAF1} ініціює репарацію

Рисунок 2а. Залежність інтенсивності розщеплення ПАРП (1), активації каспази-9 (2), фосфорилювання: антиапоптозного білка Bcl-2 (3), пухлинного супресора pRb (4), протеїнкінази cRaf-1 (5) і транскрипційного чинника ATF-2 (6) та від часу інкубації клітин КТС-3 з 25 нМ паклітакселю

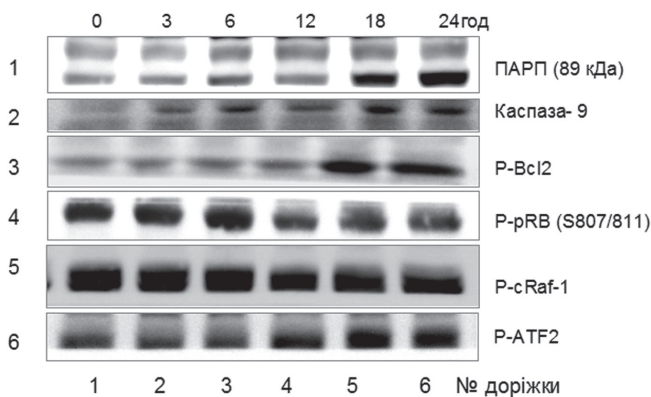


Рисунок 2б. Кількісна оцінка фосфорилювання білків cRaf-1 та pRb за результатами Вестерн-блотингу (рис. 2а).

* - відмінність від контролю (1 доріжка) вірогідна, (p<0,05); + та ++ - відмінності від точки 6 год. (зниження фосфорилювання) вірогідні, p<0,05 та p<0,01 відповідно. ОГ – оптична густина в умовних одиницях

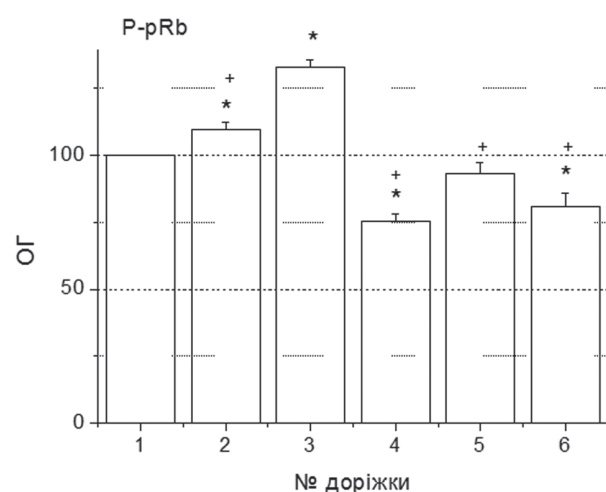
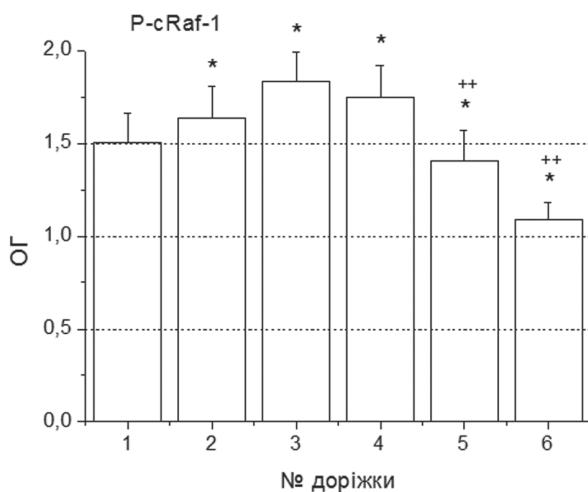
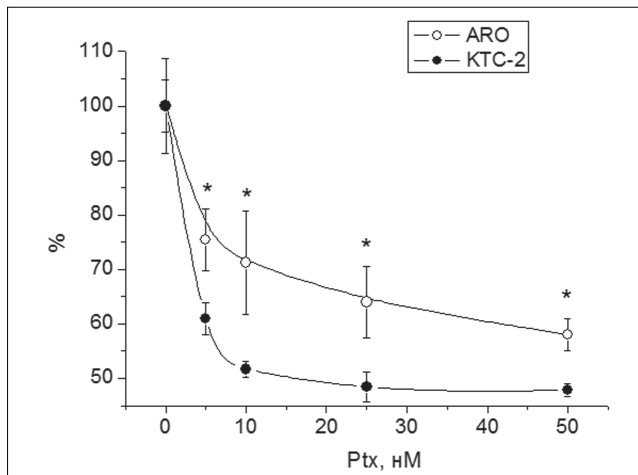


Рисунок 3. Вплив паклітакселю (Ptx) на виживаність клітин анапластичного раку ліній KTC-2 та ARO (24 год. інкубації)



За 100 % приймали виживаність клітин у пробах без паклітакселю. $M \pm SD, n=6$.

* - відмінності між кривими виживаності клітин ARO та KTC-2 вірогідні, починаючи з концентрації паклітакселю 5 нМ, $p < 0,05$. Ефект паклітакселю вірогідний щодо клітин KTC-2 та ARO за всіх досліджених концентрацій препарату, $p < 0,01 - p < 0,05$.

Рисунок 4а. Вплив паклітакселю (Ptx) на експресію супресора pRb та інгібітора p21^{WAF1} у клітинах анапластичного раку ліній KTC-2 та ARO. Стрілкою позначена межа між клітинами KTC-2 та ARO

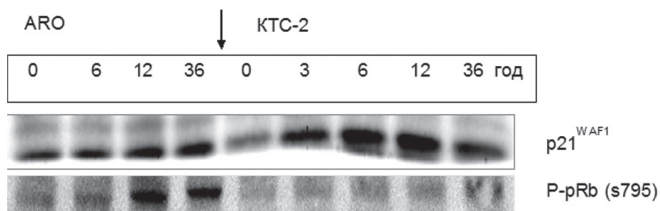
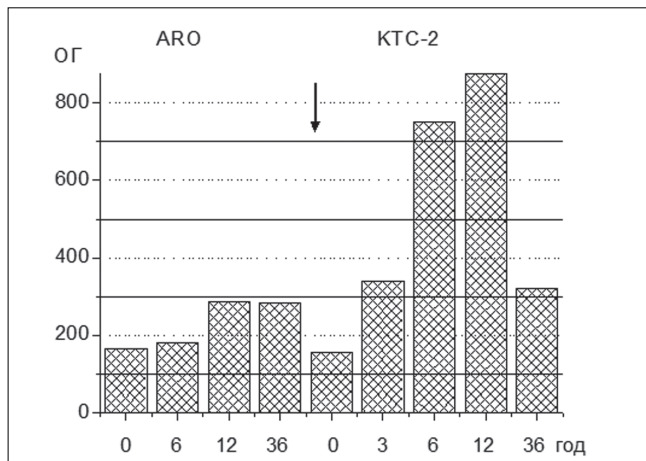


Рисунок 4б. Кількісна оцінка білка p21^{WAF1} за результатами Вестерн-блотингу (рис. 4а). ОГ – оптична густина в умовних одиницях



пошкоджень, або, при неможливості репарації, сенеценсію та апоптоз [13, 14]. З рис. 4а видно, що в клітинах ARO з мутантним геном *TP53* експресія CDK1 після 12 год. інкубації з паклітакселем дещо зростає. У клітинах KTC-2 з *wtTP53* посилення експресії значно потужніше – на 12-й год. після інкубації, кількість p21^{WAF1} в клітинах KTC-2 перевищує кількість інгібітора в клітинах ARO більш ніж у три рази (рис. 4б). Визначення активності супресора pRb при дії паклітакселю показало, що в клітинах ARO спостерігається інактивація pRb, що відкриває шлях до синтетичної фази клітинного циклу. Разом із тим у клітинах KTC-2 супресор був максимально активним, що є наслідком високої експресії p21^{WAF1} і може свідчити про зупинку циклу.

Таким чином, можливою причиною стійкості клітин KTC-3 до паклітакселю є запізніла, порівняно з клітинами більш чутливих ліній, активація апоптозних процесів, а тригерним механізмом такої активації можуть бути зниження активності антиапоптозного каскаду cRaf/ERK, активація транскрипційного фактора ATF-2 та зупинка клітинного циклу. Стійкість клітин лінії ARO порівняно з клітинами лінії KTC-2 може бути зумовлена мутацією гена *TP53*, внаслідок якої утворюється недостатня кількість інгібітора p21^{WAF1} і не відбувається гальмування клітинного циклу.

Література

- Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs // Nat. Rev. Canc. 2004, 4, 253-265.
- Pushkarev V.M., Starenki D.V., Saenko V.A. et al. Molecular mechanism of the effects of low concentrations of taxol in anaplastic thyroid cancer cells // Endocrinology. 2004, 145, N 7, 3143-3152.
- Labi V., Grespi F., Baumgartner F., Villunger A. Targeting the Bcl-2-regulated apoptosis pathway by BH3 mimetics: a breakthrough in anticancer therapy? // Cell. Death Diff. 2008, 15, 977-987.
- Skommer J., Wlodkowic D., Deptala A. Larger than life: Mitochondria and the Bcl-2 family // Leukemia Res. 2007, 31, 277-286.
- Geng F., Tang L., Li Y. et al. Allyl isothiocyanate arrests cancer cells in mitosis, and mitotic arrest in turn leads to apoptosis via BCL-2 phosphorylation // J. Biol. Chem. 2011, 286, 32259-32267.
- Btaouri H., Morjani H., Greffe Y. et al. Role of JNK/ATF-2 pathway in inhibition of thrombospondin-1 (TSP-1) expression and apoptosis mediated by doxorubicin and camptothecin in FTC-133 cells // Biochim. Biophys. Acta. 2011, 1813, N 5, 695-703.

Оригінальні дослідження

7. Hassan M., Feyen O., Grinstein E. Fas-induced apoptosis of renal cell carcinoma is mediated by apoptosis signal-regulating kinase 1 via mitochondrial damage-dependent caspase-8 activation // *Cell. Oncol.* 2009, 31, N 6, 437-456.
8. Selimovic D., Hassan M., Haikel Y., Hengge U.R. Taxol-induced mitochondrial stress in melanoma cells is mediated by activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 pathways via uncoupling protein 2 // *Cell Signal.* 2008, 20, N 2, 311-322.
9. Hallstrom T.C., Nevins J.R. Balancing the decision of cell proliferation and cell fate // *Cell Cycle.* 2009, 8, N 4, 532-535.
10. Vousden K.H., Lane D.P. p53 in health and disease // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007, 8, 275-283.
11. Levine A.J., Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex // *Nat. Rev. Cancer.* 2009, 9, 749-758.
12. Vousden K.H., Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53 // *Cell.* 2009, 137, 413-431.
13. Brady C.A., Jiang D., Mello S.S. et al. Distinct p53 transcriptional programs dictate acute DNA damage responses and tumour suppression // *Cell.* 2011, 145, 571-583.
14. Brady C.A., Attardi L.D. p53 at a glance // *J. Cell Sci.* 2010, 123, N 15, 2527-2532.

Анализ механизмов, определяющих чувствительность клеток рака щитовидной железы к паклитакселю

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

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

Резюме. Изучали действие противоопухолевого препарата паклитакселя на клетки наиболее устойчивых к этому соединению линий рака щитовидной железы КТС-3 и ARO. Показано, что в присутствии паклитакселя активация апоптозных процессов в опухолевых клетках КТС-3 наблюдается через 18 ч после начала инкубации. Возможной причиной устойчивости клеток КТС-3 к паклитакселю является запоздалая, по сравнению с клетками

более чувствительных линий, активация апоптозных процессов, а триггерным механизмом такой активизации могут быть снижение активности антиапоптозного каскада cRaf/ERK, активация транскрипционного фактора ATF-2 и остановка клеточного цикла. Большая устойчивость клеток линии ARO, по сравнению с клетками линии КТС-2, может быть обусловлена мутацией гена *TP53*, в результате которой образуется недостаточное количество ингибитора p21^{WAF1} и не происходит остановка клеточного цикла.

Ключевые слова: паклитаксель, анапластический рак, щитовидная железа, апоптоз, клетки КТС-3, клетки ARO, клеточный цикл.

Analysis of the mechanisms determining the sensitivity of thyroid cancer cells to paclitaxel

V.V. Pushkarev, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev, V.M. Goncharuk, M.D. Tronko

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

Summary. The effect of anti-cancer drug paclitaxel on the cells resistant to the drug thyroid cancer lines KTC-3 and ARO has been studied. It has been shown that in the presence of paclitaxel activation of apoptotic processes in the tumor cells KTC-3 observes in 18 h after start of incubation. A possible reason for the resistance of the KTC-3 cells to paclitaxel is delayed, compared with the cells of more sensitive lines, activation of apoptotic processes, and a decrease in the activity of antiapoptotic cascade cRaf/ERK, activation of the transcription factor ATF-2 and cell cycle arrest may be a triggering mechanism of such activation. Resistance of the ARO cell line compared to the KTC-2 cell line may be due to mutation of the *TP53* gene, which causes insufficient production of p21^{WAF1} inhibitor and as a result absence of cell cycle arrest.

Keywords: paclitaxel, thyroid, anaplastic cancer, apoptosis, KTC-3 cells, ARO cells, cell cycle.

(Надійшла 1.11.2012)

Динаміка активності натуральних кілерних клітин у хворих на рак щитоподібної залози різних вікових груп після радіойодотерапії

Т.Ф. Захарченко¹,
Г.А. Замотаєва¹,
С.В. Гулеватий¹,
Д.О. Джужа²

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

²ДУ «Національний інститут раку МОЗ України»

Резюме. Досліджено вікову залежність активності натуральних кілерних (НК) клітин у прооперованих хворих на диференційований рак щитоподібної залози без віддалених метастазів напередодні та через 6 днів, 1, 3 та 6 місяців після курсу радіойодотерапії (РІТ). До 1-ої групи увійшли 26 молодих пацієнтів, середній вік яких становив $28,6 \pm 1,1$ року. Групу 2 склали 33 хворих старшого віку (середній вік – $52,6 \pm 1,5$ року). Більшість хворих обох груп отримали 1-2 курси РІТ. Активність НК-клітин визначали в цитотоксичному тесті. Оцінку реакції проводили з використанням спектрофотометрії. Було виявлено, що в групі 1 активність НК-клітин протягом 3 місяців після РІТ не має істотної відмінності порівняно з вихідним значенням, а через 6 місяців – збільшується, що відрізняє динаміку активності НК-клітин після РІТ у хворих групи 2, у яких вона знижена в усі терміни після РІТ порівняно з вихідним значенням. У хворих групи 2 активність НК-клітин значно нижча, ніж у хворих 1-ї групи, що свідчить про вікову залежність показника, а також про нижчий рівень захисних можливостей НК-клітин.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, радіойодотерапія, активність НК-клітин, вік хворих.

Однією зі складових ефективного лікувального процесу прооперованих хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) є застосування радіоіоду-131, яке необхідне для видалення залишкової тканини залози, лікування метастатичних уражень та вияв-

лення можливого рецидиву хвороби. За один курс радіойодотерапії (РІТ) дозове навантаження на кровотворні органи та периферичну кров хворого на ДРЩЗ досягає 0,5 Гр. Відомо, що тканини організму чутливіші до опромінення в молодості, ніж у старості. До того ж, у хворих молодого віку (до 25 років) спостерігається агресивніший перебіг і раннє метастазування ДРЩЗ. З іншого боку, метаболізм та швидкість виведення радіоізотопів з орга-

* 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

нізму молодих пацієнтів інтенсивніші, ніж у хворих старшого віку, що деякою мірою може зменшувати опромінення здорових тканин та клітин периферичної крові. До несприятливих чинників, які впливають на прогноз ДРЩЗ, відносять вік пацієнта понад 45 років [1, 2].

Важливу роль у боротьбі організму з онкопатологією та її ускладненнями відіграє стан вродженого імунітету, зокрема, натуральних кілерних клітин (natural killer cells, НК-клітин). На мембранній поверхні вони експресують ряд рецепторів міжклітинної взаємодії (лінійні маркери) - CD16, CD56, CD57, CD8 та ін. Відмічено, що активність НК-клітин у людей є досить індивідуальною. У нормі можливий високий, середній та низький її рівень. Люди з низькою активністю НК-клітин можуть бути більш сприйнятливі до інфекції та онкозахворювань. Згідно з сучасними уявленнями, рівень активності НК-клітин в організмі зумовлений генетичними чинниками і залежить від співвідношення інгібіторних (KIR, CD94-NKG2A) та активаторних (KIR, NKG2D, NKp46, NKp44, NKp30) рецепторів на їхній поверхні. Розпізнавання НК-клітинами клітин-мішеней в організмі відбувається незалежно від сенсibilізації антигеном. Порушення структури, зниження експресії молекул головного комплексу гістосумісності I класу (HLA-I) на клітинах-мішенях, яке з'являється при інфекції чи пухлинній трансформації, зменшення кількості або генетично зумовлена відсутність на поверхні НК-клітин інгібіторних рецепторів призводить до їхньої активації. До того ж, ці клітини контролюють не тільки ранні етапи пухлинного процесу, але й поширення пухлини та її метастазування. [3].

Чутливість організму людини до радіоактивного опромінення насамперед обумовлена вразливістю імунної системи та зниженням її здатності до відновлення з віком. Дані щодо впливу іонізуючої радіації на НК-клітини суперечливі. Більшість дослідників повідомляють про зниження кількості або активності цих лімфоцитів, якщо вони піддавалися опроміненню в неактивному стані. Проте існують експериментальні дані, які свідчать про активацію функції НК-клітин відразу після дії опромінення [4, 5]. У літературі немає робіт, в яких би висвітлювався стан ефекторів вродженого імунітету у хворих на ДРЩЗ після РЙТ залежно від віку.

Мета нашого дослідження полягала в про-

веденні порівняльного вивчення впливу РЙТ на динаміку цитотоксичної активності НК-клітин периферичної крові у хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів різних вікових груп.

Матеріали та методи

Досліджували активність НК-клітин у прооперованих хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів, які проходили РЙТ в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» та «Національному інституті раку МОЗ України». Пацієнти за віком були розподілені на 2 групи. До 1-ої групи увійшли 26 молодих пацієнтів, із них 5 чоловіків і 21 жінка, середній вік яких становив $28,6 \pm 1,1$ року, усі з папілярною карциною, розповсюдженням T_1-T_3 . 11 осіб (42%) мали регіонарні метастази в лімфовузлах ший або середостіння. До 2-ої групи відібрано 33 хворих старшого віку (середній вік $52,6 \pm 1,5$ року), із них 8 чоловіків і 25 жінок, фолікулярна карцинома була в 9 пацієнтів (27%), розповсюдження пухлини T_1-T_3 мали 24 хворих (73%), $T_4 - 9$ осіб (27%), 14 пацієнтів (42%) були з регіонарними метастазами. Більшість хворих обох груп отримали 1-2 курси РЙТ. Дослідження проводили напередодні прийому $Na^{131}I$ (3815-4170 МБк) та через 6 дб, 1, 3 та 6 місяців після РЙТ. Дві контрольні групи склалися з донорів відповідного віку і статі.

Активність НК-клітин визначали модифікованим цитотоксичним методом [6]. Оцінка цитотоксичної активності НК-клітин здійснювалась за допомогою спектрофотометрії. Статистичне опрацювання одержаних даних проводили з використанням комп'ютерних програм Excel, Biostat та t-критерію Стьюдента. Результати оцінювали за рівнем значущості ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Результати нашого дослідження представлені в **таблиці**. Визначення цитотоксичної активності НК-клітин у молодих донорів (середній вік $30,0 \pm 1,3$ року) порівняно з донорами старшого віку (середній вік $46,8 \pm 1,5$ року) не виявило достовірної різниці показника в групах ($35,4 \pm 1,9\%$ проти $31,4 \pm 1,3\%$), що свідчить про відсутність значної вікової залежності цього показника.

Наші результати узгоджуються з даними

літератури, в яких показано, що у практично здорових осіб вміст та активність НК-клітин у периферичній крові є стабільним протягом життя і не має чіткої вікової залежності [7]. Але є дослідження, в якому показано, що вміст певних клонів цих клітин знижується в людей похилого віку [8].

Визначення активності НК-клітин у молодих дорослих хворих на ДРЩЗ, в яких на даний момент не було віддалених метастазів (група 1), дало можливість встановити, що до отримання курсу РЙТ цей показник уже був нижчий за норму на 22%. Проведеними раніше дослідженнями було виявлено, що до оперативного лікування в різних вікових групах дорослих хворих на папілярний РЩЗ активність НК-клітин знижена порівняно зі здоровими донорами [9]. За даними інших авторів, у хворих віком до 45 років із II стадією ДРЩЗ до лікування спостерігається зниження абсолютної кількості CD16+ -НК-клітин, порівняно з I стадією хвороби [10].

Відомо, що в організмі існує інтегральна взаємодія імунної та нейроендокринної систем. Активність НК-клітин також перебуває під впливом тиреоїдного балансу, що було показано в наших експериментальних дослідженнях [11]. У «майже здорових» літніх людей (середній вік $64 \pm 5,2$ року) низька НК-активність корелює зі зниженням рівня трийодтироніну в сироватці крові [12]. У хворих на ДРЩЗ в I стадії перед скануванням всього тіла на 4-7 день після відміни тироксин-супресивної терапії (стан гіпотиреозу) прогресивно знижувався рівень IL-18, sIL-2R та НК-клітин, що вказує на гормональну модуляцію клітинно-опосередкованої імунної відповіді [13]. Зважаючи на це, можна припустити, що причиною пригнічення активності НК-клітин напередодні курсу РЙТ у хворих на ДРЩЗ старшого віку може бути стан гіпотиреозу.

У хворих молодого віку (група 1) активність НК-клітин через 6 діб, 1 та 3 місяці після РЙТ істотно не відрізняється від вихідного значення (тобто напередодні введення радіоізотопу). Водночас зберігаються відмінності від контролю. Через 6 місяців спостерігається достовірне підвищення (на 21%) активності НК-клітин порівняно з вихідним значенням, причому до рівня, коли різниця з показником

Таблиця. Динаміка цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на ДРЩЗ різних вікових категорій без віддалених метастазів до та після радіоїодотерапії (%), $M \pm m$

Група донорів	Радіоїодотерапія у хворих				
	до курсу	через 6 діб після курсу	через 1 міс. після курсу	через 3 міс. після курсу	через 6 міс. після курсу
(1) 35,4±1,9 n=25	(1) 27,5±1,6 ^a n=26	25,9±1,8 ^a n=22	23,5±2,4 ^a n=16	24,2±1,4 ^a n=13	34,7±2,4 ^b n=7
(2) 31,4±1,3 n=20	(2) 22,5±0,7 ^{ac} n=33	19,1±0,8 ^{abc} n=33	18,2±1,5 ^{abc} n=25	18,1±1,3 ^{abc} n=20	19,1±1,3 ^{abc} n=25

Примітка. ^a – достовірність різниці порівняно з групою донорів ($p < 0,05$); ^b – достовірність різниці порівняно з даними до РЙТ ($p < 0,05$); ^c – достовірність різниці порівняно з пацієнтами молодого віку – група 1 ($p < 0,001$).

групи донорів нівелюється.

На відміну від хворих 1-ї групи, у хворих старшого віку (група 2) впродовж 6-ти місяців після курсу ¹³¹I-терапії спостерігалось зниження активності НК-клітин порівняно з вихідним показником. Причому максимальне пригнічення (на 20%) активності НК-клітин показано через 1 та 3 місяці після РЙТ. Через 6 місяців активність НК-клітин не відновлювалася до вихідного рівня, і була значно нижчою (на 39%), ніж у донорів, що вказує на ушкодження функції НК-клітин у хворих цієї вікової категорії під впливом РЙТ.

При зіставленні активності НК-клітин у хворих різних вікових груп було виявлено, що до РЙТ цей показник у групі 2 нижчий на 18%, ніж у групі 1. Через 6 діб, 1 та 3 місяці після РЙТ активність НК-клітин у групі 2 істотно нижча (до 26%), ніж у групі 1, а через 6 місяців вона значно (на 45%) нижча, ніж у 1-й групі.

Вплив опромінення на лімфоцити, у тому числі, на НК-клітини, може призводити до накопичення функціонально неповноцінних клітин. Результати експериментальних досліджень показали, що після гамма-опромінення невеликою дозою (1-2 Гр) у CD56+ -лімфоцитах виявлялися мікроядра, причому більше, ніж у CD8+ -лімфоцитах, що вказує на радіаційне ушкодження хромосом цих клітин. Разом із тим, CD56+ -лімфоцити проявляли меншу чутливість до апоптозу, ніж CD8+ -лімфоцити [14].

Дозозалежний вплив іонізуючого випромінювання на імунологічні показники був виявлений у учасників ліквідації та постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, у периферичній крові яких спостерігалось зниження кількості лімфоцитів, їх субпопуляцій, у тому числі CD8-57+ НК-клітин [15]. Про

Оригінальні дослідження

ушкодження лімфоцитів хворих на РЩЗ після РЙТ свідчить збільшення частоти аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові [16]. У хворих на РЩЗ виявлено зниження вмісту НК-клітин після прийому йоду-131 (3700 МБк), причому не тільки в короткий термін (15-30 днів) після курсу РЙТ, але й на 7-й і 15-й день після отримання діагностичної дози (185 МБк), що свідчить про високу радіочутливість цих лімфоцитів [17].

Порівняльний аналіз показав наявність відмінності активності НК-клітин у хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів різних вікових груп. У пацієнтів молодого віку (група 1) протягом 3 місяців після РЙТ функція НК-клітин по відношенню до вихідного значення істотно не змінюється, але через 6 місяців після РЙТ активність цих клітин підвищується. У хворих старшого віку (група 2) активність НК-клітин в усі строки істотно нижча, ніж у групі 1. Значне пригнічення функції НК-клітин після РЙТ у хворих 2-ї групи свідчить про прояв ушкоджувальної дії опромінення на ці ефектори вродженого імунітету саме у хворих старшого віку, яке може відбитися на зниженні захисних можливостей їхнього організму в боротьбі з несприятливими чинниками зовнішнього середовища.

Висновки

1. Цитотоксична активність НК-клітин до РЙТ у хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів різних вікових груп достовірно нижча, ніж у донорів.
2. Цитотоксична активність НК-клітин у молодих хворих на ДРЩЗ протягом 3 місяців після РЙТ не зазнає істотного впливу йоду-131. У термін 6 місяців після РЙТ активність НК-клітин підвищується відносно вихідного значення. На відміну від групи хворих молодого віку, динаміка активності НК-клітин у хворих старшого віку порівняно з вихідним значенням знижується в усі терміни (6 діб, 1, 3 та 6 місяців) після РЙТ.
3. Цитотоксична активність НК-клітин має вікову залежність, оскільки у хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів старшого віку вона достовірно нижча, ніж у хворих молодого віку до та в усі строки після РЙТ.

Література

1. Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. и др. Радиойодтерапия рака щитовидной железы // Практическая онкология. 2007, 8, №1, 42-45.
2. Sisson J.C., Freitas J., McDougall I.R. et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the american thyroid association // Thyroid. 2011, 21, N4, 335-346.
3. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. К.: Наукова думка. 2005, 792с.
4. Vokurkova D., Sinkora J., Rezacova M. et al. CD8+NK natural killer have a potential of a sensitive and reliable biodosimetrik marker in vitro // Physiol. Res. 2006, 55, N6, 689-698.
5. Kim J.Y., Son Y.O., Park S.W. et al. Increase of NKG2D ligands and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity of tumor cells by heat shock and ionizing radiation // Exp. Mol. Med. 2006, 38, N5, 474-484.
6. Захарченко Т.Ф., Замотаєва Г.А., Тронько М.Д. Вплив радіойодтерапії на цитотоксичну активність природних кілерних клітин у хворих на рак щитоподібної залози // Журн. АМН України. 2007, 13, №1, 153-158.
7. Hu C., Smeraldi S., Radelli L. et al. Age- and sex-dependent changes in natural killer cell activity // Boll. Ist. Sieroter, Milan. 1987, 66, N4, 289-296.
8. Chidrawar S.M., Khan N., Chan Y.L. et al. Ageing is associated with a decline in peripheral blood CD56bright NK cells // Immun. Ageing. 2006, N 3, 10.
9. Захарченко Т.Ф., Замотаєва Г.А., Тронько М.Д. Порівняльний аналіз цитотоксичності природних клітин кілерів у хворих з доброякісними та злоякісними пухлинами щитоподібної залози до та після лікування // Доповіді НАН України. 2008, №3, 177-182.
10. Хмара И.М. Показатели иммунитета и их динамика у больных дифференцированными формами рака щитовидной железы в ходе комплексной медицинской реабилитации // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2009, №1, 112-120.
11. Захарченко Т.Ф. Цитотоксична активність природних кілерних клітин при експериментальному гіпер- та гіпотиреозі // Ендокринологія. 2000, 5, №2, 191-195.
12. Kmiec Z., Mysliwska J., Rachon D. et al. Natural killer activity and thyroid hormone levels in young and elderly persons // Gerontology. 2001, 47, N5, 282-288.
13. Botella-Caretero J.L., Prados A., Manzano L. et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal // Eur. J. Endocrinol. 2005, 153, N2, 223-230.

14. Louagie U., Philippe J., Vral A. et al. Induction of micronuclei and apoptosis in natural killer cells compared to T lymphocytes after gamma-irradiation // *Int. J. Radiat. Biol.* 1998, 73, N2, 179-185.
15. Базика Д.А., Беляева Н.В., Голярник Н.А. Радіобіологічні закономірності дії низьких та наднизьких рівнів опромінення на організм людини: досвід Чорнобиля // *Журн. АМН України.* 2006, 12, №1, 110-124.
16. Erselcan T., Sungu S., Ozdemir S. et al. Iodine-131 treatment and chromosomal damage: in vivo dose-effect relationship // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004, N31(5), 676-684.
17. Tofani A., Sciuto R., Cioffi R.P. et al. Radioiodine-induced changes in lymphocyte subsets in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Eur. J. Nucl. Med.* 1999, 26, N8, 824-829.

Динамика активности натуральных киллерных клеток у больных раком щитовидной железы различных возрастных групп после радиойодтерапии

Т.Ф. Захарченко¹, Г.А. Замотаева¹, С.В. Гулеватый¹, Д.А. Джужа²

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

²Национальный институт рака МЗ Украины

Резюме. Исследовали возрастную зависимость активности НК-клеток у прооперированных больных дифференцированным раком щитовидной железы без отдаленных метастазов накануне и через 6 суток, 1, 3 и 6 месяцев после курса радиойодтерапии (РИТ). В 1-ю группу вошли 26 молодых пациентов, средний возраст которых был 28,6±1,1 года. Группу 2 составили 33 больных старшего возраста (средний возраст – 52,6±1,5 года). Большинство больных обеих групп получили 1-2 курса РИТ. Активность НК-клеток определяли в цитотоксическом тесте. Оценку реакции проводили с использованием спектрофотометрии. Было выявлено, что в 1-й группе активность НК-клеток в течение 3 месяцев после РИТ не имеет существенного отличия относительно исходного значения, через 6 месяцев показатель повышается,

что отличает динамику активности НК-клеток после РИТ у больных группы 2, у которых она снижена во все сроки после РИТ. У больных группы 2 динамика активности НК-клеток значительно ниже, чем у больных 1-й группы, что свидетельствует о возрастной зависимости показателя, а также о более низком уровне защитных возможностей НК-клеток.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, радиойодтерапия, активность НК-клеток, возраст больных.

Dynamics of natural killer cell activity in patients with thyroid cancer in different age groups after radioiodine therapy

T.F. Zakharchenko¹, G.A. Zamotayeva¹, S.V. Gulevaty¹, D.O. Dzhuzha²

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

²National Institut of Cancer

Summary. The authors were studying the age dependence of NK-cell activity in patients operated on for a differentiated thyroid cancer without distant metastases before and after 6 days, 1, 3, and 6 months of a radioiodine therapy (RIT) course. Group 1 included 26 young patients aged 28.6±1.1 years on average. Group 2 comprised 33 elderly patients 52.6±1.5 years. Most patients in both groups received 1-2 RIT courses. NK-cell activity was determined by a cytotoxic test using spectrophotometry. NK-cell activity in patients of group 1 after 3 months of RIT there was no significant difference in relation to initial value. After 6 months, the rate was restored, which distinguishes the dynamics of NK-cell activity after RIT in patients of group 2, for which this rate was decreased for all periods after RIT compared to initial value. In patients of group 2 the dynamics of NK-cell activity was much lower than in group 1, suggesting an age dependence of the rate, as well as a more significant decrease of NK-cell activity in protective features for fighting the disease and its complications.

Keywords: thyroid cancer, radioiodine therapy, NK-cell activity, age.

(Надійшла 23.07.2012)

Гемодинаміка й судинна реактивність інтракраніальних артерій мозку у хворих на гіпотиреоз з артеріальною гіпертензією

О.Ю. Михайленко,
С.Т. Зубкова,
Н.П. Мізіна

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

Резюме. У хворих на гіпотиреоз, асоційований з артеріальною гіпертензією і без неї, проведено дуплексне транскраніальне сканування інтракраніальних артерій Вілізієвого кола (середньої, задньої) та сегмента V4 хребетних артерій мозку. Аналізували величину пікової систолічної швидкості кровоплину та індекс резистивності, отриманий на основі проведення функціональних проб, для вивчення міогенного та метаболічного механізмів регуляції судин. Виявлено зниження пікової систолічної швидкості кровоплину в середній мозковій артерії з однієї сторони і в хребетних артеріях – з обох сторін. У 50% хворих гемодинамічні порушення супроводжувались змінами судинної реактивності, про що свідчила поява негативних (у 41,67%) і парадоксальних реакцій (у 8,33%) пікової швидкості кровоплину при проведенні метаболічної дилататорної проби. Встановлені зміни частіше виявлялись у хворих на гіпотиреоз у поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: гіпотиреоз, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, артерії мозку, ендотеліальна дисфункція, дуплексне і транскраніальне сканування, судинна реактивність.

Проблемам судинних захворювань мозку належить значна роль у структурі захворюваності і смертності населення. Часто вони є причиною непрацездатності та інвалідності [1-3]. В економічно розвинутих країнах смертність від цереброваскулярних захворювань посідає 2-3-тє місце в структурі загальної смертності і має тенденцію до зростання, що пов'язано зі старінням населення, у

якого підвищується частота порушень мозкового кровообігу. Тому актуальною являється діагностика ранніх судинних змін і їх клінічних проявів – синдрому нейроциркуляторної дистонії, дисциркуляторної енцефалопатії та інших проявів хронічної недостатності мозкового кровообігу.

Основними етіологічними факторами розвитку як гострих, так і хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу є стенооклюзуючі ураження брахіоцефальних судин на екстра- або інтракраніальному рівнях, зумовлених атеросклерозом, тромбозом або ж обома цими процесами

* 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

[2-5]. До менш поширених причин стенооклюзій належать васкуліти й ангіопатії, що розвиваються на тлі артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, інших захворювань, пов'язаних з метаболічними змінами, зокрема такими як гіпотиреоз [5-7].

Важлива роль серед інструментальних методів дослідження для виявлення порушень мозкового кровообігу відводиться ультразвуковим методам діагностики, насамперед дуплексному і транскраніальному скануванню [6]. Однак цей метод діагностики ще не набув широкого використання в клінічній практиці при гіпотиреозі. Основні спостереження належать до оцінки стану сонної артерії і, меншою мірою, до екстракраніального відділу хребетних артерій та інтракраніальних судин мозку [7-14].

Метою нашого дослідження було вивчення кровоплину і судинної реактивності в інтракраніальних сегментах хребетних артерій і артеріях Вілізієвого кола мозку у хворих на гіпотиреоз за допомогою дуплексного транскраніального сканування.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 122 пацієнтів віком від 25 до 72 років. Серед них 50 хворих мали маніфестний гіпотиреоз, що розвинувся на тлі автоімунного тиреоїдиту, після тиреоїдектомії або був спонтанним та супроводжувався артеріальною гіпертензією (АГ) або ні. Ще у 50 осіб спостерігалась АГ на тлі вузлового зоба без порушень функції щитоподібної залози (ЩЗ). 22 особи не мали АГ і патології ЩЗ.

Для аналізу результатів дослідження було сформовано 4 групи. До першої групи було віднесено 35 хворих на маніфестний гіпотиреоз з АГ, середній вік яких становив $59 \pm 1,74$ роки. До другої групи увійшло 50 пацієнтів з АГ без порушень функції ЩЗ (середній вік $52 \pm 1,66$ роки). Третя група складалась із 15 хворих на гіпотиреоз без АГ (середній вік $48 \pm 3,21$ роки). До четвертої групи було віднесено 22 особи (середній вік $49 \pm 2,27$ роки) без патології ЩЗ і без АГ та серцево-судинних захворювань. Усі пацієнти з гіпотиреозом приймали замісну гормонотерапію (еутирокс або L-тироксин у дозі від 25 до 150 мкг), за наявності АГ – гіпотензивну терапію.

В обстежених 1-ї групи артеріальний тиск становив у середньому 158/98 мм рт.ст., у пацієнтів 2-ї групи – 150/91 мм рт.ст., у хворих 3-ї і 4-ї груп був у межах нормальних величин (табл. 1).

Структуру і гемодинаміку інтракраніальних відділів хребетних артерій (ХА) і основних артерій Вілізієвого кола мозку (задньої – ЗМА, серед-

ньої – СМА) вивчали методом транскраніального сканування (ТКС) інтракраніальних відділів брахіоцефальних судин. УЗД було проведено за допомогою апарату «Philips IE 33» з використанням ультразвукових датчиків секторального діапазону з частотою 1,9-2,5 МГц.

При проведенні ТКС оцінювали прохідність судин та їх еластичність, тип кровоплину та його швидкість за показником величини пікової систолічної швидкості (Vs). Окрім змін показника Vs, важливими критеріями виникаючих порушень є зміни показників цереброваскулярної реактивності, які оцінюються на основі проведення функціональних навантажувальних проб різної спрямованості [4, 15, 16].

Було проведено такі функціональні проби:

1. метаболічно-дилататорну пробу з затриманням дихання на видиху протягом 20 с;
2. активацію міогенного механізму регуляції, що включала навантаження на кисть – тонічне стискання руки в кулак впродовж 30-40 с. Автоматично на комп'ютері розраховувались величини ІР та індексу Лінгенгарда. Показники, отримані при дослідженні хворих на гіпотиреоз з АГ, порівнювали з такими 2, 3, і 4 груп (контрольні групи) та з величинами, наведеними в методичних рекомендаціях В.Г. Лелюк [15].

Результати та їх обговорення

Аналіз величин швидкості кровоплину виявив асиметрію між показниками ліворуч і праворуч по середній мозковій артерії у хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ (1-ша група), а також її зниження ліворуч порівняно з такою в усіх групах порівняння. Систолічна швидкість кровоплину в задній мозковій артерії в середньому не змінювалась у пацієнтів всіх 3-х груп порівняно з її величиною у обстежених 4-ї, контрольної, групи. Виявлено зниження пікової Vs по хребетній артерії з обох сторін порівняно з такими 4 групи і ліворуч – з 3 групою пацієнтів із гіпотиреозом без АГ (табл. 1).

Таким чином, ми виявили зміни швидкісного показника кровообігу з переважанням змін у базейній середньої артерії мозку, яка разом із передньою артерією в основному забезпечує кровообіг кори головного мозку. Згідно з даними літератури, доплерівським еквівалентом дефіциту перфузії є зниження швидкісних показників кровообігу або збільшення показників гемодинамічно значущої асиметрії в парних артеріях мозку відносно нормативного діапазону у відповідному судинному басейні [15, 16].

Для оцінки типів реакцій на проведення стиму-

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Пікова систолічна швидкість кровоплину (V_s , см/с) в артеріях мозку за даними транскраніального дуплексного сканування осіб досліджуваних груп ($M \pm m$)

Артерії мозку	1 група, n=35	2 група, n=50	3 група, n=15	4 група, n=22
Праворуч:				
СМА	148,3±32,50	118,45±4,83	115,15±8,21	117,11±4,59
ЗМА	71,66±3,45	72,12±2,60	74,43±2,61	74,90±4,02
ХА	58,63±3,19	62,76±3,61	63,27±4,24	67,57±3,16**
Індекс Лінгенгарда	1,86±0,08	1,62±0,06*	1,65±0,12	1,58±0,10**
Ліворуч:				
СМА	72,43±3,59 [^]	115,80±3,94	120,61±5,71*	119,10±4,75**
ЗМА	72,42±3,60	72,84±2,59	75,0±3,06	78,23±4,27
ХА	55,0±3,31	64,30±4,31	64,16±3,20*	65,0±3,33**
Індекс Лінгенгарда	1,80±0,09	1,58±0,06*	1,83±0,31	1,54±0,09**

Примітки: СМА – середня мозкова артерія; ЗМА – задня мозкова артерія; ХА – хребетна артерія; [^] – вірогідність різниці V_s між сторонами ($p < 0,05$); * – вірогідність різниці між показниками в 1-й і 2-й групах ($p < 0,05$); x – вірогідність різниці між показниками в 1-й і 3-й групах ($p < 0,05$); ** – вірогідність різниці між 1-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Розподіл типів реакцій кровоплину (V_s) на проведення функціональних тестів в осіб досліджуваних груп за частотою (%) залежно від величини індексу резистивності (IP)

Групи хворих	Тип реакції			
	позитивна (IP=1,1-1,4)	підсилена позитивна (IP >1,4)	негативна (IP=0,9-1,1)	парадоксальна (IP <0,9)
1 (гіпотиреоз+АГ)	50,0	–	41,67	8,33
2 (АГ)	59,0	2,20	32,0	8,80
3 (гіпотиреоз)	61,54	–	38,46	–
4 (контроль)	63,34	–	31,50	5,26

ляційних тестів і аналізу активності авторегуляторних механізмів ми використали класифікацію В.Г. Лелюк [15], згідно з якою проба розцінюється як позитивна за величин IP в межах 1,1-1,4; як негативна – за IP, який коливається у межах 0,9-1,1; парадоксальною, коли IP менше 0,9. До 4-го типу реакції відносять підсилену позитивну реакцію (IP більше 1,4), яка виникає при вже наявних фонових порушеннях тону судин церебральних судин. Аналіз стану цереброваскулярної реактивності, яка характеризується здібністю церебральних артеріальних судин додатково змінювати діаметр у відповідь на дію специфічних подразників, що активують механізми авторегуляції мозкового кровообігу, виявив наявність різних типів реакцій: позитивної, що, за даними дослідників, свідчить про мінімальну активність авторегуляторних механізмів відповідно до рівня мозкового кровообігу в гомеостатичному діапазоні, негативної та парадоксальної, які є проявами напруження авторегуляторних механізмів (табл. 2). У хворих 1 групи превалювали позитивна та негативна реакції. Парадоксальну реакцію було констатовано рідко. Підсилена позитивна реакція спостерігалась тільки у хворих на АГ на тлі еутиреозу. При АГ і еутиреозі та гіпотиреозі без АГ позитивна реакція майже вдвічі превалювала над негативною.

