

# РЕЗОЛЮЦІЯ

## Пленуму Асоціації ендокринологів України

**25-26 жовтня  
2012 року,  
м. Львів**

Пленум Асоціації ендокринологів України та науково-практична конференція «Новітні технології в діагностиці, лікуванні та профілактиці найбільш поширених ендокринних захворювань» за участю представників Асоціацій ендокринологів Росії, Білорусі, Молдови, Польщі відбувся 25-26 жовтня 2012 р. у м. Львові за підтримки НАМН України, МОЗ України та ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Програма конференції охоплювала такі питання ендокринології: новітні технології й принципи лікування цукрового діабету та його хронічних ускладнень, діагностики та лікування патології щитоподібної залози, проблеми репродуктивної ендокринології, нові підходи в діагностиці й лікуванні хірургічної патології залоз внутрішньої секреції, фундаментальні проблеми експериментальної ендокринології. На Пленумі було розглянуто питання співробітництва членів Асоціацій ендокринологів країн-учасниць, обміну досягненнями в ендокринології на сучасному етапі, участі членів Асоціацій у роботі конференцій, співробітництва в наукових дослідженнях.

Учасники Пленуму вважають за необхідне активізувати співробітництво з Європейською Асоціацією ендокринологів і з Асоціаціями ендокринологів Росії, Білорусі, Молдови та Польщі в проведенні наукових досліджень для покращання медичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями. Учасники об'єднаного Пленуму вважають за доцільне укласти Договір про співробітництво між Асоціаціями країн-учасниць Пленуму, проводити об'єднані Пленуми Асоціацій ендокринологів, розробити план заходів щодо:

1. Розвитку співпраці в проведенні наукових досліджень із найбільш актуальних проблем експериментальної та клінічної ендокринології, вивчення механізму дії гормонів; застосування генної терапії в лікуванні ендокринних захворювань.

2. Сприяння обміну спеціалістами, підвищенню кваліфікації, стажуванню членів асоціацій у кращих закладах ендокринологічного профілю країн-учасниць.

3. Проведення спільних конференцій, з'їздів, науково-практичних конференцій, симпозіумів ендокринологів з актуальних питань теоретичної та практичної ендокринології; важливою має стати співпраця провідних спеціалістів країн-учасниць Пленуму у виданні спеціалізованої літератури.

4. Розвитку співпраці в розробці та впровадженні в практику стандартів, настанов із діагностики та лікування хворих із цукровим діабетом та його ускладнень, захворюваннями щитоподібної залози та іншої ендокринної патології.

5. Налагодження обміну інформацією та позитивним досвідом Асоціацій ендокринологів, учасників Пленуму, для того, щоб:

- створити або оптимізувати систему ведення Реєстрів хворих на цукровий діабет та з іншою ендокринною патологією;

- упровадити або оптимізувати рецептурно-компенсаційну систему забезпечення (реімбурсації) препаратами інсуліну, іншими цукрознижувальними препаратами, засобами для самоконтролю цукрового діабету, гормональними препаратами для замісної терапії хворих із нецукровим діабетом, іншою ендокринною патологією за пільговими рецептами з можливістю солідарної оплати.

6. Активізації обміну інформацією між Асоціаціями ендокринологів у співпраці з Міністерствами охорони здоров'я та вищими керівними інституціями країн у розробці та впровадженні Державних програм «Цукровий діабет», «Йододефіцит», «Репродуктивне здоров'я» та інших для покращання профілактики, ранньої діагностики й лікування хворих з ендокринною патологією. Основним фокусом таких Програм вважати спільну діяльність із профілактики розвитку, а також контролю ефективності лікування цукрового діабету та з інших ендокринних захворювань, що є основою запобігання ускладнень та збереження якості життя пацієнтів.

**Президент Асоціації  
ендокринологів України Тронько М.Д.**

# Науково-практична конференція «Новітні технології в діагностиці, профілактиці та лікуванні найбільш поширених ендокринних захворювань»

**25-26 жовтня  
2012 року  
м. Львів**

*Огляд доповідей*

Більше двохсот двадцяти ендокринологів із різних регіонів України зібрались 25-26 жовтня 2012 р. у м. Львові на науково-практичній конференції «Новітні технології в діагностиці, профілактиці та лікуванні найбільш поширених ендокринних захворювань». У рамках конференції провідні спеціалісти України, Росії та Польщі розглянули низку актуальних питань фундаментальної та клінічної ендокринології на сучасному етапі.

Відкрив конференцію **президент Асоціації ендокринологів України, академік НАМН України, доктор медичних наук, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», професор М.Д. Тронько**. У вступному слові він зупинився на тому, що в усьому світі розробка нових підходів у медицині базується на результатах фундаментальних досліджень. М.Д. Тронько акцентував увагу присутніх на

тому, що величезним досягненням фундаментальних досліджень стало розшифрування у 2000–2003 роках структури геному людини, у тому числі структури гена проінсуліну людини. Клітини печінки, а, можливо, й інших органів, після введення в них гена проінсуліну набувають здатності синтезувати гормон, якого не вистачає при лікуванні експериментального діабету 1 типу.

В останні десятиліття активно досліджується процес апоптозу, який спільно з мітозом і диференціацією визначає структуру тканини, підкреслив М.Д. Тронько. Особливого значення ці дослідження набули в онкології та, зокрема, в аналізі злоякісної патології щитоподібної залози.

У практичній медицині знайшов використання метод трансплантації тканин і клітин ендокринних залоз при терапії гіпофункціональних станів. Розробка методичних підхо-



дів культивування клітин залоз внутрішньої секреції та оцінка біологічних властивостей цих клітин дали змогу встановити їх здатність продукувати специфічні гормони й адекватно реагувати на тропні гормони гіпофіза. Започатковано лікування хворих із недостатністю ендокринних залоз через трансплантацію культивованих клітин цих залоз – острівців підшлункової, щитоподібної та паращитоподібної залоз, кори наднирникових залоз.

Програмна доповідь М.Д. Тронька була присвячена 25-річним спостереженням після аварії на ЧАЕС «Щитовидна залоза і радіація, фундаментальні та прикладні аспекти». Було продемонстровано дані з динаміки зростання захворюваності на рак щитоподібної залози в дітей та підлітків після аварії на ЧАЕС як в Україні в цілому, так і в найбільш постраждалих внаслідок аварії регіонах; морфологічні критерії (світломікроскопічні, електронно-мікроскопічні, імуногістохімічні), що висвітлили агресивний характер біологічної поведінки злоякісних пухлин щитоподібної залози в дитячому віці; експресію різних онкогенів (*RET*, *MET*, *p53*, *NM23*) як у самих пухлинах (особливо в зонах інвазійного та багатофокусного росту), так і в метастатично уражених лімфовузлах, що вказувало на причетність цих онкогенів до розвитку високоінвазійних дитячих тиреоїдних папілярних карцином. Увагу було зацентровано на вікових, статевих і структурних особливостях карцином щитоподібної залози дітей України після аварії на ЧАЕС; виділенні солідно-фолікулярного варіанту папілярного раку як найбільш специфічного відносно розвитку радіоіндукованих карцином у дітей України після аварії на ЧАЕС за умов короткого латентного періоду; суттєвих змінах в морфологічній будові тиреоїдних пухлин залежно від віку пацієнтів і латентного періоду їхнього розвитку; порівняльному аналізі виявлених морфологічних перебудов із порушеннями в основних молекулярно-генетичних механізмах тиреоїдного канцерогенезу.

Так, при порівняльному аналізі наявності *RET/PTC*-транслокацій і *BRAF*-мутацій було з'ясовано, що вони пов'язані з віком пацієнтів і структурними особливостями папілярної карциноми. На першому етапі збільшення захворюваності на тиреоїдний рак (1990-1995 роки), тобто за умов короткого латентного періоду, серед дітей і підлітків значно переважали папілярні карциноми солідної і солідно-



## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

фолікулярної будови з ознаками агресивної біологічної поведінки, яким були більш притаманні *RET/PTC3*-транслокації і відсутні *BRAF*-мутації.

Зі збільшенням латентного періоду й віку оперованих пацієнтів відбулися суттєві зміни в будові папілярних карцином із перевагою пухлин типового папілярного і змішаного варіантів із наявністю папілярного компоненту, що віддзеркалювало відповідні зміни молекулярно-генетичних механізмів: знизився відсоток випадків із *RET/PTC3*-транслокаціями, підвищився відсоток випадків із *RET/PTC1*-транслокаціями, з'явилися випадки з *BRAF*-мутаціями. Якщо взяти до уваги, що діти і підлітки на час Чорнобильської катастрофи на сьогодні за віком складають 24-42 роки, то в подальшому слід очікувати суттєвого збільшення випадків папілярної карциноми з наявністю *BRAF*-мутацій.

**Доктор медичних наук, академік РАМН, директор Інституту клінічної ендокринології, професор Г.П. Мельниченко зробила доповідь, присвячену актуальним питанням сучасної ендокринології.** У своїй доповіді Галина Панасівна навела дані Національного реєстру захворюваностей на різні ендокринні хвороби. Особливу увагу вона приділила складнощам постановки діагнозу на рівні амбулаторної допомоги. Доповідач поділилася досвідом визначення рівня кортизолу у сліні на автоматичному імунохімічному аналізаторі COBAS E 601 (Roche). Метод, упроваджений у Москві та Московській області, є інформативним для виявлення ендогенного гіперкортицизму, особливо в осіб з ожирінням. Було наведено дані Російського консенсусу з діагностики, лікування й моніторингу акромегалії (проект), а також результати епідеміологічних досліджень йододефіцитних захворювань у рамках проекту «Тиромобіль». Такі проекти дозволяють хворим на ранніх етапах отримувати своєчасну адекватну медичну допомогу і лікарське забезпечення.

Ендокринологічному центру РАМН належить ідея проведення телемостів у галузі ендокринології та нейроендокринології, які охоплюють питання пухлин гіпофіза й акромегалії в тому числі. Програма успішно реалізується вже протягом 1,5 року.

**Академік НАМН України, доктор медичних наук, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», професор О.Г. Резніков**

**виступив із доповіддю з проблем репродуктивної ендокринології.** У результаті багаторічних досліджень в інституті сформувався епігенетична концепція механізмів виникнення вродженої патології нейроендокринної системи та гормонозалежних процесів. До них належать розлади різних форм поведінки, безпліддя, порушення обміну речовин, реакції на стрес, імунний захист організму. У результаті цих досліджень було розроблено рекомендації з первинної профілактики деяких ендокринних захворювань та оцінено потенційну небезпеку для здоров'я плода від низки лікарських засобів, які призначаються вагітним з ендокринною та іншою екстрагенітальною патологією.

Експериментально обґрунтовано та апробовано у клінічній практиці метод лікування синдрому полікістозних яєчників за допомогою нестероїдного антиандрогена флутаміду. Зокрема, доведено активність його застосування при підготовці до циклів фертилізації *in vitro* в пацієнтів із такою патологією. Метод дозволяє підвищити ефективність гонадотропних індукторів овуляції, зменшити дозування дорогих препаратів гонадотропінів, і, відповідно, фінансові затрати на лікування.

Практичним результатом багаторічної роботи в галузі експериментальної та клінічної андрології стала розробка методу низькодозової естроген-антиандрогенної терапії раку передміхурової залози, який упроваджено в практику клінік України. Перевагами методу є економічна доступність і мінімізація побічних реакцій.

В інституті визначено нові шляхи вдосконалення паліативної терапії андрогенозалежного раку передміхурової залози, зокрема, з використанням рекомбінантних білків-цитокінів та їх нанобіокомпозитів, а також із застосуванням нанозолота в поєднанні з антигормонами.

Ці дослідження проводяться спільно з закладами НАН України (Інститут молекулярної біології і генетики, Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця) і НАМН України (Інститут урології).

З доповіддю про перспективи застосування стовбурових клітин та генної терапії при цукровому діабеті виступила **заступник директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор біологічних наук О.І. Ковзун.**

Доповідач зацентувала увагу на можливості використання стовбурових клітин при

лікуванні цукрового діабету (ЦД) 1 типу. Оптимальний підхід до лікування ЦД 1 типу в ідеалі має зберігати залишок  $\beta$ -клітин, відновити їхню функцію та захистити пересажені інсулінопродукуючі клітини від автоагресії. Стовбурові клітини мають імунологічні й регенеративні властивості, їх можна пересаджувати для полегшення лікування ЦД 1 типу, але вони можуть відновлювати периферичну толерантність до  $\beta$ -клітин шляхом повторного формування імунної відповіді та пригнічувати функції Т-клітин. У досліді показано, що клітини, які здатні продукувати інсулін, можуть утворюватися зі стовбурових клітин, поселятися та знижувати гіперглікемію та виліковувати діабет у мишей.

Доповідач зазначила, що принципово інші можливості має генна терапія. Її методологія заснована на введенні у відповідні клітини організму гена (під потрібною системою забезпечення його функціонування), який або спадково порушений, або працює тільки в спеціалізованих тканинах, які зруйновані чи пошкоджені тощо. О.І. Ковзун звернула увагу учасників конференції на те, що ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» разом з Інститутом молекулярної біології й генетики НАН України розпочали експерименти із застосування генної терапії індукованого стрептозотоцином діабету в мишей. Планується розробити основи технології геннотерапевтичної корекції дефіциту інсуліну за рахунок введення в організм молекулярної конструкції з функціонально активним геном проінсуліну людини.

У своєму виступі **провідний науковий співробітник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Л.К. Соколова** представила сучасні клінічні рекомендації з ведення хворих на ЦД 2 типу з серцево-судинною патологією, особливо підкресливши, що пацієнти з ЦД 2 типу належать до хворих дуже високого кардіоваскулярного ризику, й терапія хворих цієї категорії вимагає особливої уваги. Згідно з консенсусом Американської діабетичної асоціації та Європейського товариства з вивчення ЦД, представленим у червні 2012 року, основною метою терапії хворих на ЦД 2 типу є досягнення оптимального глікемічного контролю з найменшим ризиком розвитку несприятливих побічних явищ, а саме – гіпоглікемії

і збільшення ваги. Основна відмінність останнього консенсусу від попередніх рекомендацій – це індивідуалізація терапії та максимальна її безпека, тобто вибір тих препаратів, які найбільше підходять конкретному пацієнту та є для нього найбезпечнішими.

Соколова Л.К. детально зупинилася на характеристиці основних класів цукрознижувальних препаратів з урахуванням їх ефективності в плані зниження  $HbA_{1c}$ , ризику розвитку гіпоглікемічних реакцій, впливу на вагу, а також їх переваг щодо ризику розвитку серцево-судинної патології.

Доповідь **провідного наукового співробітника відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидата медичних наук В.Л. Орленко** була присвячена ЦД 1 типу. Його профілактика та запобігання розвитку ускладнень цього захворювання наразі залишаються все ще складним завданням. Обнадійливі результати щодо збереження функції  $\beta$ -клітин, яка визначалася за рівнем ендогенного С-пептиду, в осіб із нещодавно маніфестованим ЦД 1 типу продемонстрували стратегії імунного впливу з використанням анти-CD-3 (В. Keymeulen et al., 2005) та анти-CD-20 (М.Д. Pescovits et al., 2009) моноклональних антитіл і застосуванням рекомбінантної глутаматдекарбоксилази GAD-alum (J. Ludvigsson et al., 2008). Але все ж таки, незважаючи на величезні науково-дослідницькі зусилля, наразі профілактика ЦД 1 типу все ще не стала реальністю. Тому контроль глікемії у хворих на ЦД 1 типу з моменту його виявлення є важливою умовою профілактики тяжких мікро- та макросудинних ускладнень. Дослідженнями останніх років чітко показано, що базисно-болюсний режим інсулінотерапії з використанням аналогів інсуліну забезпечує більш високу частоту досягнення глікемічного контролю у хворих на ЦД 1 типу, у тому числі й у вагітних.

У жінок із цукровим діабетом 1 типу декомпенсація вуглеводного обміну в будь-якому триместрі вагітності є головною причиною більшості акушерських та перинатальних ускладнень. Достеменно відомо, що за наявності цукрового діабету на тлі вагітності створюються умови для декомпенсації вуглеводного обміну, що різко обтяжує прогноз для матері та плода. Тому натепер інсулінова помпа є найефективнішим засобом, який забезпечує рівень інсулінемії, максимально на-

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ближений до потреб організму, що постійно змінюються. Режим помпової терапії дозволяє підтримувати стабільну компенсацію ЦД протягом усієї вагітності без ризику гіпоглікемій, що призводить до суттєвого покращання перебігу вагітності та зменшення патології плода.

У доповіді «Сучасні погляди на віковий андрогенодефіцит» **завідувач відділення клінічної андрології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Є.В. Лучицький** висвітлив новітні погляди на роль тестостерону в розвитку низки захворювань у чоловіків. Було наведено дані кількох масштабних епідеміологічних досліджень, які чітко засвідчили прямий вплив дефіциту тестостерону на виникнення та прогресування в чоловіків старших вікових груп таких хронічних системних захворювань як цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ожиріння. Окремо відзначено підвищення ризику смертності та виникнення онкопатології в чоловіків із низькими рівнями тестостерону порівняно з їх однолітками з нормальними (фізіологічними) рівнями андрогенів. У доповіді наведено результати багаторічної наукової роботи відділення клінічної андрології ДУ «Інститут ендокринології ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з вивчення взаємозв'язку між дефіцитом тестостерону в чоловіків та еректильною дисфункцією та методи корекції вікового андрогенодефіциту. Утім, незважаючи на велику кількість проблемних питань андрогенотерапії, серед яких найважливішими є розмитість показань до її проведення, строки початку та тривалість, онконастороженість, замісна андрогенотерапія в багатьох випадках є сучасним вискоєфективним методом лікування, здатним впливати не лише на якість, але й на тривалість життя чоловіків.

**Заступник директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук А.Н. Кваченюк** у своїй доповіді «Сучасні підходи до тактики ведення хворих з адренкортикальним раком» звернув увагу на актуальність проблеми лікування адренкортикального раку, який серед усіх пухлин ендокринної системи за ступенем агресивності та злоякісності поступається лише анапластичній карциномі щитоподібної залози. Незважаючи на розвиток сучасних методик хірургічного лікування, поліхіміотерапії, про-

меневої терапії, провідні клініки світу мають показники п'ятирічної виживаності не більше 10-62%. **Кваченюк А.Н.** навів досвід клініки інституту в хірургічному лікуванні цього виду пухлин, де було обґрунтовано обов'язкове виконання профілактичного втручання на паранефральних, паракавальних і парааортальних лімфатичних колекторах, що безпосередньо може підвищити виживаність пацієнтів. Крім того, було акцентовано увагу на значенні ад'ювантної терапії адренкортикального раку, зокрема, на застосуванні адренкортиколітичного препарату хлодитану. Було зазначено, що відсутність цього препарату, як і препарату для замісної гормональної терапії кортизону, є великою проблемою для якісної терапії цієї категорії хворих.

**Завідувач відділення ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор А.Є. Коваленко** доповів про основні положення протоколу діагностики та лікування вузлових форм зоба та карцином щитоподібної залози в населення України у світлі наслідків Чорнобильської аварії. Він звернув увагу на те, що проблема радіаційно-індукованого тиреоїдного раку залишається актуальною для постраждалого населення України, й основною в діагностиці вперше виявлених вузлів щитоподібної залози є оцінка їх онкологічного ризику. Визначено показання для ультразвукового, радіологічного, рентгенологічного, гормонального методів дослідження структури й функції щитоподібної залози. Відзначено, що практичне використання клініко-патогенетичного діагностичного підходу до вузлових форм зоба та карцином щитоподібної залози дозволило значно покращити результати лікування цієї групи пацієнтів.

**Доктор медичних наук, професор С.М. Черненко** у своїй доповіді відзначив актуальність проблеми ранньої діагностики та хірургічного лікування первинного гіперпаратиреозу. Він звернув увагу на те, що в Україні наразі значно розширилися можливості ранньої та своєчасної доклінічної діагностики порушень кальцієвого обміну в групах ризику. Було відзначено, що мінімально інвазивне оперативне втручання з видалення аденоми паращитоподібної залози є безпечним і дозволяє зберегти працездатність і не допустити інвалідизації великої кількості населення.

# Состояние и перспективы применения генной терапии в лечении сахарного диабета 1 типа

Н.Д. Тронько,  
Е.И. Ковзун

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

**Резюме.** В обзоре представлены современные данные и перспективы использования генной терапии в лечении сахарного диабета 1 типа, рассмотрены методы доставки генов, проведена оценка безопасности применения генной терапии и биологической активности таких средств.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, стрептозотоциновый диабет, генная терапия, векторы доставки генов.

Современные разработки по терапии сахарного диабета (СД) ведутся фактически по двум направлениям: применение генно-инженерных технологий и усовершенствование методов трансплантации бета-клеток, полученных путем направленной дифференциации эмбриональных стволовых клеток.

Генная терапия – это метод введения фрагмента ДНК в клетки пациента с целью замещения функции мутантного гена и лечения наследственных болезней. Еще в конце 60-х годов прошлого столетия было выяснено, что клетки животных и человека способны встраивать экзогенную ДНК в свой геном, после чего наблюдается экспрессия введенных генов, в частности, в виде синтеза отсутствовавших ранее белков и ферментов.

По данным Международной диабетической

федерации, к 2030 г. в мире будет насчитываться около 552 млн больных диабетом [1]. Радикальное лечение больных СД 1 типа можно осуществить с помощью генной терапии – введения больному гена инсулина в составе молекулярной конструкции, которая обеспечит его синтез и секрецию в неспецифических клетках.

В настоящее время разработаны методы доставки ДНК в клетки с помощью вирусов и других носителей. Во многих методиках в качестве носителей генов используются ретровирусы, у которых отсутствуют практически все гены, характерные для вирусов, за исключением тех, которые необходимы для его проникновения в клетки [2]. Применение ретровирусов имеет несколько существенных ограничений: возможность абсорбции генов, ограниченных по своим размерам, и способность инфицировать только делящиеся клетки, а у взрослых пациентов клетки находятся в основном в стадии покоя. Ретровирусы способны инфицировать любую клетку и вместе

\* 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 ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

с необходимым фрагментом ДНК легко включаются в геном клетки-хозяина ДНК.

Аденовирусы являются вторыми по частоте использования в качестве векторов для генной терапии [3, 4]. В отличие от ретровирусов, они могут инфицировать и неделящиеся клетки. Ограничения метода: инфицирование всех тканей, включая половые клетки и способность таким образом влиять на наследственность; более сложная структура генома, что повышает вероятность инфицирования пациента патогенным штаммом вируса.

Одной из основных проблем генной терапии является доставка в организм векторов, содержащих целевой ген. Невирусные методы переноса генов являются наиболее безопасными [5]. При использовании сконструированного плазмидного вектора, содержащего полноразмерный ген препроинсулина человека, анализ гено- и цитотоксичности трансфекционных препаратов ДНК подтвердил безопасность используемого метода. Конструкция вектора представляла собой бактериальную плазмиду, содержащую кассету для экспрессии целевого гена, фланкированную инвертированными терминальными повторами аденоассоциированного вируса [6].

В подавляющем большинстве публикаций по генной терапии СД речь идет о доставке в клетки печени модифицированного гена инсулина [7, 8]. Генетически измененные клетки печени способны становиться продуцентами инсулина. Клетки печени с кДНК инсулина человека при специальном контроле цитомегаловирусного промотера секретировали проинсулин человека, который накапливался в гранулах цитозоля клеток и секретировался в ответ на изменение уровня глюкозы в окружающей среде. Такие клетки продолжали секретировать инсулин после их трансплантации диабетическим мышам в количестве, необходимом для поддержания эугликемического состояния животных.

Поскольку клетки печени не вырабатывают конвертазы островковых прогормонов Pс1/3 и Pс2, многие исследователи оценивали возможность протеолитического расщепления молекулы проинсулина при взаимодействии с фурином – протеазой, присутствующей во многих тканях, включая клетки печени. Альтернативно ген инсулина можно модифицировать для кодирования инсулина с одной цепью, который обладает 20-40% активности

нормального зрелого инсулина. Используются различные чувствительные к глюкозе промотеры (фосфоэнолпируват-карбоксикиназы, L-пируваткиназы, глюкозо-6-фосфатазы и других генов), которые позволяют осуществлять регуляцию транскрипции гена инсулина в течение нескольких часов после повышения уровня гликемии. Усиление синтеза и секреции инсулина при нормальном или низком уровне сахара в крови является медленным процессом. Из-за отставания в секреторной реакции, гликемический контроль транскрипционно регулируемые трансгенами инсулина является неустойчивым, а гипогликемия – значительным осложнением.

В экспериментах на грызунах показана возможность применения генной терапии стрептозотцин-индуцированного диабета [9]. Векторная конструкция содержит 2 модуля: последовательность бактериальной плазмиды, что позволяет реплицироваться в *Escherichia coli*, и кассеты с целевым геном, содержащие повторы аденовируса человека. Для экспрессии гена препроинсулина человека использовался промотер ранних генов цитомегаловируса человека. Для усиления экспрессии целевого трансгена в кассету субклонирован энхансер 1 вируса гепатита В. В результате однократной генной терапии наблюдается снижение гипергликемии у экспериментальных животных, при этом динамика нормализации гликемии зависит от дозы препаратов ДНК [6, 9].

Помимо гена инсулина, применяется перенос других генов для снижения уровня сахара в крови. Имеется два типа неинсулиновых трансгенов, которые могут использоваться для снижения уровня сахара крови: трансгены, подавляющие продукцию глюкозы в печени, а также усиливающие утилизацию глюкозы печенью или скелетной мышцей.

К первой группе относится ген глюкокиназы. Хотя ген глюкокиназы отнесен к категории трансгенов, снижающих продукцию глюкозы в печени, его перенос в высокой дозе вызывает гиперлипидемию и ожирение печени [10]. Перенос гена регуляторного протеина глюкокиназы вызывает очень сходный эффект с переносом гена глюкокиназы. Мутантная форма 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бифосфатазы применялась для активации фосфофруктокиназы-1 и для одновременного подавления фруктозо-1,6-бифосфатазы для регуляции глюконеогенеза. Показано, что его

надэкспрессия влияет на уровень глюкозо-6-фосфатазы, на которую влияет уровень глюкокиназы, стимулируя доступность глюкозы и подавляя продукцию глюкозы печенью у мышей с СД [11]. Другим путем регуляции продукции глюкозы печенью является превращение глюкозы в гликоген путем надэкспрессии протеина РТG, который относится к протеинфосфатазам-1, регулирующим обмен гликогена. Аденовирус-опосредованный перенос РТG стимулирует синтез гликогена в печени и снижает сахар крови у крыс, что подтверждает возможность терапевтического подхода к генной терапии СД. Как ранее упоминалось, надэкспрессия глюкокиназы в гепатоцитах усиливает утилизацию глюкозы и является, таким образом, одним из потенциальных терапевтических генов, стимулирующих доступность глюкозы. Интересно, что надэкспрессия глюкокиназы в скелетной мышце также стимулирует доступность глюкозы и снижает гипергликемию при стрептозотоциновом диабете у крыс [12]. Таким образом, генная терапия различными типами генов, влияющими на продукцию и утилизацию глюкозы, принципиально возможна.

В последние годы начато исследование индуцированного генной терапией неогенеза островков как метода лечения СД. По сравнению с доставкой гена инсулина индукция образования новых островковых бета-клеток имеет много потенциальных преимуществ. Индуцирование новых бета-клеток (либо в поджелудочной железе, либо в печени) проводилось в различных лабораториях. Для понимания целесообразности лежащего в основе индуцированного генной терапией неогенеза островков как вида лечения, необходимо кратко остановиться на развитии поджелудочной железы и панкреатических островков. Развитие поджелудочной железы в процессе эмбриогенеза происходит в результате клеточной дифференцировки с участием различных факторов транскрипции: Pdx1, Hlx, Hlx9, Sox9, IS11, Ptf1a, Hes1 и Oc1 [13, 14]. Четкая мультипотентная популяция прогениторных клеток в развивающейся поджелудочной железе, являющаяся Pdx1+, Ptf1a+, cMyc High CPA1+, в конечном счете, вырабатывает экзокринные, эндокринные клетки и клетки протоков [13].

По мере развития вентральных и дорсальных панкреатических зачатков в них инициируется развитие специфических эндокринных

клеток транскрипционным фактором нейрогенином 3 (Ngn3) в пределах домена Pdx1-положительных клеток [15, 16]. Это приводит к появлению островков Лангерганса, которые, в конечном счете, продуцируют гормоны, контролирующие гомеостаз глюкозы, в том числе инсулин бета-клеток.

В первую очередь как экзокринную, так и эндокринную функцию поджелудочной железы определяет экспрессия фактора транскрипции Pdx-1. Были проведены исследования по введению аденовируса 1-го поколения, экспрессирующего Pdx-1, мышам со стрептозотоциновым СД. Показано, что уровень сахара крови снижается на протяжении 10 дней, что объясняется индукцией редких инсулин-положительных клеток в печени. Трансгенная экспрессия Pdx-1 в альбумин-продуцирующих клетках в печени может приводить к гипербилирубинемии и дисморфогенезу печени в результате сопутствующей продукции экзокринных ферментов (эластазы и химотрипсина) в клетках печени, также экспрессирующих инсулин. Может иметь место также коэкспрессия трипсина в инсулин-продуцирующих клетках печени. Экспрессии Pdx-1 в печени сопутствует продукция экзокринных ферментов, которая может приводить к гепатиту, вызванному эктопической продукцией панкреатического фермента при отсутствии нормальной системы панкреатических протоков для отвода локально продуцируемых пищеварительных ферментов в кишечник [15]. Таким образом, применение ростового фактора Pdx-1 как единственного трансгена не является лучшей стратегией для индуцирования бета-клеток в печени *in vivo*.

Идентификация ключевых факторов транскрипции, определяющих эмбриональное развитие островков, может позволить направленно регулировать дифференцировку эмбриональных стволовых клеток путем обработки растворимыми факторами для повышения количества клеток-предшественников, подверженных дифференцировке с образованием физиологически регулируемых инсулин-продуцирующих клеток. В то же время, дифференцировка сопровождается снижением пролиферативной способности клеток. Таким образом, необходимо ограничивать нерегулируемый клеточный рост после трансплантации.

Ngn3 инициирует запуск каскада транскрипционных факторов, в т.ч. Neurod1, Pax6,

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Is11, Pax4, Nkx2.2, Nkx6.1 и MafA в бета-клетках, и Arx и Brn4 – в глюкагон-секретирующих альфа-клетках. Предполагается, что индуцированная экспрессия некоторых из этих транскрипционных факторов может обусловить дифференцирование клеток-мишеней в клетки островков Лангерганса. При попытках использования поджелудочной железы как органа-мишени для индуцирования островкового неогенеза исследователи натолкнулись первоначально на техническую трудность при введении гена в определенный тип клетки-мишени. Аденовирусные векторы можно использовать для переноса гена в поджелудочную железу либо ретроградно через панкреатический проток, либо внутривенной инъекцией через системное кровообращение, или через вену 12-перстной кишки. В отличие от поджелудочной железы печень является намного более доступной мишенью для различных векторов, например аденовирус «естественным путем» эффективно нацеливается на печень [3], доставка гена в гепатоциты может осуществляться почти для любого вектора путем применения катетера, через печеночную артерию или воротную вену.

Использование транскрипционных факторов Ngn3, Neurod1 и MafA как в отдельности, так и в сочетании с Pdx-1, приводило к снижению уровня сахара в крови у мышей с СД. Показано, что такой же эффект имела доставка в клетки печени векторов гибридного аденоассоциированного вируса (AAV) и носителей Ngn3, Neurod1 и MafA в комбинации с Pdx-1. При использовании модифицированной версии Pdx-1, включающей домен белка вируса трансактивации «herpes simplex VP-16», было отмечено, что при доставке вместе с транскрипционными факторами Ngn3 или Neurod1 модифицированный Pdx-1 эффективно снижал гипергликемию у мышей с экспериментальным СД [17].

Обнадеживающие результаты получены в результате доставки Neurod1 в составе конструкции с аденоассоциированным вирусом у мышей со стрептозотоциновым СД. Введение индуцировало появление кластеров инсулин-продуцирующих клеток в печени, полную инверсию гипергликемии и восстановление нормального уровня инсулина в плазме и толерантности к глюкозе на протяжении нескольких месяцев [15]. Клетки печени, выделенные после терапии, проявляли функции

панкреатических бета-клеток, включая глюкозо-стимулированную секрецию инсулина. Однако инсулин-положительные клетки совместно экспрессировали другие островковые гормоны, в отличие от взрослых островковых клеток, каждая из которых обычно экспрессирует только один гормон. Количество островковых клеток, экспрессирующих несколько островковых гормонов, заставляет думать, что они являются незрелыми островковыми клетками, поскольку инсулин-глюкагон-продуцирующие клетки чаще всего наблюдаются в процессе развития эмбриональных островков.

Важным терапевтическим подходом при СД является влияние на иммунную систему, поскольку СД 1 типа является аутоиммунным заболеванием. Иммунная модуляция путем индуцирования толерантности к известным антигенам или экспрессии протеинов, связанных с аутоиммунно-резистентным генотипом, предупреждала возникновение СД у мышей без ожирения (NOD). В этих исследованиях GADA (декарбоксилаза глютаминовой кислоты - аутоантиген), перенесенная в конструкции с аденоассоциированным вирусным вектором внутримышечно, а затем перенесенная в NOD мышь с предиабетом, достоверно снижала заболеваемость СД у леченых мышей путем устранения аутореактивных Т-клеток и усиления защитных супрессорных Т-регуляторных (Treg) клеток [18]. Аналогично, проинсулин, соединенный с В-токсином холеры и экспрессированный рекомбинантным вирусом у NOD мышей с предиабетом, достоверно снижал заболеваемость СД [19].

Еще один подход генной терапии связан с попыткой изменения иммунного ответа путем влияния интерлейкинов IL-10, IL-4 и TGF-бета на Т-клетки. Системная надэкспрессия IL-10, введенного в виде однократной внутримышечной инъекции с помощью рекомбинантного AAV вектора, индуцирует Treg (CD4+ и CD25+) клетки *in vivo* и предупреждает развитие СД у NOD мышей [20-22]. Интересно, что генная терапия у диабетических NOD мышей с помощью TGF-бета не только индуцирует регенерацию нативных панкреатических островков, но также защищает островки после трансплантации от разрушения в результате аутоиммунных процессов [23]. Подход при помощи инфицирования дендритных клеток аденовирусом-носителем IL-4 [24, 25] или преобразования антиген-специфических Т-клеток в

Treg путем ретровирусной трансдукции Treg-определяющим транскрипционным фактором FoxP3 [26,27] *ex vivo* и последующей их инфузии NOD-мышам с предиабетом оказался эффективным способом предупреждения СД.

Таким образом, целью генной терапии СД 1 типа является восстановление синтеза и секреции инсулина бета-клетками. Наиболее успешным подходом является образование новых инсулин-продуцирующих клеток с участием панкреатических транскрипционных факторов. Иммунная деструкция островковых клеток при СД 1 типа также определяет поиск новых путей подавления аутоиммунитета для защиты вновь образованных бета-клеток. Хотя механизмы этих явлений еще до конца не ясны, подтверждение таких предположений может открыть перспективу для единого терапевтического подхода, направленного как на замещение клеток, так и на предупреждение возвратного аутоиммунитета. Результаты экспериментов свидетельствуют о возможности образования бета-клеток в результате генной терапии, однако многие аспекты применения генной терапии СД 1 типа требуют дальнейших углубленных исследований.

Важнейшей проблемой практического применения генной терапии является контроль над экспрессией генов. При большинстве заболеваний регулирование функции введенного гена очень желательно, т.к. непрерывная его экспрессия может нанести вред пациенту или создать угрозу для его жизни.

Ограниченные возможности проведения клинических испытаний связаны с тем, что лишь небольшое число вирусов-переносчиков генов разрешены к применению в исследованиях на людях. Несмотря на перспективность направления, от генной терапии не следует ожидать быстрого решения проблемы лечения наследственных и приобретенных заболеваний.

## Литература

1. Diabetes Atlas. 5th ed. International Diabetes Federation; 2011.
2. Furlan R., Butti E., Pluchino S., Martino G. Gene therapy for autoimmune diseases // *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2004, 6, N 5, 525-536.
3. Zaia J.A. The status of gene vectors for the treatment of diabetes // *Cell. Biochem. Biophys.* 2007, 48, N 2-3, 183-190.
4. D'Anneo A., Rood P., Bottino R. et al. Gene therapy for type 1 diabetes: is it ready for the clinic? // *Immunol. Res.* 2006, 36, N 1-3, 83-89.
5. Prud'homme G.J., Draghia-Akli R., Wang Q. Plasmid-based gene therapy of diabetes mellitus // *Gene Ther.* 2007, 14, N 7, 553-564.
6. Топорова Е.К., Гулько Т.П., Сухорада Е.М. и др. Экспериментальная генная терапия сахарного диабета 1-го типа // *Журнал АМН Украины.* 2010, 16, додаток, 170-171.
7. Bagley J., Paez-Cortez J., Tian C., Iacomini J. Gene therapy in type 1 diabetes // *Crit. Rev. Immunol.* 2008, 28, N 4, 301-324.
8. Harrison P.T. Application of gene therapy in diabetes care // *Infect. Disord. Drug. Targets.* 2008, 8, N 2, 129-133.
9. Топорова О.К., Гулько Т.П., Кордюм В.А., Тронько М.Д. Терапевтичні ефекти, обумовлені введенням гена препроінсуліну людини мишам з експериментальним цукровим діабетом 1-го типу // *Ендокринологія.* 2010, 15, додаток, 72.
10. Iynedjian P.B. Molecular physiology of mammalian glucokinase // *Cell. Mol. Life Sci.* 2009, 66, N 1, 27-42.
11. Matschinsky F.M., Zelent B., Doliba N.M. et al. Research and development of glucokinase activators for diabetes therapy: theoretical and practical aspects // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2011, 203, 357-401.
12. Yang R., Newgard C.B. Hepatic expression of a targeting subunit of protein phosphatase-1 in streptozotocin-diabetic rats reverses hyperglycemia and hyperphagia despite depressed glucokinase expression // *J. Biol. Chem.* 2003, 278, N 26, 23418-23425.
13. Chen T.H., Yeh C.T., Ho Y.P., et al. Hydrodynamics-based transfection of pancreatic duodenal homeobox 1 DNA improves hyperglycemia and is associated with limited complications in diabetic mice // *Endocr. J.* 2009, 56, N 6, 783-790.
14. Li Y.G., Ji D.F., Zhong S. et al. Hybrid of 1-deoxynojirimycin and polysaccharide from mulberry leaves treat diabetes mellitus by activating PDX-1/insulin-1 signaling pathway and regulating the expression of glucokinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase in alloxan-induced diabetic mice // *J. Ethnopharmacol.* 2011, 134, N 3, 961-970.
15. Yechoor V., Liu V., Espiritu C. et al. Neurogenin3 is sufficient for transdetermination of hepatic progenitor cells into neo-islets in vivo but not transdifferentiation of hepatocytes // *Dev. Cell.* 2009, 16, N 3, 358-373.
16. Yechoor V., Liu V., Paul A. et al. Gene therapy with neurogenin 3 and betacellulin reverses major metabolic problems in insulin-deficient diabetic mice // *Endocrinology.* 2009, 150, N 11, 4863-4873.
17. Kaneto H., Nakatani Y., Miyatsuka T. et al. PDX-1/VP16 fusion protein, together with NeuroD or Ngn3, markedly induces insulin gene transcription and

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- ameliorates glucose tolerance // *Diabetes*. 2005, 54, N 4, 1009-1022.
18. Michels A.W., Eisenbarth G.S. Immune intervention in type 1 diabetes // *Semin. Immunol.* 2011, 23, N 3, 214-219.
  19. Denes B., Yu J., Fodor N. et al. Suppression of hyperglycemia in NOD mice after inoculation with recombinant vaccinia viruses // *Mol. Biotechnol.* 2006, 34, N 3, 317-327.
  20. Goudy K.S., Burkhardt B.R., Wasserfall C. et al. Systemic overexpression of IL-10 induces CD4+CD25+ cell populations in vivo and ameliorates type 1 diabetes in nonobese diabetic mice in a dose-dependent fashion // *J. Immunol.* 2003, 171, N 5, 2270-2278.
  21. Lin M.S., Tse H.M., Delmastro M.M. et al. A multivalent vaccine for type 1 diabetes skews T cell subsets to Th2 phenotype in NOD mice // *Immunol. Res.* 2011, 50, N 2-3, 213-220.
  22. Duncan B., Nazarov-Stoica C., Surls J. et al. Double negative (CD3+ 4- 8-) TCR alphabeta splenic cells from young NOD mice provide long-lasting protection against type 1 diabetes // *PLoS One*. 2010, 5, N 7, e11427.
  23. Luo X., Yang H., Kim I.S. et al. Systemic transforming growth factor-beta1 gene therapy induces Foxp3+ regulatory cells, restores self-tolerance, and facilitates regeneration of beta cell function in overtly diabetic nonobese diabetic mice // *Transplantation*. 2005, 79, N 9, 1091-1096.
  24. Feili-Hariri M., Falkner D.H., Gambotto A. et al. Dendritic cells transduced to express interleukin-4 prevent diabetes in nonobese diabetic mice with advanced insulinitis // *Hum. Gene Ther.* 2003, 14, N 1, 13-23.
  25. Ruffner M.A., Robbins P.D. Dendritic cells transduced to express interleukin 4 reduce diabetes onset in both normoglycemic and prediabetic nonobese diabetic mice // *PLoS One*. 2010, 5, N 7, e11848.
  26. Peng J., Dicker B., Du W. et al. Converting antigen-specific diabetogenic CD4 and CD8 T cells to TGF-

beta producing non-pathogenic regulatory cells following FoxP3 transduction // *J. Autoimmun.* 2007, 28, N 4, 188-200.

27. Kornete M., Sgouroudis E., Piccirillo C.A. ICOS-dependent homeostasis and function of Foxp3+ regulatory T cells in islets of nonobese diabetic mice // *J. Immunol.* 2012, 188, N 3, 1064-1074.

## СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕННОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

**М.Д. Тронько, О.І. Ковзун**

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

**Резюме.** В огляді представлено сучасні дані і перспективи застосування генної терапії в лікуванні цукрового діабету 1 типу, розглянуто методи доставки генів, проведено оцінку безпечності застосування генної терапії і біологічної активності таких засобів.

**Ключові слова:** цукровий діабет, стрептозотоциновий діабет, генна терапія, вектори доставки генів.

## THE PRESENT AND PROSPECTS OF GENE THERAPY FOR TYPE 1 DIABETS

**M.D. Tronko, O.I. Kovzun**

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

**Summary.** The article presents the current recommendation and possible prospects for the use of gene therapy for type 1 diabetes treatment. The authors observed gene transfer methods, safety of gene therapy and biological activity of these options.

