

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

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

# Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

ТОМ 17, № 1  
VOLUME 17, No. 1

**2012**

Науково-практичний журнал  
Medical and experimental journal

Заснований у 1996 р.  
Founded in 1996

Київ  
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2012  
© Медкнига, 2012



# Ендокринологія

## ENDOKRYNOLOGIA

2012

Том 17, №1  
Volume 17, No. 1

ISSN 1680-1466

Журнал заснований у 1996 році  
Founded in 1996

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

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [ головний редактор ]  
ТАРАСЕНКО Л.В. [ відповідальний секретар ]  
ЄФІМОВ А.С. [ заступник головного редактора з клінічної ендокринології ]  
МИКОША О.С. [ заступник головного редактора з експериментальної ендокринології ]  
БОДНАР П.М., БОЛЬШОВА О.В., КАРАЧЕНЦЕВ Ю.І., КВАЧЕНЮК А.М., КОВАЛЕНКО А.Є., КОВЗУН О.І.,  
КОРПАЧОВ В.В., КРАВЧЕНКО В.І., МАРКОВ В.В., НАУМЕНКО В.Г., ОЛІЙНИК В.А., ОРЛЕНКО В.Л.,  
ПОЛТОРАК В.В., ПУШКАРЬОВ В.М., РЕЗНІКОВ О.Г., ТОМАШЕВСЬКИЙ Я.І.

### РЕДАКЦІЙНА РАДА:

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

### АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

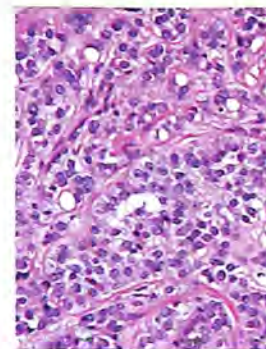
Рекомендовано до видання вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 22.02. 2012 (протокол №2)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації, за зміст реклами – рекламодавець.

Видавець: ПП Медкнига, www.medkniga.kiev.ua  
E-mail: zdovado@ukr.net  
Тел./факс: (044) 443-10-14  
Керівник проекту – О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56  
Відділ реклами – Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05  
Адреса: вул. Маршала Гречка 13, м. Київ, 04136

Підписано до друку 05.04.2012. Наклад 5000 прим. Видавець ПП Медкнига, відгуки надсилайте на адресу: а/с 18, м. Київ-108, 04108

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2012  
© Медкнига, 2012



*На обкладинці:*

High magnification micrograph of a Sertoli cell tumour, a type of testicular tumour. H&E stain.

*Features:* Groups of cells in chords or trabeculae (beam-like arrangement). Cells have: Light staining bubbly cytoplasm +/- large cytoplasmic vacuoles. Slightly irregular nucleoli. Granular irregular appearing chromatin.

*Negatives:* Mitoses are rare. No significant nuclear atypia.

*Note:* Cells resemble those found in immature seminiferous tubules.

[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Sertoli\\_cell\\_tumour\\_high\\_mag.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Sertoli_cell_tumour_high_mag.jpg)

## ЗМІСТ

6 **Колонка редактора****КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ****Оригінальні дослідження**

- 8 Спільний науковий українсько-американський тироїдний проект. IV. Епідеміологічна характеристика процедури другого скринінгового обстеження учасників проекту  
*М.Д. Тронько, І.П. Пастер, В.П. Терещенко, В.М. Шлак, Л.В. Чайковська, Г.А. Замотасєва, А.А. Дерев'янюк, Т.А. Однолько, М. Hatch, A.V. Brenner, L.V. Zablotska*
- 19 Современные стратегии выполнения оперативных вмешательств на щитовидной железе  
*П.П. Зинич, А.Е. Коваленко, А.В. Омельчук, О.Г. Коллюх, А.Г. Лысенко*
- 26 Нові аспекти виявлення експресії NIS-білка в папілярних карциномах щитовидної залози за умов його низького вмісту в пухлинних клітинах  
*Л.Г. Воскобойник*
- 32 Структура і гемодинаміка екстракраніальних відділів сонних артерій у хворих на гіпотиреоз  
*О.Ю. Михайленко, С.Т. Зубкова*
- 37 Стан мелатонінутворювальної функції епіфіза в людей похилого віку з порушеннями вуглеводного обміну  
*О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, І.А. Антонюк-Щеглова, О.В. Бондаренко, В.О. Ішук*
- 45 Особливості добового моніторингу артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 2 типу з автономною нейропатією серця  
*В.О. Сергієнко*
- 52 Молекулярні механізми розвитку діабетичної мікроангіопатії  
*А.П. Бурлака, І.І. Ганусевич, Є.П. Сидорик, К.М. Тронько, В.Г. Науменко, М.Д. Тронько*
- 61 Вплив вітаміну Е на метаболізм вітаміну D<sub>3</sub>, мінеральний і вуглеводний обмін за умов експериментального цукрового діабету  
*Ю.І. Комісаренко*
- 65 Кореляційні зв'язки між вмістом тестостерону та катехоламінів у субмісивних та агресивних щурів  
*Л.Д. Попова, І.М. Васильєва*

- 70 Показники андрогенної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу поєднаний зі стабільною стенокардією

*Заремба Є.Х., Капустинська О.С., Капустинський О.О.*

- 74 Порівняльна характеристика доброякісних і злоякісних пухлин щитоподібної залози фолікулярного походження

*В.Г. Хоперія*

**ТЕМАТИЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ****Клінічний випадок**

- 80 Алгоритм діагностики і лікування синдрому біологічно неактивного гормону росту (клінічний випадок)

*Н.А. Спринчук*

**Огляд**

- 83 Оптимальная комбинация для лечения сахарного диабета 2 типа – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и метформин (обзор литературы и собственные данные)

*Н.Д. Тронько, В.Л. Орленко*

- 89 Метформин. Настоящее и будущее известного препарата

*Соколова Л.К.*

**Клінічна лекція**

- 94 Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування

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

**СУМІЖНІ ФАХІВЦІ ЕНДОКРИНОЛОГАМ**

- 102 Диетотерапия ожирения

*Т.М. Бенца*

- 106 Серцево-судинна патологія обумовлена гіпотирозом

*Катеренчук В.І., Катеренчук І.П.*

115 **Новини**120 **Події**

## КОЛОНКА РЕДАКТОРА

**Шановні колеги!**

Глибинне поширення та всебічне використання у різних галузях сучасних науково-інформаційних технологій стимулює неперервний розвиток фундаментальних досліджень, сприяє накопиченню і раціональному застосуванню науково-технічних ресурсів та обміну новітніми науковими досягненнями.

Державна установа «Інститут ендокринної патології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної Академії медичних наук України» є одним з тих медичних закладів-основоположників, що надає великого значення запровадженню актуальних інформаційних методів як у дослідницькій, так і в науковій та педагогічній сферах. До них по праву належить заснування нових інструментів, зокрема й електронних, які повноцінно акумулюють галузеві наукові винаходи й досягнення та висвітлюють творчий пошук вчених і науковців Інституту.

Оновлений журнал «ЕНДОКРИНОЛОГІЯ» розрахований на широке коло фахових читачів – ендокринологів, терапевтів, кардіологів, неврологів, управлінців лікувально-профілактичних установ та всіх спеціалістів, бажаючих дізнатися про найновіші наукові здобутки в ендокринології, так би мовити, з перших вуст.

Основна мета журналу – висвітлення сучасних методів профілактики, діагностики і лікування ендокринних захворювань.

Відомо, що актуальність представленого видання зумовлена тим, що висвітлювані проблеми та дослідження на його сторінках, є одні з найбільш складних та вагомих серед медико-соціальних питань у системі охорони здоров'я.

Ми будемо намагатися, щоб у кожному випуску журналу було якомога більше незалежних доповідей з об'єктивною оцінкою автора «за» чи «проти» тієї чи іншої проблематики.

Упевнені, що видання стане джерелом найновішої науково-медичної інформації, поширюючи досвід передових національних і зарубіжних наукових шкіл та лікувальних центрів. І кожен з фахівців отримає цікаву й корисну наукову інформацію, що стане в нагоді як молодому колезі, так і досвідченому професіоналу.

З повагою,  
Головний редактор,  
академік НАМН України,  
член-кореспондент НАН України,  
директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Микола Дмитрович Тронько**

# Спільний науковий Українсько-Американський Тироїдний Проект. IV. Епідеміологічна характеристика процедури другого скринінгового обстеження учасників Проекту

М.Д. Тронько<sup>1</sup>,  
І.П. Пастер<sup>1\*</sup>,  
В.П. Терещенко<sup>1</sup>,  
В.М. Шпак<sup>1</sup>,  
Л.В. Чайковська<sup>1</sup>,  
Г.А. Замотаєва<sup>1</sup>,  
А.А. Дерев'янка<sup>1</sup>,  
Т.А. Однолько<sup>1</sup>,  
М. Hatch<sup>2</sup>,  
A.V. Brenner<sup>2</sup>,  
L.B. Zablotska<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

<sup>2</sup> National Cancer Institute, Rockville, MD 20852, USA

<sup>3</sup> Columbia University, New York, NY 10032, USA

**Резюме.** У 1998 році започатковано виконання спільного Українсько-Американського Тироїдного Проекту «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (у подальшому – Проект), який передбачав обстеження мешканців України: а) які на момент аварії на Чорнобильській АЕС постійно проживали або тимчасово перебували в найбільш радіаційно-забруднених районах Житомирської, Київської та Чернігівської областей, б) яким на момент аварії було до 18 років, в) яким у перші тижні після аварії було проведено радіометрію щитовидної залози (ЩЗ) та г) яких було відібрано згідно з методом випадкової вибірки. Процедура обстеження учасників Проекту складалася з реєстрації, ультразвукового обстеження ЩЗ, аналізу крові (визначення рівнів тиротропного гормону, вільного тироксину, тироглобуліну, іонізованого кальцію, антитіл до тиропероксидази та тироглобуліну) і визначення рівня йоду в сечі, консультації лікаря-ендокринолога з пальпацією ЩЗ, а також опитування з метою реконструкції доз опромінення ЩЗ. У разі необхідності призначали додаткове поглиблене обстеження в клініці Інституту (зокрема, тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ) і відповідне лікування. За період із березня 2001 року до грудня 2003 року включно пройшли друге медичне обстеження 12 419 учасників Проекту, серед яких 46,5% осіб мали дозу опромінення ЩЗ менше 0,3 Гр, 26,4% осіб – від 0,3 до 1,0 Гр і 27,1% осіб – більше 1,0 Гр;

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

34,7% осіб на момент аварії на ЧАЕС мали вік до 4 років, 29,5% – від 5 до 9 років, 29,6% – від 10 до 14 років, 6,2% – від 15 до 18 років включно; 51,6% обстежених були жінками, 48,4% – чоловіками. Учасники Проекту пройшли такі етапи обстеження: 12 419 осіб – реєстрацію, 12 383 особи – аналіз крові, 12 418 осіб – ультразвукове обстеження ЩЗ, 12 414 осіб – огляд лікаря-ендокринолога, 12 145 осіб – аналіз сечі та 11 499 осіб – дозиметричне опитування. Додатковий аналіз крові було зроблено 296 особам, ультразвукове обстеження ЩЗ – 478 особам, пункційну біопсію ЩЗ – 296 особам, а 42 особи були госпіталізовані в клініку інституту для стаціонарного лікування і прооперовані. Лікарі-ендокринологи оформили 12 369 остаточних ендокринологічних висновків, терміни відсилення яких становили: до 3 міс. включно – 1,2%, 4-6 міс. – 17,2%, 7-9 міс. – 32,2%, 10-12 міс. – 15,3%, 13-18 міс. – 28,6%, 19-24 міс. – 4,3%, понад 24 міс. – 1,2% від загальної кількості відправлених висновків. 599 учасників Проекту змінили місце постійного проживання після першого скринінгу.

**Ключові слова:** Чорнобильська катастрофа, Українсько-Американський Тироїдний Проект, друге скринінгове обстеження.

Головним медичним наслідком аварії на Чорнобильській АЕС, який визнаний провідними науковими і медичними установами світу, є значне зростання захворюваності на рак ЩЗ серед осіб, яким на момент аварії було менше 18 років.

На сьогоднішній день статистично вірогідні епідеміологічні докази наявності зв'язку між опроміненням радіоактивними ізотопами йоду та ризиком розвитку злоякісних пухлин ЩЗ в дитячому віці значно обмежені, а вплив інших факторів (зокрема, йододефіциту в районах проживання постраждалих, скринінгових програм із виявлення тироїдного раку в населення тощо) на зростання цього показника недостатньо враховані.

Для детальнішого вивчення медико-біологічних ефектів іонізуючого випромінювання під час аварії на Чорнобильській АЕС на стап тироїдної системи застосовуються спеціальні епідеміологічні дослідження, які протягом тривалого часу активно проводяться на радіаційно-забруднених територіях Білорусі, Росії та України. Наймасштабнішими епідеміологічними (когортними) дослідженнями патології тироїдної системи після аварії на ЧАЕС як за розміром території проведення, так і за кількістю учасників обстеження є взаємозв'язані між собою Білорусько-Американський і Українсько-Американський Тироїдні Проекти [1].

Початок цим дослідженням в Україні поклало підписання в травні 1995 року угоди між Міністерством охорони здоров'я України та Департаментом енергетики США, яка включає в себе спільне виконання «Наукового проекту дослідження раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС».

Виконавцями спільного Проекту з української сторони є державна установа «Інститут ендокри-

нології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (головна установа-виконавець від України), державна установа «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України», управління охорони здоров'я Житомирської, Київської та Чернігівської обласних державних адміністрацій, з американської сторони – National Cancer Institute (головна установа-виконавець від Сполучених Штатів Америки), Columbia University і U.S. Department of Energy.

Детальна інформація про спільний Українсько-Американський «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань ЩЗ в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (порядок формування когорти потенційних учасників Проекту, визначення їх теперішнього місця постійного проживання або тимчасового перебування, запрошення на перше скринінгове обстеження і процедура його проведення, характеристика учасників Проекту і результатів їх обстеження та ряд інших питань) була представлена в попередніх публікаціях [2-4].

Мета роботи – характеристика учасників Проекту, які взяли участь у другому скринінгу, в залежності від дози опромінення ЩЗ, віку на момент аварії на ЧАЕС, статі та соціального статусу, а також характеристика результатів планового, додаткового та поглибленого обстеження учасників Проекту.

## Протокол дослідження

Протокол Українсько-Американського Тироїдного Проекту був підписаний українськими та американськими співвиконавцями в 1995 році. Цей документ відображає наукове підґрунтя і цілі Проекту, окреслює і пояснює вибір місця прове-

дення обстеження і когорти учасників, визначає методи дослідження, які мають бути використані, і містить ключові аспекти виконання Проекту. Протокол Проекту – це основний документ для всіх співвиконавців Проекту, він слугував основою для розробки операційного керівництва.

Процедура обстеження учасників Проекту достатньо стандартизована за рахунок розробки спеціального операційного керівництва, у якому деталізовані всі аспекти медичного обстеження, та використання під час обстеження формалізованих форм і опитувальників. У додатку до операційного керівництва містяться форми збору даних та інструкції з їх використання, а також зразки інших матеріалів дослідження (листи для встановлення контакту, журнали реєстрації, форми управління, звіти тощо). У процесі виконання Проекту операційне керівництво постійно оновлювалося з урахуванням поточних потреб і зауважень.

Для успішного виконання Проекту з числа співробітників ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», співробітників ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України» та медичних працівників територіальних медичних об'єднань 8 контрольованих районів Житомирської, Київської та Чернігівської областей були організовані наступні структурні підрозділи: адміністрація, центр координації даних, центр обробки даних, епідеміологічна група, клінічна група, центральна лабораторія, лабораторія цитології, патоморфологічна лабораторія та дозиметрична група, функціональні обов'язки і схема взаємодії яких детально описані в попередній публікації [3].

Усі виконавці Проекту проходили перекваліфікацію кожні два роки до початку чергового скринінгу.

Основні етапи обстеження учасників проекту детально описані в попередній публікації [3]. Так, згідно з протоколом Проекту, через два роки після першого скринінгу всі учасники дослідження проходили обстеження стаціонарною бригадою на базі інституту та виїзними бригадами співробітників інституту за місцем проживання (в лікарнях, поліклініках, амбулаторіях або на фельдшерсько-акушерських пунктах). До початку обстеження кожному учасникові детально пояснювали процедуру обстеження.

Власне процедура обстеження учасників Проекту складалася з реєстрації, забору крові для визначення рівнів тиротропного гормону, вільного тироксину (тільки в суб'єктів з аномальним рівнем тиротропного гормону), тироглобуліну, антитіл до тиропероксидази та тироглобуліну, іонізованого кальцію і паратиреоїдного гормону (тільки в суб'єктів з аномальним рівнем іонізованого кальцію), збору сечі для визначення рівня екскреції йоду, пальпації та ультразвукового обстеження ЩЗ спеціалістом з ультразвукової діагностики, а також пальпації ЩЗ та клінічного обстеження лікарем-ендокринологом.

Усі учасники Проекту, яким на момент аварії було 10 або більше років, або батьки тих учасників Проекту, які на момент аварії були молодші 10 років, проходили дозиметричне опитування для встановлення місця перебування та пересування, способу життя, характеру харчування та можливої йодної профілактики учасника Проекту в післяаварійний період із метою реконструкції дози опромінення його ЩЗ. Реєстратор медичної бригади отримував від потенційного учасника Проекту детальну інформацію стосовно можливої зміни місця проживання учасника Проекту та його близьких родичів, сімейного стану, освіти, роду занять тощо. За результатами ультразвукового обстеження ЩЗ, пальпації ЩЗ та клінічного обстеження лікар-ендокринолог встановлював попередній ендокринологічний висновок, який містив попередній діагноз і рекомендації стосовно можливого подальшого обстеження. Так, у разі виявлення певних відхилень (значні розміри, неоднорідність ехоструктури або наявність вузлових утворень в ЩЗ) учасника Проекту направляли на додаткове поглиблене обстеження (зокрема, тонкоіголова аспіраційна біопсія ЩЗ) і відповідне лікування у клініці Інституту.

Після отримання від клінічної лабораторії інституту результатів аналізу крові (рівні тиротропного гормону, вільного тироксину, антитіл, тироглобуліну та іонізованого кальцію), а в разі необхідності також результатів додаткового поглибленого обстеження, лікар-ендокринолог встановлював остаточний діагноз для кожного учасника обстеження. Далі проводилося оформлення остаточного ендокринологічного висновку, який містив паспортну інформацію про учасника Проекту, показники крові, результати ультразву-

**У період із квітня 1998 р.  
до грудня 2000 р.  
скринінгове обстеження  
пройшло 13 242 особи**

кового дослідження ЩЗ, діагноз і рекомендації лікаря-ендокринолога. Учаснику Проекту могли рекомендувати з'явитися на наступне планове медичне обстеження через 2 роки (у разі відсутності тироїдної патології або за наявності дифузної зоба I ступеня), з'явитися у клініку інституту на поглиблене (зокрема, пройти тонкогілкову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ) або позачергове обстеження через 3, 6 або 12 міс. (у разі виявлення порушень у структурі або функції ЩЗ), або ж пройти оперативне лікування (при виявленні вузлових утворень у ЩЗ).

Остаточний ендокринологічний висновок оформляли на офіційному бланку Проекту, який підписував ендокринолог. Наприкінці висновку містилася додаткова інформація стосовно терміну проходження наступного планового медичного обстеження, умов проходження додаткового поглибленого медичного обстеження, а також довідкова інформація про контактні телефони скринінгового центру та спеціаліста, відповідального за поглиблене медичне обстеження. Остаточні ендокринологічні висновки надсилали безпосередньо на домашню адресу кожного учасника Проекту.

Виконання спільного Українсько-Американського Тироїдного Проекту отримало схвалення Ethical Committee of National Cancer Institute (США) і Комісії з питань етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Усі повнолітні учасники Проекту (або батьки учасників Проекту, які на момент першого обстеження не досягли 16-річного віку) дали письмову інформовану згоду на участь у медичному обстеженні за Проектом.

У рамках другого скринінгу використовували два типи форм для аналізу: адміністративні форми для документування і ведення організаційних аспектів дослідження, а також форми збору даних для реєстрації інформації про кожного учасника Проекту, детальна інформація про структуру, порядок заповнення та основні етапи обробки яких детально описані в попередній публікації [3].

На всіх етапах проводили постійний контроль якості виконання Проекту з метою збору високоякісних даних, для чого був сформований комітет із контролю якості, розроблений спеціальний посібник із контролю якості та задокументовані відповідні процедури і методи моніторингу. Усі члени комітету пройшли два навчальних цикли за методикою та участі спеціалістів компанії Westat

(Westat Inc., США) і отримали відповідні сертифікати. Компанія Westat ([www.westat.com](http://www.westat.com)) є визнаним лідером з організації та проведення широкого спектра досліджень на замовлення уряду США, наукових центрів і комерційних організацій. Процедури контролю якості детально описані в основному операційному керівництві і в спеціальному посібнику з контролю якості, який складається з форм-таблиць контрольних перевірок якості виконання проекту і форм статистичних звітів, а також інструкцій з їх заповнення.

Безпосереднє спостереження за відповідними процедурами спеціалісти з контролю якості здійснювали як у плановому, так і в позаплановому режимах, а результати їх роботи розглядали на засіданнях комітету з контролю якості один раз на два місяці. Система контролю якості виконання Проекту детально описана в попередній публікації [3].

## Результати та їх обговорення

### *Обстеження учасників Проекту*

Порядок формування списку потенційних учасників Проекту та отримання їх попередньої згоди на перше скринінгове обстеження, а також порядок запрошення на скринінгове обстеження і процедура його проведення були описані в попередніх публікаціях [2, 3].

Співробітники епідеміологічної групи щомісячно планували виїзди медичних бригад у відповідні контрольовані райони з урахуванням

пропозицій медичних працівників цих районів і необхідності дотримання для кожного учасника Проекту 2-річного інтервалу з моменту попереднього обстеження. За 2-3 тижні до початку обстеження учасникам Проекту відповідного району (у середньому 100-150 особам, що було пов'язане з нормативами навантаження співробітників медичних бригад) надсилали поштові запрошення з інформацією про місце та час обстеження. Відповідні списки учасників Проекту передавали також медичним працівникам місцевих закладів охорони здоров'я для особистого контакту та додаткового запрошення безпосередньо перед датою обстеження.

У період з березня 2001 р. до грудня 2003 р. виїзні бригади щотижня працювали на базі одного з місцевих медичних закладів (лікарні, поліклініки, амбулаторії або фельдшерсько-акушерського пункту) контрольованих районів

**У період із березня 2001 р.  
до грудня 2003 р. пройшло  
друге обстеження 12 419  
учасників Проекту**

Житомирської, Київської та Чернігівської областей, за винятком Поліського, Прип'ятського і Чорнобильського районів Київської області, які згідно з урядовою постановою були включені в зону обов'язкового відселення усіх мешканців. Учасників Проекту, які мешкали в Козелецькому районі Чернігівської області, обстежували стаціонарною бригадою в інституті, а їх перевезення в обох напрямках було організованим і безкоштовним. Також обстеження стаціонарною бригадою могли пройти інші учасники Проекту, які висловили таке побажання або які мешкали поза межами контрольованих районів. Кілька разів виїзні бригади проводили обстеження в інших районах Житомирської та Київської областей в місцях компактного проживання учасників Проекту.

У цілому, на друге скринінгове обстеження було запрошено 13 242 особи, які пройшли перше скринінгове обстеження за Проектом у період з квітня 1998 р. до грудня 2000 р. і стали його учасниками (табл. 1). Серед запрошених на обстеження 51,2% осіб мешкали в Чернігівській області, 26,9% – у Житомирській та 15,0% – у Київській. Дозу опромінення ЩЗ менше 0,3 Гр мали 46,4% осіб, від 0,3 до 1,0 Гр – 26,3% осіб і більше 1,0 Гр – 27,3% осіб. На момент аварії на ЧАЕС 34,2% осіб мали вік до 4 років, 29,7% – від 5 до 9 років, 29,9% – від 10 до 14 років, 6,2% – від 15 до 18 років включно. Розподіл за статтю був майже

однаковий (50,8% осіб жіночої статі та 49,2% осіб чоловічої статі).

За період із березня 2001 р. до грудня 2003 р. включно пройшли медичне обстеження 12 419 учасників Проекту (табл. 2), що становить 93,8% від загальної кількості запрошених. Більше половини всіх обстежених (51,7%) мешкали в Чернігівській області, 26,4% – у Житомирській та 14,5% – у Київській.

### Найбільше учасників Проекту продовжує мешкати у районах: Овруцькому Житомирської області, Козелецькому і Чернігівському Чернігівської області

Активність учасників Проекту становила: у Житомирській області – 92,1% від загальної кількості запрошених, у Київській області – 90,6% і в Чернігівській області – 94,6%. Найвища явка (94,0% від загальної кількості запрошених учасників Проекту з конкретного регіону) зафіксована в Козелецькому районі Чернігівської області, а найнижча (87,4%) – в Іванківському районі Київської області. Висока явка в неконтрольованих районах, м. Київ і м. Чернігів пов'язана з обстеженням у цих регіонах учасників Проекту, які змінили місце постійного проживання або тимчасового перебування після першого скринінгового обстеження.

Відхилення для кожного учасника Проекту від 2-річного інтервалу з моменту попереднього обстеження становило: до 3 міс. включно – для 8 625 осіб (69,4% від загальної кількості обстежених учасників Проекту), 4-6 міс. – для 1 612 осіб (13,0%), 7-9 міс. – для 977 осіб (7,9%), 10-12 міс. – для 610 осіб (4,9%), понад 12 міс. – для 595 осіб (4,0%).

Серед обстежених 46,5% осіб отримали дозу опромінення ЩЗ менше ніж 0,3 Гр, 26,4% осіб – від 0,3 до

**Таблиця 1.** Характеристика запрошених учасників Проекту

№№ п/п	Адміністративно-територіальні одиниці	Загальна кількість суб'єктів	Розподіл обстежених суб'єктів за дозою, Гр				за віком, років				за статтю	
			<0,3	0,3-1,0	>1,0	≤4	5-9	10-14	>15	жінки	чоловіки	
1	Житомирська область	3 562	1 073	1 139	1 350	1 208	1 001	1 113	240	1 805	1 757	
1.1	Народицький район	864	80	234	550	276	242	259	87	447	417	
1.2	Овруцький район	2 248	937	798	513	782	658	709	99	1 103	1 145	
1.3	Інші райони	450	56	107	287	150	101	145	54	255	195	
2	Київська область	1 989	857	489	643	434	594	752	209	1 040	949	
2.1	Іванківський район	795	451	179	165	161	227	320	87	395	400	
2.2	Інші райони	1 194	406	310	478	273	367	432	122	645	549	
3	Чернігівська область	6 784	3 891	1 658	1 235	2 627	2 044	1 814	299	3 408	3 376	
3.1	Козелецький район	1 833	1 041	444	348	786	481	453	113	940	893	
3.2	Ріпкинський район	1 503	935	378	190	519	473	455	56	764	739	
3.3	Чернігівський район	1 918	910	493	515	737	581	516	84	877	1 041	
3.4	м. Чернігів	1 491	985	333	173	571	497	382	41	808	683	
3.5	Інші райони	39	20	10	9	14	12	8	5	19	20	
4	м. Київ	877	306	195	376	251	285	274	67	460	417	
5	Інші області	25	9	5	11	7	10	5	3	12	13	
6	Інші країни	5	5	0	0	1	0	3	1	3	2	
7	Всього	13 242	6 141	3 486	3 615	4 528	3 934	3 961	819	6 728	6 514	

**Таблиця 2.** Характеристика обстежених учасників Проекту

№№ п/п	Адміністративно-територіальні одиниці	Загальна кількість суб'єктів	Розподіл обстежених суб'єктів								
			за дозою, Гр			за віком, років				за статтю	
			<0,3	0,3-1,0	>1,0	≤4	5-9	10-14	≥15	жінки	чоловіки
1	Житомирська область	3 281	986	1 051	1 244	1 117	911	1 028	225	1 690	1 591
1.1	Народицький район	762	75	205	482	237	211	233	81	393	369
1.2	Овруцький район	2 042	847	720	475	710	584	654	94	1 026	1 016
1.3	Інші райони	477	64	126	287	170	116	141	50	271	206
2	Київська область	1 803	793	445	565	384	558	674	187	953	850
2.1	Іванківський район	695	409	152	134	133	196	287	79	346	349
2.2	Інші райони	1 108	384	293	431	251	362	387	108	607	501
3	Чернігівська область	6 420	3 666	1 578	1 176	2 519	1 910	1 703	288	3 252	3 168
3.1	Козелецький район	1 724	972	415	337	751	441	423	109	887	837
3.2	Ріпкинський район	1 385	848	356	181	475	431	425	54	695	690
3.3	Чернігівський район	1 715	827	435	453	677	498	463	77	787	928
3.4	м.Чернігів	1 548	994	357	197	603	522	380	43	854	694
3.5	Інші райони	48	25	15	8	13	18	12	5	29	19
4	м. Київ	873	310	199	364	272	266	268	67	476	397
5	Інші області	30	11	9	10	13	12	4	1	23	7
6	Інші країни	12	9	2	1	2	6	4	0	9	3
7	Всього	12 419	5 775	3 284	3 360	4 307	3 663	3 681	768	6 403	6 016

**Таблиця 3.** Повнота обстеження учасників Проекту

№№ п/п	Адміністративно-територіальні одиниці	Загальна кількість суб'єктів	Етапи обстеження					аналіз сечі	дозиметричне опитування
			реєстрація	аналіз крові	УЗД щитовидної залози	огляд лікаря-ендокринолога			
1	Житомирська область	3 281	3 281	3 273	3 281	3 278	3 214	3 036	
1.1	Народицький район	762	762	757	762	762	739	682	
1.2	Овруцький район	2 042	2 042	2 040	2 042	2 039	2 002	1 942	
1.3	Інші райони	477	477	476	477	477	473	412	
2	Київська область	1 803	1 803	1 794	1 802	1 803	1 769	1 521	
2.1	Іванківський район	695	695	690	694	695	673	612	
2.2	Інші райони	1 108	1 108	1 104	1 108	1 108	1 096	909	
3	Чернігівська область	6 420	6 420	6 404	6 420	6 418	6 254	6 163	
3.1	Козелецький район	1 724	1 724	1 722	1 724	1 724	1 679	1 690	
3.2	Ріпкинський район	1 385	1 385	1 382	1 385	1 385	1 367	1 310	
3.3	Чернігівський район	1 715	1 715	1 709	1 715	1 713	1 674	1 644	
3.4	м.Чернігів	1 548	1 548	1 543	1 548	1 548	1 486	1 476	
3.5	Інші райони	48	48	48	48	48	48	43	
4	м. Київ	873	873	870	873	873	866	750	
5	Інші області	30	30	30	30	30	30	21	
6	Інші країни	12	12	12	12	12	12	8	
7	Всього	12 419	12 419	12 383	12 418	12 414	12 145	11 499	

1,0 Гр і 27,1% осіб – більше ніж 1,0 Гр. 34,7% осіб на момент аварії на ЧАЕС мали вік до 4 років, 29,5% осіб – від 5 до 9 років, 29,6% осіб – від 10 до 14 років, 6,2% осіб – від 15 до 18 років включно. Серед обстежених 51,6% осіб були жінками, 48,4% осіб – чоловіками.

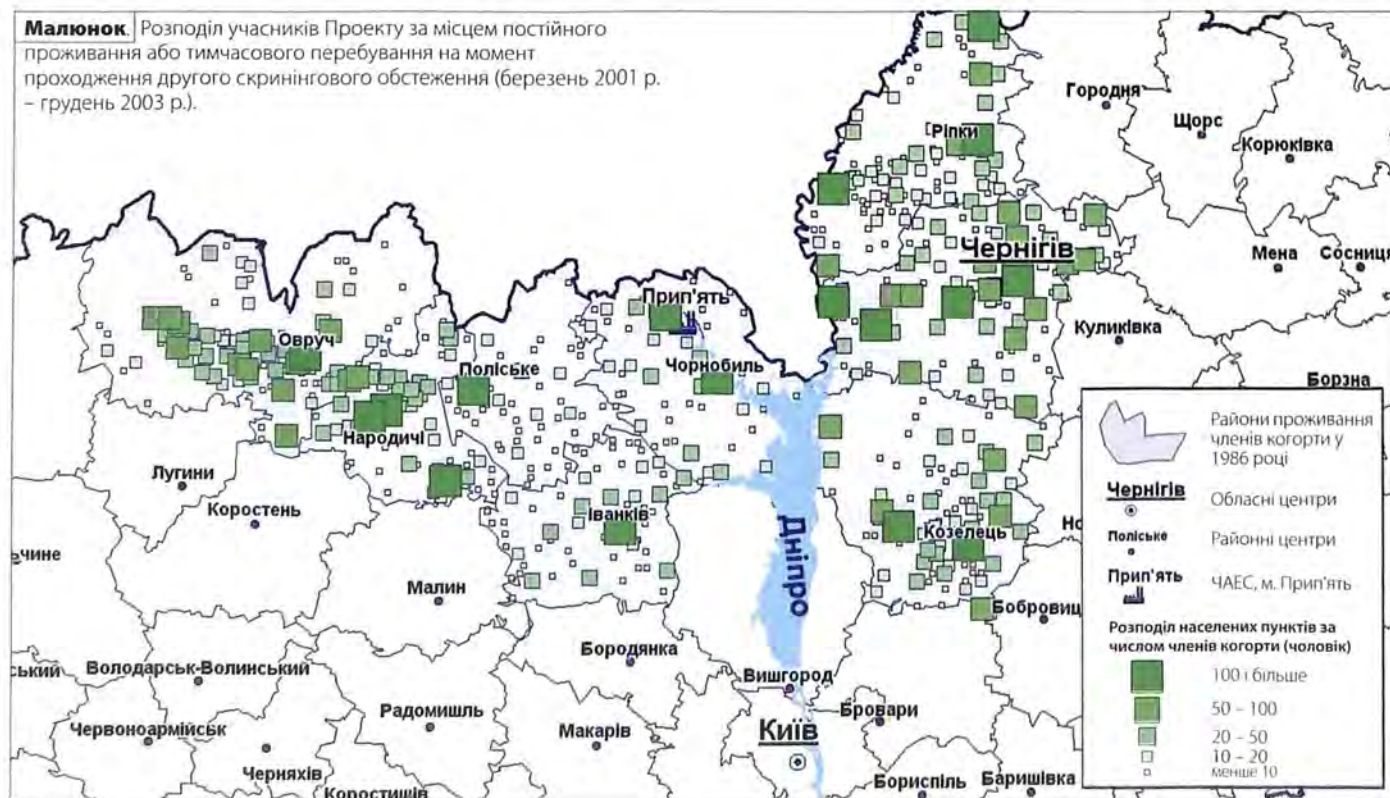
8 819 осіб (тобто 71,0% від загальної кількості обстежених) пройшли обстеження виїзними бригадами за місцем постійного проживання або тимчасового перебування, а 3 600 осіб (29,0%) – стаціонарною бригадою в інституті. Зокрема, обстеження стаціонарною бригадою пройшли 1 668 жителів Козелецького району Чернігівської області (49,1% від загальної кількості обстежених стаціонарною бригадою), 841 житель Києва (24,8%), 773 жителів неконтрольованих районів Київської області (22,8%) та 111 жителів неконтрольованих районів Житомирської області (3,3%).

У незначній частині учасників Проекту виявилися відсутні дані про проходження одного або навіть кількох етапів обстеження, зокрема, аналізу крові – у 36 осіб (0,3% від загальної кількості обстежених), ультразвукового обстеження ЩЗ – у 1 особи (<0,1%), огляду лікаря-ендокринолога – у 5 осіб (<0,1%), аналізу сечі – у 274 осіб (2,2%) і дозиметричного опитування – у 920 осіб (7,4%) (табл. 3). Основною причиною відсутності цих даних була відмова учасників Проекту від проходження відповідного етапу обстеження. У разі відсутності даних про реєстрацію або огляд лікаря-ендокринолога учасників Проекту зараховували до числа тих, хто не пройшов обстеження у вказаний день, і надалі їх знову запрошували на обстеження шляхом відправки другого запрошення, перемовин по телефону або залучен-

**Таблиця 4.** Характеристика міграції учасників Проекту

№№	Адміністративно-територіальні одиниці	Початкові адміністративно-територіальні одиниці міграції																
		Житомирська область			Київська область			Чернігівська область										
		Народицький район	Овруцький район	Інші райони	Усього	Іванківський район	Інші райони	Усього	Козелецький район	Ріпкинський район	Чернігівський район	м. Чернігів	Інші райони	Усього	м. Київ	Інші області	Інші країни	Усього
1	Житомирська область	34	59	10	103	0	3	3	0	0	1	0	0	1	13	1	0	121
1.1	Народицький район	-	9	7	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	18
1.2	Овруцький район	4	-	3	7	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1	0	15	
1.3	Інші райони	30	50	-	80	0	3	3	0	1	0	0	1	4	0	0	88	
2	Київська область	14	6	3	23	10	1	11	5	4	12	2	0	23	15	0	72	
2.1	Іванківський район	0	2	1	3	-	1	1	0	0	0	0	0	4	0	0	8	
2.2	Інші райони	14	4	2	20	10	-	10	5	4	12	2	0	23	11	0	64	
3	Чернігівська область	0	2	0	2	0	2	2	21	57	122	35	3	238	11	0	254	
3.1	Козелецький район	0	0	0	0	0	1	1	-	1	0	4	0	5	11	0	17	
3.2	Ріпкинський район	0	0	0	0	0	1	1	0	-	1	6	1	8	0	1	10	
3.3	Чернігівський район	0	0	0	0	0	0	3	2	-	20	1	26	0	0	0	26	
3.4	м. Чернігів	0	2	0	2	0	0	0	15	49	116	-	1	181	0	0	183	
3.5	Інші райони	0	0	0	0	0	0	3	5	5	5	-	18	0	0	0	18	
4	м. Київ	5	12	4	21	26	33	59	24	5	3	4	0	36	-	0	116	
5	Інші області	5	10	1	16	1	1	2	3	2	2	0	0	7	1	-	26	
6	Інші країни	0	3	1	4	0	0	0	0	5	1	0	0	6	0	-	10	
7	Всього	58	92	19	169	37	40	77	53	73	141	41	3	311	40	1	599	

**Малюнок.** Розподіл учасників Проекту за місцем проживання або тимчасового перебування на момент проходження другого скринінгового обстеження (березень 2001 р. – грудень 2003 р.).



ням до цього медичних працівників за місцем проживання особи.

**Соціальна характеристика учасників другого скринінгового обстеження**

На момент другого скринінгового обстеження

6 430 осіб (51,8% від загальної кількості обстежених) постійно проживали в населених пунктах сільського типу (селах та селищах), а 5 982 особи (48,2%) були мешканцями селищ міського типу та міст. Ще 6 осіб мешкали в країнах СНД, а 1 особа – в далекому зарубіжжі. При цьому 873 особи

(7,0% від загальної кількості обстежених) мешкали в районних центрах, 1 658 осіб (13,4%) – в обласних центрах і 873 особи – (7,0%) в місті Києві.

Упродовж 2 років після першого обстеження міграційні процеси були незначними, що підтверджується порівняльним аналізом розподілу учасників Проекту за місцем постійного проживання або тимчасового перебування на момент проходження першого [3] і другого (мал.) скринінгових обстежень.

599 осіб (4,8% від загальної кількості учасників Проекту) змінили місце постійного проживання або тимчасового перебування після першого обстеження. Ступінь міграції учасників Проекту з контрольованих районів кожної з трьох областей значно різнився і становив для Житомирської області 169 осіб (28,2% від загальної кількості учасників Проекту, які переїхали), для Київської області – 77 осіб (12,8%) і для Чернігівської області – 311 осіб (51,9%) (табл. 4). 36 осіб (6,0% від загальної кількості учасників Проекту, які змінили місце проживання) переїхали в інші області України або за межі країни. Більшість учасників Проекту змінили місце постійного проживання або тимчасового перебування в межах восьми контрольованих районів, що зробило цілком реальною можливість їх участі в другому обстеженні за Проектом.

Найбільша кількість учасників Проекту продовжує мешкати у декількох районах: Овруцькому районі Житомирської області (2 042 особи або 15,4% від загальної кількості обстежених учасників Проекту), Козелецькому (1 724 особи або 13,0%) і Чернігівському (1 715 осіб або 13,0%) районах Чернігівської області.

За період між першим і другим скринінгами кількість населених пунктів, у яких постійно проживали або тимчасово перебували 10 обстежених учасників Проекту, зросла на 21 одиницю, а відсоток учасників проекту в цих населених пунктах зріс на 0,1% від загальної кількості учасників Проекту (табл. 5). Для всіх інших населених пунктів спостерігалось як зменшення їх кількості, так і зростання відсотка учасників Проекту в них. Виняток становили тільки населені пункти з числом учасників Проекту від 21 до 100 осіб, де в період між обстеженнями відсоток учасників проекту дещо зменшився.

Соціальний статус обстежених учасників Проекту був таким: учні та студенти – 3 161 особа (25,4% від загальної кількості обстежених учасників Проекту), робітники – 2 258 осіб (18,2%), спеціалісти

**Таблиця 5.** Характеристика місць проживання учасників Проекту

№№ п/п	Населені пункти, у яких постійно проживали або тимчасово перебували учасники Проекту	Дані на 1-й скринінг		Дані на 2-й скринінг	
		кількість населених пунктів	кількість учасників Проекту	кількість населених пунктів	кількість учасників Проекту
1	≤10 осіб	545	1 796	566	1 811
2	11-20 осіб	116	1 665	111	1 582
3	21-50 осіб	97	3 013	89	2 703
4	51-100 осіб	24	1 644	20	1 365
5	101-1 000 осіб	14	3 633	13	3 410
6	≥1 001 особи	1	1 492	1	1 548
7	Всього	797	1 3243	800	1 2419

та керівники – 1 294 особи (10,4%), службовці – 1 184 особи (9,5%), працівники торгівлі – 491 особа (4,0%), сільськогосподарські працівники – 368 осіб (3,0%), інші професії – 776 осіб (6,2%), 2836 осіб (22,8%) не мали постійного заняття, а для 51 особи (0,5%) інформація з цього питання була відсутня.