Патологічні реакції превалювали у хворих на гіпотиреоз, асоційований з АГ. Кровоносні судини при цих двох патологіях піддаються механічному стресу, токсичній дії тиреотропного гормону на

ендотеліальні клітини, що разом з атерогенною дисліпідемією призводять до порушень судинної реактивності, до змін локального кровообігу і можуть бути причиною хронічної церебральної недостатності. Своєчасне виявлення зазначених порушень лежить в основі стратифікації ризику та оптимізації лікування [11-13, 17].

Висновки

1. У хворих на гіпотиреоз, асоційований з артеріальною гіпертензією, згідно з даними дуплексного транскраніального сканування артерій Вілізівського кола (середньої, задньої) та інтракраніальних відділів хребетних артерій (V4), спостерігається асиметричне зниження пікової систолічної швидкості кровоплину в середній мозковій артерії праворуч та з обох боків – в інтракраніальному відділі хребетної артерії.
2. Зниження пікової систолічної швидкості кровоплину у хворих на гіпотиреоз, асоційований з артеріальною гіпертензією, відбувається в 50% пацієнтів разом зі змінами артеріальної реактивності, що свідчить про напруження авторегуляторних механізмів.

Література

1. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность милдроната // Междунар. неврол. журн. 2012, №3 (49), 2-7.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина. 1997, 8-61.
3. Ермолаева А.И. Цереброваскулярные расстройства при гипотиреозе // Информ. издат. центр. 2008, 208. 11 ОС.
4. Hatsukami T.S., Ferguson M.S., Beach R.W. Carotid plaque morphology and its clinical events // Stroke. 1997, 28, 95-100.
5. Физлова И.Х. Гуранова Н.Н., Гурьянова Л.Н. и др. Ремоделирование сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией // Матер. Рос. нац. конгресса кардиологов. М., 2010, 335-336.
6. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: «Аверсэв». 2006, 208 с.
7. Баранова Г.А. Особенности хронической недостаточности мозгового кровообращения при гипотиреозе // Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов. 2011, 21 с.
8. Vela S. Эндокринная патология и сердечно-сосудистая система // Новости медицины и фармации. 2011, № 389, 14-34.
9. Котов С.В., Карпенко В.Г. Гипотиреоидная энцефалопатия // Вестник практ. неврол. 2003, №7, 65-69.
10. Jorde R., Joakimsen O., Stensland E. Lack of significant association between intima-media thickness in the carotid artery and serum TSH level. The Troms Study // Thyroid. 2008, 18, N1, 21-25.
11. Tedgui A., Bardy N. Mechanical factors of the blood vessel // In: Intima-Media Thickness and Atherosclerosis. Predicting the Risk? ed). Ed. P.-J. Touboul. London, New York: The Parthenon Publishing Group, 1997. 69-74.
12. Korsgaard N., Aalkjaer C. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension // Hypertension. 1987, Suppl. 9, 155-159.
13. Clansen P., Mersebach H., Nelsen B. // Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine // Clin. Endocrinol. 2009, 70, N6, 932-937.
14. Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000, 160, 526-524.
15. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время. 2003, 324 с.
16. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели (методическое пособие). Москва: 2002, 39 с.
17. Будневский А.В., Бурлачук В.Г. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая патология // Мед. науч. и научно-метод. журн. 2007, № 38, 85-105.

Гемодинамика и сосудистая реактивность интракраниальных артерий мозга у больных с гипотиреозом и артериальной гипертензией

Е.Ю. Михайленко, С.Т. Зубкова, Н.П. Мизина

ГУ «Институт эндокринологии и обмена речовин им. В.П. Комиссаренко НАМН України»

Резюме. У больных гипотиреозом, ассоциированным с артериальной гипертензией и без неё, проведено дуплексное транскраниальное сканирование интракраниальных отделов основных артерий Виллизиевого круга (средней, задней) и сегмента V4 позвоночных артерий мозга. Анализировали величину систолической скорости кровотока и сосудистую реактивность на основе проведения функциональных проб для изучения миогенного и метаболического механизмов регуляции сосудов. Выявлено снижение систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии с одной стороны и в позвоночных артериях – с двух сторон. Гемодинамические нарушения сопровождались у 50% больных изменениями сосудистой реактивности, о чем свидетельствовало появление отрицательных (у 41,67%) и парадоксальных реакций (у 8,33%) скорости кровотока при проведении метаболической дилататорной пробы. Обнаруженные изменения чаще выявлялись у больных с гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: гипотиреоз, артериальная гипертензия, атеросклероз, артерии мозга, эндотелиальная дисфункция, дуплексное транскраниальное сканирование, сосудистая реактивность.

Hemodynamics and vascular reactivity of brain intracranial arteries in patients with hypothyroidism and arterial hypertension

Ye.Yu. Mikhailenko, S.T. Zubkova, N.P. Mizina

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

Summary. Duplex transcranial scanning of intracranial segments of major arteries of the circle of Willis (middle and back), and V4 segment of spine cerebral arteries was performed in patients with hypothyroidism, associated with arterial hypertension and without it. The value of systolic blood velocity and vascular reactivity was analyzed on the basis of functional tests for studying myogenic and metabolic mechanisms of blood vessels regulation. A decrease in systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery was found on one side of the brain and both sides of the vertebral arteries. Hemodynamic disorders were accompanied by changes in vascular reactivity in 50% of patients, as evidenced by the appearance of negative (in 41.67%) and paradoxical (in 8.33%) reactions at metabolic dilatory test. The observed changes were more common in patients with hypothyroidism, combined with arterial hypertension.

Keywords: hypothyroidism, arterial hypertension, atherosclerosis, cerebral arteries, endothelial dysfunction, transcranial duplex scanning, vascular reactivity.

(Надійшло 15.11.2012)

Чи дійсно зростання концентрації ТТГ у крові хворих із карциномою щитоподібної залози може бути наслідком підвищеної активності катепсину L?

Т.М. Мишуніна

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

Резюме. У роботі наведено дані про збільшення активності лізосомальних цистеїнових катепсинів H, B и L у тканині папілярної і фолікулярної карцином щитоподібної залози та критичний аналіз результатів і висновків досліджень групи авторів щодо зв'язку рівня тиреотропного гормону гіпофіза в крові та підвищеної активності лізосомального цистеїнового катепсину L у тканині карцином щитоподібної залози і в крові пацієнтів із тиреоїдним раком.

Ключові слова: цистеїнові катепсини, тиреотропний гормон гіпофіза, карциноми щитоподібної залози.

Механізми утворення тиреоїдних гормонів у щитоподібній залозі (ЩЗ) людини добре досліджено. Підвищення рівня тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) і активація його рецепторів у тиреоцитах супроводжуються секрецією з останніх ряду лізосомальних катепсинів для позаклітинної сольобілізації тиреоглобуліну, міграцією лізосом до апікальної частини клітин, злиттям їх із фагосомами, експресією та/або індукцією активності низки лізосомальних протеолітичних ферментів, які гідролізують у фаголізосомах розчинну форму тиреоглобуліну з вивільненням трийодтироніну та тироксину. Складний механізм процесингу тиреоглобуліну передбачає на всіх його етапах чіткий синергізм у дії лізосомальних протеаз,

зокрема цистеїнових катепсинів, що забезпечує фізіологічний механізм гормональної секреції, включно з його регуляцією ТТГ [1, 2].

При патології ЩЗ механізми зв'язку між цими процесами можуть порушуватися. Так, при хворобі Грейвса за умов гіпертрофії та гіперплазії тиреоїдної паренхіми, які пов'язані зі стимуляцією імуноглобулінами рецептора до ТТГ, активність цистеїнових катепсинів у ЩЗ суттєво збільшена [3, 4]. Це, проте, не призводить до суттєвих змін рівня гормону, оскільки при дифузному токсичному зобі тиреотропна функція гіпофіза не послаблюється, і він, внаслідок порушень центральних механізмів регуляції функції ЩЗ, не реагує на тиреоїберин гіпоталамуса і збільшення рівня периферичних тиреоїдних гормонів.

З іншого боку, зростання активності цистеїнових катепсинів у пухлинах різної локалізації, у т.ч. і в карциномах ЩЗ, пов'язують з їх участю в кан-

* 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

цереогенезі, прогресії пухлинного процесу, інвазії та метастазуванні пухлин [5, 6]. Зокрема, зміни експресії катепсину L спостерігали за дії чинників, що впливають на проліферацію, диференціювання і дедиференціювання клітин клітинної лінії злоякісної пухлини ЩЗ [7]. Активність цистеїнових катепсинів суттєво (за деякими даними до 10 і більше разів) підвищена у тканині різних карцином ЩЗ людини [4, 8].

Назагал, існує досить стале уявлення, що в разі виникнення злоякісної пухлини у ЩЗ рівень тиреоїдних гормонів, білків, що їх зв'язують, анти-тиреоїдних антитіл та ТТГ у крові пацієнтів не зазнають суттєвих змін [9]. Водночас, зважаючи на те, що цистеїнові катепсини відіграють провідну роль у деградації тиреоглобуліну і в утворенні тиреоїдних гормонів, а активність їх значно підвищується у тканині карцином ЩЗ, низка авторів вважають реальним пов'язати збільшення активності цих ферментів не з їх участю в канцерогенезі, а з регуляцією (а саме з підвищенням) рівня ТТГ у хворих із карциномами ЩЗ [10-14]. Питання це на сьогодні, на наш погляд, є вельми дискусійним.

Метою роботи було дослідити активність трьох цистеїнових катепсинів (Н, В і L) в тканині фолікулярної і папілярної карцином ЩЗ, а також тканині метастазів останньої.

Матеріали та методи

Досліджено 32 зразки пухлинної тканини (фолікулярна, папілярна карциноми, метастази папілярної карциноми) ЩЗ, а також 12 зразків позапухлинної незміненої тканини ЩЗ нормофолікулярної будови.

Тканину ЩЗ промивали охолодженим фізіологічним розчином, зважували, подрібнювали та гомогенізували в 10-кратному об'ємі середовища такого складу (ммоль/л): цукроза 250, трис-НСІ-буфер – 20, ЕДТА- Na_2 – 1 (рН 7,4). Всі процедури проводили при 4 °С.

Активність катепсинів визначали за методичними принципами, які викладено в роботі А. Barret і Н. Kirschke [15], із застосуванням таких субстратів: L-лейцин-4-нітроаніліду (катепсин Н), N_2 -бензоіл-DL-аргінін-4-нітроаніліду (катепсин В) і азоказеїну, 6 % розчин якого був денатурований 6 М сечовиною (катепсин L). Активність катепсинів Н і В виражали у мкмоль паранітроаніліну, який відщепився від субстрату протягом 1 години інкубації, а активність катепсину L – в одиницях абсорбції низькомолекулярних пептидів, що утворилися за 1 годину інкубації і не оса-

джувалися трихлороцтовою кислотою, у перерахунку на 1 мг тканини.

При аналізі отриманих результатів було використано дані щодо концентрації ТТГ у крові хворих, яку визначали імуноферментним методом у клінічній лабораторії Інституту при обстеженні пацієнтів до оперативного втручання. Одержані дані опрацьовано статистично з використанням критерію t Стьюдента. Критичний рівень значимості приймали за 0,05. На проведення досліджень було отримано дозвіл від Комітету з питань біоетики Інституту.

Результати та їх обговорення

Активність катепсинів Н і В у позапухлинній тканині ЩЗ, яку отримували від пацієнтів із фолікулярними карциномами ЩЗ, була удвічі нижчою за таку в залозі за наявності папілярної карциноми, тоді як активність катепсину L не різнилася залежно від типу присутньої в залозі пухлини (**таблиця**).

У тканині карцином активність усіх трьох ферментів суттєво вища (у 2,5-4,5 рази) порівняно з активністю катепсинів у відповідних зразках позапухлинної тканини ЩЗ. У тканині метастазів папілярної карциноми підвищеною виявилася активність катепсинів Н і L; активність катепсину В відповідала її рівню в позапухлинній незміненій тканині.

Концентрація ТТГ у крові пацієнтів з карциномами ЩЗ перебувала в межах референтних значень; вона коливалася в крові різних хворих від 0,93 до 2,50 мкОд/мл і становила в середньому $1,66 \pm 0,19$ мкОд/мл.

Отже, у тканині карцином ЩЗ має місце значне збільшення активності цистеїнових катепсинів на тлі незміненого рівня ТТГ у крові пацієнтів. Отримані дані цілком збігаються з тими, що наведено в літературі, а саме: загальна активність катепсинів, як і активність та експресія катепсинів L та В, у тканині карцином ЩЗ підвищена у 2-15 разів порівняно з такою в нормальній тканині залози [4, 8, 16-18]. Свідчення про високу активність катепсину Н в злоякісних пухлинах ЩЗ наведено нами вперше.

Як вказано вище, деякі дослідники вважають, що збільшення активності катепсинів В і L може відігравати певну роль у підвищенні рівня ТТГ у хворих із карциномою ЩЗ [10-14]. Автори не деталізують механізми такого зв'язку, але враховуючи, що рівень тиреоглобуліну в нормальній залозі є одним із чинників, які контролюють секрецію тропного гормону [19], можна допустити, що логіка авторів є такою: значне підвищення в лізосомах пухлинних клітин активності катепсинів, зокрема катепсину L, який є найактивнішим

Оригінальні дослідження

Таблиця. Активність цистеїнових катепсинів у позапухлинній тканині, тканині карцином щитоподібної залози та тканині метастазів папілярної карциноми ($M \pm m$)

Тканина	Активність катепсину		
	<i>H</i> , мкмоль параітроаніліну/(год·мг білка)	<i>B</i> , мкмоль параітроаніліну/(год·мг білка)	<i>L</i> , од. абсорбції/ (год·мг білка)
Позапухлинна при папілярній карциномі (n=9)	0,135±0,031	0,175±0,037	1,59±0,06
Папілярної карциноми (n=21)	0,615±0,102*	0,394±0,070 *	4,83±0,77 *
Метастазів папілярної карциноми (n=6)	0,548±0,140*	0,183±0,048	4,20±0,86 *
Позапухлинна при фолікулярній карциномі (n=3)	0,063±0,011**	0,088±0,033**	1,65±0,17
Фолікулярної карциноми (n=5)	0,277±0,064 *	0,311±0,049 *	4,34±0,51 *

Примітки: * – зміни вірогідні порівняно з даними відповідної групи позапухлинної тканини ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно з активністю ферментів у позапухлинній незмінній тканині ЩЗ при папілярній карциномі ($p < 0,05$); n – кількість спостережень.

серед ферментів щодо деградації тиреоглобуліну [2, 20], буде призводити до інтенсифікації його процесингу і зниженню вмісту цього білка в фолікулярній порожнині, що призведе до активації сигналів, які забезпечують підвищення рівня ТТГ.

Висновок про те, що (цитуємо) «...у хворих із пухлинами ЩЗ ... зростання концентрації ТТГ може бути наслідком підвищеної активності катепсину L» дослівно повторюється в усіх працях колективу авторів [10-14]. Проте, аналіз даних, представлених в цих роботах, не дає підстав для такого висновку. Так, спочатку зростання активності катепсину L у тканині карцином ЩЗ і, відповідно у крові хворих, автори оцінювали з огляду на більш ніж 7-разове (!) збільшення рівня ТТГ в крові хворих на рак ЩЗ [11, 12] при незміненому рівні тиреоїдних гормонів [11]. Пізніше аналогічну високу активність ферменту в крові вже розглядали на тлі незміненого рівня тропного гормону за підвищеного (хворі на 1 стадію онкозахворювання) чи зниженого (!) (хворі на 2 стадію онкозахворювання) рівня тироксину і незміненого рівня трийодтироніну [13].

Наводячи дані про зміни активності катепсину L в крові прооперованих хворих, автори в одних роботах вказують на її зниження в післяопераційний період (через 7 днів після операції), перед проведенням радіоїодотерапії (термін, що минув після операції, не вказаний) і через 7 днів після її закінчення [10, 12], а в інших – на зниження активності ферменту після операції (7 днів) і прогресивне підвищення її перед проведенням радіоїодотерапії і через 7 днів після неї [13]. При цьому рівень ТТГ в крові прооперованих хворих після видалення ЩЗ з пухлиною, які перебувають у стані гіпотиреозу перед проведенням і через 7 днів після радіоїодотерапії, зрозуміло, високий, але прогресивного збільшення його вмісту не відбувається. Авторі розглядають можливу роль опромінення в підвищенні активності катепсину L в крові після радіоїодотерапії не тільки внаслідок

дії радіоактивного йоду на тиреоїдні клітини залишків ЩЗ чи метастазів карцином, але й клітини інших тканин і органів, проте у висновку все ж пов'язують лише два чинники – високу активність катепсину L і високий рівень секреції ТТГ.

Гіпотетичні (як на наш погляд) міркування авторів щодо зв'язку активності катепсину L і рівня ТТГ у хворих із карциномами ЩЗ перебувають у протиріччі з даними щодо збільшення вмісту та експресії тиреоглобуліну у тканині папілярних карцином [21]. Проте збільшений рівень тиреоглобуліну не впливає за цих умов на секрецію ТТГ. Крім того, у позапухлинній незмінній тканині ЩЗ за присутності в залозі карциноми встановлено зниження активності цистеїнових катепсинів порівняно з активністю в позавузловій тканині ЩЗ за вузлового зоба [22], що може бути більш співзвучним із висновками про невелике зменшення рівня тироксину та деяке підвищення вмісту ТТГ у крові певної частини хворих на рак ЩЗ [23]. На наш погляд, у хворих із карциномами ЩЗ має місце інший сценарій, а саме: порушення взаємозв'язку між деградацією тиреоглобуліну на тлі активованих цистеїнових катепсинів за умов злоякісної трансформації тиреоцитів у ЩЗ, з однієї сторони, і секрецією ТТГ – з іншої. Можна погодитися з авторами з приводу можливого порушення структури або транспорту тиреоглобуліну в трансформованих клітинах, що перешкоджає його нормальному процесингу в пухлинних клітинах, або зміні в кінетиці чи структурі власне ферментів у пухлинних клітинах (такі дані є й у самих авторів [12, 24]). Проте це ніяк не пояснює участь катепсинів у стимуляції (!) секреції ТТГ.

Самий висновок про високий рівень тропного гормону в них спростовується і даними нашої роботи і тими, що наведено в літературі, про можливе лише невелике підвищення рівня ТТГ в крові частини хворих, який у більшості навіть не виходить за верхню межу референтних значень [23, 25]. Крім того, ступінь цих змін відрізняється залежно

від віку хворих [23] та гістологічної будови папілярних карцином [26]. Так, помірне підвищення рівня ТТГ спостерігали в 16% пацієнтів із пухлинною типовою папілярною будовою та у 60-67% хворих із фолікулярним або солідним варіантом папілярної карциноми, але в певній кількості цих хворих був також зниженим і вміст вільного тироксину, який безпосередньо і переважно бере участь у регуляторних процесах за принципом зворотного зв'язку між центральними і периферійними ланками гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, тобто хворі перебували у стані субклінічного гіпотиреозу. У роботах авторів, суть результатів яких аналізується, поділ хворих за віком та особливостями гістологічної будови карцином не проводився.

Слід також зауважити, що скласти чітке уявлення власне про зміни у тканині карцином ЩЗ процесів протеолізу, що зумовлені дією цистеїнових катепсинів, та про можливий зв'язок між підвищенням активності ферментів у тканині пухлин і в крові пацієнтів за даними авторів складно. Так, в одній із перших своїх статей [10] автори стверджують, що (цитуюемо) «...у тканинах злоякісних пухлин ЩЗ встановлено підвищення активності катепсину В приблизно в 5 разів». При цьому «...рівні активності катепсину В плазми крові хворих не відрізнялися від нормальних показників...». Водночас на тлі незміненої активності катепсину L у тканині карцином ЩЗ (цитуюемо) «...активність даної протеїнази (у плазмі крові, Т.М.) виявлена збільшеною в 1,3 рази порівняно з контролем». Зважаючи на ці невідповідності, незрозумілою є думка авторів про те, що «...активація протеолізу в плазмі крові при канцерогенезі ЩЗ може бути наслідком активації лізосомних протеїназ і вивільнення їх із клітин тканини залози...» [10].

У наступних роботах наведено, проте, вже інші дані про збільшення активності катепсину L у тканині карцином ЩЗ [12,13,24]. Пояснень значенням невідповідностям автори не наводять, а самотужки з'ясувати це з текстів статей неможливо, оскільки кількість хворих в усіх дослідженнях однакова, зразки патологічного матеріалу, певно, також однакові (?), метод визначення активності ферменту той самий, але ступінь змін активності катепсину L, наприклад у крові, різний: від приблизно 130% [10]-160% [12] до 380% [24] або навіть понад 500% [13] відносно контролю. Активність катепсинів у плазмі крові хворих із папілярною і фолікулярною карциномами ЩЗ дійсно підвищена [27], проте ступінь її зростання у хворих із папілярною карциномою різниться залежно від цілої низки клінічних характеристик захворю-

вання: категорії Т пухлини, особливостей її гістологічної будови, метастатичного та інвазійного потенціалу і, що суттєво, наявності різноманітної супутньої тиреоїдної патології, яка фіксується у 60-70% хворих [28]. Останнє значно змінює картину підвищення активності катепсинів, зокрема В і L, у крові хворих із різними клінічними характеристиками папілярних карцином ЩЗ. Ці чинники авторами робіт, які розглядаються, не враховані, тому розбіжності у величині змін активності катепсину L залишаються невідомими. Про невідповідність інформації в різних публікаціях про напрямок змін активності ферменту в пухлинній тканині сказано вище.

Отже, чи дійсно зростання концентрації ТТГ (і яке?!) у хворих із карциномою ЩЗ може бути наслідком підвищеної активності катепсину L? Відповідь на це питання, враховуючи отримані нами дані, а також якість матеріалу, викладеного в роботах зазначеної групи авторів, та даних літератури, частина з яких процитована, зрозуміла.

Література

1. Dunn A., Myers H., Dunn J. The combined action of two thyroidal proteases releases T4 from the dominant hormone-forming site of thyroglobulin // *Endocrinology*. 1996, 137, 8, 3279-3285.
2. Friedrichs B., Tepel C., Reinheckel T. et al. Thyroid functions of mouse cathepsins B, K, and L // *J. Clin. Invest.* 2003, 111, 11, 1733-1745.
3. Kusunoki T., Nishida S., Nakano T. et al. Study on cathepsin B activity in human thyroid tumors // *Auris Nasus Larynx*. 1995, 22, 1, 43-48.
4. Shuja S., Ca J., Iacobuzio-Donahue C. et al. Cathepsin B activity and protein levels in thyroid carcinoma, Graves' disease, and multinodular goiters // *Thyroid*. 1999, 9, 6, 569-577.
5. Gocheva V., Joyce J. Cysteine cathepsins and the cutting edge of cancer invasion // *Cell Cycle*. 2007, 6, 1, 60-64.
6. Жанаева С.Я. Цистеиновые протеиназы лизосом в онкогенезе // *Бюл. СО РАМН*. 2010, 30, 4, 101-109.
7. Plehn A., Gnther D., Aurich H. et al. Influence of proliferation, differentiation and dedifferentiation factors on the expression of the lysosomal cysteine proteinase cathepsin L (CL) in thyroid cancer cell lines // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2000, 477, 487-495.
8. Srisomsap C., Subhasitanont P., Otto A. et al. Detection of cathepsin B up-regulation in neoplastic thyroid tissues by proteomic analysis // *Proteomics*. 2002, 2, 6, 706-712.
9. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб: Наука, 2004. 343 с.
10. Хворостенко М.І., Лянна О.Л., Чорна В.І. та ін. Дослідження активності цистеїнових катепсинів та визначення їх клінічного значення при пухлинах щитоподібної

Оригінальні дослідження

- залози // Укр. радіол. журн. 2005, 3, 429-432.
11. Чорна В.І., Лянна О.Л., Хворостенко М.І., Бразалук О.В. Роль протеолізу в гормонопоезі щитоподібної залози за канцерогенезу // Вісник Львівського університету. 2008, вип. 47, 58-62.
 12. Лянна О.Л., Чорна В.І., Хворостенко М.І. Особливості регуляції активності цистеїнових протеаз та визначення їх клінічного значення за канцерогенезу щитоподібної залози // Укр. радіол. журн. 2009, 3, 308-311.
 13. Хворостенко М.І., Лянна О.Л., Чорна В.І., Дорофеева Н.А. Зміни стану системи протеолізу у відповідь на променеве лікування папілярної карциноми щитоподібної залози // Укр. радіол. журн. 2010, 3, 342-344.
 14. Лянна О.Л., Чорна В.І., Хворостенко М.І., Дорофеева Н.А. Вплив радіойодтерапії на стан системи протеолізу за канцерогенезу щитовидної залози // Наукові праці. Вип. 126, том 139 «Техногенна безпека». 2010, 53-57.
 15. Barret A., Kirschke H. Cathepsins B, H, and L // In: Methods in enzymology. Ed.: L. Lorán. New-York, London: Academic Press, 1981, 80, part C, 535-561.
 16. Кирпиченюк Л.Н. Гидранович Л.Г., Шиленок В.Н. Активность протеолитических процессов при заболеваниях щитовидной железы // Вопр. мед. химии. 2000, 5, 45.
 17. Shuja S., Murnane M. Marked increases in cathepsin B and L activities distinguish papillary carcinoma of the thyroid from normal thyroid or thyroid with non-neoplastic disease // Int. J. Cancer. 1996, 66, 4, 420-426.
 18. Ruhoy S. Cathepsin B and Cathepsin D Expression in Follicular Adenomas and Carcinomas of the Thyroid Gland // Endocr. Pathol. 1997, 8, 1, 49-57.
 19. Suzuki K., Mori A., Lavaroni S. et al. Thyroglobulin: A master regulator of follicular function via transcriptional suppression of thyroid specific genes // Acta Histochem. Cytochem. 1999, 32, 2, 111-119.
 20. Jordans S., Jenko-Kokalj S, Khl NM et al. Monitoring compartment-specific substrate cleavage by cathepsins B, K, L, and S at physiological pH and redox conditions // BMC Biochem. 2009, 10, 23.
 21. Воскобойник Л.Г., Журнаджи Л.Ю., Бурко С.В. та ін. Порівняльний аналіз експресії тиреоглобуліну та симпортера натрію/йоду у папілярних карциномах і фолікулярних аденомах щитовидної залози // Ендокринологія. 2011, 16, 1, 28-39.
 22. Калініченко О.В., Мишуніна Т.М. Активність цистеїнових катепсинів у незмінній позапухлинній тканині нормофолікулярної будови хворих із карциномою щитоподібної залози // Ендокринологія. 2012, 17, дод. 1, 40-41.
 23. Гриневич Ю.Я., Бендог Г.Д., Югрінова Л.Г. та ін. Взаємозв'язок між цитологічними особливостями раку щитовидної залози та ендокринною функцією тимуса і гіпофізарно-тиреїдної системи організму // Онкологія. 2003, 4, 284-287.
 24. Лянна О.Л. Роль цистеїнових катепсинів у деградації білків при патологічних станах: Автореф. дис. канд. біол. наук. Київ, 2007. 20 с.
 25. Комісаренко І.В., Славнов В.М., Рібаков С.І. та ін. Радіоімунологічний аналіз у визначенні функціонального стану гіпофізарно-тиреїдної системи у хворих на рак щитоподібної залози // Укр. радіол. журн. 1997, 22, 22-24.
 26. Гриневич Ю.Я., Лобода В.Ф., Бендог Г.Д. та ін. Взаємозв'язок між цитологічними особливостями раку щитовидної залози та ендокринною функцією тимуса і гіпофізарно-тиреїдної системи організму // Патологія. 2008, 2, 52.
 27. Калініченко О.В., Мишуніна Т.М., Тронько М.Д. В- та L-катепсиноподібна активність у плазмі крові хворих з різними захворюваннями щитовидної, паращитовидної та надниркових залоз // Укр. біохім. журн. 2010, 2, 45-50.
 28. Калініченко О.В., Мишуніна Т.М., Тронько М.Д. Катепсиноподібна активність у плазмі крові хворих з папілярною карциномою щитовидної залози // Фізіологічний журнал. 2010, 56, 6, 76-81.

Действительно ли увеличение концентрации ТТГ в крови больных с карциномой щитовидной железы может быть следствием повышенной активности катепсина L?

Т.М. Мишуніна

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

Резюме. В работе приведены данные о повышении активности катепсина H, B и L в ткани папиллярной и фолликулярной карцином щитовидной железы и критический анализ результатов и выводов группы авторов в отношении связи уровня тиреотропного гормона гипофиза в крови и повышенной активности лизосомального цистеинового катепсина L в ткани карцином щитовидной железы и в крови пациентов с тиреоидным раком.

Ключевые слова: цистеиновые катепсины, тиреотропный гормон гипофиза, карциномы щитовидной железы.

Is increase in the concentration of TSH in the blood of patients with thyroid Carcinoma may be due to increased activity of cathepsin L?

Т.М. Myshunina

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

Summary. The author presents data on enhanced activity of cathepsins H, B and L in the tissue of papillary and follicular thyroid carcinomas, and a critical analysis of the results and conclusions of a research group of authors regarding an association between the blood level of pituitary thyroid stimulating hormone and increased activity of lysosomal cysteine cathepsin L in the tissue of thyroid carcinomas and in the blood of patients with thyroid cancer.

Keywords: cysteinic cathepsins, pituitary thyroid stimulating hormone, thyroid carcinomas.

(Надійшла 12.07.2012)

Профілактика післяопераційного гіпаратиреозу шляхом удосконалення оперативної техніки

Ю.М. Таращенко,
М.Ю. Болгов,
Б.Б. Гуда

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

Резюме. Досліджено виникнення післяопераційного гіпаратиреозу в пацієнтів після операцій на щитоподібній залозі з приводу багатовузлового зоба. Запропоновано хірургічний спосіб збереження функції паращитоподібних залоз. Функція паращитоподібних залоз вивчалась у першу добу після операції за рівнем кальцію в крові та оцінкою клінічних симптомів гіпаратиреозу – симптому Хвостека та парестезій. Серед 42 хворих, прооперованих у такий спосіб, гіпаратиреоз виник у 2 (4,4%) хворих, що значно менше, ніж у контрольній групі, яка складалася з 45 осіб і в якій гіпаратиреоз виник у 4 (8,9%) хворих. Це свідчить про ефективність використання цього способу збереження функції паращитоподібних залоз під час операції на щитоподібній залозі.

Ключові слова: післяопераційний гіпаратиреоз, симптом Хвостека, гіпокальціємія.

Однією з головних проблем хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), особливо при повторних втручаннях, є ускладнення, які виникають у результаті ушкодження або випадкового видалення паращитоподібних залоз (ПЩЗ). За даними літератури, післяопераційний гіпаратиреоз виникає в 1-7% випадків після операцій на ЩЗ [1]. Кількість ускладнень збільшується після повторних оперативних втручань, видалення загрудинного зоба, виконання тиреоїдектомії з серединною дисекцією лімфовузлів ший і досягає 13-50% [2].

Складність проблеми зумовлена анатомо-топографічними особливостями ПЩЗ: малими розмірами, схожістю за консистенцією та кольором із жировою клітковиною, паратрахеальними лімфовузлами, мінливістю їх кількості та розташування на зобно змінній ЩЗ або внаслідок пухлинного процесу, а також різне положення ПЩЗ по відношенню до капсули ЩЗ (окремо від ЩЗ, щільно зв'язані з капсулою ЩЗ, інтратиреоїдне розташування). Порушення функції ПЩЗ також зумовлене зниженням об'єму їх кровопостачання, який після закінчення операції може становити 30% від початкового [1]. Інтратиреоїдне розташування ПЩЗ є найбільш несприятливим і призводить до їх видалення майже у 100% випадків. Коли ПЩЗ щільно зв'язана з капсулою ЩЗ, навіть за

* 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

успішної її візуалізації [3] в умовах радикальності операції зберегти життєздатність залози досить складно. Залежно від тяжкості ураження, розрізняють транзиторний та постійний гіпопаратиреоз. Транзиторний гіпопаратиреоз виникає частіше і не потребує довготривалої замісної терапії. Постійна форма гіпопаратиреозу є одним із найтяжчих ускладнень після операцій на ЩЗ. Симптоми гіпокальціємії виникають, як правило, через 12-20 годин після операції. Термін виникнення симптомів та їх інтенсивність залежать від тяжкості ураження ПЩЗ, індивідуальної чутливості до гіпокальціємії, віку хворого. Лікування гіпокальціємії зводиться до призначення препаратів кальцію. У гострому періоді та при виражених клінічних проявах призначають 10% розчин хлористого кальцію в кількості 10-30 мл внутрішньовенно краплинно [1, 3]. Також доцільним є призначення протинабрякової терапії як патогенетичного лікування. У подальшому призначають таблетовані препарати кальцію та активної форми вітаміну D₃. З огляду на їхню вартість, це може становити серйозну матеріальну проблему для хворих. Окрім того, у хворих часто виникають скарги з боку травної системи (метеоризм, біль у животі).

Враховуючи всі труднощі, пов'язані із замісною терапією гіпопаратиреозу, хірурги постійно розробляють методики його профілактики і лікування, але проблема залишається досить актуальною, незважаючи на розвиток сучасної хірургії. До хірургічної профілактики належать методи, спрямовані на покращення візуалізації ПЩЗ в рані (забарвлення ПЩЗ в операційному полі толуїдиновим синім, метиленовим синім, введення 1% спиртового розчину діамантового зеленого у тканину ЩЗ з метою контрастування ПЩЗ, інтраопераційна фотодинамічна візуалізація, використання оптичних пристроїв зі збільшувачими лінзами) [4-7], збереження життєздатності uszkodженої ПЩЗ (надсікання капсули ПЩЗ, яка має синюшне забарвлення внаслідок порушення кровопостачання) та метод гетеротопічної автотрансплантації ПЩЗ, які були видалені примусово внаслідок розповсюдження патології ЩЗ [2, 8].

Одним зі способів боротьби з важкими формами гіпопаратиреозу є ало- або ксенотрансплантація стерилізованих фрагментів кісткової тканини трубчастих кісток, звільнених від окістя та губчастої речовини, у підшкірно-жирову клітковину бокової поверхні грудної клітки, ділянку живота, підлопаткову ділянку. Резорбція солей кальцію з пересаджених фрагментів кісткової тканини дозволяє підтримувати рівень кальцію в крові та

зменшити дозу препаратів замісної терапії. Але цей спосіб боротьби з гіпокальціємією має серйозні недоліки, такі як інвазивність і травматичність операції, необхідність місцевого введення знеболюючих препаратів, ризик запалення рани чи відторгнення чужорідних тканин організмом хворого, проблеми з отриманням фрагменту кісткової тканини. Усі ці фактори призвели до того, що цей спосіб боротьби з гіпокальціємією використовується дедалі рідше.

Отже зрозуміло, що проблема післяопераційного гіпопаратиреозу залишається актуальною, незважаючи на численні дослідження та розроблені методики профілактики. Кожен хірург-ендокринолог стикається з цією проблемою і намагається її вирішити, виходячи з власного досвіду та сучасних тенденцій у хірургії.

У відділі хірургії залоз внутрішньої секреції Інституту щорічно виконується багато операцій на ЩЗ з приводу вогнищевої патології, і проблема післяопераційного гіпопаратиреозу постає досить актуальною. Постійно вдосконалюється хірургічна техніка та проводиться пошук шляхів збереження життєздатності ПЩЗ. Нами запропоновано «Спосіб збереження парашитоподібних залоз при хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози» (Пат. 64514 Україна, МПК А 61 В 17/00), заснований на візуалізації та виділенні ПЩЗ шляхом розсічення діатермокоагулятором зовнішньої капсули ЩЗ на відстані 3-4 мм від їх краю з наступним відшаруванням від ЩЗ. Спосіб дозволяє при належній радикальності втручання зберегти цілісність ПЩЗ і не травмувати їх затискачем та лігатурою. Цей спосіб використовувався в тих випадках, коли капсула ПЩЗ була тісно зв'язана з внутрішньою капсулою ЩЗ, і відокремити їх без ушкодження звичайним методом (накладанням затискача) неможливо.

Матеріали та методи

Для оцінки ефективності методу було сформовано дві групи хворих, прооперованих з приводу переважно доброякісної вогнищевої патології ЩЗ в об'ємі тиреоїдектомії впродовж 2011 р. Загальна кількість хворих склала 87 осіб. Нова методика була використана в 42 пацієнтів, у яких капсула ПЩЗ була тісно зв'язана з капсулою ЩЗ. Контрольна група пацієнтів складалась з 45 хворих. Пацієнтів обох груп оперували одні й ті ж хірурги.

Таблиця 1. Симптоми післяопераційного гіпаратиреозу

Форма важкості гіпокальціємії	Контрольна група хворих (n=45)	Група хворих, яких прооперовано з використанням методики (n=42)
Скарги на парестезії	2 (4,4 %)	2 (4,4 %)
Симптом Хвостека	3 (6,6 %)	1 (2,2 %)
Гіпокальціємія	4 (8,9 %)	2 (4,4 %)

Результати та їх обговорення

Функціональний стан ПЩЗ досліджувався в першу добу після операції за рівнем кальцію в крові та за клінічними даними, до яких належали скарги пацієнта на парестезії пальців рук, ніг, підборіддя та наявність симптому Хвостека (табл. 1).

Враховуючи те, що парестезії та симптом Хвостека не є специфічними симптомами гіпокальціємії і можуть спостерігатися й при інших станах, діагноз «післяопераційний гіпаратиреоз» фіксувався за наявності одного або обох клінічних симптомів та гіпокальціємії. У середньому рівень післяопераційного гіпаратиреозу серед усіх хворих становив 6,9%. У контрольній групі післяопераційний гіпотиреоз встановлено в 4 (8,9%) пацієнтів. Серед пацієнтів, яких прооперовано з використанням методики, гіпаратиреоз виявлено у 2 хворих (4,4%). Усі випадки післяопераційного гіпотиреозу були тимчасовими і легко компенсувалися прийомом препаратів кальцію протягом 5-7 днів. Більшість пацієнтів, у яких встановлено гіпаратиреоз, були молодшого та середнього віку як у контрольній групі, так і в групі пацієнтів, прооперованих з використанням методики (табл. 2), що свідчило про зниження чутливості до гіпокальціємії з віком.

Для оцінки впливу розмірів вузлів ЩЗ на розвиток післяопераційного гіпаратиреозу всіх пацієнтів розділили на 3 групи залежно від максимального розміру вузлів: до 20 мм, від 20 до 40 мм та більше 40 мм. Компресійний синдром спостерігався у 5 пацієнтів з великими вузлами. Як видно в табл. 3, залежності виникнення післяопераційного гіпаратиреозу від розмірів вузлів ЩЗ не виявлено.

Таким чином, використання розробленої хірургічної методики дозволило знизити кількість специфічних ускладнень після операцій на щитоподібній залозі, а саме післяопераційного гіпаратиреозу, завдяки збереженню життєздатності ПЩЗ. При цьому кількість випадків післяопераційного гіпаратиреозу не зростала зі збільшенням розмірів вузлів ЩЗ.

Таблиця 2. Розподіл хворих із гіпаратиреозом за віком

Вік	Кількість пацієнтів	Післяопераційний гіпаратиреоз
Від 17 до 20 років	3 (3,4 %)	1
Від 21 до 40 років	15 (17 %)	3
Від 41 до 60 років	49 (56 %)	2
Більше 60 років	20 (23,6 %)	0

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів залежно від розмірів вузлів ЩЗ

Максимальний розмір вузлів, мм	Усього	Післяопераційний гіпотиреоз
до 20 мм	21	2
20-40 мм	46	3
більше 40 мм	20	1

Література

1. Хирургическая эндокринология. Руководство. Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. Питер: 2004. 960 с.
2. Тиреоїдна хірургія. За ред. С.Й. Рибаківа і В.О. Шидловського. Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига. 2008. 424 с.
3. Promberger R., Ott J., Kober F. et al. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy // Thyroid. 2011, 21, N2, 145-50.
4. Черенько М.П. Профилактика гипопаратиреоза при тиреоидэктомиях прижизненной окраской околощитовидных желез толуидиновым синим // Клини. хірургія. 1975, №7, 5-8.
5. Пат. № 44553 Україна Швецов Спосіб комбінованого хірургічного лікування раку щитовидної залози.
6. Паламарчук В.О. Методи попередження ускладнень при хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози: Автореф. дис. канд. мед. наук. – К., 2004. – 19 с.
7. Пат. № RU 2394505 С1 МПК А61В17/00 Спосіб резекції щитовидної залози з інтраопераційною фотодинамічною візуалізацією околощитовидних залоз / І.В. Слепцов, А.Н. Бубнов, Р.А. Черников.
8. Wells S.A. Jr., Gunnells J.C., Shelburne J.D. et al. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results // Surgery. 1975, 78, N1, 34-44.
9. Sturniolo G., Lo Schiavo M.G., Tonante A. et al.

Оригінальні дослідження

Hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a clinical biological study and surgical considerations // Int. J. Surg. Invest. 2000, 2, N2, 99-105.

Профілактика післяопераційного гіпопаратиреоза путем удосконалення оперативної техніки

Ю.М. Тарашченко, М.Ю. Болгов, Б.Б. Гуда

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

Резюме. Изучены аспекты развития послеоперационного гипопаратиреоза у пациентов после операций на щитовидной железе по поводу многоузлового зоба. Предложен хирургический способ сохранения функции паращитовидных желез. Функция паращитовидных желез изучалась в первые сутки после операции по уровню кальция в крови и оценке клинических симптомов гипопаратиреоза – симптома Хвостека и парестезий. Среди 42 больных, прооперированных с использованием данного способа, гипопаратиреоз возник у 2 (4,4%) больных, что значительно меньше, чем в контрольной группе, которая состояла из 45 человек и в которой гипопаратиреоз возник у 4 (8,9%) больных. Это доказывает эффективность использования данного способа сохранения функции паращитовидных желез во время операции на щитовидной железе.