**Keywords:** diabetes mellitus, streptozotocyne diabetes, gene therapy, gene transfer vectors.

# Экспериментальное обоснование инноваций в профилактике и лечении андрогензависимой патологии

А.Г. Резников

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

**Резюме.** В статье представлены итоги экспериментальных исследований автора и сотрудников, направленных на создание и усовершенствование методов профилактики и лечения эндокринных, гинекологических и онкологических заболеваний, в патогенезе которых существенная роль принадлежит функциональной гиперандрогении или дефициту андрогенов в организме. В частности, обосновано применение некоторых фармакологических препаратов для предотвращения нарушений половой дифференциации нейроэндокринной системы. Предложено и одобрено МЗ Украины использование антиандрогена флутамида (таблетки флутафарма) для лечения синдрома поликистозных яичников и повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Обоснована и внедрена в медицинскую практику методика низкодозовой эстроген-антиандрогенной терапии рака предстательной железы. Проводится доклиническое изучение рекомбинантного цитокина ЕМАР-II как потенциального средства лечения этой болезни.

**Ключевые слова:** андрогены, нейроэндокринная система, половая дифференциация мозга, синдром поликистозных яичников, рак предстательной железы, антиандрогены, ЕМАР-II.

*Фармакологическая защита импринтинговой патологии нейроэндокринной системы и полового поведения.*

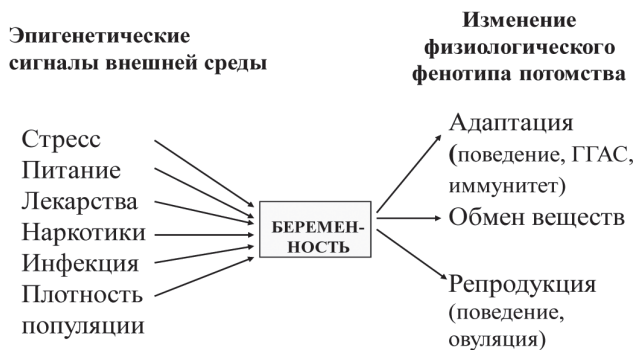
В современной медицине утвердилось представление о том, что развивающийся внутриутробный плод чрезвычайно чувствителен к изменениям гомеостаза материнского организма и воздействиям на него разнообразных

факторов внешней среды. Эти влияния передаются от матери к плоду гуморальным путем через плаценту и способны изменять программу индивидуального развития организма. Результатом этого являются изменения фенотипа потомства (**схема**).

Это научное направление получило название «функциональная тератология», в отличие от традиционной тератологии, описывающей анатомические аномалии (уродства) развития. Функциональную тератологию характеризуют следующие положения. 1) Функциональные

\* 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 ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



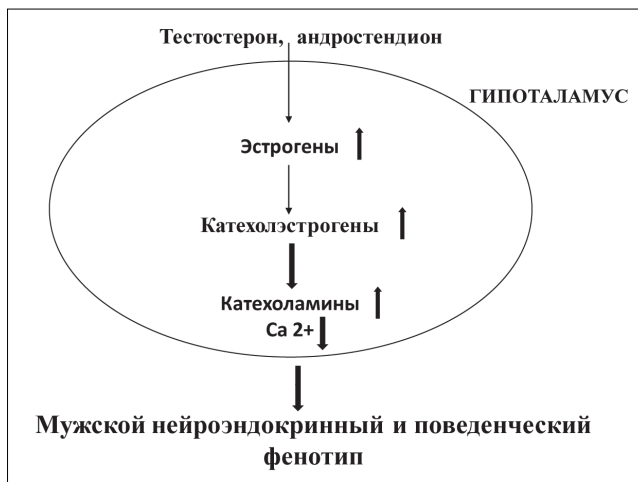
нарушения возникают на фоне отсутствия анатомических аномалий развития. 2) Они обнаруживаются в постнатальном периоде, чаще после полового созревания. 3) Функциональная патология является долговременной или пожизненной. 4) Функциональные нарушения являются результатом эпигенетического программирования индивидуального развития по типу импринтинга (запечатления).

Классическим примером эпигенетического импринтинга является андрогензависимая половая дифференциация гипоталамуса и других отделов мозга, которые связаны с нейроэндокринной регуляцией репродуктивных функций и поведения [1]. В репродуктивном возрасте имеются отчетливые признаки половых различий этих физиологических процессов – мужской и женский типы поведения, циклическая секреция гонадотропинов и, соответственно, гормонов половых желез у особей женского пола и относительно монотонный тип секреции у мужских особей. Однако и те, и другие генетически запрограммированы на развитие по женскому типу. Однако в критические периоды развития (у плода человека – с 13-й по 18-ю неделю гестации, у крыс – в самом конце беременности и в первую неделю после рождения) у мужского плода под влиянием андрогенов, вырабатываемых семенниками, происходит перепрограммирование развития мозга по мужскому типу. В итоге многолетних исследований нашего научного коллектива выяснены основные нейрохимические механизмы этого процесса. Главный парадокс состоит в том, что маскулинизацию осуществляют не сами мужские половые гормоны, а женские половые гормоны – эстрогены, синтезируемые в гипоталамусе путем ароматизации андрогенов, то есть их конверсии в эстрогены (рис. 1). Там же они превращаются в гидроксильированные продукты – катехолэстрогены, кото-

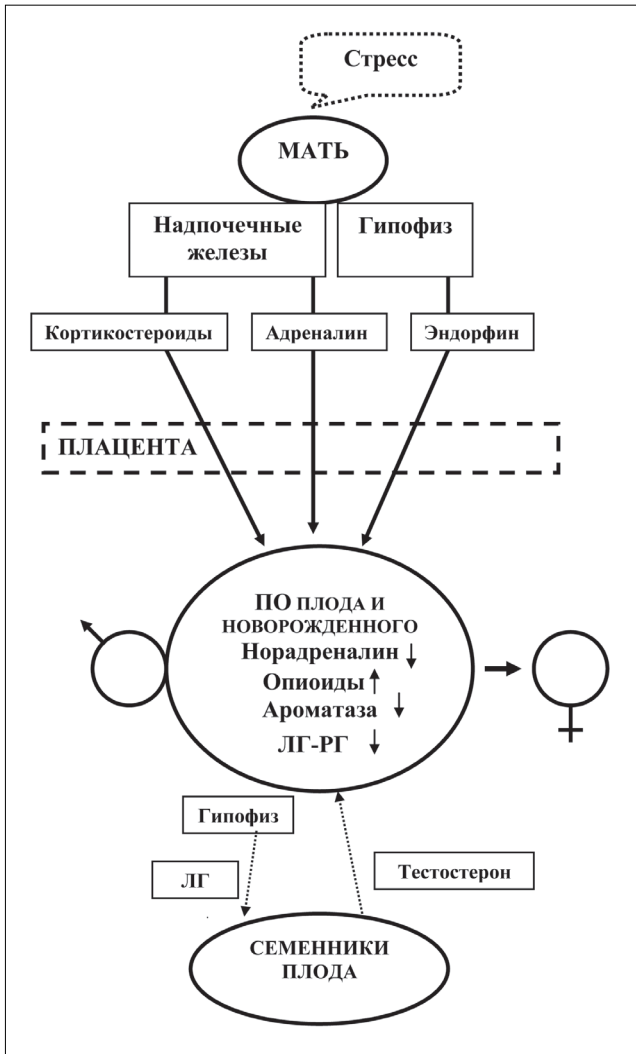
рые замедляют метаболизм норадреналина по катехол-О-трансферазному пути, и тем самым способствуют его накоплению в гипоталамусе. Катехолэстрогены и норадреналин совместно программируют дифференциацию мозга по мужскому типу, изменяя реактивность нейронов и нейросекреторных клеток по отношению к половым стероидам. В этом процессе участвуют также ионы кальция. Исследованиями последнего времени показано, что раннее программирование андрогенами мужского фенотипа нейроэндокринной регуляции половой системы связано с ослаблением клеточной кальциевой сигнализации, а связанное с этим снижение реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГАС) на острый стресс и норадренергические стимулы, напротив, с усилением кальциевой сигнализации.

Таким образом, дефицит андрогенов в системной циркуляции внутриутробного плода мужского пола в среднем триместре беременности может вызвать нежелательные отдаленные последствия в виде феминизации поведения и нейроэндокринных функций, в то время как для плода женского пола опасным является избыток андрогенов. Клиническими проявлениями этого у женщин могут быть поликистоз яичников, аменорея, бесплодие, усиление полового влечения, нарушение сексуальной ориентации. Ниже перечислены этиологические варианты данной патологии.

- Неадекватное назначение беременным лекарственных средств с сопутствующей ан-



**Рисунок 1.** Нейрохимические механизмы «маскулинизации» развивающегося гипоталамуса в результате раннего действия андрогенов



**Рисунок 2.** Гормональные медиаторы феминизирующего влияния пренатального стресса на половую дифференциацию преоптической области (ПО) гипоталамуса самцов

дрогенной активностью (синтетические прогестины и др. стероиды).

- Усиление секреции надпочечниковых андрогенов при стрессе.
- Другие варианты функциональной гиперандрогении (надпочечниковая – при врожденной гиперплазии коры надпочечников матери или плода; овариальная – при синдроме поликистозных яичников – СПКЯ).

Изучая с помощью фармакологических препаратов роль кальциевой сигнализации в половой дифференциации мозга, мы получили настораживающие результаты в аспекте функциональной тератологии лекарственных средств. В экспериментах на крысах использовали нимодипин – дигидропиридиновый бло-

катор кальциевых каналов медленного типа. Его вводили беременным крысам перорально в суточной дозе 20 мг/кг м.т. на протяжении последней недели беременности – с 15-го до 21-го дня гестации. При тестировании полового поведения у взрослого потомства были обнаружены аномалии, выражающиеся в появлении признаков женского полового поведения (лордозная реакция) и активного гомосексуального поведения у значительной части самцов при контакте их с нормальными самцами. С другой стороны, у части самок выявлены признаки гомосексуального поведения при контакте с нормальными самками [2]. Кроме того, у самок запаздывало половое созревание, а также нарушалась регулярность эстральных циклов у 20% потомков.

Биохимическим коррелятом нарушения половой дифференциации мозга было извращение половых различий относительного содержания в преоптической области гипоталамуса 10-дневных крыс белка с м.м. 66 кДа, уровень которого в норме выше у самцов. Отмечены нарушения и в отношении 5-альфа-редуктазной активности стероидов в преоптической области и медиобазальном гипоталамусе самцов и самок.

В связи с этим следует подчеркнуть, что нимодипин разрешен для применения во время беременности при артериальной гипертензии, то есть по медицинским показаниям. Считают, что польза от его применения превышает риск для матери и плода.

Совершенно очевидно, что вопрос о безопасности лекарственных средств, рекомендованных для применения у беременных женщин при генитальной или экстрагенитальной патологии, а также для сохранения беременности при угрозе ее прерывания, в отношении нейроэндокринной системы и поведения потомства должен решаться на этапе доклинического изучения [3]. Технология таких исследований изложена нами в методических рекомендациях Государственного фармакологического центра МЗ Украины.

Естественным продолжением наших исследований в области функциональной тератологии стали поиски способов фармакологической защиты нейроэндокринной системы от воздействия модифицирующих пренатальных факторов. Получены доказательства протекторной способности ингибиторов синтеза катехоламинов, центральных адренолитиков, ингибиторов ароматазы стероидов в отно-

шении андрогензависимой маскулинизации (дефеминизации) мозга самок, а также верапамила – в качестве протектора нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Возможности фармакологической профилактики импринтинговой патологии нейроэндокринной системы и поведения мы продемонстрировали на примере синдрома пренатального стресса [4-6]. Его симптомами являются нарушения полового поведения у самцов, фертильности самок и стресс-реактивности у животных обоего пола, рожденных самками крыс, перенесшими длительный стресс во время беременности. Клинические исследования подтверждают обоснованность выводов о нарушениях половой дифференциации мозга, сделанных на основании экспериментов на животных.

Нами были выявлены основные гормональные механизмы патогенеза синдрома пренатального стресса (рис. 2). Главную роль играет усиление секреции опиоидов в организме беременной матери и повышение их уровня в мозгу плода, вызванное иммобилизацией по схеме: ежедневная одночасовая иммобилизация крысы с 15-го до 21-го дня беременности. Опиоиды ингибируют секрецию гонадотропинов и, следовательно, синтез тестостерона в семенниках внутриутробного плода. Транзиторный дефицит циркулирующих в крови андрогенов и является причиной нарушения половой дифференциации мозга самца. С другой стороны, стрессирование матери приводит к усилению секреции андростендиона – относительно «слабого» андрогена. Проникая через плаценту, он программирует нарушения формирования нейроэндокринной системы репродукции у плодов-самок, что впоследствии находит выражение в снижении плодовитости. Это подтверждается изменением 5-альфа-редуктазной активности в медиобазальном гипоталамусе новорожденных пренатально стрессированных самок.

У пренатально стрессированных самцов крыс в первые дни после рождения обнаружены такие признаки феминизации (демаскулинизации), как уменьшение относительного содержания маркерного белка половой дифференциации мозга (66 кДа) в цитозольной фракции гомогената преоптической области гипоталамуса до уровня такового у нормальных самок, изменение ароматазной активно-

сти в этой же области. По достижении половой зрелости у самцов отмечено достоверное увеличение (в четыре раза) латентного периода садок при контакте с нормальными рецептивными самками, двукратное уменьшение числа эякуляций. Также обращает на себя внимание ослабление реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс-тест у самцов и на норадренергическую стимуляцию гипоталамуса – у самок.

Все перечисленные нарушения нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы и стресс-реактивности можно было предотвратить введением нимодипина беременным крысам перед их стрессированием в последнем триместре беременности. Аналогичным образом превентивный эффект оказывало заместительное введение тестостерона, блокада стресса дексаметазоном или антагонистом опиоидных рецепторов налтрексоном. Эти данные могут служить базисом для разработки клинически приемлемых методов профилактики описанной исследованной патологии.

### **Флутамид в лечении андрогензависимой патологии у женщин**

Функциональная гиперандрогения встречается довольно часто – у 10-15% представителей женской популяции. Она имеет разнообразные клинические проявления:

- Гинекологическая патология: СПКЯ, нарушения менструального цикла, ановуляция, бесплодие и др.
- Дермопатии: гирсутизм, себорея, акне, алопеция.

Общепризнано, что функциональная гиперандрогения сопряжена с повышенным риском развития инсулинорезистентности, сахарного диабета типа 2, ожирения, сердечно-сосудистой патологии, рака матки и яичников. Все это побуждает уделять особенное внимание гиперандрогенным состояниям у женщин [7].

Существуют различные патогенетические варианты гиперандрогении, связанные с повышением секреции андрогенных гормонов овариального или адренкортикального происхождения, снижением уровня в плазме глобулина, связывающего половые гормоны, что ведет к увеличению свободной фракции активных андрогенов, а также с повышением рецепции андрогенных стероидов (обычно

при акне) или активности 5-альфа-редуктазы (обычно при гирсутизме) в придатках кожи. Однако независимо от патогенеза, ослабить биологические эффекты андрогенов можно при помощи агонистов андрогенных рецепторов (антиандрогенов).

У нас накоплен большой опыт работы с нестероидным антиандрогеном флутамидом. Это вещество, в отличие от антиандрогенов стероидного строения, не имеет сопутствующей гестагенной или иной гормональной активности, не подавляет секрецию собственных гонадотропинов. Фармацевтическая и фармакологическая разработка препарата, первоначально названного нифтолидом, была начата много лет тому назад и завершилась клиническим применением таблеток нифтолида при раке предстательной железы (РПЖ) в бывшем СССР. В последние годы совместно с ОАО «Фармак» (г. Киев) была усовершенствована рецептура препарата, проведены необходимые доклинические исследования его антиандрогенной активности и безопасности, налажен промышленный выпуск таблеток под названием «Флутафарм».

На экспериментальной модели поликистоза яичников, вызванного у крыс имплантацией под кожу силиконовых капсул с тестостероном, было обнаружено, что введение нифтолида или флутафарма восстанавливает прерванный андрогенами эстральный цикл и овуляцию, восстанавливает фертильность животных. После выполнения нами в полном объеме доклинических исследований и проведения клинических испытаний [7-9] Государственный фармакологический центр МЗ Украины рекомендовал, по нашему предложению, дополнить медицинскую инструкцию по применению флутафарма новыми показаниями. В соответствии с приказом МЗ Украины № 750 от 23.11.2007 г., флутамид (флутафарм) было разрешено применять не только у мужчин

(рак простаты, диагностика мужского гипогонадизма), но и у женщин – для лечения функциональной гиперандрогении, сопровождаемой нарушением овариально-менструального цикла, гирсутизмом, СПКЯ и бесплодием.

Развивая это направление исследований, мы экспериментально установили, что прегравидарная подготовка флутафармом в суточной дозе 375 мг, нейтрализуя избыточный андрогенный фон, повышает эффективность гонадотропных индукторов овуляции – рекомбинантного ФСГ (в субтерапевтической дозе) и ХГЧ, которые вводят последовательно [10]. Отражением этого являются данные о количестве свежих желтых тел в яичниках, которые образуются после овуляции (табл.).

Применение этого метода в клинических условиях дало позитивные результаты при проведении циклов вспомогательных репродуктивных технологий – фертилизации *in vitro* у женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ [11]. Кроме некоторого повышения процента успешных циклов, отмечена возможность уменьшения расхода рекомбинантного ФСГ в полтора раза, что заметно удешевляет данные процедуры. Методика и результаты описаны в информационном письме МЗ Украины № 250 (2011 г.).

Особенностью применения флутафарма (флутамида) у женщин является необходимостью негормональной контрацепции (желательно барьерной) и контроль функции печени.

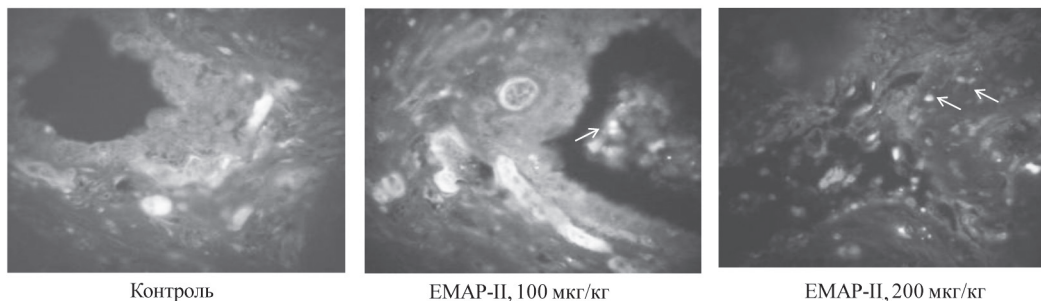
### Рак предстательной железы

Гормональная (андрогенная) зависимость роста РПЖ (аденокарциномы) имеет место в 80-85 случаев болезни. Чаще всего РПЖ диагностируется в поздней стадии, когда выявляются ближайшие или отдаленные метастазы, и паллиативная гормональная или химиотерапия является методом выбора [12].

**Таблица.** Количество постовуляторных желтых тел в яичниках крыс с экспериментальной гиперандрогенией

Группа животных	Диапазон количества желтых тел	Среднее количество желтых тел
Контроль (норма)	14 - 23	19,7
Андрогенизация	0 - 3	1,0
Андрогенизация + флутамид, 1,0 мг/кг м.т.	3 - 8	5,7
Андрогенизация + менопур (ФСГ), 0,01 МЕ + хорагон (ХГЧ), 5,0 МЕ	0 - 3	1,0
Андрогенизация + флутамид, 1,0 мг/кг м.т., + менопур (ФСГ), 0,01 МЕ + хорагон (ХГЧ), 5,0 МЕ	15 - 20	18,0

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рисунок 3.** EMAP-II индуцирует апоптоз в малигнизированных эпителиальных клетках ксенографтов рака предстательной железы человека у мыши-реципиента. Метод TUNEL с докрасиванием эпителия пропидиума йодидом, люминесцентная микроскопия. Об.  $\times 40$ . Апоптотические тельца указаны стрелками

Самым распространенным методом эндокринной терапии РПЖ является максимальная андрогенная блокада, осуществляемая орхиэктомией или применением агонистов ЛГ-рилизинг-гормонов в сочетании с агонистами андрогенных рецепторов. Использование последних преследует цель устранить биологическую активность андрогенных стероидов надпочечникового происхождения. Нами была теоретически обоснована концепция оптимальной андрогенной блокады и на ее основе предложен и экспериментально обоснован метод низкодозовой эстроген-антиандрогенной терапии РПЖ [13]. Было установлено, что эстрогены подавляют антиандрогенную активность гипофиза в значительно меньших дозах, чем при стандартной эстрогенной монотерапии РПЖ. Это позволило заменить дорогие агонисты ЛГ-РГ минидозами гексэстрола (синэстрола) в схемах комбинированной гормональной терапии (эстроген плюс флутамид). Помимо значительного удешевления лечения, в клинических условиях удалось резко снизить количество и тяжесть осложнений стандартной эстрогенной терапии.

В последние годы усилия нашего коллектива были направлены на изучение противоопухолевых эффектов некоторых цитокинов, в основном, полипептида, активирующего эндотелий и моноциты (EMAP-II). В опытах использовали рекомбинантный EMAP-II, полученный в Институте молекулярной биологии и генетики НАН Украины (чл.-корр. НАНУ А.И. Корнелюк). Обнаружено, что EMAP-II при подкожном введении значительно тормозит рост ксенографтов РПЖ человека, пересаженных под капсулу почки мыши [14]. Одним из механизмов такого эффекта является усиление апоптоза злокачественного эпителия

(рис. 3). Препарат не оказывал общетоксического действия на организм мыши-реципиента. Продолжение доклинического изучения EMAP-II может привести к созданию нового лекарственного средства лечения РПЖ.

## Литература

1. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга // К.: Наукова думка, 1982. 252 с.
2. Резніков О.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. та ін. Ранні та віддалені нейроендокринні ефекти перинатального застосування блокаторів кальцієвих каналів // Журнал НАМН України. 2011, 17, 3, 208-217.
3. Резніков О.Г., Носенко Н.Д. Доклінічне вивчення впливу лікарських засобів, що застосовуються під час вагітності, на нейроендокринні системи регуляції репродукції та адаптації у нащадків // Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації; за ред. О.В. Стефанова. – К.: ДФЦ України, 2001, 153-165.
4. Носенко Н.Д. Пренатальне застосування налтрексону запобігає порушенням стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у щурів із синдромом пренатального стресу // Ендокринологія. 2008, 13, 1, 146-150.
5. Nosenko N.D., Limareva A.A., Reznikov A.G. Preventive effect of Nimodipine on early postnatal modifications of the protein spectrum in the brain of rats subjected to prenatal stress // Neurophysiology. 2012, 44, 1, 20-25.
6. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология // Черновцы: Изд-во Медакадемия, 2004. 320 с.
7. Татарчук Т.Ф., Ганжий И.Ю., Березовская Е.И., Шевчук Т.В. Лечение гиперандрогении как причины нарушения репродуктивного здоровья женщины // Здоровье женщины. 2009, 6 (42), 118-122.
8. Голота В.Я., Усевич І.А., Тарасенко Л.В., Борис О.М. За-

стосування Флутафарму для лікування гіперандрогенії за наявності синдрому склерополікістозних яєчників // Репродуктивное здоровье женщины. 2008, 3(37), 139-142.

9. Борис О.М. Застосування флутафарму у монотерапії гіперандрогенних станів у жінок з синдромом склерополікістозних яєчників: клінічний досвід та перспективи використання // Зб. наук. праць Асоціації акуш.-гінекол. України, Київ: Інтермед. 2008, 709-715.
10. Reznikov A.G., Boris Ye.N., Nosenko N.D. et al. Use of the androgen receptor antagonist for the enhancement of the gonadotrophic inductors of ovulation action in rats with polycystic ovaries // Int. J. Phys. Pathophys. 2010, 1, 1, 53-64.
11. Борис О.М., Ільїн І.Є. Сучасні підходи до лікування хронічної гіперандрогенної ановуляції та неплідності у жінок з яєчникомовою гіперандрогенією // Зб. наук. праць Асоціації акуш.-гінекол. України, Київ: Інтермед. 2009, 66 -70.
12. Vozianov O., Reznikov A., Klimenko I. Androgen deprivation strategy in prostate cancer. Kyiv: Naukova Dumka, Ternopil: Ukrmedknyga, 2001. 240 p.
13. Vozianov A.F., Reznikov A.G., Varga S.V. et al. Endocrine changes underlying clinical effects of low-dose estrogen-antiandrogen treatment of prostatic cancer // Endocrine Regulations. 1995, 29, 25-28.
14. Reznikov A.G., Chaykovskaya L.V., Polyakova L.I., Kornelyuk A.I. Antitumor effect of endothelial monocyte-activating polypeptide-II on human prostate adenocarcinoma in mouse xenograft model // Exper. Oncol. 2007, 29, 4, 267-271.

## Експериментальне обґрунтування інновацій у профілактиці та лікуванні андрогензалежної патології

**О.Г. Резніков**

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

**Резюме.** У статті наведено підсумок експериментальних досліджень автора та співробітників, спрямованих на створення та удосконалення методів профілактики та лікування ендокринних, гінекологічних та онкологічних захворювань, у патогенезі яких суттєва роль належить функціональній гіперандрогенії або дефіциту андрогенів в організмі. Зокрема, обґрунтовано застосування деяких фармакологічних препаратів для попередження порушень статевої диференціації нейроендокринної системи.

Запропоновано та схвалено МОЗ України використання антиандрогену флутаміду (таблетки флутафарму) для лікування синдрому полікістозних яєчників і підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій. Обґрунтована та впроваджена в медичну практику методика низькодозової естроген-антиандрогенної терапії раку передміхурової залози. Проводиться доклінічне вивчення рекомбінантного цитокіну ЕМАР-II в якості потенційного засобу лікування даної хвороби.

**Ключові слова:** андрогени, нейроендокринна система, статевая диференціація мозку, синдром полікістозних яєчників, рак передміхурової залози, антиандрогени, ЕМАР-II

## Experimental background of the innovations for prophylaxis and treatment of androgen-dependent pathological conditions

**A.G. Reznikov**

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

**Summary.** Presented is a summary of animal research by author and co-workers that are aimed at development and advancing of the prophylaxis and treatment modalities for endocrine, gynecological and oncological diseases, which pathogenetically are associated essentially with functional hyperandrogenicity or androgen deficit in the body. Particularly, it is substantiated administration of some pharmacological preparations for prevention of the disorders of sexual differentiation of the neuroendocrine system. There was proposed and approved by the medical authority administration of flutamide (flutafarm tablets) for treatment of polycystic ovary syndrome and enhancement of efficacy of the assisting reproductive technologies. Low-dose estrogen and antiandrogen combined therapy of the prostate cancer is substantiated and implemented in clinical practice. There is carrying out pre-clinical study of the recombinant EMAP-II cytokine as potential remedy for treatment of this disease.

**Keywords:** androgens, neuroendocrine system, sexual brain differentiation, polycystic ovary syndrome, prostate cancer, antiandrogens, EMAP-II.

# Сахароснижающая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой патологией

А.С. Ефимов,  
Л.К. Соколова

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

**Резюме.** В статье представлены современные взгляды на проблему сердечно-сосудистых заболеваний и выбор сахароснижающей терапии с учетом кардиопротекторных свойств препаратов у пациентов с сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, сахароснижающая терапия.

Сахарный диабет (СД) 2 типа — одно из самых распространенных заболеваний. Медико-социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями. По-прежнему сохраняется высокая летальность от кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений, гангрены конечностей, хронической почечной недостаточности. Особую тревогу вызывает тот факт, что смертность среди больных СД 2 типа от сердечно-сосудистых заболеваний в три-четыре раза, а от цереброваскулярных — в два-три раза превышает аналогичные показатели в общей популяции. СД 2 типа повышает риск ампутации нижних конечностей более чем в 10 раз. Для предупреждения или замедления прогрессирования поздних сосудистых осложнений необходимо достижение стабильной компенсации углеводного обмена.

СД 2 типа по своей сути является гетерогенным заболеванием, в основе развития которого лежат нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность. В связи с этим достижение компенсации углеводного обмена возможно лишь при максимально рациональном воздействии на все известные звенья его патогенеза.

Крупные исследования (UKPDS, Steno-2, DCCT/EDIC) доказывают, что нормализация уровня гликемии при СД снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений [1, 2]. В связи с этим национальные и международные организации установили целевые уровни гликемии, к достижению которых должны стремиться и пациенты, и врачи.

Согласно рекомендациям ADA/EASD (2009), а также отечественным Протоколам оказания медицинской помощи больным СД (2009, 2012), для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений целевой уровень  $HbA_{1c}$  не должен превышать 7% [3, 4].

Однако для ряда пациентов (впервые выявленный сахарный диабет, молодой возраст,

\* 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

отсутствие макрососудистых осложнений) индивидуальный уровень  $HbA_{1c}$  может быть установлен ниже рекомендуемых значений. Ранний гликемический контроль имеет особое значение для этих пациентов, т.к. он является профилактикой развития осложнений СД через несколько лет [3].

Напротив, для пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, длительной декомпенсацией, выраженными сердечно-сосудистыми осложнениями, с целью снижения риска гипогликемий, может применяться менее строгий гликемический контроль и  $HbA_{1c}$  может находиться на уровне 7,5-8%.

Подбор оптимальной терапии является предметом особого интереса исследователей и клиницистов. В настоящее время имеется несколько классов сахароснижающих препаратов. Однако необходимо отметить, что ни одному из них не отдано предпочтение в отношении влияния на развитие осложнений. Выбор препарата (либо их комбинации) основывается на способности снижать уровень гликемии и поддерживать стабильные показатели  $HbA_{1c}$ , т.е. на эффективности препарата, а также его безопасности, переносимости, возможности вызывать побочные и нежелательные эффекты.

Согласно современному алгоритму лечения больных СД 2 типа начинать терапию следует с немедикаментозных мероприятий: диетотерапии, физических нагрузок, модификации образа жизни [3]. Избыточное питание и сидячий образ жизни с последующим увеличением массы тела и ожирением – основные факторы, которые повышают риск развития СД 2 типа. Неудивительно, что любая попытка изменить эти факторы в лучшую сторону приводит к положительному эффекту в отношении контроля гликемии при диабете.

Если при помощи диет и физических упражнений достичь нормогликемии не удастся, следующим этапом является медикаментозное лечение сахарного диабета 2 типа.

В настоящее время арсенал пероральных сахароснижающих препаратов достаточно велик и представлен несколькими группами:

- Производные сульфонилмочевины (гликлазид MR, глимепирид, глибенкламид).
- Глиниды – препараты, воздействующие на постпрандиальную гликемию (репаглинид).
- Бигуаниды (метформин).
- Средства, улучшающие чувствительность тканей к инсулину (пиоглитазон).
- Ингибиторы альфа-глюкозидазы.
- Инкретины – миметик глюкагоноподобного пептида-1 (экзенатид, лираглутид), ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4

(ситаглиптин, саксаглиптин).

- Инсулин и его аналоги.

В настоящее время в клинических рекомендациях Международной Диабетической Федерации (IDF), Американской Диабетической Ассоциации (ADA) и Европейской Ассоциации Изучения Диабета (EASD) **метформин** является первой ступенью фармакотерапии СД 2 типа, особенно у пациентов с избыточным весом [3, 5].

Механизм сахароснижающего действия метформина связан, прежде всего, с подавлением глюконеогенеза в печени. Применение метформина способствует значительному снижению гликемии натощак в связи с повышением чувствительности печеночных клеток к инсулину, угнетением в печени процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, а также увеличением синтеза гликогена. В результате проведенных исследований доказано, что метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью в среднем на 30%, что приводит к снижению уровня глюкозы крови натощак [7].

Монотерапия метформином позволяет снизить уровень  $HbA_{1c}$  в среднем на 1,5% по сравнению с исходным уровнем. А выполнение пациентами рекомендаций по изменению образа жизни при приеме эффективных доз метформина позволяет достичь дополнительного снижения уровня  $HbA_{1c}$  до 2%.

Метформин в целом хорошо переносится, не обладает серьезными побочными эффектами, а риск развития лактатацидоза составляет менее 1 случая на 100 тыс. больных.

Наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием, метформин обладает целым рядом кардиопротекторных эффектов. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов. В классическом исследовании по лечению СД 2 типа – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), улучшение показателей углеводного обмена на фоне монотерапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины незначительно влияло на снижение общей смертности или смертности от СД (7% и 20% соответственно), на снижение частоты развития инфаркта миокарда (21%). Значительно более выраженным положительным эффектом обладал метформин (Глюкофаж), снижая общую смертность, смертность от СД или инфаркта на 36, 42 и 39% соответственно [1].

Как указывалось выше, важнейшим звеном патогенеза СД 2 типа является секреторный дефект  $\beta$ -клетки, следовательно, целесообразно

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ность использования **препаратов сульфонилмочевины** не подлежит сомнению.

В настоящее время при лечении СД 2 типа в основном используются препараты сульфонилмочевины, применяемые один раз в сутки (гликлазид MR, глимепирид). Особенности химической структуры этих препаратов обуславливают их большее сродство с рецептором сульфонилмочевины на мембране  $\beta$ -клеток. В связи с этим они оказывают более выраженный сахароснижающий эффект и употребляются в значительно меньших дозах.

Препараты сульфонилмочевины были и, на протяжении почти 40 лет, остаются самой распространенной лекарственной формой при терапии СД 2 типа. Несмотря на гиперинсулинемию, являющуюся результатом инсулинорезистентности, у больных СД 2 типа всегда наблюдается более или менее выраженный относительный дефицит инсулина, а также нарушение его секреции. В связи с этим положительный эффект применения сахароснижающих препаратов этой группы обусловлен их способностью стимулировать секрецию собственного эндогенного инсулина, тем самым уменьшая его дефицит.

Независимо от особенностей фармакокинетики и фармакодинамики все препараты данной группы стимулируют секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Следовательно, их максимальный терапевтический эффект проявляется в виде снижения постпрандиальной гипергликемии. Иными словами, они уменьшают относительный дефицит инсулина, то есть воздействуют на важное, но единственное звено патогенеза СД 2 типа. На повышенную продукцию глюкозы печенью и на инсулинорезистентность препараты сульфонилмочевины клинически значимого терапевтического эффекта не оказывают, с чем и связана необходимость комбинации их с бигуанидами.

Влияние интенсивного гликемического контроля на сердечно-сосудистые заболевания и его последствия в группе «высокого риска» больных СД 2 типа, являются предметом многих дискуссий. В последнее время очень активно обсуждается вопрос о том, что в терапии пациента с СД 2 типа принципиальное значение имеет не только то, до каких уровней следует снижать гликемию, но и какими пероральными сахароснижающими препаратами это нужно делать.

Результаты крупного исследования ADVANCE демонстрируют, что интенсивная сахароснижающая терапия на основе использовавшегося в этом исследовании Диабетона MR достоверно снижает общий риск тяжелых осложнений диабета на 10%, риск нефропатии – на 21% и риск

протеинурии (одного из наиболее надежных показателей высокого сердечно-сосудистого риска) – на 30%, проявляется благоприятной, хотя и статистически недостоверной, тенденцией к снижению риска сердечно-сосудистой смерти (12%) [8].

Таким образом, на основании результатов таких клинических исследований, как UKPDS и ADVANCE, было установлено, что интенсивный гликемический контроль снижает риск микрососудистых осложнений, особенно заболеваний почек, однако интенсивное снижение уровня гликемии не оказывает существенного влияния на развитие сердечно-сосудистых событий. Возможно, это связано с тем, что средняя продолжительность наблюдений в этих исследованиях была слишком короткой, чтобы оценить долгосрочные эффекты хорошего гликемического контроля.

Достижением последних лет в разработке новых сахароснижающих лекарственных препаратов явилось появление нового класса средств, эффект которых основан на действии биологически активных веществ, – **инкретинов**, основным из которых является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Предложены препараты, являющиеся либо агонистами (миметиками) ГПП-1-рецепторов (эксенатид, лираглутид), либо ингибиторами фермента дипептидилпептидазы-4, что позволяет предотвратить инактивацию ГПП-1 и усилить его биологическое действие. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, так же как и агонисты ГПП-1, оказывают глюкозозависимое воздействие в виде усиления продукции инсулина и подавления выработки глюкагона, причем при снижении гликемии до нормальных значений воздействие этих препаратов резко снижается, что обуславливает низкий риск развития гипогликемических состояний на фоне их применения. Кроме этого, ГПП-1 способствует повышению секреции инсулина и снижению секреции глюкагона в поджелудочной железе, снижению продукции глюкозы в печени, снижению липолиза, замедлению моторики желудка и снижению реабсорбции глюкозы из ЖКТ, повышению утилизации глюкозы мышечными тканями, а также, стимулируя центр насыщения в ЦНС, приводит к снижению аппетита. Помимо этого ГПП-1 обладает кардиопротекторным действием, усиливая потребление глюкозы миокардом, повышает фракцию выброса левого желудочка и снижает проявления эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа. Естественный человеческий ГПП-1 быстро расщепляется в организме человека под воздействием дипептидилпептидазы-4. На рынке Украины появился препарат на

97% гомологичний нативному ГПП-1 (препарат Виктоза), который не расщепляется ДПП-4 и оказывает воздействие на протяжении 24 часов. В настоящее время препараты, механизм действия которых основан на инкретиновом эффекте, рекомендуется назначать дополнительно к приему метформина, производных сульфонилмочевины или их комбинации для достижения компенсации СД 2 типа [9].

Инсулинотерапию следует начинать в случаях, когда применением пероральных сахароснижающих средств и мер по изменению образа жизни не удается поддерживать контроль глюкозы в крови на целевом уровне [3].

Вопрос об обоснованности и целесообразности назначения инсулинотерапии на ранних стадиях СД 2 типа или у лиц с дисгликемией чрезвычайно интересен для диабетологии и это явилось предпосылкой для проведения исследования ORIGIN – Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Исследование по изучению влияния гларгина на частоту случаев сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа) [10]. Исследование ORIGIN было направлено на изучение эффектов раннего назначения инсулинотерапии, в частности, инсулина гларгин, пациентам с СД 2 типа. В исследование, наряду с больными СД, также были включены группы пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак, что позволило ответить на вопрос о целесообразности применения гларгина на стадии предиабета.

В целом более чем 6-летний период исследования ORIGIN позволил сделать следующие ключевые выводы. Прежде всего, применение инсулина гларгин обеспечивало стойкий целевой гликемический контроль на протяжении всего периода исследования. Достижение целевого уровня гликемии натощак оказывало нейтральный эффект на кардиоваскулярные исходы. При обеспечении нормогликемического контроля у большинства пациентов (58%) группы, получавшей инсулин гларгин, не возникало симптоматических гипогликемий, а частота тяжелых гипогликемий была очень низкой.

Одним из важных выводов для диабетологии является то, что инсулин гларгин (Лантус) в используемых дозах не повышает риск развития злокачественных новообразований.

В заключение необходимо подчеркнуть, что проблема сердечно-сосудистых заболеваний и выбор сахароснижающей терапии с учетом кардиопротекторных свойств препаратов у пациентов с СД остается не только одной из самых важных, но и одной из самых дискуссионных проблем. Применение современных подходов

к коррекции гипергликемии позволит значительно снизить риск развития осложнений у пациентов с СД 2 типа.

## Литература

1. UK Prospective Diabetes study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in T2 DM (UKPDS 33) // Lancet. 1998, 352, 837-853.
2. Gaede P.P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008, 358, 580-591.
3. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from ADA and EASD // Diabetes Care. 2008, 31, 1-11.
4. Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на ЦД 2 типу, 2012
5. IDF Clinical Guidelines Task Force. IDF Global Guidelines for type 2 Diabetes, 2005.
6. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34) // Lancet. 1998, 352, 854-865.
7. Cusi K., De Fronzo R.A. Metformin: a review of its metabolic effect // Diabetes Rev. 1998, 6, 89-131.
8. The ADVANCE Collaborative Group // Engl. J. Med. 2008, 358, 2560-2572.
9. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // JAMA. 2007, 298, 194-206.
10. Gerstein H.C. et al. The ORIGIN Study // Am. Heart. J. 2008, 155, 26-32.

## Цукрознижувальна терапія в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і серцево-судинною патологією

**А.С. Єфімов, Л.К. Соколова**

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

**Резюме.** У статті наведені сучасні погляди на проблему серцево-судинних захворювань та вибір цукрознижувальної терапії з урахуванням кардіопротекторних властивостей препаратів у пацієнтів із цукровим діабетом.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, цукрознижувальна терапія.

## Glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and heart diseases

**A.S. Yefimov, L.K. Sokolova**

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

**Summary.** The current views on the problem of heart disease and choosing glucose-lowering therapy with the cardioprotective properties of drugs in patients with diabetes are presented.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, heart diseases, glucose-lowering therapy.

# Тактика ведення хворих на адренокортикальний рак

А.М. Кваченюк,  
Л.А. Луценко,  
О.І. Галузинська,  
І.С. Супрун,  
Д.А. Кваченюк,  
К.В. Негрієнко

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

**Резюме.** Вивчено клініко-лабораторні особливості перебігу різних видів злоякісних пухлин надниркових залоз. Проведено комплексний аналіз методів топічної діагностики, систематизовано та чітко визначено критерії злоякісного процесу. Розроблено методики морфологічної до- та інтраопераційної верифікації природи пухлини надниркової залози. Доведено, що найбільш оптимальним втручанням при злоякісних пухлинах надниркових залоз є адреналектомія з пухлиною *en bloc* та систематична дисекція лімфовузлів паранефрального, парааортального (зліва) та паракавального (справа) колекторів. Вивчено різні схеми терапії препаратами о,п'-дихлордифенілдихлоретану (о,п'-ДДД) та виявлено, що тільки застосування препаратів о,п'-ДДД в максимально толерантних дозах якомога триваліший час після хірургічного втручання дозволяє отримати найефективніші результати при радикальному лікуванні адренокортикального раку. При цьому доведено не ефективність інших схем терапії о,п'-ДДД.

**Ключові слова:** надниркові залози, пухлини надниркових залоз, адренокортикальний рак, пункційна біопсія, адреналектомія, лімфодисекція.

Злоякісні пухлини кори надниркових залоз (НЗ) – адренокортикальний рак (АКР) – відносять до найважчих форм онкоендокринної патології, які при несвоєчасній діагностиці та неадекватному лікуванні є абсолютно смертельними [1]. За останній час увага до пухлинних захворювань НЗ значно зросла. При використанні сучасних методів топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) пухлини НЗ часто діагностуються як «випадкова знахідка». Розміри їх становлять від кількох міліметрів до 20 см і більше в діаметрі. Такі пухлини називають інсиденталомами. Пухлини більші за 10

см в більшості випадків є злоякісними. Особливо актуальним завданням є диференціація доброякісних і злоякісних інсиденталом для визначення тактики подальшого лікування. Виявлення гормональної активності пухлини – одне з прямих показань для оперативного лікування незалежно від її розмірів чи ознак злоякісності [2].