Сімейний статус обстежених учасників Проекту був таким: 7 242 особи (58,3% від загальної кількості обстежених учасників Проекту) були неодружені, 5 071 особа (40,8%) – одружені, 11 осіб (0,1%) були вдівцями або вдовами, 9 осіб (0,1%) – розлучені, а для 86 осіб (0,7%) інформація з цього питання була відсутня.

### Додаткове поглиблене обстеження учасників Проекту

У зв'язку з виявленими (за даними ультразвукового дослідження або огляду лікаря-ендокринолога) під час другого скринінгу відхиленнями у стані тироїдної системи виникла необхідність провести в учасників Проекту додаткове поглиблене обстеження (додатковий аналіз крові, додаткове ультразвукове дослідження ЩЗ, тонкоголковоу аспіраційну біопсію ЩЗ) або стаціонарне лікування в клініці Інституту.

Додатковий аналіз крові виконали 296 особам (2,4% від загальної кількості обстежених учасників Проекту), ультразвукове обстеження ЩЗ – 478 особам (3,8%), пункційну біопсію ЩЗ – 296 особам (2,4%), у тому числі 59 особам – два та більше разів (табл. 6). 42 особи (0,3% від загальної кількості обстежених учасників Проекту) були госпіталізовані в клініку Інституту для стаціонарного лікування та прооперовані.

### Оформлення остаточних ендокринологічних висновків

За результатами ультразвукового дослідження ЩЗ, аналізу крові (рівні тиротропного гормону,

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ • Оригінальні дослідження

**Таблиця 6.** Поглиблене обстеження учасників Проекту

№№ п/п	Адміністративно- територіальні одиниці	Етапи обстеження												
		аналіз крові				УЗД щитовидної залози				ТАПБ щитовидної залози				операції
		всього	1	2	≥3	всього	1	2	≥3	всього	1	2	≥3	всього
1	Житомирська область	81	66	9	6	130	90	22	18	73	32	8	7	9
1.1	Народицький район	17	13	2	2	34	23	4	7	17	8	1	2	2
1.2	Овруцький район	30	27	0	3	56	41	9	6	32	16	3	3	4
1.3	Інші райони	34	26	7	1	40	26	9	5	24	8	4	2	3
2	Київська область	62	54	6	2	76	63	10	3	36	20	6	1	6
2.1	Іванківський район	14	10	4	0	20	12	7	1	14	6	2	1	2
2.2	Інші райони	48	44	2	2	56	51	3	2	22	14	4	0	4
3	Чернігівська область	122	96	16	10	238	162	48	28	161	87	29	5	23
3.1	Козелецький район	59	49	6	4	58	44	6	8	23	10	5	1	2
3.2	Ріпкинський район	14	11	1	2	55	40	10	5	28	20	2	1	3
3.3	Чернігівський район	20	13	4	3	68	45	13	10	74	38	15	2	14
3.4	м. Чернігів	29	23	5	1	54	31	18	5	35	18	7	1	4
3.5	Інші райони	0	0	0	0	3	2	1	0	1	1	0	0	0
4	м. Київ	28	23	3	2	29	19	8	2	25	15	1	2	3
5	Інші області	2	2	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	1
6	Інші країни	1	1	0	0	3	1	2	0	0	0	0	0	0
7	Всього	296	242	34	20	478	337	90	51	296	155	44	15	42

**Таблиця 7.** Тривалість оформлення остаточних ендокринологічних висновків

№№ п/п	Адміністративно- територіальні одиниці	Загальна кількість суб'єктів	Загальна кількість висновків	Тривалість оформлення, місяці						
				≤3	4-6	7-9	10-12	13-18	19-24	≥24
1	Житомирська область	3 279	3 270	85	560	731	489	1 183	184	40
1.1	Народицький район	762	759	14	138	59	124	406	7	11
1.2	Овруцький район	2 042	2 039	66	271	467	343	701	167	24
1.3	Інші райони	477	474	5	151	205	22	76	10	5
2	Київська область	1 803	1 797	15	392	812	382	163	14	19
2.1	Іванківський район	695	694	8	83	307	150	126	10	10
2.2	Інші райони	1 108	1 103	7	309	505	232	37	4	9
3	Чернігівська область	6 419	6 390	48	1 113	2 091	848	1 918	316	57
3.1	Козелецький район	1 724	1 720	6	185	768	144	361	251	5
3.2	Ріпкинський район	1 385	1 377	0	253	501	62	528	17	16
3.3	Чернігівський район	1 715	1 704	32	366	369	382	505	28	22
3.4	м. Чернігів	1 548	1 542	10	281	442	258	518	19	14
3.5	Інші райони	48	48	0	28	11	2	6	1	0
4	м. Київ	873	867	4	55	348	169	272	9	10
5	Інші області	30	30	0	4	5	0	2	3	16
6	Інші країни	12	12	0	1	2	0	3	0	6
7	Всього	12 419	12 369	152	2 125	3 989	1 888	3 541	526	148

вільного тироксину, антитіл, тироглобуліну та іонізованого кальцію) та огляду лікарі-ендокринологи оформили 12 369 остаточних ендокринологічних висновків майже для всіх учасників Проекту, які пройшли друге скринінгове обстеження (табл. 7).

На жаль, 50 учасникам Проекту (0,4% від загальної кількості обстежених) висновки не оформлені до теперішнього часу з об'єктивних причин: більшості з цих учасників Проекту для встановлення клінічного діагнозу необхідне проведення додаткового поглибленого обстеження (в першу чергу тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії ЩЗ) у клініці інституту, однак із різних причин вони відмовляються від нього. Проте ці учасники Проекту мають поточний діагноз відповідно до об'єму проведеного обстеження.

Терміни відправки остаточних ендокринологічних висновків безпосередньо на домашню адресу кожного учасника Проекту становлять: до 3 міс. включно – 1,2%, 4-6 міс. – 17,2%, 7-9 міс. – 32,2%, 10-12 міс. – 15,3%, 13-18 міс. – 28,6%, 19-24 міс. – 4,3%, понад 24 міс. – 1,2% від загальної кількості відправлених висновків.

Основними причинами тривалого часу оформлення остаточних ендокринологічних висновків на другому етапі виконання Проекту були: а) необхідність проведення поглибленого обстеження для частини учасників Проекту (зокрема, проведення тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії ЩЗ при вузловій патології), частина результатів якого були мало- або неінформативні, що потребувало проведення повторної маніпуляції через певний інтервал

часу; б) деякі труднощі з поставками реактивів для лабораторних досліджень і наборів для визначення рівня гормонів та антитіл; в) необхідність визначення рівня паратгормону при відхиленні показників рівня іонізованого кальцію від норми, що через вкрай низьку частоту гіпокальціємії серед учасників Проекту зумовлювало великі часові інтервали між проведенням досліджень із використанням радіоімунологічних або імуноферментних наборів.

На жаль, певна частина учасників Проекту не своєчасно з'являлася на поглиблене обстеження (біопсію ЩЗ, додаткове гормональне дослідження тощо) з таких же суб'єктивних і об'єктивних причин, які були характерними і для неяви учасників Проекту на планове медичне обстеження (зокрема, не цікавило власне здоров'я, страх перед медичними маніпуляціями, відсутність грошей або часу для поїздки в інститут, хвороба, відрадження, навчання, служба в армії та інші).

## Висновок

Проведення другого скринінгового обстеження учасників спільного наукового Українсько-Американського Тиреоїдного Проекту дозволило охопити повторним комплексним обстеженням стану щитовидної залози значну частину мешканців радіаційно найзабрудненіших внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС районів Житомирської, Київської та Чернігівської областей, надати їм висококваліфіковану консультативну та медичну допомогу, а також отримати наукові дані, які при подальшому тривалому спостереженні за учасниками Проекту дозволять встановити залежність захворювань щитовидної залози (у першу чергу злоякісних новоутворень) від рівня опромінення йодом-131.

## Подяка

Дослідження за спільним науковим Українсько-Американським Тиреоїдним Проектом виконано завдяки фінансовій підтримці U.S. National Cancer Institute і U.S. Department of Energy.

Автори висловлюють щирю подяку Центру обробки даних, функції якого виконує Louise Hamilton Kyiv Data Management Center of the University of Illinois at Chicago (керівник – Звінчук О.А.), за висококваліфіковану обробку скринінгових форм.

## Література

1. Stezhko V.A., Buglova E.E., Danilova L.I. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after

the Chernobyl accident: objectives, design and methods // Radiat. Res. 2004, 161, N 4, 481-492.

2. Тронько М.Д., Терещенко В.П., Пастер І.П. та ін. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. I. Епідеміологічна характеристика процедури формування когорти та запрошення учасників проекту на перше скринінгове обстеження // Международный журнал радиационной медицины. 2005, 7, № 1-4, 116-135.
3. Тронько М.Д., Терещенко В.П., Пастер І.П. та ін. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. II. Епідеміологічна характеристика процедури першого скринінгового обстеження учасників проекту // Ендокринологія. 2009, 14, № 2, 166-187.
4. Тронько М.Д., Пастер І.П., Олійник В.А. та ін. Спільний науковий Українсько-Американський Тиреоїдний Проект. III. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скринінгового обстеження учасників проекту // Ендокринологія. 2010, 15, № 1, 4-19.

## Совместный научный Украинско-Американский Тиреоидный Проект. IV. Эпидемиологическая характеристика процедуры второго скринингового обследования участников Проекта

Н.Д. Тронько<sup>1</sup>, И.П. Пастер<sup>1</sup>, В.П. Терещенко<sup>1</sup>,  
В.М. Шпак<sup>1</sup>, Л.В. Чайковская<sup>1</sup>, Г.А. Замотаева<sup>1</sup>,  
А.А. Деревянко<sup>1</sup>, Т.А. Однолько<sup>1</sup>, М. Hatch<sup>2</sup>,  
A.V. Brenner<sup>3</sup>, L.B. Zablotska<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

<sup>2</sup> National Cancer Institute, Rockville, MD 20852, USA

<sup>3</sup> Columbia University, New York, NY 10032, USA

**Резюме.** В 1998 году начато выполнение совместного Украинско-Американского Тиреоидного Проекта «Научный проект изучения рака и других заболеваний щитовидной железы в Украине в результате аварии на Чернобыльской АЭС» (в дальнейшем – Проект), который предполагал обследование жителей Украины: а) которые на момент аварии на Чернобыльской АЭС постоянно проживали или временно пребывали в наиболее радиационно загрязнённых районах Житомирской, Киевской и Черниговской областей, б) которым на момент аварии было до 18 лет, в) которым в первые недели после аварии было проведено радиометрию щитовидной железы и г) которых было отобрано согласно методу случайной выборки. Процедура обследования участников Проекта состояла из регистрации, ультразвукового обследования щитовидной железы, анализа крови (определения уровней тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител, тиреоглобулина, ионизированного кальция, антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) и определения уровня йода в моче, консультации врача-

ендокринолога с пальпацией щитовидной железы, а также опроса с целью реконструкции дозы облучения щитовидной железы. В случае необходимости назначали дополнительное углубленное обследование в клинике института (в частности тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию щитовидной железы) и соответствующее лечение. За период с марта 2001 г. по декабрь 2003 г. включительно прошли медицинское обследование 12 419 участников Проекта, среди которых 46,5% лиц получили дозу облучения щитовидной железы менее 0,3 Гр, 26,4% лиц – от 0,3 до 1,0 Гр и 27,1% лиц – более 1,0 Гр; 34,7% лиц на момент аварии на ЧАЭС имели возраст до 4 лет, 29,5% – от 5 до 9 лет, 29,6% – от 10 до 14 лет, 6,2% – от 15 до 18 лет включительно; 51,6% были женщинами, 48,4% – мужчинами. Участники Проекта прошли следующие этапы обследования: 12 419 человек – регистрацию, 12 383 человека – анализ крови, 12 418 человек – ультразвуковое обследование щитовидной железы, 12 414 человек – осмотр врача-эндокринолога, 12 145 человек – анализ мочи и 11 499 человек – дозиметрический опрос. Дополнительный анализ крови провели 296 лицам, дополнительное ультразвуковое обследование щитовидной железы – 478 лицам, пункционную биопсию щитовидной железы – 296 лицам, а 42 человека были госпитализированы в клинику Института для стационарного лечения и прооперированы. Врачи-эндокринологи оформили 12 369 окончательных эндокринологических заключений, сроки отправки которых составили: до 3 мес включительно – 1,2%, 4-6 мес. – 17,2%, 7-9 мес. – 32,2%, 10-12 мес. – 15,3%, 13-18 мес. – 28,6%, 19-24 мес. – 4,3%, больше чем 24 мес. – 1,2% от общего количества отправленных заключений. 599 участников Проекта сменили место постоянного проживания после первого скрининга.

**Ключевые слова:** Чернобыльская катастрофа, Украинско-Американский Тиреоидный Проект, второе скрининговое обследование.

## The joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. IV. Epidemiological characteristic of the procedure of second screening examination of study subjects

M.D. Tronko<sup>1</sup>, I.P. Pasteur<sup>1</sup>, V.P. Tereshchenko<sup>1</sup>, V.M. Shpak<sup>1</sup>, L.V. Chaikovska<sup>1</sup>, G.A. Zamotayeva<sup>1</sup>, A.A. Derevyanko<sup>1</sup>, T.A. Odnolko<sup>1</sup>, M. Hatch<sup>2</sup>, A.V. Brenner<sup>2</sup>, L.B. Zablotska<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

<sup>2</sup> National Cancer Institute, Rockville, MD 20852, USA

<sup>3</sup> Columbia University, New York, NY 10032, USA

**Summary.** In 1998 started implementation of joint Ukrainian-American Thyroid Project «Scientific protocol for the study of thyroid cancer and other thyroid diseases in Ukraine following the Chernobyl accident», that provides for examination of such inhabitants of the Ukraine that a) were, at the time of the Chernobyl accident, permanent residents or provisionally stayed in the most contaminated regions; b) who were aged up to 18 years at the moment of the accident; c) who had

had thyroid radiometry in the first weeks after the accident; and d) who were selected at random. The procedure of screening examination of study subjects includes registration, ultrasound examination of the thyroid, blood tests (determination of thyrotropin stimulating hormone, free thyroxine, thyroglobulin, and ionized calcium levels, antibodies to thyroperoxidase and thyroglobulin), determination of urinary iodine level, examination by an endocrinologist with thyroid palpation, as well as interview with the aim of reconstructing thyroid exposure doses. If necessary, the subject is referred for an additional or more intensive examination at the Clinic of the Institute (in particular, fine-needle aspiration biopsy of the thyroid), and appropriate treatment, if indicated. For the period March 2001 to December 2003, 12 419 study subjects have undergone first medical examination. Out of this number 46.5% had a thyroid exposure dose under 0.3 Gy; 26.4% between 0.3 and 1.0 Gy; and 27.1% a dose over 1 Gy; at the time of the Chernobyl accident, 34.7% of persons were aged up to 4 years; 29.5% were 5 to 9 years old; 29.6% from 10 to 14 years; 6.2% were aged 15 to 18 years; among those screened 51.6% were females and 48.4% males. Project study subjects have gone through the following stages of examination: 12 419 persons – registration, 12 383 persons – blood examination, 12 418 persons – ultrasound examination of the thyroid, 12 414 persons – examination by the endocrinologist, 12 145 persons – urine examination and 11 499 persons – dosimetry interview. Additional blood examination was performed to 296 persons, additional ultrasound examination of the thyroid – 478 persons, aspiration biopsy of the thyroid – 296 persons, and a 42 persons were hospitalized at the Clinic of the Institute for medical treatment and were operated on. Endocrinologists have completed 12 369 final endocrine summaries; the terms of sending were as follows: up to 3 months – 1.2%; 4-6 months – 17.2%; 7-9 months – 32.2%; 10-12 months – 15.3%; 13-18 months – 28.6%; 19-24 months – 4.3%; more than 24 months – 1.2% of the total number of summaries sent. 599 Project participants have changed their place of permanent residence after the first cycle of screening.

**Key words:** Chernobyl catastrophe, Ukrainian-American Thyroid Project, second screening examination. ■

(Надійшло 20.02.2012)

# Современные стратегии выполнения оперативных вмешательств на щитовидной железе

П.П. Зинич\*,  
А.Е. Коваленко,  
А.В. Омельчук,  
О.Г. Коллюх,  
А.Г. Лысенко

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

**Резюме.** Проведена оценка результатов клинического применения новых стратегий выполнения операций на щитовидной железе, базирующихся на использовании минимально инвазивной хирургической техники и методик периоперационного ведения пациента, снижающих проявления операционного стресса, рациональной коррекции патофизиологических изменений послеоперационного периода, применении современных методов контроля боли, раннем восстановлении сознания и мобилизации больного после операции, сокращении сроков реконвалесценции и пребывания в стационаре при наименьшем количестве осложнений.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, оперативное вмешательство, операционный стресс, минимально инвазивная техника, периоперационный период.

Рост заболеваемости узловыми формами зоба и тиреоидной карциномой среди населения Украины значительно увеличили количество операций, выполняемых на щитовидной железе. Кроме того, широкое внедрение безопасных синтетических препаратов левотироксина позволило изменить отношение к послеоперационному гипотиреозу как фатальному последствию, а само понятие «послеоперационный гипотиреоз» стало прогнозируемой целью хирургического лечения.

В настоящее время в Украине за год выполняется до 10 000 операций на щитовидной железе. Несомненно, что высокая хирургическая активность требует соблюдения минимального операционного риска, зависящего от большого количества различных факторов. В литературе все шире освещаются вопросы пересмотра традици-

онных программ лечения и послеоперационной реабилитации больных в различных областях хирургии [1-9]. В основе этих программ лежит рациональный подход к коррекции патофизиологических изменений периоперационного периода, основанный на современных данных о физиологии и лечении боли, анестезии, минимально травматическом хирургическом вмешательстве, сбалансированном питании, ранней мобилизации пациента.

В европейской литературе программы ускоренного выздоровления обозначены как «fast-track surgery» [1-9]. Общим их свойством является сокращение пребывания больного в стационаре при минимальном количестве осложнений. Концепция «fast-track surgery» подразумевает внедрение комплекса лечебных мероприятий, позволяющих снизить операционный стресс, индуцированный органной дисфункцией, ускорить реконвалесценцию и обеспечить раннюю выписку больного.

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

За последние годы в хирургическом отделении ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» была изменена и оптимизирована программа хирургического лечения заболеваний щитовидной железы. Разработаны приоритетные методики оперативных вмешательств и новые подходы к ведению периоперационного периода, позволяющие повысить эффективность лечения и снизить количество осложнений [10-15]. Практическое внедрение этих разработок позволило концептуально изменить тактические и технические протоколы, снизив риск развития осложнений интра- и послеоперационного периода. Разработанные подходы к выполнению оперативных вмешательств на щитовидной железе полностью соответствуют критериям Этического кодекса врача Украины, принятого в 2009 году [16].

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

### Материалы и методы

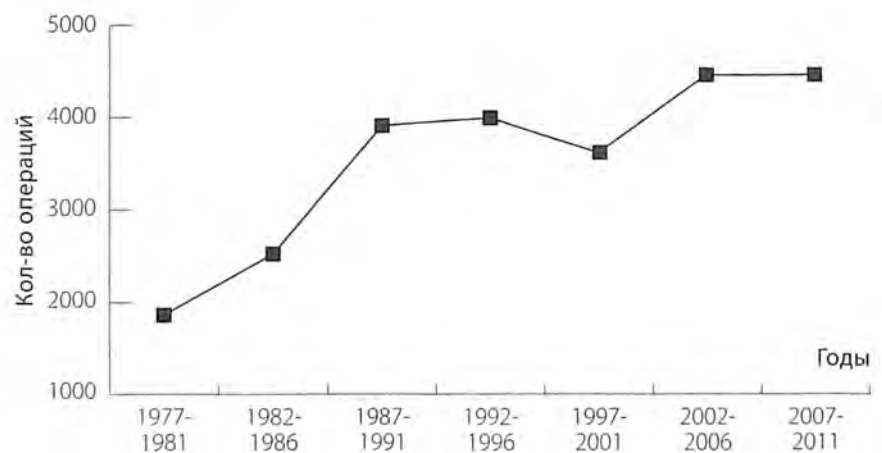
Проведен анализ результатов 1 910 оперативных вмешательств у пациентов с карциномой щитовидной железы, выполненных в хирургическом отделе института за период с 1998 по 2010 годы. Оценивались параметры, отражающие характер периоперационного периода, сроки стационарного лечения, количество осложнений, летальность. Статистический анализ проводили методом вариационной статистики, используя стандартные пакеты статистических расчетов программы Origin 7,5 с применением критерия t Стьюдента. Различия между показателями считали статистически достоверными при  $P < 0,05$ , что свидетельствовало о 95% вероятности.

### Результаты и их обсуждение

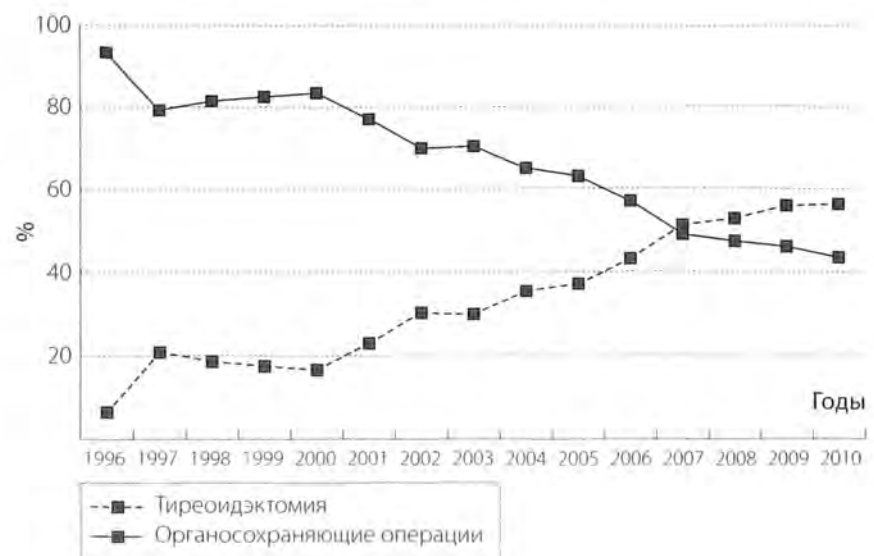
Прослеживая работу хирургического отделения на протяжении 34 лет с 1977 по 2011 годы, можно отметить, что с каждым годом увеличивалось количество выполняемых на щитовидной железе операций (рис. 1). Например, если за 5 лет с 1977 по 1981 годы в отделении было проведено 1 864 вмешательства, то за 5 лет с 2007 по 2011 годы – их выполнено уже 4 464, то есть хирургическая активность возросла в 2,4 раза.

Анализ данных относительно объемов операций на щитовидной железе показал, что с течением

**Рисунок 1.** Динамика оперативных вмешательств на щитовидной железе в хирургическом отделении ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»



**Рисунок 2.** Структура оперативных вмешательств на щитовидной железе в хирургическом отделении ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»



нием времени отмечена тенденция увеличения количества тотальных тиреоидэктомий по сравнению с операциями резекционного характера. Начиная с 2007 года, количество проведенных тиреоидэктомий достоверно превысило количество органосохраняющих операций (рис. 2). Согласно литературным источникам, такая же зависимость отмечалась и в отделениях эндокринной хирургии других лечебных учреждений [10].

Значительное увеличение тиреоидэктомий отмечено с 1991 года, что совпало с периодом пересмотра протокола лечения папиллярных карцином щитовидной железы у населения Украины, пострадавшего от радиации. С этого времени изменилась стратегия и подходы к технике выполнения оперативного вмешательства, сформировалась новая концепция ведения периоперационного периода, направленная на снижение риска при операции и послеоперационных осложнений (табл. 1).

Хирургическое лечение можно принципиально разделить на три периода: предоперационный, операционный и послеоперационный. Каждый из них имеет свои направления и особенности, влияющие на результат лечения.

## Направления предоперационного периода

**Коррекция органной дисфункции.** Рациональная предоперационная подготовка имеет наиболее важное значение во всем лечебном процессе. В первую очередь необходимо проведение предоперационной оценки и коррекции сопутствующей органной дисфункции (патология сердечно-сосудистой системы, хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет и другие заболевания). Наличие тяжелых сопутствующих патологий требует тщательной подготовки к вмешательству, что подразумевает по возможности более полное устранение явлений декомпенсации или обострения процесса. К временным противопоказаниям относят острые инфекции (грипп, ангина, воспаление легких) и острые гнойные заболевания. У больных пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями необходимо взвесить все показания и противопоказания к операции, оценить операционный риск и в каждом случае решать вопрос индивидуально. Полагаем, что при абсолютных показаниях к операции отказ от нее должен быть редким исключением.

**Курение, как фактор хирургического риска.** Оценка активности макрофагов в легких показала, что курение значительно угнетает их фагоцитарное и бактерицидное действие, снижает

активность противовоспалительных цитокинов. Доказано, что отказ от курения за 1-2 месяца до операции достоверно уменьшает количество респираторных осложнений в послеоперационном периоде [17].

**Предгоспитализационное консультирование.** Информирование и обучение пациентов плану послеоперационной помощи играет важную роль в восприятии человеком предстоящего вмешательства, помогает справиться с предоперационной тревожностью, снижает потребность в анальгезии и способствует лучшему послеоперационному восстановлению организма. Обучение делает пациента важным участником лечебного процесса, предусматривает достижение тесного сотрудничества с врачом, приводит к повышению удовлетворенности пациента и уменьшению жалоб с его стороны.

Сокращение сроков предоперационного голодания до 6 часов с приемом небольшого количества напитка, содержащего углеводы. Рекомендуемый классический период голодания (с вечера накануне операции) обычно является более длительным – до 8-10 часов, что приводит к увеличению

**Таблица 1.** Факторы, влияющие на характер периоперационного периода и реconvalesценцию при хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы

Факторы, способствующие замедлению выздоровления	Факторы, способствующие ускорению выздоровления
Тревожность, страх	Предоперационное информирование, психологическая подготовка
Предоперационная органная дисфункция	Коррекция органной физиологической дисфункции
Реакция на хирургический стресс	Коррекция недостатков питания
Гипотермия	Влияние на злоупотребление алкоголем, курение
Тошнота, рвота, снижение моторики кишечника, полуголодание	Нормотермия
Гипоксемия	Предупреждение тошноты, нарушений моторики кишечника
Нарушение сна	Раннее питание
Дренажи, катетеры, назогастральные трубки	Сохранение подачи кислорода
	Спокойный сон
	Анальгезия с использованием малых доз опиоидов
	Послеоперационный уход и ранняя активизация пациента

объема желудочного содержимого, снижению рН и, следовательно, к повышению риска аспирации. Предоперационный прием до 150 мл углеводного напитка за 3-4 часа до операции может снизить послеоперационные эндокринные катаболические реакции и улучшить чувствительность тканей к инсулину [2, 6]. Это повышает комфорт пациента, утоляет жажду, голод и тревожность, в результате чего происходит высвобождение эндогенных опиоидов, снижающих внутриоперационную потребность в анестетиках.

## Направления операционного периода

Интраоперационные стратегии включают сбалансированную анестезию, минимально травматическую хирургическую технику, использование минимального количества дренажей и трубок, оптимизированный объем лекарственной терапии, однократную дозу антибиотикопрофилактики, поддержание внутриоперационной нормотермии, профилактику послеоперационной тошноты и рвоты.

Сбалансированная анестезия основана на применении комбинации анестетиков и анальгетиков, позволяющих избежать слишком глубокой анестезии и позднего пробуждения пациента с возможностью ранней экстубации и минимизации операционного стресса. Внутриоперационная лекарственная терапия направлена на снижение количества вводимых кристаллоидов путем использования коллоидов. Избыточное введение кристаллоидов, как известно, приводит к отеку тканей, ослаблению тканевой оксигенации и снижению тканевых репаративных процессов.

**Антибиотикотерапия.** Новым внедрением в септической хирургии является применение антибиотиков с целью профилактики инфекционных осложнений. Внутривенная инфузия антибиотиков цефалоспоринового ряда за 30 минут до разреза кожи обеспечивает достижение пиковых концентраций в тканях на момент операции. Достоверно подтверждено, что профилактическое введение антибиотиков перед операцией снижает количество раневых инфекционных осложнений [18].

**Хирургическая техника.** Современное оперативное вмешательство характеризуется прецизионной, минимально травматической техникой его выполнения. За последние годы в хирургическом отделе института внедрены следующие приори-

тетные разработки, защищенные патентами Украины и направленные на совершенствование техники операции:

■ Патент № 6 856 «Спосіб лікування раку щитовидної залози». В основе разработки лежит прецизионная техника вмешательства с электро-рассечением и электрокоагуляцией тканей высокочастотным током 515 кГц и мощностью от 30 до 60 Вт, производимого аппаратом «Electrosurgery ESU-123» фирмы Aloka.

■ Патент № 35 372 «Спосіб гемітиреоїдектомії». Метод минимально-инвазивного удаления доли щитовидной железы из небольшого кожного разреза с использованием «плавающего» операционного доступа.

■ Патент № 46 479 «Спосіб визначення обсягу лімфаденектомії при захворюванні на рак щитовидної залози». Метод определения оптимального объема вмешательства на лимфатических коллекторах при метастатическом процессе путем экспресс-гистологического исследования лимфатических узлов различных отсеков шеи.

■ Патент № 53 401 «Спосіб профілактики післяопераційного гіпаратиреозу». Метод оценки жизнеспособности паращитовидных желез и их декомпрессии в случае паратиреоидного стаза и ишемии, возникшей при выполнении тиреоидэктомии.

■ Патент № 3 967 «Спосіб хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози фолікулярної будови». Метод подготовки контрлатеральной остающейся доли щитовидной железы путем пересечения

подвешивающей связки Берри, облегчающей выполнение окончательной тиреоидэктомии в случае подтверждения диагноза карциномы щитовидной железы.

■ Патент № 33 032 «Спосіб хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози». Разработаны оптимальные оперативные доступы и методы дренирования раны методом активной аспирации при выполнении операций на щитовидной железе с учетом анатомо-топографических вариантов распространенности патологического процесса.

**Интраоперационная нормотермия.** В ходе проведения операций пациенты часто подвергаются холодовому стрессу, поскольку в операционных залах чаще всего поддерживается температура ниже зоны тепловой нейтральности. Кроме

**«fast-track surgery» – внедрение комплекса лечебных мероприятий, позволяющих снизить операционный стресс, ускорить реконвалесценцию и раннюю выписку больного**

того, проведение общей анестезии меняет регуляторную точку защиты от холода, тем самым делая пациента зависимым от температуры внешней среды. После проведения оперативного вмешательства у пациентов довольно часто отмечается падение температуры тела на 2-4 °С. Такое снижение температуры стимулирует выброс кортизола и катехоламинов, повышая стрессорную реакцию на хирургическую процедуру [1, 4].

Интраоперационная гипотермия чревата такими последствиями, как ослабленный гемостаз со значительным увеличением внутриоперационной кровопотери, замедленный метаболизм анестетических препаратов с задержкой восстановления сознания, повышенная частота послеоперационного тремора с возрастанием потребления кислорода, послеоперационное повышение экскреции азота, увеличение частоты сердечно-сосудистых изменений, тахикардия с риском развития ишемии миокарда [1, 4].

Активное поддержание внутриоперационной нормотермии достигается с помощью приборов климат-контроля температуры воздуха в операционной, активным согреванием неоперируемых частей тела пациента утепляющими одеялами, перитермальным введением теплых жидкостей.

## Направления послеоперационного периода

**Ранняя мобилизация.** Отрицательным фактором лечения является длительное пребывание пациента в постели с ограничением движений, что усугубляет потери мышечной массы, в результате чего появляется слабость, ухудшается функция легких и оксигенация тканей, возрастает ортостатическая непереносимость, риск тромбоэмболических и легочных осложнений. В связи с этим ранняя послеоперационная мобилизация, эффективное купирование болей, минимальное использование дренажей, трубок, катетеров, сбалансированное питание будут способствовать сокращению времени лечения.

**Тромбопрофилактика.** Хирургическое повреждение изменяет фибринолитический баланс в пользу гиперкоагуляции, повышая риск глубокой венозной и легочной тромбоэмболии [19]. При повышенном риске тромбообразования в первые сутки после операции проводится компрессия вен нижних конечностей эластическим бинтованием и назначение низкомолекулярных гепаринов (фраксипарина, цибора, клексана) в первые 2-3 суток после операции.

**Контроль боли.** Проблема контроля боли за последние годы была кардинально пересмотрена в связи с развитием современной клинической фармакологии. Эффективность лечения послеоперационных болей повышается с помощью комбинации анальгетических препаратов с различным механизмом действия. В послеоперационном периоде проводилась опиоидная или малоопиоидная анальгезия нестероидными противовоспалительными препаратами или другими системными анальгетиками (кетанов, дексалгин, династат).

**Профилактика тошноты.** Послеоперационная тошнота и рвота фигурируют среди наиболее распространенных послеоперационных жалоб, причиняющих неудобство и удлиняющих процесс выздоровления. Прогностическими маркерами возникновения тошноты являются наличие в анамнезе жалоб на укачивание в транспорте, рвота после ранее перенесенных вмешательств, тревожность, обезвоживание, женский пол и тип хирургической процедуры (повышенный риск при вмешательствах на голове и шее). Указанные факторы учитываются при проведении анестезии. Отмечено эффективное противорвотное действие пропофола и осетрона [1]. Кроме того, тошнота и рвота уменьшались при отмене закиси азота [6]. Доказано, что однократное введение дексаметазона перед операцией, а также внутриоперационная и послеоперационная ингаляция кислорода достоверно снижают тошноту и рвоту [6]. Имеются исследования, результаты которых подтверждают снижение анальгетического эффекта опиоидов на 20-30%, уменьшение тошноты и рвоты при использовании с целью ранней послеоперационной анальгезии нестероидных противовоспалительных препаратов [5].

**Раннее энтеральное питание.** В традиционных схемах хирургического лечения предусматривается ограничение перорального приема пищи, что приводит к интенсификации катаболических процессов и снижению мышечной массы. Доказано, что при раннем энтеральном питании снижается проницаемость желудочно-кишечного тракта, восстанавливается водно-электролитный баланс, снижается кишечная бактериальная транслокация и инфекционные осложнения [1]. В клинических исследованиях при применении раннего энтерального питания после операции снижался катаболизм, ограничивались потери мышечной функции и послеоперационная утомляемость [4].

**Послеоперационная гипоксемия.** Послеоперационная гипоксемия может возникнуть в раннем послеоперационном периоде как следствие эффектов, связанных с анестезией и эпизодической

десатурацией, возникающей в ночное время. Постоянная гипоксемическая реакция тесно связана с ослаблением легочной функции и положением лежа на спине, а эпизодические десатурации – с послеоперационными нарушениями сна. Послеоперационную гипоксемию определяют как важный фактор, способствующий развитию кардиальной патологии (ишемия, нарушения ритма, инфаркт миокарда). Недостаточное кислородное насыщение тканей может играть важную роль в развитии раневой инфекции, замедлять процесс заживления раны и усугублять нарушения когнитивной функции.

Модификация гипоксемических реакций должна сосредотачиваться на улучшении послеоперационной легочной функции, полноценном сне и дополнительном обеспечении кислородом. Улучшения послеоперационной легочной функции и повышения оксигенации можно достичь с помощью достаточной анальгезии, приподнятого положения тела в постели, ранней мобилизацией пациента. Ранняя послеоперационная инсуффляция кислорода способствует уменьшению тошноты и ликвидации рвоты, предотвращает развитие хирургической раневой инфекции, устраняет тахикардию, восстанавливает церебральные функции.

Внедрение новых подходов выполнения оперативных вмешательств на щитовидной железе в нашей клинике происходило постепенно, с течением времени, поэтому для оценки эффективности ее практического применения проанализированы результаты лечения двух групп больных, оперированных в 1998 – 2000 гг. (традиционные методики лечения – 607 наблюдений) и 2008 – 2010 гг. (усовершенствованные методики оперативных вмешательств – 1303 наблюдения) (табл. 2).

Отмечено, что использование усовершенствованных подходов выполнения оперативных вмешательств на щитовидной железе достоверно снизило длительность пребывания пациента в стационаре с 14,02 до 5,45 койко-дней, то есть в 2,6 раза, уменьшая затраты на лечение.

Наиболее важными показателями эффективности лечения является быстрота и качество оперативного вмешательства. Применение новых технологий позволило в 1,5 раза сократить среднюю продолжительность проведения оперативного

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика результатов применения традиционных и усовершенствованных методик оперативных вмешательств, выполненных при карциноме щитовидной железы

	Традиционные методики	Усовершенствованные методики
Годы выполнения операций	1998 – 2000 гг.	2008 – 2010 гг.
Количество больных	607	1 303
Средний койко-день	14,02 ± 5,3	5,45 ± 1,5*
Длительность оперативного вмешательства, минуты	118,4 ± 7,3	80,9 ± 2,6*
Кровотечения в послеоперационном периоде	10 (1,6%)	17 (1,3%)
Инфекционные раневые осложнения	17 (2,8%)	7 (0,5%)*
Нарушения ларингеальной функции с необходимостью трахеостомии	11 (1,8%)	1 (0,07%)*
Стойкая паратиреоидная недостаточность	28 (4,6%)	23 (1,7%)*
Количество перевязок после операции	5,3 ± 1,5	2,2 ± 0,6 *
Послеоперационная летальность	1 (0,2%)	1 (0,07%)

Примечание: \* – достоверность различий (P<0,05) в сравниваемых группах

вмешательства со 118,4 до 80,9 минут. В последние годы в отделении заметно уменьшилась очередь пациентов, нуждающихся в перевязке раны. Достоверно снизилось количество раневых инфекционных осложнений с 2,8% до 0,5% и количество перевязок раны после операции с 5,3 до 2,2.

Совершенствование хирургической техники за последние годы позволило уменьшить количество таких специфических для тиреоидной хирургии осложнений, как ларингеальный парез с необходимостью трахеостомии (с 1,8% до 0,07%) и стойкая паратиреоидная недостаточность (с 4,6% до 1,7%).

Изменение тактических и технических подходов не повлияло на такие показатели, как кровотечение в раннем периоде и послеоперационная летальность.

В целом следует отметить, что модификация программ проведения и периоперационного обеспечения оперативного вмешательства, направленных на сокращение этапа послеоперационного восстановления, имеет большую перспективу в развитии современной тиреоидной хирургии. Углубление знаний о патофизиологических процессах в периоперационном периоде, совершенствование техники вмешательств и улучшение апе-

**С 1977 по 1981 годы проведено 1 864 оперативных вмешательства, а с 2007 по 2011 годы – уже 4 464 – хирургическая активность возросла в 2,4 раза. Количество осложнений уменьшилось, как например, паратиреоидная недостаточность – с 4,6% до 1,7%**

стеziологической помощи позволят значительно повысить эффективность хирургического лечения пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

## Выводы

1. Современные стратегии выполнения оперативных вмешательств на щитовидной железе базируются на использовании минимально инвазивной хирургической техники и методик периоперационного ведения пациента, снижающих проявления операционного стресса и повышающих эффективность хирургического лечения. В основе указанных методов лежат новые комплексные подходы, заключающиеся в минимизации оперативного вмешательства, рациональной коррекции патофизиологических изменений послеоперационного периода, использовании современных методов контроля боли, раннем восстановлении сознания и мобилизации больного после операции, сокращении сроков реконвалесценции и пребывания в стационаре при наименьшем количестве осложнений.

2. Опыт клинического применения новых операционных стратегий выполнения операций на щитовидной железе позволил сократить длительность оперативного вмешательства и общей анестезии, уменьшить сроки пребывания больного в стационаре, а также значительно снизить количество ларингеальных и раневых осложнений.

## Литература

1. Grigoras I. Fast-track surgery – a new concept – the perioperative anesthetic management // Jurnalul de Chirurgie, 2007. 3, N 2, 89-91.
2. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome // Am. J. Surg. 2002, 183, 630-641.
3. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery // Ann. Surg. 2008, 248, N 2, 189–198.
4. Kehlet H. Surgical stress and postoperative outcome – from here to where? // Reg. Anesth. Pain Med. 2006, 31, 47–52.
5. Wilmore D.W., Kehlet H. Management of patients in fast track surgery // BMJ. 2001, 322, 473-476.
6. White P.F., Kehlet H., Neal J.M. et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care // Anesth. Analg. 2007, 104, 1380-1396.
7. Van Mastrigt G.A.P.G., Joore M.A., Nieman F.H.M. Health-related quality of life after fast-track treatment results from a randomized controlled clinical equivalence trial // Qual. Life Res. 2010, 19, 631–642.
8. Douglas W., Wilmore M.D. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients // Ann. Surg. 2002, 236, N 5, 643–648.
9. Main D.S., Cavender T.A., Nowels C.T. Relationship of processes and structures of care in general surgery to postoperative outcomes: a qualitative analysis // J. Am. Coll. Surg. 2007, 204, 1147–1156.
- 10.-20.\*

## Сучасні стратегії виконання оперативних втручань на щитовидній залозі

П.П. Зінич, А.Є. Коваленко, О.В. Омельчук,  
О.Г. Коллюх, О.Г. Лисенко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

**Резюме.** Проведено оцінку результатів клінічного застосування нових стратегій виконання операцій на щитовидній залозі, що базуються на використанні мінімально інвазивної хірургічної техніки і методик периопераційного ведення пацієнта, що знижують прояви операційного стресу, раціональній корекції патофізіологічних змін післяопераційного періоду, використанні сучасних методів контролю болю, ранньому відновленні свідомості і мобілізації хворого після операції, скороченні термінів реконвалесценції і перебування у стаціонарі за найменшої кількості ускладнень.

**Ключові слова:** щитовидна залоза, оперативне втручання, операційний стрес, мінімально інвазивна техніка, периопераційний період.