Ключевые слова: послеоперационный гипопаратиреоз, симптом Хвостека, гипокальциемия.

Prevention of postoperative hypoparathyroidism by improving operational techniques

Yu.M. Tarashchenko, M.Yu. Bolgov, B.B. Guda

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

Summary. The aspects of development of postoperative hypoparathyroidism in patients after surgery removing the multinodular goiter were studied. New surgical method for preserving the functions of parathyroid glands was proposed. The function of parathyroid glands was evaluated during the first day after surgery by the measurement the level of calcium in blood and examination the clinical symptoms of hypoparathyroidism, like as both, Chvostek's symptoms and paresthesias. Among 42 patients, which were operated using this method, the hypoparathyroidism was appeared in 2 patients (4.4%), that a significantly less with respect the control group, counted 45 people and where the hypoparathyroidism was detected in 4 patients (8.9%). This data demonstrates the effectiveness of this method in surgical practices for preservation the functions of parathyroid glands during surgery on thyroid gland.

Keywords: postoperative hypoparathyroidism, Chvostek's symptom, hypocalcemia.

(Надійшла 10.10.2012)

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» інформує про те, що у 2013 році будуть проведені такі заходи:

1. Науково-практична конференція «Обговорення та аналіз впровадження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з ендокринною патологією», м. Київ, 11-12 квітня 2013 р.
2. Науково-практична конференція «Актуальні питання фундаментальної та прикладної ендокринології», м. Київ, 19-20 вересня 2013 р.
3. Науково-практична конференція для лікарів-ендокринологів України з навчання хворих на цукровий діабет самоконтролю, м. Київ, 3-4 жовтня 2013 р.
4. Науково-практична конференція з нагоди Всесвітнього дня діабету, м. Київ, 14 листопада 2013 р.

Довідки: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна, тел.: (044) 430-36-94, 431-02-61 факс: (044) 428-19-96. E-mail: iem_admi@bigmir.net

Директор ДУ „Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”, академік НАМН України, Президент Асоціації ендокринологів України
М.Д. Тронько

Иммунитет у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим метаболическим синдромом/ожирением. Сообщение 1. Лейкоцитарный состав крови, иммунофенотип лимфоцитов и ультраструктура нейтрофилов

К.П. Зак,
Б.Н. Маньковский,
И.Н. Кондрацкая,
В.В. Попова,
Я.А. Саенко,
О.Е. Липская,
Т.А. Семионова,
В.В. Афанасьева

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

Резюме. Исследован ряд показателей иммунитета у 108 больных, разделённых на 3 группы: 1) с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД-2), 2) с метаболическим синдромом (МС) и 3) с СД-2 и сопутствующим МС (СД-2+МС). Контрольная группа состояла из 40 здоровых лиц, разделённых на две подгруппы, худых и полных, в зависимости от ИМТ. Установлено, что лейкоцитоз, наблюдаемый у больных СД-2, во многом зависит от сопутствующего ожирения. Он обусловлен преимущественно повышением абсолютных количеств моноцитов и нейтрофилов и сопровождается изменением их ультраструктуры, что указывает на дисрегуляцию их функции. Между показателями массы тела (ОТ и ИМТ) и количеством лейкоцитов у пациентов с МС и СД-2+МС существует положительная корреляция. При проточно-цитометрическом исследовании иммунофенотипа лимфоцитов не было выявлено достоверного изменения абсолютных количеств CD3+T-, CD4+T-, CD8+T-, CD20+ и CD56+ клеток в крови у худых больных с впервые выявленным СД-2. Однако у больных СД-2+МС с ожирением и пациентов только с МС имелось достоверное повышение абсолютных количеств CD3+T- и CD4+T-клеток. Подобное изменение количества CD3+T и CD4+T-клеток наблюдалось также в подгруппе полных здоровых лиц по сравнению с подгруппой худых лиц контроля. Следовательно, избыточная мас-

* 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

са является одним из основных триггеров, приводящих к нарушению как врождённого, так и адаптивного иммунитета. Полученные данные подтверждают и дополняют современную концепцию о том, что МС и СД-2 принадлежат к воспалительным хроническим системным низкоградиентным заболеваниям, в механизме которых ключевую роль играют адипокины. Локальное воспаление жировой ткани является одним из главных источников инсулинорезистентности и предиабета, за которыми следует развитие клинически диагностируемого СД-2. Таким образом, ряд нарушений, наблюдаемых у больных СД-2, является, по-видимому, следствием не столько самого заболевания, сколько сопутствующего ему ожирения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, ожирение, иммунитет, лейкоциты, иммунофенотип лимфоцитов, ультраструктура нейтрофилов.

В настоящее время во всем мире отмечается драматическое прогрессирующее увеличение количества больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2), которое, по прогнозам ВОЗ, превысит в 2030 г. 366 млн человек [1, 2]. В США СД-2 сейчас страдают 25,4 млн человек (11,5%) в возрасте от 20 до 70 лет, и число заболевших увеличится к 2031 г. предположительно до 37,7 млн (14,5%), а в 2050 г. будет составлять 21% всего населения страны [3, 4]. Аналогичное резкое возрастание численности заболевших СД-2 отмечается и в ряде стран ЕС. По официальным данным, в Украине количество больных СД-2 в последние годы также резко увеличилось, и в 2010 г. превысило 1,2 млн человек [5].

Одновременно с возрастанием частоты СД-2 наблюдается и глобальное увеличение числа лиц с избыточной массой тела и ожирением. К примеру, в США около четверти (24 %) взрослого населения страны страдает ожирением [4]. Согласно данным Государственной службы статистики Украины за 2012 г., повышенный индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 30 кг/м² был обнаружен в среднем у 39,1%, а ожирение (ИМТ от 30 до 40 кг/м² и более) – у 15,8% населения нашей страны. Причем количество лиц с ожирением составляло в Полтавской обл. – 18,9%, в Черниговской – 20,5%, Черкасской – 20,6%, Херсонской – 20,7%, Луганской – 21,1% [6].

Вместе с тем, огромный клинический материал свидетельствует о том, что у 75-80% больных СД-2 обнаруживается выраженное абдоминальное ожирение [7, 8], которое относят к неотъемлемым компонентам метаболического синдрома (МС) [9].

Ожирение и МС являются предшественниками как СД-2, так наиболее частых его осложнений – атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [10-12], а также злокачественных опухолей [13, 14], т.е. болезней, приводящих к инвалидизации лиц трудоспособного возраста и главного источника смертности, ежегодно уносящего жизни

более 35 млн человек в мире [9]. Лечение СД-2 обходится обществу колоссальными материальными затратами, исчисляемыми десятками миллиардов долларов в год [15].

Принимая во внимание тот факт, что кривые увеличения числа больных СД-2 и лиц с ожирением идут параллельно, объединенная группа экспертов Всемирного Эндокринологического общества, Американской Диабетической Ассоциации (АМА) и Европейской Ассоциации по Изучению Диабета (ЕАСД) пришли к заключению, что одним из важнейших вопросов диабетологии на сегодняшний день является выяснение механизмов патогенеза СД-2, в которые вовлечены различные виды жировой ткани (ЖТ), в частности участия в этом процессе её гормонов – адипоцитокинов [4].

Вместе с тем, значение иммунной системы в этиопатогенезе СД-2 у человека, в отличие от СД-1, до последнего времени практически не изучалось, так как существовало мнение, что СД-2 является исключительно метаболическим заболеванием. Вместе с тем, в последние годы появились неоспоримые доказательства того, что в патогенезе СД-2 принимают участие многие иммунные факторы, особенно связанные с гормонами ЖТ и приводящие как к развитию инсулинорезистентности (ИР), так и к ослаблению функции инсулярного аппарата [16-18]. Однако в этом вопросе мы находимся только на начальной стадии исследования, и многое, касающееся роли различных иммунных механизмов, участвующих в развитии СД-2, особенно при ожирении и МС у человека, остается неясным и, нередко, неоднозначным.

В связи с этим основной целью настоящей работы явилось исследование ряда показателей врожденного и адаптивного иммунитета у больных СД-2 и МС, особенно с сопутствующим ожирением. В настоящей статье (сообщение 1) излагаются данные, касающиеся изменения лей-

коцитарного состава крови, иммунофенотипа лимфоцитов и ультраструктуры нейтрофилов у трёх групп пациентов: больных СД-2, пациентов с МС и больных СД-2 с МС (СД-2+МС), а также у здоровых лиц (контрольная группа) с нормальной и избыточной массой тела.

Материалы и методы

Обследованы 108 пациентов обоего пола в возрасте от 30 до 60 лет, которые были распределены на 3 примерно одинаковые по полу и возрасту группы: 1. больные с впервые выявленным СД-2 с нормальной массой тела (ИМТ <25 кг/м²; $23,4 \pm 1,3$ кг/м²) и отсутствием других компонентов МС; 2. пациенты с МС без наличия клинических признаков СД-2 (ИМТ >25 кг/м²; $33,5 \pm 2,0$ кг/м²); 3. больные СД-2 с сопутствующим МС (ИМТ >25 кг/м²; $34,6 \pm 1,2$ кг/м²).

Контрольную группу составили 40 здоровых лиц с нормогликемией и отсутствием компонентов МС (кроме ИМТ), сопоставимых по полу и возрасту, которые были разделены на две подгруппы: с нормальной массой тела (ИМТ <25 кг/м²; $22,8 \pm 0,5$ кг/м²; худые) и с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ >25 кг/м²; $31,1 \pm 0,7$ кг/м²; полные).

В список обследуемых не включали пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и инсультом, а также со злокачественными новообразованиями, острыми и хроническими воспалительными процессами. До обследования пациенты не принимали антигипергликемической, гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

Диагноз СД-2 устанавливали согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1999) [19], а МС – согласно критериям Международной диабетической ассоциации (IDF) и Национальной образовательной программе по холестерину NCEP АТР III [20].

При антропометрическом исследовании у пациентов определяли массу тела и окружность талии (ОТ) с последующим расчетом ИМТ. Уровень глюкозы в сыворотке периферической крови (ПК) определяли глюкозооксидантным методом, инсулина – радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов «Insulin-IRMA» фирмы «Immunotech» (Чехия). Для характеристики ИР использовали индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment), который вычислялся по формуле $(I \times G)/22,5$, где I – уровень инсулина натощак (МЕ/мл), а G – уровень глюкозы натощак в плазме ПК [21]. Уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плот-

ности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли с помощью набора реактивов фирмы «Bio-System» (Испания).

Общее число лейкоцитов подсчитывали традиционным способом или с помощью анализатора. Лейкоцитарную формулу при идентификации 200 клеток определяли в мазках крови, окрашенных по Паппенгейму с использованием фосфатного буферного раствора с pH 6,58. В отдельную группу выделяли большие гранулоцитарные лимфоциты (БГЛ), считающиеся морфологическим гомологом естественных клеток-киллеров (ЕК-клеток) [22].

Определение содержания лимфоцитов различного иммунофенотипа в ПК проводили методом проточной цитометрии с использованием лазерного цитофлуориметра «FACStar plus» фирмы «Becton Dickinson» (США).

Моноуклеары из гепаринизированной ПК выделяли методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности гипак-фиколла. Поверхностные антигены лимфоцитов метили моноклональными антителами, маркированными флуоресцеин-изотиоцианатом (FITC) или фикоэритрином (PE). Использовали моноклональные антитела к поверхностным антигенам: CD3 (все Т-лимфоциты), CD4 (Т-индукторы/хелперы), CD8 (Т-супрессоры/киллеры), CD20 (В-лимфоциты) и CD56 (ЕК-клетки) фирм «Becton Dickinson» (США) и «Dako Cytomation» (Дания).

Для электронной микроскопии лейкоцитов выделенную из ПК лейкоцитарную пленку фиксировали 2,5% глутаральдегидом на 0,1 М какодилатном буфере фирмы «Fluka» (Германия) с 2% сахарозой, постфиксировали 1% тетраокисью осмия на том же буфере, проводили через спирты восходящей концентрации и безводный ацетон, заключали в аралдит фирмы «Fluka» (Германия). Ультратонкие срезы приготавливали на микротоме LKB-8800 (Швеция) и исследовали под электронным микроскопом фирмы JEM-100С (Япония).

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистического расчета по программе Microsoft Excel. Достоверность различий средних величин определяли по парному критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Оригінальні дослідження

Результаты и их обсуждение

Данные традиционного клинико-лабораторного исследования всех групп обследуемых лиц представлены в **таблице 1**. В целом в контрольной группе практически здоровых лиц с нормогликемией показатели кровяного давления, содержания липопротеидов, инсулина и индекса НОМА-IR были близки к норме. Всё же в подгруппе лиц с избыточной массой тела (ИМТ $31,1 \pm 0,7$ кг/м²) имелось небольшое, но статистически достоверное, повышение содержания инсулина ($p < 0,05$) и индекса НОМА-IR ($p < 0,05$) в ПК по сравнению с контрольной подгруппой худых (ИМТ $22,8 \pm 0,5$ кг/м²).

У худых (ИМТ $23,4 \pm 1,3$ кг/м²) больных с впервые выявленным СД-2 отмечалось достоверное увеличение содержания инсулина и индекса НОМА-IR, по сравнению как с подгруппой здоровых худых лиц ($p < 0,01$), так и со всей контрольной группой ($p < 0,05$).

Ещё более выраженное повышение уровня инсулина ($p < 0,01$) и индекса НОМА-IR ($p < 0,01$) наблюдалось у пациентов с МС (ИМТ $33,5 \pm 2,0$ кг/м²) и больных СД-2+МС с выраженным ожирением (ИМТ $34,6 \pm 1,2$ кг/м²) ($p < 0,01$, $p < 0,01$).

При гематологическом исследовании было установлено, что для больных СД-2 характерно умеренное, но достоверное увеличение общего количества лейкоцитов в ПК (**табл. 2**), что согласуется с предыдущими нашими исследованиями [23] и данными других авторов, полученных на огромном клиническом материале [24, 25].

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследуемых больных с впервые выявленным СД-2, МС и СД-2+МС, а также лиц контрольной группы (худых с ИМТ < 25 кг/м² и полных с ИМТ > 25 кг/м²)

Показатели	Контроль		СД-2	МС	СД-2+МС
	худые	полные			
Возраст	$48,4 \pm 2,5$	$49,2 \pm 1,8$	$53,5 \pm 2,1$	$48,5 \pm 2,7$	$52,8 \pm 1,6$
ИМТ, кг/м ²	$22,8 \pm 0,5$	$31,1 \pm 0,7^*$	$23,4 \pm 1,3$	$33,5 \pm 2,0^a$	$34,6 \pm 1,2^a$
ОТ, см	$79,2 \pm 2,3$	$101,1 \pm 2,3^*$	$96,1 \pm 2,3$	$103,8 \pm 2,0$	$111,6 \pm 2,3^a$
САД, мм рт.ст.	$112,6 \pm 2,9$	$117,1 \pm 2,9$	$128,2 \pm 7,1^{\#}$	$138,6 \pm 5,9^a$	$144,8 \pm 3,5^a$
ДАД, мм рт.ст.	$69,6 \pm 1,7$	$82,3 \pm 2,7^*$	$80,6 \pm 3,9$	$84,8 \pm 2,7^a$	$90,6 \pm 2,4^a$
ХС, ммоль/л	$5,2 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,3^{\#}$	$6,7 \pm 0,45^a$	$6,1 \pm 0,3^a$
ТГ, ммоль/л	$1,1 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2^{\#}$	$2,05 \pm 0,2^a$	$2,3 \pm 0,2^a$
ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,07^{\#}$	$1,02 \pm 0,06^a$	$1,02 \pm 0,04^a$
ЛПНП, ммоль/л	$3,4 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,3^{\#}$	$4,6 \pm 0,4^a$	$4,1 \pm 0,2^a$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,5 \pm 0,05$	$0,7 \pm 0,06$	$0,6 \pm 0,06$	$0,9 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,04^a$
Инсулин, МЕ/мл	$6,7 \pm 1,6$	$8,0 \pm 1,6^*$	$12,8 \pm 1,5^{\#}$	$11,8 \pm 1,7^a$	$15,7 \pm 1,8^a$
Индекс НОМА-IR	$2,1 \pm 0,7$	$2,7 \pm 0,7^*$	$3,2 \pm 0,6^{\#}$	$5,2 \pm 0,7^a$	$5,8 \pm 0,7^a$

Примечания: достоверность различий ($p < 0,05$): * – подгруппы худых лиц по отношению к полным лицам контрольной группы; [#] – подгруппы худых здоровых лиц по отношению к больным с впервые выявленным СД-2; ^a – подгруппы полных здоровых лиц по отношению к больным с МС и СД-2+МС.

Если сравнивать средние величины содержания лейкоцитов в ПК у худых больных с впервые выявленным СД-2 с таковыми контрольной группы в целом, то повышение числа лейкоцитов выглядит не столь значительным, но при сравнении их с подгруппой контроля, включающего в себя только худых лиц, лейкоцитоз у больных СД-2 выглядит более выраженным и достоверным. Это объясняется тем, что у здоровых полных лиц количество лейкоцитов в ПК было выше, чем у худых. Вместе с тем достоверное повышение числа лейкоцитов было обнаружено также у пациентов с МС (ИМТ > 25 кг/м²) без СД-2. Но наиболее значительный лейкоцитоз, как видно из **табл. 2**, наблюдался у больных СД-2 с сопутствующим МС ($p < 0,01$). Обычно это были пациенты, болевшие не менее 3-5 лет и более, и у большинства из них ИМТ превышал 30 кг/м². Полученные нами данные наводят на мысль, что повышение общего количества лейкоцитов при СД-2 во многом, по-видимому, обусловлено одновременно наличием избыточной массы тела за счёт ЖТ.

Одним из подтверждений этого является тот факт, что у пациентов с МС и СД-2+МС отмечается хорошая позитивная корреляция ($R_1^2 = 0,72$; $R_2^2 = 0,89$) количества лейкоцитов в ПК с показателями ожирения (ОТ и ИМТ) (**рис. 1**).

К сожалению, во многих публикациях, в которых сообщается о повышении общего количества лейкоцитов у больных СД-2, часто не приводятся сведения, за счёт каких именно видов лейкоцитов он возникает, т.е. данные о лейкоцитарном составе ПК. Согласно нашим данным (**табл. 2**), умеренный лейкоцитоз обусловлен преимущественно увеличением абсолютного количества сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Причём количество моноцитов в ПК у некоторых пациентов составляло 12,5-13,0%.

У больных СД-2, находящихся на инсулинотерапии, иногда отмечалась эозинофилия, а при выраженном ожирении (ИМТ > 35 кг/м²) число лимфоцитов и базофилов иногда превышало норму (2-3 базофила на 200 идентифицированных лейкоцитов).

Таблица 2. Общее количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула ПК худых (ИМТ<25 кг/м²) и полных (ИМТ>25 кг/м²) нормогликемических лиц (контроль), больных с впервые выявленным СД-2 (ИМТ<25 кг/м²), МС (ИМТ>25 кг/м²) и СД-2+МС (ИМТ>25 кг/м²).

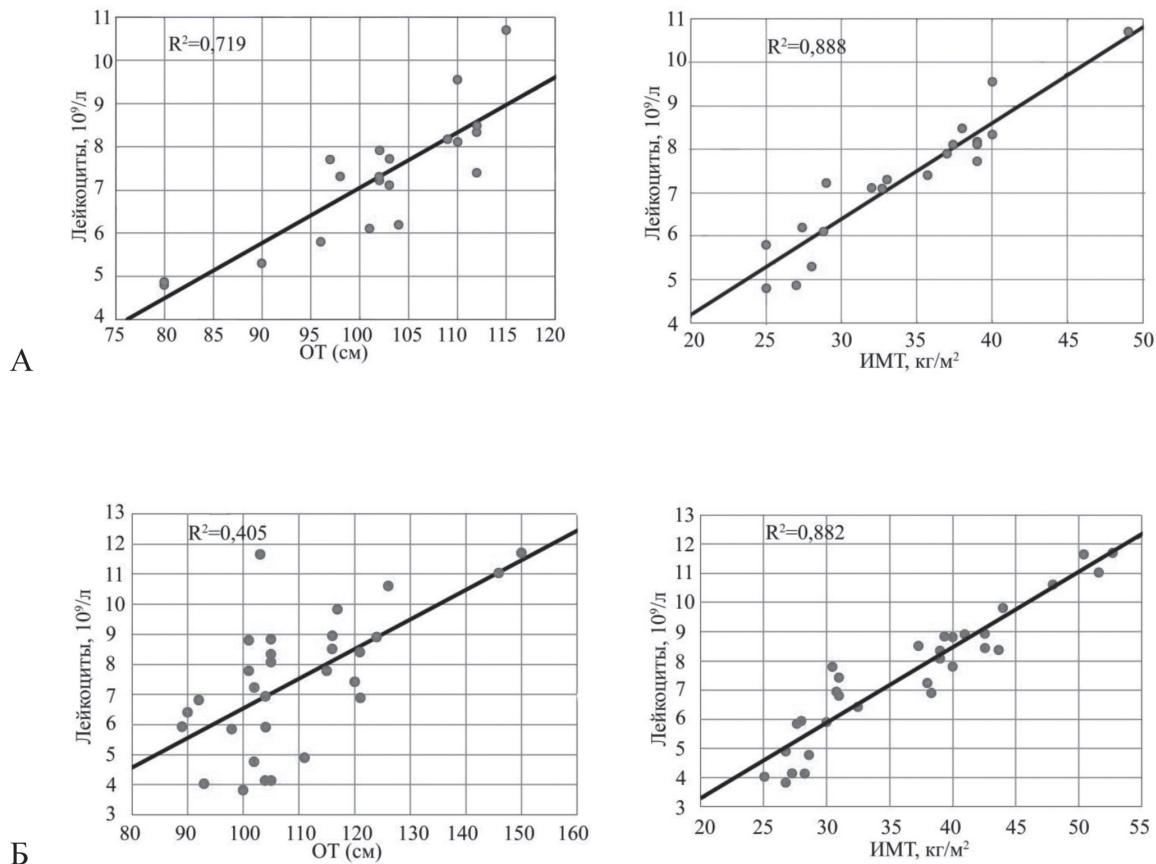
Типы лейкоцитов	Контроль (худые)	Контроль (полные)	Общий контроль (худые+полные)	СД-2	МС	СД-2+МС
Общее количество лейкоцитов	5,40 ± 0,29	6,17 ± 0,38	5,77 ± 0,24	6,27 ± 0,28** ^Δ	6,29 ± 0,38*	7,23 ± 0,30* ^Δ
п/я нейтрофилы, %	2,85 ± 0,49	2,53 ± 0,27	2,69 ± 0,28	3,24 ± 0,32	2,50 ± 0,35	3,19 ± 0,39
п/я нейтрофилы, 10 ⁹ /л	0,16 ± 0,03	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,22 ± 0,03
с/я нейтрофилы, %	55,28 ± 1,98	57,45 ± 1,83	56,33 ± 1,35	56,76 ± 1,70	58,63 ± 1,49*	58,19 ± 1,30
с/я нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,00 ± 0,21	3,55 ± 0,27	3,27 ± 0,17	3,39 ± 0,16* [#]	3,48 ± 0,27* ^Δ	3,93 ± 0,22* ^Δ
Базофилы, %	0,25 ± 0,06	0,28 ± 0,08	0,26 ± 0,05	0,71 ± 0,21	0,10 ± 0,05	0,49 ± 0,14
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,01 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,04 ± 0,01	0,01 ± 0,00	0,04 ± 0,01
Эозинофилы, %	3,05 ± 0,53	2,34 ± 0,39	2,71 ± 0,33	1,92 ± 0,42	2,33 ± 0,51	2,62 ± 0,28
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,16 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,14 ± 0,03	0,17 ± 0,02
Моноциты, %	5,18 ± 0,44	7,74 ± 0,55	6,42 ± 0,40	8,18 ± 0,75* [#]	8,90 ± 0,85* ^Δ	8,59 ± 0,42* ^Δ
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,28 ± 0,03	0,49 ± 0,05	0,38 ± 0,03	0,49 ± 0,05* [#]	0,54 ± 0,06* ^Δ	0,60 ± 0,04* ^Δ
Лимфоциты, %	31,30 ± 2,05	27,95 ± 1,62	29,67 ± 1,33	27,08 ± 1,49	26,85 ± 1,54	28,38 ± 1,11
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,66 ± 2,13	1,71 ± 0,12	1,68 ± 0,09	1,61 ± 0,09	1,59 ± 0,11	1,91 ± 0,10
БГЛ, %	1,92 ± 0,48	1,89 ± 0,27	1,91 ± 0,27	2,11 ± 0,48	1,58 ± 0,40	1,64 ± 0,24
БГЛ, 10 ⁹ /л	0,11 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,11 ± 0,02

Примечание. Различие достоверно (p<0,05): * – у больных СД-2, МС и СД-2+МС по сравнению с группой лиц общего контроля;

[#] – у больных СД-2 по сравнению с худыми лицами контрольной группы (ИМТ < 25 кг/м²);

^Δ – у больных МС и СД-2+МС по сравнению с полными лицами контрольной группы (ИМТ > 25 кг/м²).

Рисунок 1. Корреляция между общим числом лейкоцитов (×10⁹/л) в ПК с величиной ОТ (см) и показателем ИМТ у пациентов с МС (А) и больных СД-2 с МС (Б).



Оригінальні дослідження

В связи с увеличением количества циркулирующих нейтрофилов в сосудистом русле у больных СД-2, особенно при сопутствующем МС и ожирении, значительный интерес представляла бы, естественно, информация о функциональном их изменении при этом заболевании. Как известно, нейтрофилы, наряду с моноцитами/макрофагами и ЕК-клетками, относятся к главным клеточным элементам естественного иммунитета, создающим первую линию защиты организма от патогенов. Данные об моноцитозе и субмикроскопической организации моноцитов, указывающие на повышение их секреторной функции у больных СД-2 и МС, полученные нами при обследовании этих же групп пациентов, были уже опубликованы ранее [26].

Как известно, нейтрофилы являются полифункциональными клетками, основная функция которых заключается в защите организма от патогенов. Механизм противомикробной защиты довольно сложный, многостадийный, в нем участвуют многочисленные факторы, в том числе провоспалительные цитокины и хемокины. Он включает в себя хемотаксис, перемещения нейтрофилов по сосудам, адгезию и фагоцитоз в очагах воспаления. Уничтожение патогенов происходит вследствие комбинированного действия различных протеаз в первичных и вторичных гранулах, в механизме которого происходит образование токсических форм кислорода и азота. Для движения в одном направлении (из ПК в ткани) в нейтрофилах существуют специфические рецепторы, в том числе и С5 компонент системы-комплемента. Вместе с тем нейтрофилы также участвуют в ряде иммунных реакций, особенно гиперчувствительности II типа, воздействуя на функционирование эндотелия сосудов [27, 28]. Однако изучению функции нейтрофилов при СД-2 и ожирении с использованием современных методов исследования посвящены только единичные публикации [18].

Совсем отсутствуют работы, посвященные изучению нейтрофилов ПК под электронным микроскопом у больных СД-2, МС и ожирением, дающие возможности получить информацию о субмикроскопических изменениях основных органоидов цитоплазмы и ядра этих клеток и, следовательно, судить об их функциональной и секреторной активности.

Проведенные электронно-микроскопические исследования показали, что ультраструктура сегментоядерных нейтрофилов у здоровых лиц с избыточной массой тела, но без наличия других компонентов МС, мало чем отличается от тако-

вой у здоровых лиц с нормальным ИМТ и отсутствием других компонентов МС, за исключением несколько большего числа электронно-плотных гранул и удлинённых митохондрий в цитоплазме (рис. 2А).

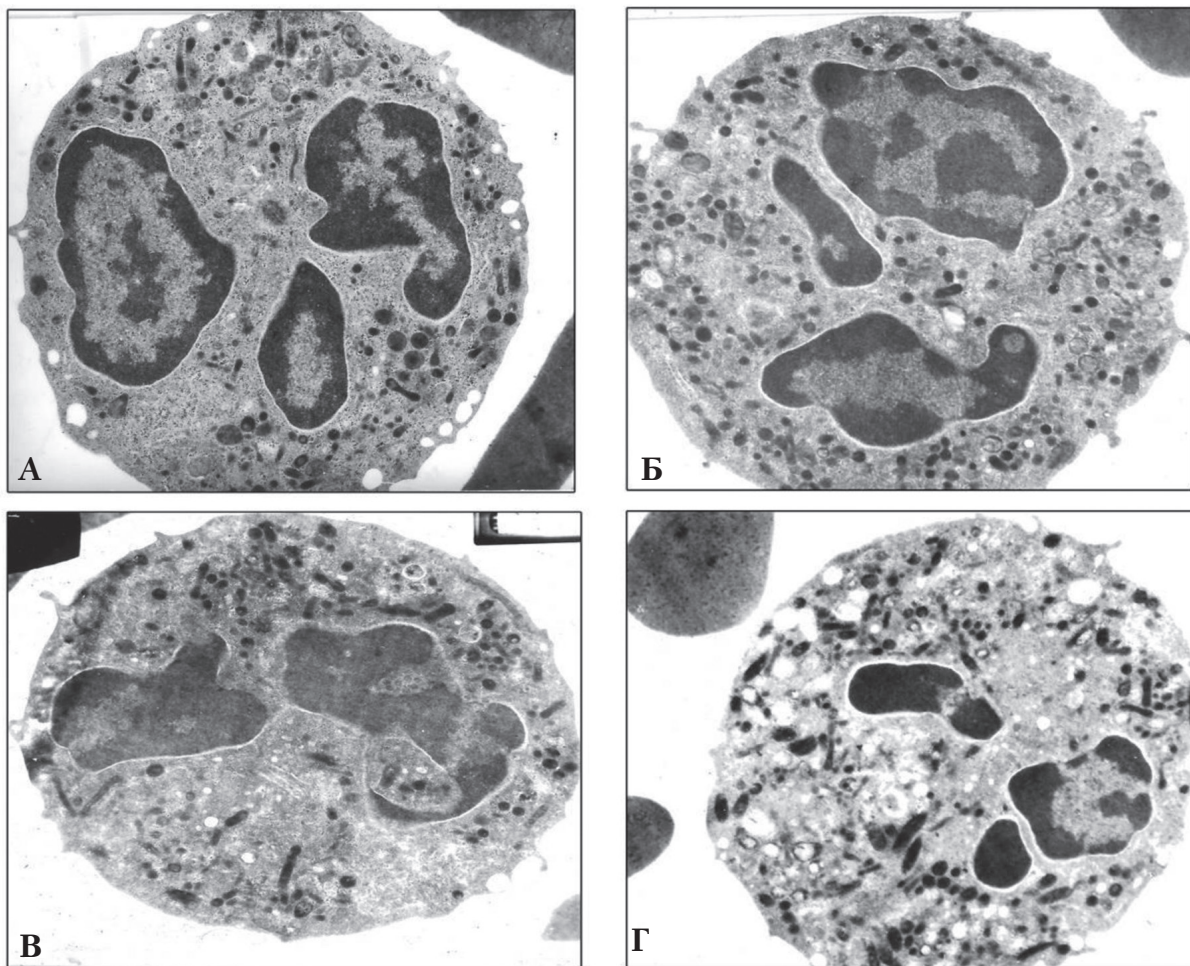
При электронно-микроскопическом исследовании лейкоцитов в ПК худых больных с впервые выявленным СД-2 с нормальным ИМТ у большинства нейтрофилов обнаруживается более гладкий контур плазматической мембраны с несколько увеличенным, по сравнению с нормой, числом удлинённых митохондрий и значительным количеством электронно-плотных гранул (рис. 2Б). Нейтрофилы у лиц с МС с отчётливым ожирением характеризуются, по сравнению с нормой, особенно гладким контуром плазматических мембран, обилием азурофильных и специфических гранул, матрикс которых при высоком увеличении (20 000-25 000) имеет пористую структуру, а также большим количеством удлинённых митохондрий в цитоплазме и наличием выростов ядра (рис. 2В).

Наиболее выраженные изменения ультраструктуры нейтрофилов наблюдались у больных СД-2 с сопутствующим МС, обычно болеющих не менее пяти лет (ИМТ=34,6±1,2 кг/м²). Как и при СД-2 или МС, такие клетки имели гладкую плазматическую мембрану с редкими микроворсинками, но, в отличие от них, в цитоплазме нейтрофилов, наряду с увеличением числа удлинённых митохондрий, электронно-плотные гранулы часто были опущены. Одновременно отмечалось выраженное увеличение числа вакуолей (фагосом) с остатком матрикса гранул, иногда встречались тельца Деле. Наблюдались также нейтрофилы с гиперсегментацией ядер, расширением перинуклеарного пространства и с фокальным расслоением ядерной мембраны, что указывает на деструктивные изменения клетки (рис. 2Г).

При исследовании количества лимфоцитов различных иммунофенотипов прежде всего следует отметить, что у худых и полных здоровых лиц контрольной группы имелись некоторые их различия. Так, у лиц с избыточной массой тела имелось, в отличие от лиц с нормальной массой тела, достоверное повышение ($p<0,05$) абсолютного количества клеток, экспрессирующих CD3 и CD4-T антигены (табл. 3).

У больных с впервые выявленным СД-2 (ИМТ<25 кг/м²) не имелось достоверных изменений абсолютного количества CD3+T, CD4+T, CD8+T, CD20+T и CD56+T клеток в ПК. Однако у больных СД-2 с сопутствующим МС и ожире-

Рисунок 2. Сегментоядерный нейтрофил в ПК: А – здорового человека (контроль) с нормальным ИМТ (23,5 кг/м²), Б – больного с впервые выявленным СД-2 и нормальным ИМТ (22,8 кг/м²), В – пациента с МС (ИМТ=35 кг/м²), Г – больного СД-2+МС (ИМТ=37 кг/м²) × 9 000.



нием и пациентов с МС наблюдалось достоверное повышение абсолютных количеств CD3+T и CD4+T-клеток (табл. 3). Полученные нами данные подтверждают наши более ранние исследования [29], а также согласуются с публикациями зарубежных авторов, появившимися в последние годы, в которых описано аналогичное увеличение количества CD3+ и CD4+ клеток в ПК у больных СД-2 с ожирением [30-32]. Следовательно, это наводит на мысль, что избыточная масса ЖТ является одной из основных причин, приводящих к дисрегуляции врождённого и адаптивного иммунитета.

Закономерных изменений абсолютных количеств ЕК-клеток (CD56+лимфоцитов и их морфологического гомолога – БГЛ в ПК ни у больных с впервые выявленным СД-2, ни у пациентов с СД2+МС обнаружено не было. Всё же, как показали наши предыдущие электронно-микроско-

пические исследования [23], у больных СД-2 с ожирением имелись выраженные изменения их функционального состояния.

Таким образом, полученные нами данные указывают на то, что в развитии СД-2, особенно сопровождаемом ожирением, наряду с клеточными элементами врождённого иммунитета [18] значительная роль отводится также лимфоидным клеткам, участвующим в адаптивном иммунитете [17]. Проведенные нами исследования подтверждают и дополняют современные представления об ожирении и СД-2 как заболеваниях хронического системного низкоградиентного воспаления, в патогенезе которого существенную роль играют адипокины и хемокины, продуцируемые и секретуемые ЖТ. Локальное ожирение, одно из неотъемлемых компонентов МС, является главной причиной развития ИР и предиабета, за которым следует возникновение клинически диагностиру-

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Относительное (%) и абсолютное ($\times 10^9/\text{л}$) содержание лимфоцитов различного иммунофенотипа в ПК здоровых лиц (худых – ИМТ < 25 кг/м² и полных – (ИМТ) > 25 кг/м²) больных с впервые выявленным СД-2 (ИМТ < 25 кг/м²), МС (ИМТ > 25 кг/м²) и СД-2+МС (ИМТ>30 кг/м²).

Фенотип лимфоцитов	Контроль (худые)	Контроль (полные)	Общий контроль (худые+полные)	СД-2	МС	СД-2+МС
CD3+ клетки, %	54,71 ± 0,88	54,78 ± 1,04	54,75 ± 0,67	50,64 ± 3,24	56,54 ± 0,74	59,57 ± 0,77 [#]
CD3+ клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,87 ± 0,12	0,92 ± 0,10*	0,89 ± 0,08	0,88 ± 0,07	0,93 ± 0,07 [#]	0,95 ± 0,08 [#]
CD4+ клетки, %	36,95 ± 1,12	36,41 ± 0,59	36,67 ± 0,61	32,72 ± 2,17	37,58 ± 0,68	38,03 ± 1,86
CD4+ клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,58 ± 0,08	0,61 ± 0,06*	0,60 ± 0,05	0,54 ± 0,06	0,63 ± 0,05 [#]	0,64 ± 0,05 [#]
CD8+ клетки, %	23,60 ± 0,63	20,82 ± 0,81	22,16 ± 0,57	22,33 ± 2,04	22,12 ± 0,70	19,11 ± 1,13
CD8+ клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,37 ± 0,05	0,35 ± 0,04	0,36 ± 0,03	0,37 ± 0,04	0,37 ± 0,03	0,37 ± 0,03
CD20+ клетки, %	10,07 ± 0,70	9,82 ± 0,59	9,94 ± 0,45	8,26 ± 0,87	9,48 ± 0,71	8,36 ± 0,76
CD20+ клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,16 ± 0,02
CD56+ клетки, %	9,69 ± 0,58	10,77 ± 0,61	10,27 ± 0,43	9,09 ± 0,76	8,67 ± 0,48	8,38 ± 0,57
CD56+ клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,14 ± 0,02	0,19 ± 0,02*	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,02 [#]	0,14 ± 0,01	0,16 ± 0,02
Индекс CD4+/ CD8+			1,76 ± 0,05	1,56 ± 0,05	1,8 ± 0,07	1,82 ± 0,06 [#]

Примечание: различия достоверны (p<0,05); * – у полных лиц по сравнению с худыми здоровыми лицами; # – у больных СД-2, МС и СД-2+МС по сравнению с общим контролем.

емого СД-2 [16, 17]. Всё это наводит на мысль, что ряд патологических нарушений, наблюдаемых у больных СД-2, является следствием не столько самого заболевания, сколько сопутствующего ожирения. В связи с этим, одним из основных факторов профилактики развития ИР следует считать борьбу с ожирением, а при уже развившемся СД-2, наряду со специфическим лечением фармацевтическими препаратами, необходимо применять различные способы, приводящие к похудению пациента.

Заключение

Лейкоцитоз, наблюдаемый у больных СД-2, во многом обусловлен сопутствующим ожирением, считающимся неотъемлемым компонентом МС. Повышение общего числа лейкоцитов в ПК обусловлено главным образом увеличением абсолютных количеств моноцитов и нейтрофилов, при электронной микроскопии которых выявляются изменения субмикроскопической организации цитоплазмы и ядра, указывающие на дисрегуляцию их функции. Между показателями ожирения (ОТ и ИМТ) и количеством лейкоцитов в ПК у пациентов с МС и СД-2+МС имеется положительная корреляция ($R_1^2 = 0,72$; $R_2^2 = 0,89$). При исследовании иммунофенотипа лимфоцитов не было выявлено достоверного изменения абсолютных количеств CD3+T-, CD4+T-, CD8+T, CD20 и CD56+ клеток в ПК больных с впервые выявленным СД-2. Однако, у больных СД-2+МС с ожирением и у пациентов только с МС имелось достоверное увеличение количества CD3+T- и

CD4+T-клеток. Аналогичное повышение числа CD3+T- и CD4+T-клеток наблюдалось также в подгруппе полных здоровых лиц по сравнению с подгруппой худых лиц контроля. Следовательно, избыточная масса тела является одной из основных причин, приводящих к дисрегуляции как врождённого, так и адаптивного иммунитета.

Полученные данные подтверждают и дополняют современную концепцию о том, что МС и СД-2 принадлежат к хроническим воспалительным системным низкоградиентным заболеваниям, в патогенезе которых ключевую роль играют адипокины, секретируемые ЖТ. Локальное воспаление ЖТ является одним из главных источников возникновения ИР, развития предиабета, за которыми следует возникновение клинически диагностируемого СД-2.