Для успішної діагностики і лікування хворих із АКР необхідне виконання комплексу клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, складних хірургічних втручань, післяопераційної променевої і хіміотерапії, проведення комплексних реабілітаційних заходів та тривалого диспансерного спостереження. У зв'язку з цим виникає потреба в розробці уніфікованих підходів і прийомів при органі-

\* 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

зації допомоги хворим з АКР. АКР – рідкісна пухлина з розповсюдженістю приблизно два випадки на мільйон населення на рік. Спостерігається підвищення частоти захворюваності серед дітей до 5 років і в дорослих 40-50 років. АКР зустрічається частіше в жінок (58,6%), ніж у чоловіків (41,4%) [3]. Пухлини можуть бути як гормонально-неактивними, так і гормонально-активними з гіперсекрецією кортизолу, альдостерону, андрогенів чи естрогенів. Більше 50% АКР супроводжуються гормональною гіперсекрецією. У структурі хірургічної патології НЗ на їхню частку припадає 10-12% [4]. Етіологія АКР не відома, хоч є дані про хромосомні порушення і пошкодження продукції фактора росту, що може бути можливим молекулярним механізмом патогенезу АКР. Епідеміологічні дослідження демонструють збільшення ризику АКР при курінні в чоловіків та використанні оральних контрацептивів у жінок [5].

У процесі ембріогенезу НЗ утворюються з тканин різних морфологічних структур, які в подальшому виконують свої самостійні функції в організмі. Різний клітинний склад шарів кори і мозкової речовини НЗ визначають і різну морфологічну, клінічну і патофізіологічну поведінку пухлин, що виникли з різних структур. Внаслідок цього виділяють злякисні пухлини коркової речовини НЗ (АКР), мозкової речовини (феохромобластома) і мезенхімальні злякисні пухлини.

Для характеристики злякисних пухлин кори НЗ (як з ознаками гормональної активності, так і «німих») при описанні субстрату необхідно вказувати такі варіанти:

- Аденокортикальна карцинома
- Анапластичний рак НЗ

Окрема рубрика для анапластичного раку зумовлена тим, що як клініцистам, так і морфологам доводиться зустрічатися з подібною вкрай злякисною пухлиною, яка має характерні морфологічні риси, високу агресивність перебігу і несприятливий прогноз, незважаючи на комбіновану терапію, що проводиться. У виняткових випадках анапластичний рак НЗ може протікати з гормональною гіперсекрецією, що потребує свого визначення в діагнозі (наприклад, синдром Кушинга).

Враховуючи те, що характер клінічних синдромів є важливим чинником у діагностиці, лікуванні хворого і для прогнозу захворювання, обов'язковим є виділення їх при формулюван-

ні діагнозу. Починати діагностику необхідно з опису субстрату хвороби: «аденокортикальний рак», який завжди необхідно доповнювати характерним клінічним синдромом (синдромами при змішаних пухлинах):

- синдром Кушинга;
- вірільний синдром;
- синдром Кона;
- синдром фемінізації;
- гормонально-неактивний аденокортикальний рак.

Хворі з нефункціонуючими пухлинами як правило звертаються до лікаря зі скаргами на слабкість, болі в животі, попереку, порушення пасажу кишечника, дизуричні розлади, субфебрилітет. Іншими менш частими симптомами є анемія, втрата ваги, гематурія, варикоцеле, порушення ритму дихання [6]. Частина гормонально-неактивних («німих») пухлин не мають клінічної симптоматики. При значних розмірах ці пухлини можуть стати досяжними для пальпації, викликати порушення з боку розташованих поряд органів, судин і нервів.

Більшість гормонально-активних АКР секретують кортизол. Рідше пухлини секретують андрогени, естрогени або альдостерон. Змішані форми гормональної секреції зустрічаються в 75% випадків [7]. Швидкий розвиток синдрому Кушинга, найчастіше з вірилізацією, є характерним для АКР. Перебіг гормонально-активного АКР характеризується швидким наростанням симптоматики і прогресуючим погіршенням стану хворих, що є відмінною ознакою від подібних за клінікою захворювань на основі доброякісних пухлинних і гіперпластичних процесів в НЗ (хвороба Іценка-Кушинга).

Слід зауважити певну послідовність розвитку клінічних синдромів при гормонально-активному АКР. Найбільш ранніми ознаками АКР з клінікою синдрому Кушинга є порушення статевої функції, збільшення маси тіла, гіпертонія, зміни шкіри та зовнішності. Пізніше приєднується остеопороз, розлади вуглеводного обміну. У хворих спостерігається виражене диспластичне ожиріння з переважним накопиченням жиру в області обличчя, плечового поясу, передньої черевної стінки з витонченням кінцівок за рахунок проксимальних аміотрофій, гіперемія і одутлість обличчя (матронізм). Шкіра стає сухою, тургор її знижується, з'являються типові широкі, звиті, синюшно-багряні риси розтягнення (стрії), які локалізуються на тулубі, кінцівках [8]. Пара-

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лельно спостерігаються різного ступеня гірсутизм, наявність вугрового висипу, ламкість судин шкіри.

При АКР з вірильним синдромом першими виникають порушення статевої функції, а потім приєднуються явища дефемінізації і маскулінізації в жінок. Вірильний синдром проявляється гіпоплазією молочних залоз, зміною тембру голосу, появою вугрового висипу на шкірі, випадінням волосся на голові, гіпертрофією клітора. Паралельно спостерігається аменорея, неплідність, нерідко артеріальна гіпертонія. У дітей клініка супроводжується синдромом несправжнього передчасного статевого дозрівання за ізосексуальним типом у хлопців і гетеросексуальном – у дівчаток.

Клініка АКР з синдромом Кона в більшості випадків характеризується артеріальною гіпертонією, тахікардією, м'язовою слабкістю (міастенією) [9]. Спостерігається ступінь вираженості міастенії від легкої м'язової слабкості до важких псевдопаралітичних станів. Характерним є зниження концентраційної функції нирок, поліурія, полідипсія, ніктурія, пієлонефрити.

АКР з синдромом фемінізації – украй рідкісна пухлина, що описана в чоловіків. Клініка супроводжується розвитком елементів фемінізації (зміна статури за жіночим типом, гінекомастія), атрофією яєчок, імпотенцією, іноді гіпертонією, збільшенням маси тіла.

За наявності певного клінічного синдрому гіперкортицизму проводяться відповідно спрямовані гормональні дослідження. При синдромі Кушинга визначають вміст вільного кортизолу і АКТГ в плазмі, 17-ОКС, 17-КС і вільного кортизолу в добовій сечі, проводять функціональні проби (за показаннями) – малу і велику дексаметазонаві проби [10].

У хворих із вірильним синдромом визначають рівні тестостерону та дегідроепіандростерону в крові і сечі, 17-КС – у добовій сечі. Для діагностики синдрому Кона необхідне дослідження концентрації альдостерону й активності реніну в плазмі, вільного альдостерону в добовій сечі, проведення маршової проби, при наявності ознак фемінізації – визначення сумарних і фракційних естрогенів у крові і сечі.

У випадках виявлення пухлини кори НЗ без клінічних ознак гормональної активності в обов'язковому порядку виконується дослідження вмісту кортизолу, 17-ОКС, 17-КС, альдостерону, реніну, тестостерону, ДГЕА, естрогенів, оскільки низка новоутворень су-

проводжуються підвищенням секреції тих чи інших груп гормонів, але вони є недостатніми для розвитку відповідної клінічної картини (субклінічний перебіг) [11]. Виявлення ознак гіперсекреції є прямим показанням для оперативного лікування.

Сучасним неінвазивним методам досліджень (УЗД, КТ, МРТ) притаманна достатня точність і здатність виявлення пухлини НЗ до 0,5-1 см у діаметрі [12]. Вони є безпечними, не мають протипоказань, мають можливість багаторазового повторення при швидкості виконання.

Розмір пухлини, що виміряна за допомогою КТ чи МРТ, є одним із показових критеріїв злоякісності. Численні статистичні дослідження свідчать, що пухлини кори НЗ до 4 см в діаметрі рідко бувають злоякісними. Коли вони перевищують цю межу, вірогідність їх злоякісності різко зростає. Пухлини більше 6 см у 80% випадків є злоякісними [13]. Враховуючи агресивну природу АКР, небезпечним є спостереження пухлини, що збільшується, яка за розміром є меншою 6 см. Тому пухлини, більші ніж 4 см у діаметрі підлягають оперативному видаленню, навіть якщо до операції не було переконливих ознак малігнізації за даними КТ чи МРТ [14].

Значимість КТ і МРТ різко зростає при знаходженні «німих» пухлин, менші ніж 4 см у діаметрі [15]. Критеріями злоякісності за даними КТ і МРТ є гетерогенність, неправильна форма і нечіткий контур пухлини, наявність переривистої капсули, кальцифікатів, вогнищ некрозу. Додатково до МРТ-характеристик злоякісності включають щільність сигналу за Т2-зваженим зображенням: при аденомах наявна низька щільність сигналу порівняно з печінкою (співвідношення пухлина/печінка <1,4), АКР і метастази в НЗ щільніші (співвідношення пухлина/печінка 1,2-2,8). Феохромоцитома зазвичай є найщільнішою (співвідношення пухлина/печінка >3). Використання показника щільності сигналу для диференціації доброякісних і злоякісних уражень НЗ не завжди можливе, оскільки в низці випадків зареєстровані хибнопозитивні і хибнонегативні результати. Модифікація в МРТ техніці може бути корисною для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин. Модифікація полягає у внутрішньовенному введенні гадолінію: аденоми демонструють незначне накопичення препарату і швидке його вимивання; злоякісні пухлини і феохромоцитоми демонструють значне накопичення препарату

і повільне його вимивання. До модифікації відносять і Т1-зважену хімічну зміну зображення (різниця в ліпідному вмісті між доброякісними і злоякісними пухлинами). На користь злоякісного процесу свідчить гетерогенність структури пухлини, неправильна форма, нечіткі межі, крововиливи на КТ, недостатність жирової щільності за зовнішньофазовим градієнтом зображення МРТ чи гетерогенним сигналом на Т2-зваженому МРТ. У випадках, коли пухлина має розміри, менші ніж 4 см, але присутні чіткі ознаки злоякісності за даними КТ чи МРТ, спостереження є не виправданим і ці пухлини також підлягають хірургічному видаленню.

Таким чином, гормонально-неактивні пухлини розміром 4 см без ознак злоякісності за даними топічних методів підлягають хірургічному лікуванню, якщо вік і загальний соматичний стан хворого дозволяють це зробити. За наявності хоча б однієї ознаки малігнізації згідно з даними обстеження пухлина підлягає видаленню незалежно від розміру. Також показанням для оперативного втручання є пухлини будь-якого розміру при реєстрації гіперпродукції гормонів.

Тонкоголкува аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) є важливим морфологічним методом підтвердження злоякісності новоутворення. У зв'язку з топографічними особливостями локалізації НЗ проведення ТАПБ пухлин невеликих розмірів (до 3 см) може супроводжуватись певними технічними труднощами, і проведення процедури в низці випадків є нереальним [16]. Це стосується, насамперед, хворих з ожирінням, вираженим метеоризмом кишечника. При нормо- чи гіпостенічній статури пацієнта підготовлений спеціаліст під контролем УЗД або КТ без труднощів проводить ТАПБ пухлин розмірами 2 см і більше. Якщо технічні можливості дозволяють, але немає достовірних ознак злоякісності згідно з клінічним і топічним дослідженнями, проведення ТАПБ пухлини НЗ є вкрай бажаним як при підготовці хворого до операції (для визначення адекватності хірургічного втручання), так і у випадку динамічного спостереження за хворими (при гормонально-неактивних пухлинах до 4 см в діаметрі) для впевненості в доброякісному генезі захворювання.

ТАПБ в обов'язковому порядку повинна проводитися при ізольованій пухлині НЗ у хворих, в анамнезі яких було діагностовано рак іншої локалізації, або ж якщо є клініч-

ні, лабораторні чи топічні дані про первинну карциному позанадниркової локалізації. Наявність двобічної пухлини НЗ є сама по собі підозрою щодо метастатичної природи хвороби, і, окрім ТАПБ, необхідно провести повне онкологічне обстеження пацієнта.

При виявленні пухлини іншої локалізації проводять її пункційну біопсію для порівняльного морфологічного аналізу з результатами ТАПБ пухлини НЗ. При наявності даних про видалення раку позанадниркової локалізації необхідне порівняння патоморфологічних препаратів первинної операції з даними ТАПБ пухлини НЗ. У НЗ часто локалізуються двобічні метастази ракових пухлин легенів, молочних залоз, шлунка, підшлункової залози, товстої кишки та нирок, а також меланоми і лімфоми. У випадку наявності меланоми чи анамнестичних даних про її видалення проведення ТАПБ пухлини НЗ є не виправдано ризикованим.

Методами інтраопераційної діагностики АКР є інтраопераційна ревізія пухлини і регіонарних колекторів лімфовідтоку та метод інтраопераційної експрес-цитології. Якщо до операції немає ознак злоякісності, хірург зобов'язаний макроскопічно оцінити пухлину і перевірити паранефральну, парааортальну і паракавальну клітковину. Злоякісні пухлини зазвичай мають більші розміри, неправильну форму, бугристу поверхню, схильні до адгезії та інвазії в оточуючі органи і тканини. При ревізії клітковини заочеревинного простору хірург оцінює стан лімфатичних вузлів і можливості їх метастатичного ураження. Найчастіше АКР метастазує в клітковину воріт нирки. Наступними за частотою метастазування є паранефральна, паракавальна і парааортальна клітковина. Зона ревізії лімфовузлів: від малого тазу каудально до нижньої поверхні печінки (справа) чи селезінки (зліва) краніально. При виявленні макроскопічних ознак злоякісності первинної пухлини чи наявності метастатично уражених лімфовузлів, окрім адреналектомії, з пухлиною проводять дисекцію лімфовузлів заочеревинного простору.

Достатньо інформативним є експрес-метод цитологічного дослідження інтраопераційних мазків-відбитків видаленої первинної пухлини: пухлина розтинається поза зоною операції, і з розтинів беруть мазки для наступного мікроскопічного дослідження. Інформативність методу досягає 90-95%.

Якщо клінічні, топічні, інтраопераційні,

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

морфологічні методи не виявляють малігнізації, оперативне втручання достатньо обмежити адреналектомією з пухлиною. При розмірах пухлини до 6 см можливо проведення ендоскопічної операції. При наявності ознак малігнізації застосування ендоскопічної техніки протипоказане у зв'язку з ризиком інтраопераційної дисемінації пухлини і неможливості проведення повної дисекції лімфовузлів заочеревинного простору.

На відміну від сучасних класифікацій стадійності для солідних пухлин, система стадійності АКР групує хворих за розмірами, ознаками адгезії, безпосередньої інвазії в оточуючі органи і позитивному метастатичному ураженні регіонарних колекторів лімфовідтоку, наявності віддалених метастазів (табл.). Крім того, у формулюванні діагнозу обов'язковим є позначення стадії процесу згідно з TNM-системою [17].

Для відпрацювання оптимальної хірургічної тактики особливо важливим є вивчення шляхів локального розповсюдження АКР, оскільки радикальність втручання залежить, насамперед, від можливості одночасного повного видалення пухлини та регіонарних метастазів.

Регіонарне метастазування АКР відбувається в більшості випадків лімфогенно. Українською зустрічається імплантаційне (ятрогенне) регіональне метастазування як результат попереднього оперативного втручання. Найчастіше імплантаційне метастазування зустрічається після спроби ендоскопічного видалення АКР. Віддалені метастази частіше утворюються при гематогенному розповсюдженні (легені, печінка, кістки хребта, тазу, кістки черепа, ключиці, головного мозку). Але лімфогенний шлях віддаленого метастазування відіграє не меншу роль (контралатеральна НЗ, черевна порожнина, малий і великий сальники, підшлункова залоза, надключичні і пахвові лімфовузли).

Регіонарні метастази виявляються у 35-

40% хворих з установленим діагнозом АКР. Пухлина найчастіше метастазує в лімфовузли паранефральної клітковини (до 50% регіонарних метастазів). Особливо характерним для метастазування в цей регіонарний колектор є ураження лімфовузлів воріт нирки, що в ряді випадків може супроводжуватися інвазією у ниркову ніжку, та, як наслідок, спонукає хірурга проводити нефректомію. Паранефральні метастази можуть зустрічатися від верхнього полюсу нирки і розповсюджуватися по клітковині донизу за ходом сечоводу до малого тазу. Ураження паранефрального колектора відповідає стадії N1 за TNM-класифікацією. У 40% випадків метастазування в парааортальний (зліва) і паракавальний (справа) регіонарні колектори лімфовідтоку, що відповідає стадії N2 за TNM-класифікацією. Метастазування в парааортальні і паракавальні лімфовузли часто супроводжується інвазійним ростом у м'язи спини. Значно рідше (10%) АКР метастазує в піддіафрагмальні і підпечінкові лімфовузли, у парієтальну очеревину та ниркову паренхіму. За нашими даними, біля 30% хворих мали поодинокий ізольований метастаз, тоді як у решти 70% спостерігались численні метастази в один або декілька регіонарних колекторів.

Установлення діагнозу АКР є абсолютним показанням для хірургічного лікування. На сьогодні у зв'язку з більшими можливостями оперативної техніки, методів знеболювання та інтенсивної терапії, а також використання нових медикаментозних засобів показання для операції значно розширені. Загальний важкий стан хворих, розміри пухлини та навіть наявність віддалених метастазів не є протипоказаннями для оперативного лікування. Видалення основного пухлинного вогнища відкриває перспективу для подальшого впливу хіміотерапією на віддалені метастази.

Останніми роками все ширше використову-

**Таблиця.** Стадійні системи для АКР

Стадія	T N M
I	T1 (<= 5см, без інвазії), N0, M0
II	T2 (> = 5см, без інвазії), N0, M0
III T3N0M0, T1-3N1-2M0	T3 (будь-який розмір пухлини, але локальна інвазія в оточуючу клітковину, без залучення оточуючих органів, пряме проростання пухлини в нижню порожнину або ниркову вену) та/або N1-2 (ураження регіонарних лімфовузлів: N1-паранефральних, N2-парааортальних, паракавальних лімфовузлів), M0
IV T4N0M0, T1-4N1-2M0 T1-4N0-2M1	T4 (будь-який розмір пухлини, з інвазією в оточуючі органи) та/або фіксовані уражені лімфовузли та/або M1 (віддалені метастази)

ється методика «debulking surgery» - розвантажувальні онкологічні операції, які полягають у резекційних процедурах при неоперабельних пухлинах, що призводить до значного зменшення резидуальної пухлинної маси, вплив хіміотерапії та/або променевої терапії на яку в подальшому стає ефективнішим. Крім того, найчастіше висновки про операбельність пухлини можна зробити лише під час операції. Неоперабельними можуть вважатися хворі в термінальній стадії захворювання з розповсюдженими пухлинами, численними віддаленими метастазами, незворотними порушеннями серцево-судинної системи, печінки, нирок, що є абсолютними протипоказаннями для проведення наркозу й операції. Решта методів лікування (хіміотерапія, променева терапія, симптоматичне лікування) є додатковими до хірургічного і мають бути використані в комплексі лікування АКР. Комбінація хірургічного втручання з хіміотерапією забезпечує вищу ефективність лікування та підвищує виживаність хворих. Застосування променевої терапії і хіміотерапії без оперативного лікування проводиться в неоперабельних випадках для симптоматичного лікування.

Повне хірургічне видалення пухлинної тканини – єдиний потенційно ефективний метод лікування АКР. Найважливішим прогностичним чинником хвороби є можливість виконати повне видалення пухлини і регіонарних метастазів. Хворі, яким було проведено нерадикальне видалення пухлинної тканини (менше ніж тотальне видалення первинної пухлини чи тотальне видалення первинної пухлини, але залишені метастази, що не видаляються), мають крайній несприятливий прогноз та виживаність у середньому менше року.

Ендоскопічна адреналектомія є непридатною для АКР та повинна виконуватися для доброякісних пухлин НЗ менше 5 см у діаметрі [18]. Тому якщо при диференціальній діагностиці не є можливим виключити АКР, то необхідно провести відкриту операцію для проведення «en bloc-резекції» пухлини і дисекції заочеревинного простору в разі потреби.

Одним з основних чинників, що визначає успішний вихід оперативного втручання, є вибір адекватного доступу. Останній при мінімальній травматичності і безпеці для хворого повинен забезпечити вільне маніпулювання для хірурга і можливість виконання операції в повному обсязі. На сьогодні описано близько

50 доступів до НЗ, які можна розділити на 3 групи: лапаротомні, трансторакальні, транслюмбальні (екстраперитонеальні). Оптимальними є транслюмбальні, екстраперитонеальні доступи. Розкриття грудної чи черевної порожнини недоцільне через загрозу розвитку інфекційних ускладнень (перитоніту, емпієми плеври) та імплантації метастазів.

В Інституті ендокринології та обміну речовин НАМН України розроблено методику операції при злоякісних пухлинах НЗ, яка включає не тільки повне видалення первинної пухлини одним блоком з НЗ, але й проведення радикального видалення лімфовузлів парааортального, парааортального і паракавального колекторів.

Операція здійснюється таким чином: виконується екстраперитонеальна люмботомія за Гірголавом із резекцією XI та/або XII пар ребер, розкривається фасція Томпсона, мобілізується нирка і виконується тракція її каудально. Процес видалення пухлини починається з оцінки її взаємовідношень із ниркою і мобілізації останньої. За великих розмірів пухлина може досягати воріт нирки, нерідко рутує і зміщує її донизу; тоді виникають труднощі при відокремленні пухлини від елементів ниркової ніжки. Як крайні варіанти, спостерігаються ситуації, за яких нирка майже повністю опиняється «впаяною» в пухлинний конгломерат. Приблизно в 10% випадків через неможливість мобілізувати нирку без ризику пошкодження її паренхіми та судин при масивному проростанні нирки пухлиною доводиться виконувати нефректомію.

Після мобілізації та низведення нирки починають мобілізацію пухлини: спочатку по латеральному і верхньому контуру, а потім – по медіальному. Останній етап є найбільш відповідальним і складним, тому що пов'язаний з необхідністю ідентифікації і лігуванням судинної ніжки пухлини – центральної вени НЗ, яка справа у вигляді короткого (2-6 мм) стовлу впадає в нижню порожнинну вену (НПВ), а зліва (5-15 мм) – у ниркову вену. У процесі виділення пухлини основним завданням є попередження пошкодження оточуючих органів, магістральних судин (зліва – нирки та ниркові судини, підшлункова залоза, справа – печінка, НПВ, нирка і ниркові судини) та забезпечення надійного гемостазу. Поетапно мобілізують пухлину, виділяють та лігують центральну вену НЗ і судини, що живлять пухлину. Пух-

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лина одним блоком з НЗ та оточуючою клітковиною видалається. Після видалення пухлини виконують ревізію її ложа. Знайдені судини, за можливості, обробляють діатермокоагуляцією для забезпечення онкологічної абластичності оперативного втручання.

Наступним етапом операції є обов'язкова систематична радикальна паранефральна, парааортальна чи паракавальна дисекція: 1) видалається паранефральна клітковина, починаючи з верхнього полюсу нирки до *septi fasciales reni* і від *fascia prerenalis* до *fascia retrorenalis* з обов'язковою «скелетизацією» воріт нирки; 2) видалається парааортальна чи паракавальна клітковина (*textus cellulosus retroperitonealis*) від *promontorium* до *fascia diaphragmatic* і від *fascia retroperitonealis* до *fascia quadrata* та від фасціального вузла (місця сполучення парієтальної очеревини, внутрішньочеревної і заочеревинної фасцій). Проводиться «скелетизація» НПВ при правобічних операціях і аорти – при лівобічних на вказаних рівнях. Оперативний прийом завершується підведенням до ложа пухлини активного дренажу. Завершуючи операцію, необхідно ретельно та анатомічно відновити цілісність рани, одночасно намагаючись не брати до швів великих масивів м'язів, щоб уникнути їх ішемізації. Операція виконується в один етап і дозволяє досягнути максимальної онкологічної радикальності.

Основним методом у лікуванні АКР є хірургічний [19]. Але медикаментозна терапія відіграє також важливу роль у комплексному лікуванні цієї патології. Виділяють два основних види хімотерапії пухлин НЗ – специфічна антигормональна і загальна хімотерапія. Необхідність та мета застосування лікувальних засобів залежить від кожного конкретного випадку. Медикаментозну терапію використовують для передопераційної підготовки, для профілактики рецидивів і метастазів у післяопераційному періоді, для паліативного лікування неоперабельних пухлин чи при генералізації процесу. Незважаючи на розвиток оперативної техніки, нерідко технічно важко (нерідко і неможливо) повністю видалити пухлинну тканину. У випадках, коли може відбуватися розрив капсули пухлини, якщо немає впевненості в максимально повному видаленні регіонарних метастазів або ж передопераційно діагностуються віддалені метастази, використання фармакотерапії АКР є обов'язковим.

Основними завданнями фармакотерапії АКР є

гальмування росту пухлини та її медикаментозна руйнація. При гормональній активності АКР не менш значним завданням є пригнічення гормональної гіперпродукції пухлини або блокування дії гормонів, що у багатьох випадках продовжує життя та полегшує страждання хворих. Серед цих препаратів необхідно виділити такі: похідні орто,пара-дихлордифенілдихлоретану – о,п'-ДДД (Хлодитан, Мітотан, Лізодрен), Етомідат, Аміноглютетимід, Метирапон, Кетоконазол, Трилостан, препарат RU-486. До арсеналу засобів медикаментозного лікування АКР, особливо при використанні комбінованих схем, включають загальні цитостатичні препарати: Адріаміцин, Блеоміцин, Етопозид, Цисплатина. При гормонально-неактивному АКР призначаються хіміопрепарати загальної цитостатичної дії. Застосування антигормональних препаратів є недоцільним [20].

Найширше застосування в лікуванні АКР здобув Хлодитан, який викликає гальмування біосинтезу кортикостероїдів і деструкцію пухлини. Авторами пропонується кілька режимів прийому Хлодитану як у якості монотерапії, так і як компонента комплексної терапії, яка включає в себе хірургічне втручання, променеву, хімотерапію загальної дії, симптоматичне лікування.

За потреби препарат призначається для передопераційної підготовки важким хворим, що через свій стан не можуть бути негайно оперовані. Зазвичай хворі приймають Хлодитан одним курсом по 4-8 г/добу протягом 2-3 тижнів. Після прийому вже 50-70,0 г препарату спостерігається стабілізація загального стану хворих, знижується рівень гормонів, покращується низка метаболічних показників, функції серцево-судинної системи, органів дихання, паренхіматозних органів і створюється можливість проведення оперативного втручання з меншим ризиком.

В обов'язковому порядку препарат призначається з метою симптоматичної терапії після нерадикальних операцій, в інооперабельних випадках, при виникненні неоперабельного рецидиву пухлини, генералізації процесу після операції, наявності віддалених метастазів. Цим хворим препарат призначається в максимально толерантних дозах (6-10 г/добу) для постійного прийому.

Хворим після потенційно чи умовно радикальних операцій препарат також призначається в максимально толерантних дозах до

8-12 г/добу впродовж якомога тривалого періоду. Паралельно необхідно призначати гепатопротекторні препарати (Гептрал, Есенціале тощо). Така схема дозволяє досягти максимальної ефективності комбінованого лікування АКР та підвищити виживаність хворих. Ця схема виправдана і після радикального видалення рецидиву АКР. При зниженні дози Хлодитану різко збільшується кількість рецидивів пухлини або поява регіонарних і віддалених метастазів.

Застосування максимально толерантних доз Хлодитану часто супроводжується гастроінтестинальними (анорексія, нудота, блювота) і неврологічними (сонливість, дратівливість) побічними ефектами, які зазвичай спостерігаються рідше та є слабкіше вираженими при використанні гепатопротекторних і симптоматичних засобів. Слід зауважити, що застосування Хлодитану значно легше переноситься більшістю хворих порівняно з традиційною хімотерапією, а ефективність Хлодитану при АКР значно вища, ніж інших хімотерапевтичних засобів.

Системна хімотерапія, що включає Етопозид, Доксирубіцин та Цис-платину (ЕДЦ) як правило застосовується для лікування пізніх стадій хвороби і у хворих, лікування яких Хлодитаном виявилось неефективним, а також при низькодиференційованому та анапластичному АКР [21]. Курс ЕДЦ (Етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> на 5, 6, 7 день; Доксирубіцин 20 мг/м<sup>2</sup> на 1, 8 день; Цис-платина 40 мг/м<sup>2</sup> на 2, 9 день) повторюється кожні 4 тижні. Проводиться до шести циклів.

Монотерапія одним із системних хімопрепаратів неефективна. Але в комбінації їх з Хлодитаном спостерігається виражений клінічний ефект. При цьому можливе зниження дози Хлодитану, що особливо важливо для хворих із низькою переносимістю препарату. Цис-платину по 75-100 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні комбінують із Хлодитаном (4-5 г/добу), що викликає до 50% рівня відповіді на хімотерапію.

Ще одним препаратом в арсеналі фармакотерапії гормонально-активного АКР є Метирапон, який блокує фінальну стадію біосинтезу кортизолу – 11 $\beta$ -гідроксилювання. Метирапон призначається по 750 мг/добу і має швидку дію. Внаслідок особливості дії стимулюється синтез андрогенів, що викликає гірсутизм і вірилізацію. Метирапон є ефективним препаратом другого ряду для контролю секреції кортизолу. Він не є цитотоксичним.

Кетоконазол – антигрибковий імідазол, який викликає інгібіцію стероїдного синтезу в гонадах і НЗ. Кетоконазол (Нізорал) ефективно знижує рівень циркулюючих андрогенів. На відміну від Хлодитану, Кетоконазол є потужним інгібітором синтезу холестерину, але має більш виражену гепатотоксичність. Препарат ефективний при гіперкортицизмі, спричиненому АКР, і має також антипроліферативну дію.

Аміноглютетимід блокує перетворення холестерину на прегненолон в усіх тканинах і тим самим знижує синтез кортизолу, альдостерону й естрогенів. Інгібіція ароматази призводить до посилення антиестрогенного ефекту і може бути використана тільки для симптоматичного лікування АКР [22]. Застосування препарату обмежується значними побічними ефектами (гіпотиреоз, шкіряний висип, лихоманка). Застосування антигормональних препаратів може супроводжуватися розвитком хронічної надниркової недостатності в результаті пригнічення функції НЗ, що залишилася, і блокування резидуальної пухлинної тканини, метастазів. Розвиток гіпокортицизму не є приводом для скасування цих препаратів. Хворим призначається замісна терапія кортизолом у фізіологічних дозах (25-50 мг/добу).

RU 486 (Міфепристон) є антагоністом глюкокортикоїдних рецепторів. Прийом його у зростаючих дозах від 5 до 20 мг/добу призводить до швидкого клінічного ефекту. Єдиним недоліком є те, що важко відслідковувати рівень відповіді, оскільки концентрація кортизолу не знижується, і гіпокортицизм лабораторно діагностувати важко (необхідно оцінювати гіпокортицизм за рівнем глюкози крові). Як і Аміноглютетимід RU 486 (Міфепристон) може бути використаний тільки для симптоматичного лікування АКР.

Таким чином, за винятком о,п'-ДДД (Хлодитану), решта препаратів (Метирапон, Кетоконазол, Аміноглютетимід, RU 486) не мають адренортиколітичного ефекту. Тому останні можуть призначатися тільки з метою контролю гіперкортицизму, а не як протипухлинні препарати.

Променева терапія, як додатковий метод лікування АКР після виконання повного хірургічного видалення пухлини, є малоефективною [23]. Крім того, вона може поглиблювати гастроінтестинальні розлади, що виникають у процесі лікування при використанні хімотерапії. Зауважено ефективність променевої терапії як паліативного методу при впливі на

болючі кісткові метастази АКР. Променева терапія в комбінації з терапією Хлодитаном і хіміотерапією загальної дії в рідкісних випадках може застосовуватися перед спробою хірургічного видалення сумнівно операбельних пухлин. В останньому випадку пухлина може зменшуватися в розмірах, ознаки інвазивності будуть виражені слабкіше. Променева терапія може рекомендуватися в комплексі лікування анапластичного АКР, оскільки останній є найагресивнішою формою АКР і має несприятливий прогноз, незважаючи навіть на ранню діагностику.

## Висновки

1. Адренкортикальний рак – агресивна швидкопрогресуюча злоякісна пухлина, за якої лише своєчасна діагностика і наступне адекватне комбіноване лікування може забезпечити тривалу ремісію хворого.
2. Методи топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) є достовірними методами візуалізації пухлини надниркових залоз і можуть у частині випадків визначити злоякісний характер ураження.
3. Тонкоголково аспіраційна пункційна біопсія пухлини надниркової залози – досить достовірний метод доопераційної діагностики злоякісного процесу. Але у зв'язку з інвазивністю і наявністю певних анатомічних особливостей розташування пухлин надниркових залоз ТАПБ в деяких випадках виконувати неможливо. При цьому тонкоголково аспіраційну пункційну біопсію пухлин надниркових залоз необхідно проводити в більшості хворих, коли за допомогою інших методів неможливо провести диференціацію доброякісних та злоякісних пухлин.
4. Інтраопераційна експрес-цитологія є неінвазивним інформативним методом діагностики адренкортикального раку. Інтраопераційна експрес-цитологія повинна проводитися в обов'язковому порядку всім хворим, якщо достовірно не встановлено злоякісну природу ураження до операції.
5. При встановленні діагнозу адренкортикального раку мінімальний об'єм оперативного лікування повинен забезпечувати адреналектомію з пухлиною єдиним блоком і проведення в обов'язковому порядку систематичної дисекції лімфовузлів паранефрального, парааортального (зліва) і паракавального (справа) колекторів.
6. Терапія Хлодитаном – найбільш придатний метод медикаментозного впливу на адренкортикальний рак, який повинен комбінуватися з хірургічним для досягнення радикальності лікування. Хлодитан при адренкортикальному раку призначається в максимальнотолерантних дозах для постійного прийому (упродовж якомога тривалого часу). Хіміотерапевтичні препарати загальної дії можливо використовувати при розповсюдженному процесі в комбінації з Хлодитаном при гормонально-неактивному адренкортикальному раку або при резистентності до Хлодитану.
7. Променева терапія має обмежене терапевтичне значення і може бути використана як симптоматичний засіб впливу на болісні кісткові метастази. В іноперабельних випадках допускається використання променевої терапії в комбінації з іншими методами лікування для подовження життя і полегшення страждань хворого.

## Література

1. Молашенко Н.В., Юкіна М.Ю., Солдатова Т.В., Роголь Е.А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика // Пробл. эндокринологии. 2010, №1, 48-56.
2. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инсиденталомы надпочечников // Эндокринная хирургия. 2009, №1 (4), 19-23.
3. Кваченюк А.М., Комісаренко І.В., Рибаків С.Й., Коваленко А.Є. Злоякісні інсиденталомы надниркових залоз: проблеми діагностики (огляд літератури та власні дані) // Ендокринологія. 2003, 8, №2, 266-271.
4. Калашникова М.Ф., Устюгова А.В. Обследование пациентов с инсиденталомой надпочечника // Клинист. 2008, №4, 35-40.
5. Белошицький М.Є., Онопрієнко Г.А., Абрамова І.Ю. Труднощі та помилки у діагностиці інсиденталом надниркових залоз // Клін. ендокринологія та ендокр. хірургія. 2007, №1 (18), 30-31.
6. Кваченюк А.Н. Опыт лечения пациентов со злокачественными опухолями надпочечных желез // Укр. мед. часопис. 2004, №4 (42), 131-134.
7. Anagnostis P., Karagiannis A., Tziomalos K. et al. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge // Hormones. 2009, N 8 (3), 163-184.
8. Barzon L., Sonito N. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas // Eur. J. Endocrinol. 2003, 149, 273-85.
9. Glazer H.S., Weyman P.J., Sagel S.S. et al. Non-functioning adrenal masses: incidental discovery on computed

- tomography // Am. J. Roentgenol. 1982, 139, 1-5.
10. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series // J. Endocrinol. Invest. 2006, 29, 298-302.
  11. Комиссаренко И.В., Кваченюк А.Н., Мельник Н.Д. и др. Тактика ведения больных с опухолями надпочечников // Тез. докл. XIX Рос. симпозиума с междунар. участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии», Челябинск, 2010, 210-211.
  12. Кваченюк А.М., Комиссаренко И.В., Рыбаков С.Й. та ін. Тактика ведення хворих з пухлинами надниркових залоз // Ендокринологія. 2007, 12, Додаток, 102.
  13. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченюк А.Н. и др. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей коркового вещества надпочечников // Клін. хірургія. 2005, №7, 42-45.
  14. Платонов А.П., Терновой С.К., Ипполитов Л.И. Тактика комплексного лучевого исследования при опухолевых заболеваниях надпочечников // Матер. 2-го Всероссийского нац. конгресса по лучевой диагностике и терапии, Москва, 2008, 218-219.
  15. Zeiger M. A., Thompson G.B., Duh Q.-Y. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma // Endocr. practice. 2009, 15 (Suppl. 1) - July/August .
  16. Gross M.D., Shapiro B. Clinically silent adrenal masses // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 77, 885-893.
  17. Lee M.J., Hahn P.F., Papanicolaou N. et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size and observer analysis // Radiology. 1991, 179, 415-422.
  18. Воронцова С.В., Денисова Л.Б., Платонова А.Г. Возможности современных томографических технологий в диагностике образований надпочечников // Матер. Всероссийского научного форума «Радиология 2005», Москва, 2005, 79-81.
  19. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // Endocr. Rev. 1996, 16, 460-471.
  20. Ross N.S., Aron D.C. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass // N. Engl. J. Med. 1990, 323, 1401-1414.
  21. Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management // Endocr. Rev. 2004, 25, N 2, 309-340.
  22. Favia G., Lumachi F., Basso S., D'Amico. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy // Surgery. 2000, 128, 918-924.
  23. Terzolo M., Reimondo G., Angeli A. Definition of an optimal strategy to evaluate and follow-up adrenal incidentalomas: time for further research // Eur. J. Endocrinol. 2009, 161, 529-532.

## Ведение больных адренокортикальным раком

**А.Н. Кваченюк, Л.А. Луценко, О.И. Галузинская, И.С. Супрун, Д.А. Кваченюк, К.В. Негренко**

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

**Резюме.** Изучены клинично-лабораторные особенности течения разных видов злокачественных опухолей надпочечников. Проведен комплексный анализ методов топической диагностики, систематизированы и четко определены критерии злокачественного процесса. Разработаны методики морфологической до- и интраоперационной верификации природы опухолей надпочечниковых желез. Доказано, что наиболее оптимальным вмешательством при злокачественных опухолях надпочечников является адреналэктомия с опухолью en bloc и систематическая диссекция лимфоузлов паранефрального, парааортального (слева) и паракавального (справа) коллекторов. Изучены разные схемы терапии препаратами о,п'-дихлордифенилдихлорэтана (о,п'-ДДД) и установлено, что только применение препаратов о,п'-ДДД в максимально толерантных дозах на протяжении как можно более длительного времени после оперативного вмешательства позволяет получить наиболее эффективные результаты при радикальном лечении адренокортикального рака. При этом доказана неэффективность других схем терапии о,п'-ДДД.

**Ключевые слова:** надпочечники, опухоли надпочечников, адренокортикальный рак, пункционная биопсия, адреналэктомия, лимфодиссекция.

## The management of patients with adrenocortical cancer

**A.N. Kvachenyuk, L.A. Lutzenko, O.I. Galuzinskaya, I.S. Suprun, D.A. Kvachenyuk, K.V. Negrienko**

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

**Summary.** The investigation is devoted to the questions of diagnostic and treatment of adrenal malignant tumors. Clinical and laboratory particularities of trend of different types of adrenal malignant tumors are analyzed. The complex analysis for methods of topical diagnostics has been done, systematized and criterias of malignancy have been clearly stated. Methods of pre- and intraoperative morphological verification of adrenal tumor nature have been created. It has been proven that the most effective surgery for adrenal malignant tumors is adrenalectomy with tumor en bloc with systematic lymph node dissection of paranephral, paraaortal (left) and paracaval (right) lymphatic collectors. Different schemes of treatment with o,p'-dichlor-diphenyl-dichlorethane (o,p'-DDD) preparations have been investigated, and it has been shown that only use of o,p'-DDD in maximal tolerant doses as long as possible after mentioned surgical intervention allows obtaining the most effective results for radical treatment of adrenocortical cancer. Besides that, the ineffectiveness of other schemes of o,p'-DDD therapy has been proven.

**Keywords:** adrenal glands, adrenal tumors, adrenocortical cancer, fine needle aspiration, adrenalectomy, lymph node dissection.

# Протокол диагностики и лечения узловых форм зоба у пострадавшего от радиации населения Украины

А.Е. Коваленко,  
И.В. Комиссаренко

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

**Резюме.** Представлена концепция клинико-патогенетического подхода к диагностике и лечению узловых форм зоба и опухолей щитовидной железы у пострадавшего от радиации населения Украины, в основе которой лежит объективная оценка онкологического риска, определение четких показаний и объема оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** узловые формы зоба, опухоли щитовидной железы, хирургическое лечение.

*«Целью диагностических тестов должно быть достижение диагностической точности, достаточной для принятия активных мер и за цену (в деньгах и физических страданиях), соизмеримую с серьезностью самой болезни»*

**Дональд Альберт Хит**

Анализ статистических отчетов показал, что с течением времени количество пациентов, страдающих узловыми формами зоба, неуклонно увеличивается. Если в 1999 г. эндокринологи Украины представили информацию о наличии 86265 пациентов, наблюдающихся по поводу узловых форм зоба, то в 2011 г. их количество увеличилось до 261410. Использование современных ультразвуковых аппаратов с высокой разрешающей способностью позволяет диагностировать узловые образования щитовидной железы у 19-67% случайно отобранных людей, что ставит перед врачами задачу объективной оценки клинической значимости выявленных узлов и их реальной онкологической опасности.

Исследования итальянского тиреолога Е. Папини показали, что частота рака среди впервые выявленных непальпируемых тиреоидных образований достигает 7,7%. За 2011 г. в Украине диагностировали 35679 новых тиреоидных образований. Из них 2984 (8,4%) оказались злокачественными.

По данным официальной статистики, заболеваемость тиреоидным раком увеличилась во всем мире. В Украине заболеваемость в 2011 г. выросла до 6,5 наблюдений на 100000 населения. По оценке Национального Института рака в Бетесде (Мериленд, США) заболеваемость тиреоидным раком в 2011 г. составила до 11,0 наблюдений на 100000 населения, что, несомненно, связано с высокоточной диагностикой.

Значительно возросла хирургическая активность в лечении заболеваний щитовидной железы. В Украине за 2011 г. выполнено 9543 операции на щитовидной железе, что составило 2,09 на 10000 населения. Благоприятно, что 90% вмешательств выполнено в специализированных отделениях эндокринной хирургии.

В основе современного протокола диагностики и лечения узловых форм зоба лежит познание патогенетической и морфологической

\* 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

сущности болезни до начала лечения. Еще известный советский онколог С.А. Холдин говорил, что «едва ли найдется еще какой-нибудь орган, который при сравнительной несложности и однообразности структуры давал бы такое богатство форм и типов новообразовательного роста, как щитовидная железа».