## Modern strategies for implemenation of operative interventions on the thyroid gland

P.P. Zynych, A.Ye. Kovalenko, A.V. Omelchuk,  
O.G. Kollyukh, A.G. Lysenko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

**Summary.** The authors have assessed the results of clinical application of new operational strategies for implementation of operations on the thyroid gland, based on the use of a minimally invasive surgical technique and methods of perioperative management of patients that reduce the manifestations of operational stress; a rational adjustment of pathophysiology postoperative changes; the use of modern methods of pain control; an early recovery of consciousness and mobilization of the patient after surgery; a shorter convalescence and hospital stay with a minimal number of complications.

**Key words:** thyroid gland, surgery, surgical intervention, surgical stress, minimally invasive method, perioperative period. ■

(Надійшло 16.12.2011)

\* повний перелік літератури – у редакції

# Нові аспекти виявлення експресії NIS-білка в папілярних карциномах щитовидної залози за умов його низького вмісту в пухлинних клітинах

Л.Г. Воскобойник

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

**Резюме.** За допомогою імуногістохімічних методів досліджено експресію NIS-білка в 35 папілярних карциномах щитовидної залози. Запропоновано модифікувати традиційний протокол проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS, що дозволило ідентифікувати не лише надекспресію зазначеного білка в пухлинних клітинах, а і його базальний рівень. Показано, що в переважній більшості злоякісних тиреоїдних пухлин відмічено експресію NIS-білка, проте ступень її інтенсивності був різним. NIS-негативні папілярні карциноми щитовидної залози були агресивнішими за інвазійними властивостями, і для деструкції їх метастазів у післяопераційному періоді була потрібна більша кількість лікувальних курсів радіоїодтерапії порівняно з випадками карцином, в яких спостерігалася позитивна імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS. Крім того, встановлено, що в папілярних карциномах щитовидної залози експресія NIS-білка залежить від типу онкогенної активації: в усіх NIS-негативних пухлинах виявлено індукцію реаранжованих онкогенів, водночас усі карциноми з наявністю мутацій *BRAF*<sup>V600E</sup> були NIS-позитивними.

**Ключові слова:** щитовидна залоза, папілярна карцинома, симпортер натрію/йоду, імуногістохімічна реакція, онкоген.

Щитовидна залоза (ЩЗ) є унікальним органом щодо можливості акумулювати йод. На здатності тиреоїдних клітин концентрувати цей мікроелемент базується принцип використання у клінічній практиці радіоактивного ізотопу йоду для деструкції гіперактивної тканини ЩЗ при дифузному токсичному зобі та виявлення й руйнування метастазів ди-

ференційованого раку ЩЗ після проведення тиреоїдектомії [1-4]. Цей метод існує з 30-х років минулого сторіччя, проте лише наприкінці 90-х років було ідентифіковано білок, який обумовлює процеси надходження йоду до тиреоїдних клітин – симпортер натрію/йоду (NIS) [5]. Оскільки радіоїодтерапія є головним і найефективнішим засобом післяопераційного лікування рецидивів раку ЩЗ, а її використання базується на здатності пухлинних тиреоїдних клітин поглинати йод, цілком зрозумілим є інтерес вчених до вивчення експресії NIS у пухлинах ЩЗ,

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: vslora@mail.ru. Тел. 431-03-31

зокрема, у папілярних карциномах (ПК) ЩЗ, які є найрозповсюдженішою формою тиреоїдної онкопатології [6]. Між тим дані літератури щодо експресії NIS у ПК ЩЗ мають суперечливий характер – від вираженої його надекспресії в переважній більшості пухлин до майже повної її відсутності [7-11]. Причина такої розбіжності результатів залишається нез'ясованою. Можливо, це пов'язано з різними біологічними особливостями досліджених карцином, зокрема, інвазійними властивостями, гістологічною будовою, наявністю певних генетичних порушень. Тому актуальними виявляються дослідження щодо встановлення взаємозв'язку між експресією NIS, індукцією різних онкогенів та морфологічними характеристиками ПК ЩЗ.

## Матеріал і методи

Дослідження проведено на пухлинній тканині ЩЗ хворих, прооперованих у відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Остаточний патоморфологічний діагноз встановлювався згідно з класифікацією ВООЗ [12] у лабораторії морфології ендокринної системи інституту патологами Т.І. Богдановою, Л.Ю. Зурнаджи, В.Г. Козирицьким. Усі випадки були додатково верифіковані міжнародною групою експертів-патологів [13-14].

Досліджено 35 ПК ЩЗ, видалених в осіб, які були дітьми на час аварії на ЧАЕС. Середній вік пацієнтів на момент операції становив  $23 \pm 7$  років, середній латентний період (час, що минув між Чорнобильською катастрофою і оперативним втручанням) –  $14 \pm 1$  років. Метод гістологічної обробки матеріалу та умови проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS описані в попередніх публікаціях [15].

Статистичний аналіз отриманих даних проведений за критерієм  $\chi^2$ .

## Результати та їх обговорення

У попередніх роботах за допомогою імуногістохімічних методів було досліджено експресію NIS в ПК ЩЗ [15]. Було показано, що серед ПК ЩЗ переважали NIS-негативні карциноми (27 із 35 або 77.1% випадків), у решті випадків помічено NIS-білок у цитоплазмі пухлинних клітин [15]. Тобто отримані результати збігалися з більшістю даних

літератури про зниження експресії NIS (мРНК і білка) в ПК ЩЗ [16-18].

Між тим при дослідженні гістологічних препаратів позапухлинної тканини ЩЗ ми звернули увагу на те, що NIS-імунопозитивність мала місце лише в окремих тиреоцитах (рис. 1, А). Аналогічні результати

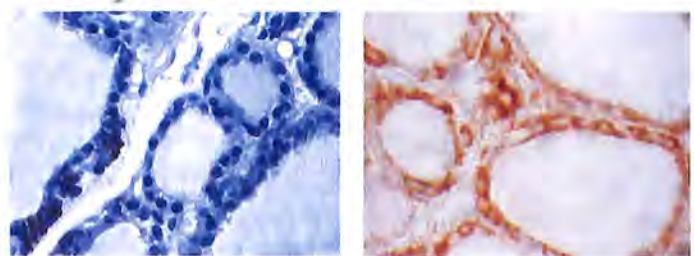
отримано також усіма іншими дослідниками, які вивчали експресію NIS-білка в незмінній тиреоїдній тканині з використанням імуногістохімічних методів [11, 19-22]. Таку ситуацію можна пояснити, виходячи

з таких двох припущень. По-перше, лише в окремих тиреоцитах відбувається експресія зазначеного білка і саме ці клітини забезпечують ЩЗ йодом. По-друге, в таких NIS-позитивних клітинах спостерігається надекспресія NIS, водночас в інших (NIS-негативних тиреоцитах) експресія NIS відбувається, однак її рівень є невисоким і чутливість методу, який був використаний, не дозволяє її ідентифікувати. Між тим усі молекулярні біологи ідентифікували експресію NIS (як мРНК, так і білка) в позапухлинній і нормальній тканині ЩЗ [7, 23-26].

Для з'ясування цього питання було змінено умови проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS і запропоновано проводити її без процедури контрастування ядер гематоксиліном, що дозволило уникнути небажаного забарвлення клітинних мембран та отримати більш об'єктивні дані щодо експресії NIS-білка, зокрема за умов його низького вмісту в клітинах [27].

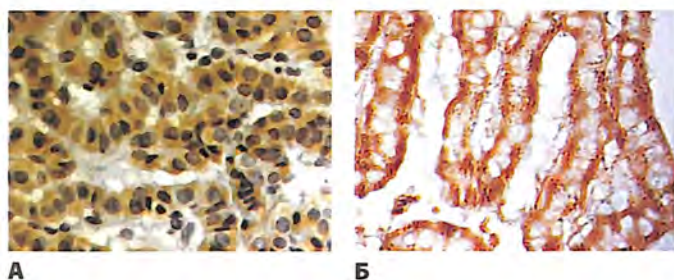
При проведенні імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS на парафінових зрізах, виготовлених зі зразків незмінної позапухлинної тканини ЩЗ, чітко помітна різниця між препаратами, які пофарбовані різними методами. Порівняно з традиційним способом (рис. 1, А), застосування

**Рисунок 1.** Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS в позапухлинній тиреоїдній тканині



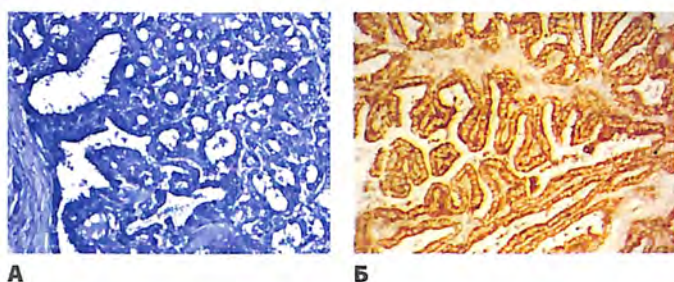
**А** – імуногістохімічну реакцію проведено за традиційним та **Б** – за модифікованим протоколами. Окуляр  $\times 5$ ; об'єктив  $\times 20$ .

**Рисунок 2.** Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у тканині папілярної карциноми щитовидної залози



А – імуногістохімічну реакцію проведено за традиційним та Б – за модифікованим протоколами. Окуляр  $\times 5$ ; об'єктив  $\times 40$ .

**Рисунок 3.** Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у тканині папілярної карциноми щитовидної залози



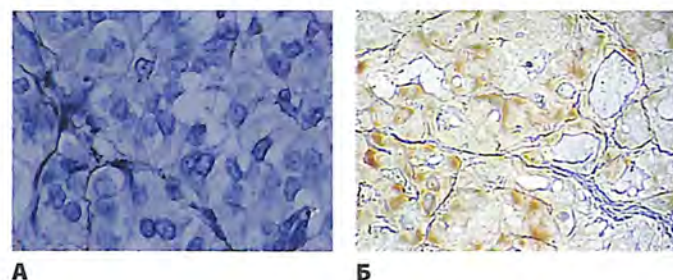
А – імуногістохімічну реакцію проведено за традиційним та Б – за модифікованим протоколами. А – негативна імуногістохімічна реакція, Б – позитивна імуногістохімічна реакція. Окуляр  $\times 5$ ; об'єктив  $\times 10$ .

модифікованого протоколу дозволило встановити, що експресія NIS-білка спостерігається майже в усіх тиреоцитах, причому помічено як мембранне, так і цитоплазматичне їх забарвлення (рис. 1, Б). Отже, отримані дані свідчать про більшу, порівняно з традиційним методичним підходом, чутливість модифікованої імуногістохімічної реакції, що дозволяє виявляти експресію білка навіть при його незначному, базальному, вмісті у клітинах.

Було встановлено, що в усіх 8 NIS-позитивних карциномах (цитоплазматична локалізація NIS-білка за традиційним протоколом проведення імуногістохімічної реакції, рис. 2, А) використання модифікованого протоколу дозволило виявити зазначений білок не тільки в цитоплазмі, а й в мембрані (рис. 2, Б).

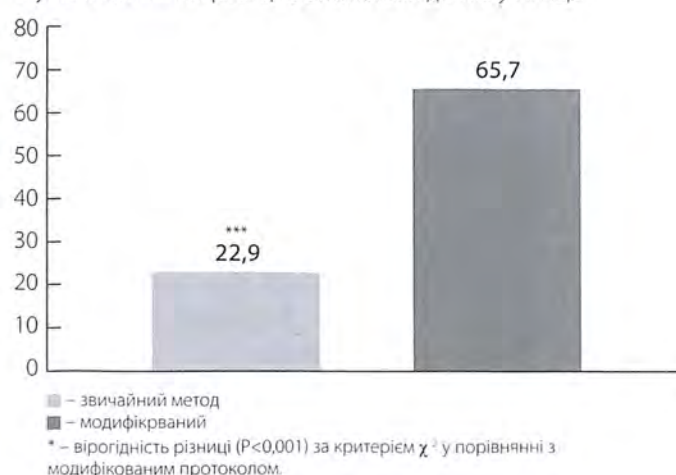
Серед 27 NIS-негативних ПК ЩЗ (за традиційним протоколом, рис. 3, А; 4, А) при використанні модифікованої імуногістохімічної реакції ідентифіковано експресію NIS-білка у 15 випадках. При цьому в клітинах карцином NIS виявляли як у мембрані, так і в цитоплазмі. Слід зауважити, що в 6 таких NIS-позитивних пухлинах імуногістохімічна реакція була достатньо інтенсивною (рис. 3, Б), а в 9 випадках – слабкою (рис. 4, Б). Між тим

**Рисунок 4.** Результати імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у тканині папілярної карциноми щитовидної залози



А – імуногістохімічну реакцію проведено за традиційним та Б – за модифікованим протоколами. А – негативна імуногістохімічна реакція, Б – слабка позитивна імуногістохімічна реакція. Окуляр  $\times 5$ ; об'єктив  $\times 40$ .

**Рисунок 5.** Результати традиційної і модифікованої імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS у ПК ЩЗ



12 карцином навіть при використанні модифікованого протоколу залишилися NIS-негативними, що може свідчити про відсутність або дуже низький рівень експресії симпортера.

Оскільки в усіх NIS-позитивних випадках ПК ЩЗ спостерігали як мембранне, так і цитоплазматичне забарвлення, зазначені карциноми були розділені, на відміну від попередніх досліджень [15, 28], не за локалізацією NIS-білка в пухлинних клітинах, а за інтенсивністю імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS. При порівнянні результатів, які отримані при застосуванні двох різних протоколів імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS, виявилось, що запропонований методичний підхід дозволив додатково ідентифікувати експресію NIS-білка в 15 ПК ЩЗ, тобто кількість NIS-позитивних пухлин збільшилася майже утричі – з 8 до 23 випадків (рис. 5).

Нами проведений аналіз можливого взаємозв'язку між експресією NIS-білка, індукцією онкогенів та інвазійними характеристиками карцином.

Серед 35 досліджених ПК ЩЗ у 20 випадках було виявлено наявність реаранжованих онкогенів *RET/PTC* чи *TRK*, а в 6 – мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* [29]. У попередніх дослідженнях показано, що ПК ЩЗ з індукцією реаранжованих онкогенів були найагресивнішими за інвазійними властивостями порівняно з *BRAF<sup>V600E</sup>*-позитивними карциномами чи пухлинами без генетичних змін [30].

Наші дослідження показали, що група NIS-негативних пухлин була представлена виключно пухлинами з індукцією реаранжованих онкогенів (табл. 1). Водночас серед NIS-позитивних ПК ЩЗ відсоток карцином з наявністю таких генетичних змін був суттєво нижчим. При цьому в ПК ЩЗ з помірно інтенсивною реакцією частка пухлин з індукцією реаранжованих онкогенів була удвічі меншою порівняно з ПК ЩЗ, у яких спостерігали слабку імунопозитивність (табл. 1). Водночас наявність мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* було виявлено виключно в ПК ЩЗ із позитивною імуногістохімічною реакцією, що також статистично значуще відрізняло зазначену групу від NIS-негативних карцином (табл. 1).

В останні роки з'явилися роботи, які демонструють взаємозв'язок між експресією NIS та індукцією онкогенів *RET/PTC* і мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* в клітинах ПК ЩЗ [17, 31, 32]. Вважають, що обидва типи зазначених генетичних змін гальмують експресію гена NIS та процеси поглинання йоду. У наших дослідженнях індукцію реаранжованих онкогенів (незалежно від їх типу) частіше спостерігали в NIS-негативних ПК ЩЗ. Водночас усі карциноми з наявністю точкових мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* були NIS-позитивними. Такі результати суперечать існуючим даним літератури. Якщо факт зниження експресії NIS внаслідок індукції онкогенів *RET/PTC* зауважений, крім нас, багатьма авторами [17, 33], то всі роботи, в яких досліджували експресію NIS у *BRAF<sup>V600E</sup>*-позитивних карциномах, свідчать про її зниження [17, 18, 31, 32]. Така розбіжність даних, по-перше, може бути зумовлена віком пацієнтів – в усіх роботах середній вік хворих становив більше 50 років [18, 32, 34]. Як

**Таблиця 1.** Порівняльний аналіз між результатами імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS та наявністю генетичних змін у папілярних карциномах щитовидної залози

Тип генетичних змін	Негативна реакція, n = 12	Слабка позитивна реакція, n = 9	Помірно позитивна реакція, n = 14
Реаранжовані онкогени	12 (100 %)	5 (55,6 %)	3*** (21,4 %)
Мутації <i>BRAF<sup>V600E</sup></i>	0	0	6*(42,9 %)

Примітка: \* – різниця за критерієм  $\chi^2$  порівняно з NIS-негативними карциномами вірогідна (\* –  $P < 0,05$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ ).

### **NIS-негативні карциноми агресивніші за інвазійними властивостями порівняно з NIS-позитивними. Важливим є взаємозв'язок між експресією NIS-білка в пухлинах із розвитком метастазів у післяопераційному періоді та ефективністю і тривалістю їх лікування радіоактивним йодом**

відомо, у дорослих зазначеної вікової групи частіше розвивається висококвітінний варіант ПК ЩЗ, який є одним з найагресивніших і для якого патогномічні мутації *BRAF<sup>V600E</sup>* [35, 36]. По-друге, ми змінили умови проведення імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS, що дозволило нам, на відміну від інших авторів, виявити експресію зазначеного білка навіть за умов його незначного вмісту в тиреоїдних клітинах, тобто отримати уявлення про базальний

рівень експресії NIS. На наявність базального рівня експресії NIS у більшості карцином ЩЗ вказують і дані літератури: було відмічено, що в NIS-негативних (за імуногістохімічними методами) ПК ЩЗ молекулярні біологи спостерігали експресію мРНК NIS [37, 38].

Таким чином, для ПК ЩЗ помічено чітку асоціацію між індукцією реаранжованих онкогенів (*RET/PTC* чи *TRK*) та зниженням експресії NIS-білка у пухлинних клітинах. Водночас наявність у карциномах мутацій *BRAF<sup>V600E</sup>* супроводжується інтенсивною позитивною імуногістохімічною реакцією з антитілами до NIS.

Порушення процесів біосинтезу і регуляції тиреоїдспецифічних білків, до яких належить і NIS, може свідчити про зниження ступеня диференціювання пухлинних клітин. Тому ми проаналізували можливість взаємозв'язку між інвазійними характеристиками ПК ЩЗ та втратою їх клітинами NIS-білка. Проведені дослідження засвідчили, що в NIS-негативних карциномах частіше спостерігали ознаки екстратиреоїдної інвазії, поліфокальності, кровоносної інвазії та наявності метастазів у лімфатичні вузли ший порівняно з NIS-позитивними пухлинами (табл. 2). При цьому відсоток випадків з ознаками багатофокусного росту і метастазами в лімфатичні вузли ший був дещо нижчим у ПК ЩЗ із помірно інтенсивною імуногістохімічною реакцією, ніж зі слабкою (табл. 2).

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ • Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Порівняльний аналіз результатів імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS та інвазійних властивостей папілярних карцином щитовидної залози

Морфологічні ознаки	Негативна реакція, n = 12	Слабка позитивна реакція, n = 9	Помірно позитивна реакція, n = 14
Екстратиреоїдна інвазія	10 (83,3%)	3* (33,3%)	5* (35,7%) 8/23** (34,8%)
Багатофокусний ріст	10 (83,3%)	1** (11,1%)	1*** (7,1%) 2/23*** (8,7%)
Лімфатична інвазія	11 (91,7%)	7 (77,8%)	11 (78,6%)
Кровоносна інвазія	6 (50,0%)	1 (11,1%)	2* (14,3%) 3/23* (13,0%)
Метастази до лімфатичних вузлів ший	12 (100,0%)	6* (66,7%)	6** (42,9%) 12/23** (52,2%)

Примітка: тут і в табл. 3 \* – різниця за критерієм  $\chi^2$  порівнянно з NIS-негативними карциномами вірогідна (\* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ ).

**Таблиця 3.** Порівняльний аналіз результатів імуногістохімічної реакції з антитілами до NIS в папілярних карциномах щитовидної залози з розвитком метастазів у післяопераційному періоді та ефективністю радіойодтерапії

Ознаки	Негативна реакція, n = 12	Слабка позитивна реакція, n = 9	Помірно інтенсивна позитивна реакція, n = 14
Віддалені метастази до легенів	7 (58,3%)	0**	0***
Метастази до лімфатичних вузлів середостіння	7 (58,3%)	2 (25,0%) ф	0*** 2/22** (9,1%)
Відсутність будь-яких метастазів у післяопераційному періоді	0	2 (25,0%) ф	10*** (71,4%) 12/22* (54,5%)
Рецидиви, що були видалені оперативним шляхом	2 (16,7%)	0	0
Кількість лікувальних курсів радіойодтерапії	4,2 ± 2,1 від 2 до 9	(1,2 ± 0,4)* від 1 до 2	(1 ± 0)*

Примітки: ф – вірогідність різниці ( $P < 0,05$ ) за критерієм  $\chi^2$  у порівнянні з NIS-позитивними карциномами з інтенсивною реакцією.

Таким чином, NIS-негативні карциноми були агресивнішими за інвазійними властивостями порівняно з NIS-позитивними ПК ЩЗ, особливо з тими пухлинами, в яких відмічена помірно інтенсивна імуногістохімічна реакція.

Іншим важливим аспектом є з'ясування взаємозв'язку між експресією NIS-білка в первинних пухлинах і розвитком метастазів у післяопераційному періоді та ефективністю їх лікування радіоактивним йодом.

Із 35 пацієнтів, що були прооперовані з приводу ПК ЩЗ, 34 проходили післяопераційне лікування і планове спостереження у клініці інституту. Серед них відсутність будь-яких метастазів у післяопераційному періоді (середня тривалість спостереження становила  $9 \pm 1$  років), тобто повну ремісію за-

хворювання помічено у 12 осіб. В усіх 12 пацієнтів видалені карциноми були NIS-позитивними (табл. 3). При цьому повна ремісія частіше помічалася у випадках ПК ЩЗ з помірно інтенсивною імуногістохімічною реакцією, ніж зі слабкою – 71,4% і 25,0%, відповідно (табл. 3). Таким чином, повна ремісія захворювання вірогідно частіше спостерігалася у випадках NIS-позитивних ПК ЩЗ.

Віддалені метастази в легені були виявлені лише у випадках NIS-негативних карцином, що статистично вірогідно відрізняло зазначену групу від хворих із пухлинами, які експресують NIS-білок (табл. 3). Розвиток метастазів у лімфатичні вузли середостіння також частіше спостерігали у пацієнтів з NIS-негативними ПК ЩЗ.

Встановлено, що найбільшу кількість лікувальних курсів радіойодтерапії отримали хворі з NIS-негативними ПК ЩЗ (від 3 до 9 курсів), найменшу – із карциномами з помірно інтенсивною позитивною реакцією з антитілами

до NIS (табл. 3). Повторне оперативне втручання з приводу видалення уражених метастазами лімфатичних вузлів ший було проведено у 2 випадках, причому хворі знов-таки належали до групи з NIS-негативними ПК ЩЗ. Такі дані збігаються з результатами інших авторів, які показали, що у випадках NIS-негативних ПК ЩЗ частіше виникають рецидиви захворювання [38].

Отже, у переважній більшості злоякісних тиреоїдних пухлин відмічено експресію NIS-білка, проте ступінь її інтенсивності був різним. NIS-негативні ПК ЩЗ були агресивнішими за інвазійними властивостями, і для їх лікування в післяопераційному періоді була потрібна більша кількість лікувальних курсів радіойодтерапії порівняно з карциномами, у яких мала місце позитивна імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS.

## Висновки

1. У ПК ЩЗ експресія NIS-білка залежить від типу онкогенної активації: в усіх NIS-негативних карциномах виявлено індукцію реаранжованих онкогенів, водночас усі пухлини, в яких ідентифікували мутації BRAF<sup>V600E</sup>, були NIS-позитивними.
2. NIS-негативні ПК ЩЗ були агресивнішими за інвазійними властивостями і для руйнування їх метастазів у післяопераційному періоді була потрібна більша кількість лікувальних курсів радіоїодтерапії.

## Література

1. Isselt J.W., Dongen A.J. The current status of radioiodine therapy for benign thyroid disorders // *Hell. J. Nucl. Med.* 2004, 7, N 2, 104-110.
2. Robbins R.J., Schlumberger M.J. The evolving role of (131)I for treatment of differentiated thyroid carcinoma // *J. Nucl. Med.* 2005, 46, N 1, 28S-37S.
3. Berg G. Radioiodine treatment for malignant thyroid disease // *Acta Oncol.* 2006, 45, N 8, 1 041-1 045.
4. Schlumberger M.J., Lacroix L., Russo D. et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007, 3, N 3, 260-269.
5. Dai G., Levy O., Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter // *Nature.* 1996, N 379, 458-460.
6. Rosai J., Cargangu M.L., Kellelis R.A. Tumors of the thyroid gland (Atlas of tumor pathology). Washington, 1992. 343 p.
7. Tanaka K., Otsuki T., Sonoo H. et al. Semi-quantitative comparison of the differentiation markers and sodium iodide symporter messenger ribonucleic acids in papillary thyroid carcinomas using RT-PCR // *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 142, 340-346.
- 8.-38. \*

### Новые аспекты выявления экспрессии NIS-белка в папиллярных карциномах щитовидной железы при его низком содержании в опухолевых клетках

Л.Г. Воскобойник

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

**Резюме.** С помощью иммуногистохимических методов исследовали экспрессию NIS-белка в 35 папиллярных карциномах щитовидной железы. Предложено модифицировать традиционный протокол проведения иммуногистохимической реакции с антителами к NIS, что позволило идентифицировать не только надэкспрессию этого белка в опухолевых клетках, но и его базальный уровень. Показано, что в большинстве злокачественных тиреоидных опухолей отмечается экспрессия NIS-белка, однако степень ее интенсивности была разной. По своим инвазивным характеристикам наиболее агрессивными были NIS-негативные папиллярные карциномы щитовидной железы, и для деструкции их метастазов в послеоперационном периоде требовалось большее количество лечебных курсов радиоїодтерапии по сравнению с карциномами, в которых была отмечена позитивная иммуногистохимическая реакция с NIS-антителами. Также показано, что в папиллярных карциномах щитовидной железы экспрессия NIS-белка зависит от типа онкогенной активации: во всех NIS-негативных опухолях выявили индукцию реаранжированных онкогенов, вместе с тем все карциномы с наличием мутаций BRAF<sup>V600E</sup> были NIS-позитивными.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярная карцинома, симпортер натрия/їода, иммуногистохимическая реакция, онкоген.

### New aspects of detection of NIS-protein expression in thyroid papillary carcinomas in the presence of its low level in tumor cells

L.G. Voskoboinyk

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

**Summary.** The expression of NIS-protein in 35 papillary thyroid carcinomas was studied using immunohistochemical methods. It has been proposed to modify the standard protocol of immunohistochemical reaction with anti-NIS antibodies, which allowed to identify not only NIS overexpression, but its basal level as well. It has been shown that the majority of thyroid tumors exhibited NIS-protein expression, but with a different intensity of reaction. According to their invasiveness, NIS-negative papillary thyroid carcinomas were found to have the highest aggressiveness, and a larger number of radioiodine therapy courses were required in postoperative period for destruction of their metastases, compared to carcinomas with detected NIS immunostaining. Also, a correlation between NIS expression and type of oncogene activation has been established in papillary thyroid carcinomas: induction of rearranged oncogenes was revealed in all NIS-negative tumors, while all carcinomas with BRAF<sup>V600E</sup> mutations were found to be NIS-positive.

**Key words:** thyroid, papillary thyroid carcinoma, sodium/iodide symporter, immunohistochemical reaction, oncogene. ■

(Надійшла 17.01.2012)

# Структура і гемодинаміка екстракраніальних відділів сонних артерій у хворих на гіпотиреоз

О.Ю. Михайленко,  
С.Т. Зубкова\*

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

**Резюме.** У хворих на маніфестний і субклінічний гіпотиреоз, асоційований з артеріальною гіпертензією, проведено дуплексне сканування сонних артерій. Встановлено, що незалежно від виразності гіпотиреозу спостерігається розвиток ремоделювання стінки судин, що проявляється деформацією судин, порушенням їх еластичності, потовщенням комплексу інтима/медіа. У більшості хворих віком понад 50 років виявляються атеросклеротичні бляшки на різних стадіях їх розвитку, частіше в інтимі внутрішньої сонної артерії, двобічні і множинні, що спричиняють стеноз артерій у межах від 30 до 75%. Знайдені зміни структури судин частіше виявляються у хворих на маніфестний гіпотиреоз і в 37-42% осіб супроводжуються збільшенням лінійної систолічної швидкості кровотоку.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, сонні артерії, дуплексне сканування, ендотеліальна дисфункція.

Дисфункція щитовидної залози (ЩЗ) є одним із ризиків серцево-судинних ускладнень. За даними МОЗ України, за останні 5 років захворюваність на патологію ЩЗ в Україні збільшилася в 5 разів. Найпоширенішою формою дисфункції ЩЗ є маніфестний гіпотиреоз, який спостерігається в 6% жінок та в 2,5% чоловіків [1]. За даними Роттердамського дослідження, субклінічний гіпотиреоз виявляється в 10,8% жінок похилого віку (69,0 ± 7,5 років). Встановлено зв'язок між підвищеним рівнем ТТГ і атерогенною дисліпідемією, порушенням гемодинаміки, ендотеліальної функції і розвитком гіперкоагуляції [2].

Одним із найважливіших маркерів системного атеросклерозу, підвищеного ризику розвитку коро-

нарних подій та інсульту в пацієнтів без клінічних проявів серцево-судинних ускладнень гіпотиреозу є потовщення комплексу інтима/медіа загальної сонної артерії та ураження ендотелію артерій нижніх кінцівок [2-4]. Проявом клінічного підтвердження ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпотиреоз є дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) – стійка церебральна патологія, яка виникає внаслідок гострих чи хронічних обмінних і судинних порушень, що клінічно проявляються неврозоподібними станами і психопатоподібними дефектами, органічною і вегетативною церебральною симптоматикою. Клінічні прояви посилюються при поєднанні ДЕ з гіпертонічною ангіопатією. За сучасними уявленнями, термін «гіпертонічна ангіопатія головного мозку» об'єднує комплекс деструктивних, репаративних та адаптивних процесів в судинах, які розвиваються за артеріальної гіпертензії. Патологічні зміни, що

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна.

формується на всіх структурно-функціональних рівнях судинної системи мозку (інтра- та екстрацеребральному), призводять до перебудови м'язових та еластичних елементів судинної стінки, змін просвіту артерій, деформування магістральних артерій голови і шиї (МАГШ).

Набуті деформації судин на початку їх розвитку розцінюються як адаптивні механізми підтримки церебральної перфузії на дистальному рівні, однак з часом вони можуть трансформуватися у перегини і розцінюватися як чинники ризику ішемічних порушень мозкового кровообігу (ПМК). Імовірність розвитку ПМК підвищується за умов поєднання з атеросклеротичними ураженнями МАГШ. Збільшення діаметрів судин, зміни судинної стінки, деформації судин є факторами ризику розвитку гіпертонічної ангіопатії та дисциркуляторної енцефалопатії [5-8].

Метою дослідження було вивчення структури і гемодинаміки екстракраніальних відділів сонних артерій у хворих на гіпотиреоз різного ступеня виразності за допомогою використання методу дуплексного сканування.

## Матеріали і методи

Проведено обстеження 58 пацієнтів віком від 28 до 84 років (в середньому  $53,8 \pm 2,30$  роки), серед яких 34 хворих мали субклінічний чи маніфестний гіпотиреоз, який розвинувся на тлі аутоімунного тиреоїдиту, після тиреоїдектомії або був спонтанним. В усіх пацієнтів гіпотиреоз асоціювався з артеріальною гіпертензією (АГ).

Для аналізу результатів було сформовано 3 групи. До першої групи було віднесено 16 жінок, хворих на маніфестний гіпотиреоз, середній вік яких становив  $53,8 \pm 1,93$  роки. До другої групи увійшли 18 пацієнтів (13 жінок і 5 чоловіків, середній вік  $60,0 \pm 2,52$  роки), що мали субклінічний гіпотиреоз. Третя група складалась із 24 хворих жінок (середній вік  $55,8 \pm 2,08$  роки) із патологією ЩЗ (вузловий зоб) без порушень її функціонального стану, але з наявністю АГ.

В усіх обстежених вимірювали артеріальний тиск, проводили УЗД ЩЗ на апараті «Philips IU22» і оцінювали функцію ЩЗ за вмістом тиреоїдних гормонів ( $T_4$ ,  $T_3$ , ТТГ) та наявністю антитіл (АТНО, АТТГ).

В обстежених 1-ї групи тиск становив у середньому  $148,6 \pm 3,65/91 \pm 2,19$  мм рт. ст., у пацієнтів 2-ї групи –  $158,0 \pm 3,54/91,0 \pm 1,77$  мм рт. ст., у хворих 3-ї групи –  $144,0 \pm 6,76/86,0 \pm 2,75$  мм рт. ст., що підтверджувало наявність АГ I-II ступеня.

27 із 34 пацієнтів приймали замісну гормональну терапію (еутирокс або L-тироксин у дозі від 25 до 150 мкг), усі хворі – гіпотензивну терапію.

Структуру і гемодинаміку сонних артерій вивчали методом дуплексного сканування (ДС) екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин. УЗД було проведено за допомогою апарату «Philips IE33» з використанням ультразвукових датчиків лінійного формату з частотою 5-10 МГц. Обстежували дистальний відділ плечоголового стовбура, проксимальні відділи підключичних артерій, загальні сонні артерії

(ЗГСА), зовнішні і внутрішні сонні артерії (відповідно ЗСА і ВСА) в екстракраніальних відділах.

При аналізі результатів доплерографії оцінювали стан артеріальних сонних судин за наступними характеристиками: стан комплексу інтима/медіа (КІМ), візуалізація і прохідність судин та їх еластичність, тип кровотоку та його швидкість за величиною показника систолічної швидкості кровоплину ( $V_s$ ), наявність атеросклеротичних бляшок та їх характеристика (розташування, пролонгованість, концентричність чи напівконцентричність, гетерогенність структури за рівними чи нерівними краями), % стенозування судин. Показники, отримані при дослідженні хворих, порівнювали з такими здорових осіб, наведеними у методичних рекомендаціях Лелюк В.Г. і Лелюк С.Е. [6].

## Результати та їх обговорення

Однією з важливих характеристик ЗГСА є стан КІМ і його гранична товщина, яка у здорових осіб дорівнює 1 мм, коливаючись у межах 0,9-1,1 мм [9-11]. Проте кардіологи вважають за норму нижчі значення, а саме до 0,8 мм, мотивуючи це тим, що чим більша товщина комплексу, тим вищий ризик виникнення серцево-судинних захворювань. Оцінюючи товщину КІМ у хворих на гіпотиреоз, ми встановили їх зміни ( $>1,0$  мм) у 68,75% випадків у групі хворих із маніфестним гіпотиреозом. Порушення диференціювання на шари, ущільнення з потовщенням локальним або суцільним, ущіль-

## «гіпертонічна ангіопатія головного мозку» – комплекс деструктивних, репаративних та адаптивних процесів у судинах, які розвиваються за артеріальної гіпертензії

нення без потовщення виявлено у 81,25% (у 13 з 16) обстежених і тільки у 18,75% хворих характеристики КІМ залишалися в межах норми.

Потовщення КІМ спостерігали у 53,3% хворих 2-ї групи зі субклінічним гіпотиреозом, порушення диференціювання на шари – в 30,76% випадків, ущільнення з потовщенням локальним чи суцільним та ущільнення без потовщення – в 81,25% випадків. У трьох із п'яти чоловіків цієї групи виявили зміни КІМ з порушенням диференціювання на шари.

У 3-й групі зміни КІМ виявлено у 37,5% осіб, порушення еластичності та деформацію каротид спостерігали у 58,7% хворих, тобто значно рідше, ніж у двох попередніх групах хворих із порушенням функції ЩЗ.

Деформації локалізувались над гирлом ВСА, перед входом ВСА в порожнину черепа (табл. 1). Переважав S-подібний тип деформації.

У більшості хворих спостерігалось збільшення діаметрів ЗГСА і деформації анатомічного ходу сонних (ЗГСА, ВСА) артерій (табл. 2). Згідно з літературними даними [8, 12, 14], основну роль у розвитку деформацій артерій відіграють тривалість АГ і вікові зміни стінок судин, внаслідок чого деформація частіше спостерігається в осіб похилого віку з наявністю АГ, тобто в обстеженого нами контингенту хворих.

Деформація каротид, зниження їх еластичності, порушення диференціювання на шари з патологічним потовщенням КІМ у зонах стандартної оцінки є початковими ознаками нестенозувальною атеросклерозу [10-12].

Згідно з результатами дослідження ARIS, потовщення КІМ є предиктором розвитку ішемічного інсульту навіть у пацієнтів без гемодинамічно значущого стенозу [8]. Варто зазначити, що, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із лікування пацієнтів з АГ, потовщення КІМ ЗГСА понад 0,9 мм є фактором стратифікації ризику і раннім маркером субклінічних уражень органів. Підтверджено навіть наявність потовщення КІМ у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом [9, 10, 15, 17].

Стан судин також характеризує наявність атеросклеро-

тичних бляшок (АСБ), місце їх знаходження, % стенозування. Наявність АСБ була виявлена у 66,6% пацієнтів 1-ї групи з однаковою частотою локалізації справа і зліва, з яких у 80% випадків – в області ВСА (по 4 бляшки) і у 20% – в усті ЗГСА (по 1 бляшці), що спричинило стеноз у межах 35-55%. У 55,3% пацієнтів зі субклінічним гіпотиреозом (2-а група) було виявлено 19 бляшок, локалізованих в інтимі ВСА з обох боків (5 і 4 бляшки), в зоні біфуркації (4 і 4) та в усті ЗГСА (2 бляшки) зі стенозом у межах 30-75%.

У 3 хворих мали місце комбіновані атеросклеротичні ураження МАГШ, виявлені також ендозвальної утворення кальцію у вигляді АСБ, які найчастіше зустрічались в зоні біфуркації ЗГСА.

У 54% пацієнтів 3-ї групи без порушень функціональної активності ЩЗ було виявлено 13 бляшок, що викликали стеноз у межах 30-65% з ідентичною хворим попередніх груп локалізацією, проте з меншою частотою.

Таким чином, АСБ локалізувались в зоні біфуркації ЗГСА або переходили в устя ВСА, мали різну ехогенність, здебільшого гетерогенну структуру та спричиняли стенозування просвіту артерій різного ступеню.

У результаті аналізу цілої низки досліджень ДС було доведено, що ризик розвитку неврологічних порушень у пацієнтів з гіпоехогенними і гетерогенними АСБ достовірно вищий, ніж у хворих з гіперехогенними і гомогенними АСБ [8, 12, 14]. Визначення характеристик бляшки необхідне для прогнозування патогенетичної значущості стенозу, тобто пошкодження, яке потенційно може бути джерелом емболії. Гомогенні бляшки за структу-

**Таблиця 1.** Кількість і локалізація атеросклеротичних бляшок (АСБ) у хворих на гіпотиреоз з артеріальною гіпертензією, за даними дуплексного сканування

Групи хворих	Загальна кількість АСБ	Локалізація і частота АСБ		Наявність АСБ з обох боків (%)	Ступінь стенозу (%)
		справа	зліва		
МГ+АГ (n=16)	10	ВСА: 80%; Устя ЗГСА: 20%	ВСА: 80%; Устя ЗГСА: 20%	ВСА: 80%	30-55
СБГ+АГ (n=13, жінки)	19	ВСА: 45,4%; Зона біфуркації: 36,4%; Устя ЗСА: 18,2%	ВСА: 50%; Зона біфуркації: 50%	ВСА: 42,85%; Зона біфуркації: 42,85%; Устя ЗСА: 14,3%	30-75
СБГ+АГ (n=5, чоловіки)	5	ЗГСА: 20%; Устя ВСА: 66,6%	Устя ВСА: 100%	ВСА: 100%	35-70
ЕТ+АГ (n=24)	13	ВСА: 38,0%; Устя ЗГСА: 23%	ВСА: 66,0%; Устя ЗГСА: 33,3%	ВСА: 2%; ЗГСА: 2%	30-65

Примітка: тут і в табл. 2 МГ – маніфестний гіпотиреоз, СБГ – субклінічний гіпотиреоз, ЕТ – еутиреоз, АГ – артеріальна гіпертензія.

**Таблиця 2.** Систолична швидкість кровоплину ( $V_s$ ) в різних відділах сонної артерії, за даними дуплексного сканування, у хворих на гіпотиреоз із супутньою артеріальною гіпертензією та у здорових осіб ( $M \pm m$ )

№	Групи хворих	Діаметр ЗГСА, мм	$V_s$ , см/с		
			ЗГСА	ВСА	ЗСА
1	МГ+АГ, n=16	a: 5,70±0,06* б: 5,80±0,10*	a: 70,12±2,97 б: 69,18±2,63	a: 63,80±2,48 б: 63,37±1,53	a: 75,40± 3,29 б: 75,50±4,68
2	СБГ+АГ, n=13, (жінки)	a: 5,72±0,10* б: 5,60±0,08*	a: 68,75±4,41 б: 72,5±3,28	a: 67,25±3,54 б: 63,50±3,28	a: 81,05±4,93 б: 80,25±4,15
	СБГ+АГ, n=5 (чоловіки)	a: 6,64±0,12* б: 6,56±0,06*	a: 61,80±6,86 б: 63,40±7,06	a: 62,40±6,86 б: 64,50±4,06	a: 66,25±8,72 б: 69,25±4,50
3	ЕГ+АГ, n=24	a: 5,57±0,11 б: 5,60±0,08	a: 76,75±1,55 б: 83,87±2,19	a: 74,87±2,19 б: 77,66±2,03	a: 91,04±6,47** б: 92,29±4,0**
4	Здорові особи	5,40±0,10	72,50±15,08	61,90±14,20	68,20±19,50

Примітки: а – справа, б – зліва;  $V_s$  – систолична швидкість кровотоку; \* – вірогідність різниці порівнянню зі здоровими особами ( $P < 0,05$ ); \*\* – вірогідність різниці порівнянню з  $V_s$  по ЗГСА ( $P < 0,05$ ).