Литература

1. Wild S.H., Forouhi N.G. What is the scale of the future diabetes epidemic, and how certain are we about it? // Diabetologia. 2007, 50, 903-905.
2. Carnethon M.R. Can we out-run the diabetes epidemic? // Diabetologia. 2007, 50, 1113-1115.
3. Mainous A.G., Baker R., Koopman R.J. et al. III. Impact of the population at risk of diabetes on projections of diabetes burden in the United States: an epidemic on the way // Diabetologia. 2007, 50, 934-940.
4. Eckel R.H., Kahn S.E., Ferrannini E. et al. Obesity and type 2 diabetes: What can be unified and what needs to be individualized // Diabetes Care. 2011, 34, N 6, 1424-1430.
5. Тронько М.Д. Сучасний стан та перспективи розвитку фундаментальної і клінічної ендокринології в Україні

- // *Ендокринологія*. 2010, 12, № 2, 174-191.
6. Статистичний збірник Державної служби статистики України: «Соціально-демографічні характеристики господарств України у 2012 році». Київ, 2012.
 7. Lichardopol R., Popescu L.D., Ionescu I. et al. Abdominal obesity in type 1 and type 2 diabetes patients // *Diabetologia*. 2008, 51, Suppl. 1, S335.
 8. Kumar S., Wilson B., Watson L., Alsop J. Obesity is associated with poorer clinical outcomes following insulin initiation for patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2009, 52, Suppl. 1.
 9. Simmons R.K., Alberti K.G.M.M., Gale E.A.M. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation // *Diabetologia*. 2010, 53, 600-605.
 10. Guzder R.N., Gatling W., Mullee M.A., Byrne C.D. Impact of metanoli syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2006, 49, N 1, 49-55.
 11. Saumell J., Cabre J.J., Pi ol J.L. et al. Cardiovascular disease prediction and type 2 diabetes: Framingham risk versus metabolic syndrome criteria // *Diabetologia*. 2007, 50, Suppl. 1, 147.
 12. Зак К.П. Кондрацька І.Н., Попова В.В. Гормони жирової ткани – адипокіни при сахарному діабеті і його ускладненнях (Обзор) // *Врачебное дело*. 2010, №5-6, 39-45.
 13. Esposito V.D. Adipocyte control of cancer cell growth // *Diabetologia*. 2010, 53, Suppl. 1, 766.
 14. Zhang Z.J., Zheng Z.J., Kan H. et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care*. 2011, 34, N 10, 2323-2328.
 15. Hauber A., Gale E.A.M. The market in diabetes // *Diabetologia*. 2006, 49, N 2, 247-252.
 16. Kolb H., Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation // *Diabetologia*. 2010, 53, N 1, 10-20.
 17. Chatzigeorgiou A., Karalis K.P., Bornstein S.R., Chavakis T. Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation // *Diabetologia*. 2012, 55, N 10, 2583-2592.
 18. Fernandez-Real J.-M., Pickup J.C. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2012, 55, N 2, 273-278.
 19. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of WHO Consultation, 1999.
 20. Lawlor D.A., Smith G.D., Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study // *Diabetologia*. 2006, 49, N 1, 41-48.
 21. Matthews D.R., Hosker I.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985, 28, 412-419.
 22. Зак К.П., Киндзельський Л.П., Бутенко А.К. Большие гранулосодержащие лимфоциты в патологии // К.: Наукова думка, 1992. 164 с.
 23. Зак К.П., Маньковський Б.Н., Кондрацька І.М. та ін. Адипокіни – гормони жирової тканини при метаболічному синдромі та цукровому діабеті 2 типу // *Ендокринологія*. 2012, 17, №1, додаток 1, 124.
 24. Ford E.S. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national samples of US adults // *Am. J. Epidemiol.* 2002, 155, N 1, 57-64.
 25. Wannamethee S.G., Papacosta O., Lawlor D.A. et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study // *Diabetologia*. 2012, 55, N 1, 80-87.
 26. Афанасьєва В.В., Зак К.П., Кондрацька І.М., Семіонова Т.А. Вміст, ультраструктура та функція моноцитів крові у хворих на цукровий діабет 2 типу і метаболічний синдром // *Ендокринологія*. 2009, 14, № 2, 201-208.
 27. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А.М. Иммунология. Логосферс, 2007. 555 с.
 28. Шиффман Ф.Дж. Патологическая физиология крови. М.: Бином, 2009. 446 с.
 29. Koval D.M., Lysenko V.A., Zak K.P. et al. Immunologic phenotype of lymphocytes in obese and lean subjects with and without diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2001, 33, Suppl. 1, 573.
 30. Lynch L.A., O'Connell J.M., Kwasnik A.K. et al. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patients? // *Obesity*. 2009, 17, N 3, 601-605.
 31. Al-Sufyani A.A., Mahassni S.H. Obesity and immune cells in Saudi females // *Innate Immunol.* 2011, 15, N 5, 439-450.
 32. van der Weerd K., Dik W.A., Schrijver B. et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype // *Diabetes*. 2012, 61, N 2, 401-408.

Імунітет у хворих на цукровий діабет 2 типу, що супроводжується метаболічним синдромом/ожирінням. Повідомлення 1. Лейкоцитарний склад крові, імунофенотип лімфоцитів та ультраструктура нейтрофілів

К.П. Зак, Б.М. Маньковський, І.М. Кондрацька, В.В. Попова, Я.А. Саєнко, О.Є. Ліпська, Т.А. Семіонова, В.В. Афанасьєва

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

Резюме. Досліджено низку показників імунітету у 108 хворих, поділених на 3 групи: 1) з уперше виявленим цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2); 2) з метаболічним синдромом (МС) і 3) з ЦД-2 із супутнім МС (ЦД-2+МС). Контрольна група складалася з 40 здоро-

Оригінальні дослідження

вих осіб, поділених на 2 підгрупи, худих і повних, залежно від ІМТ. Встановлено, що лейкоцитоз, який спостерігається у хворих на ЦД-2, багато в чому залежить від супутнього ожиріння. Він зумовлений переважно підвищенням абсолютної кількості моноцитів і нейтрофілів та супроводжується зміною їх ультраструктури, що вказує на дизрегуляцію їхньої функції. Між показниками маси тіла (ОТ і ІМТ) і кількістю лейкоцитів у пацієнтів з МС та ЦД-2+МС існує позитивна кореляція. При проточно-цитометричному дослідженні імунотипу лімфоцитів не було виявлено зміни абсолютної кількості CD3+T-, CD4+T-, CD8+T-, CD20+ і CD56+ клітин у крові в худих хворих із уперше виявленим ЦД-2. Проте у хворих із ЦД-2+МС і ожирінням та в пацієнтів із МС та ожирінням спостерігалось достовірне підвищення абсолютної кількості CD3+T- і CD4+T-клітин. Аналогічне підвищення кількості CD3+T- і CD4+T-клітин спостерігалось також у підгрупі повних здорових осіб порівняно з підгрупою худих осіб контролю. Отже, надлишкова маса є одним із основних тригерів, які спричиняють порушення вродженого та адаптивного імунітету. Одержані дані підтверджують та доповнюють сучасну концепцію про те, що МС і ЦД-2 належать до запальних хронічних системних низькоградієнтних захворювань, у механізмі яких ключову роль відіграють адіпокіни. Локальне запалення жирової тканини є одним із головних джерел розвитку інсулінорезистентності і предіабету, слідом за якими розвивається клінічно діагностований ЦД-2. Це наводить на думку, що низка порушень, які спостерігались у хворих на ЦД-2, очевидно є наслідком не стільки власне захворювання, скільки супутнього йому ожиріння.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, ожиріння, імунітет, лейкоцити, імунотип лімфоцитів, ультраструктура нейтрофілів.

Immunity in patients with type 2 diabetes mellitus with concomitant metabolic syndrome/obesity. Communication 1. Composition of blood leukocytes, immunophenotype of lymphocytes, and ultrastructure of neutrophils

**K.P. Zak, B.M. Mankovsky, I.N. Kondratska,
V.V. Popova, J.A. Saenko, O.Ye. Lipska,
T.A. Semionova, V.V. Afanasyeva**

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

Summary. Series of immunity indices in 108 patients divided into three groups were investigated: 1) subjects with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM); 2) subjects with metabolic syn-

drome (MS); and 3) subjects with type 2 diabetes mellitus with concomitant MS (T2DM + MS). The control group consisted of 40 healthy subjects divided into two subgroups – lean and obese, depending on body mass index (BMI). It has been established that leukocytosis observed in patients with T2DM depends on concomitant obesity. It is mostly caused by a higher absolute amount of monocytes and neutrophils and is accompanied by changes in their ultrastructure, indicating a dysregulation of their function. There is a positive correlation ($R_1^2=0,72$; $R_2^2=0,89$) between BMI, waist circumference, and leukocyte number in blood of patients with MS and T2DM+ MS. No significant changes in absolute contents of CD3 + T-, CD4 + T-, CD8 + T-, CD20 + and CD56 + - cells in the blood of lean patients with newly diagnosed T2DM was demonstrated by the flow-cytometric study of lymphocyte immunophenotype. However, a significant increase in absolute content of CD3 + T- and CD4 + T-cells was shown in patients with T2DM + MS with obesity, and in patients only with MS. Similar changes in the number of CD3 + T and CD4 + T-cells were also observed in the subgroup of obese healthy subjects compared to the subgroup of lean control individuals. Consequently, the excess of fat mass is one of the main triggers resulting in a disturbance of both the congenital and adaptive immunity. The obtained results confirm and complement the modern concept that MS and type 2 diabetes mellitus belong to the chronic inflammatory systemic low-gradient diseases, where adipokines secreted by adipose tissue play a key role in their mechanism. Local inflammation of adipose tissue is a major source of insulin resistance and pre-diabetes, followed by the beginning of clinically diagnosed T2DM. This suggests that the number of disorders observed in patients with T2DM, is, apparently, not so much a consequence of the disease, as comorbid obesity..

Keywords: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, immunity, leukocytes, immunophenotype of lymphocytes, ultrastructure of neutrophils.

(Надійшла 9.11.2012)

Об особенностях клинического течения и терапии сахарного диабета 1 типа у длительно болеющих пациентов

Н.А. Кравчун¹,
Т.С. Гринченко¹,
И.П. Дунаева²

¹Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»;

²Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Изучены особенности клинического течения сахарного диабета 1 типа у пациентов, болеющих этим заболеванием более 20 лет. Проведен анализ гликемического контроля, тактики и эффективности инсулинотерапии у данного контингента больных. Установлено несоответствие уровней глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина, что обусловлено значительными колебаниями гликемии, наличием гипогликемических состояний. Дозы получаемых инсулинов составили у обследуемых пациентов 0,56-0,6 ед. на кг массы тела.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, клиническое течение, инсулинотерапия, ана-логи инсулина

Сахарный диабет (СД) по распространенности и тяжелым осложнениям занимает одно из первых мест среди множества тяжелых заболеваний, которыми страдает человечество. На современном этапе развития эндокринологии проблема СД 1 типа (СД-1) привлекает внимание значительного числа ученых и практиков. Это обусловлено, с одной стороны, значительным ростом патологии и тяжестью осложнений, с другой стороны, несмотря на значительный прогресс в медицине, единственным эффективным методом лечения данного заболевания, как и в начале XX века, является заместительная гормонотерапия.

На сегодня наиболее рациональным лечением больных СД 1 типа является режим интенсивной инсулинотерапии – многократное введение инсулинов короткого и пролонгированного действия базально-болюсным методом с помощью шприц-ручек. Наиболее современным является непрерывное подкожное введение инсулина с помощью инсулиновых помп. Доказано преимущество последнего метода инсулинотерапии перед много-разовым введением инсулина шприц-ручками [1, 2]. Однако более высокая стоимость этого метода инсулинотерапии (почти в 4 раза), по сравнению со стоимостью базально-болюсного метода много-разового введения инсулина шприц-ручками, делают последний вариант лечения более доступным для большинства больных СД-1 [3].

Интенсивная инсулинотерапия проводится,

* адреса для листування (Correspondence): ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», ул. Артема, 10, г. Харьков, 61002, Украина; zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

как правило, с начала выявления СД-1. При этом рекомендуемая гликемия натощак должна быть в пределах 6,5-8,0 ммоль/л, а уровень HbA_{1c} не выше 7,0%, что предотвращает развитие диабетических сосудистых осложнений, но и не ниже 6%, чтобы не допустить развития гипогликемических состояний. Данный вид инсулинотерапии можно применять при условии ежедневного неоднократного контроля гликемии самим пациентом и при консультации с эндокринологом. Однако есть контингент больных СД с большой длительностью заболевания, лабильностью его течения, наличием сосудистых диабетических осложнений, пожилого возраста, которым показан режим менее интенсивной инсулинотерапии, при которой гликемия натощак перед приемом пищи и перед сном допускается в пределах 8,0-11,0 ммоль/л, а HbA_{1c} – 7,0-8,08% [4].

Вместе с тем, несмотря на использование высококачественных человеческих инсулинов, аналогов человеческих инсулинов и современных методов самоконтроля, достичь оптимального контроля глюкозного гомеостаза не удается [5-7].

Течение СД-1 в настоящее время представляется строго стадийным, что позволяет более детально планировать лечебно-диагностические мероприятия и научные исследования [8].

Среди больных СД-1 значительное число составляют дети и подростки, а также имеются пациенты с большой продолжительностью болезни, заболевшие в детском и юношеском возрасте. С учетом имеющейся значительной длительности СД у отдельных пациентов нетрудно предположить, что в этот период не было или были недоступны человеческие инсулины, и больные получали инсулины животного происхождения, не было глюкометров, не функционировали школы по обучению больных СД по вопросам диеты и самоконтроля гликемии.

Поэтому несомненный интерес представляет изучение клинического течения, гликемического статуса у данного контингента больных в настоящее время, видов инсулина и схем его введения, а также эффективности получаемой терапии. На сегодняшний день в нашей клинической практике встречается достаточно много пациентов, болеющих СД-1 не один десяток лет.

В связи с указанным целью нашего исследования явилось изучение клинических особенностей течения СД, метаболического статуса, тактики и эффективности инсулинотерапии, частоты осложнений у больных СД-1 с продолжительностью заболевания более 20 лет.

Материалы и методы

Обследовано 80 больных СД-1 со средней продолжительностью заболевания $27,31 \pm 2,29$ лет, в том числе у 24 больных более 30 лет, находившихся под наблюдением специалистов-эндокринологов в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» в 2010-2012 гг. Среди обследованных было 44 мужчины и 36 женщин; 30% обследованных заболели СД в возрасте до 10 лет, 37,5% – в возрасте от 11 до 20 лет и 32,5% – старше 20 лет. Средний возраст больных на момент обследования – $46,21 \pm 1,45$ лет. Средний индекс массы тела составил $24,0 \pm 0,8$ кг/м²; избыточная масса тела была зафиксирована у 9 больных.

У пациентов, находившихся на обследовании и лечении в клинике, выявлены следующие диабетические осложнения и сопутствующие заболевания: диабетическая ретинопатия – у 82%, диабетическая нефропатия – у 33%, причем у половины из них диагностирована хроническая почечная недостаточность I-IV степени. Одному больному в возрасте 30 лет была произведена пересадка материнской почки. Из других осложнений диабетическая полинейропатия была диагностирована у 81%, ангиопатия нижних конечностей – у 39%, дисциркуляторная энцефалопатия – у 70%, метаболическая кардиомиопатия – у 48%, катаракта – у 12%, аутоиммунный тиреоидит – у 27%, причем у трети из них с проявлениями гипотиреоза; ишемическая болезнь сердца – у 9%, сердечная недостаточность I-II ст. – у 4%.

Инвалидность I-III ст. имели 86% больных, в том числе 46% из них являлись инвалидами детства.

С момента выявления диабета больные получали инсулины животного происхождения, а с 2000 года переведены на человеческие инсулины, практически половина из них с 2005-2008 гг. – на аналоги человеческого инсулина. Так, при поступлении в клинику 42 больных получали человеческие инсулины: актрапид с протафаном – 24 человека; фармасулин Н и фармасулин HNP – 10 больных; хумодар Р и Б – 8 человек; 38 больным вводили аналоги человеческого инсулина. Следует отметить, что встречались различные сочетания: эпайдра – лантус и новорапид – лантус – у 20 больных, а новорапид – левемир – у 18 больных.

Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню глюкозы крови натощак, постпрандиальной, суточной и амплитуде гликемии, гликозилированному гемоглобину (HbA_{1c}). За период пребывания в клинике больным было проведено

Таблица 1. Показатели углеводного обмена у больных СД-1, получавших человеческие инсулины (I группа) и аналоги человеческих инсулинов (II группа) за период пребывания в клинике

Показатель	I группа, n = 42		p	II группа, n = 38		p
	при поступлении	при выписке		при поступлении	при выписке	
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	12,98 ± 0,69	10,59 ± 0,74	< 0,05 ¹	11,57 ± 0,65	9,52 ± 0,72	< 0,05 ¹
Глюкоза крови постпрандиальная, ммоль/л	11,62 ± 0,69	10,82 ± 0,72		10,47 ± 0,87	9,60 ± 0,63	
Глюкоза крови среднесуточная, ммоль/л	10,45 ± 0,38	9,25 ± 0,35	< 0,05 ¹	9,68 ± 0,50	8,67 ± 0,44	
Амплитуда гликемии, ммоль/л	8,13 ± 0,66	8,28 ± 0,58		9,08 ± 0,66	7,25 ± 0,46	< 0,05 ¹
HbA _{1c} %	7,79 ± 0,25			6,92 ± 0,2		< 0,01 ²

Примечание: ¹p<0,05 – достоверность различий показателей при поступлении и при выписке;

²p<0,01 – достоверность различий показателей между группами.

от 5 до 7 гликемических профилей с исследованием гликемии в 3-8-11-14-18-21-23ч., в которых подсчитывалось количество гипогликемических пиков.

Содержание глюкозы в плазме крови (натощак и постпрандиальной) определяли глюкозооксидазным методом с помощью анализатора глюкозы «Biosen C-line» (Германия), нормальные референтные значения для которого составляли 4,4-6,1 ммоль/л. Среднесуточный уровень глюкозы в крови рассчитывали как средний показатель гликемии на протяжении суток, среднюю амплитуду колебаний гликемии определяли как разницу между максимальным и минимальным уровнем гликемии в динамике гликемического профиля.

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным колориметрическим методом: при определении ОХС и ТГ – с помощью наборов фирмы «СпайнЛаб» (Украина), при определении ХС ЛПВП использовали наборы фирмы ЗАТ «Диакон-ДС» (Россия). Концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА) вычисляли по общепринятым формулам.

Все полученные лабораторные данные обрабатывали методами вариационной статистики. Для количественного параметра были определены средние значения (средняя медиана, квадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m)). При сравнении средних величин в двух группах использовался стандартный критерий t Стьюдента. Различия считались достоверными при вероятности ошибки менее 0,05 ($p<0,05$). Использовался также метод χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Участвовавшие в исследовании больные были разделены на две группы: I группа – больные, получавшие человеческие инсулины, и II группа – больные, получавшие аналоги человеческих инсулинов. Динамика показателей у пациентов с СД-1 обеих групп представлена в **таблице 1**.

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что при поступлении в клинику у больных СД-1 обеих групп гликемия натощак, постпрандиальная, среднесуточная были выше 10,0 ммоль/л с разницей в I и II группах 2,05; 1,15; 0,75 ммоль/л, соответственно. Обращают на себя внимание высокие показатели амплитуды гликемии в обеих группах (>8,0 ммоль/л), свидетельствующие о значительных колебаниях гликемии в течение суток с наличием явных и скрытых гипогликемических состояний [9]. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о состоянии глюкозного гомеостаза у больных СД-1 как детей и подростков, так и взрослых, однако с меньшей продолжительностью заболевания [5, 6, 10].

Следует подчеркнуть тот факт, что показатели гликемического контроля у обследуемых нами больных не соответствовали уровню HbA_{1c}, который у больных I группы был менее 8,0%, а у пациентов, получавших аналоги человеческого инсулина, менее 7,0% (в соответствии с рекомендуемыми показателями удовлетворительного гликемического контроля).

Более подробно показатели HbA_{1c} в группах представлены в **таблице 2**.

Достоверно чаще уровень HbA_{1c} <6% и реже >8,0% наблюдался у больных, получавших аналоги человеческого инсулинов.

Многочисленные данные литературы об особенностях течения СД-1 свидетельствуют о том,

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Показатели HbA_{1c} гемоглобина в исследуемых группах

Уровень HbA _{1c} , %	Количество обследуемых больных		χ ²	P
	I группа, n=42	II группа, n=38		
<6%	3	9	5,0	<0,05
6,1 – 7%	10	11		>0,05
7,1-8%	14	12		>0,05
>8%	15	6	5,75	<0,05

что с увеличением продолжительности заболевания у пациентов учащаются гипогликемические состояния, увеличивается вариабельность (амплитуда) гликемии, уменьшается потребность в инсулине [11].

Именно вариабельность гликемии является основной причиной невозможности достижения удовлетворительной компенсации углеводного обмена у больных СД-1 [12]. Этим обусловлено несоответствие высокой гипергликемии у них с низким (рекомендуемым) уровнем HbA_{1c}. Указанная закономерность была установлена с помощью применения системы непрерывного мониторинга глюкозы крови (СНМГ – Meltronica Minimed), которая дает возможность оценить амплитуду колебаний глюкозы, количество гипо- и гипергликемических пиков, периоды нормогликемии и их продолжительность за определенный промежуток времени наблюдения [13].

Под периодом нормогликемии в исследовании с помощью СНМГ подразумевался уровень глюкозы от 3,9 до 10 ммоль/л, под гипогликемией – уро-

вень <3,9 ммоль/л, допустимый уровень амплитуды гликемии 3,9-10,0 ммоль/л, гипергликемия >10,0 ммоль/л.

Нами также была проведена оценка гликемического статуса у обследуемых больных по указанным выше критериям. На рисунках 1-4 представлена сравнительная оценка состояния углеводного обмена у больных СД-1, находившихся под нашим наблюдением.

Как видно из **рис. 1** и **2**, у больных, получавших аналоги человеческого инсулина, при поступлении в клинику гликемия натошак в допустимых пределах (3,9-10,0 ммоль/л) наблюдалась на 8% чаще, а гипергликемия >10,0 ммоль/л – на 8% реже по сравнению с пациентами, которые принимали человеческие инсулины.

Под влиянием проводимой терапии отмечена положительная динамика: в обеих группах нормогликемия (3,9-10,0 ммоль/л) увеличилась до 76,3% за счет снижения гипергликемии.

Амплитуда гликемии (разница максимального и минимального уровня гликемии в суточном гликемическом профиле) в допустимых диапазонах (3,9-10,0 ммоль/л) при поступлении наблюдалась у 50% и 52% больных I и II групп соответственно. По критериям, установленным при использовании СНМГ, она не должна превышать 6,0 ммоль/л. Уровень амплитуды <3,9 ммоль/л наблюдался в три раза чаще у больных, получающих человеческие инсулины, а амплитуда >10,0

Рисунок 1. Показатели гликемии в группах обследуемых больных при поступлении

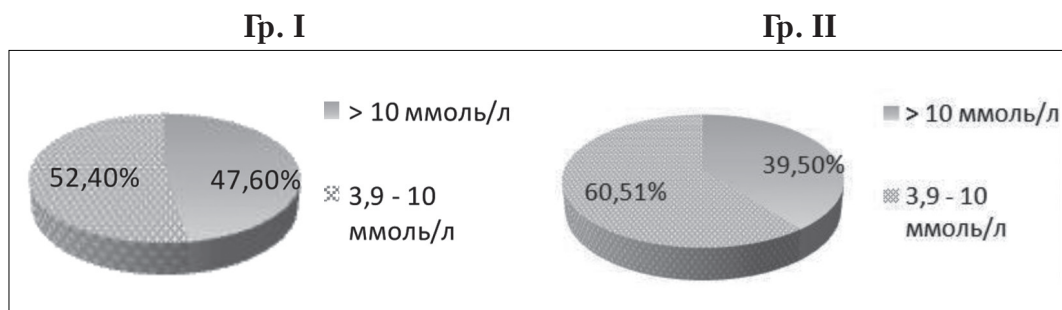
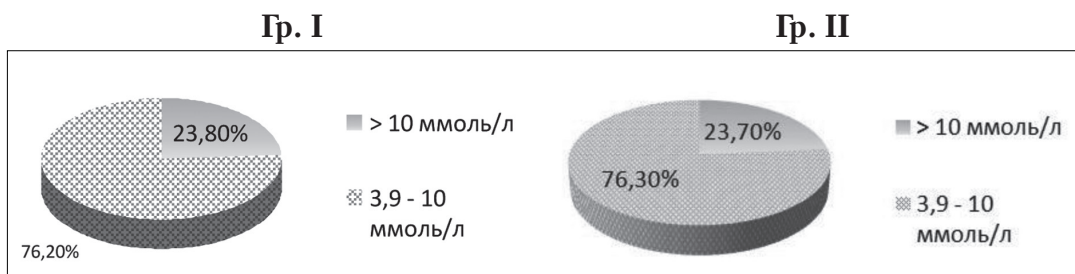


Рисунок 2. Показатели гликемии в группах обследуемых больных при выписке



ммоль/л – в три раза чаще у больных, получавших аналоги человеческого инсулина. За период пребывания в клинике у больных, получавших аналоги человеческого инсулина, допустимый уровень амплитуды увеличился до 81% за счет небольшого снижения эпизодов гипогликемий, а главное, снижения периодов гипергликемии с 36,8% до 10,5% (рис. 3, 4).

Нами были подсчитаны эпизоды гипогликемических состояний, выявленных в гликемических профилях больных за период пребывания в клинике (12-14 дней). При этом установлено, что наибольшая частота гипогликемий была у больных, получавших человеческие инсулины – 81%, наименьшая – у больных, получавших эпайдру с

лантусом, – 55% (p<0,05). Количество гипогликемий на одного больного, получающего человеческие инсулины и эпайдру с лантусом, составили 2,51 и 1,9 соответственно.

Проведено изучение суточных доз инсулинов, получаемых пациентами (табл. 3).

В таблице представлены средние дозы инсулинов короткого и пролонгированного действия как человеческих, так и аналогов человеческого инсулинов, а также дозы в пересчете на 1 кг массы тела. Существенной разницы в дозах не выявлено. Однако обращает на себя внимание, что у больных, получавших человеческие инсулины, доза инсулинов короткого действия была выше, а доза инсулинов пролонгированного действия

Рисунок 3. Показатели амплитуды гликемии в группах обследуемых больных при поступлении

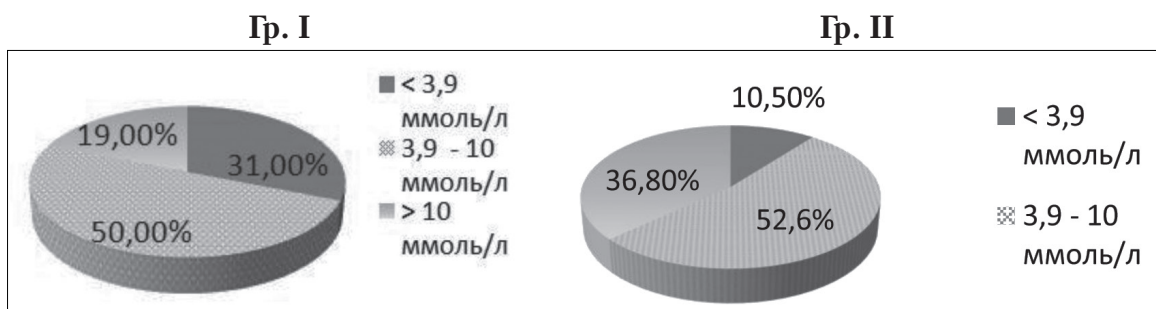


Рисунок 4. Показатели амплитуды в группах обследуемых больных при выписке

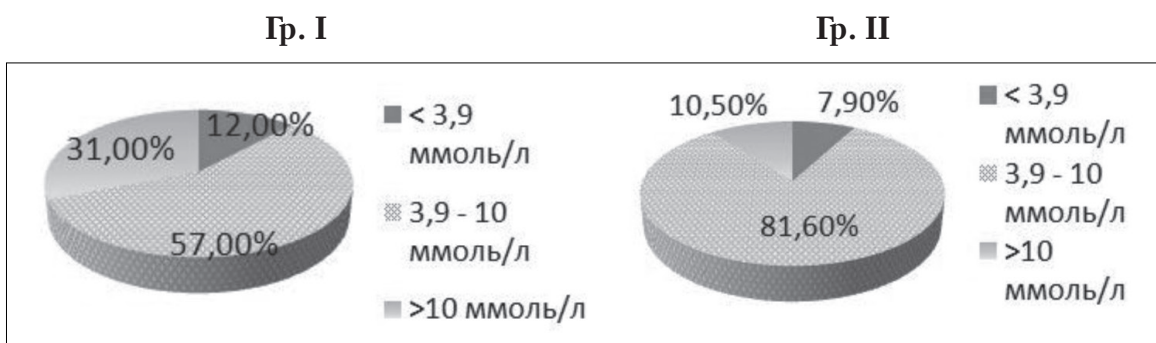


Таблица 3. Динамика суточных доз инсулинов у больных СД-1 за период пребывания в клинике (2 недели)

Группа больных	Инсулин короткого действия		Инсулин пролонгированного действия	
	при поступлении	при выписке	при поступлении	при выписке
Группа I, n = 42	17,59 ± 0,71	18,32 ± 0,46 p ₁ <0,05	20,78 ± 0,64	21,13 ± 0,53
Группа II, n = 38	18,13 ± 0,72	16,89 ± 0,59	22,03 ± 0,82	22,04 ± 0,64
Доза инсулина на 1 кг массы тела				
Группа I, n = 42	0,28 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,28 ± 0,01 p ₁ <0,05	0,31 ± 0,01 p<0,05 p ₁ <0,05
Группа II, n = 38	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,34 ± 0,01

Примечание: p – достоверность различий показателей при поступлении и при выписке; p₁ – достоверность различий между группами.

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Показатели липидного обмена, функционального состояния печени и почек, свертывающей системы крови у больных СД-1

Показатель	I группа (n=42)	II группа (n=38)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,79±0,31	5,66±0,49	
β-липопротеиды, ед.	70,39±3,89	66,0±6,0	
ТГ, ммоль/л	1,79±0,22	1,59±0,2	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,13	1,44±0,13	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,35	4,08±0,23	
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,10±0,2	0,88±0,14	
Билирубин мкмоль/л	11,86±1,43	11,48±0,98	
Тимоловая проба, ед.	2,77±0,49	2,42±0,28	
АсАт, ммоль/л	0,62±0,1	0,66±0,10	
АлАт, ммоль/л	0,71±0,17	0,65±0,18	
АЧТВ, сек.	34,54±4,04	30,85±1,47	
Протромбиновый индекс, %	96,88±0,96	97,21±1,22	
Фибриноген, г/л	2,95±0,18	2,69±0,18	
Фибрин, мг	13,38±0,75	12,21±0,82	
Фибринолитическая активность, мин	219,78±9,73	215,77±12,99	
Мочевина крови, ммоль/л	6,33±0,42	4,91±0,33	p<0,01
Мочевина мочи, ммоль/л	336,54±20,34	378,79±42,38	
Креатинин крови, ммоль/л	128,23±13,02	113,05±4,09	
Креатинин мочи, ммоль/л	9,29±0,71	10,36±1,0	
Клубочковая фильтрация, мл/мин.	94,22±17,58	106,38±15,41	
Канальцевая реабсорбция, %	97,61±0,46	97,15±0,26	

была больше у больных, принимавших аналоги человеческого инсулина. За период пребывания в клинике дозы человеческих инсулинов короткого действия были уменьшены в среднем на 95 ед., а дозы человеческих инсулинов пролонгированного действия были увеличены на 88 ед. Дозы аналогов человеческого инсулина короткого действия были уменьшены на 68 ед., а пролонгированного действия – на 60 ед. Суммарные дозы коротких и пролонгированных инсулинов на 1 кг массы тела не превышали 0,56-0,6 ед. Обычно такие дозы рекомендуются при компенсации или субкомпенсации углеводного обмена [5].

Показатели липидного обмена, коагуляционных свойств крови, почечных и печеночных проб в обеих группах пациентов не отличались, за исключением мочевины крови, которая была достоверно ниже у больных, получавших аналоги человеческих инсулинов (табл. 4). Представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов обеих групп имели место нарушения липидного обмена.

Проведенное нами исследование позволяет рекомендовать следующую схему контроля гликемии самими пациентами. В течение месяца необходимо выполнить один гликемический профиль (7-8 разовое определение гликемии: 5.00-6.00-8.00-11.00-14.00-18.00-21.00-23.00). В остальные дни в эти же часы гликемия исследуется 1-2 раза в месяц. Всего за месяц проводится до 30 иссле-

дований. Проводится регистрация полученных показателей в сопоставлении со временем их выявления и с предшествующей дозой вводимого инсулина. Полученные графики должны, по возможности, обсуждаться с эндокринологом. Обучение самоконтролю углеводного обмена в обязательном порядке должно проводиться в период пребывания больного в эндокринологическом стационаре.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом 1 типа с длительностью заболевания более 20 лет, получавших человеческие инсулины и аналоги человеческих инсулинов, выявлено несоответствие уровня гликемии и HbA_{1c}, что обусловлено значительными колебаниями гликемии, наличием гипогликемических состояний, дневных и ночных, чаще неосознаваемых больными.
2. Вышеуказанное приводит к тому, что уровень гликемии у наблюдаемых нами больных не соответствует показателям HbA_{1c}, который не превышает 8% у пациентов, получающих человеческие инсулины, и находится в пределах нормы у больных, использующих аналоги человеческих инсулинов, при этом в этой группе почти у четверти больных он ниже 6%. Подтверждением этого являются показатели амплитуды гликемии – у больных I группы 8,36 ммоль/л, II – 9,03 ммоль/л.
3. Установлено, что в обеих группах пациентов имело место несоответствие доз вводимых инсулинов: передозировка инсулинов короткого и ультракороткого действия и недостаток инсулина средней продолжительности действия и аналогов длительного действия.
4. Используемые дозы человеческих и аналогов человеческих инсулинов короткого и длительного действия по средним данным существенно не отличались и составили 0,56-0,6 ед. на один кг массы тела. В результате коррекции доз инсулина у больных, получавших человеческие инсулины, достоверно снизилась гликемия натощак и среднесуточная; у

больных, получавших аналоги человеческих инсулинов, снизилась гликемия натощак и амплитуда колебаний гликемии.

5. В соответствии с современными рекомендациями, обследуемым больным с длительностью заболевания более 20 лет, наличием у всех больных универсальной диабетической микроангиопатии рекомендуется менее интенсивная инсулинотерапия. Таким пациентам необходим постоянный самоконтроль гликемии, который в настоящее время является доступным далеко не всем пациентам, и даже при наличии возможности постоянно проводится далеко не всеми.

Литература

1. Емельянов А.О., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Оценка эффективности и безопасности использования инсулиновых помп Accu-Chek // Сах. диабет. 2008, № 3, 39-41.
2. Зелінська Н.Б., Глоба Є.В., Ніфонтowa Л.В. та ін. Вплив різних методів інсулінотерапії на варіативність глікемічного профілю у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу // Клін. ендокринолог. та ендокр. хірургія. 2011, № 3 (36), 57-60.
3. Вербовая Н.И. Аналоги инсулина пролонгированного действия: сравнительная характеристика строения, фармакологических свойств, возможностей клинического применения // Пробл. эндокринолог. 2010, 56, № 2, 64-71.
4. Bolli G.V. How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as a nonintensive treatment of type 1 diabetes // Diabetes Care. 1999, 22, Suppl. 2, 53-58.
5. Большова О.В., Самсон О.Я. Досвід тривалого використання аналогів інсуліну Еспайдра та Лантус у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу // Укр. журн. дит. ендокринолог. 2012, № 1, 52-58.
6. Авакова К.А. Оптимизация методов современной инсулинотерапии при лечении сахарного диабета 1-го типа // Эндокринология. 2009, № 2 (20), 59-66.
7. Аметов А.С., Авакова К.А., Доскина Е.В. Комплексный подход к оценке компенсации сахарного диабета 1 типа и качества жизни у пациентов, получающих помповую инсулинотерапию // Сах. диабет. 2008, № 4, 80-82.
8. Один В.И. Аутоиммунный сахарный диабет. Под ред. А.А. Новика-СПб: ВМедА, 2003. 344 с.
9. MacLeod K.M. Hypoglycemia unawareness: causes, consequences and treatment // J. Royal Coll. Physicians London. 2000, 34, N3, 245-250.
10. Кравчун Н.А. Отдаленные результаты лечения сахарного диабета 1-го и 2-го типов аналогами человеческих инсулинов // Международ. эндокринолог. журнал. 2009, № 2, (20), 8-10.
11. Peczy ska J., Urban M., Gowi ska B. et al. How often does decreased consciousness of hypoglycaemia occur in children and adolescents with diabetes type 1 and what are its consequences? // Endokryn. Diabet. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw. 2004, 10, N1, 9-14.
12. Hirsch I.B., Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? // J. Diab. Complications. 2005, N19, 178-181.
13. Мохорт Т.В., Махлина Е.С., Машкова М.А. Возможности использования системы длительного мониторинга глюкозы при сахарном диабете 1-го типа // Эндокринология. 2012, № 1 (41), 43-48.

Про особливості клінічного перебігу та терапії цукрового діабету 1 типу в пацієнтів із тривалим перебігом захворювання

Н.О. Кравчун¹, Т.С. Грінченко¹, І.П. Дунаєва²

¹Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»;

²Харківський національний медичний університет

Резюме. Вивчено особливості клінічного перебігу цукрового діабету 1 типу в пацієнтів, які хворіють на це захворювання більше 20 років. Проведено аналіз глікемічного контролю, тактики та ефективності інсулінотерапії в зазначеного контингенту хворих. Встановлено невідповідність рівня глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну, що зумовлено значними коливаннями глікемії, наявністю гіпоглікемічних станів. Дози одержуваних інсулінів склали в обстежуваних пацієнтів 0,56-0,6 од. на кг маси тіла.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, клінічний перебіг, інсулінотерапія, аналоги інсуліну.

About clinical course and therapy of type 1 diabetes mellitus in long time ill patients

N.A. Kravchun¹, T.S. Grinchenko¹, I.P. Dunaeva²

¹ State Institution «V.Y. Danyilevsky Institute of Problems of Endocrine Pathology, Natl. Acad. Med. Sci of Ukraine»;

²Kharkiv National Medical University

Summary. The authors have studied the features of clinical course of type 1 diabetes mellitus in patients suffering from the disease for more than 20 years. An analysis of blood glucose monitoring, tactics and effectiveness of insulin therapy in this group of patients has been conducted. A non-correspondence between blood glucose and glycosylated hemoglobin, due to significant fluctuations of glycemia and presence of hypoglycemia has been established. The doses of administered insulin to patients under study ranged from 0.56 to 0.6 units per kg of body weight.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, clinical course, insulin therapy, insulin analogues

(Надійшла 6.11.2012)

Эндотелиальная дисфункция в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа

Ю.Б. Бельчина¹,
Л.К. Соколова²,
Н.Д. Тронько²,
А.С. Ефимов²

¹НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев;

²Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В статье представлены современные данные о влиянии эндотелиальной дисфункции на развитие диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Изучены показатели основных про- и противовоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 1 типа с признаками диабетической кардиомиопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетическая кардиомиопатия, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, цитокины.

Согласно современным представлениям, диастолическая дисфункция, развивающаяся у молодых пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД-1), является отражением диабетической кардиомиопатии и проявляется нарушениями как гемодинамики, так и нарушениями нейроэндокринной регуляции [1-4].

Установлено, что у пациентов с поражением миокарда недиабетического генеза одним из факторов, приводящих к развитию сердечной недостаточности (СН) является активация иммунных механизмов. Была предложена цитокиновая модель развития СН, согласно которой гемодинамическая перестройка и гипоксия, являющиеся важными звеньями патогенеза развития СН,

индуцируют иммунологические изменения. При этом образуются провоспалительные цитокины: фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) [5, 6]. В 1990 г. Levine показал, что ФНО- α является как одним из маркеров, так и одной из причин развития СН. Было установлено, что повышенный уровень ФНО- α активирует ренин-ангиотензин-адреналовую систему, ассоциируется с IV функциональным классом СН и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза течения заболевания [7].

Гипотеза миокардиальной продукции цитокинов объясняет их образование с позиций гемодинамической перестройки, т.е. повышения уровня конечно-диастолического давления в полости левого желудочка, приводящего к состоянию диастолического стресса. Согласно гипотезе экстрामीокардиальной продукции цитокинов, их выработку объясняют с позиций возникновения

* 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

эндотелиальной дисфункции, нарушения эндотелийзависимой дилатации сосудов, тканевой гипоксии, увеличения уровня свободных радикалов вследствие повреждения миокарда и снижения сердечного выброса [1, 5, 8, 9].

Роль провоспалительных цитокинов в развитии СН сложна и может быть объяснена несколькими механизмами. К ним относятся: отрицательное инотропное действие, развитие ремоделирования сердца вследствие разрушения коллагенного матрикса, возникновение дилатации желудочков, гипертрофия кардиомиоцитов, усиление явлений апоптоза, нарушение эндотелийзависимой релаксации артерий [8].

Цитокиновая модель развития СН тесно связана с теорией эндотелиальной дисфункции [9].

В настоящее время развитие СН объясняют повреждением не только миокарда, но и эндотелия сосудистой стенки. Важной функцией эндотелия является локальный (независимый) механизм регуляции сосудистого тонуса. Причинами развития эндотелиальной дисфункции являются гемодинамическая перегрузка проводящих артерий, гиперактивация ренин-ангиотензин-адреналовой и симпато-адреналовой систем, нарушение рецепторного аппарата эндотелия, нарушение образования или блокада действия систем брадикинина, оксида азота и эндотелиального фактора релаксации. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции выступают снижение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение десквамированных эндотелицитов, повышение уровня эндотелина-1, повышение активности эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, ослабление влияния брадикинина, подавление экспрессии/инактивации NO-синтазы [8, 10].

Как указывалось выше, одной из причин развития кардиомиопатии у пациентов с СД-1 может быть нарушение функции эндотелия. Дисфункция эндотелия кровеносных сосудов является одной из главных причин инициации развития поражения сердечно-сосудистой системы и дальнейшего его прогрессирования. Увеличение вазоконстрикторной реакции, с одной стороны, может быть обусловлено снижением образования эндотелинзависимого расслабляющего фактора, с другой – увеличением высвобождения эндотелина-1 эндотелием сосудов. Для действия эндотелина характерна медленно нарастающая вазоконстрикция, что и обуславливает ишемию миокарда [8, 11]. В связи с этим интересным и важным представлялось изучение функции эндотелия у больных СД с диабетической кардиомиопатией.

Материалы и методы

В клинической практике оценить сосудодвигательную функцию эндотелия при различных состояниях позволяют неинвазивные методы, основанные на измерении диаметра сосуда с помощью ультразвуковых аппаратов высокого разрешения в доплерографическом режиме [3, 7, 8, 10]. С целью изучения функции эндотелия больным проводилась проба с реактивной гиперемией (проба с манжетой или тест Целермайера-Соренсена). После снятия манжеты о сохраненной функции эндотелия свидетельствовало расширение плечевой артерии с локальным приростом кровотока на 10% и более (эндотелийзависимая вазодилатация). Отсутствие прироста кровотока или прирост эндотелийзависимой вазодилатации, составляющий менее 5%, рассматривали как показатель дисфункции эндотелия [8].

В исследование сосудодвигательной функции эндотелия было включено 70 больных СД-1 – 27 мужчин и 43 женщины в возрасте от 19 до 39 лет (средний возраст $28,84 \pm 0,73$) с длительностью заболевания от 1 года до 36 лет (в среднем $13,46 \pm 1,06$). На момент обследования больные находились в состоянии субкомпенсации СД – уровень гликозилированного гемоглобина составлял в среднем $7,57 \pm 0,19\%$. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 39 лет (в среднем $29,47 \pm 1,46$).

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвукового аппарата «АЛОКА 5000» (Япония) с линейным датчиком частотой 7,5 МГц по методике Celermajer и соавт. [8]. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2-5 см проксимальнее локтевого сгиба. Диаметр оценивали в покое после 15 мин. отдыха. Стимулом, вызывающим зависимую от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения. На 5-й минуте создавалось давление в 200 мм рт. ст. Диаметр оценивали через 60 с после снятия манжеты.