Клиническое понятие «узловой зоб» объединяет морфологически разнообразные патологические состояния щитовидной железы, под которыми могут подразумеваться такие заболевания как узловой коллоидный зоб, аденома, карцинома, хронический тиреоидит, киста, рак, дермоид, туберкулез, метастазы рака других локализаций, требующие различных лечебных подходов.

### **Клинико-патогенетические формы зобной трансформации**

Диагностика и выбор метода лечения узлов щитовидной железы должны быть основаны на определении патогенетических причин формирования зоба. При этом целесообразно выделять три основных патофизиологических механизма зобной трансформации (Laurberg P., 2000).

*Зоб вследствие неоплазии.* Клинически проявляется в виде солитарного фокального неопластического процесса. Чаще всего это моноклональное доброкачественное опухолевое заболевание без изменений в окружающей тиреоидной ткани. Злокачественные опухоли встречаются лишь в небольшом проценте случаев. Доброкачественные солитарные неоплазии щитовидной железы могут обладать функциональной автономией, то есть способностью синтезировать и секретировать тиреоидные гормоны независимо от ТТГ. Если автономная продукция тиреоидных гормонов новообразованием щитовидной железы превышает физиологическую потребность, у пациента развивается тиреотоксикоз. Однако чаще всего клетки неоплазий щитовидной железы лишены способности накапливать йод и/или секретировать тиреоидные гормоны. В данном случае, речь идет о «холодном» узле.

*Зоб, связанный с аутоиммунным тиреоидитом.* Это иммунозависимое заболевание, характеризующееся активацией рецепторов ТТГ антитиреоидными антителами с последующей пролиферацией тироцитов и узлообразованием. Гипертрофическая форма заболевания с зобной трансформацией щитовидной железы встречается у 15% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

*Многоузловой коллоидный в различной степени пролиферирующий зоб.* Наиболее

распространенный и патогенетически сложный вариант увеличения щитовидной железы, преимущественно гетерогенного полифокального и поликлонального характера, в основе которого лежит генетическая предрасположенность и незавершенный синтез тиреоидных гормонов, зависящий от уровня потребления йода. Йод необходим для образования тиреоидных гормонов. При снижении их секреции в результате недостатка йода по принципу обратной связи повышается продукция тиреотропного гормона, что и приводит к объемному увеличению щитовидной железы. В патогенезе формирования зоба важным является аутокринная продукция факторов роста и активация ангиогенеза, в результате чего происходит гиперплазия тироцитов. При этом часть клеток, обладающая высокой пролиферативной активностью, продолжает рост и, спустя годы, может превращаться в узловое образование, окруженное собственной капсулой. Процесс узлообразования, как правило, не ограничивается одним участком или долей щитовидной железы, вследствие чего образуется многоузловой зоб.

Несомненно, что все эти механизмы могут сочетаться и участвовать в формировании зоба у одного и того же пациента и выяснение преимущественных причин узлообразования у каждого обследуемого больного поможет определить оптимальную терапевтическую программу.

**Диагностическая программа** заболеваний щитовидной железы основана на использовании ультразвуковых, гормональных, цитологических, радионуклидных, рентгенологических методов, позволяющих верифицировать морфологическую структуру зоба до начала лечения, принять правильное решение о показаниях и объеме операции.

Цель клинического обследования больных с тиреоидными узлами заключается в решении трех основных диагностических вопросов, определяющих выбор метода лечения:

- объективной оценке возможности малигнизации;
- наличии местных компрессионных осложнений и косметических изменений;
- оценке клинических и субклинических нарушений тиреоидной функции.

**Анамнез заболевания и данные физического исследования** имеют большое значение при обследовании пациента. Важна информация о наличии заболеваний щитовидной железы у родственников, отмечались ли в прошлом у пациента какие-либо другие забо-

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

левания шеи и как они лечились. Необходимо оценивать размеры шеи, обращать внимание на охриплость голоса, дисфонию, дисфагию, одышку. При пальпации щитовидной железы определять расположение, плотность, размеры узлового образования, болезненность в области шеи, наличие шейной лимфаденопатии. Необходимо обращать внимание на наличие симптомов гипер- или гипотиреоза.

**Ультразвуковой метод** исследования является самым распространенным методом визуализации щитовидной железы. В настоящее время заключение ультразвукового исследования должно быть не просто описательным, а быть акцентированным на риске злокачественности. Современная высокоразрешающая эхография позволяет оценить доброкачественность и злокачественность новообразований щитовидной железы с точностью до 81,8%.

Протокол ультразвукового исследования должен содержать информацию о топографии щитовидной железы, размерах, структуре, наличии очаговых и объемных образований с описанием их расположения, размеров, а также характера изменений регионарных лимфатических узлов. Заключение ультразвукового исследования нетождественно клиническому или морфологическому диагнозу и, несомненно, должно быть интерпретировано клиницистом эндокринологом и хирургом, так как варибельность результатов при обследовании одного и того же пациента разными исследователями составляет 10-30%. Информативность и воспроизводимость метода значительно зависят от класса используемой аппаратуры и квалификации врача.

В настоящее время в условиях, сложившихся в Украине после аварии на Чернобыльской АЭС, оправдан селективный ультразвуковой тиреоидный скрининг в группах риска, т.е. среди лиц, которые будучи в детском возрасте, находились в «йодный» период 1986 г. в радиационно-пострадавших областях Украины.

### Цитологическая диагностика

Большинство образований щитовидной железы являются бессимптомными, при этом отсутствие клинических проявлений не исключает злокачественности. Риск наличия рака одинаков как при солитарном узловом образовании, так и в многоузловом зобе. Единственным дооперационным методом прямой оценки структурных изменений в щитовидной железе, позволяющим определить онкологическую опасность

выявленных узлов, является их тонкоигольная пункционная биопсия, проводимая под контролем ультразвукового исследования, точность которой достигает 95-99%.

Мы единодушны с мнением российского хирурга П.С. Ветшева, который пишет в своих работах: «На современном этапе развития эндокринной хирургии для успешного лечения узловых образований щитовидной железы в первую очередь необходимо иметь адекватную информацию об их морфологической структуре. Именно цитологически подтвержденный диагноз является основой для выбора правильной тактики лечения и адекватного объема оперативного вмешательства»

**Показания к биопсии тиреоидных узлов.** Клинические критерии злокачественности непальпируемых тиреоидных узлов в большинстве случаев отсутствуют. Важная роль в определении характера тиреоидных образований, имеющих высокий злокачественный потенциал, отводится оценке их ультразвуковых признаков. Это солидный, гипоэхогенный характер узлов с неправильными границами, наличие микрокальцификатов, экстракапсулярной инвазии, шейной лимфаденопатии. Важным для населения Украины является анамнез заболевания с высокими факторами риска.

Цитологическая диагностика патологического процесса в щитовидной железе базируется на совокупности определенных признаков. На результативность метода пункционной биопсии влияют следующие факторы: квалификация врача, производящего пункцию, соблюдение правильной техники изготовления мазков, количество полученного материала, квалификация цитолога. Число неудач сводится до минимума при условии тесного взаимодействия хирурга с опытным цитологом. В среднем, ложнонегативные результаты при оценке злокачественности процесса составляют менее 5%, а ложноположительные – до 1%. Суммарный диагностический потенциал эхографии и пункционной биопсии превышает 99%, поэтому в современной мировой практике ключевая роль в дооперационной дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы отводится исключительно этим двум методам и именно на их результатах основаны показания к оперативному лечению. Широкое внедрение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии позволило сократить на 25-30% число неоправданных операций на щитовидной железе, увеличив при этом на 30-50% дооперационную диагностику рака щитовидной железы.

Использование стандартных заключений цитологического исследования облегчает принятие решения по каждому конкретному пациенту. Национальный институт рака США предлагает 6 диагностических категорий цитологического заключения, позволяющих более объективно подойти к оценке риска злокачественности узлов щитовидной железы:

Категория 1. Доброкачественность – коллоидный узел, гиперпластический узел, тиреоидит, киста. Риск злокачественности менее 1%.

Категория 2 и категория 3. Атипия неопределенного значения и фолликулярная неоплазия – неопределенный диагноз, который не может быть установлен на основании цитоморфологии. Это аденоматозная и В-клеточная неоплазия, фолликулярная аденома и фолликулярная карцинома. Опытные цитопатологи разграничивают 2 цитологические группы с разным риском злокачественности: «Атипия и неопределенные признаки» – риск злокачественности до 10%, «неоплазия» – до 30%.

Категория 4. Подозрение на злокачественность – диагностическая точность 75%.

Категория 5. Злокачественность – диагностическая точность 100%.

Категория 6 – неинформативность.

Результативность цитологического исследования зависит от многих факторов: квалификации цитолога, квалификации врача, производящего пункцию узла, правильной техники изготовления мазков, тесного взаимодействия хирурга и цитолога. За последние годы нашим диагностам удалось снизить количество неадекватных биопсий с 22 до 4%.

### Рентгенорадиологическая диагностика

В последнее время информативная цитологическая диагностика значительно потеснила используемое ранее радионуклидное исследование щитовидной железы. Применение сцинтиграфии препаратами  $^{123}\text{I}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  не утратило своего диагностического значения и позволяет получить сведения о характере накопления изотопа как всей щитовидной железой, так и отдельными ее частями, то есть ту информацию, которую не дает ни один другой метод. Сцинтиграфия незаменима в диагностике функциональной автономии щитовидной железы, токсических аденом, когда уровень ТТГ находится на нижней границе нормы или ниже нормы ( $<0,5$  мЕд/л), а также для топической диагностики загрудинного, рецидивного зоба, эктопированной тиреоидной ткани.

Одним из важных диагностических вопросов является определение степени компрессионных осложнений анатомических структур и органов шеи зобом, которая индивидуальна и достаточно субъективна у каждого пациента. Поэтому при определении показаний для хирургического лечения зоба большого размера, часто с загрудинным расположением, необходимо проведение объективной оценки нарушения легочной вентиляции и степени обструкции аэродигестивного тракта. В этих случаях показано применение таких исследований, как стандартная рентгенография грудной клетки, ларинготрахеоскопия, эзофагоскопия, статическая и динамическая спирометрия.

Современная рентгенологическая диагностика (магнитно-резонансная, мультиспиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием, протонно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{-FDG}$ ) позволяют выявить особенности хирургической анатомии органов шеи и средостения при загрудинном зобе, определить глубину расположения щитовидной железы, уточнить взаимоотношение зоба с органами и магистральными сосудами грудной полости и переднего средостения, наметить оптимальный оперативный доступ и предположить возможные особенности проведения операции.

### Исследование тиреоидных гормонов при узлах щитовидной железы

В современной клинической практике предпочтение отдается иммунохемилюминесцентному анализу 3-го поколения. Первый диагностический шаг – исследование концентрации сывороточного *тиреотропного гормона*. При его повышении исследуется  $T_{4\text{св}}$  и АТРО для оценки гипотиреоза, при снижении –  $T_{3\text{св}}$  и  $T_{4\text{св}}$  для оценки гипертиреоза.

Исследование *тиреоглобулина*. Мнение европейских эндокринологов о том, что в диагностике узловой патологии щитовидной железы исследование сывороточного тиреоглобулина не рекомендуется однозначно. Повышенный уровень тиреоглобулина при узловом зобе приводит врача и пациента в диагностическое заблуждение.

Дискуссионным вопросом является клиническая значимость *антитиреоидных антител*. До сих пор мы сталкиваемся не с лечением клинических последствий хронического аутоиммунного тиреоидита, а с лечением носительства антител. В связи с этим важно проведение границы между носительством и болезнью. Терапевтами Украинской ассоциации эндокри-

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

нологов, совместно с клиницистами Американской тиреоидной ассоциации разработаны критерии диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита. В основе точной верификации диагноза лежит определение не менее двух основных критериев:

- уровень антител к пероксидазе свыше 250 ЕД/мл; либо антител к тиреоглобулину свыше 500 ЕД/мл;
- ТТГ свыше 10 мЕД/л;
- гипоехогенность и гетерогенность ткани железы при УЗИ.

Исследование антител к рецепторам ТТГ – важный диагностический тест, который проводится у пациентов с низкими значениями ТТГ и гипертиреозом с целью более точного установления его этиологии и определения прогноза терапевтического либо хирургического лечения.

### Консервативное лечение узловых форм зоба

Учитывая, что подавляющее большинство коллоидных пролиферирующих узловых образований без нарушения функции щитовидной железы имеют небольшой размер, не представляющий угрозы компрессии или косметической проблемы, их патологическое значение для организма зачастую сомнительно. Особенно это касается мелких случайно выявленных узлов. Потому при диагностике узлового пролиферирующего зоба активное медикаментозное и, тем более, инвазивное вмешательство, в большинстве случаев, не являются оправданными.

Динамическое наблюдение является предпочтительной тактикой при узловом коллоидном пролиферирующем зобе небольшого размера без нарушения функции щитовидной железы, поскольку на сегодняшний день отсутствуют данные с высоким уровнем доказательности, что в этой ситуации активное хирургическое или медикаментозное вмешательство имеет очевидное преимущество в плане увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациентов. Динамическое наблюдение подразумевает периодическую оценку функции щитовидной железы и размеров узловых образований. При отсутствии увеличения размера узловых образований в проведении повторных биопсий необходимости, как правило, нет. В целом, следует иметь в виду, что для большинства случаев коллоидного пролиферирующего зоба постепенный, медленный рост характерен, но не обязателен, и сам по себе еще не свидетельствует о злокачественности узлового образования.

**Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов**, целью которой является подавление секреции ТТГ, более эффективна в плане уменьшения объема щитовидной железы при диффузном зобе. Взгляды на возможность эффективного лечения узловых форм зоба проведением супрессивной терапии тиреоидными препаратами с течением времени пересматриваются и стали более ограниченными. Опыт применения препаратов L-тироксина показал клинически значимое уменьшение размеров узлового образования у очень небольшого количества пациентов. Следует учитывать, что хороший терапевтический эффект при лечении узлового или многоузлового зоба может быть получен назначением тиреоидных препаратов при явном клиническом и субклиническом гипотиреозе. В других случаях такое лечение может оказаться неэффективным.

Назначение супрессивной терапии обосновано и может иметь эффект у молодых пациентов с небольшими узловыми образованиями, проживающих в районах йодного дефицита при уровне ТТГ 2,5 мЕД/л и выше, без признаков функциональной автономии. При проведении супрессивной терапии узловых форм зоба следует избегать полного подавления уровня ТТГ, т.е. до уровня не менее  $<0,1$  мЕД/л. При отсутствии эффекта в течение 6-12 месяцев лечение можно прекратить, а при уменьшении размеров узлового образования терапию желательнее продолжить.

Проведение супрессивной терапии тиреоидными препаратами малоэффективно и не оправдано в случаях крупных узловых образований, особенно при их функциональной автономии, при цитологически подозрительных и неоднозначных опухолях. Учитывая такие побочные эффекты супрессивной терапии, как потеря костной массы, возможность развития аритмий и перегрузки сердечной деятельности, следует избегать ее проведения у женщин в постменопаузе, у мужчин старше 60 лет, при наличии сердечно-сосудистых изменений, остеопороза или системных заболеваний.

Одним из методов лечения зоба являются **препараты йода**, так как большинство случаев увеличения щитовидной железы расцениваются как йододефицитное состояние. В последнее время стали широко рекламировать пищевые добавки с содержанием йода, без которых, как указывается в информации, задерживаются рост и развитие ребенка, уменьшается работоспособность у взрослых, что привлекает внимание многих потенциальных потребителей,

не знаючих, что избыточное поступление йода в организм может быть так же вредно, как и его недостаток. Бесспорно, профилактические меры по предупреждению развития зоба должны проводиться, они необходимы, но с учетом определенного региона, со знанием степени тяжести йододефицита, экологической обстановки.

Необходимо отметить, что к вопросу приема и назначения препаратов, содержащих йод, надо подходить очень взвешенно. Если у пациента действительно есть йодная недостаточность, то рекомендуется в качестве средств индивидуальной профилактики под контролем врача принимать препараты йодида калия. Самостоятельный, бесконтрольный прием йодсодержащих препаратов может принести вред, избыток йода гораздо опаснее, чем дефицит. Передозировка йода может быстро спровоцировать развитие заболеваний щитовидной железы.

**Хирургическая тактика** лечения пациентов с узловыми формами зоба, применяемая нами в последние годы, претерпела значительные изменения. Показания для оперативного лечения узлов щитовидной железы стали более умеренными в связи с возможностью объективной оценки риска злокачественности вновь диагностированных очаговых образований щитовидной железы.

В структуре нашего госпитального регистра после внедрения цитологической диагностики, начиная с 1992 г., значительно снизилась доля оперативных вмешательств, выполняемых по поводу узловых форм зоба. Так, если в 1987 г. в структуре всех операций на щитовидной железе по поводу узлового зоба было выполнено 66,8% вмешательств, а по поводу злокачественных опухолей – 5,5%, то через 24 года, в 2011 г., доля операций в связи с узловым зобом уменьшилась до 37,2%, а количество вмешательств по поводу карцином щитовидной железы возросло до 40,8%.

Показаниями к оперативному лечению у пациентов с узловым зобом являются:

- цитологически подтвержденные карциномы;
- новообразования, подозрительные в отношении злокачественного характера;
- случаи сложной цитоморфологической диагностики (фолликулярные и В-клеточные опухоли – частота злокачественности в этой группе достигает 20-30%);
- локальный компрессионный синдром органов шеи крупными доброкачественными новообразованиями;
- тиреотоксикоз при узловом и многоузловым зобом большого размера.

Изменились также подходы к объему операций, выполняемых по поводу узловых форм зоба. На выбор объема вмешательства влияли результаты сочетанного интраоперационного экспресс-гистологического исследования методом замороженных срезов и методом мазков-отпечатков. Минимальное оперативное вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии возможно при узловом зобом с поражением одной доли щитовидной железы, фолликулярной неоплазии, солитарной токсической аденоме.

Широкое внедрение в клиническую практику синтетических препаратов L-тироксина, пересмотр патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы позволили расширить объемы операций до тиреоидэктомии или вмешательств, близких к тиреоидэктомии, при многоузловом коллоидном зобом с поражением двух долей, гиперпластических формах аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием, многоузловым зобом с функциональной автономией. По нашим данным, частота тиреоидэктомий при узловых формах зоба возросла с 6,6% в 1996 г. до 56,4% в 2010 г.

Расширение объемов оперативных вмешательств на щитовидной железе требует от хирургов высокого качества техники выполнения операции, позволяющего минимизировать возможность таких специфических осложнений, как ларингеальный парез и паратиреоидная недостаточность. Внедрение новых оперативных технологий позволяет при высоком опыте хирургов (не менее 100 операций в год) удалять щитовидную железу с минимальными потерями для пациента, не снижая качества жизни.

### Тиреоидные узлы у беременных

Важную часть протокола составляет тактика ведения тиреоидных узлов у беременных. В настоящее время, спустя 25 лет после аварии, группа лиц с высоким риском развития карцином щитовидной железы достигла пика фертильности. Отмечено, что подавляющее число больных с тиреоидными неоплазиями это женщины в расцвете репродуктивного возраста до 25-30 лет. Эти факты привели к тому, что за последние годы достоверно увеличилось количество пациентов, у которых во время беременности выявляются доброкачественные и злокачественные новообразования щитовидной железы.

В большинстве случаев клиническая значимость доброкачественных узлов щитовидной железы невелика, они не влияют на течение беременности и подлежат наблюдению.

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При наличии неопределенного цитологического заключения «фолликулярная неоплазия», небольшой папиллярной карциномы и отсутствии данных в пользу прогрессирования процесса, при желании больной отложить лечение до послеродового периода от оперативного вмешательства во время беременности можно воздержаться. Доказано, что процесс гестации не влияет на эволюцию карциномы и перенос операции на послеродовой период достоверно не изменяет прогноз заболевания, особенно, если диагноз устанавливается после 22 недель беременности.

Карциномы, выявленные в I и II триместре, подлежат хирургическому лечению у 22-й недели беременности, чтобы минимизировать риск ее прерывания до того, как плод станет жизнеспособным. Беременность при этом ни в коем случае не должна прерываться. После тиреоидэктомии показана полная заместительная терапия тиреоидными препаратами, а в послеродовом периоде – блокирование лактации с последующим ранним лечением радиоактивным йодом. Такая тактика применена нами у большого количества женщин с последующим успешным родоразрешением.

Важным вопросом является проблема заместительной терапии тиреоидными препаратами у больных, перенесших частичное или полное удаление щитовидной железы. Современные точно дозированные синтетические препараты L-тироксина по структуре не отличаются от тироксина человека и позволяют легко и эффективно поддерживать стойкий эутиреоз на фоне их приема всего один раз в день.

Среди фармакологических средств наиболее распространенное на сегодняшний день получили синтетические препараты L-тироксина, а именно, оригинальный препарат «Эутирокс» компании Никомед. Препарат хорошо зарекомендовал себя в практическом применении, легко дозируется, при правильно подобранной дозировке не вызывает побочных эффектов. Известно, что намного хуже выполняются рекомендации врача при необходимости сложного дробления таблеток. Например, при ограниченном количестве дозировок L-тироксина назначение пациенту индивидуальной дозы в 75 и 125 мкг вызывает существенное неудобство. В США и многих странах Европы зарегистрировано до 12 дозировок L-тироксина. Наличие «Эутирокса» в дозировках 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг существенно облегчает проведение заместительной терапии гипотиреоза.

В заключение необходимо отметить, что определение показаний для операции и выбор объема

вмешательства при узловых формах зоба требует от хирурга глубоких знаний патофизиологии и патанатомии органа, классификации заболеваний щитовидной железы, четких представлений о современных принципах лечения. Чрезвычайно важны нозологический принцип построения диагноза и индивидуальный подход к каждому конкретному пациенту. Показания для операции при узловых формах зоба следует определять в зависимости от клинико-морфологических форм заболевания, объективно оцененного онкологического риска и реальной клинической значимости для здоровья пациента.

Несомненно, что стандартизация и анализ работы тиреоидологов Украины возможны при наличии клинических рекомендаций – официального рабочего системного документа, который составляется и обсуждается ассоциациями специалистов, утверждается министерством и предназначается для помощи специалистам при принятии решений в определенных клинических ситуациях. По-видимому, лишь соблюдение изложенных выше условий позволит улучшить помощь пациентам с заболеваниями щитовидной железы.

## Протокол діагностики та лікування вузлових форм зоба в потерпілого від радіації населення України

**А.Є. Коваленко, І.В. Комісаренко**

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

**Резюме.** Представлено концепцію клініко-патогенетичного підходу до діагностики та лікування вузлових форм зоба і пухлин щитоподібної залози в потерпілого від радіації населення України, в основі якої лежить об'єктивна оцінка онкологічного ризику, визначення чітких показань і обсягу оперативного втручання.

**Ключові слова.** Вузлові форми зоба, пухлини щитоподібної залози, хірургічне лікування.

## Protocol of diagnosis and treatment of nodular goiter in radiation-affected population of Ukraine

**A.Ye. Kovalenko, I.V. Komisarenko**

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

**Summary.** The concept of clinical and pathogenetic approach to the diagnosis and treatment of nodular goiter and thyroid tumors in radiation-affected population of Ukraine, which is based on an objective assessment of cancer risk, the definition of clear indications and extent of surgical operation, is introduced.

**Keywords.** Nodular goiter, thyroid tumors, surgical treatment.

# Склеротерапия этанолом доброкачественных новообразований щитовидной железы

В.А. Олейник,  
С.И. Матящук,  
Ю.Н. Найда,  
Е.А. Шелковой,  
В.В. Марков,  
Е.О. Моторный

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

**Резюме.** Чрескожная склерозирующая терапия этанолом является высокоэффективным и безопасным методом лечения доброкачественных новообразований щитовидной железы, она проводится в амбулаторных условиях и не требует много времени. В работе обобщен опыт авторов по применению этого метода для лечения как узлов с преимущественно кистозным компонентом, так и доброкачественных кистозно-измененных узлов с преимущественно тканевым компонентом и полностью тканевым компонентом. Установлено, что склеротерапия этанолом более эффективна при лечении узлов с преимущественно кистозным компонентом и может быть внедрена в практику эндокринологических учреждений Украины как альтернатива хирургическому вмешательству при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, доброкачественные новообразования щитовидной железы, склеротерапия этанолом, эхографическая структура.

Новообразования щитовидной железы (ЩЖ) встречаются у 5-10% населения мира. Всего лишь 5% тиреоидных новообразований являются злокачественными и требуют хирургического лечения. Доброкачественные новообразования ЩЖ, за крайне редким исключением, не требуют оперативного лечения [1, 2].

В качестве альтернативы хирургическому вмешательству для лечения доброкачественных узлов ЩЖ в современной мировой клинической практике широко используется ме-

тод чрескожного введения в новообразование этанола (96% спирта).

Впервые этот метод был описан Livraghi T. с соавт. в 1990 г. для лечения автономно функционирующих тиреоидных узлов [3]. С тех пор многими специалистами была подтверждена его высокая эффективность при лечении различной доброкачественной узловой патологии ЩЖ [4-7], в том числе, и результатами исследований, которые проводятся в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренка НАМН Украины» с 1999 г. [8]. Этот метод особенно эффективен в случаях кистозно-трансформированных узлов, когда уменьшение размера образования >50% от

\* 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 ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

исходного или его полное устранение достигается более чем у 90% больных [9, 10]. Побочные эффекты, как правило, слабо выражены и имеют кратковременный характер [8, 11].

### **Морфологические изменения новообразований после проведения склеротерапии этанолом**

Количество исследований, связанных с изучением морфологических изменений ткани доброкачественных новообразований ЩЖ после проведения склеротерапии этанолом (СТЭ), крайне мало, поскольку подавляющее большинство этих больных не нуждаются в оперативном лечении. Тем не менее, в некоторых случаях по разным причинам такое лечение было проведено. Это дало возможность исследовать патоморфологические изменения ткани доброкачественных узлов после воздействия этанола, что нашло отражение в нескольких работах. В одном из предыдущих наших исследований [8] обращалось внимание на то, что в кистозных доброкачественных узлах после СТЭ происходит выраженная диффузная фибропластическая реакция паренхимы на фоне диффузной деструкции с дальнейшей резорбцией и элиминацией ее клеток. Подобные изменения описаны Romorski L. и Bartos M. [12] при изучении автономных аденом у больных, которые были прооперированы примерно через год после проведения склеротерапии. При патоморфологическом исследовании в ткани всех этих новообразований выявлены выраженные фиброзные изменения, при этом в 2/3 из них отмечено наличие участков геморрагического некроза, окруженных массивной фиброзной тканью, а на месте оставшейся трети образований наблюдались только участки массивного фиброза, т.е. узлов, как таковых, выявлено не было.

Возникает правомерный вопрос: не являются ли морфологические изменения ткани новообразований после проведения СТЭ по-мехой послеоперационному патоморфологическому заключению этих узлов? Monzani F. и соавт. [14] ответили на этот вопрос отрицательно, так как изменения ткани новообразований после СТЭ не оказывали влияния на качество патоморфологического определения их характера.

Следует отметить, что попадание спирта за пределы новообразования в тиреоидную ткань

приводит к ее значительному повреждению [15, 16], которое морфологически проявляется наличием зон коагуляционного некроза и геморрагического инфаркта вследствие тромбоза интратиреоидных сосудов [17].

### **Показания**

Прямыми показаниями к применению СТЭ являются доброкачественные кистозно-измененные узлы с преимущественно кистозным компонентом; относительными – доброкачественные кистозно-измененные узлы с преимущественно тканевым компонентом, доброкачественные солидные (полностью тканевые) узлы, в том числе автономно гиперфункционирующие.

Склерозирующая терапия 96% этанолом под контролем эхографии проводится в амбулаторных условиях преимущественно пациентам с одиночными доброкачественными узлами. Доброкачественность узлов должна быть предположена эхографически и дважды подтверждена диагностической ТАПБ. Результат цитологического исследования должен быть дважды утвердительным доброкачественным. Целесообразность направления больных на СТЭ в зависимости от ультразвуковой структуры, количества и размеров узлов определяется индивидуально у каждого больного. Основной задачей метода является склерозирование ткани узла с целью его регрессии.

### **Методика**

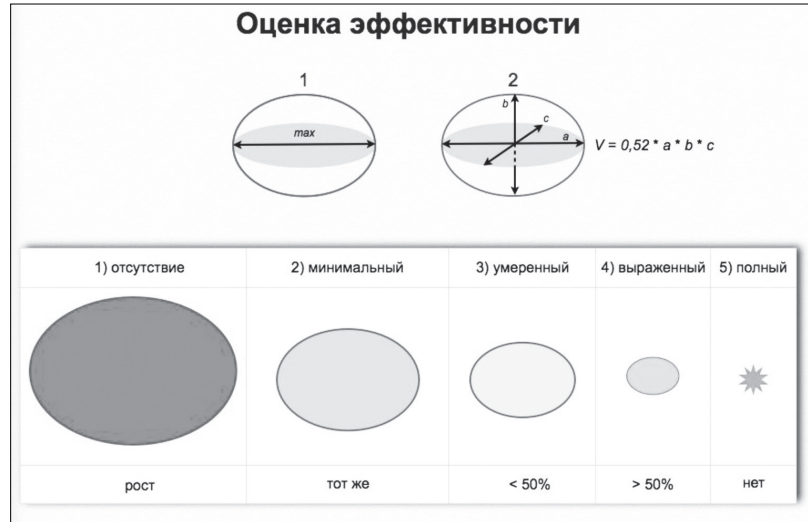
Под контролем эхографии через тонкую пункционную иглу (обычную иглу для внутримышечных инъекций) в узел медленно вводится определенное количество специально очищенного 96% стерильного спирта. Лечебная пункция не требует проведения местной анестезии. Процедура длится 5-10 мин.

Объем вводимого спирта зависит от структуры узла: кистозный, кистозно-солидный или солидный. Частота введения этанола также зависит от ультразвуковой структуры узлов: для солидных и частично кистозных узлов – 1 раз в 1-3 недели в течение 2-7 месяцев, для узлов с массивными кистозными изменениями – 1 раз в месяц в течение 2-7 месяцев.

После окончания курса СТЭ проводится эхографический контроль через 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев. Через 2 года клинического наблюдения, при необходимости, курс лечения повторяется.

### Возможные осложнения

В процессе проведения склеротерапии в редких случаях возможно возникновение болевых ощущений или образования гематомы в месте введения иглы. После проведения процедуры возможно кратковременное повышение температуры тела, учащение сердечного ритма. Дисфония (нарушение голосовой функции), возникающая вследствие одностороннего пареза голосовой связки, отмечается менее чем в 1% случаев и проходит примерно в течение двух месяцев.



**Рисунок 1.**

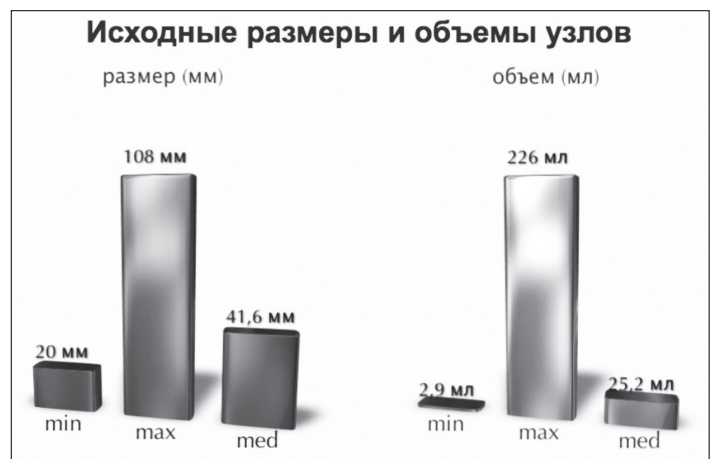
### Склеротерапия доброкачественных узлов с преимущественно кистозным компонентом

Как было отмечено выше, наиболее выраженный клинический эффект наблюдается при склеротерапии преимущественно кистозных по эхографической структуре узлов (ПКУ) [8, 9, 18] (рис. 1).

Согласно результатам Guglielmi R. и соавт. [19], более 85% этих узлов могут быть целиком излечены только с помощью СТЭ. Lee S.J. и Ahn I.M. [20] проанализировали эффект склеротерапии у 432 больных с ПКУ. Эффект лечения оценивался авторами по степени уменьшения объема узлов: 1) полный эффект – уменьшение более, чем на 90% по сравнению с исходным объемом узла; 2) частичный эффект – уменьшение от 50% до 90%; 3) отсутствие эффекта – уменьшение менее, чем на 50%. Полный эффект наблюдался в 19% случаев, частичный – в 60,4% и его отсутствие – в 20,6%. По данным других исследователей, склеротерапия уменьшила размер кистозных узлов более, чем на 50%, у 80% [21] и у 94% пациентов [4]. Zingrillo M. и соавт. [22] проводили СТЭ больших кистозных доброкачественных новообразований у больных, которым планировалось оперативное лечение по причине наличия симптомов компрессии и отсутствия эффекта после двух простых аспираций жидкостного содержимого кистозных полостей узлов. Через 6 мес. после лечения размеры узлов уменьшились более, чем на 90% у 85% больных, на 50-90% – у 10%, отсутствие

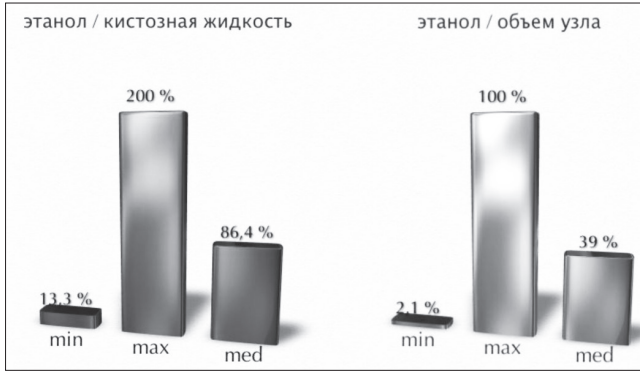
эффекта наблюдалось только у 5% пациентов. Через 1,5-2 года дальнейшего клинического наблюдения размеры узлов существенно не менялись. Эти же исследователи в своей другой работе [23] описали уменьшение больших кистозных узлов после СТЭ на 91,9% у 93% больных. При клиническом наблюдении этих больных на протяжении 5 лет авторами выявлено, что узлы достигали максимального уменьшения приблизительно через 2 года после СТЭ и в дальнейшем не увеличивались.

В нашей клинике, за период с 2008 по 2011 г. полный курс СТЭ и контрольное наблюдение на протяжении 24 мес. прошли 26 больных узловым эутиреоидным зобом с преимущественно кистозным компонентом. Спирт вводился по описанной выше методике (рис. 2-5).

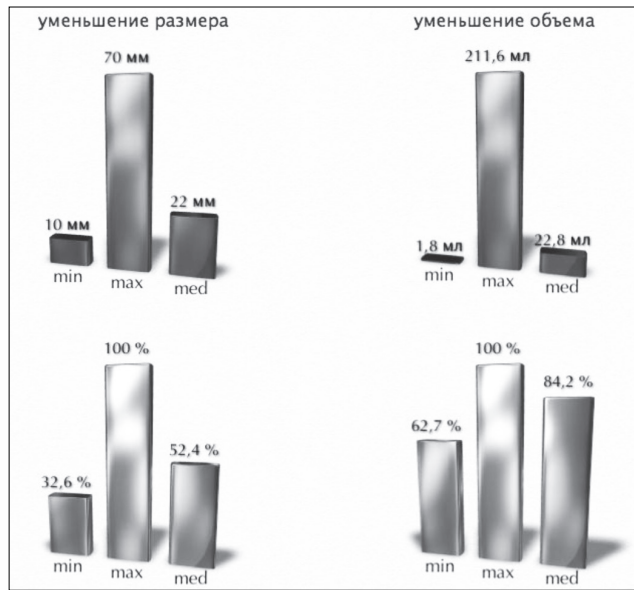


**Рисунок 2.** Исходные размеры (мм) и объемы (мл) узлов с преимущественно кистозным компонентом

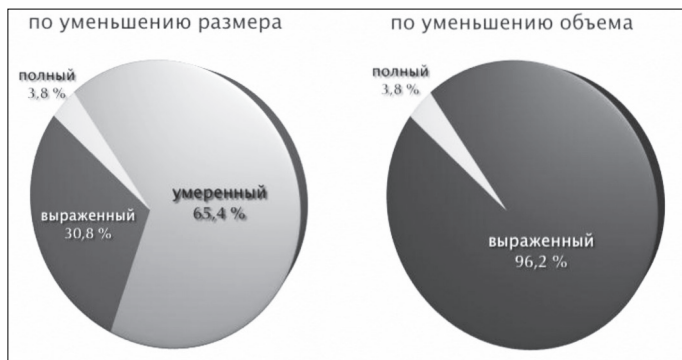
КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рисунок 3.** Отношение объема введенного этанола к объему удаленной кистозной жидкости и узла

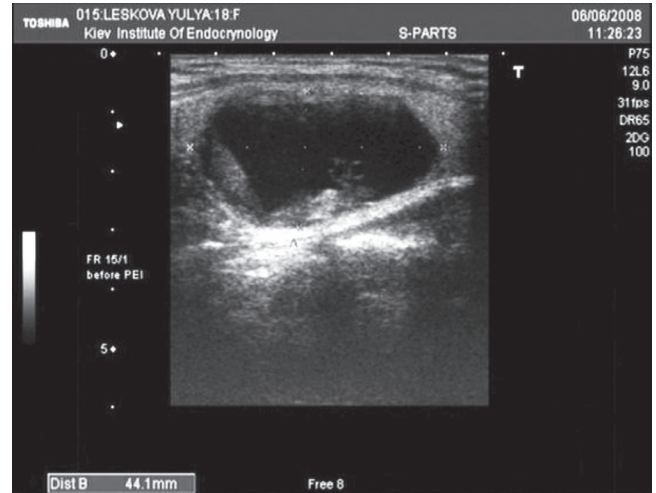


**Рисунок 4.** Уменьшение продольного размера и объема узлов с преимущественно кистозным компонентом



**Рисунок 5.** Оценка эффективности склеротерапии этанолом узлов с преимущественно кистозным компонентом

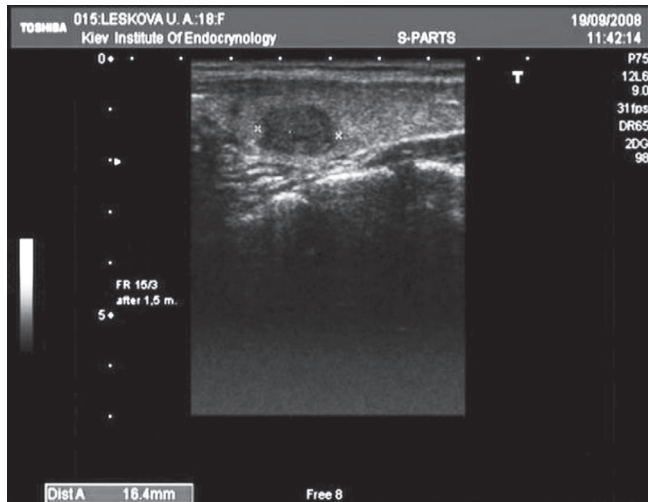
Были получены следующие результаты. Ниже приведен клинический случай, который наглядно демонстрирует эффективность склеротерапии этанолом доброкачественных узлов с преимущественно кистозным эхографическим строением (рис. 6-11).



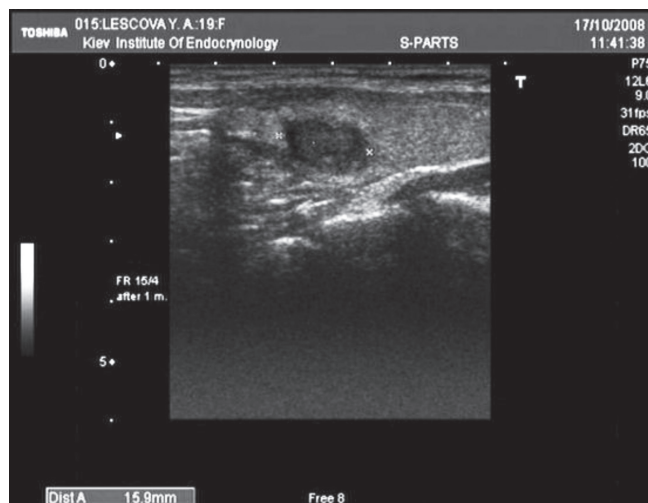
**Рисунок 6.** Доброкачественное новообразование щитовидной железы с преимущественно кистозной эхографической структурой. Исследование непосредственно перед первым лечебным введением этанола. Размер узла 44,1 мм. Результаты диагностических ТАПБ: первой (2 года назад) – узловой коллоидный зоб; второй (2 месяца назад) – тот же. Аспирировано 3 мл кистозной жидкости, введено 3 мл этанола



**Рисунок 7.** Исследование через 1 месяц, перед вторым введением этанола. Размер узла уменьшился до 23,4 мм (на 47% по отношению к исходному). По сравнению с предыдущим исследованием кистозная полость узла не определяется. Введено 1,5 мл этанола



**Рисунок 8.** Исследование через 2,5 месяца, перед третьим введением этанола. Размер узла уменьшился до 16,4 мм (на 63% по отношению к исходному). Введено 1,5 мл этанола

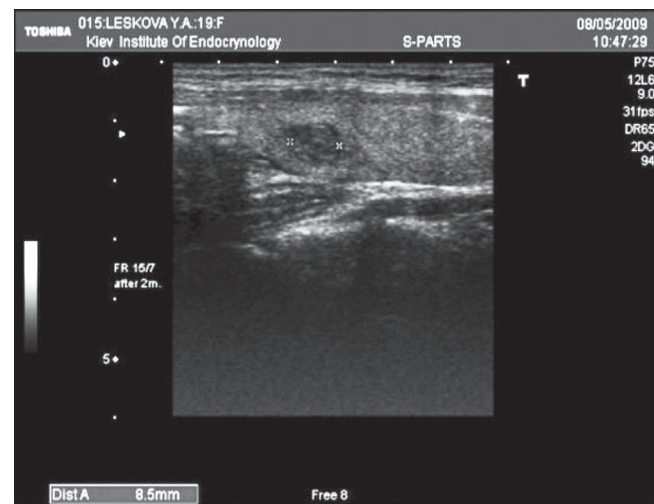


**Рисунок 9.** Исследование через 1 месяц, перед четвертым введением этанола. Размер узла уменьшился до 15,9 мм (на 64% по отношению к исходному). Введено 1,5 мл этанола

Таким образом, эффективность склерозирования этанолом узлов с преимущественно кистозным компонентом является достаточно высокой, согласно нашим результатам, а также данным других исследователей, размер образования уменьшается более чем на 50% от исходного или достигается его полная элиминация примерно у 90% больных, при этом частота «рецидивов» (повторного наполнения кистозной полости узла) незначительна и составляет 2,5-5% [11,17].



**Рисунок 10.** Исследование через 1 месяц, перед пятым введением этанола. Размер узла уменьшился до 13,8 мм (на 69% по отношению к исходному). Введено 0,5 мл этанола. Учитывая выраженный положительный эффект, лечебный цикл решено завершить. Общая продолжительность лечебного цикла составила 5 месяцев, всего введено 8 мл этанола. Пациенту рекомендовано контрольное исследование через 6 мес.