рою є фіброзними утвореннями на різних стадіях формування. Гетерогенні – це бляшки у стадії атероматозу і атерокальцінозу. Встановлено, що бляшка, яка зменшує просвіт судини наполовину, частіше призводить до збільшення максимальної систоличної швидкості кровоплину.

На сьогоднішній день на основі міжнародних досліджень (ACAS, ECST, MASCET) розроблені показання до каротидної ендартеріоектомії (КЕ) з урахуванням діагностованого ступеня стенозу ВСА. Хворим з асимптомними стенозами рекомендується виконувати КЕ у випадках стенозів артерій більших за 70% [6, 12].

Оцінка стану гемодинаміки проводилася за обчисленням показника лінійної систоличної швидкості кровоплину ( $V_s$ ) в ЗГСА, ЗСА, ВСА (табл.2). За даними літератури, у здорових осіб  $V_s$  в ЗГСА вища, ніж у ВСА і ЗСА. Вимірювання  $V_s$  у хворих 1-ї і 2-ї груп в цілому не виявило відмінностей від величин цього показника в здорових осіб. Разом із тим, індивідуальний аналіз її підвищення в 6 із 16 хворих 1-ї групи по ЗГСА, у 2-х по ВСА та у 3-для – по ЗСА. Значення  $V_s$  коливались у межах 50-90, 46-92, 45-143 см/с для ЗГСА, ВСА, ЗСА відповідно (в осіб контрольної групи коливання значень становили відповідно – 50-104, 32-100, 37-105 см/с). У пацієнтів 2-ї групи  $V_s$  коливалась у межах 58-103, 54-93 і 60-110 см/с і була підвищеною в окремих хворих незалежно від відділу сонної артерії.

При обстеженні хворих 3-ї групи виявили підвищення  $V_s$  в ЗСА порівнянню з її величиною в ЗГСА; підвищення  $V_s$  по ЗГСА спостерігалось у 6 осіб (від

59 до 100 см/с), по ВСА – у 4 хворих (62-102 см/с).

Знайдені ознаки перебудови артеріальних судин за даними ДС екстракраніальних відділів сонних артерій у хворих на манифестний і субклінічний гіпотиреоз є наслідком поєднаної дії різних механізмів: підвищення рівня тиреотропного гормону, наявності АГ, атерогенної гіперліпідемії, наявності сформованих АСБ.

Підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) спричиняє токсичну дію на ендотеліальні клітини судин. Цей токсичний ефект призводить до

зменшення ендотелій-залежного розслаблення судин, збільшення вазоконстрикції, ремоделювання судин, розвитку атеросклерозу, що дозволяє прогнозувати подальший розвиток хвороби і ризик можливих ускладнень, пов'язаних із перебудовою гемодинаміки і наявністю ендотеліальної дисфункції [4, 16, 17].

Гемодинамічний чинник відіграє також суттєву роль у механізмі атерогенезу. Кровоносні судини постійно піддаються механічному стресу, пов'язаному з дією АГ і потоку крові. Будь-які зміни механічного навантаження супроводжують-

ся адаптацією до нової гемодинамічної ситуації, що веде до ремоделювання стінки судин [8, 13, 18]. Це проявляється в ушкодженні локальній дії потоку крові на стінку судини і, насамперед, ендотелій, у місцях фізіологічного або патологічного вигину судин і розподілу на гілки.

Дія цього чинника посилюється за підвищеного артеріального тиску. Пошкодження ендотелію веде до порушення його проникності і надходження до внутрішньої оболонки артерій різних компонентів плазми крові, що стимулює проліферацію міоцитів, клітин сполучної тканини і спричиняє локальне потовщення інтими. Ремоделювання спостерігається за стійких змін локального тиску і кровообігу, наприклад, при АГ і атеросклерозі.

Атерогенна дисліпідемія, потовщення КІМ, наявність АСБ у сонних артеріях хворих на АГ I-го і II-го ступеню без клінічних уражень органів-мішеней відносяться до доклінічних порушень і свідчать про

додатковий серцево-судинний ризик у хворих цієї категорії. Своєчасне виявлення зазначених порушень дозволить стратифікувати пацієнтів із високим ризиком та оптимізувати патогенетичне лікування.

## Висновки

1. У хворих на гіпотиреоз різного ступеня виразності, асоційованого з артеріальною гіпертензією, згідно з даними дуплексного сканування екстракраніальних відділів сонних артерій, спостерігається розвиток ремоделювання судинної стінки сонних артерій, що проявляється у виникненні деформації, порушенні еластичності, збільшенні діаметра, потовщенні комплексу інтима/медіа.

2. У хворих на гіпотиреоз як на його маніфестній, так і на субклінічній стадіях спостерігається формування атеросклеротичних бляшок із локалізацією в інтимі внутрішньої сонної артерії в зоні біфуркації та в усті загальної сонної артерії, що викликає їх стеноз у межах 30-75%.

3. На тлі структурних змін у 37-42% хворих як з порушенням функції ЩЗ, так і без нього, але з наявністю артеріальної гіпертензії, помічено збільшення лінійної систолічної швидкості кровоплину, частота і виразність якого була більшою в зовнішній сонній артерії, що відіграє суттєву роль у розвитку атеросклерозу.

## Література

1. Гайдаєв Ю.О., Мойсеєнко Р.О. Стан ендокринологічної служби України в 2006 р. та підходи до розв'язання проблемних питань // Международный эндокринологический журнал. 2007, 2, № 8, 13-17.
2. Nak A.E., Pols H.A., Visses T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study // Ann. Intern. Med. 2000, 132, N 4, 270-278.
3. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Логвиненко А.О. та ін. Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози // Український кардіологічний журнал. Матеріали XII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 2011). Додаток 1, 81-88.
4. Петуніна Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. 2007, 10, № 4, 97-107.

5.-18. \*

## Структура и гемодинамика экстракраниальных отделов сонных артерий у больных гипотиреозом

О.Ю. Михайленко, С.Т. Зубкова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ

им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

**Резюме.** У больных с манифестным и субклиническим гипотиреозом, ассоциированным с артериальной гипертензией, проведено дуплексное сканирование сонных артерий. Выявлено развитие ремоделирования стенки сосудов, не зависящее от выраженности гипотиреоза и проявляющееся в их деформировании, нарушении эластичности, утолщении комплекса интима/медиа. У большинства больных в возрасте более 50 лет выявляются атеросклеротические бляшки на разных стадиях их развития, чаще в интима внутренней сонной артерии, двусторонние и множественные, что приводит к стенозу артерий в пределах от 30 до 75%. Найденные изменения структуры сосудов чаще выявляются у больных с манифестным гипотиреозом, и у 37-42% пациентов сопровождаются увеличением линейной скорости кровотока.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, артериальная гипертензия, атеросклероз, сонные артерии, дуплексное сканирование, дисфункция эндотелия.

## Structure and hemodynamics of carotid extracranial areas in patients with hypothyroidism

O.Yu. Mykhailenko, S.T. Zubkova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

**Summary.** Duplex scanning of carotid arteries was performed to patients with overt and subclinical hypothyroidism associated with arterial hypertension. It has been established that irrespective of hypothyroidism expression, development of arterial wall remodelling manifested itself by appearance of vascular deformation, changes in their elasticity and thickness of intima/media complex. In most patients aged more than 50 years atherosclerotic plaques at different stages of their development were more frequently revealed in the intima of internal carotid artery (bilateral and multiple ones) that led to arterial stenosis in 30 to 75%. The above structural arterial changes were generally noted in patients with overt hypothyroidism, and in 37 – 42% of subjects they were accompanied by an increase in linear blood velocity.

**Key words:** hypothyroidism, arterial hypertension, atherosclerosis, carotid arteries, duplex scanning, endothelial dysfunction.

(Надійшло 25.01.2012)

# Стан мелатонінутворювальної функції епіфіза в людей похилого віку з порушеннями вуглеводного обміну

О.В. Коркушко,  
В.Б. Шатило,  
І.А. Антонюк-Щеглова\*,  
О.В. Бондаренко,  
В.О. Іщук

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,  
м. Київ, 04114, Україна

**Резюме.** Для визначення стану мелатонінутворювальної функції епіфіза (МФЕ), а також можливих зв'язків між дефіцитом ендogenous мелатоніну і метаболічними порушеннями обстежено 62 хворих похилого віку, із них 40 пацієнтів із метаболічним синдромом (МС) і 22 хворих з МС та цукровим діабетом 2 типу (ЦД-2), а також 40 практично здорових людей похилого віку, які склали контрольну групу. Досліджено МФЕ (за нічною екскрецією основного метаболіту мелатоніну 6-гідроксимелатонінсульфату (6-ГМС), показники вуглеводного та ліпідного обміну. У хворих похилого віку з МС знайдено вірогідно вищі рівні глюкози та інсуліну плазми як натще, так і при проведенні орального глюкозотолерантного тесту. У них збільшувалася частота інсулінорезистентності порівняно з практично здоровими людьми похилого віку, а вікове зниження нічної екскреції 6-ГМС було істотнішим. Вказані зміни були найбільшими в літніх хворих із МС і ЦД-2. Аналіз показників у двох групах пацієнтів зі збереженою і зниженою МФЕ свідчить, що дефіцит секреції мелатоніну призводить до значніших метаболічних порушень: у пацієнтів із недостатньою функцією епіфіза частіше спостерігалось порушення толерантності до глюкози порівняно з пацієнтами зі збереженою МФЕ (відповідно у 70% і 39%). Відновлення глікемії до початкового рівня у хворих зі збереженою МФЕ відбувалося раніше, у середньому через 150 хв, тоді як у пацієнтів зі зниженою МФЕ – через 180-210 хв глюкозотолерантного тесту. У цих хворих достовірно вищі рівні тригліцеридів у крові та показники середньонічного систолічного артеріального тиску і середнього артеріального тиску. У результаті проведеного дослідження вперше встановлено, що функціональна недостатність епіфіза є важливою ланкою в патогенезі метаболічних порушень у людей похилого віку. Люди похилого віку з МС зі зниженою функцією епіфіза мають гірші показники ліпідного і вуглеводного обміну.

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

Метаболічний синдром (МС) є комплексною патологією, складові якої – вісцеральне ожиріння, дисліпідемія, порушення толерантності до глюко-

зи або цукровий діабет (ЦД) та артеріальна гіпертензія [1], значно частіше виявляються у людей похилого віку. У популяції старше 60 років частка осіб із МС становить 42-45%. [2]. Цьому сприяють зумовлені старінням зміни нейроендокринної регуляції, вуглеводного та ліпідного обміну.

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна

Наявність дисметаболических факторів багатократно підвищує загальний ризик розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу церебральних та периферичних артерій, гіпертонічної хвороби, ЦД-2, а за наявності цих захворювань зумовлює несприятливий їх перебіг (інфаркт міокарда, інсульт, раптову смерть тощо) [3, 4]. Тому виявлення та корекція метаболічних порушень має важливе клінічне значення.

Ключова роль у формуванні МС належить інсулінорезистентності (ІР), яка є одним із патогенетичних механізмів розвитку порушення толерантності до вуглеводів, дисліпідемії (гіпертригліцеридемії, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і зростання вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), дисфункції ендотелію, внутрішньосудинного запалення, гіперкоагуляції, підвищення симпатичної активності та інших порушень [5, 6]. Збільшення маси тіла та обводу талії з віком (абдомінальний тип ожиріння) супроводжується розвитком резистентності периферичних тканин до інсуліну. При старінні також зменшується чутливість бета-клітин острівцевого апарату підшлункової залози до глюкози [7].

Важлива роль у розвитку інсулінорезистентності та порушеної толерантності до глюкози належить змінам механізмів нейрогуморальної регуляції, зокрема, підвищеній секреції контрінсулярних гормонів, гормонів жирової тканини, зниженню активності статевих залоз [8-10]. Однією з центральних нейроендокринних залоз, які здійснюють модулюючий вплив на функціональний стан більшості гормональних систем, є епіфіз.

У дослідженнях останніх років дедалі більше обговорюються питання щодо участі гормону епіфізу мелатоніну в розвитку метаболічних порушень. Так, після видалення епіфіза у щурів у крові підвищувалась концентрація глюкози та інсуліну, знижувалась чутливість тканин до інсуліну [11]. Водночас введення мелатоніну призводило до зменшення глікемії і нормалізації толерантності до глюкози [12-14]. За даними А. Conti та G.J.M. Maestroni, в епіфізектомованих мишей розвивався автоімунний діабет, тоді як мелатонін мав захисну дію [13]. Роль мелатоніну в регуляції продукції інсуліну пов'язують із наявністю специфічних МТ-1 рецепторів на бета-клітинах під-

шлункової залози [15]. Взаємодіючи з цими рецепторами, мелатонін модулює секрецію інсуліну.

Разом із тим доведено роль мелатоніну в регуляції ліпідного обміну. У тварин із видаленим епіфізом зростала концентрація загального холестерину (ЗХС) та ХС ЛПНЩ у крові. Такі ж зміни відбувались, якщо тварини протягом тривалого часу перебували в умовах цілодобового освітлення (пригнічення утворення мелатоніну) [16]. За умов постійного освітлення в піддослідних тварин формувалися, а з часом посилювалися ознаки атерогенної дисліпідемії – підвищувалась концентрація ЗХС у крові, зокрема ХС ЛПНЩ, на тлі одночасного зменшення ХС ЛПВЩ, що призводило до суттєвого зростання індексу атерогенності. Водночас прогресивно зростає концентрація циркулюючого

### **Функціональна недостатність епіфіза є важливою ланкою в патогенезі метаболічних порушень у людей похилого віку**

у крові лізофосфатидилхоліну, який, зв'язуючись з окисленими формами ЛПНЩ, зумовлює порушення ендотеліозалежної дилатації артерій і посилює індукцію адгезивних молекул, що належать до

супергенного сімейства імуноглобулінів. Таким чином провокуються процеси, які лежать в основі пошкодження судин при атеросклерозі [17]. Застосування мелатоніну запобігало підвищенню рівня атерогенних ліпідів та утворенню атеросклеротичних бляшок у стінці артерій [18].

Не викликає сумнівів також участь епіфіза в регуляції артеріального тиску. Так, дані експериментальних досліджень свідчать, що у тварин із видаленим епіфізом або у тварин, котрі перебували в умовах постійного освітлення, порушувалось утворення мелатоніну і розвивалася артеріальна гіпертензія (АГ) [19]. Введення мелатоніну епіфізектомованим тваринам призводило до нормалізації АТ.

Таким чином, в експериментах на тваринах встановлено, що відсутність або недостатність секреції мелатоніну епіфізом може бути передумовою розвитку інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії, АГ, тобто станів, які є головними компонентами МС. Проте у клінічних дослідженнях ця проблема у віковому аспекті ще не досліджувалась. Тому метою нашої роботи було вивчення стану мелатонінутворювальної функції епіфіза у хворих похилого віку з МС і ЦД-2, а також можливих вземозв'язків між дефіцитом ендogenous мелатоніну і метаболічними порушеннями в людей похилого віку.

## Матеріали і методи

Обстежено 62 хворих похилого віку (середній вік 67,2±0,9 років), з них 40 пацієнтів із МС без ЦД та 22 хворих з МС та ЦД-2. Також обстежено 40 практично здорових людей похилого віку (60 років і старше), які склали контрольну групу. При відборі здорових людей за допомогою клінічних та інструментальних методів виключалася патологія серцево-судинної, дихальної, ендокринної та інших систем організму. За критеріями ДУ «Інститут геронтології НАМН України» вони відповідали групі осіб із фізіологічним старінням. Свою добровільну згоду на участь у дослідженні пацієнт підтверджував підписом у формі інформованої згоди, яка була розглянута і ухвалена на засіданні комітету з медичної етики інституту.

Метаболічний синдром діагностували при виявленні трьох або більше критеріїв, рекомендованих АТР ІІІ (2001): 1) обвід талії в чоловіків >102 см і в жінок >88 см; 2) рівень тригліцеридів (ТГ) >1,7 ммоль/л; 3) рівень ХС ЛПВЩ у чоловіків <1,03 ммоль/л, у жінок <1,29 ммоль/л; 4) артеріальний тиск (АТ) >130/>85 мм рт. ст. і 5) рівень глюкози у плазмі натще >6,1 ммоль/л [1]. Діагностичними критеріями ЦД-2 були: рівень глюкози натще ≥7 ммоль/л і рівень глюкози у плазмі через 2 години стандартного перорального глюкозотолерантного тесту (ОГТТ) >11,1 ммоль/л. Серед хворих із МС і ЦД-2 у 9 пацієнтів ЦД був діагностований вперше, а у 13 – тривалість ЦД-2 становила не більше 3 років. Ці пацієнти дотримувались відповідної дієти, приймали невеликі дози метформіну (500 мг двічі на добу).

Для дослідження вуглеводного обміну всім пацієнтам визначали рівень глюкози та інсуліну у плазмі крові натще і при проведенні стандартного ОГТТ. Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом [20], рівень інсуліну – імуоферментним методом із використанням наборів «Insulin ELISA» фірми «DRG» (Німеччина) і аналізатора «Multiscan EX» («Labsystems», Фінляндія). Концентрація інсуліну у плазмі натще більше 12,5 мкМО/мл і через 2 години після навантаження глюкозою – більше 28,5 мкМО/мл свідчила про наявність гіперінсулінемії [21].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1999), толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози у плазмі венозної крові натще був менше 6,1 ммоль/л, а через 2 год стандартного ОГТТ – менше 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози через 2 год ОГТТ перебував у

межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, цей стан класифікували як порушення толерантності до глюкози (ПТГ).

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

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза плазми, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми, мкМО/мл}}{22,5}$$

ІР констатували при значеннях індексу HOMA >2,77.

У якості критерію сумарної відповіді на стандартний ОГТТ розраховували показники площі під кривою глюкози та площі під інсуліновою кривою. Розрахунок інтегральних показників проводили за формулою Н. Seltzer та співавт. [22]:

$$\text{ППКГ} = 1/2(I_0 - I_{60}) \cdot 60 + I_{60} \cdot 60 + 1/2(I_{60} - I_{120}) \cdot 60 + I_{120} \cdot 60,$$

де ППКГ – площа під кривою глюкози,  $I_0$  – рівень глюкози натще,  $I_{60}$ ,  $I_{120}$  – рівні глюкози на 60-й та 120-й хвиликах ОГТТ;

$$\text{ППКІ} = 1/2(I_0 - I_{60}) \cdot 60 + I_{60} \cdot 60 + 1/2(I_{60} - I_{120}) \cdot 60 + I_{120} \cdot 60,$$

де ППКІ – площа під кривою інсуліну,  $I_0$  – рівень інсуліну натще,  $I_{60}$ ,  $I_{120}$  – рівні інсуліну на 60-й та 120-й хвиликах ОГТТ.

Визначення функціональної активності бета-клітин підшлункової залози (ФАБ) проводили за формулою, запропонованою D.M. Matthews і співавт. [23]:

$$\text{ФАБ} = \frac{20 \times \text{інсулін плазми, мкМО/мл}}{\text{глюкоза натще, ммоль/л} - 3,5}$$

Для оцінки стану ліпідного обміну рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ТГ у сироватці крові визначали за стандартними біохімічними методиками [24].

Для оцінки стану мелатонінутворювальної функції епіфіза (МФЕ) визначали нічну екскрецію основного метаболіту мелатоніну 6-гідрокси-мелатонінсульфату (6-ГМС). Сечу збирали відповідно до загальноприйнятого протоколу з 22 год вечора до 7 год ранку. Концентрацію 6-ГМС у сечі визначали за допомогою аналізатора «Multiscan EX» («Labsystems», Фінляндія) з використанням стандартних імуоферментних наборів виробництва компанії «ABL-Humburg GmbH» (Німеччина). Обчислювали нічну екскрецію 6-ГМС (в мкг). Екскреція 6-ГМС менше 9 мкг у літніх людей свідчила про знижену, а вище 9 мкг – про відносно збережену МФЕ [25].

АТ вимірювали з використанням системи добового моніторування АТ АВРМ-04 («Meditech», Угорщина).

При аналізі даних добового моніторування АТ (ДМАТ) оцінювали середні значення АТ, добовий профіль АТ, варіабельність АТ. Вираховували середній систолічний та діастолічний АТ (САТ і ДАТ відповідно) за добу, а також середній САТ та ДАТ окремо за денний та нічний періоди. Інтерпретацію даних проводили згідно з нормативними величинами, прийнятими для 24-годинного моніторування АТ [26].

При попередній обробці даних виявлено нормальний розподіл даних, що дозволило використовувати параметричні методи статистичного аналізу. Обчислювали середні арифметичні і похибки середнього. Статистична значимість результатів оцінювалась за критерієм Крамера-Велча.

## Результати та їх обговорення

В обстежених із МС без ЦД-2 частіше (42,8%) спостерігали чотири із п'яти критеріїв МС. У хворих на ЦД-2 також часто (30%) виявляли чотири критерії, проте частіше (у 40% обстежених) були наявні всі 5 критеріїв МС. Вони зустрічались з такою частотою (у порядку спадання): 1) зростання АТ >130/>85 мм рт. ст. – у 90% обстежених; 2) обвід талії у чоловіків >102 см і у жінок >88 см – у 87%; 3) рівень ТГ >1,7 ммоль/л – у 78%; 4) рівень глюкози у плазмі натще >6,1 ммоль/л – у 78%; 5) рівень ХС ЛПВЩ у чоловіків <1,03 ммоль/л і у жінок <1,29 ммоль/л – у 50%.

Хворі похилого віку з МС без ЦД-2 порівняно з групою здорових людей відповідного віку мали вірогідно вищі рівні глюкози та інсуліну у плазмі як натще, так і при проведенні ОГТТ (табл. 1). У хворих на ЦД-2 концентрація глюкози й інсуліну була ще вищою, ніж у групі осіб з МС без ЦД. У хворих на ЦД-2 спостерігалася гіперінсулінемія як натще (>12,5 мкМО/мл), так і при навантаженні глюкозою (>28,5 мкМО/мл). У хворих похилого віку з МС без ЦД-2 рівень інсуліну натще був

**Таблиця 1.** Концентрація глюкози та інсуліну у плазмі натще і при проведенні стандартного ОГТТ у людей похилого віку (M ± m)

Показники		Здорові люди похилого віку (n=40)	Літні хворі з МС без ЦД-2 (n=40)	Літні хворі на МС та ЦД-2 (n=22)
Натще	Глюкоза, ммоль/л	5,69±0,12	6,47±0,13**	7,99±0,36***
	Інсулін, мкМО/мл	5,99±0,55	9,17±0,84*	13,15±2,27*
30хв ОГТТ	Глюкоза, ммоль/л	8,07±0,3	9,67±0,31**	12,16±0,48***
	Інсулін, мкМО/мл	23,89±5,65	32,25±7,79	37,01±6,8
60хв ОГТТ	Глюкоза, ммоль/л	8,39±0,32	10,69±0,37**	14,79±0,56***
	Інсулін, мкМО/мл	26,43±3,98	47,06±6,52*	42,93±5,51*
120 хв ОГТТ	Глюкоза, ммоль/л	6,63±0,24	7,71±0,28*	12,61±0,65***
	Інсулін, мкМО/мл	22,46±3,38	35,67±5,11*	48,41±7,01*

Примітки: в таблицях 1-3 \* - різниця порівняно зі здоровими людьми похилого віку вірогідна (\* - P<0,05, \*\* - P<0,001). # - різниця порівняно з літніми хворими з МС без ЦД-2 вірогідна (# - P<0,05, ## - P<0,001).

**Таблиця 2.** Показники вуглеводного обміну в обстежених літніх людей (M±m)

Показники	Здорові люди похилого віку (n=40)	Літні хворі з МС без ЦД-2 (n=40)	Літні хворі на МС та ЦД-2 (n=22)
ППКГ, ммоль/л/хв	738±51	888±26*	1 273±81**
ППКІ, мкМО/мл /хв	3 085±744	3 409±458	4 529±662
Індекс ФАБ:			
натще	54,04±4,82	65,17±5,8*	65,42±13,39
60 хв ОГТТ	129,11±25,56*	140,91±19,93*	77,92±10,62**

Примітка: + - різниця зі станом натще вірогідна (P<0,05).

вірогідно вищим, ніж у здорових осіб похилого віку, проте він не досягав критерію гіперінсулінемії (12,5 мкМО/мл). Але за умов навантаження глюкозою рівень інсуліну у плазмі свідчив про стан гіперінсулінемії (>28,5 мкМО/мл).

У людей похилого віку з МС та ЦД-2 порівняно з хворими з МС без ЦД і особливо зі здоровими мало місце зростання ППКГ (табл. 2). У пацієнтів похилого віку з МС (без ЦД та з ЦД) був вищим інтегральний показник активації бета-клітин острівців підшлункової залози, а саме, площа під кривими концентрації інсуліну. Тобто динаміка змін концентрації інсуліну при ОГТТ ще не дозволяє діагностувати функціональну недостатність бета-клітин підшлункової залози у хворих із ЦД-2, але свідчить про інсулінорезистентність у цих пацієнтів.

Для пошуку раннього маркера дисфункції бета-клітин проводили визначення індексу ФАБ натще і при ОГТТ. В обох групах обстежених із МС (без ЦД та з ЦД) спостерігалось зростання індексу ФАБ натщесерце, що свідчило на користь їхнього напруженого функціонування. Проте на висо-

ті глікемії при проведенні ОГТТ (тобто на 60 хв) не виявлено зростання ФАБ у хворих на МС та ЦД-2, що є проявом зниження їх функціональних можливостей (табл. 2). Таким чином, визначення індексу ФАБ натще і впродовж ОГТТ може слугувати раннім маркером дисфункції бета-клітин підшлункової залози.

Аналіз отриманих даних засвідчив, що частота виявлення ІР і порушеної толерантності до глюкози зростала в обох групах людей похилого віку з МС порівняно з практично здоровими людьми відповідного віку. Зокрема, у здорових літніх осіб частота ІР становила 15,7%, а порушеної толерантності до глюкози – 24,4%. У групі хворих похилого віку з МС без ЦД-2 частота ІР становила 40%, а порушеної толерантності до глюкози – 56,5%. Серед хворих із МС та ЦД-2 ІР спостерігалася в 70% обстежених.

Відомо, що ІР і гіперінсулінемія є одною з причин порушень ліпідного обміну. Саме гіперінсулінемія сприяє посиленню ліполізу в жирових депо та підвищенню концентрації вільних жирних кислот у крові, зниженню активності ліпопротеїнази. У результаті посилюється синтез ТГ у печінці, підвищується вміст ЛПДНЩ у крові [27].

Дисліпідемія при МС є чинником підвищеного ризику розвитку атеросклерозу, і вона характеризується кількісними та якісними змінами ліпідного спектра крові [28]. Найхарактернішими з них є підвищення рівня ТГ та зниження рівня ХС ЛПВЩ.

Наші дослідження показали, що в обох групах хворих похилого віку з МС (без ЦД та з ЦД-2) порівняно з практично здоровими людьми похилого віку вірогідно зростали рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ, а також знижувався рівень ХС ЛПВЩ (див. табл.3).

### **Залежність: усі 5 критеріїв метаболічного синдрому визначено в 6,6% обстежених зі збереженою мелатонінутворювальною функцією епіфіза, а в підгрупі зі зниженою функцією – у 37% пацієнтів**

Відомо, що МФЕ з віком знижується [29, 30]. У нашому попередньому дослідженні у здорових людей похилого віку нічна екскреція 6-ГМС виявилась утричі нижчою, ніж у молодих [31]. Ми виявили, що у хворих із МС вікове зниження нічної екскреції 6-ГМС посилюється, причому ці зміни були найістотнішими в літніх хворих з МС та ЦД-2 (рис.1).

70% хворих похилого віку з МС без ЦД мали дуже низькі рівні нічної екскреції 6-ГМС, які в середньому становили 5,52±0,37 мкг. У інших 30% обстежених рівень 6-ГМС становив 16,7±0,21 мкг, тобто функція епіфіза в них була збереженою. При поєднанні МС та ЦД-2 частка хворих зі зниженою МФЕ становить 77%.

Цікавою видається також залежність кількості діагностичних критеріїв МС у літніх хворих від стану МФЕ: зі зниженням

рівня екскреції 6-ГМС збільшувалась кількість критеріїв МС. Так, лише у 6,6% обстежених зі збереженою МФЕ були визначені 5 критеріїв МС, тоді як у підгрупі хворих зі зниженою МФЕ – у 37% (P<0,05).

Порівняння підгруп хворих із МС зі зниженою і збереженою МФЕ засвідчило, що дефіцит мелатоніну призводить до більш значних метаболічних порушень. Зокрема, у 70% пацієнтів зі зниженою МФЕ виявлено порушення толерантності до вуглеводів, тобто майже вдвічі більше, ніж у хворих зі збереженою МФЕ (39%) (P<0,05). Рівень глюкози у плазмі натще і при проведенні ОГТТ у хворих зі збереженою функцією епіфіза нижчий, ніж у пацієнтів зі зниженою МФЕ (рис. 2): через 2 год після ОГТТ рівень глікемії становив відповідно 7,6±0,5 ммоль/л та 9,6±0,8 ммоль/л (p<0,05). Вказані відмінності пояснюють більш високі значення інтегрального показника глікемії – площі під кривою концентрації глюкози (ППКГ) – у людей зі зниженою МФЕ порівняно з пацієнтами, у яких функція епіфіза збережена (відповідно 1042±60 та 897±43 ммоль/л/хв, p<0,05).

Крім того, відновлення рівня інсуліну у плазмі теж залежало від стану МФЕ. В обстежених зі зниженою екскрецією 6-ГМС воно відбувалось повільніше. Навіть через 2 год ОГТТ у цих хворих мала місце гіперінсулі-

**Таблиця 3.** Показники ліпідного спектра сироватки крові в обстежених літніх людей (M±m)

Показники	Здорові люди похилого віку (n=40)	Літні хворі з МС без ЦД-2 (n=40)	Літні хворі на МС та ЦД-2 (n=22)
Загальний ХС, ммоль/л	5,42±0,16	6,22±0,18*	5,91±0,3
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,5±0,15	3,88±0,16*	3,53±0,24
ТГ, ммоль/л	1,21±0,08	2,63±0,4*	2,6±0,39*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4±0,03	1,27±0,03*	1,18±0,05*

немія (більше 28,5 ммоль/л), яка поряд із гіперглікемією свідчила про наявність інсулінорезистентності. Інтегральний показник реакції бета-клітин на прийом глюкози – площа під кривою концентрації інсуліну – була майже удвічі більша в осіб зі зниженою МФЕ (4149+527 та 2685+420 мкОД/мл /хв,  $p < 0.05$ ).

Відновлення глікемії до початкового рівня у хворих зі збереженою МФЕ відбувалося раніше (у середньому через 150 хв), ніж у пацієнтів зі зниженою МФЕ (через 180-210 хв) (табл. 4).

У хворих з МС зі зниженою МФЕ рівні ТГ у крові були вірогідно вищими в порівнянні з пацієнтами, в яких функція епіфіза не була порушеною (2,37+0,16 і 1,91+0,14 ммоль/л відповідно).

У результаті добового моніторингування АТ у хворих зі МС зі зниженою МФЕ було виявлено зростання середньонічного САТ та середнього АТ (табл. 5), а також індексу часу САТ, який відображає відсоток вимірів САТ, що перевищують нормальні значення. Зокрема, середньонічний індекс часу САТ зростає на 23% ( $P < 0,05$ ), спостерігається також тенденція до підвищення рівня середньодобового індексу часу САТ (на 14,1%) у порівнянні з хворими з відносно збереженою МФЕ.

Відомо, що у хворих із МС зростає ризик розвитку ішемічної хвороби серця, оскільки у них наявні такі фактори ризику, як АГ, гіперхолестеринемія, гіперінсулінемія та гіперглікемія. З іншого боку, видалення епіфіза в експериментальних тварин спричиняє розвиток гіперхолестеринемії, зростання концентрації глюкози і

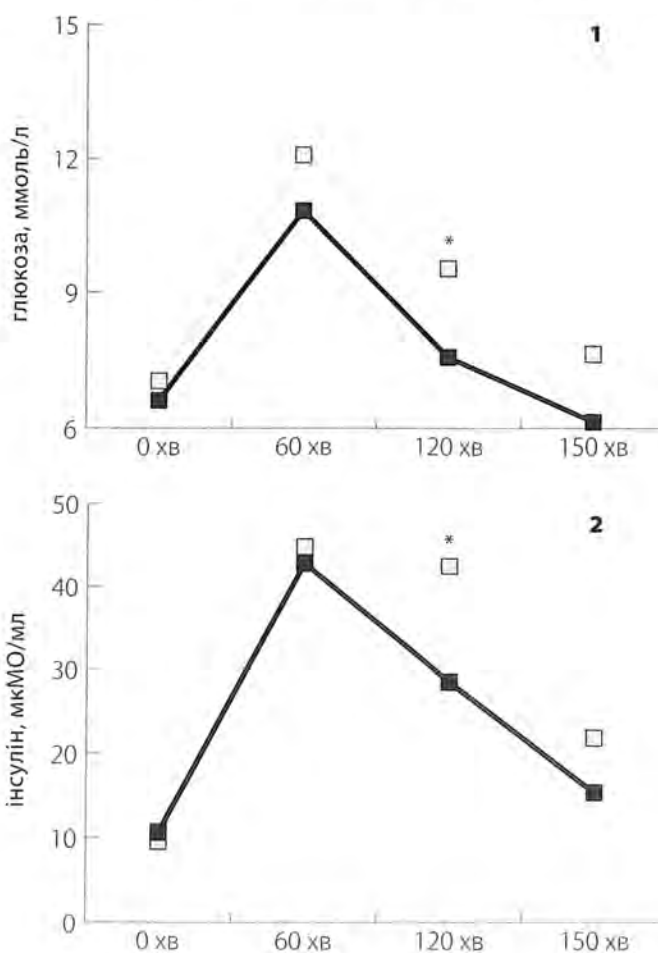
**Таблиця 4.** Частка хворих (%), у яких спостерігалось відновлення глікемії до початкового рівня при проведенні ОГТТ

Час відновлення початкового рівня глікемії	Підгрупа зі зниженою МФЕ (n=33)	Підгрупа зі збереженою МФЕ (n=15)
120 хв	17,4	38,5
150 хв	34,8	38,5
180 хв	30,4	23
210 хв	17,4	–

порушення толерантності до вуглеводів, підвищення АТ [11, 13, 19].

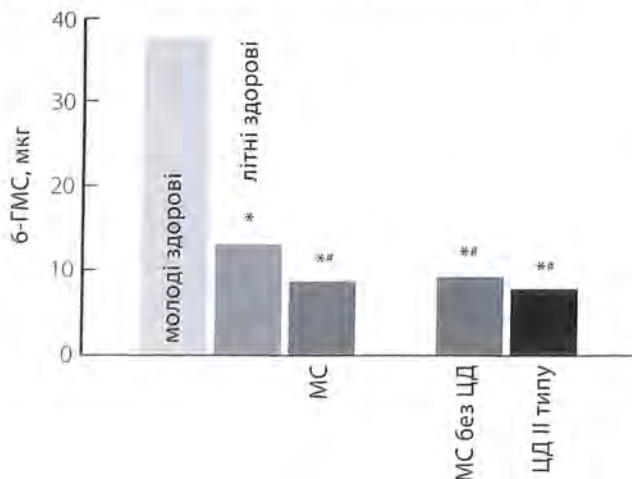
За даними І.А. Виноградової [32], у щурів за умов перебування при постійному освітленні, яке призводить до дефіциту ендogenous мелатоніну, спостерігалось підвищення рівнів ЗХС, ТГ та ХС

**Рисунок 2.** Концентрація глюкози (1) та інсуліну (2) у плазмі крові хворих із МС зі збереженою (суцільна лінія) і послабленою МФЕ (пунктирна лінія) при проведенні ОГТТ



Примітка: \* -  $P < 0,05$  порівняно з групою хворих зі збереженою МФЕ.

**Рисунок 1.** Нічна екскреція 6-ГМС у групах обстежених



Примітки: \* -  $P < 0,05$  порівняно з молодими здоровими людьми (20-39 років);  
 \* -  $P < 0,05$  порівняно зі здоровими літніми людьми.

**Таблиця 5.** Нічна екскреція 6-ГМС та показники ДМАТ у хворих літнього віку з МС залежно від стану МФЕ (M±m)

Показники	Хворі зі збереженою МФЕ (n=12)	Хворі зі зниженою МФЕ (n=28)
Нічна екскреція 6-ГМС, мкг	16,7±0,21	5,52±0,37***
<b>Середньодобовий</b>		
САТ, мм рт. ст.	137,7±2,2	142,2±1,4
ДАТ, мм рт. ст.	76,5±1,5	77,7±0,9
середній АТ, мм рт. ст.	96,8±1,6	99,1±1,0
<b>Середньоденний</b>		
САТ, мм рт. ст.	142,1±2,0	144,8±1,5
ДАТ, мм рт. ст.	80,4±1,6	80,6±1,0
середній АТ, мм рт. ст.	100,8±1,5	102,0±1,0
<b>Середньонічний</b>		
САТ, мм рт. ст.	128,9±3,1	136,9±1,6*
ДАТ, мм рт. ст.	69,5±1,7	71,8±0,9
середній АТ, мм рт. ст.	89,1±1,6	93,5±1,0*
<b>Індекс часу САТ, %</b>		
за добу	56,5±4,4	65,8±2,8
вдень	53,5±4,2	57,2±3,4
вночі	62,5±5,8	81,4±3,0*
<b>Індекс часу ДАТ, %</b>		
за добу	21,8±3,9	20,9±2,3
вдень	21,5±3,8	20,8±2,5
вночі	22,1±4,9	21,2±2,6

Примітка: \* - різниця між групами вірогідна (\* - P<0,05, \*\*\*- P<0,001).

ЛПНЩ, розвивалась гіперглікемія та глюкозурія. В дослідженнях Л.О. Бондаренко [16, 17] було продемонстровано, що гіпофункція епіфіза, індукована довготривалим цілодобовим освітленням, зумовлює розвиток характерних для атеросклерозу порушень ліпідного спектра крові у молодих кролів репродуктивного віку.

Отримані нами дані свідчать, що послаблення МФЕ у хворих із МС супроводжувалося підвищенням вмісту ТГ, глюкози та інсуліну у крові. У хворих зі зниженою МФЕ також частіше зустрічалося порушення толерантності до глюкози.

## Висновки

1. Встановлено, що функціональна недостатність епіфіза (дефіцит мелатоніну) є важливою ланкою в патогенезі метаболічних порушень у людей похилого віку.
2. У хворих похилого віку з МС та зниженою функцією епіфіза виявлено достовірно гірші показники ліпідного і вуглеводного обмінів.
3. Результати роботи обґрунтовують застосування екзогенного мелатоніну або препаратів, які покращують мелатонінотворювальну функцію епіфіза, для корекції порушень вуглеводного і ліпідного обміну у хворих літнього віку з МС.

## Література

1. Мітченко О.І., Корпачев В.В. та ін. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, пре-діабету і серцево-судинних захворювань: Методичні рекомендації (Українська асоціація кардіологів і Українська асоціація ендокринологів). Київ, 2009. 29 с.
2. Алешин С.В., Дружинин П.В., Новиков А.Ф. Синдром X (метаболічний синдром) – состояние высокого риска: Методические рекомендации. 2005. 41 с.
3. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O. et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation*. 2003, 108, N 4, 414-419.
4. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T. et al. Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. // *Diabetologia*. 2006, 49, 56-65.
5. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // *Кардиология*. 2001, № 3, 4-9.
6. Califf R. M. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapy // *Eur. Heart J.* 2003, 5, Suppl. C, 13-18.
7. Фролькис В.В., Богацкая Л.Н., Коркушко О.В. Инсулиновая обеспеченность организма в старости. К.: 1977, 5-34.
8. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2-го типа // *Сахарный диабет*. 2002, № 1, 12-20.
9. Солнцев А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани // *Медицинские новости*. 2009, № 3, 7-11.
10. Анничков Д.А., Шостак Н.А. Менопаузальный метаболический синдром (современное состояние проблемы) // *Артериальная гипертензия*. 2004, 10, № 3, 1-8.
11. Lima F.B., Machado U.F., Bartol I. et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats // *Am. J. Physiol.* 1998, 275, E934-E941.
12. Shima T., Chun S.J., Nijima A. et al. Melatonin suppresses hyperglycemia caused by intracerebroventricular injection of 2-deoxy-D-glucose in rats // *Neurosci. Lett.* 1997, 226, 119-122.
13. Conti A., Maestroni G.J.M. Role of the pineal gland and melatonin in the development of autoimmune diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice // *J. Pineal Res.* 1996, 20, 164.
14. Bijkova B., Markova M., Ahlerova E. et al. Metabolic effects of prolonged melatonin administration and short-term fasting in laboratory rats // *Acta Veterinaria (Brno)*. 2006, 75, N 1, 21-32.