Для определения уровня эндотелина-1 и Big-эндотелина иммуноферментным методом использовали наборы «Endothelin» и «Endothelin big» производства фирмы «Biomedica» (Австрия). Для определения уровней ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО- α энзимсвязывающим иммуносорбентным методом (ELISA) применяли наборы фирмы «Diacclone» (Франция).

Статистическая обработка полученных дан-

Оригінальні дослідження

ных проводилась с помощью методов вариационной статистики. Для сравнения средних абсолютных величин в различных исследуемых группах применялся параметрический критерий t Стьюдента. При сравнительном анализе относительных величин между разными группами исследуемых пациентов использовались методы Fisher и χ^2 -тест в зависимости от количества наблюдений в сравниваемых группах. Различия считались достоверными при вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

При анализе сосудистой реактивности плечевой артерии установлено, что исходный диаметр плечевой артерии у лиц контрольной группы составлял $0,410 \pm 0,011$ см. После проведения пробы с манжетой он увеличился на $0,080 \pm 0,003$ см, т.е. прирост диаметра составил 18,2%. У пациентов с СД-1 исходный диаметр плечевой артерии составил $0,430 \pm 0,080$ см, после проведения пробы он увеличился на $0,030 \pm 0,007$ см, или на 7,55% ($p < 0,05$). Таким образом, увеличение диаметра плечевой артерии на вызванную манжетой ишемию у больных СД-1 было снижено в 2,4 раза по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать о нарушении ответа эндотелия на ишемические стимулы, т.е. является отражением эндотелиальной дисфункции у больных СД. Более того, у 56 больных (80% от всех обследуемых) диаметр плечевой артерии во время реактивной гиперемии увеличивался менее чем на 10%, т.е. выявлена умеренная сосудодвигательная дисфункция, зависящая от эндотелия.

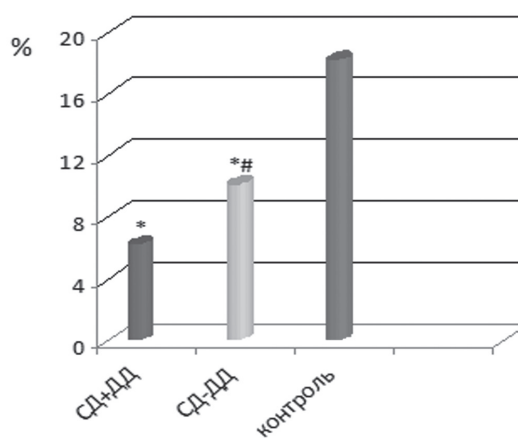
С целью выяснения возможной роли эндотелиальной дисфункции в генезе диабетической кардиомиопатии у больных СД-1 пациенты, страдающие СД, были разделены на 2 группы: первая группа состояла из 46 больных СД-1 с признаками диабетической кардиомиопатии, пациенты второй группы ($n=24$) не имели нарушений диастолической функции. При сравнении сосудодвигательной функции установлено наличие достоверного ухудшения эндотелийзависимой вазодилатации у больных с признаками диастолической дисфункции по сравнению с группой больных, не имеющих признаков диабетической кардиомиопатии – $6,24 \pm 0,24\%$ и $10,11 \pm 0,38\%$ соответственно, $p < 0,05$ (рис. 1). Необходимо отметить, что во время проведения манжеточной пробы у 12 из 24 пациентов с СД-1 без признаков диастолической дисфункции диаметр увеличивал-

ся более чем на 10%, тогда как у пациентов с признаками диабетической кардиомиопатии только у 2 больных из 46 (4,3%) сохранялась сосудодвигательная функция, т.е. диаметр во время проведения манжеточной пробы увеличивался более чем на 10 %.

Таким образом, на основании приведенных данных мы можем говорить о том, что по сравнению с группой контроля у пациентов с СД-1 нарушен нормальный физиологический ответ эндотелия на ишемическое повреждение, причем наиболее значимые нарушения отмечены у пациентов, страдающих СД-1 в сочетании с диабетической кардиомиопатией.

Известно, что эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови этих веществ или исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [10].

Рисунок 1. Показатели эндотелийзависимой вазодилатации (в %) после проведения манжеточной пробы у больных СД-1 с диастолической дисфункцией (СД+ДД) и без признаков диастолической дисфункции (СД-ДД)



* - $p < 0,05$ - различия между группой больных СД+ДД и контрольной группой достоверны; # - $p < 0,05$ – различия между группой больных СД-ДД и контрольной группой достоверны.

Эндотелин-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести поражения сосудистой стенки, чем в значительной мере может быть объяснен практический интерес к определению содержания этого пептида в крови [7, 11].

В исследование уровня эндотелина-1 вошли пациенты с СД 1 типа в количестве 61 человек, и 18 пациентов составили контрольную группу. Пациенты были сравнимы по возрасту и основным антропометрическим характеристикам.

Установлено, что уровень эндотелина-1 в плазме крови был повышен у больных СД и составил $1,33 \pm 0,23$ фмоль/мл по сравнению со здоровыми лицами, у которых этот показатель был равен $0,12 \pm 0,02$ фмоль/мл ($p < 0,05$). Наиболее высокий уровень эндотелина-1 обнаружен у больных с длительностью заболевания СД более 10 лет. У больных этой группы он составил $2,67 \pm 0,38$ фмоль/мл, достоверно отличаясь как от аналогичного показателя в контрольной группе ($0,12 \pm 0,02$ фмоль/мл), так и у больных с длительностью заболевания СД до 5 лет ($0,24 \pm 0,09$ фмоль/мл, $p < 0,05$). Таким образом, уровень эндотелина-1 у больных СД был повышен 11 раз по сравнению с контрольной группой, что, безусловно, свидетельствует о глубоких нарушениях функции эндотелия у больных СД-1.

Помимо этого, мы установили, что уровень эндотелина-1 был достоверно выше у больных СД с признаками диастолической дисфункции и составил $1,61 \pm 0,32$ фмоль/мл, что превышало аналогичный показатель в группе больных СД без признаков диастолической дисфункции в 2 раза ($0,86 \pm 0,25$ фмоль/мл, $p < 0,05$) и было в 13,4 раза выше, чем в контрольной группе, где уровень эндотелина-1 составил $0,12 \pm 0,02$ фмоль/мл (рис. 2).

Известно, что эндотелин-1 образуется в результате ограниченного протеолиза из «большого эндотелина» (Big-эндотелин) под влиянием эндоте-

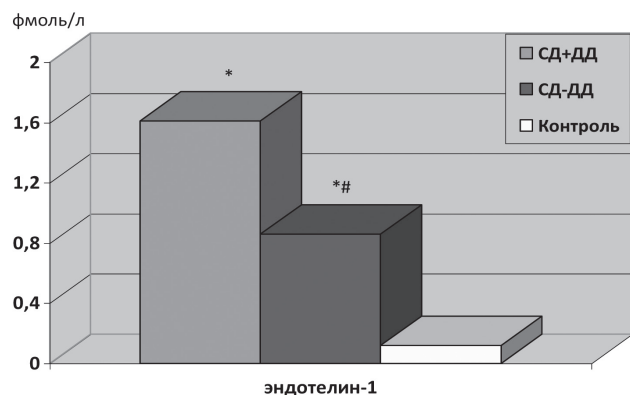
линпревращающего фермента. Нами предпринята попытка установить взаимосвязь между уровнями Big-эндотелина и эндотелина-1. Уровень Big-эндотелина в плазме венозной крови у больных СД-1 был повышен по сравнению с контрольной группой и составил $0,25 \pm 0,03$ фмоль/мл и $0,03 \pm 0,01$ фмоль/мл соответственно. Содержание Big-эндотелина, так же как и уровень эндотелина-1, был достоверно выше у больных СД-1 с признаками диастолической дисфункции и составил $0,37 \pm 0,04$ фмоль/мл, в то время как в группе больных с сохраненной диастолической функцией левого желудочка этот показатель равнялся $0,11 \pm 0,01$ фмоль/мл ($p < 0,05$). На основании полученных данных можно предположить наличие прямой зависимости между уровнем Big-эндотелина и эндотелина-1. Согласно литературным данным, оба пептида обладают вазоконстрикторными свойствами, что способствует усилению вазоконстрикции и изменению функции эндотелия.

На основании полученных данных мы можем утверждать, что у молодых больных СД-1 в генезе диабетической кардиомиопатии эндотелиальная дисфункция является одним из факторов, определяющих развитие поражений миокарда. При этом нарушение функции эндотелия проявляется как в нарушении эндотелийзависимой релаксации при проведении пробы с реактивной гиперемией, так в повышении уровня вазоконстрикторных пептидов, в частности, эндотелина-1 и Big-эндотелина.

Таким образом, процесс нарушения сосудодвигательной функции начинается с повреждения эндотелия. Его причиной могут быть различные аллергические, аутоиммунные, воспалительные, инфекционные процессы, механическое повреждение, повреждение эндогенными веществами (например, окисленными ЛПНП) и т.д. Как указывалось выше, одним из механизмов, ответственных за нарушение функции эндотелия, является активация иммунных комплексов и гиперпродукция про- и противовоспалительных цитокинов [9].

В последние годы нарушения сосудодвигательной функции все чаще связывают с иммунологическими процессами. В прогрессировании сердечно-сосудистой патологии важная роль отводится цитокинам ФНО- α и ИЛ-6. Эти цитокины вызывают нарушения тканевой микроциркуляции и гипоксию, провоцирующую активацию и накопление свободных радикалов. В результате активируются циркулирующие макрофаги и моноциты с повышением синтеза провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины усугубляют повреждение сердца, возникает эндотели-

Рисунок 2. Уровень эндотелина-1 в крови пациентов с СД-1 с диастолической дисфункцией (СД+ДД) и без признаков диастолической дисфункции (СД-ДД)



* - $p < 0,05$ - различия между группой больных СД+ДД и контрольной группой достоверны; # - $p < 0,05$ - различия между группой больных СД-ДД и контрольной группой достоверны.

Оригінальні дослідження

альная сосудистая дисфункция, что еще больше способствует усилению тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов [4, 9].

Для выяснения роли цитокинов в развитии эндотелиальной дисфункции и диабетической кардиомиопатии нами проведено обследование 49 больных СД-1 (18 мужчин и 31 женщины), средний возраст которых составил $28,84 \pm 0,73$ лет. Мы определяли уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у пациентов с СД-1 и у лиц контрольной группы.

Согласно нашим данным, уровень провоспалительных цитокинов был выше у пациентов с СД-1 по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы. Так, уровень ФНО- α составил у больных СД-1 $1,47 \pm 0,16$ пг/мл, у лиц контрольной группы – $0,31 \pm 0,09$ пг/мл ($p < 0,05$), ИЛ-6 – $1,82 \pm 0,19$ пг/мл и $0,58 \pm 0,12$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). При анализе индивидуальных величин этих показателей повышение содержания ФНО- α отмечено у 32 из 49 больных (64%), ИЛ-6 – у 29 из 49 больных (59%).

Наибольшее повышение уровня провоспалительных цитокинов наблюдалось у пациентов, страдающих СД-1 с явлениями диабетической кардиомиопатии, у которых содержание ФНО- α составило $1,94 \pm 0,22$ пг/мл, что в 2,2 раза превышало аналогичный показатель в подгруппе больных СД-1 без признаков диабетической кардиомиопатии ($0,86 \pm 0,16$ пг/мл) и было в 6,3 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Сходная тенденция наблюдалась и при определении уровня ИЛ-6. Так, уровень этого цитокина был в 1,5 раза выше, чем аналогичный показатель в подгруппе больных СД-1 без признаков диастолической дисфункции ($2,22 \pm 0,28$ пг/мл и $1,32 \pm 0,23$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$), и 3,8 раза выше, чем у лиц, не болеющих СД.

Таким образом, такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-6 и ФНО- α можно считать наиболее важными факторами риска развития диабетической кардиомиопатии [8, 9, 12].

Интересные и в некоторой степени неожиданные данные были получены при изучении уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных СД-1. Известно, что ИЛ-10, который продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тканевыми базофилами, является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, а также подавляет активность макрофагов [9]. Более того, многие исследователи полагают, что ИЛ-10 должен быть

включен в критерии оценки статуса больных с сосудистыми катастрофами и что низкий исходный уровень ИЛ-10 является показанием для проведения любой экспериментальной цитопротекторной терапии [12].

Мы установили, что у больных СД-1 уровень ИЛ-10 был в 7 раз выше, чем у здоровых лиц, и равнялся $2,02 \pm 0,13$ пг/мл в отличие от такового у лиц, не болеющих СД, где этот показатель составил $0,29 \pm 0,05$ пг/мл ($p < 0,05$). Также отмечалось увеличение уровня ИЛ-10 в группе больных СД-1 с явлениями диастолической дисфункции по сравнению с больным СД без признаков диабетической кардиомиопатии, где анализируемые показатели составили $3,42 \pm 0,26$ пг/мл и $1,05 \pm 0,09$ пг/мл, соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов, страдающих СД-1 с признаками диабетической кардиомиопатии, уровень ИЛ-10 был более чем в 3,2 раза выше, чем у больных СД без поражения миокарда и в 11 раз выше, чем у здоровых лиц.

Согласно данным литературы, уровень ИЛ-10 косвенно характеризует выраженность иммунного воспаления. Следовательно, мы можем предположить, что у молодых больных СД-1 отмечается гиперактивация иммунокомпетентных клеток и значительная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что сопровождается активацией системного иммунного воспаления, в отличие от пациентов старших возрастных групп, где напряженность системы иммунитета менее выражена и сопровождается снижением уровня противовоспалительных цитокинов с одновременным увеличением уровня провоспалительных агентов.

Выводы

У большинства (66%) молодых больных, страдающих сахарным диабетом 1 типа, отмечается субклиническая диастолическая дисфункция, являющаяся маркером диабетической кардиомиопатии. Основным фактором, ведущим к развитию данных изменений, является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушенной эндотелийзависимой релаксацией плечевой артерии в ответ на вызванную ишемию, что сопровождается повышением уровней вазоконстрикторных пептидов (эндотелина-1 и VEG-эндотелина) в плазме крови и напряжением системного воспаления со значительной секрецией про- и противовоспалительных цитокинов.

Литература

1. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы // Укр. кардіол. журн. 2001, № 4, 79-83.
2. Урбанович А.М., Сергієнко О.О. Діабетична автономна нейропатія серця: патогенез, діагностика і лікування // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. 1999, №5, 116-125.
3. Хомазюк А.І., Нещерет О.П., Глебова Л.І., Гончар І.В. Визначення показників метаболізму в окремих зонах міокарда в дослідженнях з екстракорпоральною перфузією вінцевих артерій // Укр. кардіол. журн. 1998, №5, 52-56.
4. Di Bonito, Cuomo S. Diastolic dysfunction in-patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration // Diab. Med. 1996, N13, 321-324.
5. Мироджов Г.К. Цитокины в патогенезе и патогенетической терапии хронического вирусного гепатита С. В кн: Клинические очерки по гепатологии и гастроэнтерологии. Душанбе, 2006, 74-84.
6. Остроумов Е.Н., Наумов В.Г., Саидова М.А. Сравнительный анализ параметрических изображений у больных дилатационной кардиомиопатией и ишемической болезнью сердца по данным радионуклидной вентрикулографии // Тер. арх. 1990, 62, №12, 24-28.
7. Anguera I., Magrina J., Setoain F.J. et al. Anatomopathological bases of latent ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetics // Rev. Esp. Cardiol. 1998, 51, N1, 43-50.
8. Barry O.P., Practic D., Lawson J.A., Fitzgerald G.A. Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles // J. Clin. Invest. 1997, 99, 2118-2127.
9. Crespo J., Cayon A., Fernandez-Gil P. et al. Gene expression of tumour necrosis factor α and TNF-receptors, p55 and p75, in unalcoholic steatohepatitis patients // Hepatology. 2001, N34, 1158-1163.
10. Chan N.N., Vallance P., Colhoun M. Nitric oxide and vascular responses in type 1 diabetes // Diabetologia. 2000, 43, N2, 137-148.
11. Cooper M.E., Gilbert R.E., Jerums G. Diabetic vascular complications // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1997, 24, N9-10, 770-775.
12. Dhalla N.S., Liu X., Panagia V., Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes // Cardiovasc. Res. 1998, 40, N2, 239-247.

Ендотеліальна дисфункція в розвитку діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу

Ю.Б. Бельчина¹, Л.К. Соколова², А.С. Єфімов²,
М.Д. Тронько²

¹НМАПО ім. П.Л. Шупика;

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

Резюме. У статті наведено сучасні дані про вплив ендотеліальної дисфункції на розвиток діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Вивчено показники основних про- і протизапальних цитокінів у хворих на цукровий діабет 1 типу з ознаками діабетичної кардіоміопатії.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична кардіоміопатія, ендотеліальна дисфункція, ендотелін, цитокіни.

Endothelial dysfunction in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes

Yu.B. Belchina¹, L.K. Sokolova², A.S. Efimov²,
N.D. Tronko²

¹P.L. Shchupryk Medical Academy of Postgraduate Education;

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The authors present current data on the effect of endothelial dysfunction on the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes. A study has been carried out of the parameters of the main pro- and antiinflammatory cytokines in patients with type 1 diabetes with signs of diabetic cardiomyopathy.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, endothelial dysfunction, endothelin, cytokines.

(Надійшла 20.09.2012)

Цереброваскулярна реактивність у хворих на цукровий діабет 1 типу

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

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

²Державна установа «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»

Резюме. Встановлено, що у хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігається зниження швидкості кровотоку в середньомозковій артерії. Коефіцієнт цереброваскулярної реактивності при проведенні функціональних проб у хворих на цукровий діабет 1 типу є вірогідно нижчим порівняно з особами контрольної групи. Припускається, що погіршення цереброваскулярної реактивності може бути одним із чинників ризику розвитку порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, середньомозкова артерія, коефіцієнт цереброваскулярної реактивності, швидкість кровотоку, функціональні проби.

В усіх країнах світу сьогодні спостерігається стійка тенденція до збільшення захворюваності і поширеності цукрового діабету (ЦД), що дозволяє дослідникам говорити про глобальну «епідемію» ЦД [1]. Так, за даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), зараз у світі нараховується близько 360 млн хворих на ЦД, а до 2030 року, за прогнозами експертів, кількість хворих збільшиться до 438 млн [2].

Не менш актуальною проблема ЦД є і в Україні: за офіційними статистичними даними в країні нараховується біля 1,2 млн хворих на ЦД, проте кількість людей із недиагностованою патологією у 2-3 рази більша [3].

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) привертають увагу лікарів, оскільки у 78% випадків вони призводять до розвитку інва-

лідності [3-5]. Так, за даними МОЗ, в Україні за рік реєструють близько 110 тис. мозкових інсультів, з яких майже 40 тис. закінчуються летально. На жаль, за рівнем смертності внаслідок інсульту Україна посідає перше місце в Європі. Окрім цього, інсульт посідає перше місце серед причин стійкої втрати працездатності [4, 5]. Близько 80% нових випадків інсульту можна уникнути, якщо приділяти належну увагу профілактичним заходам та освітній роботі серед населення.

ЦД є встановленим важливим незалежним чинником ризику ЦВЗ. Більше того, ризик гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на ЦД в 2-6 разів вищий порівняно з відповідними показниками в загальній популяції [6].

Проте механізми розвитку ЦВЗ у хворих на ЦД вивчено ще недостатньо. Одним із можливих патогенетичних чинників розвитку ЦВЗ у таких хворих може бути порушення цереброваскулярної реактивності, що характеризуєть-

* 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

ся змінами (у певному діапазоні) мозкового кровотоку у відповідь на функціональні стимули. На жаль, натепер більше уваги приділяється вивченню ЦВЗ у хворих на ЦД 2 типу [3, 7], тоді як при ЦД 1 типу (ЦД-1) кількість спостережень обмежена.

З огляду на все вищенаведене, метою нашої роботи було дослідження цереброваскулярної реактивності у хворих на ЦД-1.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 53 хворих на ЦД-1 (із них 23 чоловіків, 30 жінок). Середній вік пацієнтів становив $37,8 \pm 1,7$ роки. Групу контролю склали 45 осіб без ЦД, зіставні за віком та статтю. Середня тривалість ЦД становила $12,0 \pm 1,2$ років. Усі хворі перебували на інсулінотерапії. Рівень глікозильованого гемоглобіну становив $8,8 \pm 0,3\%$, артеріальний тиск (відповідно систолічний та діастолічний) в день обстеження – $125,6 \pm 2,2 / 80,6 \pm 1,6$ мм рт.ст. Дані представлено як похибка середнього \pm середнє відхилення.

У 23 (43,4%) хворих діагностовано наявність діабетичної ретинопатії, у 24 (45,3%) осіб – нефропатію I-V стадій (за класифікацією по Могенсену), у 46 (86,8%) хворих – діабетичну мікроангіопатію нижніх кінцівок та у 16 (30,2%) – діабетичну макроангіопатію нижніх кінцівок 1 та 2 стадії, діагноз периферичної невропатії встановлений у 41 (77,4%) хворого.

У день обстеження хворі не приймали напої, що містять кофеїн (кава, чай), α - та β -адреноблокатори, трициклічні антидепресанти з метою попередження впливу цих засобів на показники цереброваскулярної реактивності.

У пацієнтів, яких ми обстежували, в анамнезі не було порушень мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, вроджених вад серця, новоутворень головного мозку та його оболонок, аномалій розвитку судин, вроджених захворювань судин (фібромаскулярна дисплазія), хвороб крові (еритремія, лейкози), хронічних обструктивних захворювань легень. Також у дослідженні не брали участь пацієнти, які палять.

При проведенні доплерографії ми не виявили у хворих на ЦД-1 та в групі контролю гемодинамічно значущих стенооклюзивних уражень екстракраніальних судин головного мозку.

Церебральний кровообіг досліджували методом транскраніальної доплерографії, що дозволяє оцінити лінійні параметри кровото-

ку та функції центральних механізмів регуляції на приладі «Elega» («Siemens», Німеччина). Під час дослідження використовували два датчики: лінійний з частотою 7,5 МГц і транскраніальний з частотою 2,5 МГц. Оцінювались такі параметри гемодинаміки: пікова систолічна швидкість кровотоку, індекс резистентності судинної стінки, середня за часом максимальна швидкість кровотоку в середніх мозкових артеріях та індекс реактивності на функціональні навантажувальні тести. Для дослідження використовували транстемпоральний доступ через луску скроневої кістки в положенні пацієнта лежачи, голова повернута в сторону, протилежну стороні дослідження.

Для визначення цереброваскулярної реактивності використовували такі функціональні проби [8, 9]:

- гіперкапічну пробу (Breath-Holding), яка полягає в короточасній затримці дихання на 30-40 с;
- холодову пробу, під час якої кубики льоду прикладали протягом 5 с на область сонних артерій;
- гіпервентиляційну пробу, методика якої полягала у виконанні форсованих дихальних рухів протягом 1 хв.;
- ортостатичну пробу – зміна положення тіла з горизонтального на вертикальне;
- пробу з двохстороннім стисканням і розжиманням кисті протягом 5 хв. (Grip-test).

Кровообіг досліджували до та відразу після закінчення функціонального тесту.

Стан реактивності у відповідь на весь діапазон функціональних стимулів розраховували за формулою: $K = (V_1 - V_0) / V_0 \cdot 100\%$, де V_0 – фонові середня за часом швидкість кровотоку в середній мозковій артерії, V_1 – середня за часом швидкість кровотоку в середній мозковій артерії після проведення навантажувального тесту, K – коефіцієнт цереброваскулярної реактивності, виражений у відсотках.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel з використанням t-критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці p . Різниця вважалась вірогідною за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У хворих на ЦД-1 середня швидкість кровотоку в правій та лівій середніх мозкових артеріях (СМА) становила відповідно $111,8 \pm 1,3$

Оригінальні дослідження

см/с та $111,1 \pm 1,2$ см/с та була вірогідно нижчою від такої в групі контролю: $120,8 \pm 2,1$ см/с в правій СМА, та $121,7 \pm 2,2$ см/с – в лівій СМА ($p < 0,05$), що свідчить про зниження фонові швидкості кровотоку в головному мозку у хворих на ЦД-1.

Після виконання функціональних проб спостерігалися виразні зміни швидкості кровотоку по магістральних судинах не тільки в осіб контрольної групи, а й у групі хворих на ЦД-1 (табл. 1).

Таким чином, після проведення вазодилататорної гіперкапнічної проби ми бачимо вірогідне збільшення швидкості кровотоку відносно фонових показників у хворих на ЦД, проте ці зміни були вірогідно нижчими, ніж у групі контролю. Водночас при проведенні вазоконстрикторної проби з гіпервентиляцією ми спостерігали вірогідне зниження швидкості кровотоку відносно фонового показника у хворих на ЦД, що вірогідно не відрізняється від таких змін у групі контролю.

Для детальнішої характеристики змін цереброваскулярного кровотоку було використано коефіцієнт цереброваскулярної реактивності (КЦВР) (табл. 2).

Таблиця 1. Показники швидкості кровотоку (см/с; $M \pm m$) в середній мозковій артерії (СМА) хворих на ЦД-1 до та після проведення функціональних проб

Середня швидкість кровотоку, см/сек	Контрольна група	Хворі на ЦД-1
Фоновий показник швидкості кровотоку		
права СМА	$120,8 \pm 2,1$	$111,8 \pm 1,3^*$
ліва СМА	$121,7 \pm 2,2$	$111,1 \pm 1,2^*$
Гіперкапнічна проба		
права СМА	$151,8 \pm 3,4^{\#}$	$131,1 \pm 1,5^{**,\#}$
ліва СМА	$150,7 \pm 3,4^{\#}$	$130,2 \pm 1,4^{**,\#}$
Холодова проба		
права СМА	$149,0 \pm 2,8^{\#}$	$135,7 \pm 1,8^{*\#}$
ліва СМА	$147,8 \pm 2,9^{\#}$	$134,7 \pm 1,9^{*\#}$
Ортостатична проба		
права СМА	$131,0 \pm 2,5^{\#}$	$120,4 \pm 1,2^{*\#}$
ліва СМА	$131,4 \pm 2,5^{\#}$	$120,2 \pm 1,3^{*\#}$
«Grip-test»		
права СМА	$132,7 \pm 2,6^{\#}$	$121,8 \pm 1,6^{*\#}$
ліва СМА	$132,5 \pm 2,6^{\#}$	$121,1 \pm 1,5^{*\#}$
Гіпервентиляційна проба		
права СМА	$99,6 \pm 1,4^{\#}$	$98,4 \pm 1,1^{\#}$
ліва СМА	$99,5 \pm 1,2^{\#}$	$97,9 \pm 1,2^{\#}$

Примітка: вірогідність різниці: * – $p < 0,05$ і ** – $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою; $\#$ – $p < 0,01$ порівняно з фоновим показником до проведення проби.

Таблиця 2. Коефіцієнт цереброваскулярної реактивності ($M \pm m$) в СМА хворих на ЦД-1 при проведенні функціональних проб

Середня швидкість кровотоку	Контрольна група	Хворі на ЦД-1
КЦВР при проведенні гіперкапнічної проби, %		
права СМА	$25,6 \pm 1,3$	$17,30 \pm 0,83^*$
ліва СМА	$23,6 \pm 1,2$	$17,32 \pm 0,84^*$
КЦВР при проведенні холодової проби, %		
права СМА	$23,6 \pm 1,3$	$21,4 \pm 1,1$
ліва СМА	$21,6 \pm 1,3$	$21,3 \pm 1,2$
КЦВР при проведенні ортостатичної проби, %		
права СМА	$7,7 \pm 0,6$	$7,6 \pm 0,4$
ліва СМА	$7,2 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,6$
КЦВР при проведенні «Grip-test», %		
права СМА	$9,1 \pm 1,0$	$8,8 \pm 0,4$
ліва СМА	$8,2 \pm 0,9$	$9,3 \pm 0,4$
КЦВР при проведенні гіпервентиляційної проби, %		
права СМА	$17,7 \pm 0,9$	$12,0 \pm 0,7^*$
ліва СМА	$18,3 \pm 0,9$	$11,6 \pm 0,7^*$

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

У групі хворих на ЦД-1 при гіперкапнічній пробі коефіцієнт ЦВР як у правій, так і в лівій СМА був вірогідно нижчим, ніж в осіб контрольної групи. Крім того, вірогідне зниження КЦВР помічено у хворих на ЦД-1 порівняно з контрольною групою при проведенні гіпервентиляційної проби. Решта показників вірогідно не відрізнялась від таких у здорових осіб.

Отже, можна зробити висновок, що найінформативнішими для розрахунку коефіцієнта цереброваскулярної реактивності є гіперкапнічна та гіпервентиляційна проби, хоча вони відрізняються за здатністю впливу на регуляторні механізми.

Таким чином, ми виявили зниження швидкості церебрального кровотоку у хворих на ЦД-1. Причому у хворих на ЦД-1 порівняно зі здоровими особами спостерігалось зменшення як фонові швидкості кровотоку, так і показників після проведення функціональних проб. Більш того, погіршення цереброваскулярної реактивності відбувалось при проведенні як вазоконстрикторної, так і вазодилататорної проби. У сукупності це може свідчити про розвиток у хворих на ЦД-1 хронічної недостатності церебрального кровотоку.

Треба зазначити, що дотепер більше уваги приділялося змінам цереброваскулярної реактивності у хворих на ЦД-2 [3, 7]. Проте отримані нами результати свідчать, що у хворих на ЦД-1 також розвиваються зміни цереброваскулярної реактивності. Деякі автори поясню-

ють такі зміни розвитком мікроангіопатії – ускладненням, що є характернішим для ЦД-1 [10-13]. Діабетичним мікроангіопатіям, як відомо, властиве зниження швидкісних показників та підвищення індексів периферичного опору в дистальних відділах магістральних артеріальних судин [8, 9].

Висновки

У хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігається зниження фонові швидкості кровотоку по середній мозковій артерії відносно групи здорових осіб.

Коефіцієнт цереброваскулярної реактивності у хворих на цукровий діабет 1 типу при проведенні гіперкапічної та гіпервентиляційної проб був вірогідно нижчим, ніж такий у осіб контрольної групи.

Погіршення цереброваскулярної реактивності може бути одним із чинників ризику розвитку хронічних та гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Література

1. Zimmet P., Alberti K.G.M.M. Global and societal implications of the diabetes epidemic // J. Shaw Nature. 2004, 782 p.
2. IDF Diabetes Atlas. 4th edition. Brussels, Belgium. 2009, 101 p.
3. Мищенко Т.С., Перцева Т.С. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения // Междунар. неврол. журн. 2009, № 3 (25), 57-66.
4. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. 2011, № 5(85), 48-54.
5. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Журн. Укр. асоціації боротьби з інсультом. 2006, № 1, 3-7.
6. Маньковський Б.М. Інсульти у хворих на цукровий діабет // Судинні захворювання головного мозку. 2006, № 3, 33-36.
7. Mankovsky B. Stroke prevention in patients with diabetes mellitus // Diabetes. 2010, 2, N 1.
8. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели (методическое пособие). М., 2002. 39 с.
9. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основы клинической интерпретации данных ультразвуковых ангиологических исследований (методическое пособие). М., 2005. 40 с.
10. K pl r M., Paragh G., Erdei A. et al. Changes in cerebral

blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients // J. Nucl. Med. 2009, 50, N 12, 1993-1998.

11. Tantucci C., Bottini, P., Fiorani C. et al. Cerebrovascular reactivity and hypercapnic respiratory drive in diabetic autonomic neuropathy // J. Appl. Physiol. 2001, 90, 889-896.
12. F lesdi B., Limburg M., Bereczki D. et al. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes // Diabetes. 1997, 46, N 11, 1840-1845.
13. Kozera G.M., Wolnik B., Kunicka K.B. et al. Cerebrovascular reactivity, intima-media thickness, and nephropathy presence in patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2009, 32, N 5, 878-882.

Цереброваскулярная реактивность у больных сахарным диабетом 1 типа

Я.А. Саенко¹, А.В. Коваленко², Б.Н. Маньковский¹

¹ГУ "Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины";

²ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»

Резюме. Установлено, что у больных сахарным диабетом 1 типа отмечается снижение скорости кровотока в среднемозговой артерии. Коэффициент цереброваскулярной реактивности при проведении функциональных проб у больных сахарным диабетом 1 типа достоверно ниже в сравнении с лицами контрольной группы. Предполагается, что ухудшение цереброваскулярной реактивности может быть одним из факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, среднемозговая артерия, коэффициент цереброваскулярной реактивности, скорость кровотока, функциональные пробы.

Cerebrovascular reactivity in patients with type 1 diabetes mellitus

Ya.A. Saienko¹, A.V. Kovalenko², B.N. Mankovsky¹

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

²State Institution «Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. It has been established that patients with type 1 diabetes mellitus have had a lower blood flow velocity in the middle cerebral artery. The coefficient of cerebrovascular reactivity during functional tests is significantly lower in patients with type 1 diabetes compared to a control group. Such a deterioration of cerebrovascular reactivity is supposed to be one of the risk factors for misperfusion in patients with type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, middle cerebral artery, cerebrovascular reactivity coefficient, blood flow velocity, functional tests.

(Надійшла 25.09.2012)

Факторы прогрессирования метаболіческих нарушений в печени у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа

Л.Р. Бобронникова,
А.К. Журавлёва

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Проанализированы причины прогрессирования метаболіческих нарушений в печени у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа. Наиболее значимыми из них были инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение, способствующие раннему формированию метаболіческого синдрома и активации процессов фиброгенеза в печени и обусловленные дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, развитием системного воспаления и дисбалансом адипоцитокинов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, метаболіческие нарушения, метаболіческий синдром.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием, причинная связь которого ассоциирована с ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД-2), инсулинорезистентностью (ИР), гиперлипидемией и атеросклерозом, и рассматривается как одно из манифестирующих проявлений метаболіческого синдрома [1-3]. Эти заболевания имеют общие

патогенетические факторы, предопределяющие их развитие и прогрессирование, следовательно, могут сочетаться и потенцировать развитие друг друга [4]. НАЖБП выявляется у 80-90% лиц с ожирением, у 30-50% пациентов, страдающих СД, и у 90% обследованных с гиперлипидемией [2, 5]. Сочетание СД-2 и НАЖБП в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и занимает 4-е место среди причин летальности СД [6]. Абдоминальное ожирение играет важную роль как в патогенезе НАЖБП и связанных с ней метаболіческих

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

расстройств, так и СД-2, а ИР, по данным ряда авторов, является причиной накопления жира в печени [7, 8]. Это обусловлено особенностями висцеральных адипоцитов, которые характеризуются сниженной чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина и повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов [9, 10]. При этом низкая концентрация рецепторов инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышению продукции жирных кислот, увеличению уровня триглицеридов в крови и процессу атерогенеза [10]. Предполагается, что важную роль в развитии ИР играет изменение продукции адипоцитокинов, биологически активных белков, которые образуются в жировой ткани, таких как адипонектин, лептин, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α) и др. [3, 11, 12]. Возникающий при абдоминальном ожирении дисбаланс между адипоцитокинами может приводить к возникновению нарушений липидного и углеводного обмена, повышению артериального давления и, следовательно, к формированию метаболического синдрома и его компонентов [2]. Прогрессирование НАЖБП зависит от активности воспалительного процесса и интенсивности фиброза в печеночной ткани, однако причины и взаимосвязи между прогрессированием фиброза печени и нарушениями углеводного обмена, а также влияние гормонов жировой ткани на сочетанное течение НАЖБП и СД-2 изучены недостаточно.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования было изучить причинные факторы прогрессирования метаболических нарушений в печени и их взаимосвязи у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 85 пациентов с НАЖБП и СД-2 (субкомпенсированным): в 1-ю группу вошли 45 больных с сочетанным течением НАЖБП и СД-2, во 2-ю группу – 40 пациентов с НАЖБП. Контрольная группа ($n=20$) была максимально сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными. Средний возраст больных составил $56,4 \pm 4,6$ лет.

Диагностику СД-2 и МС проводили согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005). Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор

анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей – роста, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), определение соотношения ОТ/ОБ и индекса массы тела (ИМТ). Наличие абдоминального ожирения (АО) диагностировали при окружности талии (ОТ) 94 см у мужчин или более и 80 см или более у женщин.

Для верификации диагноза НАЖБП и оценки функционального состояния печени использовали биохимические и инструментальные методы исследований. Исследование гепатобилиарной системы выполнено по стандартной методике с помощью ультразвуковой диагностической системы «Philips HDI-11». Достоверными критериями жировой инфильтрации печени при УЗ-исследовании были гепатомегалия, среднезернистая трансформация структуры, гиперэхогенность паренхимы и дорзальное затухание эхосигнала. Функциональное состояние печени оценивали по биохимическим показателям: содержанию билирубина и его фракций (метод Ендрашика-Клеггорна-Гроффа), активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (метод Райтмана-Френзеля), γ -глутаматтранспептидазы (ГГТП) (унифицированная методика с использованием стандартного набора реактивов). Определяли соотношение АСТ/АЛТ, являющегося показателем прогрессирования фиброза печени. Для оценки наличия и активности воспалительного процесса в печени определяли уровень С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли толерантность к глюкозе. Показатели липидного спектра сыворотки крови (уровень общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald. Оценка уровня ИР проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assessment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-ИР). При значении НОМА-ИР более 2,77 диагностировали наличие ИР.

Содержание в сыворотке крови ФНО- α определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов

Оригинальні дослідження

«Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия). Концентрацию фибронектина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа («НВО Иммунотех», Москва). Уровень тромбоцитов в сыворотке крови определяли с помощью фотоэлектрического колориметра КФК-2. Изучали концентрацию в сыворотке венозной крови адипоцитокинов: лептина (ЛН) – методом ИФА с использованием набора фирмы «DRG Diagnostics» (Германия); адипонектина (АН) – методом ИФА с использованием набора «BioVendor» (Германия). Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.0 с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При оценке трофологического статуса у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 значение ИМТ составило в среднем $34,7 \pm 4,6$ кг/м², при этом 1 степень ожирения была диагностирована у 49,5%, 2 степень – у 27,0% и 3 степень ожирения – у 23,5% больных. У половины больных с АО длительность ожирения составила более 7 лет, а у 13,6% – с детства. ИМТ у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 в 1,2 раза превышал аналогичный показатель больных с НАЖБП ($p < 0,05$) (табл. 1), а индекс ОТ/ОБ – в 1,7 раза

($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы в 54,1% случаев диагностирована избыточная масса тела. Повышение ИМТ у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 согласуется с литературными данными о большом удельном весе неалкогольного стеатоза печени у пациентов с избыточной массой тела [1, 3]. В этом случае в печень поступает избыточное количество жиров и углеводов, которые преобразуются в жирные кислоты, являющиеся субстратом для синтеза триглицеридов, накапливающихся в гепатоцитах [7].

Уровень С-РБ в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение наблюдалось у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 ($p < 0,05$) и коррелировал с ИМТ ($r = 0,47$; $p < 0,001$), уровнем ГКН ($r = 0,44$; $p < 0,001$), АЛТ ($r = 0,49$; $p < 0,001$), уровнем ТГ ($r = 0,37$; $p < 0,04$), индексом НОМА-IR ($r = 0,41$; $p < 0,001$), что свидетельствовало о наличии системного воспаления.

При изучении функционального состояния печени (табл. 1) показатели активности АЛТ, АСТ и ГГТП у пациентов 1-й группы были существенно выше в сравнении с показателями больных 2-й группы и контролем ($p < 0,05$), что свидетельствовало об активности воспалительного процесса в печени. Соотношение АСТ/АЛТ было достоверно выше у пациентов 1-й группы в сравнении с показателями пациентов 2-й группы ($p < 0,05$), что свидетельствовало о взаимоотношающемся характере метаболических нарушений при сочетанном течении заболевания и высоким риске формирования фибротических изменений в печени. При оценке показателей липидного спектра нарушения липидного обмена достоверно чаще встречались у больных с сочетанным течением заболевания в сравнении с пациентами 2-й группы (соответственно у 91,4% и 46,20%, $p < 0,05$). При этом у 76,2% больных с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 была выявлена гиперхолестеринемия, у 20,7% – увеличение ХСЛПНП, а снижение уровня ХСЛПВП – у 33,1% пациентов ($p < 0,05$). Уровень ОХС у больных этой группы был достоверно выше, чем во 2-й группе и контроле ($p < 0,05$). Уровень ТГ в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП и СД-2 в 1,3 раза превышал показатели пациентов 2-й группы

Таблица 1. Клинико-биохимические показатели сыворотки крови обследованных пациентов (M ± m)

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа (n=20)	Больные	
		НАЖБП (n=40)	НАЖБП+СД-2 (n=45)
ИМТ	24,3±1,8	25,7± 3,7*	34,7± 4,6 ^{*/#}
АСТ, ммоль/л	0,44±0,05	0,47±0,06	0,64±0,7 ^{*/#}
АЛТ, ммоль/л	0,53±0,07	0,56±0,07	0,78±0,5 ^{*/#}
ГГТП, МЕ/л	43,7±12,7	57,1±15,2*	61,8±18,6 ^{*/#}
ГКН, ммоль/л	4,6±0,7	5,4 ±1,1	7,8±1,4 ^{*/#}
НьA _{1с} , %	4,8±0,6	5,1±0,9	7,1 ±1,4 ^{*/#}
НОМА-IR	1,6±1,3	3,6±1,8*	5,1±2,6 ^{*/#}
ТГ, ммоль/л	1,2±0,4	3,1±0,2*	4,3±0,6 ^{*/#}
ОХС, ммоль/л	4,2±0,8	6,2±0,4*	7,1±0,6 ^{*/#}
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30,06	1,1±0,05	0,72±0,03 ^{*/#}
ХСЛПНП, ммоль/л	3,0±0,21	3,36±0,3	4,1±0,4 ^{*/#}
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	226,0±23	220,0±24	200,0±44 ^{*/#}
Фибронектин, мкг/мл	337,2±7,8	395,0±8,2*	484,0±9,8 ^{*/#}
С-РБ, мг/л	2,85±0,21	7,75±0,28*	8,64±0,34 ^{*/#}

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля; # – достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами с НАЖБП.