**Рисунок 11.** Контрольное исследование через 6 месяцев. Дальнейшее уменьшение размера узла до 8,5 мм (на 81% по отношению к исходному). Пациенту рекомендовано контрольное исследование через 12 мес.

Вместе с тем, необходимо отметить, что в некоторых случаях лечению этанолом кистозноизмененных узлов могут препятствовать два момента. Первый из них – это получение необходимого (достаточного) количества клеточного материала для цитологического исследования при двух диагностических ТАПБ. Как было отмечено выше, цитологическое подтверждение доброкачественности этих узлов является необходимым формальным условием для начала лечебного введения этано-

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ла. К сожалению, процент неинформативных результатов пункционной биопсии доброкачественных узлов с преимущественно кистозным компонентом достаточно высок – по данным разных авторов, а также собственных исследований он достигает 30%.

Второй момент – это наличие в составе кистозных полостей узлов густого вязкого коллоида – гелеобразной жидкости, которая крайне трудно поддается аспирации через пункционную иглу. По мнению некоторых исследователей, склеротерапия таких образований является малоэффективной [8]. Согласно результатам Zingrillo M. и соавт. [22], коллоидные узлы составляют примерно треть кистозных образований. С целью уменьшения плотности коллоида СТЭ этих узлов следует начинать с введения спирта без аспирации жидкости [24]. Через 1-2 недели осуществляется попытка аспирации содержимого кистозной полости. Если она была удачной, то больным далее проводится 1-4 сеанса СТЭ.

### Склеротерапия доброкачественных узлов с преимущественно тканевым и полностью тканевым компонентом

Вопросы о клинической целесообразности СТЭ и ее эффективность при узлах, которые по эхографическому строению являются преимущественно тканевыми, а также полностью тканевыми (солидными), остаются малоизученными и дискуссионными [9].

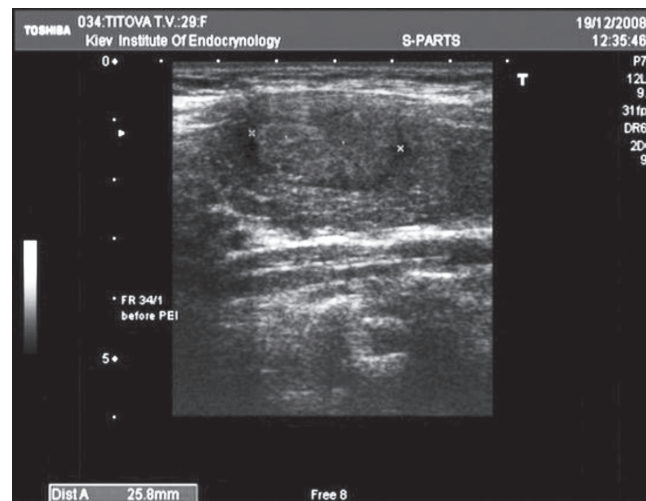
Как упоминалось выше, впервые метод чрезкожной склерозирующей терапии этиловым спиртом был применен для лечения больных с автономно функционирующими новообразованиями щитовидной железы – токсическими аденомами. В работах, посвященных СТЭ этих узлов, не представлено их эхографическое строение, однако, согласно результатам наших исследований, можно утверждать, что подавляющее большинство токсических аденом эхографически представляют собой полностью тканевые узлы, имеющие достаточно мощную собственную васкулярную систему. Морфологически это доброкачественные опухоли преимущественно микрофолликулярного или микрофолликулярно-солидного строения.

Главным критерием эффективности склеротерапии токсических аденом является достижение стойкого эутиреоидного статуса пациентов.

В нашей клинике за период 2009 по 2012 гг.

курс СТЭ прошли 5 больных с токсическими аденомами (диагноз подтвержден при помощи сцинтиграфии).

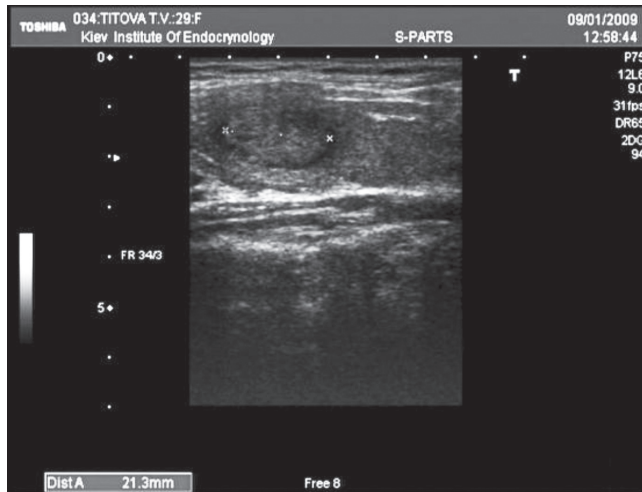
Ниже приведен клинический случай (рис. 12-15).



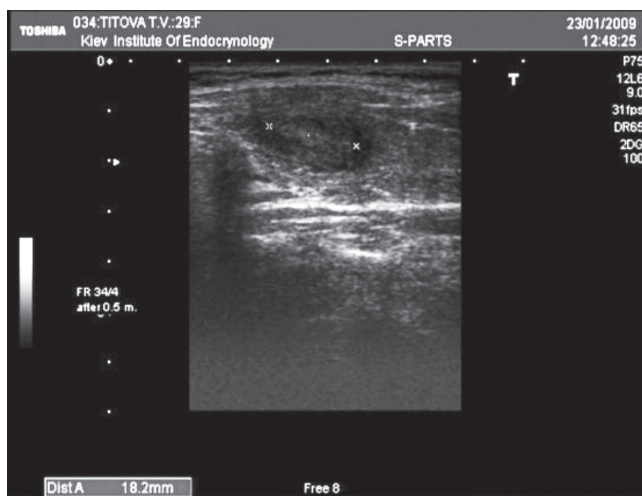
**Рисунок 12.** Доброкачественное новообразование щитовидной железы с полностью тканевой эхографической структурой (токсическая аденома). Исследование непосредственно перед первым лечебным введением этанола. Размер узла 25,8 мм, объем 3,9 см<sup>3</sup>. Введено 2 мл этанола



**Рисунок 13.** Исследование через 1 неделю, перед вторым введением этанола. Узел уменьшился до размера 25,4 мм и объема 3,6 см<sup>3</sup> (на 8% по отношению к исходному). Введено 2 мл этанола



**Рисунок 14.** Исследование через 2 недели, перед третьим введением этанола. Узел уменьшился до размера 21,3 мм и объема 3,0 см<sup>3</sup> (на 23% по отношению к исходному). Введено 1,5 мл этанола



**Рисунок 15.** Исследование через 2 недели, перед четвертым введением этанола. Узел уменьшился до размера 18,2 мм и объема 2,4 см<sup>3</sup> (на 39% по отношению к исходному). Введено 0,5 мл этанола. По результатам контрольного исследования через 2 мес. узел уменьшился до размера 13,0 мм и объема 0,4 см<sup>3</sup> (на 90% по отношению к исходному), уровни гормонов находились в пределах нормы

В работе Tarantino L. и соавт. [25] оценивалась эффективность СТЭ больших автономно функционирующих узлов объемом от 33 до 90 мл. Согласно результатам авторов, через 3 месяца после лечения узлы уменьшились на 30-50%, через 9 месяцев – на 40-80%. В течение последующих 2 лет клинического наблюдения рецидивов тиреотоксикоза зафиксировано не было. По данным другой работы этих исследовате-

лей [26], полный лечебный эффект склеротерапии автономных аденом составил 92,7%. Согласно результатам Mazzeo S. и соавт. [27], склеротерапия этого типа новообразований привела к полному клиническому эффекту у 81% больных, частичному – у 16%, отсутствие эффекта наблюдалось только у 3% пациентов. В случаях частичного эффекта или его отсутствия повторный лечебный цикл склеротерапии авторы рекомендуют проводить через 15 мес. Подобные результаты приведены в работах [17, 28, 29], авторами которых отмечено, что применение СТЭ приводит к полному клиническому эффекту у 64-85% больных с токсическими аденомами и у 80-100% – с нетоксическими (претоксическими) автономными узлами. Solbiati L. и соавт. [30] проводили СТЭ токсических аденом под контролем эхографии с использованием системы цветного доплера, с помощью которого они определяли зоны наибольшей васкуляризации новообразований. Именно в эти зоны авторы вводили этанол. Согласно результатам исследователей, полный эффект был достигнут в 85% случаев, при этом имевшаяся ранее повышенная васкуляризация узлов более не наблюдалась. Подобные результаты получены Cerbone G. и соавт. [31, 32], которые с помощью цветной доплерографии проводили прицельную СТЭ автономных аденом с целью деструкции их магистральных афферентных интранодулярных (питающих) сосудов.

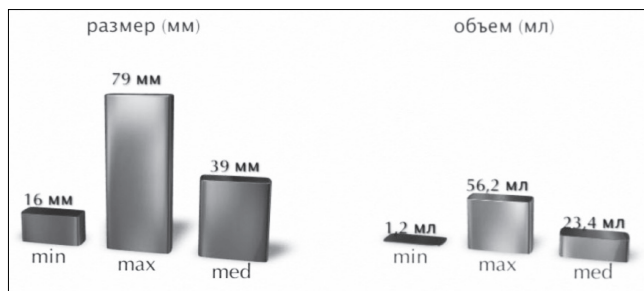
При проведении СТЭ у больных эутиреоидным узловым зобом солидного строения существенных препятствий с двойным цитологическим подтверждением доброкачественности новообразований практически нет [33, 34].

В работе Bartos M. и соавт. [35] проанализирован эффект СТЭ тканевых узлов размером 7-60 мм через 2 года после лечения. Авторы получили следующие результаты: 1) полное исчезновение узлов отмечено в 37% случаев; 2) уменьшение до размера менее 0,5 см – в 25%; 3) уменьшение более, чем на 50% от исходного объема – в 17,5%; 4) уменьшение менее, чем на 50% от исходного объема – в 20% случаев. Категории 1 и 2 исследователи оценивали как полный эффект, 3 – как частичный и 4 – как отсутствие эффекта. Lee S.J. и соавт. [20] по результатам анализа СТЭ 198 тканевых узлов приводят такие данные: полный эффект отмечен в 17,2%, частичный – в 71,7% и его отсутствие – в 11,1% случаев. Со-

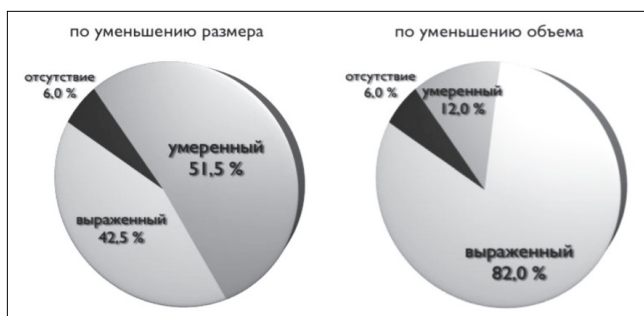
КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гласно результатам Bennedbaek F. и соавт. [36], только после однократного введения этанола размер тканевых узлов уменьшился на 50% у 56% больных. После 12 месяцев клинического наблюдения у этих больных отмечено также значительное уменьшение локальных компрессионных симптомов, которые наблюдались до проведения склеротерапии. В другом исследовании Bennedbaek F. и соавт. [37] сравнили эффективность склеротерапии тканевых узлов при однократном и трехкратном еженедельном введении спирта. Наибольший эффект СТЭ наблюдался через 6 месяцев после лечебного курса, при этом в случаях однократного введения спирта узлы уменьшились на 46%, при трехразовом – на 51%. Подобную эффективность склеротерапии тканевых узлов получили Zingrillo M. и соавт. [10]. По данным авторов, при клиническом наблюдении на протяжении 12-36 месяцев после проведения СТЭ узлы уменьшились на 50% и более у 92,7% пациентов.

За период с 2008 по 2012 гг. в нашей клинике проходили курс СТЭ 33 больных узловым зобом с преимущественно тканевым компонентом. Исходные размеры и объемы узлов, а также эффективность СТЭ при этой патологии представлены на рис. 16, 17.

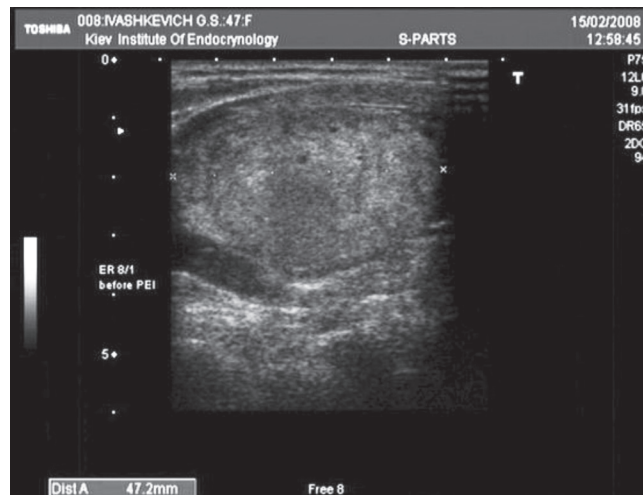


**Рисунок 16.** Исходные размеры (мм) и объемы (мл) узлов с преимущественно тканевым компонентом



**Рисунок 17.** Оценка эффективности склеротерапии этанолом узлов с преимущественно тканевым компонентом

Ниже приведен клинический случай, который показывает эффективность склеротерапии узлового зобом с полностью тканевым эхографическим строением (рис. 18-25).



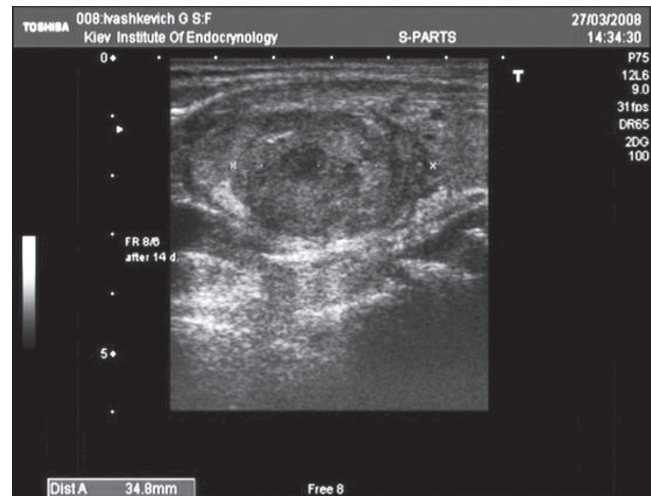
**Рисунок 18.** Доброкачественное новообразование щитовидной железы с полностью тканевой эхографической структурой. Исследование непосредственно перед первым лечебным введением этанола. Максимальный размер узла 47,2 мм, объем 34,1 см<sup>3</sup>. Результаты диагностических ТАПБ: первой (месяц назад) – узел с аденоматозной гиперплазией фолликулярного эпителия; второй (неделю назад) – узловой зоб с аденоматозной гиперплазией фолликулярного эпителия. Введено 2,5 мл этанола



**Рисунок 19.** Исследование через 1 неделю, перед вторым введением этанола. Максимальный размер и объем узла не изменились – 47,4 мм и 34,0 см<sup>3</sup>, соответственно. Введено 2,5 мл этанола



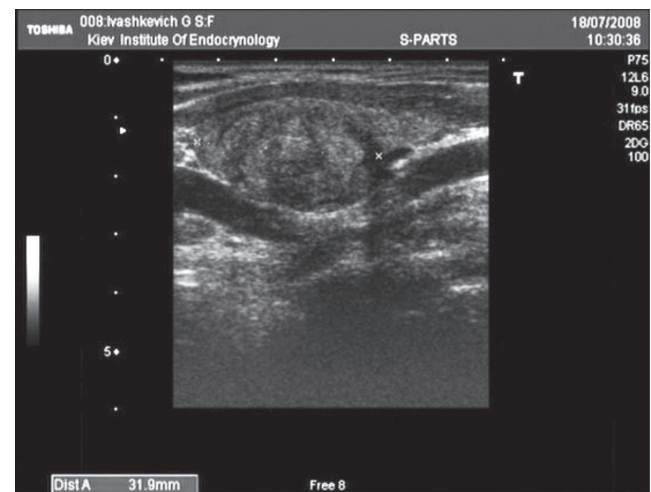
**Рисунок 20.** Исследование через 1 неделю, перед третьим введением этанола. Максимальный размер узла не изменился – 47,0 мм, однако объем уменьшился до 30,8 см<sup>3</sup> (на 10% по отношению к исходному). Введено 5,0 мл этанола



**Рисунок 22.** Исследование через 2 недели, перед шестым введением этанола. Узел уменьшился до размера 34,8 мм и объема 14,7 см<sup>3</sup> (на 57% по отношению к исходному). Введено 3,0 мл этанола. Учитывая выраженный положительный эффект, лечебный цикл решено завершить. Общая продолжительность лечебного цикла составила 1,5 месяца (6 введений), всего введено 22,0 мл этанола. Пациенту рекомендовано контрольное исследование через 4 месяца



**Рисунок 21.** Исследование через 2 недели, перед пятым введением этанола (при исследовании через 1 неделю перед четвертым введением этанола (эхограмма не приведена) узел уменьшился до размера 44,0 мм и объема 26,0 см<sup>3</sup> (на 24% по отношению к исходному). Было введено 6,0 мл этанола. Узел уменьшился до размера 39,5 мм и объема 18,5 см<sup>3</sup> (на 46% по отношению к исходному). Введено 3,0 мл этанола



**Рисунок 23.** Контрольное исследование через 4 месяца. Узел уменьшился до размера 31,9 мм и объема 9,5 см<sup>3</sup> (на 72% по отношению к исходному). Рекомендовано следующее контрольное исследование через 5 месяцев

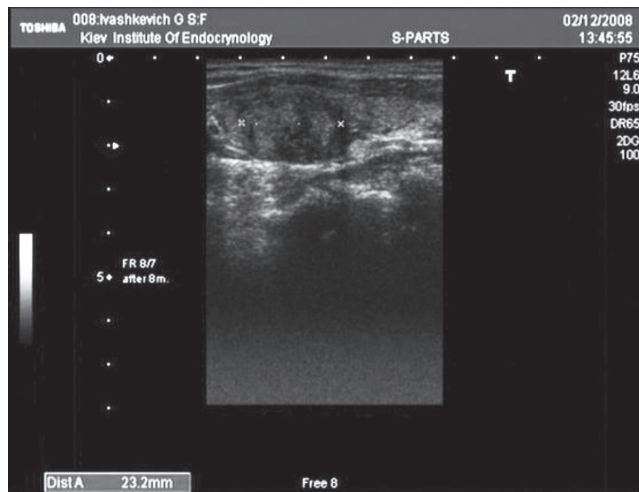
В целом, основные положения нашей работы можно определить следующим образом:

- СТЭ доброкачественных новообразований ЩЖ целесообразно проводить 1 раз в 1-4 недели;
- объем введенного этанола зависит от объ-

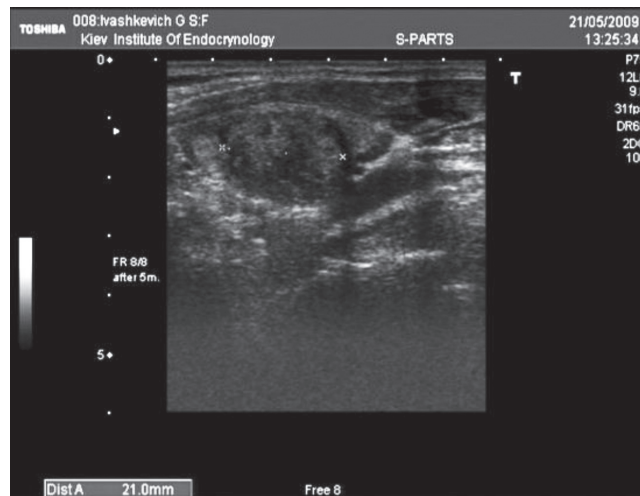
ема эвакуированного содержимого и от объема узла;

- СТЭ более эффективна при лечении узлов преимущественно кистозным компонентом;
- эффективность СТЭ более наглядно определять по изменениям объема узла.

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рисунок 24.** Контрольное исследование через 5 месяцев (через 9 месяцев после последнего введения этанола). Узел уменьшился до размера 23,2 мм и объема 3,8 см<sup>3</sup> (на 96% по отношению к исходному). Эффект лечения оценен как полный. Рекомендовано следующее контрольное исследование через 6 месяцев



**Рисунок 25.** Контрольное исследование через 6 месяцев (через 14 месяцев после последнего введения этанола). Дальнейшее уменьшение размера узла до 21,0 мм и объема 3,1 см<sup>3</sup> (на 97% по отношению к исходному). Рекомендовано следующее контрольное исследование через 12 месяцев

## Выводы

1. Чрескожная СТЭ является высокоэффективным и безопасным методом лечения доброкачественных новообразований ЩЖ, она проводится в амбулаторных условиях, не требует много времени и существенных материальных затрат.
2. СТЭ является составной частью международных Клинических протоколов ведения больных с новообразованиями ЩЖ, и должна быть внедрена в практику эндокринологических учреждений Украины как альтернатива хирургическому вмешательству при доброкачественных новообразованиях ЩЖ.

## Литература

1. Матяшук С.И., Эпштейн Е.В. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы. Клинический протокол // Нов. мед. и фармац. 2007, 224, № 17, 24-26.
2. Эпштейн Е.В., Матяшук С.И. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы. Часть 3. Показания к оперативному лечению. Дискуссия // Ліки України. 2005, № 4, 7-10.
3. Livraghi T., Paracchi A., Ferrari C. et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results // Radiology. 1990, N 175, 827-829.
4. Del Prete S., Caraglia M., Russo D. et al. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series // Thyroid. 2002, 12, N9, 815-821.
5. Del Prete S., Russo D., Caraglia M. et al. Percutaneous ethanol injection of autonomous thyroid nodules with a volume larger than 40 ml: three years of follow-up // Clin. Radiology. 2001, 56, N11, 895-901.
6. Seong Jin Lee, Il-Min A.H.N. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow up experience // Endocrine J. 2005, 52, N4, 455-462.
7. Zingrillo M., Torlontano M., Ghiggi M.R. et al. Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study // Thyroid. 2000, 10, N11, 985-989.
8. Олейник В.А., Эпштейн Е.В., Явнюк А.В. Склерозирующая терапия доброкачественных новообразований щитовидной железы этиловым спиртом как альтернатива хирургическому вмешательству // Журн. АМН Украины. 1999, 5, №1, 149-155.
9. Charib H., Papini E., Valcavi R. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // Endocr. Pract. 2006, 12, N1, 63-102.
10. Zingrillo M., Collura D., Ghiggi M.R. et al. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection // J. Clin. Endocr. Metab. 1998, 83, N11, 3905-3907.
11. Zielesnik W., Sieron A., Peszel-Barlik M. et al. Alcohol

- sclerotherapy for benign solitary thyroid nodules // *Wiad. lek.* 1997, 50 N7-9, 211-216.
12. Pomorski L., Bartos M. Histologic changes in thyroid nodules after percutaneous ethanol injection in patients subsequently operated on due to new focal thyroid lesions // *APMIS.* 2002, 110, N2, 172-176.
  13. Akasu H., Shimizu K., Kitagawa W. et al. Histological study of papillary thyroid carcinoma treated with percutaneous ethanol injection therapy // *Pathol. Int.* 2002, 52, N5-6, 406-409.
  14. Monzani F., Caraccio N., Basolo F. et al. Surgical and pathological changes after percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules // *Thyroid.* 2000, N 12, 1087-1092.
  15. Mauz P.S., Maassen M.M., Braun B. et al. How safe is percutaneous ethanol injection for treatment of thyroid nodule? Report of a case of severe toxic necrosis of the larynx and adjacent skin // *Acta Otolaryngol.* 2004, 124, N10, 1226-1230.
  16. Mauz P.S., Stiegler M., Holderried M. et al. Complications of ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of the thyroid and parathyroid glands // *Ultraschall Med.* 2005, 26, N2, 142-145.
  17. Papini E., Pacella C.M., Verde G. Percutaneous ethanol injection (PEI): what is its role in the treatment of benign thyroid nodules? // *Thyroid.* 1995, 5, N2, 147-150.
  18. Valcavi R., Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules // *Endocr. Pract.* 2004, 10, N3, 269-275.
  19. Guglielmi R., Pacella C.M., Bianchini A. et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy // *Thyroid.* 2004, N2, 125-131.
  20. Lee S.J., Ahn I.M. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow-up experience // *Endocr. J.* 2005, N8, 455-462.
  21. Verde G., Papini E., Pacella C.M. et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules // *Clin. Endocr.* 1994, 41, N6, 719-724.
  22. Zingrillo M., Torlontano M., Ghiggi M.R. et al. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules // *Thyroid.* 1996, 6, N5, 403-408.
  23. Zingrillo M., Torlontano M., Chiarella R. et al. Percutaneous ethanol injection may be a definitive treatment for symptomatic thyroid cystic nodules not treatable by surgery: five-year follow-up study // *Thyroid.* 1999, 9, N8, 763-767.
  24. Zieleńnik W., Kawczyk-Krupka A., Barlik M.P. et al. Modified percutaneous ethanol injection in the treatment of viscous cystic thyroid nodules // *Thyroid.* 2005, N 7, 683-686.
  25. Tarantino L., Giorgio A., Mariniello N. et al. Percutaneous ethanol injection of large autonomous hyperfunctioning thyroid nodules // *Radiology.* 2000, N1, 143-148.
  26. Tarantino L., Francica G., Sordelli I. et al. Percutaneous ethanol injection of hyperfunctioning thyroid nodules: long-term follow-up in 125 patients // *Am. J. Roentgenol.* 2008, 190, N3, 800-808.
  27. Mazzeo S., Toni M.G., De Gaudio C. et al. Percutaneous injection of ethanol to treat autonomous thyroid nodules // *Am. J. Roentgenol.* 1993, 161, N4, 871-876.
  28. Lippi F., Ferrari C., Manetti L. et al. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. The Multicenter Study Group // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1996, 81, N9, 3261-3264.
  29. Monzani F., Caraccio N., Goletti O. et al. Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients // *Clin. Endocrinol.* 1997, 46, N1, 9-15.
  30. Solbiati L., Ierace T., Cova L. et al. Percutaneous ethanol injection of autonomously functioning thyroid nodule // *Rays.* 1999, 24, N2, 348-357.
  31. Cerbone G., Spiezia S., Colao A. et al. Percutaneous ethanol injection under Power Doppler ultrasound assistance in the treatment of autonomously functioning thyroid nodules // *J. Endocrinol. Invest.* 1999, 22, N10, 752-759.
  32. Spiezia S., Cerbone G., Assanti A.P. et al. Power Doppler ultrasonographic assistance in percutaneous ethanol injection of autonomously functioning thyroid nodules // *J. Ultrasound Med.* 2000, 19, N1, 39-46.
  33. Collura C., Ghiggi M., Nirchio V. et al. Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 3905-3907.
  34. Zingrillo M., Modoni S., Conte M. et al. Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules // *J. Nucl. Med.* 2003, 44, 207-210.
  35. Bartos M., Pomorski L., Narebski J. The treatment of solitary thyroid nodules in non-toxic goiter with 96% ethanol injections // *Wiad. Lek.* 1999, 52, N9-10, 432-440.
  36. Bennedbaek F.N., Nielsen L.K., Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N3, 830-835.
  37. Bennedbaek F.N., Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections // *Thyroid.* 1999, 9, N3, 225-233.
  38. Lim C.Y., Yun J.S., Lee J. et al. Percutaneous ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2007, 17, N4, 347-350.

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

39. Lewis B.D., Hay I.D., Charboneau J.W. et al. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma // *Am. J. Surg.* 2002, N3, 699-704.
40. Monchik J.M., Donatini G., Iannuccilli J. et al. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma // *Ann. Surg.* 2006, 244, N2, 296-304.
41. Эпштейн Е.В., Матяшук С.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-руководство. Изд 2-е. К.: "КВІЦ", 2004. 382 с.
42. Олійник В.А., Матяшук С.І., Найда Ю.М. Ефективність черезшкірної склерозуючої терапії етанолом різних типів доброякісних новоутворень щитоподібної залози // *Клін. імунол. алергол. інфектол.* 2008, 18-19, № 7-8, 16-23.
43. Олійник В.А., Матяшук С.І., Найда Ю.М.. Оцінка ефективності черезшкірної склерозуючої терапії етанолом доброякісних новоутворень щитоподібної залози у залежності від їх ехографічної структури // *Журн. АМН України.* 2008, 14, 679-691.
44. Олійник В.А., Матяшук С.І., Найда Ю.М.. Оцінка ефективності черезшкірної склерозуючої терапії етанолом доброякісних новоутворень щитоподібної залози з переважно кістозним компонентом // *Журнал НАМН України.* 2011, 17, № 4, 406-411.

### Склеротерапія етанолом доброякісних новоутворень щитоподібної залози

**В.А. Олійник, С.І. Матяшук, Ю.М. Найда,  
Є.О. Шелковой, В.В. Марков, Є.О. Моторный**

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

**Резюме.** Черезшкірна склерозуюча терапія етанолом є високо-ефективним і безпечним методом лікування доброякісних ново-

утворень щитоподібної залози, вона проводиться в амбулаторних умовах і не потребує багато часу. У роботі узагальнено досвід авторів із використання цього методу для лікування як вузлів із переважно кістозним компонентом, так і доброякісних кістозно-змінених вузлів із переважно тканинним компонентом і повністю тканинним компонентом. Встановлено, що склеротерапія етанолом є найефективнішою при лікуванні вузлів із переважно кістозним компонентом і може бути запроваджена в практику ендокринологічних закладів України як альтернатива хірургічному втручання при доброякісних новоутвореннях щитоподібної залози.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, доброякісні новоутворення щитоподібної залози, склеротерапія етанолом, ехографічна структура.

### Ethanol sclerotherapy for benign thyroid nodules

**V.A. Olejnik, S.I. Matyashchuk, Yu.N. Najda,  
Ye.A. Shelkovoy, V.V. Markov, Ye.O. Motorny**

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

**Summary.** Percutaneous ethanol injection therapy is highly effective and safe method for treatment of benign thyroid nodules, which is carried out in the outpatient setting and does not require much time. The authors summarized experience on the use of this approach for the treatment both of benign thyroid nodules mainly with cystic component and benign thyroid nodules mainly with tissue component or completely solid structure. It was found that ethanol sclerotherapy use is the most effective for the treatment of benign thyroid nodules mainly with cystic component, and may implemented in endocrinological clinical practice in Ukraine as an alternative to surgery method of treatment of benign thyroid nodules.

**Keywords:** thyroid, benign thyroid nodules, ethanol sclerotherapy, ultrasonographic structure.

# Сучасні погляди на віковий андрогенодефіцит у чоловіків

Є.В. Лучицький,  
В.Є. Лучицький

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

**Резюме.** У статті наведено сучасні дані про роль андрогенодефіциту в розвитку вікових захворювань, підвищення рівня смертності в чоловіків і висвітлено проблемні питання замісної тестостеронотерапії.

**Ключові слова:** чоловік, тестостерон, гіпогонадизм, вік.

Вікове зниження продукції тестостерону є одним із патофізіологічних компонентів старіння, що спричиняє порушення всіх складових репродуктивної системи – яєчок, аденогіпофіза і нейрогормональної функції гіпоталамуса, і супроводжується структурно-функціональними змінами в багатьох органах і системах організму. Максимальні зміни відбуваються в тканинах-мішенях статевої системи, центральної нервової системи, м'язах і кістках.

Віковий, або пізній, гіпогонадизм – це пов'язаний із віком біохімічний синдром, який характеризується дефіцитом продукції андрогенів зі зменшенням чутливості рецепторів до андрогенів (або ж без нього), що супроводжується суттєвими змінами якості життя і несприятливим впливом на функціонування багатьох органів та систем організму [1]. Прогресуюче, залежне від віку падіння концентрації тестостерону спричиняє виражене зниження енергії, погіршення самопочуття, порушення статевої функції, ендокринні та метаболічні порушення. Віковий гіпогонадизм може призводити до вираженого погіршення якості життя, зменшення енергійності, дисгармонії між партнерами. Гіпогонадний стан проявляється психологіч-

ними, когнітивними, сексуальними і соматичними порушеннями. Нерідко в літніх чоловіків класичні симптоми гіпогонадизму часто замасковані супутніми захворюваннями. Пацієнти з віковим гіпогонадизмом можуть звертатися до лікарів різних спеціальностей: до терапевтів – із погіршенням самопочуття, «синдромом втоми», сексологів та урологів – з еректильною дисфункцією, травматологів – із переломами та остеопорозом, психологів та психіатрів – із депресією, ендокринологів та кардіологів – із метаболічним синдромом, оскільки на цей час у більшості чоловіків старших вікових груп діагностується від двох до кількох захворювань (коморбідних станів).

З підвищенням віку для рівня тестостерону (Т) у крові в чоловіків характерна значна варіабельність. Тим не менш, за даними тривалих популяційних досліджень встановлено, що відсоток чоловіків із субнормальними рівнями Т у крові (менше 12 нмоль/л) зростає з віком: близько 1% у чоловіків до 40 років, більше 20% – до 60 років і більше 40% – до 80 років [1, 2]. Пов'язане з віком погіршення продукції андрогенів класифікують як комбіновану дисфункцію центральної та периферичної ланок гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи. Тобто віковий гіпогонадизм проявляється зниженими або субнормальними рівнями Т і дещо зниженими, нормальними або підвищеними рівнями лютропіну (ЛГ) у крові. Тому клініч-

\* 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 ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

на сутність цього синдрому може бути визначена як змішаний гіпогонадізм.

Ендокринна активність системи «гіпоталамус-гіпофіз-статеві залози» визначається її ієрархічною підпорядкованістю: периферична залоза забезпечує синтез і секрецію тестостерону, причому процес контролюється центральною ланкою системи, а система зворотного зв'язку забезпечує нервову та гормональну регуляцію і взаємозв'язок між ендокринними залозами.

Ступінь андрогенізації в чоловіків залежить від балансу між продукцією та утилізацією Т, чутливості рецептора, присутності кофакторів рецептора, пропорції біологічно активної фракції Т та його негеномними ефектами. Наразі переважна більшість досліджень були спрямовані на визначення концентрації Т у крові. Біологічну дію справляє вільний Т, рівень якого становить близько 2% від рівня загального Т. Вважають, що 50-80% загального Т зв'язані зі статеві-стероїди-зв'язувальним глобуліном (ССЗГ), а 20-50% – з альбуміном, причому альбумін має в 1000 разів нижчу афінність до Т, ніж глобулін. Встановлено, що зміни рівнів Т і ССЗГ є предикторами розвитку цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому. Проте роль ССЗГ у чоловічому організмі до кінця не з'ясована. При старінні рівні ССЗГ у чоловіків підвищуються. Рівень його зростає також при гіперестрогенемії, гіпертиреозі, цирозі печінки та знижується при ожирінні, гіперінсулінемії, нефротичному синдромі, гіпотиреозі.

Т впливає на перебіг метаболізму в кістках, м'язах, серцево-судинній системі та мозку. Дія Т опосередкована також його активними метаболітами – дигідротестостероном та естрадіолом.

Роль андрогенів у чоловічому організмі багатогранна і охоплює такі процеси:

- диференціацію статевих органів;
- статевий розвиток – стимуляція розвитку та діяльності зовнішніх і внутрішніх статевих залоз, формування вторинних статевих ознак;
- ініціацію, реініціацію та підтримання сперматогенезу;
- статеву функцію – лібідо, ерекція, еякуляція;
- анаболічну дію – ріст скелету, скелетних м'язів, затримка азоту, фосфору, калію;
- підвищення інсулінової чутливості, глюкозолерантності;
- зниження відкладання жиру, стимуляція ліполізу;
- сприяння формуванню нормальної архітектоніки сполучної тканини в підшкірній жировій клітковині;

- стимуляцію росту стовбурових клітин;
- стимуляцію експресії мітохондріальних генів, залучених до оксидативного фосфорилювання і мітохондріальної функції;
- судиннорозширювальну дію, яка є ендотелій-незалежною, через прямий вплив на клітини гладеньких м'язів кавернозних тіл статевого члена;
- психотропну дію на мозок, включно з підвищенням збудження (потягу, енергії), мотивації та покращанням настрою, лібідо, когнітивної функції, пам'яті.

Важлива закономірність старіння чоловіків – множинність патологічних процесів. Із віком у пацієнтів збільшується число захворювань. Низький рівень Т асоціюється з підвищеною поширеністю захворювань, які розвиваються в чоловіків старших вікових груп, та підвищеною їх смертністю [2, 3]. Встановлено зв'язок андрогенодефіциту з вісцерально-абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, дисліпідеміями, метаболічним синдромом у цілому, які є чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань. За даними Масачусетського дослідження старіння чоловіків (MMAS; спостереження за 3518 чоловіками протягом 17 років) було встановлено, що в чоловіків із низьким рівнем загального Т у крові вірогідність смертності від серцево-судинних захворювань та загальна смертність зростають майже у 2 рази, а смертність від онкозахворювань – у 3,3 рази порівняно з чоловіками з нормальним рівнем Т [2]. Подібні результати було отримано в дослідженні EPIC [4] при обстеженні 1489 чоловіків із серцево-судинними та онкозахворюваннями і 825 чоловіків без цих патологій. Базальні рівні загального Т обернено пропорційно корелювали зі всепричинною смертністю, серцево-судинними та онкозахворюваннями. Середні показники відношення обводу стегон до обводу талії, захворюваності на цукровий діабет, систолічного тиску, дисліпідемії були вірогідно вищими в чоловіків, які померли від серцево-судинних захворювань. Вірогідно більша тривалість життя спостерігалася в чоловіків, у яких рівень загального Т у крові був більше 8,7 нмоль/л.

Результати пізніших досліджень засвідчили зростання ризику смертності в чоловіків із рівнем Т у крові менше 8,0 нмоль/л на 68% порівняно з групою чоловіків із нормальним рівнем гормону [5]. Спостерігається позитивна кореляція між показниками вільного Т та ліпопротеїдів високої щільності і негативна – із фібриногеном, плазміногенним активатором інгібітора-1, інсу-

ліну в крові чоловіків із захворюваннями коронарних артерій [6]. Низькі рівні загального і вільного Т у крові обернено пропорційно корелювали з ураженням коронарних артерій у чоловіків незалежно від віку та вісцерального ожиріння. У чоловіків з ангиографічно доведеною хворобою коронарних артерій рівень Т у крові був нижчим порівняно з контролем, і спостерігалася вірогідна інверсивна кореляція між його рівнем та ступенем ураження артерій. Близько 25% чоловіків із підтвердженим ангиографічно ураженням коронарних артерій мали рівні загального Т у крові в межах нижньої границі нормальних коливань, а в 50% рівні гормону були нижчими 11,0 нмоль/л [1].

Проведеними нами дослідженнями встановлено, що в чоловіків із ЦД 2 типу частота дефіциту Т становила 43,5% [7]. Водночас у чоловіків із рівнями загального і вільного Т у крові в найменшій квартилі є 4-кратне перевищення випадків цукрового діабету порівняно з чоловіками з рівнями Т у першій квартилі [8].

У дослідженні А. Гомули [9] серед 1200 обстежених чоловіків із віковим гіпогонадизмом у 10% було виявлено цукровий діабет 2 типу.

Переконливі докази значення зниження рівня Т як чинника серцево-судинного ризику отримано при дослідженні 73196 чоловіків із раком передміхурової залози, лікованих методом андрогенної депривації [10]. Результати тривалого 10-річного спостереження за ними засвідчили підвищення ризику розвитку цукрового діабету 2 типу на 44%, ішемічної хвороби серця – на 16%, смертності від інфаркту міокарда – на 6%.

Вважають, що наявність захворювань у чоловіків старших вікових груп є більш важливим чинником падіння рівня андрогенів у літніх чоловіків.

Встановлено, що низький рівень Т у крові в чоловіків середнього віку є предиктором ризику розвитку в літніх чоловіків захворювань, які є складовими метаболічного синдрому, причому ризик розвитку абдомінального ожиріння в них зростає у 2,7 рази, цукрового діабету 2 типу – у 2,1 рази, артеріальної гіпертензії – у 1,8 рази, гіперліпідемії – у 1,5 рази порівняно з чоловіками з нормальною концентрацією Т у крові чоловіків [3]. Водночас, серед літніх чоловіків з абдомінальним ожирінням віковий гіпогонадизм діагностується в 52,4%, цукровий діабет 2 типу – у 50%, артеріальна гіпертензія – у 42,4%, гіперліпідемія – у 40,4% [3]. Тобто віковий гіпогонадизм протікає на тлі захворювань, асоційованих зі старінням, і водночас він сам створює преморбідну ситуацію. Більше

того, низький рівень Т є предиктором цукрового діабету 2 типу, вісцерально-абдомінального ожиріння, серцево-судинних захворювань.

Концентрація загального Т у чоловіків зменшується на 1,2%, а вільного Т – на 1,6% на рік, починаючи з 35-річного віку. Із віком зменшується об'єм яєчок та кількість клітин Лейдига – із 700 млн клітин у 20-річних до 200 млн у 80-річних. Разом із тим, абсолютні значення концентрації Т у літніх чоловіків нерідко перебувають в межах нормальних коливань, хоч вона суттєво знижується протягом життя. За даними MMAS, середня концентрація загального Т у крові в чоловіків 40-70 років дорівнює відповідно 23,0 та 16,0 нмоль/л, але внутрішньогрупове відхилення досягає 74% [11]. Зважаючи на широкий діапазон рівнів загального Т у крові в здорових чоловіків, при високих показниках рівня гормону в молодому віці субнормальний його рівень у літнього чоловіка може засвідчувати андрогенодефіцит. Отримані нами результати дослідження рівнів загального Т у крові в літніх чоловіків із цукровим діабетом 2 типу показали, що середній рівень Т у крові становить 10,2 нмоль/л [12]. Подібні результати отримано при обстеженні 1267 чоловіків 20-89-річного віку: в усіх вікових групах (за десятиліттями) середній рівень загального Т у крові перевищував 12,0 нмоль/л [13]. При обстеженні 2162 чоловіків на прийомі в лікарів первинної ланки дефіцит загального Т у крові (менше 10,5 нмоль/л) спостерігався в 39% пацієнтів, причому серед 45-54-річних таких було 34%, а серед 55-80-річних чоловіків – 50% [3]. Детальні дослідження частоти дефіциту Т (менше 12,0 нмоль/л) у чоловіків 20-89 рр. подекадно засвідчили залежне від віку зростання відсотка чоловіків з андрогенодефіцитом.

Діагноз андрогенної недостатності ґрунтується на ідентифікації її неспецифічних ознак через посередництво клінічної оцінки та даних лабораторного дослідження. У рекомендаціях міжнародних і європейських асоціацій, які займаються проблемами старіння чоловіків, нижня границя рівня загального Т є 8 нмоль/л, а вільного – 180 пмоль/л. Тому доцільність замісної тестостеронотерапії (ЗТТ) у чоловіків із симптомами гіпогонадизму та рівнем тестостерону в крові нижче 8 нмоль/л не викликає сумнівів. Пограничний низький рівень загального гормону і його вільної форми перебуває в межах 8-12 нмоль/л і 180-250 пмоль/л відповідно. У такому разі необхідно повторити гормональне дослідження через 2-3 тижні, а також детально проаналізувати симптоматику в цього пацієнта.