15. Peschke E., Bach A.G., Villbaurer E. Parallel signaling pathways of melatonin in the pancreatic beta-cell // *J. Pineal Res.* 2006, 40, N 2, 184-191.
16. Кузьминова І.А., Бондаренко Л.А. Динаміка ліпидного спектра крові в умовах експериментального гіпопінелізму // *Пробл. ендокрин. патології.* 2006, № 4, 49-55.
17. Бондаренко Л.А., Кузьминова І.А., Бабенко Н.А. Динаміка змін рівня лізофосфатидилхоліну і атерогенних фракцій ліпідів в крові у кроликів при різних моделях атеросклерозу // *Кровообіг та гемостаз.* 2008, № 2, 44-48.
- 18.-32. \*

### Состояние мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста с нарушениями углеводного обмена

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, І.А. Антонюк-Щеглова, Е.В. Бондаренко, В.А. Ищук

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

**Резюме.** Для определения состояния мелатонинобразующей функции эпифиза (МФЭ), а также возможной связи между дефицитом эндогенного мелатонина и метаболическими нарушениями было обследовано 62 больных пожилого возраста, из них 40 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и 22 больных с МС и сахарным диабетом 2 типа (СД-2), а также 40 практически здоровых людей пожилого возраста, которые составили контрольную группу. Исследована МФЭ (по ночной экскреции основного метаболита мелатонина 6-гидроксимелатонинсульфата (6-ГМС), показатели углеводного и липидного обмена. У больных пожилого возраста с МС найдены достоверно повышенные уровни глюкозы и инсулина плазмы как натощак, так и при проведении орального глюкозотолерантного теста. У них увеличивалась частота инсулинорезистентности по сравнению с практически здоровыми людьми пожилого возраста, а возрастное снижение ночной экскреции 6-ГМС было более существенным. Указанные изменения были наиболее значимыми у пожилых больных с МС и СД-2. Анализ показателей в двух группах пациентов с сохраненной и сниженной МФЭ свидетельствует о том, что дефицит секреции мелатонина приводит к более значимым метаболическим нарушениям: у пациентов со сниженной функцией эпифиза чаще наблюдалось нарушение толерантности к углеводам по сравнению с пациентами с сохраненной МФЭ (соответственно у 70% и 39%). Восстановление гликемии до начального уровня у больных с сохраненной МФЭ происходило раньше, в среднем через 150 мин, тогда как у пациентов со сниженной МФЭ – через 180-210 мин глюкозотолерантного теста. У этих больных достоверно выше уровни триглицеридов в крови и показатели средненочного систолического артериального давления и среднего артериального давления. В результате проведенного исследования впервые

установлено, что функциональная недостаточность эпифиза является важным звеном в патогенезе метаболических нарушений у людей пожилого возраста. Люди пожилого возраста с МС, у которых функция эпифиза нарушена, имеют худшие показатели липидного и углеводного обмена.

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

### Melatonin-producing function of pineal gland in elderly people with disorders of carbohydrate metabolism

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, I.A. Antoniuk-Shcheglova, E.V. Bondarenko, V.O. Ishchuk

State Institution «D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

**Summary.** 62 elderly patients (67,2±0,9 years) have been followed up with the purpose of determining the status of melatonin-producing function (MPF) of pineal gland, and a possible link between endogenous melatonin deficit and metabolic disorders, including 40 patients with metabolic syndrome (MS) without diabetes and 22 patients with MS and type 2 diabetes mellitus (T2DM). There was also a control group of 40 practically healthy elderly people. The aim of the study was the melatonin-producing function of pineal gland (based on nocturnal excretion of the main metabolite of melatonin - 6-hydroxymelatonin sulphate (6-HMS), the indices of carbohydrate and lipid metabolism. Levels of glucose and plasma insulin - both fasting and after oral glucose tolerance test - were significantly higher in elderly patients with MS, and the frequency of insulin resistance was increased compared with practically healthy elderly people. These patients had a more pronounced age-related decrease in nocturnal 6-HMS excretion. These changes were the most significant in elderly people with MS and T2DM. According to an analysis of indices in the two groups of patients with intact and decreased MPF of pineal gland, melatonin secretion deficiency led to more severe metabolic disorders: a more frequently impaired glucose tolerance was observed in patients with insufficient MPF of pineal gland, compared with patients with intact function (70% and 39%, respectively). Reversing glucose rate back to baseline level in patients with normal MPF of pineal gland was faster; after 150 min on average, while for patients with decreased MPF of pineal gland this time was about 180-210 min of oral glucose tolerance test. In these patients triglyceride blood levels were significantly higher, as well as indices of mean nighttime systolic blood pressure and mean blood pressure levels. Thus, our investigations have established for the first time that functional deficiency of pineal gland (melatonin deficit) is an important chain in the pathogenesis of metabolic disorders in elderly people. Elderly people with MS with a decreased function of pineal gland had worse indices of lipid and carbohydrate metabolism.

**Key words:** metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, pineal gland, melatonin, elderly people. ■

\* повний перелік літератури – у редакції

# Особливості добового моніторингу артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 2 типу з автономною нейропатією серця

В.О. Сергієнко\*

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, 79010, Україна

**Резюме.** Вивчено показники добового моніторингу артеріального тиску (АТ) у 65 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та автономною нейропатією серця. Встановлено, що у хворих із субклінічною стадією діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС) діагностовано переважно тахісistolічний варіант кривої АТ, підвищення варіабельності систолічного і діастолічного АТ протягом дня і ночі, тахікардія у стані спокою. У пацієнтів із функціональною стадією ДАНС виявлено переважно систолодіастолічний варіант кривої АТ, тахікардію у стані спокою та фіксовану частоту серцевих скорочень (ЧСС), формування диспропорційного добового ритму АТ; частіше реєструються «pop-siprers». Функціонально-органічна стадія характеризується частішим брадидіастолічним варіантом кривої АТ, зниженням пульсового АТ, варіабельності ЧСС. Крива ЧСС наближається до кривої діастолічного АТ, реєструються синдроми ортостатичної тахікардії та прогресування постуральної гіпотонії.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, автономна нейропатія серця, добовий моніторинг артеріального тиску.

Діабетична автономна нейропатія серця (ДАНС) – одне з важких ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД-2), яке діагностується незадовільно, може супроводжуватись вираженою постуральною гіпотонією, порушенням толерантності до фізичних навантажень, бути причиною ішемії коронарних судин, «німого» інфаркту міокарда, «раптової» смерті [1, 2]. Отже, ДАНС, яка включає ураження автономних нервових волокон, що

іннервують міокард і кровоносні судини, внаслідок порушень ритму частоти серцевих скорочень (ЧСС) і гемодинаміки міокарда, є одним із потенційно загрозливих для життя ускладнень цукрового діабету [3]. ДАНС зустрічається в 17-22% пацієнтів із ЦД-2 і ЦД-1 і пов'язана з істотно підвищеним ризиком серцево-судинної і загальної смертності у хворих на ЦД-2 [4]. Зокрема, 65% хворих на ЦД вмирають внаслідок ускладнень серцево-судинних захворювань, які є провідною причиною смерті серед хворих на ЦД-2 з автономною нейропатією серця [1, 2, 4]. Основні клінічні

\* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна

прояви ДАНС включають ортостатичну гіпотензію, порушення ритму серця, зниження варіабельності серцевого ритму (ВСР) при 24-годинному моніторингу або провокаційному тестуванні [1, 2, 4]. Однак клінічна симптоматика ДАНС часто виявляється за виражених, нерідко незворотних змін у міокарді. Отже, рання діагностика ДАНС можлива лише при використанні комплексного інструментального дослідження функціонального стану міокарда [1, 5].

Перспективним методом ранньої діагностики ДАНС є оцінка показників ВСР за даними добового моніторингу ЕКГ (холтер-ЕКГ) [1, 2], а також детальне вивчення коливань артеріального тиску (АТ) протягом доби, в активній та пасивній періоди доби, виявлення порушень хронобіологічної структури АТ за допомогою добового моніторингу АТ (ДМАТ) [5, 6].

24-годинний моніторинг АТ широко використовується в діагностиці та контролі ефективності лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) [7]. Параметри ДМАТ тісніше корелюють з ураженням органів-мішеней.

Інформативними є показники варіабельності та швидкості ранкового підвищення АТ, а також порушення добового ритму АТ (ДРАТ) [2]. Проте пріоритетне значення тих чи інших параметрів ДРАТ

у розвитку уражень органів-мішеней остаточно не встановлено, особливо залишається група пацієнтів, у яких нічні значення АТ перевищують денні («night-peakers», у яких ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ становить < 0%) [8, 9]. ДМАТ у хворих на ЦД-2 може бути потужним інструментом для кращої стратифікації факторів серцево-судинного ризику при ЦД-2, пов'язаних з підвищенням АТ, що визначається не тільки оцінкою особливостей АТ протягом 24 год, але і можливістю ідентифікувати моделі АТ, які відображають важливі механізми патофізіологічних серцево-судинних ефектів ЦД, а саме, вегетативну дисфункцію [10, 11]. Недостатне зниження показників АТ вночі («non-dippers») або навіть підвищення параметрів АТ в нічний час («night-peakers») часто зустрічається у хворих на ЦД, зокрема, повідомляється, що його поширеність досягає 30% [11]. Висловлено припущення, що ці порушення можуть відображати наявність вегетативної дисфункції [11], а деякі автори припускають, що вони можуть бути використані як клінічний маркер ДАНС [12].

Отже, мета роботи полягала у вивченні особливостей показників добового моніторингу АТ у хворих на ЦД-2 з автономною нейропатією серця.

## Матеріали і методи

Обстежено 65 хворих на ЦД-2, з них 12 пацієнтів були без верифікованих серцево-судинних захворювань (ССЗ) і склали 1-шу групу, 14 хворих із субклінічною стадією ДАНС увійшли до 2-ї групи, 18 пацієнтів на ЦД-2 типу і функціональною стадією ДАНС – до 3-ї, 21 хворий з функціонально-органічною стадією ДАНС – до 4-ї групи. Із метою контролю отримано відомості про досліджувані показники у 12 практично здорових людей аналогічного віку (у середньому 51,9±8,8 роки) і з подібними показниками індексу маси тіла (група 1).

Верифікація діагнозу ДАНС проводилась на підставі наявності змін, виявлених при проведенні ЕКГ, холтер-ЕКГ, ДМАТ, визначення особливостей функціонального стану серцево-судинної системи і систем її вегетативної регуляції, параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда [7, 8, 13, 14]. Згідно з класифікацією [15] виділяють наступні стадії ДАНС: субклінічну (порушення функціональних

тестів ДАНС: порушення функції синусового вузла й порушення ритму серцевої діяльності) і клінічну стадію. У результаті проведених досліджень ми доповнили та модифікували класифікацію ДАНС наступним чином: І. Субклінічні стадії: ІА. Характеризується наявністю порушень показників холтер-ЕКГ, а також спонтанної барорефлекторної чутливості. ІБ. Характеризується приєднанням порушень показників автономних тестів серцево-судинних рефлексів. ІІ. Клінічні стадії: ІІА. Функціональна. Характеризується приєднанням порушень показників коригованого інтервалу QT (QTc), ДМАТ, функціональною діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ). ІІБ. Функціонально-органічна. Характеризується прогресуванням ДДЛШ, приєднанням систолічної дисфункції, розвитком фіброзу міокарда. ІІІ. Інфаркт міокарда («безбольова» форма), інсульт, кардіореспіраторна зупинка [5].

ДМАТ проводили за допомогою монітора АТ «АВРМ-04» («Meditech», Угорщина). Перед початком вимірювання проводили серію конт-

рольних замірів: не менше чотирьох послідовних вимірювань з інтервалом не менше 2 хв. За результатами 3 останніх вимірів вираховували середнє «лікарське» та «апаратне» значення АТ. Частота вимірювань: інтервал протягом активного періоду доби 15 хв, протягом пасивного періоду – 30 хв [8].

Виходячи із зареєстрованих даних, вивчали стандартні показники: середні значення систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) і пульсового артеріального тиску (ПАТ), ЧСС протягом доби, активного та пасивного періодів, погодинні показники; максимальне та мінімальне значення АТ і ЧСС у різні періоди доби; СНЗ САТ та ДАТ, добовий індекс; варіативність САТ, ДАТ у різні періоди доби; показники «навантаження тиском»: індекс часу артеріальної гіпертонії (ІЧ АГ), індекс площі артеріальної гіпертонії (ІП АГ). На основі оцінки ступеня зниження АТ виділяли наступні групи хворих [8]: нормальна (оптимальна) СНЗ АТ («dippers»): 10%<СНЗ АТ<20%; недостатня СНЗ АТ («non-dippers»): СНЗ АТ<10%; стійке підвищення нічного АТ («night-peakers»): СНЗ АТ має від'ємне значення; підвищена СНЗ АТ («over-dippers»): СНЗ АТ>20%. Варіанти добових кривих АТ і ЧСС виділяли згідно з [7].

ЕКГ проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа ЮКАРД-200 («UTAS», Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях; холтер-ЕКГ – за допомогою холтерівської системи ЕКГ «ЕС-3Н» із діапазоном пропускання частот від 0,05 до 100 Гц і частотою дискретизації порядку 500 Гц («Labtech», Угорщина). Із метою оцінки механізмів регуляції фізіологічних функцій проводили

аналіз ВСР на основі 24-годинного запису ЕКГ [13]. Визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда оцінювали ехокардіографічно (доплер-ЕхоКГ) за допомогою апарата фірми «Siemens Sonoline Versa Plus» (Німеччина). Допплер-ЕхоКГ

**Таблиця 1.** Показники САТ, ДАТ і ПАТ у хворих на цукровий діабет з автономною нейропатією серця (М±m)

Період	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД-2 (n=65)			
		Пацієнти без верифікованих ССЗ (n=12)	Субклінічна стадія ДАНС (n=14)	Функціональна стадія ДАНС (n=18)	Функціонально-органічна стадія ДАНС (n=21)
	1	2	3	4	5
САТ, мм рт. ст.					
Доба	118,9±2,4	120,6±0,9 P>0,05	132,9±2,9 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001	142,1±3,0 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05	130,2±1,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,001
День	129,1±2,9	128,8±1,3 P>0,05	141,3±1,8 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001	150,1±2,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01	134,1±2,2 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,001
Ніч	108,2±2,1	110,1±1,3 P>0,05	120,4±1,9 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001	138,6±3,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,01	122,4±2,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,001
ДАТ, мм рт. ст.					
Доба	71,9±1,8	73,1±1,6 P>0,05	76,2±1,1 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05	90,3±2,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	96,2±2,52 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05
День	74,4±1,8	78,3±1,8 P>0,05	78,9±2,0 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05	96,4±2,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	98,3±1,94 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> >0,05
Ніч	65,1±0,8	67,1±1,1 P>0,05	67,3±1,3 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05	87,6±1,9 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	90,4±2,14 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> >0,05
ПАТ, мм рт. ст.					
Доба	47,5±1,8	48,1±2,0 P>0,05	76,2±1,1 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05	50,8±2,1 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,05	44,9±1,8 P<0,01 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,01 P <sub>3</sub> >0,05
День	49,6±1,9	50,1±2,1 P>0,05	78,9±2,0 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05	52,6±2,0 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	40,5±1,9 P<0,01 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001
Ніч	40,1±1,6	45,0±2,1 P>0,05	67,3±1,3 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05	49,1±2,0 P<0,01 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	43,4±1,4 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> <0,01 P <sub>3</sub> <0,05

Примітки: У таблицях 1 і 2 вірогідність відмінностей позначена: P – при порівнянні з контрольною (1-ю) групою, P<sub>1</sub> – з показниками 2-ї групи, P<sub>2</sub> – з показниками 3-ї групи, P<sub>3</sub> – з показниками 4-ї групи.

дослідження проводилось із використанням секторного широкополюсного датчика з частотою 3-8 МГц в В- та М-режимах [14].

Концентрацію глюкози в капілярній крові визначали глюкозооксидазним методом, визначення НbA1c у венозній крові проводили методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 та реактивів «BIO-RAD» (США). Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації [18].

Варіаційно-статистичний аналіз проводили з використанням параметричного критерію t Стюдента і непараметричного критерію Вілкоксона, критерію t Фішера згідно з аналізом ANOVA (MicroCal Origin v. 8.0). Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою варіаційної і описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Statistika, Foxbase, Excel [17].

**Таблиця 2.** Індекс часу АГ САТ і ДАТ у хворих на цукровий діабет з автономною нейропатією серця (M±m)

Період	Контрольна група (n=12)	Хворі на ЦД-2 (n=65)			Функціонально-органічна стадія ДАНС (n=21)
		Пацієнти без верифікованих ССЗ (n=12)	Субклінічна стадія ДАНС (n=14)	Функціональна стадія ДАНС (n=18)	
	1	2	3	4	5
САТ (%)					
Доба	12,9±3,1	14,9±2,6 P>0,05	24,3±3,2 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001	64,9±3,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	20,3±2,4 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,001
День	16,2±2,1	17,6±4,1 P>0,05	30,1±4,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001	70,0±4,4 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	28,4±3,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,001
Ніч	8,3±0,9	12,1±2,8 P>0,05	19,4±2,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,05	54,8±2,8 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	19,6±2,3 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> >0,05 P <sub>3</sub> <0,001
ДАТ (%)					
Доба	8,7±1,2	9,8±3,4 P>0,05	12,2±1,9 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05	60,1±2,5 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	70,4±3,6 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,05
День	10,4±1,3	12,1±3,5 P>0,05	14,6±2,2 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05	66,5±3,6 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	72,4±4,7 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> >0,05
Ніч	6,9±0,9	7,4±2,0 P>0,05	9,8±1,1 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	54,8±2,9 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001	59,9±3,1 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> >0,05

## Результати та їх обговорення

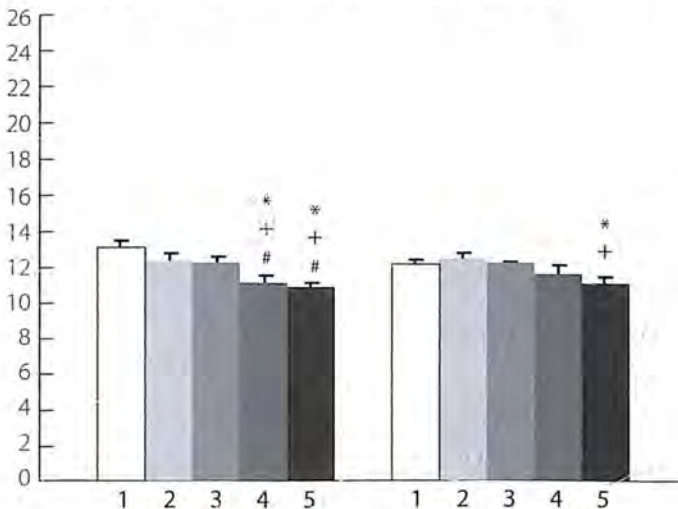
Отримані результати, наведені в табл. 1, свідчать, що у хворих на ЦД-2 без верифікованих ССЗ показники САТ, ДАТ і ПАТ знаходились у межах фізіологічних значень. Субклінічна стадія ДАНС характеризувалася збільшенням показників САТ і ПАТ за добу, день і ніч порівняно з контрольною групою і пацієнтами з ЦД-2 без верифікованих ССЗ. У хворих на ЦД-2 з субклінічною стадією ДАНС не виявлено статистично вірогідних змін показників динаміки ДАТ протягом доби.

Функціональна стадія ДАНС у хворих на ЦД-2 супроводжується збільшенням показників САТ за добу на 10,7% (P<0,05), САТ протягом дня +10,6% (P<0,01), САТ вночі +11,5% (P<0,05) порівняно з пацієнтами 3-ї групи. Одночасно, порівняно з результатами, отриманими у хворих із субклінічною стадією ДАНС, спостерігається збільшення параметрів ДАТ за добу на 11,8% (P<0,001), ДАТ протягом дня +12,2% (P<0,001), ДАТ вночі +13,0% (P<0,001) (табл. 1).

У табл. 2 наведені показники ІЧ АГ САТ і ДАТ у обстежуваних всіх груп.

У межах фізіологічної норми (контрольна група) показники індексу площі АГ САТ за добу становили 3,1±1,3 мм рт. ст./год, САТ (день) 3,4±1,2 мм рт. ст./год і САТ (ніч) 2,8±0,7 мм рт. ст./год; ДАТ, відповідно, 2,0±0,5 мм рт. ст./год, 2,3±0,6 і 1,7±0,3 мм рт. ст./год. У хворих 2-ї групи (ЦД-2 без верифікованих ССЗ) не виявлено статистично вірогідних змін ІЧ АГ САТ і ДАТ (P>0,05). Субклінічна стадія ДАНС характеризувалася вірогідним збільшенням параметрів ІЧ АГ САТ порівняно з пацієнтами 1-ї і 2-ї груп за добу (17,4±2,3 мм рт. ст./год), день (19,7±1,6 мм рт. ст./год) і ніч (15,6±1,7 мм рт. ст./год). Водночас зростання аналогічних показників для ІЧ АГ ДАТ у хворих 3-ї групи було вірогідним лише порівняно зі здоровими осо-

**Рисунок.** Ступінь нічного зниження САТ та ДАТ у хворих на цукровий діабет з автономною нейропатією серця



1 – контрольна група, 2 – хворі на ЦД-2 без верифікованих ССЗ, 3 – субклінічна стадія ДАНС, 4 – функціональна стадія ДАНС, 5 – функціонально-органічна стадія ДАНС. Різниця є вірогідною ( $P < 0,05$ ) при порівнянні \* – з контрольною групою, + – з показниками 2 групи; # – з показниками 3 групи.

бами і становило за добу  $5,1 \pm 1,1$  мм рт. ст./год, день –  $5,9 \pm 1,2$  мм рт. ст./год і ніч –  $4,1 \pm 0,8$  мм рт. ст./год. Встановлено, що найсуттєвіше збільшення показників ІП АГ САТ спостерігалось у хворих на ЦД-2 із функціональною, а ІП АГ ДАТ – з функціонально-органічною стадією ДАНС. Зокрема, ІП АГ САТ за добу у цих пацієнтів становив  $24,7 \pm 2,5$  мм рт. ст./год, удень –  $26,1 \pm 2,0$  мм рт. ст./год, вночі –  $20,3 \pm 1,4$  мм рт. ст./год. ІП АГ ДАТ у хворих із функціонально-органічною стадією ДАНС становив відповідно  $15,9 \pm 1,1$ ,  $16,6 \pm 1,9$  і  $13,9 \pm 1,4$  мм рт. ст./год.

На малюнку наведені показники СНЗ САТ та ДАТ в обстежуваних усіх груп.

Відомо, що діагностичне значення мають не лише показники САТ, ДАТ і ЧСС, але й їх співвідношення. Тому відповідно до системи оцінки добових кривих співвідношення САТ, ДАТ і ЧСС було виділено фізіологічний варіант: САТ і ДАТ не підвищений, середньодобовий САТ  $< 130$  мм рт. ст., ДАТ –  $< 80$  мм рт. ст.; ПАТ у межах 38-50 мм рт. ст.; крива ЧСС за абсолютними значеннями розташовується між кривими САТ і ДАТ; варіабельність АТ у денний час для САТ становить  $< 15$  мм рт. ст., для ДАТ  $< 14$  мм рт. ст.; ЧСС  $< 14$  уд./хв, що віддзеркалює задовільну адаптацію серцево-судинної системи організму до фізичних і психоемоційних навантажень. Тахісistolічний варіант характеризується підвищеним САТ  $> 130$  мм рт. ст.; ДАТ у межах фізіологічної норми, у деяких випадках знижений; ПАТ  $> 50$  мм рт. ст.; спостеріга-

ється тахікардія та висока варіабельність АТ. Брадиастолічний варіант – підвищення ДАТ; САТ дещо підвищений, однак для діагностики цього варіанта значення не має; ПАТ знижений ( $< 45$  мм рт. ст.); крива ЧСС наближається до кривої ДАТ або розташовується нижче; підвищення АТ може бути незначним, і візуально така крива часто розцінюється як фізіологічна; варіабельність АТ і ЧСС знижена. Систолодіастолічний варіант – підвищення САТ  $> 140$  мм рт. ст. і ДАТ  $> 90$  мм рт. ст.; ПАТ не знижений (40-50 мм рт. ст.); показники ЧСС складають  $> 90$  уд./хв і часто перевищують рівень ДАТ; варіабельність АТ не знижена. Необхідно зауважити, що розподіл за варіантами добових кривих досить умовний, проте дозволяє не лише врахувати індивідуальні гемодинамічні особливості організму, але й чітко визначити покази до гіпотензивної терапії [7].

Результати проведених нами досліджень свідчать, що особливістю добового профілю АТ у хворих на ЦД-2 та субклінічну стадію ДАНС є помірне підвищення САТ в активний та пасивний періоди доби порівняно з пацієнтами із ЦД-2 без верифікованих серцево-судинних захворювань. Показники ДАТ у хворих на ЦД-2 та субклінічну стадію ДАНС знаходились у межах фізіологічної норми. У цих пацієнтів виявлено підвищення показників ПАТ, причому значення ПАТ були найвищими порівняно з хворими на функціональну та функціонально-органічну стадію ДАНС (протягом активного та пасивного періодів і протягом доби). Спостерігається висока варіабельність АТ та підвищення параметрів ЧСС протягом доби. За результатами аналізу добової кривої АТ, переважна більшість пацієнтів має фізіологічний двохфазний ритм АТ і належить до категорії «dippers». Отже, у переважній більшості пацієнтів із ЦД-2 та субклінічною стадією ДАНС спостерігається тахісistolічний варіант кривої АТ.

У хворих на ЦД-2 з функціональною стадією ДАНС визначено вищі середні параметри САТ, ДАТ за добу, активний та пасивний періоди доби; показники навантаження тиском, а саме індекси площі та часу АГ порівняно з пацієнтами без верифікованих ангіо-нейропатій, з субклінічною стадією ДАНС та контрольною групою. Параметри ПАТ перебували в межах фізіологічної норми, зареєстровано підвищення ЧСС у стані спокою, фіксовану ЧСС, що можна пояснити приєднанням симпатикотонії [9, 18]. За рівнем добового індексу серед хворих на ЦД-2 з функціональною стадією ДАНС частіше реєструється категорія «non-dippers» порівняно з пацієнтами

із субклінічною стадією. Результати проведених нами досліджень свідчать, що у переважній більшості пацієнтів із ЦД-2 і функціональною стадією ДАНС спостерігається систолодіастолічний варіант кривої АТ.

Серед хворих на ЦД-2 з функціонально-органічною стадією ДАНС спостерігається підвищення АТ, переважно за рахунок ДАТ; зниження варіабельності ЧСС, формування стабільного циркадного індексу ЧСС; зареєстровано найнижчі показники ПАТ. Особливості виявлених змін варіабельності АТ при ЦД-2 можна пояснити з позиції дисбалансу симпатичної та парасимпатичної нервової системи. Патологічні зміни, що відбуваються внаслідок інсулінової резистентності та компенсаторної гіперінсулінемії можуть сприяти підвищенню тону симпатичної нервової системи, загального периферичного опору; гіперінсулінемія супроводжується порушенням внутрішньоклітинного вмісту іонів і посиленням чутливості гладеньком'язових клітин стінки судин до впливу пресорних агентів; внаслідок відносної симпатикотонії спостерігається схильність до тахікардії, яка також впливає на стан варіабельності АТ; гіперпродукція норадреналіну із термінальних закінчень симпатичних нервів викликає спазм судин і підвищення периферичного судинного опору [3].

Ми встановили, що у 73% хворих на ЦД-2 з функціонально-органічною стадією ДАНС визначено порушення ДРАТ (за СНЗ АТ): 49% віднесено до групи «non-dippers» та 24% – до «night-peakers». Крива ЧСС наближається до кривої ДАТ, реєструються синдроми ортостатичної тахікардії та постуральної гіпотонії, що може бути обумовлено ураженням симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи. Результати проведених нами досліджень свідчать, що у переважній більшості пацієнтів із ЦД-2 та функціонально-органічною стадією ДАНС спостерігається брадидіастолічний варіант кривої АТ. Отже, хворим на ЦД-2 із клінічними формами ДАНС властива несприятлива 24-годинна модель моніторингу АТ, яка характеризується наявністю вищих показників САТ і ПАТ, особливо в нічний час і рано-вранці, а також вищою частотою категорії «non-dippers» та «night-peakers», що може сприяти збільшенню ризику гострих серцево-судинних подій.

## Висновки

1. У хворих на ЦД-2 типу із субклінічною стадією ДАНС діагностовано переважно тахісистоличний варіант кривої АТ, а саме, вищі середні рівні САТ протягом доби, денного та нічного періодів доби, зростання показників варіабельності САТ і ДАТ протягом денного та нічного періоду, тахікардію у стані спокою, що може бути опосередковано

дисбалансом симпатико-парасимпатичної системи.

2. У хворих на ЦД-2 типу з функціональною стадією ДАНС виявлено переважно систолодіастолічний варіант кривої АТ, тахікардія в стані спокою та фіксована ЧСС, формування диспропорційного добового ритму АТ. Серед

хворих даної групи частіше реєструються «non-dippers», ніж у групі хворих на ЦД-2 типу з субклінічною стадією ДАНС.

3. Функціонально-органічна стадія ДАНС характеризується частішою верифікацією брадидіастолічного варіанта кривої АТ, зниженням показників ПАТ, зменшенням варіабельності ЧСС. Крива ЧСС наближається до кривої ДАТ, реєструються синдроми ортостатичної тахікардії та прогресування постуральної гіпотонії, що характеризує наявність ураження парасимпатичної та симпатичної ланок ВНС.

4. Визначення та оцінка добових біоритмів вегетативної регуляції у хворих на ЦД-2 типу з ДАНС дозволяє провести діагностику вегетативної дисфункції на доклінічній стадії та оцінити вегетативний резерв.

## Література

1. Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. Серце при ендокринних захворюваннях. К.: Библиотечка практикуючого врача, ДСГ ЛТД, 2006. 200 с.
2. Сергієнко О.О., Єфімов А.С., Єфімов Д.А., Сергієнко В.О. Діабетична кардіоміопатія. Львів - Київ: Кварт, 2007. 341 с.
3. Сергієнко В.О., Сергієнко О.О., Єфімов А.С. Рання діагностика функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури та власних спостережень) // Журн. АМН України. 2010, 16, № 4, 630-650.
4. Cabezas-Cerrato J., Hermida R.C., Cabezas-Agricola J.M., Ayala D.E. Cardiac autonomic neuropathy, estimated cardiovascular risk, and circadian blood pressure pattern india-

- betes mellitus // J. Chronobiol. Int. 2009, 26, N 5, 942-957.
5. Сергієнко О.О., Сергієнко В.О. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: класифікація, клінічні прояви, діагностика: методичні рекомендації. К., 2011. 22 с.
  6. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. К.: Ферзь, 2005. 200 с.
  7. Гурьева В.М., Петрухин В.А., Мравян С.Р., Котов Ю.Б. Оптимизация антигипертензивной терапии у беременных с помощью суточного мониторирования артериального давления // Клини. мед. 2008, № 1, 62-66.
  8. Горохова С.Г., Старостина Е.Г., Аракелянц А.А. Суточное мониторирование артериального давления. Особенности у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. М.: НБЮДИАМЕД, 2006. 51 с.
  9. Сергієнко В.О. Особливості варіативності артеріального тиску в хворих із діабетичною кардіоміопатією // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2009, № 2(27), 24-31.
  10. Mancia G., De B.G., Dominiczak A. et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2007, 25, N 5, 1105 - 1187.
  11. Parati G., Bilo G. Should 24-h ambulatory blood pressure monitoring be done in every patient with diabetes? // Diabetes Care. 2009, 32, Suppl. 2, 5298-5304.
  12. Palmas W., Pickering T.G., Teresi J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus // Hypertension. 2009, 53, N 1, 120-127.
  13. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 2-е изд. М.: Медпрактика-М, 2003. 340 с.
  14. Recommendation for chamber quantification: a report from the American Society of echocardiography's guidelines and Standards Committee and the the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // J. Amer. S. EchoCG. 2005, 18, N 12, 1447 - 1448.
  15. Kempler P. Neuropathies. Budapest: Springer Verlag, 1997. 208 p.
  16. World Medical Association declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. WMA, 2004. 32 p.
  17. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морин, 2000. 320 с.
  18. Spallone V., Maiello M.R., Morganti R. et al. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients // J. Hum. Hypertens. 2007, 21, № 1, 381-386.

## Особенности суточного мониторинга артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа с автономной нейропатией сердца

**В.А. Сергиенко**

Национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, Львов, Украина

**Резюме.** Изучены показатели суточного мониторинга артериального давления (АД) у 65 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и автономной нейропатией сердца. У больных с субклинической стадией диабетической автономной нейропатии сердца (ДАНС) диагностирован преимущественно тахисистолический вариант кривой АД, повышение вариативности систолического и диастолического АД в течение дня и ночи, тахикардия в состоянии покоя. У пациентов с функциональной стадией ДАНС обнаружен преимущественно систолодиастолический вариант кривой АД, тахикардия в состоянии покоя и фиксированная частота сердечных сокращений (ЧСС), формирование диспропорционального суточного ритма АД; чаще регистрируются «non-dippers». Функционально-органическая стадия характеризуется более частым брадидиастолическим вариантом кривой АД, снижением пульсового АД, вариативности ЧСС. Кривая ЧСС приближается к кривой диастолического АД, регистрируются синдромы ортостатической тахикардии и прогрессирование постуральной гипотонии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, автономная нейропатия сердца, суточный мониторинг артериального давления.

## Features of 24-hour blood pressure monitoring in type 2 diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy

**V.O. Serghienko**

Danylo Galytsky National Medical University, Lviv, 79010, Ukraine

**Summary.** The aim of the work was to study the characteristics of 24-hour blood pressure (BP) monitoring in 65 patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (DCAN). It has been established that patients with subclinical stage of DCAN showed a mainly tachysystolic variant of BP curve, an increased variability of systolic and diastolic BP during the day and night, and tachycardia at rest. Patients with functional-organic stage of DCAN showed mainly a systolodiastolic variant of BP curve, tachycardia at rest and a fixed heart rate, forming of a disproportional circadian BP rhythm; "non-dippers" are more often registered. Functional-organic phase is characterized by a more frequent variant of bradydiastolic BP curve, a reduced pulse BP, heart rate variability. Heart rate curve approaches the curve of diastolic BP curve; orthostatic tachycardia syndromes and progression of postural hypotension are registered.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, 24-hour blood pressure monitoring. ■

# Молекулярні механізми розвитку діабетичної мікроангіопатії

А.П. Бурлака<sup>1\*</sup>,  
І.І. Ганусевич<sup>1</sup>,  
Є.П. Сидорик<sup>1</sup>,  
К.М. Тронько<sup>2</sup>,  
В.Г. Науменко<sup>2</sup>,  
М.Д. Тронько<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, 03022, Україна;

<sup>2</sup> Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

**Резюме.** Моноцити, макрофаги та еозинофіли – клітини імунної системи, які відіграють важливу роль у формуванні прозапального фенотипу. Властивості, які вони при цьому виявляють, визначаються низкою чинників, серед яких головним є здатність до генерування  $O_2^-$  та NO внаслідок активації НАДФ Н-оксидази та iNOS відповідно. Обстежено 65 хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД-1) віком 19-37 років і з тривалістю захворювання від 3 до 25 років. Непроліферативна діабетична ретинопатія виявлена в 46 (71%) хворих, проліферативна ретинопатія – у 15 (23%), у 4 (6%) хворих змін на очному дні не виявлено. Досліджували швидкість генерування супероксидних радикал-аніонів нейтрофілами крові і рівні синтезу радикалів NO, які продукуються iNOS нейтрофілів (за методом ЕПР з використанням спінових уловлювачів 1-гідрокси-2,2,6,6-тетраметил-4-оксипіперидину і диетилдитіокарбамату відповідно), ступінь окисних пошкоджень ДНК (за визначенням молекулярних маркерів окисних модифікацій гуаніну в ДНК – 8-oxodGu) і ступінь ремоделювання міжклітинного матриксу (за активністю матриксних металопротеїназ 2 і 9, яку визначали за допомогою зимографії в поліакриламідному гелі). Швидкість генерування супероксидних радикалів нейтрофілами крові в обстежених хворих (діапазон 0,55-6,5 нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв, середнє 1,97±1,63 нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв) перевищувала в кілька разів таку у здорових людей (0,25±0,021 нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв). За цим показником хворих було розділено на дві групи – із високими (I) і надвисокими (II) рівнями генерування супероксидних радикалів нейтрофілами, причому до II-ї групи увійшло 26,1% пацієнтів, тривалість ЦД-1 у яких становила понад 10 років, і у більшості з них (76,5%) виявлено проліферативну стадію діабетичної ретинопатії. Рівні генерування радикальних форм оксиду азоту (діапазон 0,43-4,44 нмоль/10<sup>6</sup> клітин·хв, у середньому 1,69±1,02 нмоль/10<sup>6</sup> клітин·хв) перевищили майже у 5 разів цей показник у донорів (0,35±0,1 нмоль/10<sup>6</sup> клітин·хв), причому у хворих II-ї групи ці показники були дещо нижчими, ніж у хворих I-ї групи. Можна припустити, що за умов надвисокої швидкості генерування радикалів кисню відбувається значне окисне пошкодження iNOS, що призводить до зниження генерування NO нейтрофілами крові. Для всіх хворих встановлено пряму позитивну залежність між рівнями генерування NO нейтрофілами крові та активністю матриксних металопротеїназ 2 і 9, що може свідчити про те, що NO виступає універсальним регулятором активності цих ферментів у хворих на ЦД-1. Отже, нейтрофіли хворих на ЦД-1 характеризуються підвищеною активністю генерування  $O_2^-$  та NO, що призводить до активації низки транскрипційних чинників та ферментних систем, зокрема, у міжклітинному матриксі судин, що може лежати в основі патогенезу мікрovasкулярних уражень у хворих на ЦД-1.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, діабетична мікроангіопатія, діабетична ретинопатія, радикальні форми кисню, оксид азоту, матриксні металопротеїнази.

\* адреса для листування (Correspondence): Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022, Україна.

За статистикою Міжнародної діабетичної федерації, у світі нараховується понад 246 мільйонів хворих на цукровий діабет (ЦД), у зв'язку з чим це захворювання визначається як одна з провідних медико-соціальних проблем сучасності [1]. Але проблема цукрового діабету визначається не числом хворих, яке продовжує невпинно зростати, а головним чином ускладненнями, які з часом виникають у переважній більшості хворих на ЦД і призводять до передчасної смерті та втрати працездатності. Інфаркт міокарда, інсульт, атеросклеротичні ураження периферичних судин, так звані макросудинні ускладнення – основна причина летальності серед хворих на ЦД 2 типу, тоді як нефропатія та ретинопатія, мікро-васкулярні ускладнення більш характерні для хворих на ЦД 1 типу (ЦД-1). Одним із таких ускладнень є діабетична ретинопатія, яка з часом виникає у переважній більшості хворих на ЦД і нерідко призводить до втрати зору [2-4]. За даними одного із найбільш репрезентативних досліджень

WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy), діабетична ретинопатія виявляється у 98% хворих на ЦД-1, у яких тривалість захворювання становить 25 років. Більш ніж у 50% із них у майбутньому розвивається проліферативна ретинопатія, а в 1/3 – набряк макули [5]. Тому ризик втратити зір у хворого на ЦД у 20 разів вищий, ніж в осіб, які не хворіють на діабет [6]. За світовою статистикою, більш ніж 10 000 хворих на ЦД щорічно втрачають зір у зв'язку з діабетичною ретинопатією [7]. За сучасними уявленнями, в основі розвитку діабетичної ретинопатії лежать гемодинамічні та метаболічні порушення, індуковані хронічною гіперглікемією, які в кінцевому результаті призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, а в подальшому – до порушення функції гематоретинального бар'єра та активації проліферативних процесів. Провідне значення хронічної гіперглікемії у розвитку і прогресуванні хронічних ускладнень ЦД підтверджено багатьма дослідженнями, зокрема, такими як DCCT, UKPDS, KUMAMOTO [8-11]. Численні дослідження дозволили виявити деякі основні закономірності розвитку цих ускладнень, але питання щодо конкретних механізмів їх виникнення досі залишається відкритим [12]. Серед гіпотез, які пояснюють патофізіологічні основи розвитку хронічних ускладнень у хворих на ЦД, у наш час найбільше визнання отримала гіпотеза оксидативного стресу. Суть цієї гіпотези

полягає в тому, що в умовах хронічної гіперглікемії різко зростає рівень генерування супероксидних радикалів мітохондріями клітин, з яких найбільшу кількість радикальних продуктів генерують клітини лейкоцитарного та лімфоцитарного ряду [13].

За фізіологічних умов радикальні форми кисню (РФК) у клітинах утворюються в реакціях, які каталізуються НАДФН-оксидазою та іншими спеціалізованими оксидазами, а також є продуктом багатьох окисно-відновних реакцій. Супероксидні радикал-аніони мітохондріального походження розглядаються як основний фактор у розвитку багатьох патологій, зокрема, і ЦД. Мітохондрії містять, як мінімум, дев'ять сайтів, здатних за певних умов виступати продуцентами супероксидних радикал-аніонів, які є попередниками інших радикалів кисню, зокрема, гідроксильних радикалів та перекису водню.

Відомо, що життєвий цикл клітини та організму в цілому залежить від фізіологічної спрямованості перебігу окисно-відновних реакцій, зокрема, метаболізму кисню та оксиду азоту. Зсув рівноваги цих реакцій у напрямку зростання пошкоджувальних впливів є проявом автоагресивної спрямованості та підвищеної реактогенності окисно-відновного фону організму. Чинниками, що цьому сприяють, є фактори хімічної та радіаційної природи. Ознакою такої автоагресивності є генерування підвищених рівнів РФК, а саме, супероксидного радикал-аніону. Ушкоджувальний вплив останнього має багатофакторну спрямованість і визначену тропність до клітин різних типів, у тому числі до бета-клітин підшлункової залози, клітин судинного ендотелію та інших, що і є передумовою ініціації розвитку ЦД-1 та його хронічних ускладнень [14-16].

Із позицій гіпотези оксидативного стресу, в основі молекулярних механізмів патогенезу ЦД та його хронічних ускладнень важливе місце належить накопиченню у клітинах ушкоджувальних чинників, а саме, вільнорадикальних сполук кисню і оксиду азоту (останній синтезується у клітинах спеціалізованими ферментними системами – NO-синтетазами). У загальному вигляді ці уявлення базуються на існуванні супероксидних радикалів та їх метаболітів – РФК і NO та його радикальних форм (РФОА), які становлять собою атоми або групи хімічно зв'язаних атомів із вільними валентностями, тобто неспареними електронами, на зовнішній валентній орбіталі.