($p < 0,05$) и в 3,5 раза – показатели группы контроля ($p < 0,05$), что связано с развитием так называемого порочного круга, когда жировая печень усиленно синтезирует триглицериды и липопротеиды очень низкой плотности. Из последних, вследствие повышения активности триглицеридсинтетазы и триглицеридлипазы, синтезируются β -липопротеиды [2]. Повышение концентрации ОХС и ТГ в 1-й группе пациентов прямо зависело от ИМТ ($r = 0,61$, $p < 0,05$; $r = 0,64$, $p < 0,05$ соответственно), что связано с прогрессированием метаболических нарушений в печени, в частности с избыточным поступлением в печень жиров и углеводов, преобразующихся в жирные кислоты и являющихся субстратом для синтеза ТГ, которые и накапливаются в гепатоцитах, что подтверждает теорию о влиянии дислипидемии на прогрессирование НАЖБП [3, 10]. Установлено, что снижение уровня ХСЛПВП у больных с НАЖБП и СД-2 наблюдалось значительно чаще, чем в группе сравнения (54,2% и 20,0% соответственно; $p < 0,05$). У пациентов 1-й группы отмечался более низкий уровень ХСЛПВП по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

У больных с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 имело место достоверное повышение уровня ГКН в 1,8 раза относительно контрольной группы ($p < 0,05$). Нарушение толерантности к глюкозе у пациентов с изолированным течением НАЖБП было выявлено у 9,4% пациентов ($p < 0,05$). Установлено достоверное повышение HbA_{1c} у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2, что свидетельствовало о негативном влиянии избыточного веса на углеводный обмен ($p < 0,05$). Снижение чувствительности тканей к инсулину по критерию НОМА-IR наблюдалось у 100% больных 1-й группы и у 87,1% больных 2-й группы ($p < 0,05$). Установлено, что уровень ИР коррелировал с содержанием в сыворотке крови АСТ ($r = 0,61$; $p < 0,001$), что подтверждает гипотезу о том, что одним из факторов развития и прогрессирования воспаления в печени является ИР. Корреляционный анализ выявил положительные связи между показателем ИР НОМА-IR и ИМТ ($r = 0,44$; $p < 0,001$), а также уровнем ТГ ($r = 0,39$; $p < 0,001$). При гипергликемии свободные радикалы кислорода образуются непосредственно из глюкозы, что запускает каскад реакций перекисного окисления липидов и белков с развитием гипоксии и приводит к увеличению модифициро-

ванной атерогенной фракции липопротеидов, ингибированию ферментативного звена антиоксидантной защиты, ведущей к нарушению процессов апоптоза и развитию системных метаболических изменений [7]. В ходе анализа показателей коагуляционного гемостаза выявлено повышение содержания в сыворотке крови уровня фибронектина в 1,4 раза у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2 в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Известно, что фибронектин является белком экстрацеллюлярного матрикса и маркером выраженности мезенхимально-воспалительного синдрома [5, 10]. Подобные изменения свидетельствуют о наличии гиперкоагуляционного синдрома, который способствует прогрессированию апоптоза печеночных клеток, усилению ИР, развитию и углублению гипоксии, активации свободнорадикального окисления липидов, деструкции клеточных мембран и замыканию порочного круга патогенеза НАЖБП [6]. Отмечено снижение содержания тромбоцитов в сыворотке крови у пациентов с сочетанным течением заболевания в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), что наряду с изменением соотношения АСТ/АЛТ опосредованно свидетельствовало о высоком риске фиброобразования в печени.

При анализе гормональных показателей в группах обследованных больных наблюдалось достоверное увеличение уровня ФНО- α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение этого показателя (в 4,1 раза, $p < 0,001$) наблюдалось при сочетании НАЖБП и СД-2 (табл. 2).

Установленные корреляционные взаимосвязи между показателями ФНО- α и АЛТ ($r = 0,44$; $p < 0,001$), а также ГТТП ($r = 0,41$; $p < 0,001$) свидетельствовали о роли ФНО- α в развитии цитолитического синдрома у пациентов с сочетанным течением НАЖБП и СД-2.

Таблица 2. Показатели гормонального профиля крови у обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа (n=20)	Больные	
		НАЖБП (n=40)	НАЖБП+СД-2 (n=45)
ФНО- α , пкг/мл	24,7 \pm 1,6	68,2 \pm 2,1*	106,2 \pm 2,8*#
Адипонектин, мкг/мл	12,4 \pm 3,2	9,8 \pm 2,8*	7,4 \pm 2,1*#
Лептин, нг/мл	6,2 \pm 4,6	11,9 \pm 7,9*	17,3 \pm 10,8*#

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля; # – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с НАЖБП.

Оригінальні дослідження

У обстежених пацієнтів була проаналізована роль дисбаланса АН і ЛН на прогресивне метаболічних порушень в печінці. Відомо, що АН належить до протекторних адипоцитокінів, так як має антидіабетичні, протизапальні, антиатерогенні та кардіопротекторні дії, а ЛН – адипоцитокін, який бере участь в регуляції поведінки їжі, сприяє підвищенню тону симпатическої нервової системи, розвитку атеросклерозу, запалення і ІР [9]. Рівень АН у пацієнтів з поєднаним перебігом захворювань був нижче, ніж у пацієнтів 2-ї групи і контролем ($p < 0,001$) і корелював з ІМТ ($p < 0,001$) і ступенем ожиріння ($p < 0,001$). Виявлені негативні зв'язки між рівнем АН і ІМТ ($r = -0,41$; $p < 0,001$), ОТ ($r = -0,38$; $p < 0,001$) співвідношенням ОТ/ОБ ($r = -0,36$; $p < 0,001$), рівнем ТГ ($r = -0,31$; $p < 0,001$), а також позитивна зв'язь між рівнем АН і ХСЛПВП ($r = 0,41$; $p < 0,001$). Встановлено негативна зв'язь між рівнем АН і глюкозою ($r = -0,36$; $p < 0,001$), індексом НОМА-ІР ($r = -0,32$; $p < 0,001$). Рівень ЛН сироватки крові був значно вище у хворих з поєднаним перебігом НАЖБП і СД-2 в порівнянні з пацієнтами 2-ї групи і контролем ($p < 0,001$). При цьому рівень ЛН сироватки крові у пацієнтів з ожирінням 3-ї ступені був вище, ніж у хворих з ожирінням 1-ї і 2-ї ступені ($p < 0,01$). Рівень ЛН корелював з показателем ІМТ ($r = 0,42$; $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,41$; $p < 0,001$), індексом НОМА-ІР ($r = 0,44$; $p < 0,001$). Отримані дані про взаємозв'язь вмісту гормонів жирової тканини з індексом маси тіла та окремими компонентами метаболічного синдрому у хворих з НАЖБП і СД-2 свідчать про можливість участі цих гормонів в утворенні метаболічного синдрому і його компонентів.

Литература

1. Бабак О.Я. Причини і метаболічні наслідки неалкогольної жирової хвороби печінки // Сучасна гастроентерологія. 2010, № 4 (54), 8-16.
2. Драпкина О.М. Неалкогольна жировая хвороба печінки і метаболічний синдром // Справочник поліклінічного лікаря. 2008, № 3, 77-80.
3. Nagymasi K., Reismann P., Racz K., Tulassay Z. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // Orv. Hetil. 2009, 150, N

- 48, 2173-2181.
4. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // QJM. 2010, 103, 71–83.
5. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоров'я України. 2009, № 1-2(206–207), 63-65.
6. Катеренчук В.І. Цукровий діабет типу 2. Діагностика та лікування на стадії предіабету // Міжнар. ендокринолог. журн. 2007, № 2 (8), 52-58.
7. Чернявский В.В. Жировая хвороба печінки як інтегральна проблема внутрішньої медицини // Новості медицини і фармації. 2011, № 4, 354.
8. Zobaiz M.M., Younossi J., Nugent C. Panel for obesity (relate steatohepatitis (NASH) // Obes. Surg. 2008, 18, 1430-1437.
9. Bugianesi E., Pagotto U., Manini R. et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 90, 3498–3504.
10. Lewis J.R., Mohanty S.R. Non-alcoholic fatty liver disease: a review and update // Digestive Diseases and Sciences. 2010, 55, 560-578.
11. Мамаев С.Н., Багамедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. 2008, 17, №4 35-39.
12. Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator // Cell Biochem. Funct. 2009, 27, N7, 407–416.

The factors of progression of metabolic disorders in the liver in patients with associated clinical variants of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

L.R. Bobronnikova, A.K. Zhuravlyova

Kharkiv National Medical University

Summary. The causes of the progression of metabolic disorders in the liver of patients with associated clinical variants of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus have been analyzed. Insulin resistance and abdominal obesity, which promote early formation of metabolic syndrome and activation of fibrogenesis in the liver and are caused by dyslipidemia, impaired carbohydrate metabolism and development of systemic inflammation and imbalance of adipocytokines have been the most significant.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, metabolic disorders, metabolic syndrome.

(Надійшла 5.02.2013)

Метформин: более 50 лет достижений и открытий

Л.К. Соколова

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

Еще в средние века для лечения сахарного диабета использовали целебные свойства растения, известного под многими названиями – *Galega officinalis* (французская лилия), *goat's rue* (козляная рута), *French lilac* (французская сирень), ложное индиго и другие.

С конца 1980-х гг. применение метформина обусловлено растущим интересом к синдрому инсулинорезистентности, как к одному из основных компонентов патогенеза сахарного диабета (СД) 2 типа. В настоящее время метформин, выпущенный на рынок более 50 лет назад, является общепринятым препаратом первой линии в лечении СД 2 типа, особенно у пациентов с избыточным весом. В 2006 г. Международная федерация диабета приняла новые рекомендации по лечению СД, в которых метформин был предложен в качестве препарата первой линии в сочетании с изменением образа жизни для стартового лечения [1]. На протяжении последних лет это положение не подверглось изменению. Американская диабетическая ассоциация (ADA), Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологии (AACE), совместный консенсус ADA–EASD (2012) также рекомендуют метформин в качестве терапии первой линии при СД 2 типа.

Хорошо известно, что метформин, применяемый в виде монотерапии, обладает сахароснижающей способностью, равной по эффективности

основным группам сахароснижающих препаратов. Комбинация метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином значительно расширяет возможности достижения целевых уровней гликемии у больных СД 2 типа.

По оценкам, монотерапия метформином снижает уровень HbA_{1c} примерно на 1,5% с дозозависимым эффектом снижения глюкозы [2]. Garber et al. [3] и Fujioka et al. [4] описали четкую зависимость доза-реакция при лечении метформином и выявили, что его терапевтическая доза составляет от 1500–2000 мг/день и может достигать 2500–3000 мг/день у лиц с выраженным ожирением. Доказано, что эффективность терапии метформином не зависит от возраста, массы тела, продолжительности СД, уровня инсулина и С-пептида крови. При выборе препарата для лечения больного СД 2 типа, особенно с избыточной массой тела, всегда нужно помнить о доказанных преимуществах метформина у этой категории больных, представленных в исследовании UKPDS.

Метформин можно безопасно и эффективно комбинировать со всеми пероральными противодиабетическими средствами и инсулином, что нашло отражение в рекомендациях ADA–EASD (2012 г.).

Несомненным положительным эффектом метформина является его кардиопротекторное действие. Основные клинические результаты часто цитируемого исследования UKPDS можно сформулировать следующим образом: метформин является препаратом, обеспечивающим

* 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

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Огляд

значительное снижение риска развития макроангиопатий у пациентов с СД 2 типа при использовании в качестве монотерапии; риск развития микроангиопатий снижается одинаково у пациентов с СД 2 типа, леченых метформином, производными сульфонилмочевины или инсулином [5].

В последние годы в медицинской литературе все чаще появляются новые показания для использования метформина, не связанные с его антигипергликемическим действием.

В частности, предположение об эффективности метформина у пациентов с ожирением без СД сформулировано на основе его влияния на инсулинорезистентность и снижение веса. Desilets et al. [6] рассмотрели все существующие исследования эффективности метформина относительно потери веса, и установили, что значительное снижение веса наблюдается у взрослых пациентов и подростков с избыточной массой тела или ожирением, не страдающих диабетом; отмечено также положительное влияние на метаболические параметры, такие как артериальное давление, окружность талии, уровень липидов и глюкозы/инсулина. Эффективность метформина у взрослых пациентов с ожирением способствовала проведению новых исследований в педиатрической практике [7]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на то, что выявлен положительный эффект на массу тела у детей с резистентностью к инсулину, по-прежнему необходимы дополнительные исследования, прежде чем будет предложено использование метформина для снижения веса у детей с ожирением без диабета.

Интересными являются данные о применении метформина в качестве препарата, замедляющего прогрессирование нарушений углеводного обмена и тормозящего переход со стадий нарушенной толерантности к углеводам в клинически выраженный СД 2 типа. В частности, в 2002 г. в журнале *New England Journal of Medicine* опубликованы результаты Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program (DPP)). DPP – это крупное многоцентровое клиническое исследование, целью которого являлось определение того, может ли умеренное снижение массы тела при изменениях рациона и повышении физической активности или лечение пероральным сахароснижающим препаратом метформином (Глюкофажем) предотвращать или замедлять развитие СД 2 типа. В ходе исследования DPP участники из 27 клинических центров США случайным образом распределялись в различные группы лечения. Первая группа, носившая название группы изменения

образа жизни, получала интенсивный тренинг по соблюдению диеты, физической активности и изменению поведения. Целью являлось снижение массы тела на 7 процентов и сохранение достигнутых результатов путем снижения калорийности пищевого рациона, а также выполнения физических упражнений в течение в общей сложности 150 минут в неделю. Вторая группа принимала 850 мг метформина два раза в сутки. Третья группа получала плацебо вместо метформина. Участники в группах метформина и плацебо также получали информацию о диете и физических упражнениях, но не получали интенсивного мотивационного консультирования. Все 3234 участника исследования имели избыточную массу тела и предиабет, являющиеся широко известными факторами риска развития СД 2 типа. У участников, принимавших метформин, отмечалось снижение риска развития диабета на 31%. Метформин оказывался эффективным как у мужчин, так и у женщин, был наиболее эффективен у людей в возрасте от 25 до 44 лет и у лиц с ожирением при ИМТ более 35 кг/м². Данные этого и других аналогичных исследований послужили основанием для применения метформина у пациентов с предиабетом.

Длительное время СД 2 типа традиционно рассматривался как заболевание, характерное для взрослых людей, преимущественно среднего и пожилого возраста. Однако с ростом распространенности СД 2 типа в последнем десятилетии заболевание все чаще выявляется среди более молодого контингента населения, включая детей и подростков.

Данные многолетних многоцентровых исследований по эффективности пероральных сахароснижающих препаратов у детей и подростков отсутствуют. Только метформин прошел рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования у подростков с НТГ и СД 2 типа.

В 16-недельном рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Jones K.L. с соавт. с участием российских исследователей [8], была подтверждена безопасность и эффективность применения метформина для лечения СД 2 типа у детей и подростков. 82 подростка с СД 2 типа в возрасте 10-16 лет принимали метформин в дозе 1000 мг дважды в день. Использование метформина привело к значительному снижению уровня глюкозы в плазме натощак и уровня HbA_{1c} (7,5% против 8,6% в сравнении с группой, получавшей плацебо, соответственно). Кроме того, среднее содержание общего холестерина в сыворотке крови

снизилось в группе, получавшей метформин, по сравнению с небольшим увеличением в группе плацебо. Средний вес в большей степени снизился в группе, получавшей метформин (-1,5 кг против -0,9 кг в группе плацебо). Как и у взрослых пациентов, наиболее частыми нежелательными явлениями были боли в области желудка (25% против 12% в группе плацебо), диарея, тошнота, рвота (17% против 10% в группе плацебо), головная боль. Не было отмечено случаев клинической гипогликемии, лактацидоза или клинически значимых изменений физического состояния. Случаев прекращения приема метформина из-за нежелательных эффектов со стороны ЖКТ не зафиксировано.

Еще одно значимое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 6-месячное исследование метформина в дозе 1000 мг/сут. было проведено у 29 подростков с ожирением (без СД) в возрасте 12-19 лет, ближайшими родственниками которых были пациенты с СД 2 типа. Лечение метформином существенно снижало уровень глюкозы и инсулина плазмы ($p < 0,02$) по сравнению с исходными показателями, тогда как прием плацебо не оказывал значимого влияния на указанные параметры. Более того, индекс массы тела значимо снижился на фоне приема метформина, в отличие от плацебо [9].

Полученные данные послужили основанием для возможности использования метформина при лечении СД 2 типа в педиатрической практике. В настоящее время метформин – это единственный пероральный сахароснижающий препарат, одобренный для использования у подростков и детей, начиная с 10-летнего возраста.

По-прежнему важным и активно обсуждаемым остается вопрос о возможности применения метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). К настоящему времени накоплен опыт, свидетельствующий о пользе использования метформина при лечении пациентов с СД 2 типа и ХСН. Согласно результатам ряда работ, показано, что у лиц с начальными стадиями ХСН при использовании метформина отмечался более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты [10, 11].

Большее внимание привлекают к себе потенциальные механизмы, лежащие в основе положительного эффекта метформина [12-23]. К данному моменту были высказаны предположения о трех таких механизмах. На основании экспериментальных данных можно предположить, что основным механизмом, вероятно, является активация аденозин-монофосфат-активирован-

ной протеинкиназы (АМРК). В экспериментах на мышах с моделированным диабетом и сердечной недостаточностью (СН) метформин активирует АМРК, что приводит к увеличению ее фосфорилирования, которое, в свою очередь, способствует увеличению фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Таким образом, возрастают уровни NO в плазме и миокарде, что, в конечном счете, приводит к улучшению функции эндотелия, сохранению фракции выброса левого желудочка, уменьшению дилатации левого желудочка, улучшению конечного диастолического давления левого желудочка, а также к уменьшению миокардиального апоптоза.

Второй механизм, как представляется, состоит в уменьшении кардиального фиброза. У мышей при моделировании СН метформин уменьшал вызванный нагрузкой кардиальный фиброз путем ингибирования действия трансформирующего фактора роста бета (TGF-1) в кардиальных фибробластах. Этот механизм нуждается в дальнейшем прояснении и подтверждении, учитывая, что другие экспериментальные работы показали, что метформин понижал содержание триглицеридов в миокарде, но не оказывал влияния на фиброз. Интересно, что возможно наличие связи между двумя упомянутыми механизмами, так как увеличение фосфорилирования АМРК и eNOS, как было показано, снижает TGF-1 и основной фактор роста фибробластов (bFGF) как в кровотоке, так и в миокарде.

Третий механизм действия метформина связан с увеличением утилизации глюкозы через ее окисление в клетках миокарда. Действительно, метформин, как сообщается, увеличивает количество белков-переносчиков глюкозы GLUT1 и GLUT4, что облегчает внутриклеточное поглощение и утилизацию глюкозы. Восстанавливая окисление глюкозы, метформин улучшает энергоснабжение миокарда и блокирует перекисное окисление свободных жирных кислот (СЖК). Наличие СЖК в кровотоке может быть повышенным при СН, что оказывает кардиотоксическое действие.

Около 10 лет назад появились работы по использованию метформина при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). СПКЯ представляет собой сложный гетерогенный синдром с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, которому подвержены 6,6-6,8% женщин репродуктивного возраста [24]. Резистентность к инсулину и гиперинсулинемия выявляются у 50-70% женщин, страдающих СПКЯ, и распространенность мета-

Таблиця. Резюме молекулярной и метаболической активности метформина

<p>Эффекты, способствующие снижению массы тела:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение аппетита
<p>Гипогликемические эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение абсорбции углеводов в кишечнике (снижение постпрандиальной гипергликемии) • Ингибирование глюконеогенеза в печени: ингибирование цикла Кребса и/или окислительного фосфорилирования путем активации АМРК • Повышение стимулированного инсулином транспорта глюкозы в скелетные мышцы: увеличение активности GLUT-4, а также увеличение неокислительной утилизации глюкозы в скелетных мышцах
<p>Антилипидемические эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышение этерификации свободных жирных кислот и ингибирование липолиза в жировой ткани
<p>Антидиабетические защитные эффекты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Защита β-клеток от глюкозо- и липотоксичности: защита секреторной способности β-клеток
<p>Гепатозащитные эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение печеночной резистентности к инсулину
<p>Противоопухолевые эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Непрямой эффект: путем снижения резистентности к инсулину и снижения уровней ИФР-1 • Прямой эффект: с помощью АМРК-связанных и АМРК-независимых клеточных путей
<p>Кардиозащитные эффекты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аддитивный эффект снижения веса и улучшения липидного профиля, обеспечиваемый длительным применением • Влияние на эндотелиальные факторы, такие как PAI-1

АМРК – АМФ-активируемая протеинкиназа, GLUT-4 – переносчик глюкозы типа 4, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, PAI-1 – ингибитор активаторов плазминогена-1 (Адаптировано из A.F.G. Cicero1, E. Tartagni1, S. Ertek. *Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice* // Arch. Med. Sci. 2012, 8, 5, 907-917 [31])

болического синдрома у этой категории женщин выше, чем по сравнению с аналогичной группой, рандомизированной по возрасту и весу [25]. Показано, что применение метформина усиливает овуляторный процесс в яичниках, нормализует менструальный цикл и снижает уровень циркулирующих андрогенов. Исследователями было доказано прямое, инсулиннезависимое влияние метформина на стероидогенез в яичниках, подавление базального и стимулированного прогестерона и эстрадиола. Другие исследования показали, что применение метформина в дозировке 500 мг три раза в день уменьшает секрецию инсулина и продукцию 17-альфа-гидроксипрогестерона яичниками с восстановлением самостоятельной или индуцированной кломифеном овуляции, независимо от потери веса. Эти данные позволяют рассматривать применение метформина и других повышающих чувствительность к инсулину лекарств в качестве нового подхода к лечению гиперандрогении яичникового генеза и нарушенной овуляции при СПКЯ. Они также позволяют предполагать, что длительный прием метформина может быть полезным в лечении инсулинорезистентности в плане снижения риска развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений у этой группы пациенток. Однако нужно отметить, что в настоящее время данные литературы едины в том, что применение метформина само по себе не достаточно для восстановления регулярных менструаций и овуляции

у пациенток с СПКЯ и должно сочетаться с другой патогенетической терапией данного синдрома [26].

Известно, что при СД повышен риск развития онкологических заболеваний. Предрасполагающим фактором у больных СД 2 типа может быть ожирение, а также высокие уровни инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), из-за пролиферативных эффектов инсулина. Показано, что несмотря на повышенный риск развития рака у больных СД, пациенты, принимающие метформин, имеют снижение риска развития рака почти на 40% [27-29].

Совсем недавно появились работы о способности метформина снижать уровень тиреотропного гормона у больных с гипотиреозом, не влияя при этом на уровень свободного T₄ в крови [30].

На сегодняшний день существует форма метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж XR), что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и снижать уровень побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в 2 раза.

Таким образом, не вызывает сомнений, что метформин – это лекарство с огромными потенциальными возможностями. В заключение хотелось бы привести высказывание современных специалистов по эндокринологии: «Расцвет Французской сирени еще приведет к расцвету новых направлений в лечении сахарного диабета» [32].

Литература

1. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A Consensus Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetologia*. 2006, 49, 1711-1721.
2. Scarpello J.H.B. Optimal dosing strategies for modelling the clinical response to metformin in type 2 diabetes // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2001, 1, 28-36.
3. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: result of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial // *Am. J. Med.* 1997, 103, 491-497.
4. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I. et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies // *Diabetes Obes. Metab.* 2005, 7, 28-39.
5. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years // *Br. Med. J.* 1995, 310, 83-88.
6. Desilets A.R., Dhakal-Karki S., Dunican K.C. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes // *Ann. Pharmacother.* 2008, 42, 817-826.
7. Park M.H., Kinra S., Ward K.J. et al. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review // *Diabetes Care*. 2009, 32, 1743-1745.
8. Jones K.L., Arslanian S., Peterokova V.A. et al. Metformin in pediatric patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002, 25, 89-94.
9. Кураева Т.Л. Метформин в лечении сахарного диабета 2 типа у детей и подростков // *Педиатрия*- 2011, 1, 15-21.
10. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A. et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure // *Diabetes care*. 2005, 28, 2345-2351.
11. McDonald A., Eurich D.T., Mayumidar S.R. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database // *Diabetes Care*. 2010, 33, 1210-1219.
12. Boyd A., Nawarskas J. Metformin use in decompensated heart failure // *Cardiol. Rev.* 2008, 16, 269-272.
13. Nye H.J., Herrington W.G. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? // *Nephron Clin. Pract.* 2011, 118, 380-383.
14. Khurana R., Malik I.S. Metformin: safety in cardiac patients // *Postgrad. Med. J.* 2010, 86, 371-373.
15. Gundewar S., Calvert J.W., Jha S. et al. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure // *Circ. Res.* 2009, 104, 403-411.
16. Sasaki H., Asanuma H., Fujita M. et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase // *Circulation*. 2009, 119, 2568-2577.
17. Calvert J.W., Gundewar S., Jha S. et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling // *Diabetes*. 2008, 57, 696-705.
18. Yin M., van der Horst I.C., van Melle J.P. et al. Metformin improves cardiac function in a non-diabetic rat model of post-MI heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011, 301, H459-H468.
19. Xie Z., Lau K., Eby B. et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice // *Diabetes*. 2011, 60, 1770-1778.
20. Wang X.F., Zhang J.Y., Li L. et al. Metformin improves cardiac function in rats via activation of AMP-activated protein kinase // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011, 38, 94-101.
21. Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest.* 2001, 108, 1167-1174.
22. Xiao H., Ma X., Feng W. et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway // *Cardiovasc. Res.* 2010, 87, 504-513.
23. Fischer Y., Thomas J., Rosen P., Kammermeier H. Action of metformin on glucose transport and glucose transporter GLUT1 and GLUT4 in heart muscle cells from healthy and diabetic rats // *Endocrinology*. 1995, 136, 412-420.
24. Diamanti-Kandaraki E., Christakou C.D., Kandaraki E., Economou F.N. Metformin an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2010, 162, 193-212.
25. Dokras A., Bochner M., Hollinrake E. et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome // *Obstet. Gynecol.* 2005, 106, 131-137.
26. Katsiki N., Hatzitolios A.I. Insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome: an update // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010, 22, 466-476.
27. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // *CA Cancer J. Clin.* 2010, 60, 207-221.
28. Jonhson A., Pollak M. Insulin, glucose and increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2010, 53, 2086-2088.
29. Papanas N., Maltezos E., Mikhailidis D.P. Metformin and cancer: licence to heal? // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2010, 19, 913-917.
30. Rezz nico J., Rezz nico M., Pusiol E. et al. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance // *Metab. Syndr. Related Disord.* 2011, 9, 69-75.
31. Cicero A.F.G., Tartagni E., Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice // *Arch. Med. Sci.* 2012, 8, 5, 907-917.
32. Witters L.A. The blooming of the French lilac // *J.Clin. Invest.* 2001, 108, 1105-1107.

Особливості патогенезу та лікування діабетичної нейропатії (огляд літератури)

Н.В. Скрипник

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. В огляді літератури розглянуто патогенетичні механізми розвитку і прогресування проявів нейропатії у хворих на цукровий діабет. Обґрунтовано сучасні підходи медикаментозної корекції діабетичної нейропатії та її метаболічних порушень.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нейропатія, Вітаксон®.

Актуальність теми. Поширеність захворювання, інвалідизація хворих, висока смертність зробили цукровий діабет (ЦД) одним із пріоритетів національних систем охорони здоров'я усіх країн світу. Щороку у світі кількість хворих на ЦД збільшується на 7 млн осіб, реєструється близько 3 млн смертельних випадків, пов'язаних із діабетом, кожні 10 секунд від цієї хвороби помирає одна людина [1, 2]. Ураження нервової системи у хворих на ЦД – одне із найчастіших ускладнень (у 80-90% хворих на ЦД). Діабетична полінейропатія (ДПН) у хворих на ЦД 2-го типу має місце вже на момент діагностування діабету. Частота розвитку ДПН корелює з тривалістю, тяжкістю перебігу та ступенем компенсації ЦД. Ураження периферійної нервової системи значно погіршує якість життя хворих на ЦД внаслідок больового синдрому, слабкості в ногах, порушення координації, у решті решт, можливий розвиток синдрому діабетичної стопи, діабетичної остеоартропатії і ампутації нижніх кінцівок [3-5]. Ураження автономної нервової

системи – діабетична автономна нейропатія – є тяжким і частим ускладненням, яке спостерігається у 16,8-54,0% хворих на ЦД. Її існування не тільки істотно впливає на перебіг ЦД та інших його ускладнень – вона визнана самостійним незалежним фактором смертності, що у 2-10 разів зменшує виживання хворих на ЦД [3, 6].

Патогенетичні механізми діабетичної нейропатії. На сьогодні відомо, що ураження нервової системи при ЦД є результатом взаємодії метаболічних, судинних, дизимунних і генетичних чинників [7, 8]. За умов гіперглікемії глюкоза в нервових клітинах не може повною мірою включатися в процес гліколізу внаслідок часткового інгібування супероксидом одного із ферментів гліколізу гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, тим самим «розвертаючи» перетворення всіх інших метаболітів (глюкози, фруктозо-6-фосфату, гліцеральдегід-3-фосфату) у напрямку альтернативних патологічних шляхів їх перетворення [9]. По-перше, це активація поліолового шляху з накопиченням сорбітолу в клітинах та порушенням обміну міоїнозиту. По-друге, іншим альтернативним шляхом утилізації глюкози при гіперглікемії є гексозаміновий шлях, який призводить до виснаження запасів

* адреса для листування (Correspondence): Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна, e-mail: skrypnyknadiya@gmail.com

клітинного глутатіону. В умовах гіперглікемії в середині клітин-мішеней значно зростає синтез діацилгліцеролу, який є активатором класичних ізоформ ферменту протеїнкінази С ($-\beta$, $-\delta$, $-\alpha$) і редокс-сенситивного чинника транскрипції NF- κ B, що стимулює експресію прозапальних цитокінів, спричинюючи розвиток судинної дисфункції. При цьому знижується активність ендотеліальної NO-синтази, внаслідок чого зменшується синтез монооксиду нітрогену (NO), посилюється синтез вазоконстрикторної субстанції – ендотеліну-1. Окрім того, гіперглікемія призводить до активації перетворення гліцеральдегід-3-фосфату на трифосфатоксоальдегід, посилення процесів неферментативного і ферментативного глікування мембранних і цитоплазматичних білків з накопиченням кінцевих продуктів неферментативного глікування (КПНГ) [10]. Неферментативне глікування означає реакцію конденсації між глюкозою і аміногрупою білка. Мішенями глікування невральних протеїнів є компоненти периферійної нервової тканини: периневральна базальна мембрана, ендоневральні мікросудини, аксональний цитоскелет, мієлінові протеїни. Ендоневральна гіпоксія, зумовлена патологією мікроциркуляції, підвищує активність вільних радикалів, що призводить до тромбогенної трансформації ендотелію судинної стінки за допомогою активації чинника транскрипції NF- κ B і змінює структуру стінок капілярів, підсилюючи ендоневральну гіпоксію. І навпаки, причиною змін функції ендотеліальних клітин і експресії генів може вважатися оксидативний стрес [11]. В умовах гіперглікемії внаслідок перенавантаження циклу Кребса надлишком глюкози в електрон-транспортному ланцюгу утворюється велика кількість донаторів вільних електронів – НАД \cdot H та ФАД \cdot H, які передають ці електрони на молекули кисню з утворенням радикалів супероксиду, реактивних сполук кисню. Причиною блокади природного обміну глюкози є активація спеціальних полімераз, полі/АДФ-рибозил/полімераз, шляхом пригнічення активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, яка є ключовим ферментом гліколітичного каскаду, що виникає у відповідь на руйнування мітохондріальної ДНК супероксидом [12], а в результаті внаслідок гіперпродукції НАДФН-залежної оксидази виникає експресія понад 200 генів, більшість з яких регулюють процеси клітинного поділу, росту і диференціюван-

ня. Внаслідок цього процесу, що призводить до зниження НАД $^{+}$, відбувається уповільнення гліколізу, зменшення утворення АТФ і пригнічення транспорту електронів; це зумовлює розвиток гострої ендотеліальної дисфункції в уражених судинах. Саме тому оксидативний стрес, причиною розвитку якого при ЦД є утворення надлишку вільних радикалів з інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків та ДНК на тлі слабкості власної антиоксидантної системи, вважається фундаментальним механізмом у патогенезі усіх ускладнень діабету, включно з невропатією [8]. Оскільки частина антиоксидантів синтезується та активується печінкою, зокрема ферменти глутатіонової системи, супероксиддисмутаза, каталаза, трансферин, церулоплазмін [13], їх активність певною мірою залежить від функціонального стану гепатоцитів.

Сучасні методи лікування діабетичної невропатії. Аналізуючи сучасні підходи до лікування ДПН у хворих на ЦД, слід виділити такі основні моменти. Терапія ДПН базується на принципах:

- 1) досягнення показника глікемії, максимально наближеного до нормоглікемії;
- 2) патогенетичне лікування, засноване на сучасних уявленнях про механізми формування ДПН;
- 3) симптоматична терапія, наприклад, застосування протибольових препаратів;
- 4) профілактика пізніх ускладнень і виключення, по можливості, чинників ризику їх розвитку.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на ЦД, Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.12 № 1118, Додатком до наказу МОЗ №574 від 05.08.2009 № 57408, метою лікування ДПН вважається покращення якості життя, нормалізація клінічних даних та параметрів параклінічних досліджень і сповільнення прогресування невропатії [14].

Важливість хронічної гіперглікемії в патогенезі ускладнень ЦД підтверджено класичними міжнародними рандомізованими багаточетковими дослідженнями: UGDP (1971), UKPDS (1998), PROACTIVE (2004), DIGAMI 2 (2005), ACCORD (2008), VADT і ADVANSE (2008). Доцільність призначення адекватної цукрознижувальної терапії визначається її впливом на прогностично значущий показник – вміст глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Необхідно прагнути досягнення цільових рівнів, що асоціюється з максимально позитивним ефектом терапії. Відповідно до останнього консенсусу ADA і EASD (2009), уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.12 № 1118) рівень HbA_{1c} не має перебільшувати 7%. Контроль вмісту HbA_{1c} слід проводити кожні 3 місяці до досягнення цільового рівня, надалі – кожні 6 місяців. Однак, лише нормалізація вуглеводного, ліпідного обмінів є явно недостатньою для попередження прогресування ДПН, хоча досягнення так званих «цільових цифр» HbA_{1c} , натщесерцевої і постпрандіальної глікемії, ліпідного спектру крові залишаються пріоритетним.

З урахуванням сучасних уявлень про механізми ураження нервів при діабетичній нейропатії розроблено багато патогенетично обґрунтованих методик лікування: призначення інгібіторів альдозредуктази – для блокування одного з альтернативних шляхів утилізації глюкози з накопиченням сорбітолу в клітині; аміногуанідинів – для зменшення глікування білків; інгібітора протеїнкінази С рубокситаурину; гамма-лінолевої кислоти – для нормалізації метаболізму есенціальних жирних кислот; вазодилаторів (інгібіторів АПФ або аналогів простагліцину) – для поліпшення інтраневрального кровотоку; використання факторів росту нерва для регенерації нервового волокна і відновлення аксонального транспорту; нейротрофічних середників – церебролізіну, актовегіну; антиоксидантів для зменшення проявів «оксидативного стресу»; призначення жиророзчинного вітаміну B_1 для поліпшення трофіки нервів [15-17]. Терапією майбутнього при ДПН вважають нейротрофічні фактори, фактори росту, генну терапію, імунотерапію, інгібітори полі(Адр-рибозо)полімерази і неімуносупресивні імунофільні ліганди.

Дослідження за оцінкою ефективності найбільш дієвого антиоксиданту, альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК), показали потенційні можливості препаратів цієї групи (клас ІІА, рівень доказовості В) [14]. З 1993 року по теперішній час із дотриманням вимог доказової медицини (рандомізовані подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження) проведено вивчення ефективності застосування АЛК в декількох дослідженнях: DCCT (1995), ALADIN (1995.), UKPDS (1998),

ALADIN II (1999), ALADIN III (1999), SYDNEY (2003), ISLAND (2005), SYDNEY 2 (2006), NATHAN I (2007). Внаслідок наявності багатой доказової бази ефективності АЛК її включено до протоколів лікування ДПН [14].

Крім того, для терапії ДПН рекомендують бенфотіамін [14,18,19]. Діабет можна вважати тіамін-дефіцитним станом, якщо не абсолютним, то станом принаймні таким, при якому відносно збільшені вимоги щодо посиленого метаболізму глюкози в інсуліннезалежних тканинах, подібних до судинних стінок, які мають схильність до ускладнень [20, 21]. Застосування бенфотіаміну (клас ІІА, рівень доказовості В) [14], властивості якого відомі у світі з 1952 року, – метод лікування, який ґрунтується на патогенетичній концепції [6]. Адаже бенфотіамін, жиророзчинна сполука тіаміну, є коензимом, активатором транскетолази – ферменту, який здатний перенаправити фруктозо-6-фосфат і гліцеральдегід-3-фосфат з гліколізу на пентозофосфатний шлях, тим самим виключаючи цей потенційно руйнівний метаболізм з цитозолу, а також для активності ферментів піруватдегідрогенази і α -кетоглутаратдегідрогенази, які відіграють основну роль для внутрішньоклітинного метаболізму глюкози. Як відомо, коферментом транскетолази є тіаміндифосфат [22]. Активність транскетолази на тлі терапії бенфотіаміном підвищується на 250%, тоді як водорозчинним тіаміном – на 25% [13]. У дослідженні Hammes H.P. et al. (2003) доведено здатність бенфотіаміну одночасно блокувати три патологічні шляхи ураження нервових клітин при ЦД: шлях гіперпродукції КППГ, активації протеїнкінази С і гексозаміновий шлях утилізації глюкози [18]. Цей препарат впливає на першопричину ускладнень діабету – надлишок глюкози всередині клітини [21]. У дослідженні BEDIP-Study доведено ефективність бенфотіаміну за суб'єктивними показниками (зменшення болю), при цьому не відмічали змін вібраційної чутливості між групами хворих, які отримували ліки і плацебо впродовж 3 тижнів [23]. У дослідженні BENDIP (2008) очікувалось, що бенфотіамін покращить також об'єктивний статус за даними шкали НДР, або в крайньому разі сповільнить прогресування захворювання. Але для демонстрації сповільнення патологічного процесу тривалість лікування 6 тижнів була надто короткою, що зумовлює продовження досліджень із визна-

ченням ефективності терапії цим жиророзчинним середником [15].

Таким ефективним препаратом із патогенетично-обґрунтованим механізмом дії на ринку України є Вітаксон® виробництва ПАТ «Фармак» (Україна) – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 30, № 60. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. Застосовують внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини. Рекомендована доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. У тяжких випадках ДПН і при гострому болю для швидкого підвищення рівня препарату в крові застосовують лікарську форму Вітаксону для парентерального введення. У подальшому для продовження лікування рекомендується приймати по 1 таблетці Вітаксону щоденно. Тривалість курсу лікування щонайменше – 1 місяць. Вітаксон® – розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах № 5, № 10 містить тіаміну гідрохлорид, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін; 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 0,5 мг. Ін'єкційна форма Вітаксону містить лідокаїн, що у відповідній кількості забезпечує безболісне введення препарату. Препарат вводять повільно глибоко в м'яз. У тяжких випадках захворювання і при гострому болю для швидкого підвищення рівня препарату в крові призначають по 2 мл розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу. Після стихання загострення та при легких формах захворювання призначають по 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця.

Нейротропні вітаміни групи В чинять сприятливу дію на запальні та дегенеративні захворювання нервів і рухового апарату. Вони застосовуються для усунення дефіцитних станів, а у великих дозах мають анальгетичні властивості, сприяють покращанню кровообігу та нормалізують роботу нервової системи і процес кровотворення.

Вітамін В₁ (тіаміну гідрохлорид) є дуже важливою активною речовиною. В організмі вітамін В₁ фосфорилується з утворенням біологічно активних тіаміндифосфату (кокарбоксілаза) і тіамінтрифосфату. Вітамін В₁ є інгібітором ацетилхолінестерази, сприяє покращанню проведення в синапсі, знижує токсичну дію глюкози, покращує кровопостачання нервів шляхом нормалізації ендотеліальної дисфункції, усуває ацидоз, викликаний накопиченням піровиноградної та молочної кис-

лот, які знижують поріг больової чутливості; сприяє регенерації нервів завдяки підтриманню аксоплазматичного транспорту в нейронах внаслідок посилення енергозабезпечення у формі АТФ; зменшує перекисне окиснення ліпідів. У його складі є атоми азоту, тому він має гангліоблокуючі властивості, що тамують біль.

Вітамін В₆ (піридоксин) – кофактор, що регулює білковий та азотистий обмін, попереджує накопичення аміаку, нормалізує порушений синтез нейромедіаторів (серотоніну, норадреналіну, ГАМК, гістаміну, допаміну, тираміну), активує спінальні низхідні гальмівні серотонінергічні шляхи (антиноцицептивної системи), підвищує поріг больової чутливості, підтримує синтез транспортних білків в аксонах, сприяючи регенерації нервів.

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін) необхідний для процесів клітинного метаболізму. Він впливає на функцію кровотворення (зовнішній протианемічний фактор), бере участь в утворенні холіну, метіоніну, креатиніну, нуклеїнових кислот, має знеболювальну дію. Має анаболічну дію (є фактором росту – регенерує тканини), забезпечує доставку жирних кислот для мембран і мієлінової оболонки, зменшує болі, зменшує виділення збуджуючого медіатора глутамата в нервових терміналях ЦНС, знижує вміст холестерину і гомоцистеїну в крові.

Таким чином, ДПН вважається досить важким ускладненням ЦД, зважаючи на її неухильне прогресування, часто практично незворотні клінічні прояви, супроводжуваний больовий синдром, що погіршує якість життя пацієнта, призводячи до порушення ходи, координації та, у частині випадків, ампутації нижніх кінцівок, ураження вегетативної нервової системи. Вирішення цієї проблеми вимагає адекватного, своєчасного та інтенсивного лікування.

Література

1. Тронько М.Д. Аналіз пріоритети, шляхи виконання державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009-2013 роки. Доповідь на I конгресі Асоціації ендокринологів України «Новітні технології в діабетології» // Здоров'я України. 2010, №18 (247), 42-43.
2. Bansal V., Kalita J., Misra U.K. Diabetic Neuropathy // Postgrad. Med. Journ. 2006, 82, 95-100.
3. Маньковский Б.Н. Клинические проявления и подходы к терапии периферической сенсорной диабетической нейропатии // Ліки України. 2009, №2 (128), 63-66.