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За рівнів Т у крові нижче 12 нмоль/л і симптомів гіпогонадізму та/або статевих розладів замісна терапія є методом вибору.

Водночас проведені нещодавно дослідження в чоловіків 50-86-річного віку показали зростання частоти падіння лібідо та енергії в чоловіків із рівнями загального Т у крові менше 15,0 нмоль/л [14]. У деяких роботах вказують на доцільність ЗТТ у чоловіків з ішемічною хворобою серця при падінні рівня Т нижче 15 нмоль/л, оскільки в чоловіків зі зниженим рівнем Т спостерігається суттєве підвищення ризику смертності від серцево-судинних захворювань порівнянно з їх однолітками з нормальним рівнем гормону.

Необхідно пам'ятати, що гіпогонадізм є клінічним симптомокомплексом, який включає симптоми  $\pm$  ознаки, а також біохімічні докази тестостеронової недостатності, причому симптоми його, особливо в літніх чоловіків, є неспецифічними, а біохімічне тестування утруднене широкими коливаннями рівнів Т у здорових осіб, відмінностями в трактуванні нижньої межі нормальних коливань, використанням у лабораторіях для порівняння рівнів Т у молодих чоловіків в якості нормальних для всієї популяції чоловіків незалежно від віку. Лабораторна діагностика вікового гіпогонадізму залишається серйозною проблемою, оскільки немає чітких біохімічних критеріїв діагностики – стандартні рівні Т у крові відрізняються в різних аналітичних лабораторіях, а за даними дослідницьких лабораторій у США, показники нижньої границі нормальних величин гормону коливаються від 4,0 до 15,6 нмоль/л, тобто різниця становить 450% [15]. Немає чітких і переконливих даних стосовно величини порогових рівнів Т відносно віку чоловіків. Вважають, що з віком порогові величини Т підвищуються. Передбачають, що хоч у багатьох чоловіків старших вікових груп рівні гормону в крові перебувають у межах нормальних коливань, вони є недостатніми для нормального функціонування статевої системи [16].

Віковий гіпогонадізм є недодіагнованим станом, отже необхідні дослідження для розширення знань стосовно цієї патології та чіткої діагностики, оскільки симптоми є неспецифічними, а біохімічні тести утруднені для інтерпретації у випадках пограничних рівнів. Станом на 2009 р. дефіцит Т мають 16 млн чоловіків, а специфічну терапію отримують тільки близько 1% пацієнтів. У США діагностують та лікують гіпогонадізм лише в 1 з 20 осіб. Утруднена діагностика вікового гіпогонадізму зумовлена кількома обставинами: 1) пацієнти не можуть про-

фесійно оцінити своє здоров'я, оскільки вони можуть відчувати стриманість і збентеженість із приводу своїх симптомів через свій характер, або вони справедливо вірять, що їхній стан є наслідком старіння організму; 2) пацієнти можуть звернутися до свого лікаря з неспецифічними симптомами (втомлюваністю, відсутністю мотивації, тривожністю або депресією); 3) симптоми гіпогонадізму є неспецифічними й можуть спостерігатися при інших захворюваннях; 4) відсутність чітких біохімічних критеріїв вікового гіпогонадізму: якщо рівні Т незначно нижчі за нормальні, то це утруднює інтерпретацію; 5) має місце загальна відсутність клінічного усвідомлення вікового гіпогонадізму;

Центральне клінічне запитання – чи зниження рівнів андрогенів у літніх чоловіків, описане як віковий гіпогонадізм, проявляється фізіологічно? Клінічні докази такого стану в чоловіків із віковим гіпогонадізмом подібні до симптомів інших типів гіпогонадізму, а також до загальних симптомів старіння чоловіків. Встановлено, що старіння супроводжується зниженням фізіологічних, когнітивних і статевих функцій, тоді як охоплення й превалювання хронічних захворювань збільшує ці параметри, зростаючи з віком. Таким чином, із точки зору мультифакторної природи симптомів старіння, ефекти вікового гіпогонадізму не можуть бути легко визначені. Однак, докази відмінності від гіпогонадізму в чоловіків молодого віку передбачають діапазон андрогензалежних функцій, для яких несприятливі дії, спричинені віковим гіпогонадізмом, можуть бути допущені (очікувані). Зокрема, сприятливі ефекти ЗТТ при хворобах старіння забезпечують підтвердження суттєвої ролі андрогенів у симптоматології літніх чоловіків із віковим гіпогонадізмом. У літніх чоловіків із віковим гіпогонадізмом у результаті ЗТТ можуть покращуватися як ментальні, так і фізичні функції, а також спостерігатися покращання самопочуття, метаболічних параметрів, мінеральної щільності кісток, еритропоезу, композиції тіла. Більше того, замісна терапія може трансформувати життя людей, значно покращивши якість життя чоловіка та його сім'ї.

Таким чином, дані відносно асоціації вікового гіпогонадізму з клінічними показниками і симптомами в літніх чоловіків підтверджують його клінічне існування. Тим не менш, у багатьох роботах дані є якісно слабкими, а рівні андрогенів є тільки одним із багатьох чинників, що визначають симптоматологію в літніх чоловіків.

Клінічні спостереження свідчать, що чоло-

віки, які підтримують високий рівень статевої активності в молодому віці, зберігають таку тенденцію в середньому та літньому віці, і такий стереотип визначається типом статевої конституції. Водночас падіння рівнів концентрації Т у літніх чоловіків супроводжується зниженням лібідо, статевого збудження, еректильної функції та дедалі частішим розвитком захворювань, асоційованих зі старінням.

Стрімке збільшення чисельності літніх чоловіків у загальній популяції диктує необхідність створення умов для їх тривалої продуктивної діяльності та належної якості життя. Певний вклад у розв'язання цієї проблеми можуть внести розробки ефективних методів ранньої діагностики, профілактики та корекції вікових змін у чоловіків.

Проаналізувавши дані літератури, можна стверджувати, що одним із пріоритетних напрямків розв'язання цієї проблеми може бути замісна терапія препаратами тестостерону. Проте необхідно розробити чіткі показання для замісної терапії:

- визначення чітких біохімічних критеріїв вікового гіпогонадізму і показань для призначення замісної тестостеронової терапії;
- визначення цільових значень концентрації тестостерону, яких необхідно досягати в динаміці лікування;
- якою повинна бути тривалість тестостерон-замісної терапії?
- безпека замісної тестостеронової терапії;
- роль дегідроепіандростерону в розвитку вікового гіпогонадізму – нова сторінка в патогенезі та нові шляхи корекції.

## Література

1. Hackett G., Kell P., Ralph D. et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on the Management of Erectile Dysfunction // J. Sex. Med. 2008, 5, 1841-1846.
2. Araujo A.B., Durante R., Feldman H.A. et al. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross sectional results from the MMAS // Psychosom. Med. 1998, 60, 458-465.
3. Mulligen T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // IJSP. 2006, 60, 762-769.
4. Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes cardiovascular disease and cancer in men: European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-NORFOLK) prospective population study // Circulation. 2007, 116, 2694-2701.
5. Shores M.M., Matsumoto A.M., Sloan K.L. et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans // Arch. Intern. Med. 2006, 166, 1660-1665.
6. Laughlin G.A., Barret-Connor E., Bergstrom J. Low serum

testosterone and mortality in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 93, 68-75.

7. Лучицький Є.В. Андрогендефіцитний стан у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу // Ендокринологія. 2012, 17, № 2, 28-36.
8. Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I. et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005, 90, 2618-2623.
9. Gomula A. Late-onset hypogonadism – new point of view. Chapter 6. In: Sex Hormones. Ed. R.K. Dubey. Medan. 2012.
10. Tsai H.K., D'Amico A.V., Sadetsky N. et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality // J. Natl. Cancer Inst. 2007, 99, 1516-1524.
11. Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B., Longcope C. Age and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991, 73, 1016-1025.
12. E. Luchytskyy, V. Luchytskyy. Androgendeficiency in males with type 2 diabetes mellitus // J. Sex. Med. 2012, 4, N 2, 78.
13. Gomula A., Rabijewski M. Testosterone deficiency syndrome – diagnosis and treatment – based on age-related testosterone referent levels // Polish Sexol. 2010, 8, 1-16.
14. Zitzmann M., Faber S., Nieshlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, 91, 4335-4343.
15. Lasarou S., Reyes-Vallejo L., Morgentaler A. Wide variability in laboratory reference values for serum testosterone // J. Sex. Med. 2006, 3, 1085-1089.
16. Bancroft J. Androgens, sexuality and the aging male // In: Endocrinology. F.Labrie, L.Proulx (eds). Amsterdam: Elsevier, 1989, 913-916.

## Современные представления о возрастном андрогендефиците у мужчин

Є.В. Лучицький, В.Е. Лучицький

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

**Резюме.** В статтю приведені сучасні дані про ролі андрогендефіциту в розвитку вікової патології, підвищенні рівня смертності у чоловіків та освітлені проблемні питання замісної терапії тестостероном.

**Ключевые слова:** чоловік, тестостерон, гіпогонадізм, вік.

## Modern concept of age androgendeficiency in males

Ye.V. Luchytskyy, V.Ye. Luchytskyy

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

**Summary.** The current views on the role of androgendeficiency in development of age-dependent pathology, increase of death rate in men and the problem questions of testosterone replacement therapy are presented.

**Keywords:** man, testosterone, hypogonadism, age.

# Достижение ремиссии хронического остеомиелита в лечении язвенных поражений стоп при сахарном диабете

С.В. Болгарская

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

**Резюме.** В статье представлены результаты лечения язвенных поражений дистальных отделов стоп у больных сахарным диабетом, осложненными гнойными артритами межфаланговых и плюснефаланговых суставов. В 127 случаях из 132 удалось достичь полного заживления язвенного дефекта путем сочетанного применения консервативной терапии и органосохраняющих оперативных вмешательств. При этом в течение последующих после заживления 12 мес. рецидивы не регистрировались.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром диабетической стопы, трофические язвы, гнойный артрит.

Язвенные поражения стоп, их инфицирование и развитие гангрены с последующей ампутацией конечности – одно из наиболее серьезных осложнений сахарного диабета (СД). В развитых странах синдром диабетической стопы (СДС) является ведущей причиной госпитализации в стационар. В США в 2008 году было выполнено 100000 ампутаций нижних конечностей, связанных с СД [1,2]. Примерно 45% нейропатических язвенных поражений стоп при неадекватном и несвоевременном лечении осложняется остеомиелитом [3-5].

Достижение состояния ремиссии хронического остеомиелита путем сочетанного применения консервативной терапии и органосохраняющих оперативных вмешательств, позволяет добиться заживления язв 3 степени по Вагнеру при нейропатической форме СДС [6].

## Материалы и методы

На протяжении периода с 2009 по 2012 гг. в исследование были вовлечены 132 пациента, из

них 62 женщины и 70 мужчин, в возрасте от 22 до 67 лет. Нейропатическую форму СДС диагностировали у 127 человек, нейроишемическую – у 5 человек. Во всех случаях СДС был осложнен язвами 3 степени передних отделов стоп, локализованных в области проекции межфаланговых суставов на боковые (n=78) и тыльную (n=10) поверхности пальцев стопы и плюсне-фаланговых суставов на медиальную (n=11), латеральную (n=18) и подошвенную (n=17) поверхности стопы.

Все пациенты обследовались согласно общепринятой методике для больных с СДС [7], включающей, наряду со стандартным опросом, физикальными и лабораторными тестами, исследование проходимости артериальных сосудов голени путем ультразвуковой доплерометрии с вычислением брахио-лодыжечного индекса, рентгенографию переднего отдела стопы в передне-задней и боковой проекциях, измерение вибрационной чувствительности нижних конечностей при помощи С 128 камертона, дискриминационной чувствительности – при помощи тактильного циркулярного дискриминатора, температурной чувствительности – при помощи «Типтерма», болевой чувствительности – при помощи набора

\* 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



Рисунок 1.



Рисунок 2.



Рисунок 3.

«Нейропен», тактильної чутливості – при допомозі монофіламентів і висоти рефлексів с ахіллово сухожиля – при допомозі неврологічного молоточка і рефлексометрії.

У 25 больних вироблялись бактеріологічні дослідження содержимого язвы с культивуванням аеробної мікрофлори для определения чутливості к антибіотикам.

При местном дослідженні свищевих ходів язвенних дефектів с допомогою ізогнутого зонда определяли глибину свищового ходу і наличие пенетрації свищового ходу в полость подлежащего сустава переднего отдела стопы. Поскольку во всех случаях свищи сообщались с полостью межфаланговых или плюсне-фаланговых суставов, дополнительного рентгеноконтрастного исследования не требовалось (рис. 1).

Язвы лечили при одновременном достижении адекватного контроля нарушенных метаболических показателей сначала консервативно с применением остеотропных антибиотиков (предпочтение отдавалось цефалоспорином 3-й генерации, фторхинолонам и линкозогликанам), сменой асептических повязок, санацией язв и разгрузкой стопы.

Левифлоксацин относится к группе фторхинолонов, обладает широким антибактериальным спектром, высокой антипневмококковой и антипсевдомонадной активностью. Высокоэффективен по отношению к патогенам, в т. ч. устойчивым к  $\beta$ -лактамам и макролидным антибиотикам. По своей антибактериальной активности он в разы превосходит офлоксацин, ципрофлоксацин, обладая более высокой активностью, препарат не стал более токсичным по сравнению с офлоксацином, ципрофлоксацином.

По многочисленным литературным данным и длительному опыту применения левифлоксацина у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, не отмечено неблагоприятного влияния на метаболизм глюкозы [7]. С этой точки зрения левифлоксацин является оптимальным средством, т.к. сочетает высокую эффектив-

ность, присущую фторхинолонам, и благоприятный профиль безопасности.

У ряда пациентов в результате консервативного лечения было достигнуто заживление язв. Эти больные не были включены в данное исследование, поскольку дальнейшего оперативного лечения не требовалось. У вошедших в исследование 132 пациентов, несмотря на предпринимавшееся консервативное лечение, существенных улучшений не наблюдалось. Если за 8-12 недель терапия не давала окончательного результата (с учетом того, что, как правило, язвы уже существовали от 2 месяцев до 5 лет), мы предпринимали резекцию суставных концов межфаланговых или плюсне-фаланговых суставов (рис. 2).

Произведено 134 оперативных вмешательства. Доступ осуществляли через иссеченную язву. Рану не ушивали и добивались заживления вторичным натяжением путем использования неадгезивных асептических повязок.

На протяжении всего послеоперационного периода (до 2 месяцев) назначалась антимикробная терапия, включавшая остеотропные антибиотики и препараты метронидазола.

При необходимости уточнения диагноза у 30 пациентов была произведена радиоизотопная скинтиграфия с применением остеотропного радиофармпрепарата [6].

## Результаты и их обсуждение

В 127 случаях из 127 резекций суставов у пациентов с нейропатической формой СДС за 2 месяца после оперативного вмешательства достигнуто заживление язвенных дефектов (рис. 3).

В 3 из 5 случаев нейроишемической формы СДС (брахио-лодыжечные индексы соответственно 0,5; 0,6; 0,6; 0,5; 0,6) наблюдалось заживление (в сроки 1,5, 2 и 6 мес., соответственно), двое пациентов требовали повторных оперативных вмешательств (в одном случае ампутации

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

переднего отдела стопы, в другом – ампутации 2-3 пальцев стопы).

В 101 случае наличие воспалительного процесса костных структур переднего отдела стопы подтверждалось рентгенологически, 23 пациента не имели рентгенологических признаков воспалительного процесса костных структур переднего отдела стопы.

При бактериологическом исследовании в 16 случаях был выявлен золотистый стафилококк (в сочетании с другими микроорганизмами), в 5 – эпидермальный стафилококк, в 2 – энтеробактер, в 1 – кишечная палочка, в 1 – стрептококк.

За пациентами наблюдали в течение года после проведенной операции. Не отмечалось ни одного рецидива трофических поражений. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что в течение последующих 12 мес. после заживления язвенного дефекта в 50% случаев язвенные поражения стоп рецидивируют. Возможно, отсутствие рецидивов связано с интенсивным наблюдением пациентов в кабинете диабетической стопы.

**Осложнения.** У двух больных при длительном применении фторхинолонов (норфлоксацина и ципрофлоксацина) развились диспепсические явления, которые были купированы в течение 5 дней после перевода больных на инъекционное введение линкомицина. У одного больного при применении цефтриаксона развился псевдомембранозный колит, купированный после отмены препарата и перевода на пероральные антибиотики. При длительном применении метронидазола (через 3-4 недели) у 30% пациентов отмечался привкус железа во рту.

Мы полагаем, что нами подтвержден факт наличия гнойного воспалительного процесса костных структур передних отделов стоп у исследованной группы больных. Процесс протекал по типу остеомиелита.

Отмечались сложности при дифференциальной диагностике между хроническим остеомиелитом и гипотетической «диабетической остеоартропатией». Хотя скинтиграфические исследования подтверждали наличие воспалительного процесса костей переднего отдела стопы, но в каждом случае имелся также воспалительный процесс костей среднего отдела стопы, который можно было расценивать и как асептическое воспаление, поскольку не имелось ни раневых поверхностей среднего отдела стопы, ни свищевых ходов, связывающих его с язвой переднего отдела. На данном этапе исследований мы не можем дать морфологических дефи-

ний патологии костных структур среднего отдела стопы в описанных нами случаях, однако полагаем, что процесс длительного но независимого сосуществования на одной стопе остеомиелита в переднем отделе и асептического воспаления в среднем отделе маловероятен, поскольку неизбежно осеменение гематогенным и лимфогенным путем, а срок существования воспалительного процесса переднего отдела стопы исчислялся месяцами.

С наибольшей вероятностью можно предположить, что имеет место единый патологический процесс, который захватывает все костные структуры стопы, и который при присоединении бактериальной микрофлоры, вызывает острое воспаление костных структур переднего отдела стопы, т.е. остеомиелит. На наш взгляд это утверждение подтверждается не только специальными исследованиями, но и клинической практикой, поскольку после резекции суставов и перехода хронического остеомиелита в стадию ремиссии наступало заживление язв. Совершенно определено, что состояние костей после проведенного нами лечения следует расценивать как фазу ремиссии хронического остеомиелита, поэтому нужно задаться вопросом о патогенезе патологического процесса, приведшего к развитию острой фазы остеомиелита переднего отдела стопы. Возможно, клинически его следует рассматривать как этап развития остеомиелита, который при наличии явлений глубокой диабетической периферической полинейропатии имеет свои особенности в дистальных отделах нижних конечностей. Используя такую трактовку патологии костных структур стопы при сахарном диабете, можно с успехом разрешить спорный вопрос о дифференциальной диагностике так называемой «диабетической остеоартропатии» и хронического остеомиелита. На сегодняшний день нет ни одного надежного клинического или лабораторного теста для того, чтобы с уверенностью поставить диагноз. Рентгенологическая картина тождественна, признаки воспаления характерны и для того и для другого, деформация стоп может быть сходна, различия при радиоизотопных исследованиях нет, в обоих случаях возможно изъязвление и «суперинфекция». Мы считаем, что клинически выгодно рассматривать так называемую «диабетическую остеоартропатию» как фазу развития хронического остеомиелита, что немедленно снимает противоречие в диагностике. В поддержку выдвинутого нами тезиса говорит обнаружение в последнее время

в результате усовершенствования микробиологической техники возбудителей тех хронических воспалительных процессов, которые долгое время считались асептическими [6], и тот факт, что морфологические исследования длительно незаживающих язв стоп при сахарном диабете всегда подтверждают наличие остеомиелита в подлежащих костных структурах [5].

Такая гипотеза хорошо объясняет полученные нами положительные результаты органосохраняющего оперативного лечения. Очевидно, что мы ликвидировали основной очаг бактериального воспаления в кости, потому перевели воспаление в хроническую фазу и язвы зажили.

Альтернативой предлагаемому оперативному лечению является ампутация пальцев либо переднего отдела стопы. Если мотивы борьбы за сохранение переднего отдела стопы и большого пальца стопы ясны, ввиду биомеханической выгоды от их наличия при ходьбе [3, 4], то доводы в пользу борьбы за сохранение 2-4 пальцев необходимо обсуждать. Никаких преимуществ при ходьбе их сохранение, на наш взгляд, не дает. Мы решались резецировать межфаланговые суставы 2-4 пальцев в случаях, когда пациент отказывался от ампутации пальца, а длительное существование гнойного воспаления потенциально являлось угрозой развития восходящей инфекции нижней конечности и не поддавалось консервативному лечению. То есть учитывался психологический и косметологический момент, поскольку больной соглашался на вмешательство, узнав, что мы постараемся сохранить палец. Естественно, что перед проведением вмешательства мы предупреждали пациентов и их родственников обо всех возможных рисках.

## Выводы

1. Причиной длительного существования язв в области межфаланговых и плюснефаланговых суставов стоп являются очаги остеомиелита переднего отдела стопы.
2. Ликвидация основных очагов острого воспаления костных структур ведет к заживлению язв при нейропатической форме СДС.
3. Длительная антибактериальная терапия при гнойных осложнениях СДС оправдана, поскольку позволяет контролировать инфекционный процесс и дает незначительное, до 3 %, количество осложнений, купируемых при отмене препарата.

## Литература

1. Driver V. A. Heals economic implications for wound care and limb amputation prevention // J. Managed Care Med. 2008, N 11, 13-19.
2. Frykberg R. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management // Am. Fam. Physicians. 2002, N 66, 1655-1662.
3. Boulton A., Connor H., Cavanagh P.R. The foot in diabetes // London, 2008.
4. Boulton A., Armstrong D.G. Whither progress in the diabetic foot // Int. J. Low Extrem. Wounds. 2004, N 3, 182-183.
5. Grayson M.L., Balogh K., Levin E., Karchmer A.W. «Probing to bone»: a useful clinical sign of osteomyelitis in diabetic fetid feet // Washington: ASM, 1990.
6. Merriman L.M., Turner W. Assessment of the lower limb. Second ed. // Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002.
7. Noel G.J. Левофлоксацин в лечении бактериальных инфекций: Обзор // Therapia № 10. – с. 2-10.
8. Славнов В.Н., Марков В.В., Болгарская С.В. Радионуклидные методы в диагностике диабетических ангиопатий и остеопатий нижних конечностей и оценке эффективности их лечения // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. Шупика. Київ, 2002.

## Досягнення ремісії хронічного остеомиєліту в лікуванні виразкових уражень стоп при цукровому діабеті

**С.В. Болгарська**

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

**Резюме.** У статті наведено результати лікування виразкових уражень дистальних відділів стоп у хворих на цукровий діабет, ускладнених гнійним артритом міжфалангових та плюснефалангових суглобів. У 127 з 132 випадків вдалося досягти повного загоювання виразкового ураження шляхом комбінованої консервативної терапії та органозберігаючих операцій. При цьому протягом наступних 12 місяців після загоювання дефекту рецидиви не реєструвалися.

**Ключові слова:** цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, трофічні виразки, гнійний артрит.

## Achieving a remission of chronic osteomyelitis in the treatment of diabetic foot ulcers

**S.V. Bolgarskaya**

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

**Summary.** The results of treatment of diabetic foot ulcers which were located at distal parts of diabetic patients feet (inter-phalangeal and metatarso-phalangeal joints) is presented in the article. In 127 out of 137 cases the complete healing was presenting due to combination of standart conservative treatment and arthrotomy. During following 12 month after the healing was observed ulcer's reoccurrence were not registered.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, trophic ulcers, purulent arthritis.

# Статеві та вікові особливості взаємовідносин між концентрацією ДГЕА-С та андрогенним забезпеченням організму у хворих на цукровий діабет 2 типу

О.В. Корпачева-Зінич,  
Т.І. Корпачева

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

**Резюме.** Встановлено, що в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, із віком відбувається паралельне зниження рівнів дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) і вільної форми тестостерону (Т) у крові. Вищим концентраціям ДГЕА-С у чоловіків відповідали нижчі рівні тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ) і вищі значення вільної форми Т, а також більші величини відношення ДГЕА-С/Т. Низькі концентрації ДГЕА-С асоціювались зі зростанням рівня ТЕЗГ (особливо в чоловіків), зниженням вільної форми Т та з нижчими показниками відношення ДГЕА-С/Т, що вказує на більш інтенсивне перетворення ДГЕА-С на Т у хворих незалежно від статі. Статеві відмінності полягали в тому, що в нижніх децилях ДГЕА-С у чоловіків спостерігались вищі рівні ТЕЗГ, тоді як у жінок не було зафіксовано будь-яких змін. Виявлене в жінок зниження концентрації загального Т та кортизолу, на відміну від чоловіків, може пояснюватись зменшенням утворення Т із попередників наднирковозалозного походження за умов розвитку аденопаузи.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, статеві особливості, вікові особливості, тестостерон, дегідроепіандростерону сульфат, тестостерон-естрадіолзв'язувальний глобулін.

В останні десятиріччя виявлено, що в розвитку ожиріння та виникненні інсулінорезистентного синдрому, які є передумовами розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД-2), важливу роль відіграють процеси локального внутрішньоклітинного (інтракринного) утворення

кортизолу в печінці та абдомінальній жировій тканині, який справляє негативний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін, знижує інсуліночутливість тканин. Цей процес залежить від гормонально-метаболического стану організму та особливо виразний у людей похилого віку за умов зменшення гонадного утворення статевих гормонів [1-3].

Встановлено, що в дорослих людей приблизно 50% андрогенів утворюються з попе-

\* 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

редників наднирковозалозного походження. Головними з них є дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С) і його вільна форма дегідроепіандростерон (ДГЕА). Незначна кількість цих попередників продукується також гонадами (8-10%). Максимальний рівень ДГЕА та ДГЕА-С спостерігається у віці 20-40 років, а потім, із літами, їх рівень поступово знижується. Жінки мають вищий рівень ДГЕА, ніж чоловіки [4, 5].

Наднирковозалозні андрогени мають незначну андрогенну й естрогенну дію, але їх біологічна активність посилюється завдяки тому, що ДГЕА та ДГЕА-С проявляють слабку афінність до тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ), знаходяться в крові в концентраціях, які перевершують рівень кортизолу в кілька разів, тестостерону (Т) і естрадіолу – у сотні і тисячі разів відповідно. Крім того, ДГЕА-С має більший період напівжиття, ніж інші андрогени. ДГЕА-С розглядають як буферний стероїд, який за потреби перетворюється на інші гормони [4, 5].

У численних роботах продемонстровано взаємозв'язок низького рівня ДГЕА з розвитком таких патологічних станів, як інсулінорезистентність, порушення вуглеводного обміну, ожиріння, серцево-судинні та онкологічні захворювання, депресії, зниження імунологічної опірності та когнітивних функцій, а також погіршення загальної якості життя [6-8]. Доведено, що при низькому рівні ДГЕА-С смертність від будь-яких чинників підвищувалась, а стійкість до серцево-судинних захворювань – знижувалась [4, 9].

У дослідженнях Tromso Study, MMAS (Massachusetts Male Aging Study) та Massachusetts Women's продемонстровано, що в чоловіків і жінок у пре- та постменопаузі рівні Т, ДГЕА і ДГЕА-С були негативно пов'язані з віком пацієнтів. Помічено також зв'язок між вживанням алкоголю, палінням і вмістом ДГЕА та кортизолу [10-13].

У проспективному широкомасштабному дослідженні Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), яке проводилося на базі 20 центрів із залученням 361662 обстежуваних у віці 35-57 років, виявлено слабку негативну асоціацію між концентрацією ДГЕА-С і розвитком ЦД-2 [14].

У рамках дослідження Rancho Bernardo Study в жінок із ЦД-2 в постменопаузі вміст ДГЕА-С позитивно асоціювався з показником обвід талії/обвід стегон (ОТ/ОС), ЦД і пору-

шенням толерантності до глюкози і не корелював з індексом маси тіла (ІМТ) [15]. Одержані дані суперечили результатам досліджень на тваринах, згідно з якими ДГЕА-С виявляв протекторну дію відносно розвитку експериментального ЦД. Введення ДГЕА тваринам супроводжувалося поліпшенням показників жирового і вуглеводного обміну, зниженням рівня інсуліну і підвищенням чутливості тканин до інсуліну [16].

Доведено, що існує асоціація між ожирінням, зокрема, абдомінальним, рівнем ДГЕА і гіперінсулінемією/інсулінорезистентністю, що дає підстави припустити можливість впливу ДГЕА на чутливість до інсуліну. Результати численних клінічних досліджень показали, що в чоловіків і жінок найнижчі показники ДГЕА спостерігались при найвищому ступені ожиріння [7, 17, 18]. Було сформульовано гіпотезу, згідно з якою низький рівень продукції ДГЕА наднирковими залозами є чинником, що провокує розвиток ожиріння. Однак існують роботи, у яких зв'язку між рівнем ДГЕА, ІМТ і об'ємом жирової тканини не виявлено [19], а також спростовано існування зв'язку між змінами рівня ДГЕА та атеросклеротичним ураженням коронарних артерій [7, 18]. Крім того, оскільки зниження ваги не впливало на рівні ДГЕА-С, незважаючи на суттєве зниження вмісту інсуліну, зроблено висновок, що останній не бере участі в регуляції вмісту ДГЕА-С у плазмі крові [20].

Незважаючи на виявлені багатогранні ефекти ДГЕА, до останнього часу остаточно не з'ясовано його біологічне значення в організмі. Одержані факти свідчать про складність механізмів його регуляції. Висловлювалось припущення, що інсулін може бути зворотним модулятором біосинтезу андрогенів у надниркових залозах. Встановлено, що гіперінсулінемія або введення інсуліну знижували рівні ДГЕА-С як у чоловіків, так і в жінок [21]. Цей процес характеризувався статевим диморфізмом: за умов хронічного зниження інсуліну рівні ДГЕА та ДГЕА-С у крові підвищувались у чоловіків, але не в жінок [22, 23].

При дослідженні активності ферменту 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази 1 (11 $\beta$ -ГСД1), який каталізує перетворення стероїдів наднирковозалозного походження на біологічно активну форму (тобто, кортизолу на кортизол), було встановлено, що існують ендogenous інгібітори цього ферменту [24], які так само,

як і кортикостероїди, продукуються в надниркових залозах [25]. Спочатку вони отримали назву «фактори, подібні до гліцирритинової кислоти» (glycyrrhetic acid-like factors (GALFs)). Через певний час було доведено, що таким інгібітором є ДГЕА, який перетворюється у тканинах на  $7\alpha$ -гідрокси-ДГЕА. Останній також слугує субстратом для  $11\beta$ -ГСД1, тому ДГЕА в цьому випадку проявляє конкурентні інгібіторні властивості щодо дії цього ферменту [26-28].

ДГЕА виступає природним антиглюкокортикоїдом у зв'язку з його гальмівним впливом на синтез кортизолу. Водночас зменшення з віком розмірів сітчастої зони кори надниркових залоз зі збереженням їх пучкової зони призводить до падіння секреції наднирковозалозних андрогенів на тлі збереження секреції кортизолу і, відповідно, зниження співвідношення кортизол/ДГЕА [29]. Це підтверджено в довготривалому дослідженні 4255 ветеранів війни у В'єтнамі, у якому було встановлено, що низькі рівні ДГЕА-С негативно, а відношення кортизол/ДГЕА-С – позитивно асоціювались зі смертністю від серцево-судинних, онкологічних та інших захворювань. Крім того, виявлено позитивну вірогідну асоціацію показників відношення кортизол/ДГЕА-С із головними компонентами метаболічного синдрому – гіпертензією, високим рівнем глюкози та тригліцеридів, а також низьким вмістом ЛПВЩ [30].

Інша важлива функція ДГЕА полягає в тому, що він є попередником утворення статевих гормонів, особливо в людей похилого віку. Висловлено припущення, що ефекти ДГЕА можуть залежати від продуктів його перетворення, а також від співвідношення з гормонами, на рівень яких він впливає. Наприклад, метаболіт ДГЕА – етіохоландіон, який не може за своєю хімічною структурою трансформуватися в Т, викликає зменшення об'єму жирової тканини в людини [31]. Водночас відсутність втрати ваги після призначення ДГЕА можна пояснити впливом на м'язову тканину Т, який утворюється з ДГЕА в тканинах-мішенях за участі відповідних ферментних систем [4]. Вважають, що в цьому процесі важливу роль відіграє співвідношення ДГЕА і Т, завдяки якому може модулюватися чутливість до інсуліну [32]. У чоловіків зростання вмісту ДГЕА і Т у крові асоціюється з підвищенням чутливості до інсуліну; тоді як у жінок введення препарату Т індукує резистентність до інсу-

ліну, і навпаки, чутливість до інсуліну поновлюється після фармакологічного 16-кратного збільшення коефіцієнта ДГЕА/Т.

Крім того, ДГЕА і ДГЕА-С блокують активність  $17\beta$ -оксистероїдоксидоредуктази, що викликає пригнічення метаболізму Т. При цьому посилюється андрогенний ефект введеного ДГЕА.

Встановлено, що ДГЕА справляє вплив на енергетичні процеси, викликаючи неконкурентне пригнічення ключового ферменту пентозофосфатного циклу – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД). Блокування утворення відновленого НАДФН (який є основним донатором водню у тканинному перетворенні кортизолу на кортизол під дією  $11\beta$ -ГСД1) виступає додатковим механізмом опосередкованого ДГЕА зниження продукції кортизолу. Відомо, що надмірна кількість або недостатність НАДФН у тканинах підвищує або пригнічує синтез жирних кислот, холестерину і деяких стероїдних гормонів, а також він необхідний для перетворення фолієвої кислоти на тетрагідрофолат, що має важливе значення в біосинтезі гомоцистеїну та синтезі пуринів *de novo*. Гальмуючи активність Г6ФД у пентозофосфатному циклі, ДГЕА зменшує при цьому утворення цілої низки чинників, які сприяють патологічним змінам в організмі, а саме жирних кислот, ліпідів, сечової кислоти тощо.

У клінічних дослідженнях виявлено багатогранні терапевтичні властивості ДГЕА і ДГЕА-С, зокрема, антиатерогенні, імуномодуючі, протиалергійні, нейропротекторні та антистресорні ефекти [33-35]. Проте дані щодо впливу ДГЕА на інсулінорезистентність у людини мають суперечливий характер. З одного боку, введення його в різних дозах не впливало на показники чутливості до інсуліну, незалежно від ІМТ [36, 37]; з іншого боку, низка авторів виявили чіткий позитивний вплив ДГЕА на чутливість до інсуліну [38], а також на перебіг та розвиток ускладнень при ЦД-2 [39-41].

Показано, що застосування ДГЕА в літніх людей справляло відчутні позитивні ефекти, які залежали від статі пацієнтів. Так, ДГЕА знижував накопичення жиру в чоловіків (але не в жінок), підвищував чутливість до інсуліну в жінок (але не в чоловіків), позитивно впливав на метаболізм кісткової тканини, а також стимулював утворення інсуліноподібних чинників росту. Тому не випадково ДГЕА пропонують розглядати як потенційний препарат для літніх людей [4, 34].

Аналізуючи суперечливість клінічних ефектів ДГЕА, низка дослідників дійшли висновку, що для отримання терапевтичного ефекту від введення ДГЕА, ймовірно, необхідне тривале його застосування в достатній дозі [39, 40].

Разом із тим, ще мало відомо про механізми дії ДГЕА, які забезпечують широкий спектр його біологічних ефектів. На цьому шляху найбільший прорив у розумінні біологічної дії ДГЕА внесли результати робіт, які дозволили обґрунтувати таке важливе наукове поняття, як інтракринологія [18].

До останнього часу остаточно не вивчено статеві особливості балансу між ДГЕА та андрогенами при різних рівнях інсулінемії у хворих на ЦД-2. Тому в наших дослідженнях ми зосередили увагу на вивченні цих питань.

## Матеріали та методи

Проведено дослідження 200 хворих на ЦД-2 типу (133 чоловіки і 67 жінок), які лікувались у ДУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Обстеження хворих включало аналіз скарг, ретельне вивчення анамнезу захворювання, визначення антропометричних показників (зріст, вага, ІМТ, ОТ, ОС), аналіз загальноклінічних, біохімічних та гормональних показників. ІМТ (індекс Кетле) розраховувався як відношення маси тіла в кілограмах до показника росту в метрах квадратних. ІМТ у межах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> оцінювався як норма, 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> – як надлишок ваги, 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння I ступеня, 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння II ступеня, 40,0-44,9 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння III ступеня. Для з'ясування виду ожиріння розраховували індекс абдомінального ожиріння шляхом визначення співвідношення ОТ/ОС.

У кожного хворого було одержано зразки плазми крові натще, які зберігалися при температурі -20 °С до аналізу. Концентрацію ДГЕА-С, Т, та кортизолу в плазмі крові досліджували радіоімуннологічним методом за допомогою відповідних наборів «RIA DHEA sulfate», «RIA Testosterone direct» та «RIA Cortisol» (IMMUNOTECH, Франція), ТЕЗГ – імунорадіометричним аналізом за допомогою набору «SHBG IRMA» (IMMUNOTECH, Франція). Індекс вільного тестостерону (ІВТ) обчислювали як відношення вмісту загального Т до ТЕЗГ, помножене на 100 [41]. Біохімічні параметри у плазмі крові визначали за до-

помогою стандартних методик.

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Origin із використанням критерію t Стьюдента та визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p). Статистично достовірними вважали відмінності при p<0,05, що підтверджувало 95% вірогідність. Значення показника 0,05<p<0,1 свідчило про наявність тенденції до вірогідності розходжень значень показників, що порівнювались.

## Результати та їх обговорення

Відомо, що ЦД-2 розвивається в людей похилого віку, в організмі яких превалюють інволюційні зміни, які доцільно розглядати як можливий чинник виникнення захворювання і впливу на його перебіг. Тому, передусім, ми спрямували наші дослідження на з'ясування вікових і статевих особливостей зміни концентрації ДГЕА та його відношення до Т у хворих на ЦД-2. У результаті проведених досліджень було встановлено, що в чоловіків рівні ДГЕА-С достовірно зменшуються, починаючи з групи обстежуваних віком 50-59 років, що супроводжується одночасним зниженням рівня вільної форми Т (**табл. 1**). При цьому значення відношення ДГЕА-С/Т практично не змінюється. Враховуючи, що в чоловіків із віком вміст Т у крові знижується, відсутність зміни його концентрації в досліджуваних хворих можна пояснити, із певною часткою ймовірності, підвищенням його внутрішньоклітинного (інтракринного) утворення з ДГЕА в андрогенчутливих тканинах, що може забезпечувати збереження рівня цього стероїдного гормону в крові. У жінок достовірно знижувались лише показники вільної форми Т, тоді як рівень ДГЕА-С із віком не зазнавав змін. Концентрація кортизолу в крові не змінювалась ні в чоловіків, ні в жінок.

При розподілі хворих на десять груп (децилів) за показниками ДГЕА-С (**табл. 2**) вдалось виявити, що низькі концентрації ДГЕА-С достовірно асоціювались із нижчими показниками відношення ДГЕА-С/Т як у чоловіків, так і в жінок. Окрім того, низькі показники ДГЕА-С супроводжувались зниженням вільної форми Т незалежно від статі. Статеві відмінності полягали в тому, що в нижніх децилях ДГЕА-С у чоловіків спостерігались вищі рівні ТЕЗГ, на відміну від жінок, у яких взагалі не

**Таблиця 1.** Показники гормонального балансу у хворих на ЦД-2 залежно від віку і статі

Вікова група, рр.	Інсулін, мкОд/мл	ТЕЗГ, нмоль/л	Т, нмоль/л	ІВТ, %	ВТ	% ВТ	ДГЕА-С, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	ДГЕА-С/Т
<b>ЧОЛОВІКИ</b>									
30-39 (n-7)	6,28 ±2,46	33,27 ±9,73	16,32 ±3,61	71,14 ±24,02	0,33 ±0,04	2,31 ±0,30	7957,14 ±2784,49	754,0 ±65,22	465,90 ±224,36
40-49 (n-31)	9,13 ±1,07	35,46 ±3,47	15,78 ±1,17	52,15 ±4,07	0,32 ±0,02	2,12 ±0,09	5734,51 ±565,94	474,92 ±30,89	413,11 ±47,51
50-59 (n-50)	10,93 ±1,28	43,35 ±4,25	13,83 ±0,99	37,98 ±2,97 <sup>1,2</sup>	0,26 ±0,02	1,92 ±0,07	4056,96 ±444,56 <sup>1,2</sup>	489,18 ±29,58	400,74 ±71,02
60-69 (n-32)	9,80 ±1,23	43,76 ±6,49	12,62 ±1,28	33,29 ±3,33 <sup>1,2</sup>	0,20 ±0,01 <sup>1,2</sup>	1,86 ±0,09	3373,75 ±455,58 <sup>1,2</sup>	543,31 ±39,88	326,02 ±39,52
70-79 (n-5)	6,36 ±1,27	83,27 ±18,44 <sup>1,2,3,4</sup>	13,07 ±4,08	16,26 ±5,11 <sup>2,3</sup>	0,13 ±0,03 <sup>1,2</sup>	1,15 ±0,19 <sup>1,2</sup>	1662 ±192,23 <sup>2</sup>	359,03 ±71,38	279,49 ±96,92
<b>ЖІНКИ</b>									
30-39 (n-7)	11,46 ±1,37	31,31 ±7,98	2,35 ±0,63	9,67 ±2,19	0,05 ±0,01	2,04 ±0,23	3293,33 ±1,206	459,70 ±106,97	1951,75 ±422,76
40-49 (n-13)	15,76 ±5,34	40,45 ±13,43	1,69 ±0,37	9,40 ±4,09	0,03 ±0,01	2,10 ±0,20	3978,18 ±1047,88	388,85 ±25,49	4542,24 ±2144,18
50-59 (n-24)	11,90 ±1,73	36,51 ±4,09	1,78 ±0,24	5,64 ±0,92	0,04 ±0,01	1,86 ±0,15	3387,39 ±476,97	379,9 ±51,60	2156,66 ±249,38
60-69 (n-21)	9,81 ±2,17	41,55 ±4,68	1,50 ±0,19	4,54 ±0,69 <sup>1</sup>	0,02 ±0,003 <sup>1</sup>	1,67 ±0,11	3415,09 ±661,53	358,96 ±48,00	2419,10 ±554,97

Примітки: різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) 1 – порівняно з віковою групою 30-39 років; 2 – із групою 40-49 років; 3 – із групою 50-59 років; 4 – із групою 60-69 років. ТЕЗГ- тестостерон-естрадіолзв'язувальний глобулін; Т- тестостерон; ІВТ- індекс вільного тестостерону; ВТ – вільний тестостерон; ДГЕА-С - деїдрогенандростерону сульфат.