**Діабетична ретинопатія є в 98% хворих на ЦД-1, із тривалістю захворювання 25 р.; ризик втрати зору у хворого на ЦД у 20 разів вищий, ніж у нехворіючих; 10 000 хворих на ЦД щорічно втрачають зір**

Висока реакційна здатність РФК і РФОА робить їх високотоксичними для біологічних систем на всіх рівнях організації – молекулярному, клітинному і організменному. За механізмом розвитку ЦД-1 можна віднести до хронічних аутоімунних захворювань, при яких відбувається селективна РФК- і РФОА-деструкція інсулін-продукуючих бета-клітин в островцях Лангерганса підшлункової залози. Провідну роль у розвитку хронічного запалення підшлункової залози відіграють активовані макрофаги, нейтрофіли, моноцити, Т-лімфоцити та інші клітини, які утворюють гранульому. Всі ці клітинні елементи генерують велику кількість супероксидних радикал-аніонів і оксиду азоту, які викликають пошкодження клітин як підшлункової залози, так і самих клітин-продуцентів радикалів кисню і оксиду азоту. У свою чергу системне пошкодження ініціює посилення продукції РФК, РФОА та інших медіаторів запалення та імунітету, розвиток токсикозу та персистенцію запального процесу, що лежить в основі розвитку ЦД-1. Аналогічні зміни відбуваються в ендотеліальних та інших клітинах, що, на думку багатьох дослідників, лежить в основі патогенезу хронічних ускладнень ЦД [17-19].

Останнім часом збільшується кількість даних, які вказують на те, що РФК відіграють роль важливого клітинного месенджера. РФК належить критична роль у регуляції експресії генів, які кодують білки, залучені до запальної, імунної відповіді та загибелі клітини [20]. Зокрема, індукований підвищенням рівнем глюкози розвиток оксидативного стресу призводить до порушень у системі регуляції активності ферментів матриксних металопротеїназ (ММП), відповідальних за деградацію міжклітинного матриксу як за фізіологічних умов, так і при патологічних станах [21]. При цьому ММП беруть активну участь у розвитку багатьох ускладнень у хворих на ЦД, зокрема, таких як кардіоміопатія, ретинопатія, нефропатія, утворення виразок на кінцівках та ін. [22-24]. Як відомо, розвиток діабетичної ретинопатії починається з порушення структури базальної мембрани, що призводить до втрати здатності судин до авторегуляції. При цьому в перидитах сітківки, які регулюють проліферацію ендотеліоцитів та їх виживання, активуються процеси апоптозу. Здатність перидитів виживати пов'язана з можливістю взаємодіяти з білками екстрацелюлярного матриксу, які у свою чергу деградують за участю ММП. Встановлено, що підвищення

активності ММП-2 загрожує виживанню перидитів через вплив на екстрацелюлярний матрикс та/або асоціацію ММП-2 з інтегринами, які активують процес апоптозу через втрату зв'язку клітин із відповідними елементами екстрацелюлярного матриксу [25].

## Матеріали і методи

Обстежено 65 хворих на ЦД-1, із них 28 чоловіків та 37 жінок, віком 19-37 років, які лікувались у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Тривалість захворювання в них становила від 3 до 25 років. Усі хворі пройшли загальне клінічне обстеження, яке включало загальний аналіз крові та сечі, визначення показників глікемії натще та протягом доби, визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), загального білка крові, холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, креатиніну. Окрім зазначеного, в усіх хворих також визначали мікроальбумінурію (у ранковій порції сечі)

і добову екскрецію білка з сечею. Офтальмологічне обстеження включало оцінку гостроти зору, пряму та зворотну офтальмоскопію, біомікроскопію, тонометрію, периметрію. Оцінку виявлених змін на очному дні проводили за класифікацією Kohner E., Porta M. [26]. Група порівняння

складалась із 19 умовно здорових осіб, 8 чоловіків та 11 жінок, віком від 21 до 32 років.

Швидкість генерування супероксидних радикал-аніонів нейтрофілами крові, які виділялись за методикою [27], вивчали методом ЕПР (за допомогою ЕПР-спектрометра «РЭ 1307», Росія) з використанням технології Spin Traps (спіновий уловлювач 1-гідрокси-2,2,6,6-тетраметил-4-оксипіперидину) [28]. Рівні синтезу радикалів NO, які продукуються iNOS нейтрофілів, вимірювали методом ЕПР із використанням спінового уловлювача диетилдитіокарбамату (ДЕТК, «Sigma», США) [28]. Ступінь окисних пошкоджень ДНК оцінювали шляхом визначення молекулярних маркерів окисних модифікацій гуаніну в ДНК – 8-oxodGu [29]. Маркер тканинної гіпоксії, лактат, визначали у крові за методикою [30]. Ступінь ремоделювання міжклітинного матриксу у хворих визначали за активністю желатиназ (матриксних металопротеїназ 2 і 9) відповідно до методики зимографії в поліакриламідному гелі [31].

Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної і відносної статистики за допомо-

## Підвищений рівень глюкози індукує оксидативний стрес, який порушує регуляцію активності матриксних металопротеїназ (ММП), що сприяють розвитку ускладнень ЦД: кардіоміопатії, ретинопатії, нефропатії, утворенню виразок на кінцівках

гою стандартного пакета статистичного розрахунку даних Microsoft Excel. Достовірність різниці між середніми величинами визначали за критерієм *t* Стьюдента і за критерієм *t* Фішера (для відносних величин). Різницю вважали достовірною при  $P < 0,05$ ; тенденція до зміни показників визначалась при  $0,05 > P > 0,1$ , значення кореляції між рядами показників розраховували по Spearman.

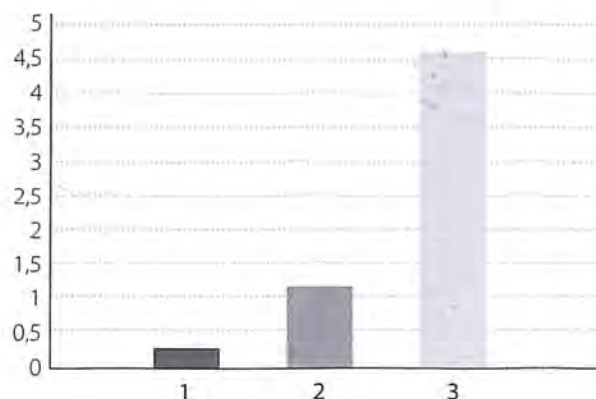
## Результати та їх обговорення

За результатами офтальмологічного дослідження, у 46 хворих (71%) виявлено непроліферативну стадію діабетичної ретинопатії. Проліферативну стадію діабетичної ретинопатії діагностовано у 15 хворих, що становило 23% від загальної кількості хворих. Відсутність патологічних змін на очному дні встановлено лише у 4 хворих (6%). У 40 із обстежених хворих (61,5%) тривалість хвороби становила 10 та більше років (середній показник –  $16,3 \pm 5,4$  роки). Рівень глікованого гемоглобіну коливався в межах від 6,8% до 9,1% (у середньому  $7,8 \pm 0,9\%$ ), що свідчить про те, що більшість обстежених хворих перебували у стані декомпенсації. У 24 хворих (37%) екскреція альбуміну з сечею була в межах  $14,4 \pm 3,3$  мг/добу, що суттєво не відрізняється від показників контрольної групи –  $12,8 \pm 2,1$  мг/добу. Мікроальбумінурію виявлено у 28 хворих (43%). Середньодобова екскреція альбуміну в них була на рівні  $107,2 \pm 14,3$  мг/добу. Протеїнурію виявлено у 13 хворих (20%), екскреція альбуміну в них становила  $730 \pm 28,1$  мг/добу. Таким чином, у більшості обстежених хворих були наявні прояви таких ускладнень хвороби, як діабетична ретинопатія та нефропатія на різних стадіях розвитку.

Відомо, що нейтрофіли, поряд із моноцитами, макрофагами та еозинофілами, належать до системи фагоцитів – клітин імунної системи, які відіграють важливу роль у реакціях запалення та формуванні прозапального фенотипу. Властивості, які вони при цьому виявляють, визначаються низкою чинників, серед яких головним є здатність до генерування  $O_2^-$  та NO внаслідок активації НАДФ Н-оксидази та iNOS відповідно [32].

Рівні швидкості генерування супероксидних радикалів нейтрофілами крові обстежених хворих коливались у межах 0,55-6,5 нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв, середнє значення  $1,97 \pm 1,63$  нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв, що в кілька разів перевищує

**Рисунок 1.** Рівні генерування  $O_2^-$  нейтрофілами (нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв) в умовно здорових людей (1) та хворих на ЦД груп I (2) та II (3)



аналогічні показники в умовно здорових людей ( $0,25 \pm 0,021$  нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв) [33]. Аналізуючи результати обстеження, ми зауважили, що в 17 пацієнтів із 65 обстежених (26,1%) спостерігались надвисокі рівні генерування, які коливались у межах 3,14-6,5 нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв, у середньому  $4,87 \pm 0,27$  нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв. В інших хворих (73,9%) ці показники перебували в межах 0,55-3,0 нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв, у середньому  $1,38 \pm 0,62$  нмоль/10<sup>3</sup> клітин·хв, що у 3,5 рази менше, ніж у попередній групі. Враховуючи це, усіх обстежених пацієнтів було умовно розділено на 2 групи: I-ша – з підвищеними та II-га – з надвисокими рівнями активності нейтрофілів крові (рис. 1).

Порівняльний аналіз перебігу захворювання пацієнтів обох груп показав (табл. 1), що у 82,4% пацієнтів групи II тривалість захворювання складала понад 10 років, тоді як у групі I лише у 39,6% хворих тривалість ЦД становила понад 10 років. Слід зазначити, що у 2 пацієнтів, які були включені до групи II і у яких спостерігались надвисокі рівні  $O_2^-$ , тривалість захворювання становила лише 1 і 3 роки, але в них на момент обстеження виявлено загострення запального процесу сечовивідних шляхів. Очевидно, наявність запального процесу призвела до різкого підвищення активності нейтрофілів у цих хворих. При порівнян-

**Таблиця 1.** Порівняльний аналіз показників перебігу захворювання у хворих на ЦД-I залежно від рівня РФК

Групи хворих	Тривалість захворювання $\geq 10$ років, %	Глікований гемоглобін, %	Альбумінурія, мг/добу	Проліферативна ретинопатія, %
I (підвищені рівні РФК)	39,6	$7,7 \pm 0,6$	$43,6 \pm 8,7$	12,5
II (надвисокі рівні РФК)	82,4	$8,2 \pm 0,4$	$630,5 \pm 20,3$	76,5

ні показників глікованого гемоглобіну встановлено, що у хворих групи II вони дещо вищі порівняно з групою I (відповідно  $8,2 \pm 0,4\%$  та  $7,7 \pm 0,6\%$ ), тобто стан компенсації вуглеводного обміну в них був незадовільніший. Аналіз показників офтальмологічного обстеження показав, що проліферативна стадія діабетичної ретинопатії спостерігалась у 76,5% пацієнтів групи II і лише у 12,5% пацієнтів групи I. Як відомо, одним із клінічних показників, який об'єктивно відображає функціональний стан судинної стінки, є рівень екскреції альбуміну з сечею. Порівнюючи показники I-ї та II-ї груп хворих,

ми встановили, що добова екскреція альбуміну в них становила  $43,6 \pm 8,7$  мг/добу та  $630,5 \pm 20,3$  мг/добу відповідно. Таким чином, група хворих II, у яких виявлено надвисокі рівні генерування РФК нейтрофілами крові, характеризується більшою тривалістю та важкістю захворювання порівняно з групою I.

Порушення механізму чотириелектронного відновлення молекули кисню в мітохондріях клітин призводить до посиленої продукції супероксидних радикалів, формування клітинної гіпоксії та включення альтернативного шляху синтезу АТФ через гліколіз [31, 33]. Одним із показників оцінки рівня гіпоксії вважається концентрація лактату у крові, яка відображає посилення гліколізу у клітинах [30, 33].

При дослідженні рівня лактату у крові хворих на ЦД-1 ми виявили підвищені його концентрації в більшості пацієнтів (97%) із коливаннями в межах від 0,9 до 11,2 мкмоль/мл (середнє значення  $5,47 \pm 2,81$  мкмоль/мл), що у 2,7 рази перевищує норму, визначену для здорових донорів ( $2,0 \pm 0,5$  мкмоль/мл) [30]. При цьому важливо зазначити, що у групі I хворих цей показник дорівнював  $5,65 \pm 2,75$  мкмоль/мл, тоді як у

групі II концентрація лактату була в 1,8 рази нижчою –  $3,1 \pm 1,2$  мкмоль/мл (рис. 2). Таким чином, надвисока активність нейтрофілів у хворих на ЦД-1, що формує прозапальний фенотип в організмі та автоагресію, супроводжується порушенням корелятивного зв'язку з рівнями гіпоксії та гліколізу.

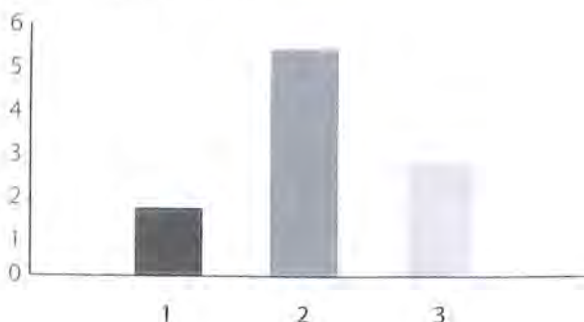
### Високі рівні радикалів кисню та оксиду азоту, згенеровані нейтрофілами, беруть участь у регуляції желатиназної активності клітин організму і впливають на процеси ремоделювання міжклітинного матриксу у хворих на ЦД-1

Однією з мішеней впливу  $O_2 \cdot$  є ДНК. При окисній атаці ДНК радикали кисню викликають ушкодження гуаніну, що проявляється утворенням точкових мутацій, маркером чого є 8-oxodGu. У зв'язку з цим нами було проведено дослідження рівнів утворення

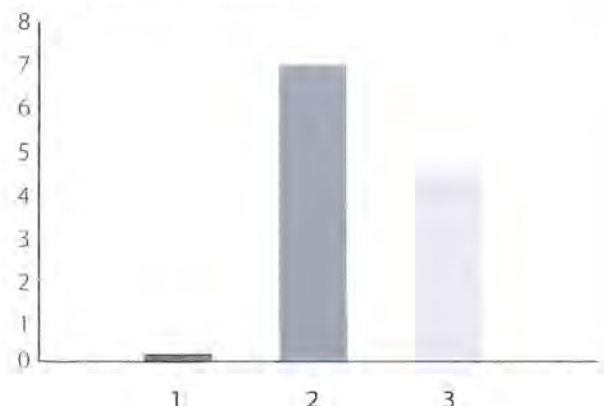
8-oxodGu в ДНК в обстежених хворих. Підвищені порівняно з фізіологічною нормою (0,25 нмоль/кг м. т./добу [28]) рівні 8-oxodGu спостерігались в усіх пацієнтів і коливались у межах 2,05–13,64 нмоль/кг м. т./добу • (у середньому  $6,89 \pm 2,6$  нмоль/кг м. т./добу. Даний показник у групі I дорівнював  $7,38 \pm 2,76$  нмоль/кг м. т./добу, що в 1,5 рази вище, ніж у групі II, де він становив  $4,98 \pm 2,54$  нмоль/кг м. т./добу (рис. 3). Тобто надвисокій активності систем генерування РФК нейтрофілами крові відповідають дещо нижчі показники ушкодження ДНК, ніж у групі I.

Одним із показників окисно-індукованих пошкоджень в організмі при розвитку патологій є зростання активності матриксних металопротеїназ, зокрема, желатиназ, синтез та активація яких регулюються  $O_2 \cdot$ . При дослідженні рівнів активності ММП-2 та ММП-9 у сечі хворих на ЦД-1 ми встановили, що у 35,4% хворих групи I та у 17,6% – групи II активні форми ферментів не реєструвались. В інших пацієнтів рівні активності ММП-2 коливались у межах 103,5-

**Рисунок 2.** Рівні лактату у крові (мкмоль/мл) донорів (1) і хворих на ЦД-1 груп I (2) та II (3)



**Рисунок 3.** Рівні 8-oxodGu (нмоль/кг м. т./добу) у донорів (1) і хворих на ЦД-1 груп I (2) та II (3)

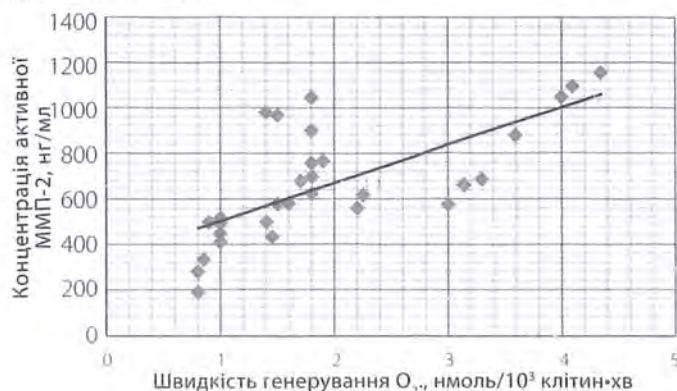


1158,6 мкг/г креатиніну, а ММП-9 – у межах 103,5-3310,3 мкг/г креатиніну. При цьому у групі I хворих спостерігалась пряма позитивна кореляція між показниками РФК, з одного боку, та концентрацією активних форм ферментів, з іншого. Коефіцієнти кореляції становили 0,62 та 0,58 для ММП-2 і 9 відповідно ( $P < 0,05$ ) (рис. 4, 5). Для групи II пацієнтів із надвисокими рівнями генерування супероксидних радикалів таких корелятивних зв'язків не виявлено.

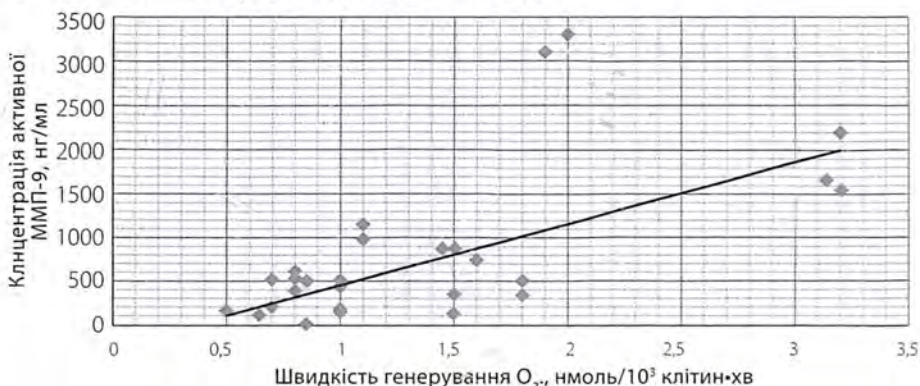
Рівні генерування радикальних форм оксиду азоту в обстежених хворих коливались у межах 0,43-4,44 нмоль/106 клітин·хв (у середньому  $1,69 \pm 1,02$  нмоль/106 клітин·хв), що майже у 5 разів перевищує цей показник у донорів ( $0,35 \pm 0,1$  нмоль/106 клітин·хв) [33]. Причому для групи I пацієнтів характерні вищі, ніж для групи II, середні значення генерування нейтрофілами NO, а саме,  $1,84 \pm 1,08$  нмоль/106 клітин·хв та  $1,1 \pm 0,45$  нмоль/106 клітин·хв, відповідно (рис. 6). Можна припустити, що за умов надвисокої швидкості генерування радикалів кисню відбувається значне окисне пошкодження iNOS, що і призводить до зниження генерування NO нейтрофілами крові у хворих на ЦД-1.

Відомо, що NO, зв'язуючись із гемоглобіном, утворює комплекс NO-Hb, що перешкоджає транспорту кисню. Концентрації NO-Hb у крові в обстежених хворих перебували в межах 0,56-21,7 відн. од. (у середньому  $6,8 \pm 2,6$  відн.од.). Варто зазначити, що у групі порівняння рівень NO-Hb у крові був нижче межі чутливості методу реєстрації. У групі I пацієнтів цей показник був майже вдвічі вищим, ніж у пацієнтів групи II, але різниця виявилася недостовірною.

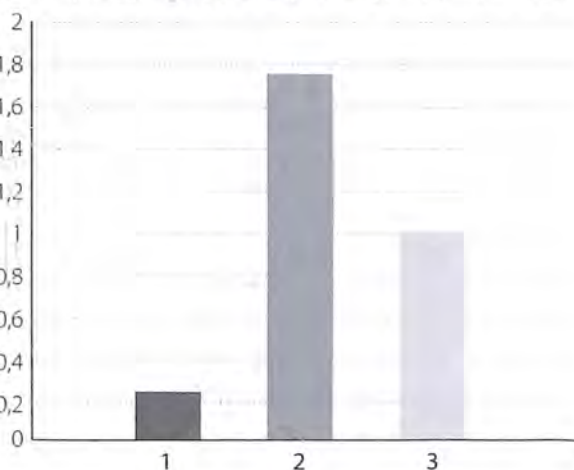
**Рисунок 4.** Кореляційна залежність між швидкістю генерування  $O_2\cdot$  нейтрофілами та активністю ММП-2 у крові групи I хворих на ЦД-1



**Рисунок 5.** Кореляційна залежність між швидкістю генерування  $O_2\cdot$  нейтрофілами та активністю ММП-9 у крові групи I хворих на ЦД-1



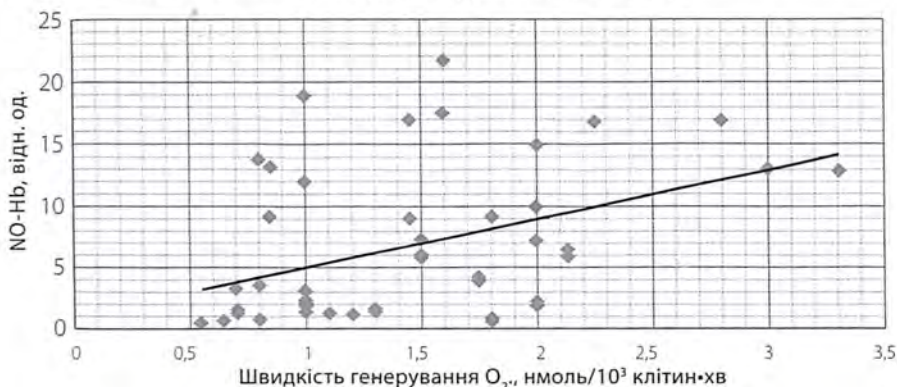
**Рисунок 6.** Рівні NO (нмоль/10<sup>6</sup> клітин·хв), генеровані нейтрофілами крові донорів (1) та хворих на ЦД-1 груп I (2) та II (3)



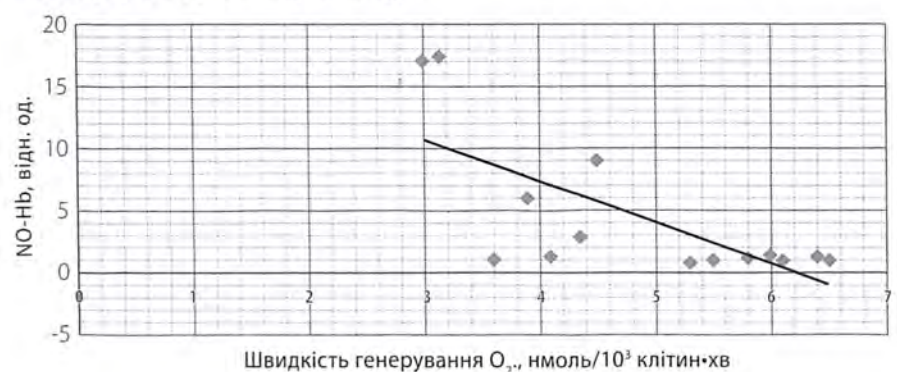
Надзвичайно цікавим видається той факт, що у групі I хворих спостерігалась пряма позитивна кореляція, а у групі II – пряма зворотна кореляція між рівнями генерування  $O_2\cdot$  нейтрофілами крові та концентрацією NO-Hb у крові (коефіцієнти кореляції 0,38 та -0,7 відповідно;  $P < 0,05$ ) (рис. 7, 8). Тобто наростання активності нейтрофілів при її помірно підвищених значеннях призводить до збільшення концентрації NO-Hb у крові, а при її надвисоких значеннях – навпаки, до зменшення цієї концентрації, що співвідноситься з даними, представленими на рис. 6, які свідчать про гальмівний вплив надвисоких рівнів генерування супероксидних радикалів на продуктивність iNOS, внаслідок чого знижується генерування NO нейтрофілами крові і, відповідно, утворення комплексу NO-Hb.

З метою виявлення впливу NO на деструкцію міжклітинного матриксу у хворих на ЦД-1 нами досліджено зв'язок між рівнями генерування NO нейтрофілами крові та активністю желатиназ у крові цих хворих. Для всіх пацієнтів, у яких було виявлено активні форми ферментів, показано пряму по-

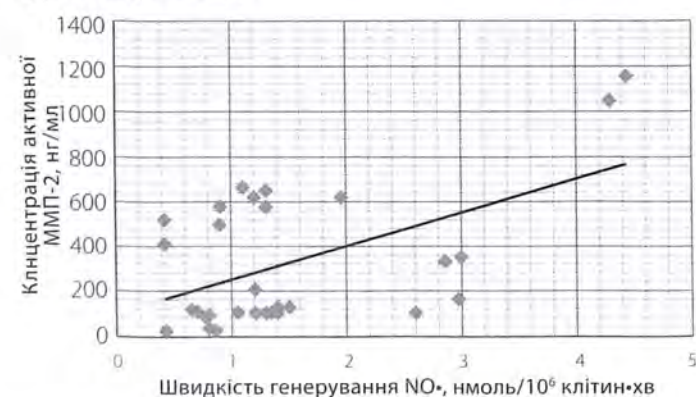
**Рисунок 7.** Кореляційна залежність між швидкістю генерування  $O_2\cdot$  нейтрофілами та рівнями NO-Hb у крові групи I хворих на ЦД-1



**Рисунок 8.** Кореляційна залежність між швидкістю генерування  $O_2\cdot$  та рівнями NO-Hb у крові групи II хворих на ЦД-1



**Рисунок 9.** Кореляційна залежність між швидкістю генерування  $O_2\cdot$  нейтрофілами та активністю ММП-2 в крові групи I хворих на ЦД-1



зитивну залежність між рівнями генерування NO нейтрофілами крові, з одного боку, та активністю ММП-2 і ММП-9 – з іншого (коефіцієнти кореляції 0,49 і 0,3 відповідно;  $P < 0,05$ ) (рис. 9, 10). Таким чином, якщо РФК-регуляція желатиназ відбувається лише за підвищених, але не за надвисоких рівнів генерування  $O_2\cdot$  (рис. 4, 5), NO-регуляція спостерігається у пацієнтів обох груп. Тобто в цьому разі NO виступає універсальним регулятором

ММП-2 та ММП-9, який діє навіть тоді, коли не працюють інші регулятори, зокрема  $O_2\cdot$ .

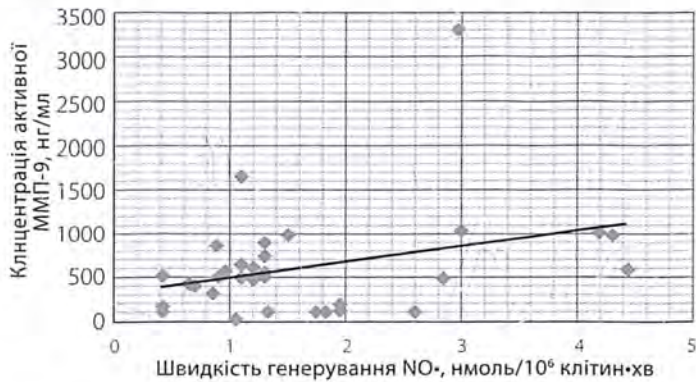
Отримані нами дані свідчать, що нейтрофіли у хворих на ЦД-1 мають підвищену активність і продукують високі рівні супероксидних радикалів оксиду азоту. Таким чином, базуючись на отриманих результатах та даних літератури, можна стверджувати, що зростання рівнів супероксидних радикалів є етіологічним фактором ініціації та розвитку як ЦД-1, так і хронічних ускладнень цього захворювання.

Як відомо, існують чотири рівні мітохондріального механізму, реалізація яких призводить до глюкозозалежних судинних уражень. Це, по-перше, глюкозозалежна активація протеїнкінази C та її ізоформ; по-друге, підвищення рівнів формування похідних глюкози та її кінцевих продуктів; по-третє, зростання метаболізму глюкози через альдозо-редуктазний шлях; та, по-четверте, зростання продуктування  $O_2\cdot$ .

Показано, що порушення електронного транспорту в мітохондріях клітин підшлункової залози та подальше наростання гіперглікемії є патофізіологічним чинником розвитку ЦД [34]. Нормалізація електронного транспорту в мітохондріях попереджає глюкозоіндуковану активацію протеїнкінази C, формування токсичних похідних глюкози, кінцевих продуктів глікозування та акумуляцію сорбітолу в ендотеліальних клітинах судин. Відомо також, що рівень 8-oxodGc, який є маркером окисного пошкодження, суттєво зростає в пацієнтів із ретинопатією, альбумінурією, нирковими та судинними ускладненнями [34].

Підвищення генерування радикалів кисню та оксиду азоту може суттєво порушувати фізіологічні механізми регуляції генів та білків як на рівні синтезу, так і на рівні активації. Зокрема, про це свідчать виявлені кореляційні зв'язки між рівнями генерування  $O_2\cdot$  нейтрофілами та активністю желатиназ у крові хворих групи I, а також між рівнями продукції NO нейтрофілами та активністю желатиназ у крові всіх обстежених хворих. Це свідчить про те, що високі рівні радикалів кисню та оксиду азоту, які генеруються нейтрофілами, прямо або опосередковано беруть участь у регуляції желатиназної активності клітин організму і таким чином впливають на процеси ремоделювання міжклітинного матриксу у хворих на ЦД-1. Механізми цієї регуляції до кінця не з'ясовані і потребують подальшого вивчен-

**Рисунок 10.** Кореляційна залежність між швидкістю генерування NO нейтрофілами та активністю ММП-9 у крові хворих на ЦД-1



ня. Вона може відбуватися як на рівні синтезу, так і на рівні активації ММП. Відомо, що латентні форми ММП-2 і ММП-9 (проферменти) містять продомен із консервативною послідовністю в активному центрі, до складу якого входять залишок цистеїну та  $Zn^{2+}$ . При взаємодії з супероксидними радикал-аніонами та/або радикальними формами NO, що є тіолмодифікуючими агентами,  $Zn^{2+}$ -Cys-зв'язок дисоціює, а профермент – активується [31, 35]. Не виключено також, що радикальні форми кисню та оксиду азоту впливають на процеси синтезу ММП. Наприклад, РФК запускають NF- $\kappa$ B каскад, який спричиняє підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 – негативного регулятора експресії ММП, та активують РКС-шлях, який індукує підвищення експресії ММП [15, 36].

Водночас важливо наголосити, що для хворих групи II, яким властиві надвисокі рівні генерування РФК нейтрофілами, а також більша порівняно з групою I тривалість та важкість захворювання, не виявлено зв'язку між швидкістю продукції  $O_2^-$  нейтрофілами та загальними рівнями гіпоксії, пошкодження ДНК, деструкції міжклітинного матриксу. Вірогідно, що при генеруванні супероксидних радикалів у концентраціях, які перевищують деякий граничний рівень, у цьому разі  $3,14 \text{ нмоль}/10^3 \text{ клітин}\cdot\text{хв}$ , відбуваються настільки значні системні окисні пошкодження молекулярних компонентів клітин, що їхнім наслідком стає руйнація основних сигнальних шляхів і регуляторних функцій. Тоді як підвищені порівняно з базовими концентрації супероксидних радикалів є достатніми для того, щоб активувати специфічні гени та викликати активацію автоімунної та запальної відповіді, які ведуть до загибелі клітин, надвисокі концентрації РФК можуть спричинити масивні окисдаційні пошкодження. Це, у свою чергу, поглиблює патологічні зміни з боку серцево-судинної системи, слизових оболонок, головного мозку, сітківки ока, тобто створює умови для розвитку ускладнень у хворих на ЦД-1.

## Висновки

1. Порушення механізму 4-електронного відновлення кисню в мітохондріях клітин хворих на цукровий діабет 1 типу з діабетичною ретинопатією. зростання рівнів генерування супероксидних радикалів спричиняє розвиток клітинної гіпоксії, проявом чого є зростання рівнів лактату в організмі обстежених пацієнтів.

2. Нейтрофіли хворих на цукровий діабет 1 типу характеризуються підвищеною активністю генерування  $O_2^-$  та NO, що призводить до активації низки транскрипційних чинників та ферментних систем, зокрема, у міжклітинному матриксі судин (ММП-2, ММП-9), і є проявом автоагресії.

3. Для хворих на цукровий діабет I типу з діабетичною ретинопатією характерне зростання активності матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9) та підвищена деградація міжклітинного матриксу. Виявлено пряму кореляційну залежність цих процесів від рівнів генерування  $O_2^-$  та NO в мітохондріях клітин та нейтрофілами.

4. Нормалізація продукування  $O_2^-$  і NO мітохондріями та імунокомпетентними клітинами з подальшою стабілізацією рівнів активності ферментів міжклітинного матриксу, окисного пошкодження ДНК, клітинної гіпоксії, рівнів NO-Hb може стати основою для розробки нових терапевтичних підходів у лікуванні цукрового діабету та його ускладнень.

## Література

1. Diabetes Atlas, 3rd edition. International Diabetes Federation, 2006.
2. Henricsson M., Nystrom L., Blohme G. et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) // *Diabetes Care*. 2003, 26, N 2, 349-354.
3. Sharma S., Oliver-Fernandez A., Liu W. et al. The impact of diabetic retinopathy on health-related quality of life // *Current Opinion in Ophthalmology*. 2005, 16, N 3, 155-159.
4. Porta M., Bandello F. Diabetic retinopathy: an update // *Diabetologia*. 2002, 45, 1 617-1 634.
5. Klein R., Klein B.E.K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study II: prevalence and risk of diabetic retinopathy when age of diagnosis is less than thirty years // *Archives of Ophthalmology*. 1984, 102, 520-526.
- 6.-36. \*

\* повний перелік літератури – у редакції

## Молекулярные механизмы развития диабетической микроангиопатии

А.П. Бурлака<sup>1</sup>, И.И. Ганусевич<sup>1</sup>, Е.П. Сидорик<sup>1</sup>,  
Е.Н. Тронько<sup>2</sup>, В.Г. Науменко<sup>2</sup>, Н.Д. Тронько<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, Украина;

<sup>2</sup> ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», 04114, г. Киев, Украина

**Резюме.** Моноциты, макрофаги и эозинофилы – клетки иммунной системы, играющие важную роль в формировании провоспалительного фенотипа. Свойства, которые они при этом выявляют, определяются рядом факторов, среди которых основным является способность генерировать O<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO вследствие активации НАДФ Н-оксидазы и iNOS соответственно. Обследованы 65 больных сахарным диабетом 1 типа (СД-1) в возрасте 19-37 лет, длительность заболевания у которых составляла от 3 до 25 лет. Не-пролиферативная диабетическая ретинопатия найдена у 46 (71%) больных, пролиферативная ретинопатия – у 15 (23%), у 4 (6%) больных изменений на глазном дне не выявлено. Определяли скорость генерирования супероксидных радикал-анионов нейтрофилами крови и уровни синтеза радикалов NO, продуцируемых iNOS нейтрофилов (методом ЭПР с использованием спиновых улавливателей 1-гидрокси-2,2,6,6-тетраметил-4-оксиперидина и диэтилдитиокарбамата соответственно), степень окислительных повреждений ДНК (путем определения молекулярных маркеров окислительных модификаций гуанина в ДНК – 8-oxodGu) и степень ремоделирования межклеточного матрикса (по активности матриксных металлопротеиназ 2 и 9, которую определяли методом зимографии в полиакриламидном геле). Скорость генерирования супероксидных радикалов нейтрофилами крови у обследованных больных (диапазон 0,55-6,5 нмоль/10<sup>3</sup> клеток·мин, среднее 1,97±1,63 нмоль/10<sup>3</sup> клеток·мин) превышала в несколько раз показатели здоровых людей (0,25±0,021 нмоль/10<sup>3</sup> клеток·мин). Исходя из этого показателя, больные были разделены на две группы – с высоким (I) и чрезвычайно высоким (II) уровнем генерирования супероксидных радикалов нейтрофилами, причем во II-ю группу вошли 26% пациентов, у которых длительность заболевания составляла свыше 10 лет, и у большинства из них (76,5%) обнаружена пролиферативная стадия диабетической ретинопатии. Уровни генерирования радикальных форм оксида азота (диапазон 0,43-4,44 нмоль/10<sup>6</sup> клеток·мин, в среднем 1,69±1,02 нмоль/10<sup>6</sup> клеток·мин), превышали почти в 5 раз этот показатель у доноров (0,35±0,1 нмоль/10<sup>6</sup> клеток·мин), причем у больных II-й группы эти показатели были несколько ниже, чем у больных I-й группы. Можно предположить, что в условиях чрезмерно высокой скорости генерирования радикалов кислорода происходит значительное окислительное повреждение iNOS, в результате чего снижается продукция NO нейтрофилами крови. Для всех больных установлена прямая позитивная корреляция между уровнями генерирования NO нейтрофилами крови и активностью матриксных протеиназ 2 и 9, свидетельствующая о том, что NO является универсальным регулятором активности этих ферментов у больных СД-1. Таким образом, нейтрофилы больных СД-1 характеризуются повышенной активностью генерирования O<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO, приводящей к активации ряда транскрипционных факторов и ферментных систем, в частности, в межклеточном матрик-

се сосудов, что может лежать в основе патогенеза микроваскулярных повреждений у больных СД-1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, диабетическая микроангиопатия, диабетическая ретинопатия, радикальные формы кислорода, оксид азота, матричные металлопротеиназы.

## Molecular mechanisms of diabetic microangiopathy development

A.P. Burlaka<sup>1</sup>, I.I. Ganusevych<sup>1</sup>, E.P. Sydoryk<sup>1</sup>,  
K.M. Tronko<sup>1</sup>, V.G. Naumenko<sup>1</sup>, M.D. Tronko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, Natl. Acad. Sci. of Ukraine, 03022, Kyiv, Ukraine;

<sup>2</sup> State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», 04114, Kyiv, Ukraine

**Summary.** Monocytes, macrophages and eosinophils are immune system cells that play an essential role in anti-inflammatory phenotype formation. The properties expressed by these cells are determined by a number of factors, among which their capacity to generate O<sub>2</sub><sup>-</sup> and NO as a result of NADPH oxidase and iNOS activation, respectively, is a critical one. 65 patients with type 1 diabetes mellitus (DM-1) aged 19 to 37 years with a disease duration of 3 to 25 years, had follow-up examinations. A non-proliferative diabetic retinopathy was detected in 46 (71%) patients, a proliferative retinopathy – in 15 (23%), and in 4 (6%) patients there were no changes in the fundus of eye. The velocity of superoxide radical-anion generation by blood neutrophils and the levels of synthesis of NO radicals produced by iNOS neutrophils (by means of EPR method using spin traps 1-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-4-oxypiperidine and diethylthiocarbamate, respectively), the degree of oxidative DNA injuries (assessed by determining molecular markers of oxidative modifications of guanine in DNA: 8-oxodGu) and the degree of remodeling of intercellular matrix (assessment was based on the activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 by the method of zimography in polyacrylamide gel) were determined. The velocity of generation of superoxide radicals by blood neutrophils in patients under study (range 0.55 to 6.5 nmol/10<sup>3</sup> cells·min, mean rate 1.97±1.63 nmol/10<sup>3</sup> cells·min) exceeded by several times the rates in healthy subjects (0.25±0.021 nmol/10<sup>3</sup> cells·min). Based on this rate, the patients were divided into two groups – with high (I) and extremely high (II) generation rate and besides the latter group included 26.1% of patients with disease duration more than 10 years and most of them (76.5%) had a proliferative stage of diabetic retinopathy. The levels of generation of radical forms of nitric oxide (range 0.43 to 4.44 nmol/10<sup>6</sup> cell·min, mean value 1.69±1.02 nmol/10<sup>6</sup> cells·min) exceeded almost by 5 times the levels in donors (0.35±0.1 nmol/10<sup>6</sup> cells·min). A direct positive correlation was established for all patients between the levels of NO generation by blood neutrophils and matrix metalloproteinases 2 and 9, which suggests that NO is a universal regulator of their activity in patients with DM-1. Thus DM-1 patients have an increased O<sub>2</sub><sup>-</sup> and NO production by blood neutrophils, which leads to an activation of a number of transcription factors and enzymic systems, in particular, in intercellular matrix of vascular wall, which may underlies the pathogenesis of microvascular lesions.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, diabetic microangiopathy, diabetic retinopathy, oxygen radical forms, nitric oxide, matrix metalloproteinases.

# Вплив вітаміну Е на метаболізм вітаміну D<sub>3</sub>, мінеральний і вуглеводний обмін за умов експериментального цукрового діабету

Ю.І. Комісаренко

Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця, м. Київ, 01601, Україна

**Резюме.** Вивчено показники рівня 25-гідроксихолекальциферолу (25ОНD<sub>3</sub>), кальцію, фосфору, лужної фосфатази, глюкози та інсуліну в сироватці крові й активність 25-гідроксилазних ензимів вітаміну D<sub>3</sub> *in vitro* в гепатоцитах щурів з алоксановим діабетом та при додаванні вітамінів D<sub>3</sub> та Е. Результати досліджень свідчать про те, що сумісне застосування вітаміну D<sub>3</sub> і вітаміну Е у фізіологічній дозі у тварин із цукровим діабетом веде до покращення мінерального обміну та підсилення ефектів вітаміну D<sub>3</sub>.

**Ключові слова:** 25-гідроксихолекальциферол (25ОНD<sub>3</sub>), кальцій, фосфор, лужна фосфатаза, алоксановий діабет, вітамін Е, щури.

Розширення уявлень про фізіологічну роль вітаміну D<sub>3</sub> в організмі було результатом відкриття рецепторних білків у клітинах органів і тканин, які не відповідали за мінеральний обмін. Наявність таких високоафінних рецепторів було показано і в ядрах бета-клітин підшлункової залози, що дало можливість розглядати їх як клітини-мішені вітаміну D<sub>3</sub> [1]. У досліджах *in vitro* показано, що 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> концентрується в ядрах бета-клітин у кількості 400 нмоль/мг ДНК, причому здатність накопичувати активні метаболіти вітаміну D<sub>3</sub> мають тільки бета-клітини, а не клітини, які продукують глюкагон або соматостатин, що узгоджується з їх участю в проліферації та диференціації цих клітин, а також у регуляції їх функціональної активності.