4. Про затвердження державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009-2013 роки»: постанова КМУ від 19 серпня 2009 р. № 877 // Офіційний вісник України. 2009. № 64. 32.
5. Powell E. Metabolic factors and NAFLD as co-factors in other liver diseases // Liver and Metabolic Syndrome: abstract Falk liver conferens. (Part II), Hannover, Germany, 17-18 October, 2009. Hannover, 2009, 27.
6. Ziegler D., Bierhaus A. Treatment of diabetic neuropathy // Dtsch Med. Wochenschr. 2007, 132, 1043-1047.
7. Ryden L., Standl E., Bartnik M. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the study of diabetes (EASD) // Eur. Heart. J. 2007, 28, N1, 88-136.
8. Tahrani A.A., Askwith T., Stevens M.J. Emerging drugs for diabetic neuropathy // Expert. Opin. Emerg. Drugs. 2010, 15, N4, 661-683.
9. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 496 с.
10. Ahmed N., Thornalley P.J. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета // Российский медицинский журн. 2009, 17, № 9, 642.
11. Marjania A., Veghari G., Badeleh M.T. Serum lipid peroxidation and leptin levels in male and female type 2 diabetic patients in Gorgan (South East of Caspian Sea) // Iran. J. Chin. Clin. Med. 2010, 5, 26-35.
12. Figueroa-Romero C., Sadidi M., Feldman E.L. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2008, 9, N4, 301-314.
13. Habib A.A., Brannagan T.H. Therapeutic strategies for diabetic neuropathy // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, N2, 92-100.
14. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.12 № 1118. Додаток до наказу МОЗ №574 від 05.08.2009. № 574024.
15. Strake H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. 2008, 116, N10, 600-605.
16. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // Diabetologia. 2007, 50, 2164-2170.
17. Babaei-Jadidi R., Karachalias N., Ahmed N. et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high dose thiamine and benfotiamine // Diabetes. 2003, 52, 2110-2120.
18. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nat. Med. 2003, 9, 294-299.
19. Stirban A., Negrean M., Stratmann B. et al. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes // Diabet Care. 2006, 29, 2064-2071.
20. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. 2009, 17, № 11, 23-25.
21. Beltramo E., Berrone E., Tarallo S., Porta M. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications // J. Acta Diabetologica. 2008, 45, N3, 131-141.
22. Корпачев В., Гуріна Н. Діабетична невропатія: патогенетична терапія метаболічних порушень бенфотіаміном // Ліки України. 2005, №4, 53-56.
23. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study) // Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. 2005, 43, N2, 71-77.

Особенности патогенеза и лечения диабетической нейропатии (обзор литературы)

Н.В. Скрипник

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме. В обзоре литературы рассмотрены патогенетические механизмы развития и прогрессирования проявлений нейропатии у больных сахарным диабетом. Обоснованы современные подходы медикаментозной коррекции диабетической нейропатии и ее метаболитических нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, Витаксон®.

Features of the pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy (literature review)

N.V. Skrypnyk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Summary. The pathogenetic mechanisms of development and progression of neuropathy in patients with diabetes mellitus are represented in the review. The modern approaches pharmacological therapy of diabetic neuropathy and its metabolic disorders are substantiated.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, vitaxon.

(Надійшла 26.02.2013)

Гормони жирової тканини та їх клінічне значення

А.М. Урбанович

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. У повідомленні наведено дані щодо гормонів жирової тканини – адипокінів та їх роль у патогенезі ендокринних, зокрема цукрового діабету 2 типу, та інших захворювань. Висвітлено особливості їх біосинтезу, механізмів дії та біологічної активності.

Ключові слова: адипокіни, лептин, резистин, фактор некрозу пухлин альфа, адипонектин.

Вже декілька останніх десятиліть відомо, що жирова тканина – це не тільки джерело енергії та термоізоляції, а ще й найбільший ендокринний орган в організмі людини. Вона бере участь у процесах синтезу, накопичення та метаболізму гормонів. Тому кількісні зміни жирової тканини, а також тип розподілу її в організмі викликає гормональні розлади, і навпаки, зміни гормонального статусу можуть впливати на коливання маси тіла. Останні дослідження доводять, що біла жирова тканина є складовою ендокринної системи, яка бере участь у регулюванні гомеостазу шляхом взаємодії з імунною та нервовою системами. Структурним елементом жирової тканини є адипоцити. В організмі дорослої людини нараховується близько 30 млрд адипоцитів. Кількість їх визначається статтю та віком людини. У жировій тканині продукуються пептидні гормони – адипокіни, крім того, у ній містяться рецептори багатьох гормонів, а також ферменти, які залучені до утворення стероїдних гормонів. У 1997 р. L.M.

Berstein звернув увагу на здатність компонентів жирової тканини бути мішенню для відповідних автоантитіл, що він розцінив як доказ можливості імунологічної, регуляторної та терапевтичної дії на функції цієї тканини [1,2].

Історія вивчення адипокінів розпочалась у 1994 році з відкриття лептину. Після цього були відкриті інші гормоноподібні речовини, які продукуються адипоцитами. На сьогоднішній день відомо близько 100 адипокінів. Вони гетерогенні за своєю структурою та функціями, які вони виконують. Маючи паракринний, аутокринний та ендокринний механізми дії, ці гормоноподібні речовини впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси згортання крові, ангиогенезу, утворення кісткової тканини, процеси запалення, пухлинного росту тощо [3-5].

Зростання кількості пацієнтів із ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, серцево-судинною патологією, онкологічними захворюваннями викликає значний інтерес дослідників та лікарів до вивчення та аналізу фізіологічних і патологічних процесів у жировій тканині.

У даній статті розглянуті тільки деякі функції основних адипокінів.

* адреса для листування (Correspondence): Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

Таблиця. Адипокіни і їх метаболічні та кардіоваскулярні ефекти (адаптовано за Gaillard S.) [3]

Речовина	Процеси	Захворювання та чинники ризику, які супроводжують ожиріння
Ангіотензиноген, ангіотензин II	Підвищення артеріального тиску, ангиогенез	Артеріальна гіпертензія
Інтерлейкіни	Запалення, імунна відповідь, диференціація клітин	Онкологічні захворювання, дистрофічно-дегенеративні захворювання суглобів
Інгібітор активатора плазміногену-1	Зменшення фібринолізу, підвищення інсулінорезистентності (ІР)	Ішемічна хвороба серця (ІХС), тромбози, цукровий діабет (ЦД) 2 типу
Інсуліноподібний фактор росту 1	Апоптоз, ріст і проліферація клітин	Онкологічні захворювання, ускладнення ЦД
Лептин	Підвищення апетиту, ІР	Ожиріння, ЦД 2 типу
Простагландини	Запалення, гемостаз, фертильність	Дистрофічно-дегенеративні захворювання суглобів, тромбози
Вільні жирні кислоти	ІР, ліполіз, атеросклероз	Ожиріння, ІХС, ЦД 2 типу
Фактор некрозу пухлин- α	Підвищення ІР, апоптоз клітин, атеросклероз, підвищення ліполізу	Онкологічні захворювання, ЦД 2 типу, ІХС, порушення фертильності
Естрогени	Статевий розвиток	Порушення менструального циклу та фертильності, онкологічні захворювання
Адипонектин	Покращує чутливість до інсуліну, антиатерогенний ефект	ЦД 2 типу, ІХС
Вісфатин	Інсуліноподібна дія	ЦД 2 типу
Резистин	Підвищує ІР? Атерогенний ефект	Ожиріння, ЦД 2 типу?
Апелин	Кардіоваскулярний ефект Гіпоталамічний контроль	ЦД 2 типу
Кортизол (11 β -гідроксистероїд дегідрогеназа тип 1)	Підвищує ІР, ліполіз	ЦД 2 типу, метаболічний синдром
Ендоканабіноїди	Підвищують ліпогенез, збільшують споживання їжі	Ожиріння

Лептин

Це нейрогормональний медіатор, продукт гена ожиріння. Дія лептину проявляється на рівні гіпоталамуса, де він діє на центри голоду та насичення, зв'язується з рецепторами та викликає активацію сигналів, які гальмують прийом їжі та підвищують витрати енергії. Лептин має багато ендокринних та нейроендокринних функцій, модулюючи активність тиреотропної, соматотропної, кортикотропної та гонадотропної систем, змінює чутливість до інсуліну в скелетних м'язах та печінці. Рівень лептину є сигнальним маркером, який відображає достатнє накопичення жирової тканини для початку статевого розвитку. Рівень лептину також корелює із кількістю жирової тканини. При ожирінні виникає компенсаторна резистентність гіпоталамуса до центральної дії лептину, що в подальшому за механізмом зворотного зв'язку спричиняє гіперлептинемію. Лептину притаманні властивості фактора росту, а саме, він стимулює ангиогенез, проліферацію гемопоетичних клітин та β -клітин підшлункової залози. [1, 4, 6-15]

Резистин

Резистин належить до класу багатих на цистеїн білків – резистиноподібних молекул, виробляється адипоцитами та макрофагами. Резистин пригнічує інсулін-опосередковане захоплення глюкози тканинами-мішенями (тобто є антагоністом інсуліну). Основний орган-мішень дії резистину – печінка (він сприяє розвитку печінкової ІР). Підвищений рівень резистину розглядається як прогностичний маркер ожиріння, ІР та ЦД 2 типу. Доведена участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладкої мускулатури судин, що дозволяє розглядати його в якості маркера або етіологічного фактора розвитку серцево-судинної патології. Також доведений зв'язок між рівнем резистину та розвитком діабетичної нейропатії. [16-21].

Адипонектин

Адипонектин – це комплемент-подібний протеїн, який секретується в білій жировій тканині і бере участь у регуляції енергетичного гомеостазу організму. Механізм його дії поясню-

ють стимуляцією окислення жирних кислот у м'язах. Є статеві відмінності в рівні цього гормону: у жінок його рівень на 40% вищий, ніж у чоловіків. Концентрація адипонектину в плазмі крові зворотно корелює з ІМТ при ожирінні, тобто його рівень значно підвищується при голодуванні. Показники рівня адипонектину позитивно корелюють із чутливістю до інсуліну – низький рівень є попередником розвитку ІР. Адипонектин зменшує ІР шляхом стимуляції фосфорилування тирозину та посилення дії інсуліну в скелетних м'язах та печінці. Він пригнічує ангиогенез, діючи як чинник захисту від пухлинного росту. Адипонектин також має антисклеротичну дію, механізм якої досліджується [22-28].

ФНП- α

ФНП- α вперше був описаний як ендотоксин-індукований сироватковий чинник, що викликає некроз пухлин. Продуктується макрофагами, моноцитами, адипоцитами. Діє як мітогенний чинник в апоптозі адипоцитів. Цей цитокін відіграє значну роль у патогенезі ожиріння, спричиняє розвиток ІР, переважно, у жировій тканині та м'язах. Він стимулює синтез ІЛ-6 та лептину, знижує секрецію адипонектину. Під його впливом зменшується активність тирозинкінази (інсулінового рецептора), знижується експресія ГЛЮТ-4 (носія глюкози) у м'язовій та жировій тканинах. ФНП- α сприяє розвитку ІР і непрямим шляхом, підвищуючи ліполіз в адипоцитах. ФНП- α також бере участь у формуванні дисфункції β -клітин, тобто в розвитку ЦД 2 типу [29-39].

Заключення

Жирова тканина є активним метаболічним та ендокринним органом, який відіграє ключову роль у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу. Отже, опрацювання можливостей медикаментозного впливу, спрямованого на пригнічення секреції гормонів жирової тканини, які беруть участь у підвищенні ІР та розвитку ожиріння та відновлення нормально-го рівня адипонектину в сироватці крові, сприятиме профілактиці та лікуванню ожиріння, ЦД 2 типу та інших ендокринних захворювань.

Література

1. Berstein L.M. Macrosomy, obesity and cancer // *Nova Sci. Publ.* 1997, 7, 195.
2. Wajchenberg B.L., Giannella-Neto D., da Silva M.E., Santos R.F. Depotspecific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome // *Horm. Metab. Res.* 2002, 34, 616-621.
3. Gaillard S., Gaillard R. // *Obesity & Metabolism.* 2007, 3, 191-205.
4. Rosenbaum M., Leibel R.L. Clinical review 107. Role of gonadal steroids in the sexual dimorphism of body composition and circulating concentrations of leptin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 1784-1789.
5. Trayhurn P., Wood I.S. // *Brit. J. Nutr.* 2004, 92, 347-355.
6. Sierra-Honigmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor // *Science.* 1998, 281, 1683-1686.
7. Hassink S.G., Sheslow D.V., de Lancey E. et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development // *Pediatrics.* 1996, 98, 201-203.
8. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression // *Nature.* 1998, 394, 897-901.
9. Maeda K., Okubo K., Shimomura I. et al. DNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996, 221, 286-289.
10. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 26746-26749.
11. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals // *Nature.* 1998, 395, 763-770.
12. Haffner S.M., Stern M.P., Miettinen H. et al. // *Diabetes Care.* 1997, 20, N 9, 1430-1434.
13. Hennige M., Stefan N., Kapp K. et al. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate // *FASEB.* 2006, 20, N 8, 1206-1208.
14. Kieffer T.J., Habener J.F. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells // *Am. J. Physiol.* 2000, 278, 1-14.
15. Maffei M., Hallas J., Ravussin E. et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects // *Nat. Med.* 1995, 1, 1155-1161.
16. Banerjee R.R., Lazar M.A. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine // *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 25970-25973.
17. Way J.M., Gorgun C.Z., Tong Q. et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Огляд

- receptor gamma agonists // *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 25651-25653.
18. McTernan C.L., McTernan P.G., Harte A.L. et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes // *Lancet.* 2002, 36, 46-47.
 19. Janke J., Engeli S., Gorzelniak K. et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance // *Obes. Res.* 2002, 10, 1-5.
 20. Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N. et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 4848-4856.
 21. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, N 1, 64-68.
 22. Korner A., Bluher S., Kapellen T. et al. Obesity in childhood and adolescence: a review in the interface between adipocyte physiology and clinical challenges // *Hormones.* 2005, 4, 189-199.
 23. Kiess W., Petzold S., Topfer M. et al. Adipocytes and adipose tissue // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 22, 135-153.
 24. Kochan Z., Karbowska J. Secretory function of adipose tissue // *Postepy Biochem.* 2004, 50, 256-271.
 25. Badman M.K., Flier J.S. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism // *Gastroenterology.* 2007, 132, 2103-2115.
 26. Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity // *Obes. Rev.* 2005, 6, 13-21.
 27. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function // *Diabetes Care.* 2004, 27, 547-552.
 28. Savino F., Petrucci E., Nanni G. Adiponectin: an intriguing hormone for paediatricians // *Acta Paediatr.* 2008, 97, 701-705.
 29. Кравчун Н.О. Фактор некрозу пухлин- α та цукровий діабет 2 типу // *Пробл. ендокрин. патол.* 2005, 3, 3-7.
 30. Gotsman I., Stabholz A., Planer D. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active in ammatory burden? // *IMAJ.* 2008, 10, 494-498.
 31. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and in ammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness // *Diabetologia.* 1999, 42, 1367-1374.
 32. Pickup J.C. In ammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2004, 27, 813-823.
 33. Pradhan A.D., Ridker P.M. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common in ammatory basis? // *Europ. Heart J.* 2002, 23, 831-834.
 34. Bradley J.R. TNF-mediated in ammatory disease // *J. Pathol.* 2008, 214, 149-160.
 35. Pickup J.C., Chusney G.D., Thomas S.M. et al. Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes // *Life Sci.* 2000, 67, 291-300.
 36. Plomgaard P., Nielsen A.R., Fischer C.P. et al. Associations between insulin resistance and TNF-a in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2007, 50, 2562-2571.
 37. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-a: direct role in obesity linked insulin resistance // *Science.* 1993, 259, 87-91.
 38. Plomgaard P., Bouzakri K., Krogh-Madsen R. et al. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation // *Diabetes.* 2005, 54, 2939-2945.
 39. Saghizadeh M., Ong J.M., Garvey W.T. et al. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 1996, 97, 1111-1116.

Гормоны жировой ткани и их клиническое значение

Урбанович А.М.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Резюме. В сообщении приведены данные о гормонах жировой ткани – адипокинах и их роли в патогенезе эндокринных, в частности, сахарного диабета 2 типа, и других заболеваний. Освещены особенности их биосинтеза, механизмов действия и биологической активности.

Ключевые слова: адипокины, лептин, резистин, фактор некроза опухолей альфа, адипонектин.

Hormones of adipose tissue and their clinical significance

A.M. Urbanovich

Danylo Galytskyi Lviv National Medical University

Summary. The information about the hormones of adipose tissue – adipokines, and their role in the pathogenesis of endocrine, particularly type 2 diabetes mellitus, as well as other diseases is presented. The peculiarities of their biosynthesis, mechanisms of action and biological activity are analyzed.

Keywords: adipokines, leptin, resistin, tumor necrosis factor alpha, adiponectin.

Хронічна діабетична хвороба нирок: сучасний погляд на проблему

Л.В. Шуляренко

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

Розповсюдженість діабетичної хвороби нирок в Україні і світі

Збільшення тривалості життя хворих на цукровий діабет (ЦД) вплинуло на зміну структури смертності даних хворих. Якщо в «доінсулінову» еру смертність від кетоацидозної коми серед хворих на цукровий діабет 1 типу складала 90%, а тривалість їхнього життя не перевищувала 2-3 роки від початку захворювання, то після впровадження в практику у 1922 році інсуліну ситуація змінилась. Перше місце в структурі смертності посіли пізні судинні ускладнення діабету: мікроангіопатії (діабетична нефропатія, ретинопатія) та макроангіопатії (серцево-судинні та церебральні ускладнення). Патологія нирок при ЦД зустрічається у вигляді специфічних уражень – діабетичної хвороби нирок або діабетичної нефропатії (ДН) (дифузний гломерулосклероз, вузликовий гломерулосклероз або синдром Кіммельстіла-Вільсона) та неспецифічних уражень нирок – бактеріурії, пієлонефриту, карбункула нирки, апостематозного нефриту, абсцесу нирки, туберкульозу нирки, некротичного папіліту або папілярного некрозу. Частота ДН при діабеті різна та залежить від тривалості захворювання, а при ЦД 1 типу ще й від віку, в якому дебютував діабет. Максимальна частота нефропатії (до 45%) при ЦД 1

типу зустрічається у хворих із розвитком діабету в пубертатному віці від 11 до 20 років, при дебюті діабету після 20 років частота виявлення ДН знижується до 30-35%, при розвитку діабету після 35 років – не перевищує декількох процентів. У США на ДН припадає 40% ускладнень серед пацієнтів із ЦД 1 типу і 5-15% – серед пацієнтів із ЦД 2 типу. У цілому, близько у 20-30% пацієнтів із ЦД обох типів реєструється ДН, але серед пацієнтів із ЦД 2 типу значно рідше розвивається хронічна ниркова недостатність на тлі ДН. За даними світової літератури, максимальний пік ДН спостерігається при тривалості захворювання від 20 до 30 років і становить при ЦД 1 типу 30-40%, а при ЦД 2 типу – 35-50%. У Росії розповсюдженість ДН при ЦД 1 типу складає в середньому 19%, а при ЦД 2 типу – 8%, що нижче світових рівнів у 2 і 5 разів відповідно. В Україні при тривалості ЦД 1 типу менше 10 років нефропатія виявляється в 5-6% хворих, до 20 років – у 20-25%, до 30 років – у 35-40% та більше 40 років – у 45%. Максимальна частота ДН реєструється у хворих із тривалістю діабету 15-20 років. Цікавим є факт, що у хворих із тривалістю захворювання більше 35-40 років за відсутності нефропатії ризик її розвитку незначний, менше 1%. При ЦД 2 типу є така ж тенденція залежності частоти розвитку ДН від тривалості захворювання, як і при ЦД

1 типу, що складає 7-10% у хворих із тривалістю діабету не більше 5 років, 20-35% у пацієнтів, що страждають на ЦД 2 типу протягом 20-25 років, та 50-57% при триваліших термінах захворювання. Незважаючи на схожу частоту розвитку ДН у хворих ЦД 1 типу та ЦД 2 типу, смертність від термінальної ниркової недостатності в осіб, що страждають на ЦД 2 типу, нижча, ніж у хворих на ЦД 1 типу (у 5-10% випадків при ЦД 2 типу порівняно з 45% при ЦД 1 типу). Пов'язано це з тим, що хворим на ЦД 2 типу, які мають розгорнуту клінічну картину ураження нирок, як правило, одночасно притаманний практично весь спектр чинників ризику серцево-судинної патології. Тому смерть цих хворих у першу чергу настає від серцево-судинних катастроф. Але потреба в лікуванні методами замісної ниркової терапії в обох випадках приблизно однакова внаслідок вищої розповсюженості ЦД 2 типу порівняно з ЦД 1 типу (співвідношення 9:1).

Класифікація діабетичної хвороби нирок

Діабетична хвороба нирок являє собою специфічне ураження нирок при ЦД, що призводить до формування вузликового або дифузного гломерулосклерозу, термінальні стадії якого характеризуються розвитком хронічної ниркової недостатності. Mogensen С.Е. (2000) визначає ДН як клінічно персистуючу форму протеїнурії більше 300 мг/добу, у пацієнтів із діабетичною ретинопатією, які не мають інших захворювань нирок. У практиці ендокринологів найрозповсюдженішою є класифікація, запропонована Mogensen С.Е. в 1983 р. У цій класифікації стадій ДН вводиться поняття «доклінічний період». Доклінічному періоду відповідають 3 стадії перебігу ДН: I – стадія гіперфункції, що збігається в часі з дебютом ЦД й характеризується гіперфільтрацією, гіперперфузією без зміни показників аналізу сечі (протеїнурія менше 30 мг/добу); II – стадія початкових структурних змін у нирках (потовщення базальної мембрани клубочків, проліферативні процеси в мезангії, гіперфільтрація без зміни кількості виділення білка з сечею (менше 30 мг/добу); III – стадія початкової ДН, що характеризується мікроальбурією (від 30 до 300 мг/добу), нормальною або дещо підвищеною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Після цього через 10-

15 років від початку ЦД розпочинається IV, клінічна, стадія ДН, перебіг якої характеризується зростаючою протеїнурією, артеріальною гіпертензією, зниженням ШКФ (склероз 50–75% клубочків), і, нарешті, V стадія уремії з розвитком тотального дифузного або вузлового гломерулосклерозу та зниженням ШКФ менше, ніж 10 мл/хв. Із 2007 року К/DOQI (Національний фонд хвороб нирок «Ініціатива щодо поліпшення якості лікування хвороб нирок», США) запропоновано використання терміну «діабетична хвороба нирок» замість «діабетична нефропатія». Останніми роками в практику сімейного лікаря увійшло поняття «хронічна хвороба нирок». Термін «хронічна хвороба нирок» був введений у нефрологію з огляду, насамперед, на роботу сімейного лікаря, який у першу чергу буде виявляти дану патологію. Хронічні хвороби нирок (ХХН) – гетерогенна група захворювань. Понад 50% захворювань у структурі ХХН належить діабетичній хворобі нирок (діабет у поєднанні з ХХН, раніше – «діабетична нефропатія»), ішемічній хворобі нирок на тлі атеросклеротичного ураження ниркових артерій та їх стенозу іншої етіології, а також гіпертензивній нефропатії. Прогресування ХХН визначається темпами зниження ШКФ. Але виживаність пацієнтів значною мірою залежить від розвитку кардіоваскулярних ускладнень та, насамперед, гіпертензії і рівня альбурієї як показника ураження ендотелію. Критеріями діагностики ХХН є: а) тривалість ниркового захворювання не менше 3 місяців із або без зниження ШКФ за наявності змін в аналізах крові та сечі або змін за даними тестів візуалізації; б) ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м² протягом не менше 3 місяців без ознак ураження нирок, що наведені вище.

Етіологія діабетичної нефропатії

У розвитку і прогресуванні ДН основну роль відіграють декомпенсація ЦД, тривалість перебігу захворювання, підвищення АТ. ДН прогресує поступово, проходячи у своєму розвитку низку патогенетичних стадій, причому ранні прояви ушкодження нирок при ЦД протікають безсимптомно, субклінічно і вимагають застосування спеціальних діагностичних підходів для виявлення. Клінічні ознаки ДН проявляються при загибелі великої кількості нефронів та склерозі 50-75% клубочків.

Патогенез діабетичної нефропатії

Існує декілька теорій розвитку ДН. Метаболічна теорія пов'язує виникнення структурних та функціональних змін у нирках на тлі ЦД із довготривалою гіперглікемією і біохімічними порушеннями (неферментативне глікозилювання протеїнів, поліоловий шлях обміну глюкози, пряма глюкозотоксичність, порушений синтез глікозаміногліканів). Гемодинамічна теорія пояснює формування склеротичних змін у нирках порушеннями внутрішньониркової гемодинаміки, а саме, розвитком внутрішньоклубочкової гіпертензії та гіперфільтрації. Генетична теорія розвитку ДН ґрунтується на деяких генетичних чинниках. Усі три механізми розвитку тісно пов'язані між собою.

Патогенез ДН досить складний. Зважаючи на практичний характер даної статті, ми торкнемося лише деяких головних механізмів ураження нирок у хворих на ЦД. Сучасні уявлення про ураження нирок при ЦД та їх прогресування склалися упродовж останніх 20 років завдяки патофізіологічним експериментальним та клінічним дослідженням, довготривалим клінічним спостереженням, пункційній біопсії нирок. Не підтверджені механізми імунного ушкодження нирок. У наш час вважається, що головну роль у розвитку та прогресуванні ДН відіграє нелікована чи недостатньо коригована гіперглікемія, що запускає низку метаболічних порушень: неферментативне глікозилювання білків та ліпідів, активацію поліолового шляху обміну глюкози, пряму глюкозотоксичність, пов'язану з активацією протеїнази С, яка сприяє проліферації клітин ендотелію капілярів та мезангіального матриксу клубочків і гіпертрофії останнього, що, у свою чергу, призводить до порушень внутрішньониркової гемодинаміки, підвищення гідростатичного тиску в капілярах клубочків та гіперфільтрації. Тривалий вплив гіперглікемії спричиняє зниження синтезу глікозаміногліканів, що складають основу структури базальної мембрани клубочків і забезпечують селективну її проникність для білків. Ураження судин нирок розвивається в усіх відділах нефрону – від капілярів клубочка та каналців до артеріол і артерій усіх калібрів. Значні морфологічні ушкодження дифузно поширюються в клубочках, каналцях та інтерстиції нирок, обумовлюючи тяжкі функціональні розлади.

Клініка діабетичної нефропатії

Перші три стадії ДН протікають безсимптомно і клінічно не виявляються. Починаючи з IV стадії ДН, в аналізах сечі починає з'являтися транзиторна, а потім постійна протеїнурія. У 30% хворих розвиваються нефротичний синдром із масивною протеїнурією (>3,5 г/добу), набряками, а також анасарка. З моменту появи протеїнурії відмічається прогресуюче підвищення артеріального тиску, а також прогресування інших ускладнень ЦД: проліферація судин сітківки, формування діабетичної стопи, розвиток серцевої недостатності. Скарги хворих неспецифічні: слабкість, швидка втома, головний біль, нудота.

Діагностика діабетичної нефропатії

Перші три стадії діабетичної нефропатії не діагностуються при стандартному обстеженні хворого, проте тільки ці стадії є оборотними за своєчасно розпочатого лікування. Поява протеїнурії – перша рутинна лабораторна ознака ДН – вже свідчить про глибоке і незворотне ураження нирок. Тому для попередження розвитку і швидкого прогресування діабетичного ураження нирок необхідно АКТИВНО виявляти ранні стадії ДН. Найбільш раннім критерієм розвитку ДН (до появи протеїнурії) є мікроальбумінурія. Під цим терміном мають на увазі екскрецію альбуміну з сечею, що перевищує допустимі нормальні значення, але не досягає ступеня протеїнурії. У нормі екскретується не більше 30 мг альбуміну на добу, що еквівалентно концентрації альбуміну менше 20 мг/л у разовому аналізі сечі. При появі протеїнурії екскреція альбуміну з сечею перевищує 300 мг/добу. Тому діапазон мікроальбумінурії становить від 30 до 300 мг/добу або від 20 до 200 мкг/хв. Поява у хворого на ЦД постійної мікроальбумінурії свідчить про швидкий розвиток (протягом найближчих 5-7 років) вираженої стадії ДН. Якщо при разовому аналізі сечі неодноразово виявляється концентрація альбуміну більше 20 мг/л, то необхідно провести дослідження добової сечі. При виявленні в сечі, зібраній протягом доби, концентрації альбуміну, що перевищує 30 мг, і це значення підтверджується в наступних аналізах сечі, повторених через 6 і 12 тижнів, слід виставляти діагноз ДН і розпочинати превентивне лікування. Проте слід мати на увазі, що екскреція альбуміну з сечею може підви-

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Лекція

щуватися після інтенсивних фізичних навантажень, при інфекції сечовивідних шляхів і застійній серцевій недостатності. Іншим раннім маркером ДН є порушена внутрішньониркова гемодинаміка (гіперфільтрація, гіперперфузія нирок, внутрішньоклубочкова гіпертензія). Гіперфільтрація характеризується підвищенням ШКФ до 140 мл/хв/1,73 м² і вище. Для визначення ШКФ використовують пробу Реберга-Тареева, засновану на дослідженні кліренсу ендogenous креатиніну за добу. Гіперперфузія нирок характеризується підвищенням ниркового кровотоку. Внутрішньоклубочкова гіпертензія характеризується підвищеним тиском крові в капілярах ниркових клубочків і вважається основною причиною розвитку ДН. Виміряти внутрішньоклубочкову гіпертензію в клінічних умовах поки неможливо. Лабораторними критеріями, що характеризують розвиток вираженої стадії ДН, є протеїнурія, (як правило, при незмінному осаді сечі), зниження ШКФ, наростання азотемії (сечовини та креатиніну сироватки крові), наростання артеріальної гіпертензії. У 30% хворих розвивається нефротичний синдром, ознаками якого є масивна протеїнурія (понад 3,5 г/добу), гіпоальбумінемія, гіперхолестеринемія, аж до набрякості, анасарка. Із моменту появи постійної протеїнурії темп зниження ШКФ становить у середньому 2 мл/хв/міс., що призводить до розвитку термінальної ниркової недостатності вже через 5-7 років після виявлення протеїнурії.

Лікування діабетичної нефропатії

Лікування ДН є дуже важкою проблемою. Неухильність розвитку мікро- та макроангіопатій при ЦД та їх «обвальність» не дають змоги терапевту чи ендокринологу зосередитися на адекватному лікуванні порушень вуглеводного обміну. Хворі почергово відвідують хірурга (із проблемами нижніх кінцівок), офтальмолога, невропатолога, кардіолога (задишка, набряки, стенокардія та інші прояви ІХС) і врешті-решт потрапляють до нефролога з анасаркою, серцевою астмою й анемією в IV-V стадії ДН, коли будь-яке лікування не може затримати швидкого прогресування ниркової недостатності. Якщо зібрати всі ліки, що призначаються хворому на ЦД із вищезгаданими проявами, може статися, що йому потрібно буде одночасно до кінця життя приймати до 20-30 найменувань препаратів! І це не жарт!

У цукрознижувальній терапії перевага надається інсулінотерапії. При підвищенні рівня креатиніну та навіть при нормальному його рівні необхідно знизити добову квоту білка до 0,8-0,6 г на 1 кг маси тіла. Необхідну кількість калоражу, амінокислот та вітамінів можна покривати за рахунок призначення кетостерилу та його аналогів, що з'явилися на ринку України й були рекомендовані міжнародними товариствами для постійного прийому також і хворим на ЦД ще до розвитку ниркової недостатності з метою відтермінування замісної ниркової терапії, якої зазвичай цим хворим в Україні майже не проводять, зважаючи на протипоказання: похилий вік, серцево-судинні ускладнення (кардіосклероз, аритмії, порушення мозкового кровообігу, протипоказання для введення гепарину, поганий доступ до судин). Застосування кетостерилу може бути єдиним засобом подовження життя хворим на ДН. Звичайним для таких хворих є закріп, тому препаратом вибору є лактулоза в достатній кількості (30-60 мл), щоб викликати медикаментозну діарею. Із метою підвищення онкотичного тиску плазми та зменшення дози діуретиків і резистентності до них застосовується 6-10% розчин гідроксиетилкрохмалю, що може призначатися при нефротичному синдромі будь-якого генезу. Підвищуючи онкотичний тиск, розчин гідроксиетилкрохмалю поєднано з сечогінними сприяє підвищенню діурезу при лікуванні резистентного набрякового синдрому. Можливо застосовувати рефортан та його вітчизняні аналоги по 200-500 мл крапельно внутрішньовенно з урахуванням порушень гемодинаміки, функції лівого шлуночка серця. Крім підвищення онкотичного тиску, гідроксиетилкрохмаль покращує мікроциркуляцію, розпадається й засвоюється в організмі, не викликає небажаних реакцій на відміну від розчинів декстранів. Додаючи до введення рефортану фуросемід (у загальній дозі 120-240 мг) 3-4-кратно по 40-80 мг упродовж 6 годин або торасемід (20-60 мг) по 10-20 мг для введення внутрішньовенно або перорально, можна досягти значного діуретичного ефекту. Побічної дії практично не спостерігається.

Вибір антигіпертензивної терапії

Точка зору С.Е. Mogensen, згідно з якою антигіпертензивне лікування не лише ефективніше при ДН, ніж контроль глікемії, а й забезпечує

швидший результат, є загальновідомою серед лікарів. У корекції підвищеного артеріального тиску при ДН застосовується ціла низка антигіпертензивних препаратів із різним механізмом дії.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину. Найбільш вивченими в багатоцентрових дослідженнях і по-справжньому ефективними препаратами для профілактики ДН і можливого зворотного розвитку вже наявної протеїнурії та ступеня гіперфільтрації є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ). Гальмування перетворення неактивного ангіотензину I в ангіотензин II завдяки зниженню активності АПФ є основною ланкою в механізмі антигіпертензивної дії іАПФ. Порушення утворення АПФ супроводжується вазодилатацією і зниженням артеріального тиску. На початку лікування вираженість антигіпертензивної дії іАПФ і зниження концентрації ангіотензину II у плазмі крові залежать від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС): дія препаратів тим сильніша, чим вища її активність. Ця залежність нівелюється через кілька днів або тижнів лікування, тому висока активність РААС не є предиктором ефективності іАПФ. Ефекти блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) зумовлені їх здатністю зв'язуватися зі специфічними рецепторами ангіотензину II (AT_1). Блокада AT_1 -рецепторів призводить до пригнічення його основних фізіологічних ефектів – вазоконстрикції, синтезу альдостерону, вивільнення катехоламінів із надниркової залози і пресинаптичних мембран, виділення вазопресину, а також до уповільнення гіпертрофічних і проліферативних процесів у стінці судин та міокарді. Основним гемодинамічним ефектом блокаторів AT_1 -рецепторів (БРА AT_1) є вазодилатація і, отже, зниження рівня АТ. Антигіпертензивний ефект препаратів залежить від вихідної активності РААС: у хворих із високою активністю реніну вони діють сильніше. При ЦД 1 типу рекомендовано спочатку застосовувати іАПФ (каптоприл, лізиноприл), оскільки вони уповільнюють прогресування мікроальбумінурії за нормального артеріального тиску. При ЦД 2 типу активнішими виявилися БРА. Призначення іАПФ та БРА слід проводити під контролем концентрації калію в крові та ШКФ нирок. При зниженні функції нирок перевагу слід надавати

препаратам із позанирковим шляхом виведення з організму (моєксіприл, трандолаприл, епресартан), оскільки вони не потребують корекції дози. Навпаки, препарати, що мають переважно нирковий шлях елімінації (периндоприл, лізиноприл, лосартан, кандесартан) потребують зменшення їх дози при зниженні ШКФ, таким чином втрачається їх терапевтичний ефект. Питання комбінації іАПФ із БРА залишається дискусійним. Необхідно зазначити, що така комбінація не розглядається як пріоритетна Європейською кардіологічною асоціацією, оскільки виражене зниження артеріального тиску може посилити прояви ішемії в нирках за рахунок ниркової гіперфузії, особливо в осіб старших вікових груп та в пацієнтів із ішемічною хворобою серця. Тому оптимальною є комбінація іАПФ або БРА з препаратами інших груп, а саме, із діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, окремими β -блокаторами. Перспективним напрямком є також застосування поєднаних інгібіторів нейтральної вазопептидази і АПФ, наприклад, омапатрилату, при сільчутливих формах гіпертензії. Нейтральна вазопептидаза каталізує деградацію цілої низки вазодилатуючих пептидів, включаючи натрійуретичні пептиди, субстанцію P, брадикінін, а також великий (метаболічно неактивний) ендотелін, ендотелін-1 та ангіотензин II. Ефект застосування омапатрилату перевищує ізольоване призначення інгібіторів АПФ.

Сечогінні препарати. Механізм вазодилатативної дії діуретиків остаточно не з'ясований. Його пояснюють рефлекторним впливом часткового зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і тканинного кровотоку на тонус судин. У зниженні судинного тонузу відіграє роль також регресія гіпертрофії м'язового шару судин при тривалому лікуванні. На початковому етапі лікування (1-2 тижні) антигіпертензивний ефект діуретиків зумовлений зменшенням ОЦК і позаклітинної рідини внаслідок підвищення екскреції натрію. У цей період протягом кількох днів можливе деяке підвищення загального периферичного судинного опору (ЗПСО) і зменшення серцевого викиду. Ці реакції нетривалі й пояснюються зниженням ОЦК. Через 1-2 тижні терапії починає проявлятися вазодилатативна дія діуретиків, яка зберігається протягом усього наступного періоду лікування. Вазодилатація є основним механізмом зниження артеріального тиску при

тривалому застосуванні діуретиків. Певний час (до 1 міс.) вищезазначені фактори, що викликають антигіпертензивний ефект, діють паралельно й одночасно. Потім серцевий викид і ОЦК відновлюються до вихідного рівня. Щодо застосування діуретиків при ДН, був зареєстрований негативний вплив тіазидних діуретиків на обмін глюкози та холестерину і на стимуляцію РААС. Тому перевага надається тіазидоподібним діуретикам – індапаміду і ксипаміду.

β-блокатори. Механізм антигіпертензивної дії β-блокаторів на сьогодні чітко нез'ясований. Значну увагу при вивченні антигіпертензивної дії блокаторів β-адренорецепторів приділяють їхньому впливу на активність реніну в плазмі крові. Однак у процесі лікування не виявлено чіткої залежності між зниженням артеріального тиску і вихідною активністю реніну плазми крові або ступенем її зниження. Зниження активності реніну плазми крові в результаті зменшення його утворення за допомогою блокади β₁-адренорецепторів має більш важливе значення в лікуванні хворих із переважно гіперреніною формою артеріальної гіпертензії. Не одержала повного підтвердження гемодинамічна концепція зниження АТ при блокаді β-адренорецепторів. Викликає інтерес здатність блокаторів β-адренорецепторів стимулювати синтез простагландинів, що мають судинорозширювальну дію. Блокада β-адренорецепторів підвищує ефективність взаємодії аденілатциклази та циклічного аденозинмонофосфату за допомогою стимуляції утворення простагландину і підвищення щільності β-адренорецепторів. Виявлено підвищення рівня передсердного натрійуретичного фактора і зниження вмісту внутрішньоклітинного іонізованого кальцію у гладком'язових клітинах судин при терапії блокаторами β-адренорецепторів, що також має значення в механізмі їх антигіпертензивної дії. Таким чином, не можна виділити будь-яку ланку в механізмі зниження артеріального тиску під впливом блокаторів β-адренорецепторів. Очевидно, у кожному конкретному випадку переважає той чи інший антигіпертензивний механізм. Це залежить від багатьох умов, у тому числі, від вихідного стану РААС і симпатoadреналової системи, гормональних і гемодинамічних факторів. Серед β-блокаторів при ДН провідне місце займають небіволол і карведілол у зв'язку з низькою частотою розвитку гі-

поглікемії на тлі їх прийому (ESC, ESH, 2008). Крім того, небіволол має здатність індукувати утворення оксиду азоту клітинами ендотелію.

Блокатори кальцієвих каналів. Антагоністи кальцію були синтезовані в 1970-х роках, а застосовують їх для лікування артеріальної гіпертензії з 80-х років 20 сторіччя. Як і блокатори β-адренорецепторів, їх спочатку розцінювали як антиішемічні засоби. Сьогодні антагоністи кальцію належать до найбільш широкозастосовуваних антигіпертензивних препаратів в усьому світі. При застосуванні блокаторів кальцієвих каналів за наявності ДН пріоритет надається таким, що мають максимально селективну дію на дистальну частину артеріол, не погіршуючи, таким чином, внутрішньоклубочкову гемодинаміку. Серед даної групи препаратів найчастіше використовуються лерканідіпін і фелодипін.

Гіпотензивні препарати центральної дії. Препарати центральної дії мають цілий ряд побічних ефектів, які можуть негативно впливати на метаболізм і якість життя хворих на ЦД – сонливість, сухість у роті, седативний ефект, синдром відміни і провокація гіпертензивних кризів. Нова група препаратів цього ряду – антагоністи 12-імідазолінових рецепторів (моксонідин) не мають цих побічних ефектів і з найкращого боку зарекомендували себе саме у хворих на ЦД.