було зафіксовано будь-яких змін. При цьому в жінок, на відміну від чоловіків, зафіксовано достовірне зниження концентрації загального Т та кортизолу. Останній факт може свідчити про розвиток аденопаузи в цієї групи досліджуваних жінок із ЦД-2, що може пояснювати зменшення утворення Т із попередників наднирковозалозного походження.

Додатковий аналіз взаємовідносин між досліджуваними показниками та концентрацією інсуліну не виявив певних закономірностей ні в чоловіків, ні в жінок, тобто збільшення рівня інсуліну (при розподілі на децилі за рівнем інсуліну) не супроводжувалось виразними достовірними змінами рівня ДГЕА-С у сироватці крові (дані не наводяться). Це підтвердило висновки, зроблені з даних розподілу на децилі за рівнем ДГЕА-С, представлених вище (табл. 2).

Аналіз взаємовідносин між концентрацією ДГЕА-С і ТЕЗГ шляхом розподілу хворих на децилі за показниками ТЕЗГ (табл. 3) також підтвердив, що нижчі рівні ТЕЗГ супроводжуються достовірним підвищенням концентрації ДГЕА-С у крові та величини відношення ДГЕА-С/Т у чоловіків, а також зростанням

рівня вільної форми Т як у чоловіків, так і в жінок. У чоловіків при цьому спостерігались нижчі значення концентрації загального Т.

Таким чином, можна констатувати, що позитивні взаємозв'язки між вільними формами Т та ДГЕА-С спостерігались як у чоловіків, так і в жінок, причому найвиразнішими вони були в чоловіків старших вікових груп. Зазначені зміни асоціювались із підвищеним рівнем ТЕЗГ у плазмі крові.

Слід зазначити, що рівень ДГЕА-С у крові в межах норми ще не свідчить про відсутність патологічних змін. Важливим є напрямком реалізації його дії: чи він перетвориться внутрішньотканинно на статеві гормони в органах репродукції (за їх потреби в умовах інволюційного зниження функції статевих залоз), чи він проявить антиглюкокортикоїдний ефект, гальмуючи перетворення кортизолу на кортизол, запобігаючи розвиткові внутрішньотканинного псевдоальдостеронізму [4]. Хоча отримані нами дані не виявили істотних змін рівня кортизолу в плазмі крові у хворих на ЦД-2 залежно від рівня ДГЕА-С (табл. 3), це не є ознакою відсутності патологічних змін

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ • Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Статеві особливості взаємозв'язку між показниками андрогенного забезпечення хворих на ЦД і концентрацією ДГЕА-С у плазмі крові

Досліджувані показники	Децилі ДГЕА-С (нмоль/л)									
	1 910-1400	2 1410-1950	3 1960-2270	4 2290-2610	5 2630-3280	6 3330-4090	7 4110-4680	8 4750-6290	9 6300-9460	10 9530-3280
<b>ЧОЛОВІКИ</b>										
<b>Інсулін, мкОд/мл</b>	9,84 ±2,26	11,40 ±1,68	8,13 ±1,31	9,83 ±2,71	9,03 ±1,43	10,07 ±1,65	7,49 ±1,69	8,57 ±1,32	10,71 ±1,57	11,88 ±3,30
<b>ТЕЗГ, нмоль/л</b>	40,06 ±8,02	43,47 ±7,51 p<0,05	66,34 ±16,52 p<0,05	67,22 ±10,42 p<0,01	40,89 ±4,53 p<0,01	34,66 ±3,55 p<0,05	35,42 ±4,15 p<0,05	39,50 ±6,25 p<0,05	29,06 ±5,58	25,73 ±3,47
<b>T, нмоль/л</b>	12,43 ±1,39	12,55 ±1,57	17,50 ±3,04	15,55 ±2,14	14,39 ±2,13	10,97 ±0,87 p<0,02	12,32 ±1,57	11,99 ±1,75	14,58 ±2,19	15,65 ±1,81
<b>ІВТ, %</b>	39,04 ±6,73 p<0,05	33,77 ±3,77 p<0,01	37,30 ±8,72 p<0,05	28,18 ±3,95 p<0,01	35,03 ±3,20 p<0,05	36,50 ±5,17 p<0,01	40,01 ±5,65 p<0,02	36,02 ±6,02 p<0,01	56,39 ±5,62	73,21 ±13,28
<b>ВТ, нмоль/л</b>	0,24 ±0,03 p<0,02	0,21 ±0,02 p<0,001	0,27 ±0,05	0,22 ±0,03 p<0,01	0,25 ±0,03 p<0,01	0,25 ±0,03 p<0,01	0,24 ±0,03 p<0,02	0,28 ±0,07	0,31 ±0,03	0,37 ±0,04
<b>ВТ, %</b>	1,98 ±0,15 p<0,02	1,89 ±0,16 p<0,01	1,62 ±0,17 p<0,001	1,42 ±0,13 p<0,05	1,87 ±0,10 p<0,001	2,01 ±0,11 p<0,02	1,97 ±0,14 p<0,05	1,95 ±0,15 p<0,02	2,38 ±0,16	2,47 ±0,14
<b>Кортизол, нмоль/л</b>	551,96 ±63,84	425,93 ±43,21	536,28 ±77,58	494,13 ±61,60	433,91 ±39,55	407,98 ±85,51	596,36 ±34,78	563,72 ±112,29	535,58 ±85,07	478,4 ±38,41
<b>ДГЕА-С/Т, нмоль/л</b>	213,70 ±56,01 p<0,01	156,69 ±15,23 p<0,01	198,31 ±38,45 p<0,01	184,98 ±16,41 p<0,01	267,00 ±38,08 p<0,01	363,18 ±33,25 p<0,05	562,58 ±170,96	561,45 ±82,38	695,25 ±130,18	855,35 ±238,50
<b>Децилі ДГЕА-С (нмоль/л)</b>										
	1 370-750	2 790-1290	3 1290-1540	4 1590-2050	5 2070-2550	6 2620-3520	7 3590-4080	8 4150-4450	9 5590-7410	10 7610-13640
<b>ЖІНКИ</b>										
<b>Інсулін, мкОд/мл</b>	10,08 ±3,87	10,49 ±1,82	13,78 ±2,48	8,47 ±2,83	11,54 ±3,72	11,73 ±3,48	8,76 ±1,81	23,51 ±12,85	17,04 ±4,59	9,08 ±2,14
<b>ТЕЗГ, нмоль/л</b>	51,24 ±13,07	43,35 ±6,97	26,10 ±1,97	63,89 ±26,72	30,03 ±7,74	31,68 ±4,62	31,99 ±4,20	32,86 ±7,92	32,52 ±6,06	43,72 ±10,59
<b>T, нмоль/л</b>	0,95 ±0,15 p<0,01	1,68 ±0,68	1,93 ±0,90	1,08 ±0,11 p<0,01	1,28 ±0,12 p<0,02	1,45 ±0,24 p<0,05	1,88 ±0,28	1,68 ±0,16 p<0,05	2,15 ±0,26	2,92 ±0,59
<b>ВТ, нмоль/л</b>	0,01 ±0,001 p<0,05	0,02 ±0,01	0,04 ±0,01	0,05 ±0,04	0,02 ±0,003	0,02 ±0,005	0,04 ±0,009	0,03 ±0,003	0,04 ±0,006	0,05 ±0,02
<b>ВТ, %</b>	1,49 ±0,24	1,60 ±0,13	1,96 ±0,18	1,58 ±0,29	2,1 ±0,30	1,90 ±0,15	2,35 ±0,37	1,98 ±0,26	1,66 ±0,31	1,75 ±0,27
<b>Кортизол, нмоль/л</b>	481,80 ±61,06 p<0,05	345,60 ±60,72	362,55 ±43,55	442,33 ±87,24	329,15 ±110,45	418,11 ±68,33	403,46 ±24,13	364,75 ±48,23	418,02 ±56,21	281,03 ±65,86
<b>ДГЕА-С/Т, нмоль/л</b>	1211,71 ±285,29 p<0,05	1172,96 ±170,85 p<0,05	964,62 ±311,28	1791,65 ±198,34	1923,02 ±225,59	2469,25 ±473,89	2307,88 ±359,03	2945,55 ±370,58	3125,88 ±421,06	7451,92 ±2991,29

Примітка: тут і в табл. 3 р – вірогідність різниці порівняно з верхнім децилем.

стану процесів локального внутрішньотканинного перетворення кортизону. За даними літератури, гальмівну дію ДГЕА на перетворення кортизону на кортизол варто визначати шляхом розрахунку відношення показників екскреції метаболітів глюкокортикоїдів із сечею до концентрації ДГЕА-С у крові з подальшим їх порівнянням із відношенням показників екскреції глюкуронідів андрогенів до ДГЕА-С.

У такий спосіб можна точніше визначити напрямок внутрішньотканинної дії ДГЕА, ніж аналізуючи його показники в крові [18], що буде наступним завданням нашої роботи.

**Висновки**

1. Показано, що в чоловіків із віком відбувалось паралельне зниження рівня ДГЕА-С і вільної

**Таблиця 3.** Статеві особливості показників андрогенного забезпечення хворих на ЦД ДГЕА-С залежно від рівня ТЕЗГ

Досліджувані показники	Децилі ТЕЗГ, нмоль/л									
	1 6,65-16,13	2 16,30-21,54	3 21,98-25,11	4 25,36-31,25	5 31,38-34,79	6 35,03-37,51	7 37,73-43,47	8 44,51-55,24	9 56,56-71,89	10 74,40-227,3
<b>ЧОЛОВІКИ</b>										
<b>Т, нмоль/л</b>	9,74 ±0,98 p<0,01	10,26 ±1,40 p<0,01	11,96 ±1,97 p<0,02	12,57 ±0,85 p<0,01	12,99 ±1,37 p<0,02	13,52 ±1,93 p<0,05	14,08 ±1,57 p<0,05	13,23 ±1,65 p<0,05	21,36 ±2,58	20,26 ±2,89
<b>ІВТ, %</b>	79,43 ±12,73 p<0,001	52,35 ±6,66 p<0,001	51,28 ±8,21 p<0,001	45,37 ±3,57 p<0,001	38,40 ±4,46 p<0,001	37,17 ±5,27 p<0,01	34,86 ±4,06 p<0,01	26,65 ±3,49 p<0,05	33,45 ±3,91 p<0,01	18,09 ±3,04
<b>ВТ, нмоль/л</b>	0,29 ±0,03 p<0,01	0,26 ±0,03 p<0,05	0,28 ±0,05 p<0,05	0,28 ±0,02 p<0,01	0,25 ±0,03 p<0,05	0,26 ±0,04 p<0,05	0,25 ±0,03 p<0,05	0,23 ±0,03	0,30 ±0,04 p<0,01	0,16 ±0,03
<b>% ВТ</b>	2,98 ±0,05 p<0,001	2,57 ±0,03 p<0,001	2,40 ±0,04 p<0,001	2,20 ±0,03 p<0,001	1,94 ±0,06 p<0,001	1,90 ±0,03 p<0,001	1,78 ±0,03 p<0,001	1,56 ±0,03 p<0,001	1,38 ±0,03 p<0,001	0,91 ±0,07
<b>ДГЕА-С, нмоль/л</b>	8483,07 ±1594,21 p<0,01	5566,15 ±1215,38 p<0,05	3819,07 ±693,12	3724,61 ±410,34	4737,14 ±829,97	5187,14 ±1085,82	3016,42 ±617,49	3183,84 ±723,86	3583,84 ±473,84	3066,15 ±594,46
<b>ДГЕА-С/Т</b>	918,57 ±257,48 p<0,01	531,28 ±109,62 p<0,02	516,24 ±106,77 p<0,05	309,73 ±45,83	367,52 ±65,89	521,01 ±171,96	273,07 ±38,29	241,23 ±33,58	222,77 ±52,39	227,19 ±49,43
<b>Децилі ТЕЗГ, нмоль/л</b>										
	1 6,32-17,78	2 17,90-22,66	3 23,07-26,39	4 26,89-30,13	5 30,22-31,69	6 32,16-35,11	7 35,52-36,22	8 37,21-46,74	9 47,08-62,59	10 62,83-193,6
<b>ЖІНКИ</b>										
<b>Т, нмоль/л</b>	1,69 ±0,61	1,78 ±0,35	1,37 ±0,16	2,07 ±0,71	1,24 ±0,26	2,17 ±0,70	1,39 ±0,19	2,29 ±0,46	1,66 ±0,18	1,24 ±0,32
<b>ІВТ, %</b>	15,47 ±6,16 p<0,05	8,55 ±1,64 p<0,001	5,45 ±0,62 p<0,001	7,38 ±2,70 p<0,05	4,01 ±0,88 p<0,05	6,38 ±1,98 p<0,02	3,86 ±0,52 p<0,01	5,50 ±1,10 p<0,01	3,12 ±0,44 p<0,05	1,52 ±0,54
<b>ВТ, нмоль/л</b>	0,05 ±0,01 p<0,05	0,04 ±0,01 p<0,01	0,06 ±0,03	0,04 ±0,01 p<0,05	0,02 ±0,01	0,03 ±0,01 p<0,05	0,02 ±0,003 p<0,05	0,03 ±0,006 p<0,01	0,03 ±0,009 p<0,05	0,01 ±0,004
<b>% ВТ</b>	2,74 ±0,12 p<0,001	2,32 ±0,03 p<0,001	2,12 ±0,03 p<0,001	1,95 ±0,03 p<0,001	1,43 ±0,30	1,79 ±0,01 p<0,001	1,70 ±0,006 p<0,001	1,56 ±0,03 p<0,001	1,71 ±0,41 p<0,05	0,9 ±0,09
<b>ДГЕА-С, нмоль/л</b>	4341,42 ±1600,83	4075,71 ±922,66	3435,71 ±879,29	1568,57 ±303,19	2842 ±974,38	3157,5 ±1192,14	3505 ±1106,19	4610 ±1179,21	3491 ±1080,50	3181,42 ±1438,72
<b>ДГЕА-С/Т</b>	7218,4 ±4129,87	2231,66 ±286,98	2572,2 ±423,09	1209,4 ±437,72 p<0,01	2250,45 ±557,41	2618,03 ±1104,11	2353,16 ±558,55	1890,25 ±303,63 p<0,01	1865,15 ±402,62 p<0,01	3315,64 ±1485,91

- форми тестостерону. У жінок із віком знижувались показники вільної форми тестостерону. Концентрація кортизолу в крові не змінювалась ні в чоловіків, ні в жінок.
- Нижчі рівні ТЕЗГ супроводжувались достовірним підвищенням концентрації ДГЕА-С у крові та величини відношення ДГЕА-С/Т у чоловіків, а також зростанням рівня вільної форми тестостерону, як у чоловіків, так і в жінок, із найбільшою виразністю в чоловіків старших вікових груп.
  - Низькі концентрації ДГЕА-С асоціювались із нижчими показниками відношення ДГЕА-С/Т як у чоловіків, так і в жінок, що вказує на більш інтенсивне перетворення ДГЕА-С на тестостерон. Низькі показники ДГЕА-С супроводжувались зниженням вільних форм тестостерону незалежно від статі.
  - Статеві відмінності полягали в тому, що в нижніх децилях ДГЕА-С у чоловіків спостерігались вищі рівні ТЕЗГ, тоді як у жінок не було зафіксовано будь-яких змін.

Виявлене в жінок (на відміну від чоловіків) зниження концентрації загального тестостерону та кортизолу може пояснюватись зменшенням утворення тестостерону з попередників наднирковозалозного походження за умов розвитку адренопаузи.

## Література

- Alberti L., Girola A., Gilardini L. et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome are associated with increased expression of 11 -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in obese subjects // *Int. J. Obes.* 2007, 31, N 12, 1826-1831.
- Schoorlemmer R.M., Peeters G.M., van Schoor N.M., Lips P. Relationships between cortisol level, mortality and chronic diseases in older persons // *Clin. Endocrinol.* 2009, 71, N 6, 779–786.
- Cooper M.S., Stewart P.M. 11 -Hydroxysteroid Dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2009, 94, N 12, 4645-4654.
- Гончаров Н.П., Кацяя Г.В. Гормон здоров'я и долголетия. М.: Изд-во «Адамант», 2012. 158 с.
- Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women // *Prog. Brain Res.* 2010, 182, 97-148.
- Haren M.T., Malmstrom T.K., Banks W. et al. Lower serum DHEAS levels are associated with a higher degree of physical disability and depressive symptoms in middle-aged to older African American women. // *Maturitas.* 2007, 57, N4, 347-360.
- Tchernof A., Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies // *Eur. J. Endocrinol.* 2004, 151, 1–14.
- Wong S.Y., Leung J.C., Kwok T. et al. Low DHEAS levels are associated with depressive symptoms in elderly Chinese men: results from a large study // *Asian J. Androl.* 2011, 13, N 6, 898-902.
- Cappola A.R., O'Meara E.S., Guo W. et al. Trajectories of dehydroepiandrosterone sulfate predict mortality in older adults: the cardiovascular health study // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2009, 64, N 12, 1268-1274.
- Johannes C.B., R.K. Stellato, H.A. Feldman et al. Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardio-vascular disease risk factors in women: longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study // *J. Clin. Epidemiol.* 1999, 52, 95–103.
- Liu P.Y., Wishart S.M., Celermajer D.S. et al. Do reproductive hormones modify insulin sensitivity and metabolism in older men? A randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin // *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 148, 55–66.
- Bjornerem A., Straume B., Midtby M. et al. Endogenous sex hormones in relation to age, sex, lifestyle factors, and chronic diseases in a general population: the Tromso Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 6039–6047.
- Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. // *Diabetes Care.* 2000, 23, 490-494.
- Haffner S.M. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000, 24, Suppl 2, S56-S58.
- Laughlin G.A., Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: The Rancho Bernardo Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 3561-3568.
- Sato K., Iemitsu M., Aizawa K. et al. DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats // *Nutr. Metab.* 2012, 9, N1, 47.
- Couillard C., Gagnon J., Bergeron J. et al. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, N 3, 1026-1031.
- Labrie F., Belanger A., Cusan L., Candau B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 2403-2409.
- Nair K.S., Rizza R.A., O'Brien P. et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men // *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, N 16, 1647-1659.
- Kupelian V. Low sex hormone binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, N 3, 843-850.
- Lavall e B., Provost P.R., Kahwash Z. et al. Effect of insulin on serum levels of dehydroepiandrosterone metabolites in men. // *Clin. Endocrinol.* 1997, 46, N 1, 93-100.
- Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women // *Diabetes Care.* 2000, 23, N 7, 912–918.
- Livingstone C., Collison M. Sex steroids and insulin resistance // *Clin. Sci.* 2002, 102, N 2, 151–166.
- Walker A. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulation by intracellular glucose 6-phosphate // *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 27030-27036.
- Latif S.A., Pardo H.A., Hardy M.P., Morris D.J. Endogenous selective inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms 1 and 2 of adrenal origin // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005, 243, N 1-2, 43-50.
- Apostolova G., Schweizer R.A., Balazs Z. et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005, 288, N 5, E957-E964.
- Hennebert O., Montes M., Favre-Reguillon A. et al. Epimerase activity of the human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 on 7-hydroxylated C19-steroids // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009, 114, N 1-2, 57-63.
- Muller C., Hennebert O., Morfin R. The native anti-glucocorticoid paradigm // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006, 100, N 1-3, 95-105.
- Di Luigi L., Guidetti L., Baldari C. et al. Cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone sulphate/cortisol ratio responses to physical stress in males are influenced by pubertal development // *J. Endocrinol. Invest.* 2006, 29, N 9, 796-804.

30. Carroll D., Phillips A.C., Lord J.M. et al. Cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate, their ratio and hypertension: evidence of associations in male veterans from the Vietnam Experience Study // *J. Hum. Hypertens.* 2011, 25, N 7, 418-424.
31. Zumoff B., Strain G.W., Heymsfield S.B. et al. A randomized double blind crossover study of the antiobesity effects of etiocholanedione // *Obes. Res.* 1994, 2, 13-18.
32. Fujioka K., Kajita K., Wu Z. et al. Dehydroepiandrosterone reduces preadipocyte proliferation via androgen receptor // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012, 302, N 6, E694-704.
33. Dhataria K., Bigelow M.L., Nair K.S. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women // *Diabetes.* 2005, 54, N 3, 765-769.
34. Genazzani A.D., Lanzoni C., Genazzani A.R. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? // *Drugs Aging.* 2007, 24, N 3, 173-185.
35. Basu R., Man C.D., Campioni M. et al. Two years of treatment with dehydroepiandrosterone does not improve insulin secretion, insulin action, or postprandial glucose turnover in elderly men or women // *Diabetes.* 2007, 56, N 3, 753-766.
36. Talaei A., Amini M., Siavash M., Zare M. The effect of dehydroepiandrosterone on insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance // *Hormones.* 2010, 9, N 4, 326-331.
37. Rabijewski M., Zgliczy ski W. Positive effects of DHEA therapy on insulin resistance and lipids in men with angiographically verified coronary heart disease – preliminary study // *Endokrynol. Pol.* 2005, 56, N 6, 904-910.
38. El Hussein N.M., Said E.S., El Shahat M.N., Othman A.I. Impact of trace element changes on dehydroepiandrosterone sulfate in healthy and diabetic states among middle-age and elderly Egyptians // *Biol. Trace Elem. Res.* 2011, 143, N 3, 1451-1460.
39. Kameda W., Daimon M., Oizumi M. et al. Association of decrease in serum dehydroepiandrosterone sulfate levels with the progression to type 2 diabetes in men of a Japanese population: the Funagata Study // *Metabolism.* 2005, 54, N 5, 669-676.
40. Huppert F.A., Van Niekerk J.K. WITHDRAWN: Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, 18, N 2, CD000304.
41. Fujioka K., Kajita K., Wu Z. et al. Dehydroepiandrosterone reduces preadipocyte proliferation via androgen receptor // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012, 302, N 6, E694-E704.

## Половые и возрастные особенности взаимоотношений между концентрацией дегидроэпиандростерона сульфата и андрогенным обеспечением организма у больных сахарным диабетом 2 типа

Корпачева-Зинич Л.В., Корпачева Т.И.

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

**Резюме.** Установлено, что у мужчин, больных сахарным диабетом 2 типа, с возрастом происходит параллельное снижение

уровней дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и свободной формы тестостерона (Т) в крови. Более высоким концентрациям ДГЭА-С у мужчин соответствовали более низкие уровни тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ) и более высокие значения свободной формы Т, а также большие величины соотношения ДГЭА-С/Т. Низкие концентрации ДГЭА-С ассоциировались с возрастанием уровня ТЭСГ (особенно у мужчин), снижением свободной формы Т и с более низкими показателями соотношения ДГЭА-С/Т, что указывает на более интенсивное превращение ДГЭА-С в Т у больных независимо от пола. Половые особенности состояли в том, что в нижних децилях ДГЭА-С у мужчин наблюдались более высокие уровни ТЭСГ, во время как у женщин не были зафиксированы заметных изменений. Выявленное у женщин снижение концентрации общего Т и кортизола, в отличие от мужчин, может объясняться уменьшением образования Т из предшественников надпочечникового происхождения в условиях развития аденопаузы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, половые особенности, возрастные особенности, тестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат, тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин.

## Gender and age-related peculiarities of interrelations between dehydroepiandrosterone sulfate and androgen supplying in 2 type diabetic patients

L.V. Korpacheva-Zinych, T.I. Korpacheva

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

**Summary.** A parallel decrease of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and free testosterone (T) serum levels have been established in type 2 diabetic men. Higher DHEA-S levels in patients have corresponded to lower SHBG and to higher free T serum concentrations, as well as to higher DHEA-S/T ratios. Low DHEA-S concentrations have associated with increased SHBG levels (especially in men), decreased free T level, and lower DHEA-S/T ratios regardless of sex. This may indicate more intensive conversion of DHEA-S into T both in men and women. Gender differences have been presented as higher SHBG levels in men from low deciles of DHEA-S, while in women these changes have been absent. It is assumed that decreasing of total T and cortisol levels in women may be related to declining of testosterone formation from adrenal precursors in conditions of adropause development.

**Keywords:** 2 type diabetes, gender peculiarities, age-related peculiarities, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, sex hormone binding globulin.

(Надійшла 19.11.2012)

# Взаємозв'язок резистину та прозапальних інтерлейкінів у хворих на метаболічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу та кардіоміопатію при розладах травлення

Л.В. Журавльова  
Н.В. Сокольнікова

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Обстежено 64 хворих на метаболічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу з підвищеною вагою, 16 хворих на кардіоміопатію при розладах травлення і 20 практично здорових осіб із метою визначення стану і взаємозв'язків резистину, інтерлейкіну-1 $\beta$  та інтерлейкіну-6. У хворих на метаболічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу порівняно з хворими на кардіоміопатію при розладах харчування є більш вираженими структурно-функціональні зміни міокарда, які розвиваються не тільки за рахунок активації медіаторів запалення, а й за рахунок таких чинників, як інсулінорезистентність, глюкозотоксичність, надмірне накопичення інтраабдомінального жиру та, відтак, підвищеної експресії адипокіну з прозапальною активністю – резистину. Високодостовірні кореляційні зв'язки між резистином, інтерлейкіном-1 $\beta$ , інтерлейкіном-6 у групі хворих на метаболічну кардіоміопатію на тлі цукрового діабету 2 типу з надмірною масою тіла можуть свідчити про взаємну потенціувальну роль цих чинників у розвитку структурно-функціональних змін міокарда у вищезазначеного контингенту хворих.

**Ключевые слова:** метаболічна кардіоміопатія, діастолічна дисфункція, резистин, інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-6.

Захворювання міокарда некоронарогенної природи, різні за походженням та характером, зустрічаються досить часто і майже в усіх вікових категоріях.

Питання уніфікації та впорядкування номенклатури некоронарогенних хвороб міокар-

да було розглянуто Робочою групою експертів ВООЗ разом із Міжнародним товариством і Федерацією кардіологів у 1986 р. Згідно з цією класифікацією, будь-які захворювання міокарда, пов'язані з порушенням його функції, називають кардіоміопатіями (КМП), незалежно від етіології [1]. Первинна КМП – це патологія міокарда, яка розвивається незалежно від кардіальних чинників і проявляється по-

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

рушенням як структури, так і функції міокарда. На IX Національному конгресі кардіологів України серед інших некоронарогенних захворювань міокарда було виділено ендокринну КМП (КМП метаболічного генезу) та КМП при розладах харчування, які, на наш погляд, становлять неабиякий інтерес як для науковця, так і для практичного лікаря сучасного закладу охорони здоров'я [2].

Серед метаболічних КМП (МКМП) спеціалісти «Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» виділяють діабетичну КМП, яка виникає незалежно від ураження коронарних судин за рахунок мікро-, макроангіопатії, метаболічного пошкодження кардіоміоцитів і вегетативної нейропатії, що характерні для цукрового діабету (ЦД). МКМП на тлі ЦД призводить до порушення функції лівого шлуночка, діастолічної дисфункції (ДД) і розвитку серцевої недостатності (СН) [3-5]. При тривалому перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту, що пов'язані з порушенням всмоктування і перетравлення їжі, виникає ураження міокарда, яке супроводжується зниженням маси серцевого м'яза, дегенеративними змінами в міокарді та поступово призводить до розвитку СН [4]. У важких випадках за рахунок білково-енергетичної недостатності може розвиватися атрофія та інтерстиційний набряк міокарда [6].

Значну роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) при ЦД 2 типу, який у наш час набув надзвичайного поширення, відіграє надмірна вага тіла [5,6]. Роль надмірного накопичення інтраабдомінального жиру в розвитку КМП у хворих на ЦД 2 типу визначається зміною метаболізму вісцеральної жирової тканини, у результаті чого підвищується рівень чинників, що посилюють інсулінорезистентність (ІР) – лептину, резистину, чинника некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інших [5]. Наразі вважається, що один із найважливіших ефектів адипокінів зумовлений їх патогенетичною роллю в реалізації системного запалення, що сприяє розвитку ССЗ, ІР та ЦД 2 типу, а також патології шлунково-кишкового тракту та бронхообструктивних хвороб [8]. Деякі вчені припускають вплив дисфункції адипокінів на розвиток МКМП на тлі ЦД 2 типу [9]. Участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендоте-

лію дає можливість розглядати його в якості маркера, а можливо, й етіологічного чинника розвитку ССЗ у хворих на ЦД 2 типу з підвищеною вагою [10]. З урахуванням можливих прозапальних ефектів резистину висувуються припущення щодо його патогенетичної ролі в розвитку не тільки ІР, а й мозкового інсульту, патології травної системи тощо [11]. Однак на сучасному етапі біологічні та патофізіологічні ефекти резистину в міокарді, а тим більше їх вплив на розвиток МКМП на тлі ЦД 2 типу, до кінця не вивчено, і ця проблема залишається темою наукових дискусій.

Регуляцію основних функцій організму в нормі і за патологічних станів разом з іншими системами здійснює численна група цитокінів, зокрема, інтерлейкіни. До групи прозапальних інтерлейкінів, що беруть безпосередню участь у патогенезі ССЗ за рахунок цитотоксичної дії на міокард, відносять інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та ІЛ-6 [12]. Згідно з даними експериментальних досліджень, ІЛ-1 пригнічує скорочувальну здатність міокарда *in vitro* в моделях ізольованого серця і в культурі кардіоміоцитів, індукує апоптоз кардіоміоцитів, порушує функцію серцевого м'яза при СН. ІЛ-1 здатний швидко пригнічувати потенціал-залежний кальцієвий канал у кардіоміоцитах шлуночка щурів і скорочувальну функцію міокарда [13]. ІЛ-6 – це прозапальний цитокін, який виробляється багатьма типами клітин: фібробластами, ендотеліоцитами, моноцитами, адипоцитами тощо. ІЛ-6, ймовірно, відіграє певну роль у розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень [14,15]. У мишей, які споживають багато жирів, підвищена продукція ІЛ-6 жировою тканиною спричиняє розвиток ІР печінки [16]. Ці дані свідчать, що вісцеральна жирова тканина є важливим джерелом ІЛ-6, а також вказують на потенційний зв'язок між вісцеральним жиром, запаленням та ІР.

Водночас вплив різних патологічних чинників ушкодження міокарда на розвиток КМП на тлі ЦД 2 типу та у хворих на КМП із розладами травлення з різним фенотипом досі є недостатньо вивченим.

Тому метою нашого дослідження було визначити вміст резистину й інтерлейкінів ІЛ-1 та ІЛ-6 у хворих на МКМП на тлі ЦД 2 типу з підвищеною масою тіла та у хворих на КМП із розладами травлення, а також дослідити взаємовплив резистину, ІЛ-1 та ІЛ-6 у хворих на КМП різного генезу та їх роль у розвитку ДД як характерного для цього контингенту хворих розладу.

## Матеріали та методи

Було обстежено 64 хворих на МКМП на тлі субкомпенсованого ЦД 2 типу з давністю діабету до 9 років та індексом маси тіла вище 28,47 кг/м<sup>2</sup> середньої важкості без тяжких діабетичних ускладнень, які склали 1-шу групу; і 16 хворих на МКМП при синдромі мальабсорбції на тлі хронічного біліарного панкреатиту з нормальною вагою, які склали 2-гу групу. До контрольної групи було включено 20 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю.

Відповідно до мети нашої роботи, в обстежуваних хворих, крім загальноклінічних обстежень, визначали в крові рівні резистину імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів «BioVendor», ІЛ-1 та ІЛ-6 – імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів «Вектор-Бест».

Крім того, відповідно до рекомендацій Американського кардіографічного товариства, в усіх обстежуваних ехокардіографічним методом визначали показники діастолічної функції: максимальний пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення лівого шлуночка Е, максимальний пік діастолічного наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя А, відношення Е/А, тривалість фази ізовольюмічного розслаблення міокарда IVRT, час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення DT.

Кореляційний аналіз проводили між усіма досліджуваними показниками відповідно до закону їх розподілу з використанням ліцензованої програми Statistica 6,0.

## Результати

При порівнянні рівня резистину в досліджуваних групах було виявлено, що середній рівень цього адипокіну в 1-й (13,19±0,18 нг/мл) і 2-й (11,38±0,37 нг/мл) групах достовірно відрізнявся від такого в контрольній групі (10,06±0,35 нг/мл), а також поміж собою.

В обстежуваних хворих 1-ї групи рівень ІЛ-1 становив 14,76±0,28 пг/мл, 2-ї групи – 12,48±0,41 пг/мл а рівень ІЛ-6 відповідно – 13,28±0,27 пг/мл і 11,53±0,49 пг/мл. Порівняння середніх ІЛ-1 й ІЛ-6 у досліджуваних групах вказує на достовірність відмінностей у цих групах (табл. 1).

Для оцінки кореляційних зв'язків між вмістом резистину та інтерлейкінів ІЛ-1 й ІЛ-6 ви-

**Таблиця 1.** Вміст інтерлейкінів ІЛ-1β і ІЛ-6 у крові в обстежуваних групах хворих

Досліджувані показники	Група контролю (n=20)	Група 1 (n=64)	Група 2 (n=16)
ІЛ-1β, пг/мл	8,12±0,24	14,76±0,28*	12,48±0,41***
ІЛ-6, пг/мл	8,83±0,22	13,28±0,27*	11,53±0,49***

Примітка: \* - різниця порівняно з групою контролю вірогідна (p<0,05); \*\* - різниця порівняно з 1-ю групою вірогідна (p<0,05).

**Таблиця 2.** Кореляційні зв'язки між рівнями резистину та інтерлейкінів у крові хворих 1-ї групи

Пара змінних	Кількість хворих	Коефіцієнт Спірмена R	p
Резистин – ІЛ-1β	64	0,45	0,00019
Резистин – ІЛ-6	64	0,43	0,00039

**Таблиця 3.** Кореляційні зв'язки між рівнями резистину та інтерлейкінів у крові хворих 2-ї групи

Пара змінних	Кількість хворих	Коефіцієнт Спірмена R	p
Резистин – ІЛ-1β	16	0,24	0,038
Резистин – ІЛ-6	16	0,21	0,044

користували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Виявлений високодостовірний кореляційний зв'язок між розглянутими показниками представлено в табл. 2 і 3.

Як видно з таблиць 2 і 3, коефіцієнти кореляції в 1-й групі були вищими, ніж у 2-й групі. Виявлені взаємозв'язки між резистином, як можливим фактором запалення, і прозапальними інтерлейкінами у хворих на МКМП на тлі ЦД 2 типу, які мали надмірну вагу, є більш вираженими, ніж у хворих на МКМП на тлі розладів харчування. Але треба зауважити, що виявлені в 2-й групі зв'язки між резистином і маркерами запалення, хоч і були слабкими, однак залишалися достовірними.

Порівнюючи дані ехокардіографічних показників діастолічної функції Е/А, IVRT, DT у групах досліджених хворих, ми виявили, що середні значення цих показників достовірно відрізнялись у групах між собою: відношення Е/А в групі контролю дорівнювало 1,4±0,075, у 1-й групі – 0,82±0,022, у 2-й – 0,96±0,03; значення IVRT у групі контролю становило 79,75±1,73 мс, у 1-й групі – 106,44±0,94 мс, у 2-й групі – 93,61±1,25 мс. Рівень DT становив у середньому в групі контролю 182,2±3,68

**Таблиця 4.** Кореляційні зв'язки між ДД і рівнями резистину та інтерлейкінів у хворих 1-ї групи

Показники діастолічної функції	Резистин, нг/мл	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Е/А	-0,24*	-0,27*	-0,24*
IVRT, мс	0,20	0,14	0,29
DT, мс	0,26*	0,27*	0,02

Примітка: \* - кореляція достовірна ( $p < 0,05$ ).

мс, у 1-й групі –  $239,75 \pm 2,25$  мс, у 2-й групі –  $203,62 \pm 2,71$  мс.

Дослідження кореляційних зв'язків у хворих 1-ї групи між значеннями Е/А, IVRT, DT та резистином, ІЛ-1 та ІЛ-6 показало наявність достовірних залежностей між Е/А, DT і зазначеними показниками (табл. 4).

У 2-й групі хворих не було виявлено високодостовірних кореляційних зв'язків між показниками функції діастолі та резистином, ІЛ-1 та ІЛ-6, проте простежувалися взаємозв'язки між відношенням Е/А та резистином (коефіцієнт кореляції становив  $-0,18$ ,  $p < 0,05$ ), Е/А та ІЛ-1 (коефіцієнт кореляції дорівнював  $-0,20$ ,  $p < 0,05$ ).

Очевидно, що виявлені зміни міокарда в обстежених хворих розвиваються за рахунок прозапальної дії ІЛ-1 й ІЛ-6 та, ймовірно, прозапальних властивостей резистину. У хворих на МКМП на тлі ЦД 2 типу, що мають підвищену вагу, порівняно з хворими на КМП при розладах харчування є більш вираженою ДД міокарда, тому що вона розвивається не тільки за рахунок активації запальних процесів, а й за рахунок таких чинників, як ІР, глюкозотоксичність, надмірне накопичення інтраабдомінального жиру та, відтак, підвищеної експресії прозапального адипокіну резистину. Високодостовірні кореляційні зв'язки між резистином, ІЛ-1, ІЛ-6 у групі хворих на МКМП на тлі ЦД 2 типу з надмірною масою тіла можуть свідчити про взаємну потенціуювальну роль цих чинників у розвитку структурно-функціональних змін міокарда у вищезазначеного контингенту хворих.

Ми вважаємо, що з метою встановлення інших, не менш вагомих, чинників ризику розвитку МКМП у хворих на ЦД 2 типу з надмірною масою тіла необхідно продовжувати подальші дослідження в цій галузі.

## Література

- Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation*. 1996, 93, N 5, 841-842.
- Класифікації кардіоміопатій та міокардитів, які були затверджені на IX Національному конгресі кардіологів України (Київ, вересень 2008). <http://www.ukrcardio.org/UserFiles/File/NKKU-IX-Classification.pdf>.
- Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Lamb H.J. et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 54, N 16, 1524-1532.
- Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии. К.: Морион, 2008. 1404 с.
- Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Патогенез діабетичної кардіоміопатії // *Журн. АМН України*. 2010, 16, №2, 225-244.
- Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача-терапевта // *РМЖ «Онкология»*. 2011, № 1, Додаток, 24-28.
- Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // *Клин. медицина*. 2005, № 1, 4-9.
- Wang J., Leclercq I., Brymora J.M. et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis // *Gastroenterology*. 2009, 137, N 2, 712-723.
- Berghofer A., Pischon T., Reinhold T. et al. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review // *BMC Public Health*. 2008, 8, 200.
- Barnes K.M., Miner J.L. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans // *Curr. Protein Pept. Sci.* 2009, 10, N 1, 96-107.
- Schutte A.E., Huisman H.W., Schutte R. et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? // *Regulatory Peptides*. 2010, 164, 13813-13815.
- Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В.. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты // *X. – 2007. – С.4-90*.
- Гирин В.В. Участь цитокинового механизма у формировании сахарного диабета 1 типа // *Клин. медицина*. 2009, № 1, 28-30.
- Bastard J.P., Lagathu C., Caron M. et al. Point-counterpoint: interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis // *J. Appl. Physiol.* 2007, 102, 821-822.

15. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E. et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans // *Diabetes*. 2007, 56, 1010–1013.
16. Sabio G., Das M., Mora A. et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance // *Science*. 2008, 322, 1539–1543.

### Взаимосвязь резистина и провоспалительных интерлейкинов у больных с метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа и кардиомиопатией при расстройствах пищеварения

Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольникова

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Обследованы 64 больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа с повышенной массой тела, 16 больных кардиомиопатией при расстройствах пищеварения и 20 практически здоровых лиц с целью определения активности и взаимного влияния резистина, интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6. У больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа по сравнению с больными кардиомиопатией при расстройствах пищеварения были более выражены структурно-функциональные изменения миокарда, которые развиваются не только за счет активации медиаторов воспаления, но и за счет влияния таких факторов, как инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, избыточное накопление интраабдоминального жира и, вследствие этого, повышенной экспрессии адипокина с провоспалительной активностью резистина. Высокодостоверные корреляционные связи между резистином, интерлейкином-1 $\beta$ , интерлейкином-6 в группе больных метаболической кардиомиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа с избыточной массой тела могут свидетельствовать о взаимопотенцирующем действии этих факторов на развитие струк-

турно-функциональных изменений миокарда у вышеупомянутого контингента больных.

**Ключевые слова:** метаболическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, резистин, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6.

### Interaction of resistin and proinflammatory interleukins in patients with metabolic cardiomyopathy against the background type 2 diabetes and cardiomyopathy with dyspepsia

L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova

Kharkiv National Medical University

**Summary.** 64 overweight patients with metabolic cardiomyopathy associated with type 2 diabetes, 16 patients with cardiomyopathy and dyspepsia and 20 healthy persons were studied in order to determine the activity and interaction of resistin, interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6. The structural and functional changes in the myocardium were more pronounced in patients with metabolic cardiomyopathy associated with type 2 diabetes comparably to patients with cardiomyopathy and dyspepsia. They occur not only due to the activation of inflammatory processes, but also by factors such as insulin resistance, hyperglycemia, excessive accumulation of intra-abdominal fat and, therefore, increased expression of resistin proinflammatory activity. Highly reliable correlation between resistin, interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 may indicate the interdependent role of these factors in the development of structural and functional changes in the myocardium in the above group of patients.

**Keywords:** metabolic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, resistin, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6.

(Надійшла 28.11.2012)

# Взаємозв'язок між рівнем тестостерону, індексом маси тіла та тривалістю захворювання на ЦД 2 типу

О.В. Марусин

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** У статті проаналізовано рівень тестостерону та індекс маси тіла у хворих на цукровий діабет 2 типу і досліджено їх взаємозв'язок. У дослідженні брали участь 72 особи чоловічої статі, хворі на цукровий діабет 2 типу та метаболічний синдром, різних вікових категорій (30-39 р., 40-49 р., 50-59 р., 60 років і старші). До контрольної групи увійшли чоловіки відповідного віку з надмірною масою тіла, але без цукрового діабету. Дослідження показало, що на рівень тестостерону впливають ступінь ожиріння, тривалість цукрового діабету та вік хворого. Найнижчий рівень тестостерону спостерігався у віці 50-59 років і корелював із масою тіла.

**Ключові слова:** тестостерон, індекс маси тіла, цукровий діабет, метаболічний синдром.

Насьогодні однією з головних медико-соціальних проблем у світі є цукровий діабет (ЦД). Захворювання набуло характеру глобальної епідемії. У світі нараховується більше 246 млн хворих на ЦД, із них 190 млн – на ЦД 2 типу. Підраховано, що кожні 10-15 р. кількість таких осіб подвоюється. В Україні, за даними МОЗ, кількість осіб із ЦД, які є на офіційному обліку, перевищила 1 млн людей, тобто більше 2% всього населення. Проте справжня кількість таких хворих може бути у 2-2,5 рази більшою.

ЦД 2 типу може розвиватися в будь-якому віці, навіть у дитячому, але ця форма діабету

найчастіше зустрічається в осіб старшого віку, які мають надлишок маси тіла. За сучасними даними, формування ЦД 2 типу відбувається протягом тривалого часу. Ще задовго до його маніфестації в людини починає прогресивно розвиватися стан інсулінорезистентності (ІР). ІР є тривалим безсимптомним станом, який значно підвищує ризик розвитку ЦД. Виявлення ІР є першим важливим кроком до внесення змін до способу життя, які можуть попередити і запобігти розвитку ЦД. На сьогоднішній день недостатньо вивчено вплив інших, окрім інсуліну, гормонів, зокрема, андрогенів, на розвиток ЦД 2 типу.