Нароль вітаміну D<sub>3</sub> у підтримці функції підшлункової залози вказує також здатність 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> регулювати морфологічні зміни бета-клітин з одночасним підвищенням їх активності [2].

Доведено, що гормонально активні метаболіти вітаміну D<sub>3</sub> регулюють рівень глюкози та секрецію інсуліну. Цей ефект залежить від дози введеного гормону.

Крім повідомлень про вплив гормонально активних форм вітаміну D<sub>3</sub> на процеси проліферації та диференціації бета-клітин, велике значення мають дані про зміну різних функціональних властивостей цих клітин під впливом вітаміну D<sub>3</sub>.

Існують дані про те, що D<sub>3</sub>-гіповітаміноз є чинником ризику розвитку цілого ряду захворювань, таких як гіпертензія, алергічні захворювання, шизофренія. Зокрема, за дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> спостерігаються такі самі порушення в головному мозку, як і при шизофренії. D<sub>3</sub>-гіповітаміноз також відмічається при вікових змінах психіки, що обґрунтовує необхідність призначення цим пацієнтам вітаміну D<sub>3</sub> [3].

Вітамін D<sub>3</sub> позитивно впливає на кровотворення, структурно-функціональну активність бета-клітин підшлункової залози, йому притаманна антикоагуляційна дія тощо.

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що вітамін D<sub>3</sub> є необхідним для регуляції багатьох життєво важливих процесів. Його недостатність або порушення обміну в організмі є чинником ризику виникнення або ускладнення перебігу цілої низки захворювань.

Одним із важливих регуляторів обміну вітаміну D<sub>3</sub> є вітамін Е. Токоферолі (вітамін Е) є основними мембранними антиоксидантами, які стабілізують ліпідний бішар мембран, що забезпечує оптимальні умови функціонування мембранних рецепторів, систем мембранного транспорту та мембранних ферментних структур. Останні включають ланцюги переносу електронів, які визначають енергозабезпеченість клітини, та синтез АТФ і ферментів монооксигеназної системи, що забезпечують, з одного боку, біосинтез важливих ендогенних сполук (кортикоїдних та статевих гормонів, поліненасичених жирних кислот, вітамінів групи А, D тощо), біотрансформацію холестерину в жовчні кислоти та т. п., а з іншого боку, детоксикацію ксенобіотиків. Не менш важливе значення мають токоферолі для захисту SH-груп білків від окислення, у тому числі білків дихальних та транспортних мембранних систем. Виключно важливою є функція токоферолу як регулятора біосинтезу РНК, а відповідно і білків взагалі,

а також синтезу ядра гему для гем-вмісних білків. Із вказаним вище пов'язаний регулювальний вплив токоферолів на метаболізм білків, жирів, вуглеводів, гормонів, жиророзчинних вітамінів, в тому числі, А та D<sub>3</sub>, у силу чого вони впливають на діяльність різних систем організму: підтримують функції серцево-судинної системи, ендокринних залоз, м'язової тканини, кровотворення тощо [4].

Відомо, що вітамін Е відіграє значну роль в обміні кальцію в організмі і що дефіцит цього вітаміну віддзеркалюється на стані кісткової тканини через розвиток кальцінозу в м'яких тканинах на тлі розвитку гіпокальціємії, тенденції щодо зниження активного транспорту кальцію і мінералізації кісткової тканини. Але адекватність порушень обміну кальцію і стану кісткової тканини при гіповітамінозі Е та D<sub>3</sub> не виключає можливості, що ці вітаміни відіграють незалежну роль у мінеральному обміні. Тобто поєднана недостатність вітамінів Е та D<sub>3</sub> підсилює біохімічні прояви D<sub>3</sub>-гіповітамінозу, причому в деяких відношеннях спостерігається синергізм такої негативної дії.

Таким чином, розробка підходів як до правильного використання вітаміну D<sub>3</sub> із метою поперед-

ження розвитку D-гіповітамінозу, так і до вивчення регуляторів його обміну в організмі є дуже важливою.

## Матеріали і методи

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар масою 120±5 г. У період акліматизації (протягом тижня) і під час експерименту тварини знаходились у віварії при температурі 18-22 °С, вологості 50-60%, природному світловому режимі «день-ніч» у стандартних пластикових клітках на стандартному харчовому раціоні [5]. Підбір тварин та формування груп проводили за методом «випадкових чисел» [6, 7]. Досліджувані препарати вводили один раз на добу внутрішньошлунково за допомогою зонду.

Цукровий діабет викликали шляхом внутрішньовенного введення алоксану в дозі 40 мг/кг. Через 20 діб, коли рівень глюкози в сироватці крові дорівнював 25,0±5,0 ммоль/л, тварин поділили на групи, одна з яких отримувала тільки вітамін D<sub>3</sub>, інші – вітамін D<sub>3</sub> і вітамін Е в різних дозах. Розвиток цукрового діабету діагностували за рівнем глюкози, зниженням рівня інсуліну та за гістохімічними змінами бета-клітин підшлункової залози [8]. Для проведення аналізу рівнів глюкози та інсуліну кров брали на 20-у

добу із ретробульбарного синуса ока тварин. Контрольні тварини утримувались на дієті віварію.

Вміст глюкози визначали за допомогою біо-тест наборів («ЛАХЕМА», Чехія) і виражали в ммольях на 1 л сироватки крові. Рівень інсуліну визначали методом радіоімунологічного аналізу за допомогою тест-набору «РИО-ИНС-ПГ-125» (ОП ИБОХ АН, Білорусь) та виражали в нмольях на 1 л сироватки крові.

Рівень кальцію в сироватці крові визначали за допомогою біо-тест наборів («ЛАХЕМА», Чехія). Вміст неорганічного фосфору в сироватці крові визначали після осадження білків 12% розчином трихлороцтової кислоти за методом Дусе [9]. Активність загальної лужної фосфатази визначали за допомогою біо-тест наборів виробництва фірми «ЛАХЕМА», Чехія. Активність її ізоферментів визначали з використанням інгібіторів за методом, описаним у [8]. Вміст 25ОНD<sub>3</sub> встановлювали методом радіоконкурентного зв'язування відповідно до описаного в [10].

Усі маніпуляції з тваринами виконували під легким ефірним наркозом, із дотриманням норм гуманного поводження з лабораторними тваринами, що не суперечать загальноприйнятим біо-

## Поєднана недостатність вітамінів Е та D<sub>3</sub> підсилює біохімічні прояви D<sub>3</sub>-гіповітамінозу

етичним нормам і відповідним міжнародним положенням стосовно проведення експериментальних робіт. Статистичну достовірність результатів оцінювали у програмі SigmaPlot2000 з використанням критерію *t* Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Результати досліджень свідчать, що на 20-ту добу після введення алоксану у щурів дослідної групи розвинувся цукровий діабет (див. табл. 1).

Як видно з наведених даних, у цій групі знижувався рівень інсуліну та кількість бета-клітин і підвищувався рівень глюкози порівняно з контролем.

Дослідних щурів поділили на чотири групи. 1-шу групу склали щури з цукровим діабетом, 2-й групі вводили протягом 30 діб по 40 МО вітаміну D<sub>3</sub> на добу, 3-й та 4-й – по 40 МО вітаміну D<sub>3</sub> та 0,6 і 1,2 мг вітаміну Е відповідно. Через 30 діб у сироватці крові визначали вміст мінеральних компонентів, активність лужної фосфатази, вміст 25ОНD<sub>3</sub>. Щурам контрольної групи вводили таку ж саму кількість вітаміну D<sub>3</sub>.

Взаємозалежність між вмістом кальцію, фосфору, активністю лужної фосфатази в сироватці крові щу-

рів та дозою вітаміну Е підтверджується дослідями на моделі цукрового діабету (табл. 2). Як видно з наведених даних, у щурів з експериментальним цукровим діабетом практично у 2 рази знижується рівень кальцію, вміст фосфору – в 1,5 рази, вміст 25ОНD<sub>3</sub> – у 3,45 рази порівняно зі щурами контрольної групи. Активність лужної фосфатази зростає в них у 4,5 рази. Тобто отримані результати свідчать, що за умов цукрового діабету порушується мінеральний обмін внаслідок розвитку D-гіповітамінозу.

Введення вітаміну D<sub>3</sub> тваринам з цукровим діабетом призводить до підвищення рівня мінеральних компонентів та зниження активності лужної фосфатази. Проте рівень досліджуваних показни-

ків у сироватці крові тварин із цукровим діабетом, яким вводили таку саму кількість вітаміну D<sub>3</sub>, що і тваринам контрольної групи, не досягає контрольних показників.

При сумісному введенні вітаміну D<sub>3</sub> з вітаміном Е у

фізіологічній дозі рівень кальцію, фосфору та 25ОНD<sub>3</sub> у сироватці крові продовжував підвищуватись порівняно з тваринами з цукровим діабетом та групою, що отримувала тільки вітамін D<sub>3</sub>. Водночас при застосуванні вітаміну D<sub>3</sub> разом з вітаміном Е в дозі, що у 2 рази перевищує фізіологічну, вміст кальцію в сироватці крові практично не змінювався, але вірогідно підвищувався рівень фосфору порівняно зі щурами, які отримували тільки вітамін D<sub>3</sub> або вітамін D<sub>3</sub> сумісно з вітаміном Е у фізіологічній дозі. При введенні вітаміну D<sub>3</sub> активність лужної фосфатази знижувалась більш ніж у 1,7 рази, а у групі, що отримувала разом вітаміни D<sub>3</sub> та Е, її активність продовжувала зменшуватись, проте не так істотно. Вища активність лужної фосфатази корелювала з нижчим рівнем неорганічного фосфору в сироватці крові щурів.

Вміст 25ОНD<sub>3</sub> у групі, яка отримувала 1,2 мг вітаміну Е, не змінювався порівняно з групою, що отримувала 0,6 мг вітаміну Е.

З метою визначення впливу вітаміну Е на активність вітаміну D<sub>3</sub> 25-гідроксилазних ензимів проводили дослідження *in vitro* на гепатоцитах, що були виділені з печінки тварин із цукровим діабетом, які одержували вітамін D<sub>3</sub> (I-ша група), вітамін D<sub>3</sub> з вітаміном Е у кількості 0,6 мг на тварину (II-га група) та вітамін D<sub>3</sub> з вітаміном Е у кількості 1,2 мг на тварину (III-тя група). Отримані результати наведено на **рисунку**.

## Введення вітаміну D<sub>3</sub> тваринам з експериментальним ЦД веде до покращання мінерального обміну, а сумісне застосування з вітаміном Е призводить до підсилення ефектів вітаміну D<sub>3</sub>

**Таблиця 1.** Кількість бета-клітин у підшлунковій залозі та вміст глюкози й інсуліну в сироватці крові щурів (M±m, n=10)

Група тварин	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, нмоль/л	Кількість β-клітин
Контроль	6,8±0,2	5,4±0,3	60,0±5,0
Цукровий діабет	25,0±7,0*	1,6±0,1*	20,0±3,0*

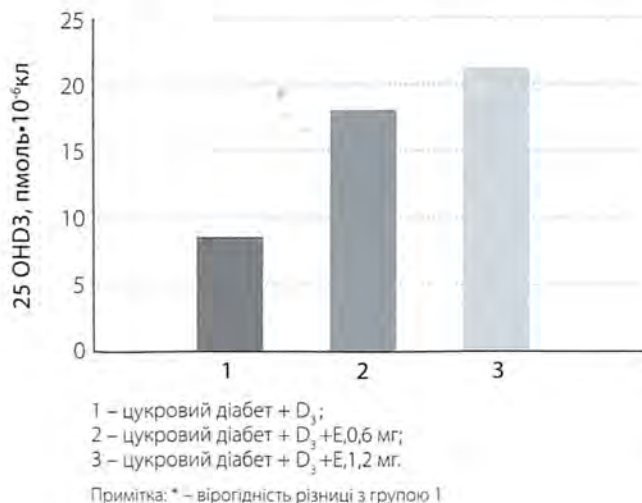
Примітка: \* – зміни вірогідні порівняно з контрольною групою (P<0,05).

**Таблиця 2.** Показники мінерального обміну у щурів із цукровим діабетом залежно від дози вітаміну Е (M±m, n=10)

Досліджувані показники	Групи тварин				
	контроль	діабет	діабет+D <sub>3</sub>	діабет+D <sub>3</sub> + E, 0,6 мг	діабет+D <sub>3</sub> + E, 1,2 мг
Кальцій, ммоль·л <sup>-1</sup>	2,12±0,05	1,20±0,02	1,70±0,02	1,86±0,09	1,83±0,08
Фосфор, ммоль·л <sup>-1</sup>	1,36±0,09	0,91±0,01	1,10±0,01*	1,28±0,05**	1,45±0,06**
Лужна фосфатаза, О·л <sup>-1</sup>	85,9±5,0	386±3,0	230±5,0*	170±2,0**	160±12,0*
25ОНD <sub>3</sub> , нмоль·мл <sup>-1</sup>	83,25±1,50	24,3±0,50	50,0±0,20*	67,5±0,50**	70,8±8,0**

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з групою «діабет»; \*\* – вірогідність різниці порівняно з групою «діабет + D<sub>3</sub>»; cessolt uraecultus il vem que in ta villis;

**Рисунок.** Активність гідроксилазних ензимів вітаміну D<sub>3</sub> у досліджах *in vitro* залежно від дози вітаміну E



При введенні тваринам вітаміну E у фізіологічній дозі інтенсивність синтезу 25OH D<sub>3</sub> підвищується у 2,5 рази. Підвищення дози вітаміну E у 2 рази спричиняє зростання інтенсивності утворення 25OH D<sub>3</sub> лише у 1,2 рази. Тобто отримані результати свідчать про те, що вплив вітаміну E на гідроксилювання вітаміну D<sub>3</sub> у 25 положенні є дозозалежним процесом, проте ця залежність не є прямопропорційною й удвічі вища доза вітаміну E не спричиняє двократного зростання активності ферменту. Це підтверджується літературними даними про те, що дуже важливим фактором використання жиророзчинних вітамінів є призначення їх у певному співвідношенні [11]. Відсутність кількісних змін вмісту 25OH D<sub>3</sub> при введенні подвійної дози вітаміну E на тлі зростання активності 25-гідроксилазних ензимів вітаміну D<sub>3</sub> може бути наслідком інтенсивнішого використання субстрату 25OH D<sub>3</sub> для подальшого його гідроксилювання з утворенням фізіологічно найактивніших метаболітів вітаміну D<sub>3</sub>. Подвійна доза вітаміну E не має негативного впливу на обмін вітаміну D<sub>3</sub> в організмі.

## Висновок

За умов цукрового діабету внаслідок D<sub>3</sub>-гіповітамінозу розвивається порушення мінерального обміну. Введення вітаміну D<sub>3</sub> тваринам з експериментальним цукровим діабетом веде до покращення мінерального обміну, а сумісне застосування з вітаміном E у фізіологічних дозах призводить до підсилення ефектів вітаміну D<sub>3</sub>.

## Література

1. Holick M.F. Vitamin D. Physiology, molecular biology and clinical applications. USA: Humana Press, 2010. 1 105 p.
2. Dowd J., Stafford D.. The vitamin D cure. USA: John Wiley & Sons, 2008. 251 p.
3. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 94, N 1, 26-34.
4. Asmis R., Jelk J. Vitamin E supplementation of human macrophages prevents neither foam cell formation nor increased susceptibility of foam cells to lyses by oxidized LDL // Arterioscler. Thromb. 2000, 20, 2 078-2 086.
- 4.-11. \*

## Влияние витамина E на метаболизм витамина D<sub>3</sub>, минеральный и углеводный обмены при экспериментальном сахарном диабете

Ю.И. Комиссаренко

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, 01601, Украина

**Резюме.** Изучались показатели уровня 25-гидроксихолекальциферола (25OH D<sub>3</sub>), кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, глюкозы и инсулина в сыворотке крови и активность 25-гидроксилаз витамина D<sub>3</sub> *in vitro* в гепатоцитах крыс с аллоксановым диабетом и при добавлении витаминов D<sub>3</sub> и E. Результаты исследований свидетельствуют о том, что совместное введение витамина D<sub>3</sub> и витамина E в физиологической дозе животным с сахарным диабетом ведет к улучшению минерального обмена и усилению эффектов витамина D<sub>3</sub>.

**Ключевые слова:** 25-гидроксихолекальциферол, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, аллоксановый диабет, витамин E, крысы.

## Study of the effects of vitamin E on vitamin D<sub>3</sub>, mineral and carbohydrate metabolism in experimental diabetes mellitus

Yu.I. Komisarenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, 01601, Ukraine

**Summary.** The authors have tested the levels of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, glucose, insulin in blood serum and activity of vitamin D<sub>3</sub> 25-hydroxylase enzymes *in vitro* in hepatocytes of rats with alloxane diabetes. The animals had been kept on a ration enriched with vitamin D<sub>3</sub> and E. The results of investigations suggested that a combined administration of vitamin D<sub>3</sub> and vitamin E (at physiological doses) improves mineral metabolism and enhances the effects of vitamin D<sub>3</sub> in diabetic rats.

**Key words:** 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, alloxane diabetes mellitus, vitamin E, rats. ■

(Надійшло 2.02.2012)

\* повний перелік літератури – у редакції

# Кореляційні зв'язки між вмістом тестостерону та катехоламінів у субмісивних та агресивних щурів

Л.Д. Попова\*,  
І.М. Васильєва

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Досліджено кореляційні зв'язки між рівнем тестостерону у плазмі крові та норадреналіну і дофаміну в гіпокампі та фронтальній корі в агресивних і субмісивних самців щурів. Виявлено зниження вмісту норадреналіну в агресивних самців, тоді як у субмісивних самців спостерігали підвищений вміст норадреналіну та зменшений – дофаміну порівняно з урівноваженими тваринами. Встановлено негативний зв'язок між рівнем тестостерону у крові та вмістом норадреналіну в обох досліджених структурах мозку у тварин усіх груп. Кореляційний зв'язок між циркулюючим тестостероном і вмістом дофаміну в мозку був позитивним у агресивних і урівноважених самців, а в субмісивних тварин змінювався на негативний.

**Ключові слова:** норадреналін, дофамін, тестостерон, агресивні, субмісивні самці, щури.

Хронічний психоемоційний або соціальний стрес може викликати в людини розвиток або депресії, або агресії, залежно від генетично детермінованого її нейрогуморального статусу. Тому дослідження особливостей нейрогуморального статусу у тварин, схильних до агресивного або субмісивного типу поведінки, а також визначення периферійних маркерів цих особливостей має велике значення для попередження розвитку подібних станів у людей.

Відомо, що розвиток депресивних станів у жінок спостерігається вдвічі частіше, ніж у чоловіків [1]. Чоловікам, навпаки, властивий вищий, порівняно з жінками, рівень агресивності. Статеве диференціювання мозку забезпечується дією

тестикулярного тестостерону у критичний період перинатального розвитку. Він ініціює процес маскулізації, перетворюючись на естрадіол у специфічних нейронах. Перетворення андрогенів на естрогени в мозку є ключовим механізмом, за допомогою якого тестостерон регулює багато фізіологічних та поведінкових процесів у тварин протягом життя [2].

Слід зазначити, що підтримання нормальної синаптичної щільності в гіпокампі є також андрогензалежним, проте воно реалізується через механізм, який не потребує синтезу естрогенів [3].

Моноамінергічні системи мозку мають великий вплив на формування емоцій та поведінки [4]. Саме норадреналін є одним з індукторів андрогензалежної статевої диференціації мозку [5, 6].

Дані літератури щодо ролі норадреналіну в розвитку депресії та агресії неоднозначні. Більшість

\* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна

даних підтверджує порушення норадренергічної функції за депресії, що частіше асоціюється з гіперактивацією цієї системи [7].

Дофамінергічні мезолімбічні та мезокортиколімбічні шляхи мають проекції до лімбічних і кортикальних структур, які регулюють когнітивні та емоційні функції [8]. Щодо ролі дофаміну в розвитку депресивних станів, дані мають суперечливий характер [9].

Неокортекс і гіпокамп відіграють критичну роль у розвитку симптомів, які належать до когнітивного дефіциту, що виявляється у депресивних пацієнтів [10]. Фронтальна кора бере участь у контролі тривожних станів, емоцій та поведінки [11].

Враховуючи значення як катехоламінів, так і циркулюючого тестостерону для процесу андрогензалежної статевої диференціації мозку, можна припустити існування тісних кореляційних зв'язків між ними. У разі підтвердження такого припущення можна буде вважати тестостерон плазми крові периферійним маркером агресивності чи субмісивності.

Виходячи з цього, метою роботи було дослідження кореляційних зв'язків між вмістом тестостерону у плазмі крові та норадреналіну і дофаміну у фронтальній корі та гіпокампі щурів з агресивним (домінантним) та субмісивним типами поведінки.

## Матеріали і методи

Робота виконана на 26 самцях щурів лінії Вістар віком 6 міс. (молодий репродуктивний період), які утримувались у стандартних умовах віварію. Для розподілу тварин на групи з альтернативними типами поведінки було використано модель емоційного стресу «сенсорний контакт» [12, 13]. Згідно з цією моделлю, щури перебували в умовах індивідуального утримання протягом 5 діб із метою попередження ефекту групової взаємодії. Потім впродовж 2 днів їх утримували в експериментальних клітках, розділених навпіл прозорою перегородкою з отворами, що забезпечувало умови сенсорного контакту. Тестування типу поведінки починали через 2 дні після адаптації тварин до нових умов утримання та сенсорного знайомства. На період тестування перегородку забирали на 10 хвилин. Тестування проводили протягом 10 днів у другій половині дня (14.00 – 16.00). За результатами тестування тварин було

розподілено на 3 групи: агресивні (домінантні), урівноважені та субмісивні. Через 20 годин після останнього тестування тварин декапітували за допомогою гільйотинного ножа.

Вміст тестостерону у плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів виробництва фірми «Алкор Біо» (Санкт-Петербург, Росія).

Вміст катехоламінів у фронтальній корі та гіпокампі визначали флуориметричним мікрометодом [14]. Для екстракції моноамінів 50 мг тканини головного мозку гомогенізували у 1,0 мл суміші HCl-бутанол. Після центрифугування протягом 10 хв при 2000 g надосадову фракцію переносили до пробірки, що містила 2,0 мл гептану та 0,25 мл 0,1M HCl. Протягом 10 хв пробірку струшували, центрифугували впродовж 10 хв при 2000 g, після

чого водну фазу використовували для визначення норадреналіну і дофаміну. Після окислення катехоламінів [15] вимірювали флуоресценцію на спектрофлуориметрі «Hitachi» (довжини хвиль збудження та люмінесценції становили, відповідно для норадреналіну – 395 і 485 нм, для дофаміну – 330 і 375 нм).

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за допомогою пакету прикладних програм Statistica, MS Excel із використанням U-критерію Манна-Вітні та критерію t Стьюдента-Фішера, залежно від виду розподілу досліджуваних показників. За допомогою при-

## В агресивних самців вміст норадреналіну в мозкових структурах був меншим, а рівень тестостерону у плазмі крові підвищеним порівняно з урівноваженими самцями

**Таблиця 1.** Вміст норадреналіну (нмоль/г тканини) у головному мозку щурів з альтернативними типами поведінки

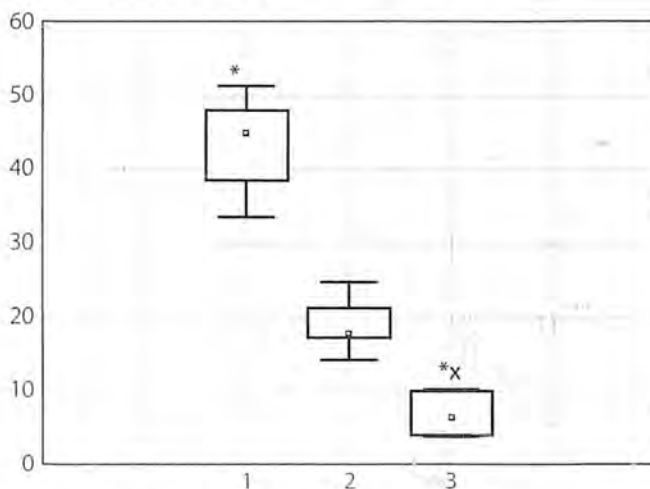
Група тварин	Медіана Ме	Квартілі 25%; 75%
Фронтальна кора		
Субмісивні (n=8)	7,88*	5,81; 9,21
Урівноважені (n=9)	4,65	4,65; 5,03
Агресивні (n=9)	2,32*	2,32; 3,48
Гіпокамп		
Субмісивні (n=8)	8,92**	6,27; 9,48
Урівноважені (n=9)	5,79	4,34; 5,79
Агресивні (n=9)	3,37*	2,89; 4,34

Примітка: у таблицях 1 і 3 \* – P<0,05 порівняно з тваринами з урівноваженим типом поведінки; \*\* – P<0,05 порівняно зі щурами з агресивним типом поведінки

**Таблиця 2.** Коефіцієнти кореляції між вмістом тестостерону у плазмі крові та норадреналіну в головному мозку щурів з альтернативними типами поведінки

Група тварин	Фронтальна кора	Гіпокамп
Урівноважені	-0,43; P>0,05	-0,68; P<0,05
Субмісивні	-0,83; P<0,05	-0,79; P<0,05
Агресивні	-0,73; P<0,05	-0,76; P<0,05

**Рисунок.** Вміст тестостерону (нмоль/л) у плазмі крові щурів 6-місячного віку з агресивним (1), урівноваженим (2) та субмісивним (3) типом поведінки (Me [25%; 75%] мінімальне та максимальне значення)



Примітка: \* - P<0,05 порівняно зі щурами з урівноваженим типом поведінки;  
\*x - P<0,05 порівняно зі щурами з агресивним типом поведінки.

кладних статистичних програм проведено кореляційний аналіз досліджуваних параметрів.

## Результати та їх обговорення

Отримані результати показали, що вміст норадреналіну як в гіпокампі, так і у фронтальній корі був вищим у субмісивних тварин порівняно з урівноваженими та агресивними (табл. 1).

Спостерігалася статистично вірогідна різниця між вмістом норадреналіну в агресивних та урівноважених тварин. В агресивних самців вміст норадреналіну був меншим порівняно з урівноваженими.

Отримані нами результати узгоджуються з більшістю даних, згідно з якими депресія частіше асоціюється з гіперактивністю норадренергічної

## Норадреналін відіграє різну роль у розвитку агресії: імпульсивної (підвищення його вмісту) і контрольованої (зниження його вмісту)

**Таблиця 3.** Вміст дофаміну (нмоль/г тканини) в головному мозку щурів з альтернативними типами поведінки

Група тварин	Медіана Ме	Квартілі 25%; 75%
Фронтальна кора		
Субмісивні (n=8)	11,42**	9,79; 14,68
Урівноважені (n=9)	32,63	32,63; 42,43
Агресивні (n=9)	26,11*	22,84; 29,37
Гіпокамп		
Субмісивні (n=8)	13,99**	11,19; 16,78
Урівноважені (n=9)	37,30	37,30; 48,49
Агресивні (n=9)	48,49	44,76; 48,49

системи [7]. Так, за даними Чумакова В.М [16], в інтактних щурів із середнім рівнем активності та депресивності виявлено нижчу концентрацію норадреналіну в гіпокампі порівняно зі щурами, що відрізнялися низькою активністю і високою депресивністю. На думку Rogeness G.A. та співавт. [17], функціонування норадренергічної системи головного мозку та периферійної нервової системи послаблюється при розладах асоціальної спрямованості та посилюється при депресіях, тривожності та інших захворюваннях.

Стрес супроводжується вивільненням норадреналіну в більшості структур головного мозку [18]. Оскільки гіпокамп опосередковано залучається до медіації початку відповіді на стрес, а також контролює її тривалість [19], підвищення вмісту норадреналіну в цій структурі субмісивних тварин сприятиме гіперактивації гіпоталамо-гілофізарно-адреналової системи (ГГАС), розвитку депресивних станів та імпульсивної агресії, що може виявлятися на фоні депресивного стану.

Фронтальна кора керує когнітивними функціями, виявляє гальмівну дію на агресію та жорстокість. Атрофія фронтальної кори призводить до патологічної жорстокості, супроводжується зменшенням відчуття тривоги, страху, зменшенням чутливості до болю [20]. Можливо, зменшення вмісту норадреналіну в цій структурі в агресивних самців має стосунок до проявів агресивності в цієї групи тварин.

Можливо, зміни вмісту норадреналіну в гіпокампі та фронтальній корі залучаються до розвитку агресії, а саме, збільшення – до імпульсивної, зменшення – до контрольованої.

**Таблиця 4.** Коефіцієнти кореляції між вмістом тестостерону у плазмі крові та дофаміну в головному мозку щурів з альтернативними типами поведінки

Група тварин	Фронтальна кора	Гіпокамп
Урівноважені	+ 0,95; P<0,001	+ 0,95; P<0,001
Субмісивні	- 0,78; P<0,05	- 0,99; P<0,001
Агресивні	+ 0,55; P>0,05	+ 0,57; P>0,05

У попередніх дослідженнях ми виявили підвищений рівень тестостерону у плазмі крові агресивних самців віком 6 міс. порівняно як з урівноваженими, так із субмісивними щурами. Урівноважені тварини за рівнем тестостерону посідали проміжне місце між агресивними та субмісивними самцями (рисунк).

При обчисленні коефіцієнтів кореляції між рівнем тестостерону у плазмі крові та норادرаліну у фронтальній корі виявлено тісний негативний кореляційний зв'язок у субмісивних та агресивних щурів (табл. 2). У гіпокампі, структурі, яка регулює тривалість відповіді на стрес, також спостерігався тісний негативний зв'язок між зазначеними параметрами в усіх групах тварин. Це може бути одним із механізмів залучення андрогенів до зменшення чутливості до стресу (табл. 2).

Вміст дофаміну в субмісивних самців був меншим порівняно як з агресивними, так і з урівноваженими щурами (табл. 3). Урівноважені та агресивні тварини за вмістом дофаміну в гіпокампі не відрізнялися. Отримані результати узгоджуються з думкою Olapow C.W. і Koller W.C. [21] про те, що основну роль у патогенезі депресії, зокрема, у хворих на паркінсонізм, може відігравати ураження мезокортиколімбічної дофамінергічної та серотонінергічної систем, що модулюють стан фронтостріарних кіл та лімбічних структур.

Оскільки активність ГГАС контролюється нейронами паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, що секретують кортиколіберин та аргінін-вазопресин та отримують аферентні волокна зі стовбуру мозку, переднього та лімбічного мозку, можливо, що зменшення вмісту дофаміну у фронтальній корі та гіпокампі субмісивних самців сприятиме розгальмуванню ГГАС у цих тварин.

Виявлено тісний позитивний зв'язок між рівнем тестостерону у плазмі крові та вмісту дофаміну у фронтальній корі та гіпокампі врівноважених самців, а також негативний зв'язок між зазначеними параметрами в субмісивних тварин (табл. 4). В агресивних самців позитивний кореляційний зв'язок між тестостероном і дофаміном не був статистично вірогідним.

## Висновки

1. Аналіз отриманих результатів і даних літератури дає змогу зробити припущення про різну роль норادرаліну в розвитку імпульсивної (підвищення вмісту норادرаліну) і контрольованої (зниження вмісту норادرаліну) агресії.

2. Зміна позитивного зв'язку між рівнем тестостерону у плазмі крові та дофаміну в гіпокампі врівноважених тварин на негативний у субмісивних самців, можливо, є механізмом захисту організму цих тварин від критичного зменшення гальмівного впливу дофаміну на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему.

## Література

1. Wiser M.J., Goel N., Sandan V.S. et al. Androgen regulation of corticotropin-releasing receptor 2 (CRHR2) mRNA expression and receptor binding in the rat brain // *Exp. Neurol.* 2008, 214, N 1, 62-68.
2. Roselli C.E., Lice M., Hurn P.D. Brain aromatization. Classical roles and new perspectives // *Semin. Reprod. Med.* 2002, 27, N 3, 207-217.
3. Mac Lusky N. J., Hajszan T., Prange-Kiel J. et al. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity // *Neuroscience.* 2006, 138, N 3, 957-965.
4. Briley M., Moret C. Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010, 6, 647-655.
5. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // *Журн. АМН України.* 1998, 4, N 2, 216-233.
6. Reznikov A.G., Nosenko N.D. It is possible that noradrenaline is the biogenic monoamine responsible for androgen-dependent sexual brain differentiation // *Experim. Clin. Endocrinol.* 1983, 81, 91-93.
7. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depress. Anxiety.* 2000, 12, Suppl 1, 2-19.
8. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease: a review // *Acta Neurol. Scand.* 2006, 113, 1-8.
9. Августинювич Д.Ф., Алексеенко О.В., Бахштановская И. В. и др. Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование // *Усп. физиол. наук.* 2004, 35, № 4, 19-40.
10. Dranovsky A., Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants // *Biol. Psychiatry.* 2006, 59, 1 136-1 143.
11. Ferris C.F., Delville Y. Vasopressin and serotonin in-

- teractions in the control of agonistic behavior // *Psychoneuroendocrinology*. 1994, 19, N 5-7, 593-601.
12. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice // *Aggres. Behav.* 1991, 17, N 5, 285-291.
  13. Васильева І.М., Попова Л.Д. Оптимізація вибору контролю при використанні моделі «сенсорного контакту» // *Експериментальна і клінічна медицина*. 2010, № 3, 37-40
  14. Schlumpf M., Lichtensteiger W., Langemann H. et al. Fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenaline and dopamine in milligram amounts of brain tissue // *Biochem. Pharmacol.* 1974, 23, N 17, 2 337-2 446.
  15. Коган Б.М., Нечаев Н.В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксиндолуксусной кислоты в одной пробе // *Лаб. дело*. 1979, № 5, 301-303.
  16. Чумаков В.Н., Лиманова Л.М., Крылин В.В. и др. Влияние хронической невротизации на моноаминергические системы различных структур мозга крыс с различными типологическими характеристиками // *Журн. высшей нервной деятельности*. 2005, 55, № 3, 410-417.
  17. Rogeness G.A., Cepeda C., Macedo C.A. et al. Differences in heart rate and blood pressure in child with conduct disorder, major depression, and separation anxiety // *Psychiatry Research*. 1990, 33, 199-206.
  18. Tanaka M. Emotional stress and characteristics of brain noradrenaline release in the rat // *Ind. Health*. 1999, 37, N 2, 143-156.
  19. Herman J.P., Mueller N.K. Role of the ventral subiculum in stress integration // *Behav. Brain Res.* 2006, 174, 215-224.
  20. Fachim C., He Y., Yoon V. et al. Neuroanatomy of childhood disruptive behavior disorders // *Aggress. Behav.* 2011, 37, N 4, 326-337.
  21. Olanow C.W., Koller W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines // *Neurology*. 2001, 50, Suppl. 3, 1-63.

## Корреляционные связи между содержанием тестостерона и катехоламинов у субмиссивных и агрессивных самцов крыс

Л.Д. Попова, И.М. Васильева

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Исследованы корреляционные связи между содержанием тестостерона в плазме крови и норадреналина и дофамина в гиппокампе и фронтальной коре у агрессивных и субмиссивных самцов крыс. Обнаружено пониженное содержание норадреналина у агрессивных самцов, в то время как у субмиссивных самцов наблюдалось повышенное содержание норадреналина и пониженное – дофамина по сравнению с уравновешенными животными. Обнаружена отрицательная связь между уровнем тестостерона в крови и содержанием норадреналина в обеих исследованных структурах мозга у животных всех групп. Корреляционная связь между циркулирующим тестостероном и содержанием дофамина в мозге была положительной у агрессивных и уравновешенных самцов, а у субмиссивных животных изменялась на отрицательную.

**Ключевые слова:** норадреналин, дофамин, тестостерон, агрессивные, субмиссивные самцы, крысы.

## Correlation between testosterone and catecholamine levels in submissive and aggressive male rats

L.D. Popova, I.M. Vasyljeva

Kharkov National Medical University

**Summary.** The authors have studied the correlations between blood plasma testosterone level and noradrenalin and dopamine levels in hippocampus and frontal cortex of submissive and aggressive male rats. A decreased noradrenalin level was found in aggressive males, while in submissive ones increased noradrenalin and diminished dopamine levels have been noted, compared to steady animals. A negative correlation has been established between testosterone and noradrenalin in both brain structures under study in all animal groups. A positive correlation between circulating testosterone and brain content of dopamine was noted in aggressive males and steady ones, while in submissive animals this correlation became negative.

**Key words:** noradrenalin, dopamine, testosterone, submissive and aggressive males, rats. ■

(Надійшло 14.02.2012)

# Показники андрогенної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний зі стабільною стенокардією

Є.Х. Заремба,  
О.С. Капустинська,  
О.О. Капустинський

Львівський Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, 79010 Україна

**Резюме:** Обстежено 120 хворих на цукровий діабет у поєднанні зі стабільною стенокардією. Середній вік обстежених чоловіків та жінок становив  $56,12 \pm 3,82$  і  $63,28 \pm 1,05$  років відповідно. Групу порівняння склали 30 хворих на стенокардію без діабету. Дослідження андрогенного статусу проводили на основі клінічних та лабораторних обстежень: анкети опитування симптомів старіння в чоловіків, клінічні ознаки андрогенодефіциту в жінок (зниження лібідо, депресія, втома), шкали Феррімана-Голлвея, визначенні показників загального тестостерону (ЗТ), тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ) методом ІФА та на основі розрахунку індексу вільних андрогенів (ІВА). Встановлено, що ЦД-2 типу в поєднанні зі СС характеризується порушенням андрогенного балансу: у 47,2% чоловіків і 13,4% жінок рівень ЗТ знижується, у 41,8% жінок – підвищується. У більшості пацієнтів із цією патологією зменшується концентрація ТЕЗГ, що зумовлює суттєве підвищення ІВА у жінок і нівелює низький рівень ІВА в чоловіків. Розвиток синдрому гіпоандрогенії у хворих на ЦД-2 типу в поєднанні із СС асоціюється з порушенням чутливості до інсуліну та тривалим перебігом захворювання. Прояви гіперандрогенії частіше виявляють у жінок із тривалістю діабету до 5 років і підвищенням показника індексу чутливості інсуліну.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, стабільна стенокардія, андрогенна дисфункція.

Тривалий час існувала думка, що статеві стероїдні гормони є сполуками, основна функція яких полягає у стимуляції росту, розвитку та функціонуванні репродуктивної системи. Проте в подальшому було виявлено, що біологічна дія статевих стероїдів не завершується в органах репродуктивної системи, а виявляється практично в усіх тканинах організму. Андрогенні рецептори були виявлені в більшості клітин організму,

зокрема у клітинах, які безпосередньо беруть участь в атерогенезі: макрофаги, лімфоцити крові, ендотеліоцити та гладком'язові клітини [1, 2, 3, 4]. У клітинних дослідженнях встановлено, що тестостерон та його внутрішньоклітинний метаболіт дигідротестостерон (ДГТ) збільшують експресію молекул адгезії, посилюють апоптоз ендотеліальних клітин [5], формування пінистих клітин шляхом підвищення експресії скавенджер-

рецепторів В1 типу в гепатоцитах та макрофагах [6], стимулюють проліферацію гладком'язових клітин, що сприяє формуванню атером, неоінтими та стенозів [1]. З іншого боку, тестостерон через внутрішньоклітинні перетворення до естрадіолу пригнічує міграцію гладком'язових клітин та їх проліферацію, знижує експресію молекул адгезії [2, 7]. Таким чином, порушення гомеостазу андрогенів у бік підвищення або зниження через зменшення утворення естрадіолу супроводжуються проатерогенними змінами.

Результати досліджень останніх років свідчать про можливу участь інсуліну в багатофакторній системі регуляції секреції андрогенів, з одного боку, і на можливість впливу андрогенів на дію інсуліну з іншого. Інсулін є ендокринним регулятором функції інтерстиційних клітин і клітин Лейдіга, стимулює біосинтез андрогенів у яєчниках, підвищує чутливість яєчників до дії лютеїзуючого гормону [8, 9]. На експериментальній моделі щурів встановлено, що розвиток діабету супроводжується зниженням концентрації тестостерону в периферійній крові, а введення таким тваринам екзогенного інсуліну активізує у клітинах Лейдіга секрецію тестостерону [9]. У жінок із синдромом полікістозу яєчників та гіперандрогенією нормалізація порушеної чутливості до інсуліну за допомогою метформіну супроводжується нормалізацією концентрації андрогенів [10]. Крім безпосереднього впливу на яєчники, інсулін діє на метаболізм андрогенів через печінку, знижуючи продукцію тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну ТЕЗГ [11].

## Мета дослідження

Дослідити вплив цукрового діабету (ЦД) на показники андрогенної забезпеченості у хворих на стабільну стенокардію (СС).

## Матеріали і методи

Проведено комплексне обстеження 120 хворих на ЦД-2 типу в поєднанні зі СС. Середній вік обстежених чоловіків та жінок становив  $56,12 \pm 3,82$  і  $63,28 \pm 1,05$  років відповідно. Групу порівняння склали 30 хворих на СС без діабету.

Дослідження андрогенного статусу проводили на основі клінічних та лабораторних обсте-

жень: анкети опитування симптомів старіння у чоловіків, клінічних ознак андрогенодефіциту у жінок (зниження лібідо, депресія, втома), шкали Феррімана-Голлвея, визначенні показників загального тестостерону (ЗТ), ТЕЗГ методом ІФА та на їх основі розрахунку індексу вільних андрогенів (ІВА). Визначали вміст інсуліну методом ІФА (DRG) та на його основі вираховували гомеостатичну модель оцінки (НОМА – Homeostatic

Model Assessment) інсулінової резистентності (ІР):  $\text{НОМА-ІР індекс} = \frac{\text{інсулін} \cdot \text{глюкоза}}{22,5}$ . Статистичний аналіз матеріалів проводили на персональному комп'ютері IBM PC/Intel Celeron 1,86 ГГц методом варіаційної статистики за допомогою програми XLStat, 2006.