Нові препарати в лікуванні діабетичної нефропатії

Блокатори РААС. Блокада РААС є одним із найважливіших заходів у терапії ниркової патології при ЦД, забезпечуючи основний рено- і кардіопротекторний ефект. Серед нових препаратів, які застосовуються для корекції порушень у РААС, можна назвати прямі інгібітори реніну (ПАР), наприклад, аліскірен у дозі 150-300 мг на добу, та антагоністи альдостерону, такі як еплеренон в дозі 50-100 мг на добу. Прямі інгібітори реніну – перший серед нових класів антигіпертензивних препаратів, який показав свою ефективність у доклінічних та клінічних дослідженнях. Аліскірен – перший представник цього класу препаратів, який успішно пройшов усі стадії випробувань і отримав реєстрацію для клінічного застосування в США та країнах Європи (у тому числі, і в Україні). Механізм дії аліскірену полягає у пригніченні активності реніну (а також про-

реніну), який згідно із сучасними уявленнями бере участь у перетворенні ангіотензиногену в ангіотензин I. Крім того, ефект цього препарату проявляється за рахунок зв'язування рецепторів реніну на клітинній мембрані. Відомо, що активність реніну плазми крові вірогідно впливає на ризик розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема інфаркту міокарда. Тому важливо не лише блокувати його ефекти, але й контролювати активність. Аліскірен знижує активність реніну і, тим самим, може знижувати ризик виникнення тяжких серцево-судинних ускладнень. На вивчення цього факту спрямована великомасштабна програма клінічних досліджень ASPIRE HIGHER (Aliskiren study in post myocardial infarction patients to reduce remodeling) за участі понад 35 тис. пацієнтів. Результати вже завершених досліджень цієї програми (AVOID – Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes, ALOFT – Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment, ALLAY – Aliskiren in Left ventricular hypertrophy, AGELESS – Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic hypertension) демонструють високу клінічну ефективність аліскірену щодо лікування артеріальної гіпертензії, а також його кардіо- та нефропротекторних властивостей (Parving H.H. et al., 2008; Sever P.S. et al., 2009; Uresin A.Y., Baran E., 2009). Необхідно зазначити, що при комбінованому застосуванні іАПФ/БРА із прямими інгібіторами реніну або антагоністами альдостерону відбувається подвійна блокада РААС та спостерігається виражене зниження рівня екскреції білка з сечею, що свідчить про позитивні нефропротекторні властивості комбінації даних препаратів.

Сулодексид. Це препарат-гепариноід, який містить високоочищені глікозаміноглікани. Він має хімічну і фармакологічну схожість із гепарином, але не має його негативних антикоагуляційних ефектів, не викликає кровотеч. Нefропротекторна дія сулодексида остаточно не з'ясована, але деякі механізми його дії вивчені. По-перше, сулодексид пригнічує активність гепаринази HPR-1, яка відповідає за порушення нормального вмісту протеїнгліканів у гломерулярній мембрані. По-друге, сулодексид відновлює аніонний склад гепаринсульфату в гломерулярній мембрані. Крім того, він чинить супресорну дію на трансформуючий фактор росту- β_1 , рівень якого при гіперглікемії підвищений та впливає на порушення фор-

мування мезангіального матриксу і колагену. DiNAS study показало ефективність сулодексида у зниженні рівня екскреції альбуміну з сечею при ЦД 1 і 2 типів при його прийомі в дозі не менше 200 мг на добу протягом 4 місяців. Але для чіткого підтвердження ренопротекторної дії сулодексида необхідні подальші дослідження.

Антагоністи ендотеліну. Нейрогормон ендотелін-1 (ЕТ-1) є одним із найпотужніших на сьогодні вазоконстрикторів. Йому притаманна здатність індукувати фіброз, клітинну проліферацію, гіпертрофію і ремоделювання міокарда, також він проявляє прозапальну активність. Ці ефекти викликаються ендотеліном при зв'язуванні з рецепторами ЕТА і ЕТВ, розташованими в ендотелії і клітинах гладкої мускулатури судин. Концентрація ендотеліну-1 у тканинах і плазмі крові підвищується при деяких серцево-судинних захворюваннях і патології сполучної тканини, у тому числі, при легеневої артеріальній гіпертензії, склеродермії, гострій і хронічній серцевій недостатності, ішемії міокарда, системній гіпертензії і атеросклерозі, що дозволяє припустити патогенетичну роль ЕТ-1 у розвитку цих захворювань. Неселективний антагоніст ендотелінових рецепторів типу ЕТА і ЕТВ, вазодилататор бозентан конкурентно блокує рецептори ЕТ і не зв'язується з іншими рецепторами, знижує опір системних і легеневих судин, що призводить до підвищення об'єму серцевого викиду без збільшення ЧСС.

Для хворих із порушеннями функції нирок не потребується корекції дози. Даний препарат у дозі 125 мг двічі на добу добре зарекомендував себе в пацієнтів із невираженою легеневою гіпертензією (EARLY, 2008).

Рубоксисаурин. Надмірне утворення протеїнази С – ще один метаболічний шлях розвитку ДН. Протеїназа С активується діацилгліцеролом, концентрація якого зростає при гіперглікемії. Активована протеїназа С викликає пошкодження нирки через надмірне утворення оксидантів при активації НАДФ-Н-оксидази, що призводить до розвитку оксидативного стресу та активації трансформуючого фактора росту β (ТФР- β), який індукує позаклітинну продукцію матриксу. Рубоксисаурин – оральний інгібітор протеїнази С. У дослідженні, в якому взяли участь 123 пацієнти, було виявлено, що на тлі щоденного прийому 32 мг рубоксисаурину в них знизився рівень

КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Лекція

альбумінурії на 24% порівняно з показниками контрольної групи. Але для визначення ефективності і безпечності даного препарату необхідні мультицентричні проспективні рандомізовані дослідження.

Піридоксамін. Теорія негативного впливу кінцевих продуктів глікування білків на розвиток ДН та інших діабетичних ускладнень на сьогодні знаходить усе більше підтверджень. Піридоксамін – активний інгібітор утворення кінцевих продуктів глікування білків. На сьогодні точна дія піридоксаміну достеменно не відома, але найвірогідніше, що у виявленні ефекту даного препарату задіяні наступні механізми: пригнічення розпаду глікованих протеїнів з утворенням тілець Амадори, редукція токсичного ефекту супероксидів та сполук оксиду вуглецю. Два дослідження за участю 128 та 84 хворих із ДН отримували відповідно 50 мг та 250 мг піридоксаміну на добу протягом 6 місяців. Було виявлено зниження рівня креатиніну на 48% та зниження екскреції ТФР- β із сечею на тлі прийому піридоксаміну порівняно з групою контролю. Але для кінцевого висновку щодо ефективності цього препарату необхідні подальші дослідження.

Вибір гіполіпідемічної терапії

Лікувальні заходи, направлені на нормалізацію ліпідного обміну, сприяють покращанню функції нирок. Терапія інгібіторами редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарового-коферменту А (статинами) для підтримання цільових показників ліпідного обміну найкраща для профілактики серцево-судинної патології і прогресування ДН. Поряд із ефективною корекцією ліпідного обміну, ці препарати мають помірну антипротеїнуретичну дію, пригнічують вироблення профіброгенних факторів. Проведений мета-аналіз 27 рандомізованих досліджень показав, що статини уповільнюють прогресування зниження фільтраційної ниркової функції на 1,2 мл/хв на рік або приблизно на 76%. У результаті проведення іншого мета-аналізу 15 рандомізованих досліджень було встановлено, що статини знижують альбумінурію на 47% в осіб із протеїнурією більше 300 мг/добу і на 48% – в осіб із МАУ 30-300 мг/добу. Однак статини не мають статистично значущого впливу на альбумінурію менше 30 мг/добу. Останнє було доведено в дослідженні PREVENTD IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage

Disease Intervention Trial), де були обстежені пацієнти з МАУ, але без гіпертензії чи гіперхолестеринемії. Отримані дані дозволили вважати, що нефропротекторний ефект статинів найвиразніший у популяції хворих із явною протеїнурією. Таким чином, статини, серед яких найсучасніший – розувостатин, найкращий у зниженні рівня тригліцеридів – аторвастатин, високоефективні – симвастатин і правастатин, є обов'язковою складовою терапії діабетичної хвороби нирок і призначаються для досягнення цільових значень показників холестерину менше 4,5 ммоль/л та тригліцеридів менше 1,7 ммоль/л. Тривале багатоконтрольоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження SHARP (Study of Heart and Renal Protection) дозволить оцінити вплив комбінації симвастатину з езетемібом (інгібітором абсорбції холестерину) на кардіоваскулярні події, а також на розвиток хронічної ниркової недостатності в осіб із ХХН.

Вибір препаратів для корекції анемії

Анемія – фактор ризику прогресування ДН і серцево-судинних захворювань, що модифікується. Найважливішою причиною анемії у хворих на ЦД із ДН є зниження продукції еритропоєтину в перитубулярних клітинах проксимальної частини нефрону. Корекцію ниркової анемії слід проводити препаратами рекомбінантного людського еритропоєтину поєднано з препаратами заліза та вітамінами на додіалізованому етапі з метою зменшення серцево-судинної смертності, уповільнення прогресування ДН, збільшення тривалості і покращання якості життя хворих. Серед еритропоєтин-стимулювальних агентів найефективнішим та зручним у використанні є пеглірований β -еритропоєтин Мірцера з режимом введення 1 раз на місяць. Терапію еритропоєтинами необхідно підсилювати препаратами заліза та вітамінами групи В. У даному контексті найзручнішими є комбіновані препарати – ранферон, глобірон, фенюльс. Досвід застосування еритропоєтину узагальнений у нових Європейських рекомендаціях із лікування анемії. Цільовий рівень гемоглобіну крові при ЦД становить 110-120 мг/дл. При подальшому його підвищенні до повної нормалізації може збільшитися ризик розвитку гострого інфаркту міокарда, інсульту, гіпертензії, підвищитися частота тромбозів. У

процесі лікування необхідно проводити постійний контроль функції нирок (динаміки ШКФ і креатиніну крові), рівня артеріального тиску, гідратації, кардіодинаміки, швидкості приросту гемоглобіну, гематокриту, вмісту заліза в організмі, показників електролітів, факторів зсідання крові. Проведене дослідження ACORD (Anaemia CORrection in Diabetes) оцінило ефективність корекції анемії еритропоетином протягом 15 міс. у пацієнтів ЦД 1 і 2 типів на ранніх стадіях нефропатії. Результати продемонстрували значуще підвищення рівня гемоглобіну, покращання якості життя в групі пацієнтів, що отримували дане лікування, порівняно з групою контролю при співвідносних показниках індексу маси лівого шлуночка, ниркової функції і побічних явищ. Для пошуку оптимальних підходів до лікування анемії при ЦД 2 типу з нирковою патологією проводиться масштабне дослідження TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin alpha) Therapy).

Вибір антиагрегантної терапії

Додатково до основних нефропротекторних засобів при веденні хворих на ЦД із нирковою патологією застосовують антиагреганти, насамперед, із метою кардіопротекції. Ще у 80-х роках 20 століття у тварин з експериментальним ЦД був продемонстрований превентивний ефект аспірину на ШКФ і базальну мембрану клубочків, опосередкований пригніченням ниркового синтезу простагландину E2. Також у проспективному клінічному дослідженні була показана можливість стабілізації ниркової функції, зниження ниркової і тромбоцитарної продукції тромбоксану, зниження контрактильності мезангію, констрикторної активності клубочкових судин, проникності базальної мембрани на тлі тривалої терапії дипіридамом і аспірином у частини хворих на ЦД 1 типу з вираженою ДН. Пізніше нефропротекторний ефект (зниження протеїнурії), був підтверджений у хворих на ЦД 2 типу з ДН. Таким чином, у комплексній терапії ДН необхідно застосовувати антиагрегантні агенти (аспірин, клопідогрель) у низьких профілактичних дозах 75-150 мг на добу для покращання гемодинаміки та профілактики прогресування ДН. При наявності проявів гіперкоагуляції на IV-V стадії ДН краще призначати фракціоновані гепарини, ніж сулодексид.

При розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) обов'язково застосування сорбентів (карболайн, леспенефрил), контроль рівня паратгормону з корекцією кальцієво-фосфорного обміну. У стадії ХНН проведення замісної ниркової терапії необхідно розпочинати значно раніше, ніж загальноприйнято при ураженнях нирок недиабетичного походження. Це пов'язано з тяжким соматичним станом хворих на ДН, зростаючою гіпергідратацією, прогресуванням судинних ускладнень ЦД. Діалізу терапію необхідно розпочинати при ШКФ не менше 10 мл/хв та рівні креатиніну крові не вище 0,5 ммоль/л. Перевагу надають перитонеальному діалізу.

Фітотерапія

Місце фітотерапії при діабетичній хворобі нирок не визначено до кінця. Чи не єдиним серед фітопрепаратів який зарекомендував себе як ефективний нефропротекторний засіб, є канефрон Н. Складові препарату забезпечують м'які протизапальний, протимікробний, сечогінний і спазмолітичний ефекти.

Профілактика діабетичної нефропатії

Профілактика ДН полягає в стабільній і ефективній корекції всіх метаболічних змін, що відбуваються при ЦД. Необхідні контроль рівня глікемії, стабілізація його (адекватні дієта та інсулінотерапія), нормалізація внутрішньониркової та системної гіпертензії шляхом застосування іАПФ, для призначення яких показанням є стійка мікроальбумінурія, навіть на тлі нормального системного артеріального тиску; застосування сулодексида – гепариноподібного препарату, який, не впливаючи на систему згортання крові, підвищує вміст глікозаміногліканів (гепаринсульфату) у мембранах клубочків та запобігає розвитку склерозу в них (особливо ефективно призначення препарату в стадії мікроальбумінурії); призначення препаратів, що коригують гіперліпідемію. Первинна профілактика – ідеальна компенсація ЦД. Вторинна профілактика – дотримання основних принципів лікування ДН із досягненням цільових значень глікозильованого гемоглобіну, артеріального тиску, рівня ліпідів, регулярне проведення необхідних досліджень, дотримання дієтичних рекомендацій.

Моніторинг пацієнтів із діабетичною нефропатією залежно від її стадії

За нормальної екскреції альбуміну з сечею:

1. Ретельна корекція вуглеводного обміну:

а) прагнути підтримувати вміст глікозильованого гемоглобіну на рівні не більше 7%.

За наявності мікроальбумінурії:

1. Ретельна корекція вуглеводного обміну:

а) режим інтенсифікованої інсулінотерапії при ЦД 1 типу або перехід на інсулінотерапію хворих у разі поганої компенсації при прийомі пероральних цукрознижувальних засобів.

2. Корекція артеріального тиску:

а) починати гіпотензивну терапію при підвищенні артеріального тиску понад 130/85 мм рт.ст.;

б) серед антигіпертензивних засобів краще призначати терапію інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, оскільки ці препарати мають не тільки високу гіпотензивну активність, але й специфічний нефропротекторний ефект. Препарати призначають у малих дозах навіть за відсутності артеріальної гіпертензії з метою нефропротекції;

в) уникати призначення неселективних бета-блокаторів (таких як обзидан, анаприлін) і тіазидових діуретиків (гіпотіазиду), оскільки ці препарати погіршують вуглеводний і ліпідний обмін.

3. Корекція внутрішньониркової гемодинаміки:

а) інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (навіть при нормальному рівні АТ)

За наявності протеїнурії:

1. Малобілкова дієта:

а) рекомендується обмежувати споживання тваринного білка в дієті до 0,6-0,7 г/кг маси тіла (у середньому до 40 г білка/добу), бажано заміщення тваринного білка рослинним. Можливе розширення вуглеводного раціону для покриття енерговитрат. Дієта хворого на ЦД повинна складатися за участю дієтолога.

2. Корекція ліпідного обміну:

а) наростання протеїнурії, як правило, супроводжується розвитком гіперліпідемії з переважанням атерогенних фракцій ліпідів, у зв'язку з чим рекомендується дотримуватися гіполіпідемічної дієти. При підвищенні загального холестерину понад 6,5 ммоль/л (норма до 5,2) і тригліцеридів більше 2,2 ммоль/л (норма до 1,7) рекомендується приєднання лікарських засобів, що нормалізують ліпідний спектр крові (статици, фіbrates).

На стадії хронічної ниркової недостатності:

а) у хворих на інсулінотерапії при прогресуванні ХНН добова потреба в інсуліні різко знижується (внаслідок пригнічення активності ниркової інсулінази, яка прискорює метаболізм інсуліну). У зв'язку з цим зростає частота гіпоглікемічних станів, що вимагає зниження дози інсуліну;

б) у хворих, що одержують терапію пероральними цукрознижувальними засобами, при розвитку ХНН рекомендується перехід на інсулінотерапію, оскільки більшість цих препаратів метаболізується і виводиться нирками. Виняток становить препарат гліквідон, який екскретується через гепатобіліарний тракт, що дозволяє його використовувати у хворих із початковою стадією ХНН (креатинін сироватки крові не більше 200 мкмоль/л);

в) при підвищенні креатиніну сироватки крові більше 200 мкмоль/л (або 2,2 мг%) виникає необхідність у веденні хворих спільно з нефрологом для вирішення питання про тактику консервативного їх лікування;

г) при підвищенні креатиніну сироватки крові більше 500 мкмоль/л (або 5,5 мг%) вирішується питання про підготовку пацієнтів до екстракорпоральних (гемодіаліз, перитонеальний діаліз) або хірургічних (трансплантація нирки) методів лікування.

Показання до екстракорпоральних і хірургічних методів лікування ДН.

Трансплантація нирки: при підвищенні креатиніну сироватки крові до 8-9 мг% (600-700 мкмоль/л) і зниженні ШКФ <25 мл/хв.

Гемодіаліз або перитонеальний діаліз: при підвищенні креатиніну сироватки крові до 12-16 мг% (1000-1200 мкмоль/л) і зниженні ШКФ <10 мл/хв.

Література

1. Evans T.C., Capell P. Diabetic nephropathy // Clinical Diabetes. 2000, N1, 198-214.
2. Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. The pathogenesis of diabetic nephropathy // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008, N.- P. 444-452.
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // AJKD. 2007, N369, 201-207.
4. Иванов Д.Д. Диабетическая болезнь почек // Therapia. - 2008, №3 (24). - С. 8-12.
- 5.-23.*

* повний перелік літератури – у редакції

НОВИНИ

GOOGLE проти раку: науковці використали пошуковий алгоритм для виявлення біомаркерів раку

Джерело: *Public Library of Science*

Пошук біомаркерів раку за допомогою засобів *Google* і *Facebook*

Стратегія, що її використовує *Google* для визначення того, які сторінки мають стосунок до пошукового запиту, також може бути використана для виявлення в ракових пацієнтів тих білків, які мають значення для прогресування захворювання. Дослідники з Дрезденського технологічного університету, що в Німеччині, використали модифіковану версію алгоритму *PageRank*, запозиченого в *Google*, для ранжирування близько 20 000 білків за їх генетичним відношенням до прогресування раку підшлункової залози. У своєму дослідженні, опублікованому у *PLoS Computational Biology*, вони вказали на сім білків, які можуть допомогти оцінити, наскільки агресивною є пухлина пацієнта, і скерувати лікарів щодо того, потрібна пацієнту хіміотерапія чи ні.

Власна версія дослідників алгоритму *Google* була використана для пошуку нових біомаркерів раку – молекул, що продукуються раковими клітинами. Біомаркери можуть допомогти виявити рак раніше в рідинах тіла або безпосередньо в тканині пухлини, отриманій при операції або біопсії. Процес виявлення цих біомаркерів часто буває складним і займає багато часу. Ще однією проблемою є те, що маркери, виявлені при різних дослідженнях одного й того ж виду раку, майже ніколи не перекриваються.

Цієї проблеми можна уникнути, якщо використати стратегію *Google*, яка враховує зміст веб-сторінок, а також як ці сторінки пов'язані через гіперпосилання. Взавши цю стратегію в якості моделі, автори послуговувалися тим фактом, що білки в клітині пов'язані через мережу фізичних та регуляторних взаємодій – своєрідний «білковий *Facebook*».

«Як тільки ми додали інформацію про мережу до нашого аналізу, наші біомаркери стали більш відтворюваними,» – зазначив Крістоф Вінтер, автор публікації. Використовуючи інформацію про мережу та алгоритм *Google*, науковці виявили суттєве перекривання з більш раннім дослідженням Університету Північної Кароліни. Там був встановлений зв'язок між маркерним білком і агресивністю раку підшлункової залози.

Хоча здається, що нові біомаркери допомагають покращити сучасні діагностичні засоби, вони далекі від досконалості і ще мають бути перевірені в подальших дослідженнях, перш ніж їх можна буде використати у клінічній практиці. Залишається без відповіді питання про те, як перетворити ці відкриття на

нові препарати, які сповільнять прогресування раку. Першим кроком у цьому напрямку є співпраця дослідницької групи з Дрезденською біотехнологічною компанією *RESprotect*, яка проводить клінічні випробування препарату проти раку підшлункової залози.

Дрезденський технологічний університет є одним із провідних німецьких університетів, чий Центр регенеративної терапії був удостоєний статусу передового у процесі вдосконалення національної медицини. Вищезазначене дослідження здійснювалось у співпраці біоінформаційної групи професора М. Шредера та медичних груп д-ра К. Піларскі і професора Р. Гретзмана.

ПОСИЛАННЯ: Вінтер К., Крістіансен Дж., Керстінг С., Рой Дж., Ост Д., та ін. (2012) *Google* проти Раку: Покращання прогнозу для хворих на рак шляхом мережевого ранжування генів-маркерів. *PLoS Biol Comput* 8(5): e1002511. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002511

Підлягає знищенню: розроблено комбіновані тригери, що вбивають ракові клітини

Джерело: *Journal of Clinical Investigation*

Білкова родина *BCL-2* відіграє велику роль у визначенні того, чи ракові клітини виживуть у відповідь на терапію, чи зазнають клітинної смерті - апоптозу. Клітини спрямовуються до апоптозу шляхом синтезу проапоптотичних білків сімейства *BCL-2*. Однак ракові клітини відповідають на терапію шляхом збільшення експресії антиапоптотичних білків, які зв'язують і нейтралізують проапоптотичних представників родини, що сприяє стійкості до терапії. Таким чином, розробка терапевтичних стратегій для нейтралізації резистентності до апоптозу матиме вирішальне значення для поліпшення клінічних результатів лікування раку.

Дослідницька група з *Dana-Farber Cancer Institute* під керівництвом д-ра Л. Валенскі розробила сполуку, змодельовану безпосередньо з проапоптотичного *BCL-2*-домену – *ВНЗ*-домену білка *ВІМ*. Було виявлено, що ця сполука, відома як зв'язаний *ВІМ-ВНЗ*-пептид, здатна поєднуватися з антиапоптотичними білками, що призводить до посилення апоптозу в ракових клітинах. Також було встановлено, що *ВІМ-ВНЗ*-сполука пригнічує ріст пухлин у мишей, і що ця нова сполука працює синергічно з іншими фармацевтичними агентами, які сприяють апоптозу. Потенційний терапевтичний ефект *ВІМ-ВНЗ*-сполуки було доведено і при подальшому дослідженні: при гострій мієлоїдній лейкемії в мишей спостерігалася активація апоптозу з незначними побічними впливами на навколишні тканини. Дослідження також представляє нову розробку *ВНЗ*-міметика із широ-

НОВИНИ

ким впливом на білки родини BCL-2, що зможе забезпечити значні клінічні переваги.

Гепарин-подібні сполуки сповільнюють поширення метастазів раку молочної залози в кістки

Джерело: VTT Technical Research Centre

Дослідники з VTT Technical Research Centre з Фінляндії разом з Університетом Турку, Університетом Індіани і двома фінськими компаніями, Biotie Therapies Corp. та Pharmatest Services Ltd, виявили новий механізм, що регулює проникнення метастазів раку молочної залози в кістки, і встановили, що гепарин-подібні сполуки можуть бути використані для інгібування цього процесу. Ці дані було опубліковано на сайті журналу Molecular Cancer Research 20 квітня 2012 року.

Дослідники VTT використали скринінг клітин раку молочної залози на основі РНК-інтерференції й виявили, що фермент, який модифікує гепаринсульфат-глікозаміноглікани, HS6ST2, є важливим регулятором взаємодії клітин раку молочної залози з тканиною кістки. Гепарин, який зазвичай використовується в якості антикоагулянта, також інгібує цей регуляторний механізм.

Експерименти на мишах із раком молочної залози і метастазами в кістки показали, що гепарин-подібні сполуки зменшували руйнування кістки та сповільнювали ріст кісткової пухлини. Одна з цих гепарин-подібних сполук, розроблена «Biotie Therapies», має значно знижену антикоагулянтну активність порівняно з гепарином, що підвищує імовірність її застосування в якості терапевтичного агента при лікуванні раку.

Рак молочної залози з метастазами в кістках наразі є невиліковною хворобою і характеризується значним рівнем захворюваності та смертності.

Виявлено новий ключовий механізм поділу клітини

Джерело: IDIBELL-Bellvitge Biomedical Research Institute

Дослідники з Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) визначили механізм, за допомогою якого білок Zds1 регулює ключові функції в мітозі - процеси, який відбувається безпосередньо перед поділом клітини. Результати було оприлюднено в інтернет-виданні The Journal of Cell Science. Праця відчиняє двері для розробки цільової і прямої терапії раку.

У кожному організмі клітини ростуть і діляться на дві дочірні клітини через упорядковану послідов-

ність подій, які називають «клітинним циклом». Клітини повинні здійснити чотири основні процеси під час клітинного циклу: ріст (G1- і G2-фази), подвоєння ДНК (S-фаза), сегрегація хромосом (M-фаза, мітоз) і поділ (цитокінез). Під час S-фази, або реплікації ДНК, генетичний матеріал дублюється, а потім у M-фазі, або мітозі, клітина розділяє продубльовані хромосоми між двома дочірніми клітинами. Це дозволяє забезпечити правильне успадкування генетичної інформації від одного покоління клітин до іншого.

Передача генетичної інформації (ДНК) від батьків до дитини (або ж від клітини до клітини) є фундаментальним питанням у біології. Анеуплоїдія, тобто нестача або надлишок хромосом, – це риса, притаманна майже всім різновидам раку людини і сприяє розвитку пухлин. Регулювання мітозу є особливо важливим для підтримки хромосомної стабільності. Наприклад, пухлинні клітини є анеуплоїдними через дефекти в сегрегації хромосом, тому вони породжують клітини з більшою або меншою кількістю генетичного матеріалу, ніж потрібно.

Тим не менш, незважаючи на його важливість, про процес регулювання мітозу відомо дуже мало. У статті, опублікованій у The Journal of Cell Science, група дослідників клітинного циклу з IDIBELL на чолі з Е. Кверальт описує новий механізм регуляції виходу з мітозу.

Ключовим компонентом для правильної сегрегації хромосом і регулювання мітозу є сепараза. У попередній роботі група д-ра Кверальт уперше описала участь білка Zds1 у мітозі. Цей білок взаємодіє із сепаразою, щоб забезпечити правильне генетичне успадкування від клітини до клітини. Нове дослідження вивчає молекулярний механізм, за допомогою якого білок Zds1 регулює мітоз і впливає на правильну сегрегацію хромосом. Модельними організмами, на яких проводилося дослідження, були дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*. Доктор Кверальт вказує, що «механізми регуляції мітозу є дуже складними, а досліджені факти відчиняють двері для розробки конкретних препаратів, які дозволять стримати або скорегувати ці процеси при різних захворюваннях, особливо коли йдеться про рак». Вона пояснює, що більшість протипухлинних препаратів впроваджуються без знання того, як вони насправді працюють. Якщо ми відстежимо зворотний процес, тобто якщо ми почнемо розуміти щось про активність білка або частини білка, ми зможемо розробити певні лікарські препарати, щоб звести до мінімуму побічні ефекти». Дослідження д-ра Кверальт є важливим кроком у розвитку методів запобігання поділу пухлинних клітин.

Посилання: Zds1 регулює діяльність PP2ACdc55 та активацію Cdc14 під час мітотичного виходу за допомогою свого Zds-C-мотиву. Калабрія І., Баро Б.,

НОВИНИ

Родрігес-Родрігес Дж. А., Руссінол Н., Кверальт Е. *Journal of Cell Science*. 2012 PMID: 22427694 [електронна публікація].

Спільні дії двох білків дозволили виявити нову контрольну точку в регуляції клітинного циклу

Джерело: IDIBELL-Bellvitge Biomedical Research Institute

Виключення двох рибосомних субодиниць активує контроль клітинного циклу шляхом надіндукції p53

Зміни у формуванні рибосом викликають індукцію білка p53 і порушення клітинного циклу. Цей процес має вирішальне значення для розуміння фундаментальних біологічних механізмів і причин виникнення різноманітних захворювань. Так, учені з Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) виявили, що така реакція виникає автономно, але залежить від того, яка рибосомна субодиниця (40S чи 60S) пошкоджується спільною дією двох білків рибосоми. Результати дослідження опубліковано в останньому номері журналу *Genes and Development*.

Білок p53, який продукується однойменним геном, є пухлинним супресором в організмі людини та інших ссавців. Половина людських пухлин мають мутації в гені p53, при інших різновидах раку спостерігаються зміни регуляторів цього гена. Однак, p53 є не лише пухлинним супресором, але й бере участь в інших клітинних процесах, таких як тривалість життя клітин, процеси окислення в мітохондріях і метаболізм глюкози. Активація білка p53 через дефекти у формуванні рибосом пов'язана з кількома рідкісними захворюваннями, які характеризуються мутаціями в компонентах клітинного ядра.

Дослідження вчених з IDIBELL показують, що взаємодія рибосомних білків RPL11 і RPL5 пригнічує Hdm2 – білок, який регулює деградацію p53. Це викликає підвищення рівня p53 і зупинку клітинного циклу. Отримані результати суперечать попереднім догмам, де йшлося, що інші рибосомні білки можуть викликати таку ж реакцію як RPL11 і RPL5.

Посилання: Фумагаллі С., Іваненков В.В., Тенг Т., Томас Дж. Надіндукція p53, викликана порушенням біогенезу рибосом 40S і 60S, призводить до активації нової G2/M-контрольної точки. *Genes Dev*. 2012 May 15;26(10):1028-40.

Рандомізоване подвійне сліпе порівняльне оцінювання терапевтичного впливу ситагліптину на протизагук глібенкламіду на пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які вже

лікуються піоглітазоном та метформіном: 3-річне дослідження

Giuseppe Derosa, Arrigo F.G. Cicero, Ivano G. Franzetti, Fabrizio Querci, Anna Carbone, Mario N. Piccinni, Angela D'Angelo, Elena Fogari, Pamela Maffioli. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Лютий 2013 року

Мета. У дослідженні вивчалася користь потрійної пероральної терапії для поліпшення глікемічного контролю порівняно з монотерапією метформіном та з комбінованим лікуванням метформіном і піоглітазоном. Крім того, також порівнювалася потрійна комбінація метформін+піоглітазон+глібенкламід із комбінацією метформін+піоглітазон+ситагліптин.

Матеріали і методи. Після 2-річної вступної фази посиленого лікування метформіном та піоглітазоном 453 хворих на цукровий діабет 2 типу, які мали надмірну вагу, були рандомізовано розподілені на тих, що 1 рік вживали ситагліптин, і тих, які 1 рік приймали глібенкламід, для оцінки в якості основного результату змін рівня β-клітин у крові натще та після еуглікемічно-гіперінсулінемічного та гіперглікемічного клему. В якості вторинного результату оцінювався глікемічний контроль та резистентність до інсуліну.

Результати. Обидві потрійні комбінації були більш ефективними в зниженні рівня глікованого гемоглобіну порівняно з монотерапією метформіном та з подвійною терапією метформіном і піоглітазоном. Рівень інсуліну в плазмі натще та індекс резистентності до інсуліну, визначений за допомогою гомеостатичної моделі оцінки, були значно збільшені за потрійної терапії з глібенкламідом та знижені при лікуванні потрійною комбінацією з ситагліптином. Хоча ситагліптин не вплинув на показники гомеостатичної моделі оцінки β-функції, ця величина була значно збільшена при вживанні глібенкламіду. Ситагліптин при цьому знизив рівень проінсуліну в плазмі натще. Потрійна терапія з ситагліптином значно покращила показники функціонування β-клітин порівняно з лікуванням із глібенкламідом та монотерапією метформіном і комбінованим лікуванням метформін+піоглітазон.

Висновки. Подвійна комбінована терапія більш ефективна, ніж монотерапія, у поліпшенні глікемічного контролю. Коли подвійної терапії не достатньо для досягнення адекватного контролю глікемії, варто віддати перевагу ситагліптину перед глібенкламідом в якості третього агента через його позитивний вплив на β-клітини.

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



Дополнительная польза продолжительного мониторинга уровня глюкозы при применении помповой инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и недостаточным контролем уровня глюкозы: исследование REAL TREND

Общая информация

- При многократных ежедневных инъекциях инсулина (МИИ) необходимый уровень HbA1c у пациентов может не достигаться, поэтому им может потребоваться более интенсивное лечение с помощью инсулиновых помп.
- “Дополненные сенсором” инсулиновые помпы (Paradigm® REAL-Time [PRT]) со встроенным устройством для постоянного мониторинга уровня глюкозы (Continuous Glucose Monitoring - CGM) в последнее время стали применяться всё чаще.
- Данное исследование является первым рандомизированным, контролируемым исследованием, проводившимся для оценки пользы и сравнения применения традиционных дозаторов и оснащённых измерительным датчиком инсулиновых помп для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа и недостаточным контролем уровня глюкозы, получающих многократные ежедневные инъекции инсулина.

Цель

- Определить, может ли улучшиться метаболический контроль у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (детей и взрослых) и показателями HbA1c $\geq 8\%$, получающих МИИ через 24 недели длительного применения инсулиновых помп с сенсором или традиционных инсулиновых помп.

Пациенты и методы

- Было отобрано 132 пациента с сахарным диабетом 1 типа (длительность заболевания ≥ 1 года), получавших МИИ (81 взрослых, 51 детей) в возрасте от 2 до 65 лет с уровнем HbA1c $\geq 8\%$.
- Пациенты, носившие систему PRT, согласились носить сенсоры уровня глюкозы не менее 70% времени на протяжении 6 месяцев исследования. Соблюдение необходимых условий исследования оценивалось по данным, полученным во время визитов в ходе исследования.
- Пациенты были случайным образом распределены в группу PRT (применяли помповую инсулинотерапию с сенсором глюкозы - система Medtronic MiniMed Paradigm® REAL-Time) или группу постоянной подкожной инфузии инсулина (CSII) - (инсулиновая помпа Medtronic MiniMed Paradigm® 512/712).
- Пациентов обеих групп обучали технике применения инсулиновых помп. Пациентов из группы PRT начинали обучать CGM за 9 дней до начала исследования, когда они всё ещё получали МИИ.
- Коррекция дозы инсулина производилась на основании информации сенсора, подтвержденной результатом анализа капиллярной крови из пальца, в группе PRT и на основании только самоконтроля уровня глюкозы крови в группе CSII.
- Показатели уровня HbA1c записывались во время скрининга, в начале исследования (до начала применения помп), через 3 месяца и в конце исследования. В начале и в конце исследования проводился 3-дневный слепой CGM.

Популяция исследования

- В исследование вошли 132 пациента (66 пациентов в каждой группе): 17 пациентов были исключены по причинам, связанным с устройством или протоколом.
- Были проанализированы данные 115 пациентов (FAS - Full Analysis Population). 91 пациент выполнил условия протокола и завершил исследование (per protocol population - PP- популяция), включая соблюдавших режим лечения пациентов, которые носили сенсоры уровня глюкозы $\geq 70\%$ времени, как того требовал протокол (23 пациента не смогли носить сенсор $\geq 70\%$ времени).

Результаты – HbA1c

- В популяции FAS уровни HbA1c значительно снижались в обеих группах (PRT $-0.81 \pm 1.09\%$, $p < 0.001$; CSII $-0.57 \pm 0.94\%$, $p < 0.001$), но различия в пользу группы PRT не достигли статистической значимости ($p = 0.087$).
- Дополнительная польза применения сенсора глюкозы по сравнению с исследованием в капиллярной крови была продемонстрирована снижением уровня HbA1c в PP-популяции в конце исследования по сравнению с наблюдавшимся во время скрининга (PRT -1.23 ± 1.08 , $p < 0.001$; CSII -0.55 ± 0.90 , $p < 0.001$), различие между группами было значительным в пользу группы PRT ($p < 0.001$).
- Снижение уровней HbA1c наблюдалось ещё до начала исследования, когда после скрининга группу PRT в течение 9 дней обучали пользоваться сенсором и позволяли изменять многократный суточный режим инъекций инсулина на основании результатов CGM.

Основные положения:

- Применение инсулиновых помп для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа и недостаточным контролем уровня глюкозы, получающих многократные ежедневные инъекции инсулина (МИИ), приводит к значительному улучшению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).
- Основным полезным результатом применения инсулиновых помп со встроенным устройством для постоянного мониторинга уровня глюкозы (CGM) по сравнению с традиционными дозаторами и самоконтролем уровня глюкозы крови является постепенное улучшение метаболического контроля без развития гипогликемии.

Авторы:

Авторы: Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandier N, Nicolino M.

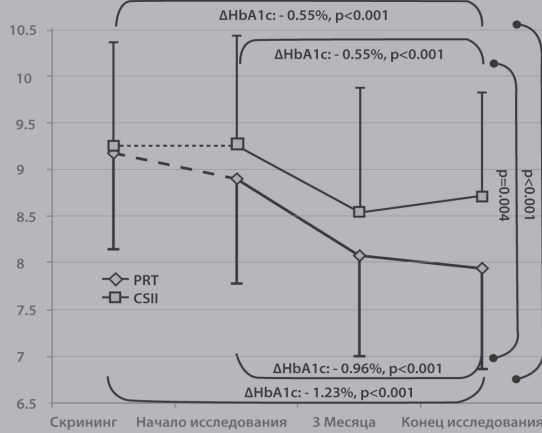
Ссылки:

Ссылка: Raccach D et al, Diabetes Care 2009. Опубликовано в интернете в сентябре 2009 года до публикации в печати.

Тип исследования:

Рандомизированное контролируемое исследование.

Рисунок 1 : Результаты выполнившей условия протокола популяции - "Соблюдавшие схему лечения пациенты" (n=91): уровень HbA1c, начиная с момента скрининга и до конца исследования.



Оценивавшиеся показатели:

Уровни гемоглобина A1c, показатели CGM, колебания уровня глюкозы.

Гликемические показатели

Таблица 1: Изменения показателей уровня глюкозы и инсулина в начале и в конце исследования.

Популяция:	FAS		PP	
	PRT	CSII	PRT	CSII
Устройство помпы	PRT	CSII	PRT	CSII
Количество	46	54	30	53
Δ Уровень глюкозы крови(средний мг/дл [CO])	-30.6 (54.0)**	-10.8 (39.6)	-39.6 (55.8)**	-9.0 (39.6)
Δ Гипергликемия > 190 мг/дл(средний ч/день [CO])	-3.5 (4.8)**	-0.7 (3.8)	-4.1 (5.1)**	-0.6 (3.8)
Δ AUC гипергликемия(средний мг/дл/день [CO])	-17.1 (31.7)*	-5.8 (26.7)	-19.1 (35.5)*	-5.2 (26.5)*
Δ Амплитуда наибольший колебаний уровня глюкозы	-27.5**	-16.2	-20.4	-16.2
Δ Общее стандартное отклонение уровней глюкозы	-15.8**	-5.7	-11.3**	-5.7

*P ≥ 0.05 в сравнении с группой CSII. ** P ≥ 0.005 в сравнении с группой CSII.

• Все гипогликемические показатели оставались постоянными и сопоставимыми в обеих группах.

Выводы

- Помповая инсулинотерапия (как применение традиционных дозаторов, так и дозаторов с дополнительным персональным CGM) приводит к значительному улучшению уровня HbA1c у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и недостаточным контролем уровня глюкозы (с уровнем HbA1c ≥8%), получающих многократные ежедневные инъекции инсулина (MDI).
- Дополнительная польза наблюдается при соблюдении режима CGM: применение Paradigm® REAL-Time с ношением сенсора 70% времени снижает уровень HbA1c в значительно большей степени, чем применение исключительно дозатора у пациентов, ранее получавших МИИ.
- Наблюдавшееся после скрининга ещё до начала исследования снижение уровня HbA1c может свидетельствовать о непосредственной пользе получения данных CGM, даже если инсулиновые дозаторы не применяются.
- Основным полезным результатом применения инсулиновых помп со встроенным устройством для постоянного мониторинга уровня глюкозы (CGM) по сравнению с традиционными дозаторами и самоконтролем уровня глюкозы крови является постепенное улучшение метаболического контроля без развития гипогликемии

От авторов:

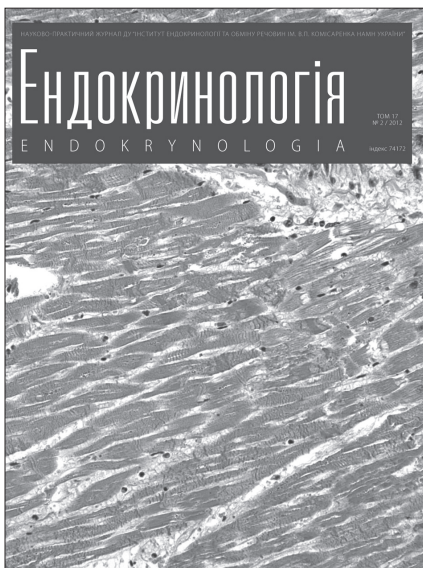
Применение оснащённых системой CGM инсулиновых помп приводит к значительно большему улучшению уровня глюкозы крови по сравнению с традиционными помпами в течение первых 6 месяцев применения у пациентов, которые носят сенсоры CGM по меньшей мере 70% времени.

Europe
 Medtronic International Trading Sàrl.
 Route du Molliau 31
 Case postale
 CH-1131 Tolochenaz
www.medtronic.eu
 Телефон: +41 (0) 21 802 70 00
 Факс: +41 (0) 21 802 79 00



Передплата через Каталог видань України на 2013 рік журналу "ЕНДОКРИНОЛОГІЯ"

Шукайте в Каталозі видань України за передплатним індексом 74172



Зазначте в купоні Ваші дані для передплати

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

пв	місце	літер.
----	-------	--------

На газету журнал **74172**

Журнал "Ендокринологія"
найменування видання

Вартість	передплата	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів
	переадресування		

На 20__ рік по місяцях

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

Поштовий індекс _____ місто _____
 Код вулиці _____ село _____
 буд. _____ корп. _____ кв. _____ область _____
 район _____ вулиця _____
 Прізвище, ініціали _____

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

Передплата через Каталог видань України на 2013 рік журналу "ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР"

Шукайте в Каталозі видань України за передплатним індексом 89839



Зазначте в купоні Ваші дані для передплати

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

пв	місце	літер.
----	-------	--------

На газету журнал **89839**

Журнал "Практикуючий лікар"
найменування видання

Вартість	передплата	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів
	переадресування		

На 20__ рік по місяцях

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

Поштовий індекс _____ місто _____
 Код вулиці _____ село _____
 буд. _____ корп. _____ кв. _____ область _____
 район _____ вулиця _____
 Прізвище, ініціали _____

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