**Мета роботи** – дослідити вплив тестостерону на перебіг і прогресування ЦД.

\* адреса для листування (Correspondence): 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. e-mail: zdovado@ukr.net

## Матеріали та методи

Проведено обстеження 72 чоловіків віком від 38 до 65 років із діагнозом ЦД 2 типу та метаболічним синдромом (МС), які отримували пероральні цукрознижувальні препарати різних фармакологічних груп (бігуаніди, гліметіриди, глітазони). Середня тривалість захворювання становила 2-6 років. Діагноз встановлювали на основі анамнезу, а також клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Загальноклінічне дослідження включало аналіз скарг пацієнтів, анамнезу захворювання, клінічної картини, проводилось вивчення лабораторних та інструментальних показників. Рівень глюкози у хворих та осіб контрольної групи визначався електрофізичним методом за допомогою аналізатора глюкози АГКМ-01, рівень тестостерону – за допомогою імуноферментного аналізу ACCESS.

Враховуючи залежність рівня тестостерону від віку, хворих було розподілено за віковими групами (30-39 р., 40-49 р., 50-59 р., 60 років і старші). Тридцять чоловіків відповідного віку з надмірною вагою, але без цукрового діабету, склали контрольну групу.

Статистична обробка даних здійснювалася з використанням прикладних стандартних програм Microsoft Excel.

## Результати та їх обговорення

За результатами дослідження встановлено, що рівень тестостерону коливався залежно від віку хворих та ступеня ожиріння, тобто індексу маси тіла (ІМТ) (табл.). Так, у хворих на ЦД віком 30-39 років рівень тестостерону становив  $4,87 \pm 0,16$  нг/мл, тобто був на 31% нижчим, ніж у пацієнтів без ЦД (у середньому  $5,43 \pm 0,21$  нг/мл, межі коливань  $4,97-5,87$  нг/мл,  $p < 0,001$ ). ІМТ у хворих у цій віковій групі дорівнював  $35,20 \pm 1,16$  кг/м<sup>2</sup>, а тривалість захворювання становила від 0 до 10 років.

У віці 40-49 років рівень тестостерону дорівнював  $2,93 \pm 0,13$  нг/мл, що на 48% нижче, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ), ІМТ –  $36,71 \pm 0,97$  кг/м<sup>2</sup>, а тривалість захворювання в 14,29% пацієнтів становила від 0 до 4 років, у 85,71% – від 5 до 10 років. Індивідуальні значення рівня тестостерону коливалися в межах  $0,42-5,39$  нг/мл залежно від давності захворювання.

У чоловіків віком 50-59 років рівень тестостерону був найнижчим –  $1,75 \pm 0,06$  нг/мл (діапазон коливання індивідуальних показників – у межах від  $0,96$  до  $3,15$  нг/мл) порівняно з контрольною групою відповідного віку –  $4,92 \pm 0,09$  нг/мл. ІМТ у цій віковій групі дорівнював  $36,0 \pm 0,65$  кг/м<sup>2</sup>, а давність захворювання – 0-4 роки в 10% пацієнтів і від 5 до 10 років – у 90% пацієнтів.

У групі пацієнтів віком 60 і старші хворих із різною давністю захворювання (0-4 роки та 5-10 років) було розподілено порівну. Рівень тестостерону в цілому по групі дорівнював  $2,31 \pm 0,05$  нг/мл (межі коливання  $0,91-3,45$  нг/мл), ІМТ –  $35,25 \pm 0,82$  кг/м<sup>2</sup>. Порівняно з контролем він був вірогідно нижчим на 31% ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, у проведеному дослідженні виявлено, що в пацієнтів із ЦД та МС спостерігаються значні коливання рівня тестостерону залежно від віку хворого та ступеня ожиріння (ІМТ). Цікаво, що найнижчі показники рівня тестостерону було виявлено у хворих віком 50-59 років.

Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків таких факторів ризику, як ІМТ та давність захворювання на ЦД, при оцінці рівня тестостерону було застосовано визначення коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати проведеного нами аналізу дозволили довести наявність зворотного середнього взаємозв'язку між рівнем тестостерону та ІМТ ( $r_{xy} = -0,36 \pm 0,13$ ), тобто при підвищенні ІМТ<sup>xy</sup> рівень тестостерону знижується і навпаки. Проте коефіцієнт кореляції є недовірливим, так як імовірність безпомилкового прогнозу становить  $p > 0,05$ .

Між рівнем тестостерону та давністю захворювання на цукровий діабет існує достовірний ( $p < 0,01$ ) прямий і сильний ( $r_{xy} = 0,85 \pm 0,13$ ) зв'язок, тобто чим довше хворіють респонденти, тим нижчим у них буде рівень тестостерону.

Проте певні недоліки застосованого ко-

**Таблиця.** Показники ІМТ і тестостерону у хворих на цукровий діабет чоловіків з ожирінням залежно від віку (M±m)

Вікові групи	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Рівень тестостерону, нг/мл	
		контрольна група	хворі на ЦД
30-39 р.	$35,20 \pm 1,16$	$7,18 \pm 0,18$	$4,87 \pm 0,16^{**}$
40-49 р.	$36,71 \pm 0,97$	$5,54 \pm 0,16$	$2,93 \pm 0,13^{**}$
50-59 р.	$36,00 \pm 0,65$	$4,92 \pm 0,09$	$1,75 \pm 0,06^{**}$
60 р. і старші	$35,25 \pm 0,82$	$5,43 \pm 0,21$	$2,31 \pm 0,05^*$

Примітка: \* - різниця з контрольною групою відповідного віку вірогідна (\* -  $p < 0,01$ ; \*\* -  $p < 0,001$ )

реляційного аналізу заважають однозначно трактувати отримані результати. По-перше, коефіцієнт парної кореляції Пірсона показує напрямок та силу тільки прямолінійного зв'язку, по-друге, часто неможливо встановити де причина, а де наслідок, що проявилось і в цьому дослідженні.

У подальшому ми плануємо проаналізувати рівень тестостерону в осіб, що не хворіють на ЦД, проте мають ознаки МС і коливання постпрандіальних рівнів глікемії. Також доцільно дослідити ступінь компенсації ЦД, зниження ІР, зниження маси тіла та об'єму талії у хворих із ЦД і МС, в яких було виявлено знижені рівні тестостерону та яким було призначено замісну терапію.

## Висновки

1. Рівень тестостерону в крові чоловіків, хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом, залежить від тривалості захворювання, віку та ступеня ожиріння.
2. У хворих на ЦД 2 типу чоловіків між рівнем тестостерону в крові та індексом маси тіла існує зворотний середній кореляційний взаємозв'язок, а між рівнем тестостерону і тривалістю захворювання – прямий сильний зв'язок.
3. Найнижчий рівень тестостерону спостерігається у хворих віком 50-59 років, тоді як маса тіла в них була найбільшою.

## Література

1. Тронько М.Д., Корпачева-Зінич О.В. Гендерні та статеві особливості цукрового діабету. К.: Книга полюс, 2008, 55-80, 114-139.
2. Kettyle W.M., Arky R.A. Endocrine Pathophysiology // Philadelphia: New York, 2001, 225-274.
3. Метаболический синдром: под. ред. чл.-кор. РАМН Р.Ф. Рейтберга. М.: Мед-пресс-информ, 2007, 224.
4. Щеплев П.А., Гарин Н.Н. Андропауза – актуальная проблема современной андрологии // Міжнародний ендокринологічний журн. 2008, №4 (16), 93-96.
5. Приходько В.Ю. Метаболічний синдром у гериатричній клініці: клінічне значення і терапевтичні підходи // Мистецтво лікування. 2008, № 5 (51), 5-10.
6. Лоран А.Б. Фармакотерапія еректильної дисфункції // Міжнар. ендокринолог. журн. 2007, № 6 (12), 102-107.
7. Корпачова-Зінич О.В. Статеві особливості взаємозв'язку кластерів метаболічного синдрому з показниками андрогенів наднирникових залоз у хворих на цукровий діабет 2 типу похилого віку // Укр. мед. часопис. 2008, № 6 (12), 2-6.

8. Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women // Diabetes Care. 2000, 23, N 7, 912-918.

## Взаимосвязь между уровнем тестостерона, индексом массы тела и длительностью заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа

О.В. Марусын

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

**Резюме.** В статье приведены данные анализа показателей уровня тестостерона, ИМТ у больных сахарным диабетом 2 типа и показана их взаимосвязь. В исследовании принимали участие 72 мужчины с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом разных возрастных категорий (30-39, 40-49, 50-59 и 60 лет и старше). Контрольная группа состояла из мужчин соответствующего возраста с избыточной массой тела, но без сахарного диабета. Исследование показало, что на уровень тестостерона влияют степень ожирения, продолжительность сахарного диабета и возраст больного. Самый низкий уровень тестостерона наблюдался в возрасте 50-59 лет и коррелировал с массой тела больных.

**Ключевые слова:** тестостерон, индекс массы тела, сахарный диабет, метаболический синдром.

## Correlation between level of testosterone, body mass index and duration of disease in patients with type 2 diabetes mellitus

O.V. Marusyn

Ivano-Frankivsk National Medical University

**Summary.** The author presents the results of an analysis of testosterone levels and body mass index in patients with type 2 diabetes mellitus and their interaction. The study group consisted of 72 men of different age categories with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome (30-39, 40-49, 50-59 and 60 years and elderly). The control groups comprised men of corresponding age with excessive body mass but without diabetes mellitus. The study has shown that testosterone level is affected by obesity degree, diabetes duration and patient's age. The lowest levels of testosterone were observed in age group 50-59 years and correlated with patients' body mass.

**Keywords:** testosterone, body mass index, diabetes mellitus, metabolic syndrome.

(Надійшла 22.05.2012; в остаточному варіанті - 10.07.2012)

# Еволюція стратегії лікування цукрового діабету 2 типу метформіном: від монотерапії з негайним вивільненням лікарської речовини до комбінованої терапії препаратом із пролонгованим вивільненням\*

Антоніо Р. Чакра,  
доктор медицини,  
доктор філософії

2 частина

Director of the Diabetes Center, Federal University of Sao Paulo,  
Sao Paulo, Brazil

**Резюме.** За останні 40 років метформін здійснив революцію в лікуванні цукрового діабету 2 типу в усьому світі, і сьогодні, як і раніше, він є найважливішим пероральним протидіабетичним препаратом. Наразі в міжнародних приписах рекомендується розпочинати лікування метформіном пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу щойно хворобу буде діагностовано, оскільки така терапія продемонструвала покращання довгострокових клінічних результатів, порівняно з первинним лікуванням лише дієтою, без підвищення ризику розвитку гіпоглікемії або збільшення ваги. Для старших пацієнтів вживання лікарської форми метформіну з негайним вивільненням речовини має певні обмеження, оскільки збільшує кількість шлунково-кишкових побічних ефектів, що призводить до зменшення дозування в деяких пацієнтів і перешкоджає дотриманню приписів лікування та подальшому контролю глікемії.

Проте, друге покоління препарату з пролонгованим вивільненням речовини (метформін XR) має потенціал для вирішення цих проблем. У цьому огляді ми пропонуємо добірку доказів на користь використання метформіну в якості препарату першої лінії для лікування цукрового діабету 2 типу, а також зростання його потенційної ролі в майбутньому. Ми також розглядаємо переваги метформіну XR з точки зору його переносимості та зручності дозування, а також здійснюємо огляд його терапевтичних можливостей у ситуації, коли прогресування захворювання неминуче призводить до неадекватного глікемічного контролю при монотерапії. Ці терапевтичні можливості включають синергетичний потенціал комбінованих лікувальних

\* Закінчення. Початок див. у журналі Ендокринологія/Endokrynologia, Том 17, №2, 2012.  
Стаття вперше була надрукована в American Journal of Therapeutics (2012/2(0)).  
Переклад публікується у скороченому вигляді.

якостей метформіну XR та інгібіторів дипептидилпептидази 4 – поєднання, яке також може використовуватися на ранній стадії лікування (на момент постановки діагнозу) в якості потенційного методу для збереження функції бета-клітин.

**Ключові слова:** метформін, цукровий діабет 2 типу, лікування, негайне вивільнення речовини, пролонговане вивільнення речовини.

## Обґрунтування необхідності комбінованої терапії

Прогресивна втрата функції бета-клітин та надлишкова маса тіла ускладнюють для пацієнтів із важкою формою цукрового діабету 2 типу процес контролю глікемії при монотерапії. За результатами дослідження UKPDS, лише близько 50% пацієнтів вдавалося зберігати належний контроль після 3-х років монотерапії [47]. Високий рівень вторинної резистентності було зафіксовано щодо всіх існуючих пероральних антигіперглікемічних препаратів, навіть після успішної початкової терапії метформіном [48].

Якщо при монотерапії метформіном має місце вторинна резистентність, наступним логічним кроком повинна стати комбінована терапія з додаванням препаратів із допоміжними механізмами дії. Як варіант розглядають препарати сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, акарбозу або інсулін, при цьому поєднання метформіну та препаратів сульфонілсечовини наразі є золотим стандартом [6, 7]. Однак, вживання препаратів сульфонілсечовини разом із метформіном пов'язане зі значним збільшенням ризику розвитку гіпоглікемії, тож перед призначенням такої комбінованої терапії слід ретельно розглянути цю проблему [49].

Гарною альтернативою метформін-комбінованій терапії є включення до схеми лікування інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). Ці агенти швидко інактивують ДПП-4-фермент,

відповідальний за розпад 2 ключових інкретинів (глюкорегулюючих гормонів): глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та глюкозозалежного інсулінотропного пептиду. ГПП-1 поширює дію інсуліну і водночас пригнічує вихід глюкагону (**вставка 1** [50]).

Згідно з даними ЛАДА (Латиноамериканської Діабетичної Асоціації), інгібітори ДПП-4 можуть знизити рівень  $HbA_{1c}$  максимум на 2%, залежно від базального рівня  $HbA_{1c}$  (чим вищий базальний рівень  $HbA_{1c}$  тим більше зниження). Вони не впливають на масу або нейтральні по відношенню до маси тіла, мають гарну переносимість та незначні побічні ефекти [7, 51]. Оскільки викиди інсуліну та глюкагону саморегулюються рівнем глюкози у крові, інкретини не викликають гіпоглікемії [7]. Використання інгібіторів ДПП-4 як доповнення до субмаксимальних доз антигіперглікемічних препаратів сприяє поліпшенню глікемічного контролю без значного підвищення ризику появи побічних ефектів.

На додаток до механізмів дії, описаних вище, метформін також дає інкретиноподібний ефект, призводячи до збільшення рівня ГПП-1. При вживанні лише метформіну спостерігалось підвищення концентрації активного ГПП-1 після їжі [53, 54]. Коли метформін призначають у поєднанні з інгібіторами ДПП-4, зростання рівня активного ГПП-1 – це більш ніж адитивний ефект, оскільки спричиняється синергічна дія 2-х сполук [54]. Це дозволяє досягнути гарного глікемічного контролю

при вживанні менших доз метформіну, внаслідок чого виникає менше розладів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

### Вставка 1. Роль ГПП-1 у патогенезі цукрового діабету 2 типу:

- Підвищує секрецію інсуліну з підшлункової залози глюкозозалежним чином
- Знижує секрецію глюкагону з підшлункової залози
- Збільшує масу бета-клітин та експресію гена інсуліну
- Пригнічує секрецію кислоти й евакуацію шлункового вмісту
- Зменшує споживання їжі, підвищуючи відчуття ситості

## Вступний огляд переваг метформіну з пролонгованим вивільненням речовини

Тоді як метформін із негайним вивільненням речовини (метформін IR) призначають вживати за кілька прийомів під час їжі, метформін XR слід вживати один раз на день із вечірнім прийомом їжі [8]. Таблетка метформіну XR містить метформіну гідрохлорид та полімер, який контролює вивільнення лікарської речовини. Після вживання препарату рідина зі шлунково-кишкового тракту діє на таблетку, спричиняючи до гідратації та набухання полімерів. Ліки повільно розчиняються, проникають через гелевий матрикс і поглинаються у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту [8]. Аналіз біодоступності та фармакокінетичні дослідження показали, що поглинання метформіну XR відбувається повільніше, ніж метформіну IR (час досягнення максимальної концентрації у плазмі становить 7 годин, тоді як для метформіну IR – 3 години) [59-64]. Максимальна концентрація у плазмі метформіну XR приблизно на 20% нижча порівняно з тією ж дозою метформіну IR. Ступінь поглинання, визначений за площею під кривою залежності концентрації від часу, є однаковим для обох лікарських форм.

Біодоступність метформіну XR зростає після прийому їжі, на відміну від незначного зниження, зафіксованого для форми з негайним вивільненням. Після повторного введення метформіну XR метформін не накопичується у плазмі крові. Коли ж використовується комбінована терапія, інгібітори ДПП-4 істотно не змінюють фармакокінетичного профілю та експозиції метформіну, як і метформін істотно не змінює цих параметрів для інгібіторів ДПП-4 [65].

Для пацієнтів із ЦД-2 метформін XR має ті ж клінічні та метаболічні переваги, що й метформін IR, але з меншою кількістю порушень з боку ШКТ [66] та зафіксованими покращаннями в самопочутті [67] і задовільними результатами лікування. Під час двох подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, які тривали відповідно 24 та 16 тижнів, у пацієнтів із недостатнім глікемічним контролем зниження рівня  $HbA_{1c}$  становило на 0.7% більше при вживанні 1000 мг метформіну XR через 12 тижнів та на 0.8% більше через 24 тижні порівняно з плацебо ( $P < 0.001$  для кож-

ного). Видима залежність «доза-реакція» проявилася при підвищенні дозування до 1500 мг. Порівняно з плацебо, рівень  $HbA_{1c}$  знизився на 0.6% при вживанні 500 мг метформіну XR один раз на день, на 0.7% – при вживанні 1000 мг метформіну XR один раз на день, на 1.0% – при вживанні 1500 мг метформіну XR один раз на день, на 1.0% – при вживанні 2000 мг метформіну XR один раз на день. У групі, яка приймала метформін XR, рівня  $HbA_{1c} < 7.0\%$  досягли більше пацієнтів ніж у групі, яка приймала плацебо (29% проти 14% за 12 тижнів, до 36% проти 10% за 16 тижнів). При вживанні метформіну XR не було зафіксовано істотних змін щодо рівнів інсуліну натще чи ваги [68].

Препарат також добре переноситься. Під час проведення проспективного дослідження амбулаторних хворих із ЦД-2, яким призначили монотерапію метформіном IR або комбіновану терапію, перевели на метформін XR. Після 6 місяців лікування 77% пацієнтів не мали побічних ефектів, пов'язаних із розладами ШКТ, і 83% пацієнтів повідомили, що вони надають перевагу метформіну XR [67]. Під час подвійного сліпого 24-тижневого дослідження пацієнтам із ЦД-2 рандомізовано давали або 1500 мг/добу метформіну XR один раз на день, або 1500 мг/добу метформіну XR двічі на день, або 2000 мг/добу метформіну XR один раз на день, або 1500 мг/добу метформіну IR один раз на день [66]. На 12-му тижні середній рівень  $HbA_{1c}$  значно знизився в усіх групах лікування ( $P < 0.001$ ). Зниження було однаковим для 1500 мг метформіну XR один і два рази на день та метформіну IR. Більше зниження рівня  $HbA_{1c}$  було зафіксовано для 2000 мг метформіну XR, ніж для метформіну IR (середня різниця – 21.06%). Загальна частота побічних ефектів була однаковою в усіх групах, але менше пацієнтів, які отримували метформін XR (усі дози), припинили лікування через нудоту та діарею порівняно з тими, кому давали метформін IR [66].

У ретроспективному когортному дослідженні було проаналізовано графіки й дані стосовно 471 пацієнта з ЦД-2, які за останні 2 роки розпочали лікування або метформіном XR, або метформіном IR, а потім перейшли на метформін XR через появу побічних ефектів, пов'язаних із ШКТ [69]. Такі побічні ефекти виникали з однаковою швидкістю у хворих і на метформіні з пролонгованим вивільнен-

ням, і на препараті з негайним вивільненням. Частота окремих розладів ШКТ також істотно не відрізнялась у групах. У групі з 205 пацієнтів, які почали лікування метформіном IR і перейшли на метформін XR, було зафіксовано значне зниження частоти будь-яких порушень роботи ШКТ (26.34% для метформіну IR проти 11.71% після переходу на метформін XR;  $P=0.0006$ ). Частота виникнення діареї в цій групі також зменшилася – з 18.05% для метформіну IR до 8.29% після переходу на метформін XR ( $P=0.0084$ ).

### **Використання метформіну XR для покращання дотримання приписів лікування**

Недостатнє дотримання приписів лікування є звичною проблемою, особливо при хронічних захворюваннях, таких як ЦД-2 [42, 70]. Як уже зазначалося раніше, відхилення від приписів може призвести до зниження ефективності метформіну і погіршення результатів лікування [42-46]. Вважається, що, на додаток до чинників, пов'язаних із демографією, психосоціальними проблемами, медичними закладами та медичними системами, частота вживання ліків істотно впливає на дотримання приписів лікування [45, 71]. Пацієнти з цукровим діабетом, особливо старшого віку, часто мають супутні захворювання, які потребують лікування кількома препаратами [72], і зниження частоти дозування, як було доведено, дозволяє поліпшити дотримання схеми лікування [73-75].

У проспективному дослідженні самофіксованого дотримання режиму терапії, проведеному на 11 896 пацієнтах із ЦД-2, яким терапевт призначив вживання 1 або 2 пероральних антидіабетичних препаратів, оптимальне дотримання режиму лікування (без пропусків) було зафіксовано лише в 46% випадків. Низька частота щоденного дозування була пов'язана з поліпшенням глікемічного контролю; при суворішому дотриманні приписів терапії було зафіксовано зниження рівня  $HbA_{1c}$  (у середньому різниця між групою з оптимальним дотриманням та групою з недостатнім дотриманням приписів становила 1.4%). Автор дослідження дійшов висновку, що зменшення денної частоти вживання пероральних антидіабетичних препаратів може допомогти покращити дотримання схеми лікування і підвищи-

ти рівень глікемічного контролю [76].

Таблетка метформіну XR приймається один раз на день під час їжі. Це може бути більш зручним варіантом для пацієнтів, ніж при лікарській формі з негайним вивільненням, яка зазвичай потребує 2 або 3 прийоми протягом дня [68]. Спрощення режиму прийому метформіну XR, швидше за все, сприятиме суворішому дотриманню приписів лікування [68]. Крім того, як зазначалося раніше, розлади ШКТ, пов'язані з метформіном IR, можуть негативно позначитися на дотриманні режиму терапії [40, 41]. Таким чином, зменшення побічних ефектів у ШКТ при прийомі метформіну XR також може бути важливим чинником у покращанні дотримання схеми лікування. Результати нещодавніх ретроспективних досліджень пацієнтів, які отримували або метформін IR, або метформін XR, підтвердили, що вживання препарату з пролонгованим вивільненням речовини пов'язане з поліпшенням дотримання лікарських приписів [77]. Загальне дотримання було вищим у групі на метформіні XR (80%) порівняно з групою на препараті з негайним вивільненням речовини (72%;  $P=0.0026$ ). У пацієнтів, які перейшли з метформіну IR на метформін XR, дотримання схеми лікування покращилося з 62% до 81% ( $P<0.0001$ ). Це призвело до зниження рівня  $HbA_{1c}$  з 9.1% до 8.4% ( $P=0.0739$ ).

### **Використання метформіну XR у Латинській Америці: як ми можемо подолати бар'єри?**

Відтоді як генерична версія метформіну IR стала доступною в кінці 2001-на початку 2002 року, удавана вища вартість лікування метформіном XR може перешкоджати фахівцям у сфері охорони здоров'я призначати цю форму, незважаючи на її переваги порівняно зі стандартною лікарською формою. Тим не менш, дослідження, в яких вивчалися витрати на лікування хворих на ЦД-2 препаратами першої лінії у Сполучених Штатах у 2001-2002 роках, показали, що загальні витрати на обидві лікарські форми метформіну були майже однаковими [80]. Автори використовували економічну модель для прогнозування вартості досягнення рівня  $HbA_{1c} <7\%$  при 6 найчастіше призначуваних схемах лікування протягом 3-річного терміну. Згідно з прогнозами, лікування мет-

## З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

форміном IR коштувало 6727 доларів США за цей період, тоді як лікування метформіном XR – 6826 доларів США. Припустили, що незначна різниця у вартості обох лікарських форм препарату виплила в результаті кращого дотримання режиму лікування при вживанні метформіну XR [68].

Ці дані необхідно було перевірити, зокрема, у дослідженнях, проведених у Латинській Америці. У Венесуелі, наприклад, ціна метформіну IR значно нижча, ніж метформіну XR – упаковка з 30 таблеток по 500 мг метформіну коштує близько 50 боліварів (10 доларів США) для препарату з пролонгованим вивільненням, і лише 2.7 болівари (50 центів) для форми з негайним вивільненням. Але, можливо, існує інша пряма та непряма економія при використанні метформіну XR у зв'язку з нижчою частотою виникнення розладів ШКТ та відсутністю супутніх витрат на медичне обслуговування, а також завдяки зниженню втрат продуктивності та прогулів. Однак, необхідні подальші дослідження для з'ясування істинних фармако-економічних наслідків від лікування ЦД-2 метформіном із пролонгованим вивільненням речовини. У деяких країнах Латинської Америки метформін IR включено до комбінованих препаратів без будь-якого додаткового підвищення їх вартості, що впливає на цінові порівняння. Ми маємо зауважити, що метформін XR також може бути введений у фіксовані дози при комбінованому режимі лікування.

Ще однією потенційною перешкодою на шляху поширення лікарської форми із пролонгованим вивільненням речовини є те, що таблетка метформіну XR має надходити в організм цілою і не може бути розділена навпіл [81]. Це іноді практикується, щоб досягти гнучкості дозування препарату, знизити медичні витрати та полегшити ковтання, і має бути рекомендовано лише лікарем або фармацевтом [82], оскільки порушення цілісності таблетки може нести певні ризики (неточне дозування, забруднення ліків та потенційна шкода від відламаних частинок) [83]. Якщо вартість лікування лише спричиняє занепокоєння, то відсутність можливості для поділу таблетки метформіну XR може бути сприйнята як перешкода для його використання. Це також може завадити пацієнтам, які мають труднощі при ковтанні таблеток цілими, вживати препарат. Тим не менш, те, що таблетка метформіну XR не підлягає поділу, може також

розглядатися як перевага, оскільки її можна приймати лише раз на день, вона гарно переноситься, і тому ідеально підходить для використання в комбінованій терапії з інгібітором ДПП-4, який також можна призначати тільки один раз на день.

Метформін IR призначався хворим на ЦД-2 типу лікарями в усьому світі протягом багатьох років. У країнах, де наразі доступні обидві лікарські форми метформіну, відхід від метформіну IR для отримання вигод метформіну XR потребуватиме змін у мисленні лікарів та корекції старої клінічної практики. Терапевтам потрібна освіта для розуміння відмінностей між метформіном IR та метформіном XR, і взагалі їм слід оновлювати свої знання, щоб знаходити оптимальні підходи до лікування діабету.

## Висновки

Метформін наразі є золотим стандартом серед препаратів першої лінії для лікування цукрового діабету 2 типу. Тим не менш, він спричиняє певну шлунково-кишкову непереносимість, яка разом із необхідністю багатодозового режиму вживання, спричиняє гірше дотримання приписів лікування і подальший недостатній глікемічний контроль.

Незважаючи на те, що лікування метформіном слід продовжувати протягом усього життя для усунення існуючої інсулінорезистентності, вторинна резистентність до монотерапії метформіном вважається неминучою при прогресуванні хвороби. Завдяки взаємодоповнюючим та синергічним ефектам додавання інгібіторів ДПП-4 до метформіну можна значно поліпшити глікемічний контроль у пацієнтів, у яких фіксувався недостатній його рівень при вживанні лише метформіну.

Ця комбінована терапія також може бути доречною в якості початкової терапії першої лінії для забезпечення адекватного глікемічного контролю, оскільки вона не впливає на ризик розвитку гіпоглікемії.

Метформін із пролонгованим вивільненням речовини (метформін XR) наразі доступний майже в усьому світі і має низку значних переваг порівняно з лікарською формою з негайним вивільненням, зокрема, потребує меншої частоти вживання та поліпшує переносимість на рівні шлунково-кишкового тракту. Обидві ці переваги призводять до покращан-

ня дотримання приписів лікування, а, відтак, і поліпшення глікемічного контролю, а також результатів лікування пацієнтів.

## Література

1. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest.* 2001;108:1105–1107.
2. Campbell IW. Metformin—life begins at 50: a symposium held on the occasion of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Amsterdam, The Netherlands, September 2007. *Br J Diab Vasc Dis.* 2007;7:247–252.
3. US FDA press release: FDA approves new diabetes drug. 30 December 1994. Available at: <http://classic-web.archive.org/web/20070929152824/http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00627.html>. Accessed June 20, 2011.
4. SDI/Verispan, VONA. 2009 Top 200 generic drugs by total prescriptions. *Drug Topics*, 2010. Available at: <http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/data/articlestandard//drugtopics/252010/674982/article.pdf>. Accessed August 7, 2011.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia 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. *Diabetes Care.* 2006;29:1963–1972. [Erratum in: *Diabetes Care*, 2006].
6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med.* 2006;23:579–593.
7. Latin American Diabetes Association (ALAD). Guidelines for the diagnosis, control and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Lat Diab.* 2000;8:101–167.
8. US FDA. Glucophage prescribing Information for the US, 2008. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/020357s031,021202s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020357s031,021202s016lbl.pdf). Accessed June 20, 2011.
9. Lerario AC, Chacra AR, Pimazoni-Netto A, et al. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:35.
10. 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.
11. Kim YD, Park KG, Lee YS, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes.* 2008;57:306–314.
12. Collier CA, Bruce CR, Smith AC, et al. Metformin counters the insulin-induced suppression of fatty acid oxidation and stimulation of triacylglycerol storage in rodent skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E182–E189.
13. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103:491–497.
14. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541–549.
15. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854–865 [Erratum in: *Lancet.* 1998;352:1558]. *American Journal of Therapeutics* (2012) 0(0) [www.americantherapeutics.com](http://www.americantherapeutics.com) 10 Chacra
16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–1589.
17. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147: 386–399.
18. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002;137:25–33.
19. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al; for the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH Registry Investigators). Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med.* 2010;170:1892–1899.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.
21. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374: 1677–1686.
22. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2003–2015 [Erratum in: *N Engl J Med.* 2008;359:106].
23. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med.* 2009;26:798–802.
24. Palomba S, Pasquali R, Orio F Jr, et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:311–321.
25. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo

## З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

- amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. January 20, 2010:CD003053.
26. Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009;137: 482–488.
27. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330:1304–1305.
28. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1620–1625.
29. Levri KM, Slaymaker E, Last A, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2005;3:457–461.
30. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2008;42:817–826.
31. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1659–1663 [Erratum in: *Diabetes Care* 1998;21:2203].
32. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3:195–201.
33. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998;338:265–266.
34. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4: CD002967.
35. Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol*. 2008;40:411–417.
36. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, et al. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin *J Clin Pharmacol*. 1995;35:1094–1102.
37. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;34:1431–1437.
38. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf*. 1999;20 489–503.
39. Haupt E, Knick B, Koschinsky T, et al. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. *Diabete Metab*. 1991;17:224–231.
40. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs*. 1995; 49:721–749.
41. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2010;122:112–120.
42. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–497.
43. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, et al. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:2800–2805.
44. Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabetes Care*. 2002;25: 1015–1021.
45. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, et al. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther*. 2003;25:2958–2971.
46. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27: 2149–2153.
47. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for www.americantherapeutics.com *American Journal of Therapeutics* (2012) 0(0) Metformin Immediate Release/ Extended Release in Type-2 Diabetes 11 multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281: 2005–2012.
48. Nichols GA, Alexander CM, Girman CJ, et al. Treatment escalation and rise in HbA1c following successful initial metformin therapy. *Diabetes Care*. 2006;29:504–509.
49. Hermann LS. Biguanides and sulphonylureas as combination therapy in NIDDM. *Diabetes Care*. 1990;13:37–41.
50. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3853–3860.
51. Vilsb ll T, Knop FK. DPP IV inhibitors—current evidence and future directions. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2007;7:69–74.
52. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al; CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycemic control compared withuptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Int J Clin Practice*. 2009;63:1395–1406.
53. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001; 24:489–494.
54. Migoya EM, Miller J, Larson P, et al. Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 concentrations. *Diabetes*. 2007;56(suppl 1):A74.
55. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:540–549.

56. Sharma MD. Role of saxagliptin as monotherapy or adjunct therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:233–237.
57. Jadzinsky M, Pfu tzner A, Paz-Pacheco E, et al; CV181-039 Investigators. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:611–622.
58. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care.* 2009;32:1649–1655.
59. Schwartz SL, Gordi T, Hou E, et al. Clinical development of metformin extended-release tablets for type 2 diabetes: an overview. *Expert Opin DrugMetab Toxicol.* 2008;4:1235–1243.
60. Timmins P, Donahue S, Meeker J, et al. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:721–729.
61. Cullen E, Liao J, Lukacsko P, et al. Pharmacokinetics and dose proportionality of extended-release metformin following administration of 1000, 1500, 2000 and 2500 mg in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2004;25:261–263.
62. Gusler G, Gorsline J, Levy G, et al. Pharmacokinetics of metformin gastric-retentive tablets in healthy volunteers *J Clin Pharmacol.* 2001;41:655–661.
63. Marathe P, Turner K. Steady-state pharmacokinetics of the metformin extended-release tablet versus immediate release metformin in healthy subjects. *Diabetes.* 2002; 51(suppl. 2):A474.
64. Wagstaff AJ, Figgitt DP. Extended-release metformin hydrochloride. Single-composition osmotic tablet formulation. *Treat Endocrinol.* 2004;3:327–332.
65. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug–drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49:573–588.
66. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:759–764.
67. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:16.
68. Fujioka K, Brazg RL, 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.
69. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2004;20: 565–572.
70. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27: 1218–1224.
71. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care.* 1997;20: 1512–1517.
72. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care.* 2007;30:3017–3022.
73. Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J.* 2002;95: 68–71.
74. Kardas P. The DIACOM study (effect of DosIng frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:722–728.
75. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther.* 2002;24: 460–467.
76. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab.* 2003;29:79–81.
77. Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to American Journal of Therapeutics (2012) 0(0) www.americantherapeutics.com12 Chacra a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:338–342.
78. Stenlo f K, Raz I, Neutel J, et al. Saxagliptin and metformin XR combination therapy provides glycemic control over 24 hours in patients with T2DM inadequately controlled with metformin. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2355–2363.
79. Pan F, Chernew ME, Fendrick AM. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications *J Gen Intern Med.* 2008;23:611–614.
80. Ramsdell JW, Braunstein SN, Stephens JM, et al. Economic model of first-line drug strategies to achieve recommended glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:819–837.
81. Jabbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2011;123:15–23.
82. Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21: 305–308.
83. Wening K, Breitzkreutz J. Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches. *Int J Pharm.* 2011;404:1–9.

## 3 ФАХОВИХ ВИДАНЬ

**Эволюция стратегии лечения метформином сахарного диабета 2 типа: от монотерапии метформином с немедленным высвобождением лекарственного вещества к комбинированной терапии препаратом с пролонгированным высвобождением**

**Антонио Р. Чакра**, доктор медицины, доктор философии  
Director of the Diabetes Center, Federal University of Sao Paulo,  
Sao Paulo, Brazil

**Резюме.** За последние 40 лет метформин совершил революцию в лечении сахарного диабета 2 типа во всем мире, и сегодня, как и ранее, он является наиболее важным пероральным противодиабетическим препаратом. Сейчас в международных предписаниях рекомендуется начинать лечение метформином пациентов с сахарным диабетом 2 типа как только болезнь будет диагностирована, поскольку такая терапия продемонстрировала улучшение долгосрочных клинических исходов по сравнению с первичным лечением только диетой, без повышения риска развития гипогликемии или увеличения веса. Для пациентов старшего возраста прием лекарственной формы метформина с немедленным высвобождением вещества имеет определенные ограничения, поскольку увеличивает количество желудочно-кишечных побочных эффектов, что приводит к уменьшению дозы у некоторых пациентов и препятствует соблюдению предписаний лечения и дальнейшего контроля гликемии. Однако, второе поколение препарата с пролонгированным высвобождением вещества (метформин XR) имеет потенциал для решения этих проблем. В этом обзоре мы предлагаем подборку доказательств в пользу использования метформина в качестве препарата первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа, а также увеличение его потенциальной роли в будущем. Мы также рассматриваем преимущества метформина XR с точки зрения его переносимости и удобства дозирования, терапевтических возможностей в ситуации, когда прогрессирование заболевания неизбежно приводит к неадекватности гликемического контроля при монотерапии. Эти терапевтические возможности включают синергетический потенциал комбинированных лечебных качеств метформина XR и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 - сочетание, которое также может применяться на ранней стадии лечения (на момент поста-

новки диагноза) в качестве потенциального метода для сохранения функции бета-клеток.

**Ключевые слова:** метформин, сахарный диабет 2 типа, лечение, немедленное высвобождение вещества, пролонгированное высвобождение вещества.

**Evolving metformin treatment strategies in type-2 diabetes: from immediate-release metformin monotherapy to extended-release combination therapy**

**Antonio R. Chacra, MD, PhD\***

Director of the Diabetes Center, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

**Summary.** Over the last 40 years, metformin has revolutionized the treatment of type-2 diabetes worldwide and is still the most influential oral antidiabetic drug today. International guidelines now recommend that patients with type-2 diabetes are started on metformin therapy as soon as they are diagnosed, as it has been shown to improve long-term clinical outcomes compared with initial management with diet alone, without increasing the risk of developing hypoglycemia or weight gain. The older, immediate-release formulation of metformin does have some limitations, with incidence of gastrointestinal adverse effects restricting the dose in some patients, forming a barrier to treatment adherence, and subsequent glycemic control. However, the second-generation extended-release formulation (met XR) has the potential to overcome these challenges. In this review, we provide an overview of the evidence supporting the use of metformin as the first-line gold standard for type-2 diabetes management and the expansion of its potential roles for the future. We also consider the advantages of met XR, in terms of its tolerability and convenient dose regimen, and review therapeutic options for when disease progression inevitably leads to inadequate control with monotherapy. These therapy options include the synergistic potential of combination strategies with met XR and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, a combination that has also been indicated for early stage use (at diagnosis) as a potential method for preserving b-cell function.

**Keywords:** metformin, type 2 diabetes, treatment, immediate release, extended release.

## **Світлій пам'яті професора Малижева Вадима Олексійовича**

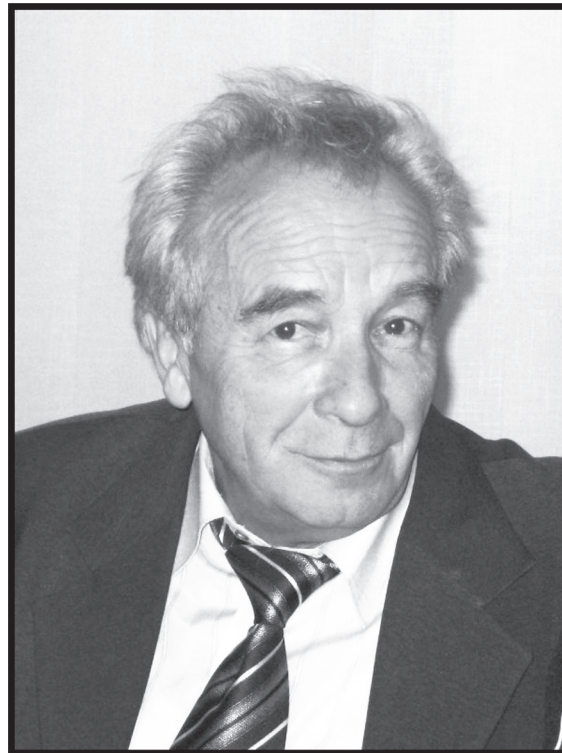
Неможливо повірити, що пільма здолала цей промінь.

Прямим і світлим, мов промінь, було його життя. Доля не стелилася рушниками під ноги дитині, що народилася в м. Черкаси 27 лютого 1941 року, на порозі Великої війни. Але, як жартували згодом колеги, першим словом, вимовленим дитиною, було – "імунотолерантність". Вадим Олексійович торував свій шлях у науку, як кожен, кого кличе її зірка. Отримавши атестат зрілості із золотою медаллю, вступив до Вінницького медичного інституту й закінчив його з відзнакою. З 1966 року Малижев – лікар-терапевт Вище-Дубечанської районної лікарні. 1969 – аспірант Київського НДІ ендокринології та обміну речовин, 1970 – вже кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник. 1983 року Вадим Олексійович отримав ступінь доктора медичних наук. 1987 – він очолив лабораторію імунології НЦРМ АМНУ. З 1996 року професор Малижев – заступник директора з наукових питань, а з 1999 – директор Центру. Досягши віку відпочинку, Вадим Олексійович склав із себе адміністративний клопіт, віддавшись улюбленій науці. З 2001 року він керував лабораторією клінічної імунології, а 2012 – очолив відділ імунології та трансплантології Центру.

Успішна, але не поспішна кар'єра людини, яка робить свою справу, а не кар'єру. У набутку професора Малижева понад двісті наукових праць і винаходів. П'ятнадцять учнів професора запалили свій вогонь від його смолоскипа.

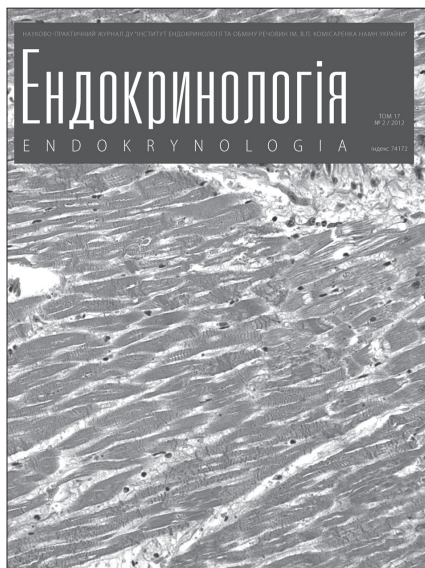
Його шлях до вершин науки може здатися сторонньому погляду рівним і легким. Не йшов – летів. То його талант, ясний меткий розум, легка осяйна вдача.

Коли людині таланить, кажуть: йому доля усміхається. Вадим Олексійович усміхався долі. Світу. Людям. Він сам був нам таланом. Так і пішов, за своїм звичаєм перетворивши на жарти останню суперечку з колегами, – невагомою ходою по зоряній дорозі, залишивши нашій пам'яті сміх і світло.



**Олена Гирявенко**

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

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

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

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