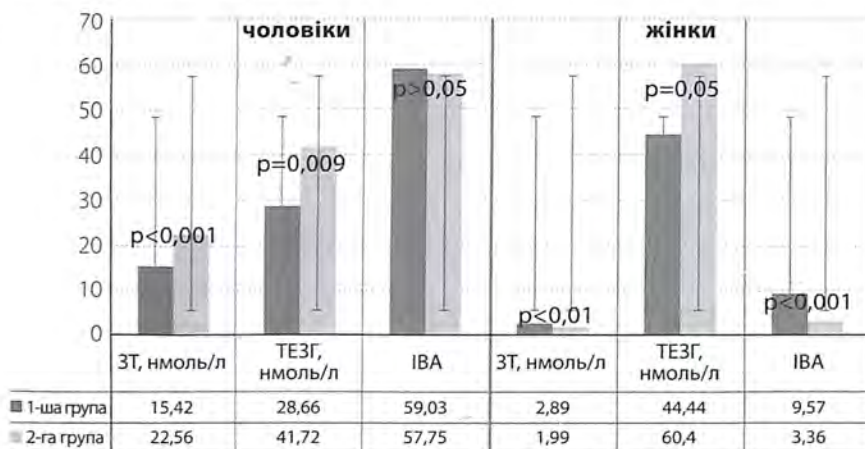
## Результати та їх обговорення

Перебіг СС у хворих на ЦД характеризувався розвитком андрогенного дисбалансу. За результатами дослідження середній рівень ЗТ у чоловіків, хворих на ЦД-2 типу в поєднанні з СС, був суттєво зниженим порівняно з аналогічним показником пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,001$ ). У жінок, хворих на ЦД-2 типу та СС, встановлено підвищення ЗТ ( $p < 0,01$ ). Як у чоловіків, так і в жінок основної групи помічено зниження показника ТЕЗГ порівняно з пацієнтами контрольної ( $p = 0,009$  і  $p = 0,05$  відповідно), що зумовлює суттєве підвищення ІВА у жінок із діабетом ( $p < 0,001$ ), а в чоловіків основної групи вирівнює низький рівень ІВА (показник ІВА суттєво не відрізняється від аналогічного показника контрольної групи ( $p > 0,05$ )) (рис. 1).

При аналізі структури андрогенного дисбалансу у хворих на ЦД-2 типу з СС у 25 (49,1%) чоловіків виявлено зниження показника ІВА, у 28 (50,9%) – було в межах норми. У 28 (41,8%) жінок рівень ІВА підвищився; у 9 (13,4%) – знизився і в 30 (44,8%) – був нормальним. Для більш ґрунтовного дослідження були сформовані окремі підгрупи чоловіків і жінок: 1-ша – з гіпоандрогенією, 2-га – з гіперандрогенією, 3-тя – з нормальним ІВА.

У чоловіків із гіпоандрогенією середня кількість балів за шкалою оцінки вірогідності андрогенодефіциту дорівнювала  $69,5 \pm 2,34$  балів та оцінювалась як середньовиражена. Розвиток андрогенодефіциту у хворих на ЦД-2 типу з СС асоціювався зі зниженням концентрації

**Рисунок 1.** Показники ЗТ, ТЕЗГ та ІВА у хворих на цукровий діабет 2 типу при стабільній стенокардії (M±m)

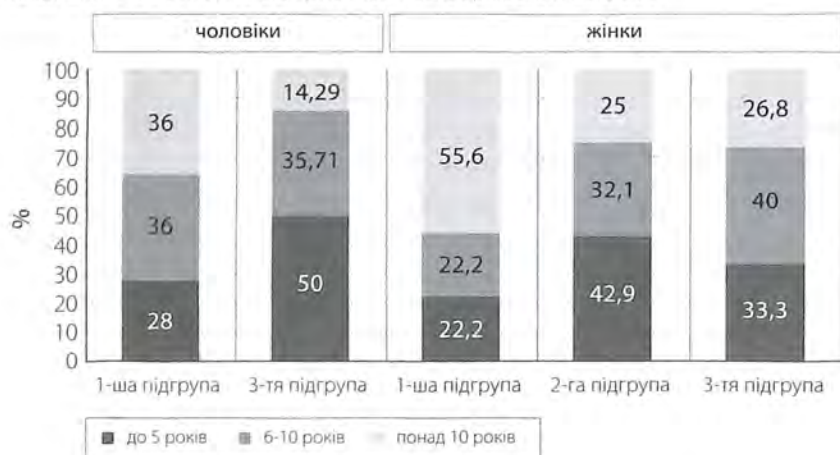


**Таблиця 1.** Показники ІЧІ у хворих на цукровий діабет 2 типу при стабільній стенокардії залежно від андрогенного забезпечення

Показник	1-ша підгрупа		2-га підгрупа		3-тя підгрупа	
	чол. n=25	жін. n=9	жін. n=28	чол. n=28	жін. n=30	
ІЧІ	5,41±0,41*	4,93±0,85*	5,63±0,55*	4,35±0,29	2,97(2,50;5,53)	

Примітка. \* – p<0,001; #p<0,05 – достовірність різниці показників порівняно з хворими з нормальним ІВА

**Рисунок 2.** Частота андрогенного дисбалансу в хворих на ЦД-2 типу в поєднанні з СС залежно від тривалості захворювання на діабет



ЗТ – 12,28±0,62 нмоль/л (p<0,01), підвищенням ТЕЗГ – 34,71±1,50 нмоль/л (p<0,01) та істотним зменшенням більш ніж у 2 рази ІВА (36,61±1,89%; p<0,01) порівняно з показниками чоловіків із нормальним ІВА. У жінок із синдромом гіпоандрогенії відзначали схожу картину: виявлено суттєве зниження ЗТ (1,47±0,28 нмоль/л; p<0,01), підвищення ТЕЗГ (81,31±13,67; p<0,01) та при-

близко у 2,5 рази зниження ІВА (1,77±0,08%; p<0,01). Розвиток синдрому гіперандрогенії в пацієток, хворих на ЦД-2 типу в поєднанні з СС, супроводжувався збільшенням гірсутного числа (21,4±0,99 бали); істотним підвищенням показників ЗТ та ІВА (3,39±0,16; p<0,01 і 12,29(9,60;25,62); p<0,01 відповідно). Важливий внесок у розвиток підвищеної андрогенності пацієток робив знижений показник ТЕЗГ (26,38±2,47 нмоль/л; p<0,01).

Порушення андрогенного гомеостазу асоціювало з підвищенням маркера інсулінорезистентності – індексу чутливості інсуліну (ІЧІ). Зокрема, у більшості хворих із гіпоандрогенією встановлено достовірне перевищення середнього показника ІЧІ (5,41±0,41 у чоловіків та 4,93±0,85 у жінок) порівняно з аналогічним показником хворих із нормальним ІВА (4,35±0,29; p=0,037 та 2,97(2,50;5,53); p=0,036 відповідно). Середній рівень ІЧІ у жінок із гіперандрогенією дорівнював 5,71±0,58 і був достовірно вищим порівняно з показниками жінок із нормальним ІВА (p<0,01).

Явища андрогенодефіциту частіше спостерігали у хворих зі збільшенням тривалості захворювання на діабет. У чоловіків прояви гіпоандрогенії переважали при тривалості діабету понад 6 років. У жінок з СС тривалість ЦД-2 типу до 5 років асоціювало в більшості випадків із підвищеним рівнем ІВА, при збільшенні стажу захворювання (6-10 років) частіше виявляли нормальний показник ІВА, а понад 10 років – зустрічали прояви гіпоандрогенії (рис. 2).

## Висновки

1. Цукровий діабет 2 типу в поєднанні зі стабільною стенокардією характеризується порушенням андрогенного балансу: у 47,2% чоловіків і 13,4% жінок рівень загального тестостерону знижується, у 41,8% жінок – підвищується. У більшості пацієнтів із цією патологією зменшується концентра-

ція тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну ( $p < 0,05$ ), що зумовлює суттєве підвищення індексу вільних андрогенів у жінок ( $p < 0,01$ ) і нівелює його низький рівень у чоловіків ( $p > 0,05$ ).

2. Розвиток синдрому гіпоандрогенії у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні зі стабільною стенокардією асоціюється з порушенням чутливості до інсуліну та тривалим перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ). Прояви гіперандрогенії частіше виявляють у жінок із тривалістю діабету до 5 років і підвищенням показника індексу чутливості інсуліну ( $p < 0,05$ ).

## Література

- Ryoji F., Isao M., Emiko M. Androgen receptors, 5 alpha-reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1994, № 79, 169-174.
- Peter L., Rose C., Ruan M. Correlating androgen and estrogen steroid receptor expression with coronary calcification and atherosclerosis in men without known coronary artery disease // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005, № 2, 1 041-1 046.
- Liu Y., Death K., Handelsman J. Androgens and Cardiovascular Disease // *Endocrine Reviews*. 2003, 3, № 24, 313-340.
- Wunderlich F., Benten W., Lieberherr M. Testosterone signaling in T cells and macrophages // *Steroids*. 2002, 6, № 67, 535-538.
- Jane A., Crohon M., Jessup W. Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 // *Circulation*. 1999, № 99, 2 317-2 322.
- Langer C., Gansz B., Goepfert C. Testosterone up-regulates scavenger receptor BI and stimulates cholesterol efflux from macrophages // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002, № 296, 1 051-1 057.
- Nathan L., Shi W., Dinh H. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase // *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 2001, № 98, 3 589-3 593.
- Дедов И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин // *Практическая медицина / Москва*, 2006. 239 с.
- Корпачева-Зінч О.В. Взаємозв'язок між вуглеводним обміном і андрогенами у щурів при експериментальному діабеті та кастрації // *Проблеми ендокринної патології*. 2005, №4, 46-51.
- Марчук Н.Ю. Роль інсулінової резистентності в розвитку синдрому полікістозних яйників у дівчат-підлітків // *Проблеми ендокринної патології*. 2005, №3, 72-86.
- Корпачева-Зінч О.В. Зміни показників андрогенної забезпеченості організму у хворих на цукровий діабет 2-го типу при довготривалому призначенні сенситайзерів інсуліну // *Український медичний часопис*. 2006, №3, 90-98.

## Явища андрогенодефіциту частіше спостерігали у хворих зі збільшенням тривалості захворювання на діабет

### Androgenic dysfunction in patients with diabetes mellitus type 2 combined with stable angina

Y.H. Zaremba, O.S. Kapustynska, O.O. Kapustynskyy

Lviv Danylo Halyskij National Medical University, Lviv, 79010 Ukraine

**Summary:** The study involved 120 patients with diabetes mellitus in combination with stable angina (SA). The average age of surveyed men and women was  $56,12 \pm 3,82$  and  $63,28 \pm 1,05$  years respectively. Comparison group consisted of 30 patients with angina without diabetes. Research conducted by androgenic status on the basis of clinical and laboratory examinations: questionnaire survey of symptoms of aging in men, clinical signs androhenodefitsytu in women (decreased libido, depression, fatigue), scale-Ferrimana Hollveya, determination of total testosterone (TT), sex hormone binding globulin (SGHB) by ELISA and by calculating an index of free androgens (FAI). Found that diabetes type 2 diabetes in conjunction with the SA is characterized by violation of androgenic Balance: 47.2% men and 13.4% of women reduced the level of TT in 41.8% of women - increases. Most patients with this pathology decreased concentration SGHB, which leads to a significant increase in FAI women and eliminates low FAI in men. Development hipoandroheniyi syndrome in patients with diabetes type 2 diabetes in conjunction with SA associated with violations of insulin sensitivity and long-term course of disease. Signs of hyperandrogenism frequently found in women with diabetes duration of 5 years and increased indices of insulin sensitivity.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, stable angina, androgenic dysfunction. ■

# Порівняльна характеристика доброякісних і злоякісних пухлин щитоподібної залози фолікулярного походження

[ В.Г. Хоперія ]

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

**Резюме:** Фолікулярна аденома (ФА) ЩЗ – цілком оточена капсулою пухлина, позбавлена судинної, лімфатичної або капсулярної інвазії, а також характерних для папілярного раку (ПР) ЩЗ ядерних ознак атипії. Тим не менш у деяких ФА визначаються ознаки ядерної атипії, характерні для фолікулярного раку (ФР) і фолікулярного варіанту (ФВ) ПР ЩЗ, які можуть розглядатися як попередники злоякісної трансформації. Тому для визначення атипичних аденом (АА), які можуть бути передраковими, використовується об'єктивна оцінка ядерного хроматину. Із метою перевірки цієї гіпотези із застосуванням автоматизованої системи аналізу зображень проаналізовано структуру хроматину 3 000 ядер клітин пухлин ЩЗ: 10 випадків ФА, 10 ФР і 10 ФВ ПР і визначено відмінності між цими класами пухлин. Також проаналізовано 9 випадків АА з паралельним визначенням активації мутації N2-RAS та експресії RET. У 2 випадках АА структура хроматину відповідала ФА, у 2 – ФР ЩЗ, у 3 – ПР ЩЗ. В одному випадку АА виявлено рівну кількість ядер, характерних для ФР і ПР, і в одному випадку визначено суміш трьох типів ядер (ФА, ФР, ПР). Мутацій RAS або RET у випадках ФА не виявлено. Мутації N2-RAS виявлено у 33% випадків АА, 20% ФР і 20% ФВ ПР без кореляції зі структурою хроматину. Експресія мутації RET визначалася у 45% АА, 20% ФР і 50% ФВ ПР, корелювала з ядерними ознаками, характерними для ПР. Отже, група АА – гетерогенна група, до якої входять доброякісні пухлини та пухлини з морфологічними і молекулярними особливостями ФР і ПР ЩЗ, які можуть бути попередниками обох типів РЩЗ.

**Ключові слова:** фолікулярна аденома щитоподібної залози, рак щитоподібної залози, системи комп'ютерного аналізу зображень.

Фолікулярна аденома щитоподібної залози (ФА ЩЗ) – це цілком інкапсульована пухлина без ознак інвазії, характерних для фолікулярного раку (ФР), і без типових для папілярного раку (ПР) ознак атипії ядер [1]. Термін «атипова аденома» (АА) запропоновано для характеристики ФА, які за своїми морфологічними ознаками солідного росту відрізняються від звичайної аденоми, проте і після дослідження серійних зрізів капсули пухлини не виявляються ознаки інвазії капсули або судин [2]. Відповідно до критеріїв ВООЗ 2004 р., АА

входить до класу ФА і характеризується значною щільністю клітин, наявністю мітозів із цитологічними ознаками атипії. На практиці такі пухлини важко диференціювати з фолікулярним варіантом папілярного раку (ФВ ПР), для якого характерна фолікулярна будова, ядерні ознаки ПР, наявність або відсутність ознак інвазії. Із метою вирішення цієї діагностичної проблеми до АА включено пухлини з «обмеженими ядерними ознаками ПР» (ОЯОПР) [3]. Нарешті, як зазначено в останньому виданні класифікації пухлин ЩЗ [1], термін

«атипова аденома» став «сміттєвим кошиком, до якого неадекватно відносять будь-які випадки пухлин із невизначеними ознаками ядерної атипії». Для уникнення неточностей у діагностиці та лікувальній тактиці запропоновано замінити термін «атипова аденома» на «гіперклітинний вузол», що дозволяє патологам відносити такі пухлини до класу доброякісних. Проте у деяких випадках пухлин з ОЯОП описано віддалені метастази, що стало причиною наполягання багатьма патологами на віднесенні таких пухлин до класу злоякісних [4]. Ця проблема пояснює тенденцію до гіпердіагностики ФВ ПР, а також наявність значних розбіжностей між інтерпретаціями ядерних ознак ПР ЩЗ патологами [5]. Із метою вирішення даної проблеми Чорнобильською групою патологоанатомів запропоновано віднести АА до групи «диференційованих пухлин із невизначеним потенціалом злоякісності». Це підтверджує існуючу концепцію розвитку атипової аденоми, відповідно до якої такі пухлини мають низку ознак раку щитоподібної залози (РЩЗ), і можуть мати передраковий характер [6].

Активация онкогена RET відіграє важливу роль у розвитку ПР ЩЗ через транслокації гена RET/PTC [7], у той час як мутації онкогена RAS у кодони 61 N-RAS (N2-RAS) є характерними для ФР ЩЗ [8]. Показано кореляцію активації RET з ядерними ознаками ПР ЩЗ [9]. Проте інтерпретація структури хроматину під час гістологічного дослідження дуже суб'єктивна [10]. Для розробки об'єктивних критеріїв діагностики пухлин ЩЗ проаналізовано ядерні ознаки різних підтипів фолікулярних пухлин із застосуванням комп'ютерної морфометрії [11]. Із метою оцінки біологічного значення ядерних змін в АА за допомогою комп'ютерної морфометрії проаналізовано цифрові зображення ядер клітин типових і атипових фолікулярних пухлин ЩЗ. Одержані дані порівняно з результатами визначення мутації N2-RAS і активації RET.

## Матеріали і методи

Гістологічний діагноз встановлювали три незалежні патологоанатоми відповідно до критеріїв ВООЗ [1] на парафінових зрізах пухлин 39 пацієнтів, прооперованих із приводу захворювань ЩЗ на базі хірургічного відділу Українського науково-практичного

центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (Центр). За результатами гістологічного дослідження виявлено 10 ФА, 9 АА, 10 ФР і 10 ПР ЩЗ. У жодному з 9 випадків АА не виявлено клінічних ознак РЩЗ. Протягом 5-річного поопераційного спостереження 4 випадків АА ані місцевих рецидивів, ані метастазів не виявлено. У випадково відібраних полях зору знаходили близько 100 ядер фолікулярних клітин.

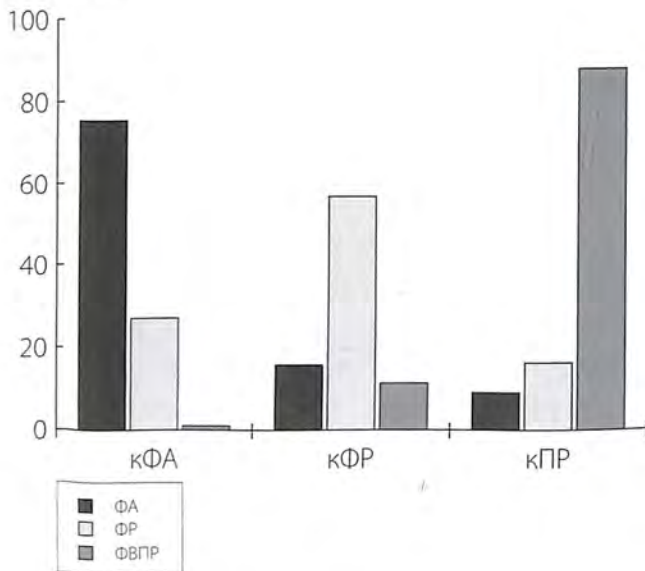
Кожне ядро оцінювали за 16 критеріями. Точне математичне визначення цих показників наведено у керівництві програмного забезпечення обробки цифрових зображень SAMBA-2000. Ці показники розділено на три параметричні групи: (I) розмір і форма (розраховуються на підставі раніше знайдених

контурів об'єкту), (II) денситометричні показники (розраховуються з раніше обчислених гістограм з урахуванням оптичної щільності розподілу точок зображень ядра), (III) текстурні особливості (розраховуються методом сумісної появи матриці або обчислюються шляхом кодування довжин серій). Для калібрування статистичної моделі аналізу спочатку аналізували ядра клітин у типових пухлинах (ФА, ФР, ПР ЩЗ), а потім в АА.

Одержані результати проаналізовано за допомогою статистичної програми SPSS (США). Значення кількісних змінних проаналізовано за допомогою непараметричного тесту Колмогорова-Смірнова. База даних цифрових зображень включала 3 000 ядер клітин 30 випадків пухлин: 10 ФА, 10 ФР і 10 ФВ ПР. Із метою визначення змінних, за допомогою яких можливо розрізнити ядра клітин ФА, ФР, ФВ ПР, проведено дискримінантний аналіз із попереднім ступінчастим відбором змінних на підставі мінімізації лямбди Wilk. За допомогою лінійних функцій дискримінації цих змінних розраховано 3 формули, що визначали 3 типи клітин. Ці формули використовували для класифікації ядер (рис. 1).

Екстракцію ДНК проведено після мікродисекції пухлин із гістологічних препаратів із використанням Qi-Amp DNA mini kit. Ампліфікацію екзонів 2 N-RAS проведено за допомогою полімеразноланцюгової реакції (ПЛР) із використанням відповідних праймерів і набору HotStar Taq DNA Polymerase (Qiagen). Продукти ПЛР оцінено за допомогою електрофорезу у 3% агарозному гелі.

**Рисунок 1.** Результати морфометричної рекласифікації клітин фолікулярної аденоми (ФА) фолікулярного раку (ФР), фолікулярного варіанту папілярного раку (ФВ ПР) та атипової аденоми (АА)



кФР – клітини ФВ ПР; кФР – клітини ФР; кФА – клітини ФА.

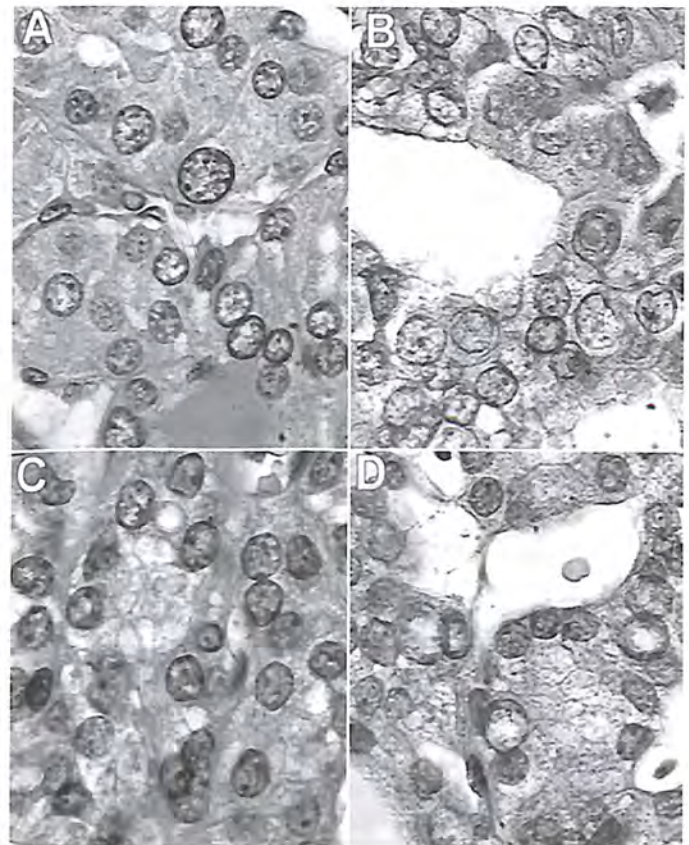
Імуногістохімічне дослідження RET проведено після пригнічення ендогенної пероксидази з використанням поліклональних антитіл C19 (Vector Lab, США) у розведенні 1:100 і набору для візуалізації імунної реакції Vectastain Universal Quick kit (Vector Lab, США).

## Результати та їх обговорення

За результатами комп'ютерного аналізу зображень відібрано 12/16 найбільш дискримінативних змінних: 4 змінні розміру та форми, 2 денситометричні та 6 текстурних. З 000 моделей клітин розподілено на 3 групи: характерні для ФА (кФА), типові для ФР (кФР) і типові для ПР ЩЗ (кПР) клітини. Застосування комп'ютерної формули, яка визначала тип клітин, серед 3 000 клітин рекласифіковано 73% (див. рис. 1). За результатами аналізу зображень 1 000 клітин ФА склалися з 75,5% кФА, 15,6% кФР і 8,9% кПР, у 1 000 клітин, отриманих із ФР, 56,8 % відповідали кФР, 27% – кФА і 16,2% – кПР ЩЗ, серед 1 000 клітин, отриманих із ФВ ПР, 88% відповідали кПР, 11% – кФР і 1% – кФА. Морфологічні особливості ядер, характерні для ФР і ПР, наведено на рис. 2.

Індивідуальне морфометричне дослідження окремих пухлин показало, що 9/10 випадків ФА було представлено кФА. В одному випадку ФА виявлено 5% кФА, 35% кФР і 55% кПР. У 7/10 випад-

**Рисунок 2.** Морфологічні ознаки клітин фолікулярної аденоми (А), фолікулярного варіанту ПР (В), атипової аденоми з переважанням клітин ФР (С) або ПР (D)



ках ФР визначено переважання кФР. У 2 випадках ФР кількість кФР і кПР була однаковою, а в одному випадку ФР із мінімальною інвазією переважали кФА (89%). У 10/10 ФВ ПР переважали кПР.

В усіх дев'яти АА пропорція кФА, кФР і кПР була майже однаковою (27,9%, 33,8% і 38,3% відповідно). В 2/9 випадках АА переважали кФА, у 2/9 – кФР і у 3/9 – кПР. В одному випадку виявлено майже однакову кількість кФР і кПР (46% і 49% відповідно). В одному випадку визначено 24% кФА, 30% кФР і 46% кПР. Типові морфологічні ядерні ознаки в АА з переважанням кФР і кПР наведено на рис. 2.

Мутації N2-RAS у кодоні 61 виявлено в 0/10 випадків ФА (0%), у 2/10 ФР (20%), у 2/10 ФВ ПР (20%) і в 3/9 АА (33,3%). Навіть після повторного гістологічного дослідження пухлин із мутаціями N2-RAS морфологічних ознак злоякісності виявлено не було. Не визначено кореляції між частотою мутації N2-RAS і вмістом у пухлині кФА, кФР і кПР.

Експресію RET виявлено в 0/10 випадків ФА (0%), у 2/10 ФР (20%), у 5/10 ФВ ПР (50%). Реакція була помірною або низькою та локалізувалася

в цитоплазмі. Визначено істотну кореляцію між експресією RET і кількістю кПР у досліджуваних пухлинах ( $P=0,001$ ). З іншого боку, визначено обернено пропорційний зв'язок між кількістю кФА та експресією RET ( $P=0,007$ ). У трьох пухлинах (1 АА, 1 ФР і 1 ФВ ПР) знайдено як мутації N2-RAS, так і експресію RET. У цих випадках позитивну імуногістохімічну реакцію виявлено лише у клітинах зі світлими ядрами.

Незважаючи на те, що дискусія про термінологію атипичних пухлин ШЦЗ точиться вже понад півстоліття, фактичне значення ядерної атипії в інкапсульованих пухлинах залишається загадкою. Тим не менш у цитологічній діагностиці захворювань ШЦЗ визначено кореляцію ознак ядерної атипії зі злоякісним процесом [12]. Як наслідок, широке застосування тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) у діагностиці вузлів ШЦЗ призвело до збільшення частки виявлення раку та АА у структурі операцій із приводу захворювань залози. Дійсно, на ранніх етапах, перед введенням у рутинну практику ТАПБ, частка виявлення АА під час гістологічного дослідження коливалася від 2,7% до 9,8% від усіх ФА. Із впровадженням використання ТАПБ у Центрі частка таких пухлин у структурі ФА зросла до 14%. Отже, необхідність ліпшого розуміння фактичного значення ознак ядерної атипії у ФА зростає.

Раніше було показано, що мутації N2-RAS у кодні 61, залучені до процесу фолікулярного канцерогенезу, відсутні у випадках ФА, але виявлялися з однаковою частотою в АА (23%) і у ФР (17,6%) [8]. З іншого боку, продемонстровано позитивну імунну реактивність RET у зонах ОЯОПР [9]. Також у деяких клітинах АА виявлено мутації p53. Отже, АА можуть передувати РЩЗ. Оскільки в основі морфологічних відмінностей ФР і ПР лежать ядерні ознаки атипії, ми припустили, що ядра клітин АА можуть мати «папілярний» (тонкий) або «фолікулярний» (грубий) ядерний фенотип хроматину [10]. Аби перевірити цю гіпотезу, проведено автоматизований аналіз зображень ядерного хроматину у 39 типових і нетипових фолікулярних пухлинах, а також визначено мутації N2-RAS у кодні 61 та активацію онкогена RET.

Використовуючи ядра класичної фолікулярної пухлини як контроль, калібровано методику аналізу, що дало змогу розрізнити ядра клітин ФА, ФР і ПР ШЦЗ. За допомогою цього методу успіш-

но діагностовано РЩЗ у 19/20 випадках, а також визначено гістологічний підтип 26/30 типових фолікулярних пухлин. Чутливість такого методу для діагностики злоякісного процесу склала 95%, що відповідає попереднім результатам. Точність для діагностики типу пухлини склала 86,6 %, що підтверджує дослідження про можливість виділення ядер клітин ФА, ФР і ПР за допомогою морфометричного аналізу [11]. Цікаво, що всі три

### **Атипичні аденоми мають такі морфологічні й онкогенні ознаки, що дозволяють припустити можливість їх передування будь-якому типу раку щитоподібної залози**

типи клітин (ФА, ФР і ПР) у різних пропорціях присутні в досліджуваних пухлинах (ФА, ФР і ФВ ПР). Цей факт підтверджує гіпотезу про неоднорідність фолікулярної пухлини, навіть якщо її визнано «типовою» за ре-

зультатами гістологічного дослідження. Ми припустили, що така неоднорідність лежить в основі перекриття ядерних ознак між різними підтипами доброякісних і злоякісних пухлин ШЦЗ. Отримані результати дослідження 9 випадків АА підтвердили це припущення.

Дійсно, лише у двох випадках АА виявлено фенотип істинної аденоми з переважанням кФА, тоді як у 7 випадках в основному виявлялися кФР та/або кПР ШЦЗ, тобто переважали ядерні ознаки злоякісних пухлин. Цікаво, що у 2 випадках АА виявлено приблизно однаковий відсоток кФА, кФР і кПР. Такі пухлини нагадують «гібридні» фолікулярні пухлини, які мають ознаки як ПР, так і ФР ШЦЗ, що підтверджує потенційне існування пухлин змішаних форм [10].

Мутації N2-RAS не виявлено у випадках ФА, але майже з однаковою частотою визначено у випадках АА (33%), ФР (20%) і ФВ ПР (20%), що узгоджується з попередніми даними про те, що АА може передувати РЩЗ [8]. Визначення в деяких випадках АА головним чином кФР і кПР, а також аналогічної частоти мутацій N2-RAS у випадках АА, ФР і ФВ ПР узгоджується з виявленою кореляцією між фолікулярною будовою ПР та активацією мутації RAS [13]. Зазвичай мутації RAS зрідка виявляються за класичного варіанта ПР ШЦЗ і пов'язані з кодуючим геном K-RAS, а не N2-RAS [8]. Виявлення активації мутації N2-RAS у випадках АА та істинно злоякісних пухлинах фолікулярної будови свідчить про вплив цього онкогена на підтримку фолікулярного типу росту незалежно від ядерного фенотипу.

За результатами імуногістохімічного дослідження експресію RET виявлено з аналогічною частотою у випадках АА та ФВ ПР (45% і 50%).

Експресію цього онкогена з антитілами проти його тирозин-кіназного (ТЗ) домену визначено приблизно у 40-86% випадків ПР ЩЗ [14], що підтверджено ПЛР [15]. Таку експресію може бути пов'язано з активацією транслокацій RET/PTC або діяльністю «дикого» типу онкогена RET [16]. Відмінності в частоті виявлення RET пов'язують із географічними та екологічними особливостями [17]. Найчастіше онкогени RET визначали в пухлинах ЩЗ пацієнтів після зовнішнього або внутрішнього опромінення [14]. Транслокації RET/PTC виявлено в доброякісних пухлинах після аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС), а також у доброякісних пухлинах ЩЗ пацієнтів, які зазнали інших видів зовнішнього опромінення [18]. Висока частота виявлення онкогена RET у пухлинах ФВ ПР пояснюється тим, що до досліджуваної серії увійшли пухлини пацієнтів, які мешкають у регіонах України, забруднених після аварії на ЧАЕС. У випадках ФА без ознак атипії клітин активацію RET не виявлено, тоді як частота даного онкогена в пухлинах АА була подібною до такої у ФВ ПР, що відповідає результатам про активацію RET/PTC у фолікулярних пухлинах з ОЯОПР [9, 10]. У випадках АА, як і ПР, імунореактивність RET специфічно корелювала з часткою моделей-клітин ПР, що підтверджує дані про те, що саме активація RET викликає у клітинах ЩЗ появу морфологічних ядерних ознак ПР (просвітлення хроматину, нерегулярність контуру) [19].

Слід зауважити, що у трьох випадках (1 АА, 1 ФР і 1 ФВ ПР) мутації RAS і RET виявлено в кожній пухлині, що пояснює різні молекулярні порушення в основі «фолікулярного» і «папілярного» шляхів канцерогенезу ЩЗ. Це пояснює також труднощі в диференційній діагностиці фолікулярного та папілярного підтипу пухлин ЩЗ.

Отже, група фолікулярних пухлин ЩЗ є гетерогенною та включає істинно доброякісні пухлини, позбавлені ознак ядерної атипії, та атипіві пухлини, що мають як морфологічні, так і генетичні риси передінвазійних злоякісних новоутворень. Такі атипіві пухлини мають морфологічні й онкогенні ознаки ФР і ПР, що дозволяє припустити можливість їх передування будь-якому типу РЩЗ. Цей факт узгоджується з даними багаторічних спостережень ФР на тлі вузлового зоба та пояснює вузловий, повільний та інкапсульований характер росту більшості ФВ ПР. Щодо тривалої дискусії про термінологію фолікулярних пухлин [4], одержані результати підтверджують аргументи на користь існування проміжного етапу між аденомою та раком ЩЗ.

Який би термін не обрали для найменування атипівіх фолікулярних пухлин, існує необхідність їх виділення із загальної групи аденом для аналізу прогностичних чинників і тривалого спостереження, що дозволить розробити оптимальну тактику лікування.

## Висновки

1. Чутливість морфометричного аналізу цифрових зображень для діагностики злоякісного процесу складала 95%, діагностична ефективність для діагностики типу пухлини складала 86,6%, що підтверджує можливість виділення ядер клітин ФА, ФР і ПР за допомогою цього методу.

2. Доведено, що типові фолікулярні аденоми ЩЗ є істинно доброякісними пухлинами і цілком відповідають визначенню «фолікулярна аденома». Встановлено, що ФА не містять молекулярних аномалій, характерних для раку (мутації онкогенів RAS або RET). Тому малоімовірно, щоб цей тип пухлин включався у процес злоякісної трансформації.

3. Встановлено, що атипіві аденоми є початковим етапом у розвитку злоякісних пухлин ЩЗ. Молекулярні та морфометричні дослідження підтвердили присутність у цих пухлинах аномалій, характерних як для фолікулярного, так і для папілярного канцерогенезу (мутації N2-RAS – 33% випадків, експресія мутації RET – 45%). Тому ми вважаємо, що атипіві аденоми можуть трансформуватися як у ФР, так і у ПР ЩЗ.

4. Встановлено, що молекулярні механізми канцерогенезу ЩЗ не можуть розглядатися лише як «фолікулярний шлях» або «папілярний шлях», а тому не є ексклюзивними або специфічними. Комбінація молекулярних аномалій, присутніх у ФР і ПР, може призвести до формування пухлин, що мають морфологічні та біологічні ознаки обох типів раку ЩЗ.

## Література

1. Rosai J., Carcangiu M.L., De Lellis R.A. Tumors of the thyroid gland. In: Atlas of Tumor Pathology. Washington, 1992, 161-182.
2. Baloch Z. W., Livolsi V.A. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist // Am. J. Clin. Pathol. 2002, 117, 143-150.
3. De Micco C., Vassko V., Henry J.F. Interest of thyroid peroxidase immunocytochemistry in the preoperative fine needle aspiration diagnosis of follicular variant of thyroid papillary cancers // Surgery. 1999, 126, 1 200-1 204.

4. Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with bone metastases // *Modern Pathology*. 2000, 13, 861-865.
5. Chan J.K. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma // *Am. J. Clin. Pathol.* 2002, 117, 16-8.
6. Vassko V., Garcia S., Henry J.F., De Micco C. Expression of proliferating cell nuclear antigen in follicular thyroid tumors: correlation with clinicopathological findings // *Oncol. Rep.* 1999, 6, 359-364.
7. Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z. et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma // *Cancer Res.* 2003, 63, 1 454-1 457.
8. Vasko V., Ferrand M., Di Cristofaro J. et al. Specific pattern of ras oncogene mutations in follicular thyroid tumors // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003, 88, 2745-2752.
9. Fusco A., Chiappetta G., Hui P. et al. Assessment of RET/PTC oncogene activation and clonality in thyroid nodules with incomplete morphological evidence of papillary carcinoma: a search for the early precursors of papillary cancer // *Am. J. Pathol.* 2002, 160, 2 157-2 167.
- 10.-19. \*

## Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы фолликулярного происхождения

**В.Г. Хоперия**

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

**Резюме.** Фолликулярная аденома (ФА) ЩЖ – опухоль фолликулярного происхождения, полностью окруженная капсулой без сосудистой, лимфатической или капсулярной инвазии, а также характерных для папиллярного рака (ПР) ЩЖ ядерных признаков атипичности. Тем не менее в некоторых ФА определяются признаки ядерной атипичности, характерные для фолликулярного рака (ФР) и фолликулярного варианта (ФВ) ПР ЩЖ, которые могут рассматриваться как предшественники злокачественной трансформации. Поэтому для определения атипичных аденом (АА), которые могут быть предраковыми, используется объективная оценка ядерного хроматина. С целью проверки этой гипотезы с применением автоматизированной системы анализа изображений проанализирована структура хроматина 3 000 ядер клеток опухолей ЩЖ: 10 случаев ФА, 10 ФР и 10 ФВ ПР и определены различия между этими классами опухолей. Также проанализированы 9 случаев АА с параллельным определением активации мутации N2-RAS и экспрессии RET. В 2 случаях АА структура хро-

матина отвечала ФА, в 2 случаях – ФР ЩЖ, в 3 случаях – ПР ЩЖ. В одном случае АА обнаружено равное количество ядер, характерных для ФР и ПР, и в одном случае определена смесь трех типов ядер (ФА, ФР, ПР). Мутаций RAS или RET в случаях ФА не обнаружено. Мутации N2-RAS выявлены в 33% случаев АА, 20% ФР и 20% ФВ ПР без корреляции со структурой хроматина. Экспрессия мутации RET определялась в 45% АА, 20% ФР и 50% ФВ ПР, коррелировала с ядерными признаками, характерными для ПР. Таким образом, группа АА – гетерогенная группа, в которую входят доброкачественные опухоли и опухоли с морфологическими и молекулярными особенностями ФР и ПР ЩЖ, которые могут быть предшественниками обоих типов РЩЖ.

**Ключевые слова:** атипичная аденома, рак щитовидной железы, системы компьютерного анализа изображений.

## Comparative characteristics of benign and malignant tumors of thyroid follicular origin

**V. Khoperia**

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

**Summary.** Thyroid follicular adenomas (FA) are encapsulated tumors lacking vascular, capsular or lymphatic invasion and the typical nuclear features of papillary carcinoma (PC). However, some FA demonstrate nuclear atypia reminiscent of either follicular carcinomas (FC) or follicular variant of papillary carcinomas (FVPC), suggesting they may represent precursors of malignant transformation. We hypothesized that an objective evaluation of nuclear chromatin patterns could be used to define atypical follicular tumors (AFT) that are likely to be premalignant. To test this hypothesis, we used a computer-aided image analysis system to define the chromatin pattern of nuclei from thyroid tumors. To validate the system, we analyzed 3 000 nuclei from 10 FA, 10 FC, and 10 FVPC samples and accurately distinguished between these classes of tumors. Then, we analyzed 9 AFT and, in parallel, we analyzed the tumors for activating mutations of N2-RAS and over-expression of RET. The predominant chromatin pattern of AFT was of FA type in 2 cases, FC type in 2 cases, and PC type in 3 cases. One case contained similar numbers of FC and PC nuclei and one was comprised of a mixture of the three nuclear types. Neither RAS mutation nor RET overexpression were detected in FA. N2-RAS mutations were found in 33% of AFT, 20% of FC and 20% of FVPC without correlation with chromatin pattern. Over-expression of RET was detected in 45% of AFT, 20% of FC and 50% of FVPC and was correlated with PC nuclei. These results show that AFT are a heterogenous group of tumors, containing genuine benign tumors and tumors that share morphological and molecular features with follicular and papillary carcinomas that might be precursors of both types of thyroid carcinomas.

**Key words:** thyroid follicular adenomas, thyroid carcinomas, computer-aided image analysis system. ■

\* повний перелік літератури – у редакції

(Надійшло 21.02. 2012)

# Алгоритм діагностики і лікування синдрому біологічно неактивного гормону росту (клінічний випадок)

[ Н.А. Спринчук ]

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Затримкою росту супроводжуються багато ендокринних, соматичних, генетичних і хромосомних захворювань, внаслідок чого виникають труднощі у визначенні етіології низькорослості та призначенні адекватної терапії. Найчастіше відставання в рості обумовлене конституціональними особливостями розвитку дитини. Важливо розуміти, що чинники затримки росту можуть діяти на організм із моменту внутрішньоутробного розвитку і до припинення фізіологічного процесу росту [1].

Розпізнати роль генетичних чинників без медико-генетичного дослідження дуже складно, особливо коли йдеться про патологію, яка зустрічається не часто. Синдром біологічно неактивного гормону росту (БНГР) – це генетично детерміноване захворювання, що з раннього дитинства клінічно проявляється як ізольована соматотропна недостатність. Із моменту включення синдрому БНГР у міжнародну класифікацію за етіологією низькорослості (KIGS, Aetiology Classification List, Ranke M. B., 1999, 2.1.5.1) ця нозологія діагностується дедалі частіше [2]. Складнощі діагностики полягають у тому, що, поряд із затримкою росту і біологічного віку, секреція гормону росту (ГР) та

інші функції гіпофіза не змінені, а єдиним гормонально зміненим проявом є істотне зниження рівня соматомедули С. Проте ця ознака характерна і для синдрому Ларона, тому необхідне проведення диференціальної діагностики між цими двома генетично детермінованими захворюваннями [3, 4].

На сьогодні відомо два типи мутації у гені ГР, які інактивують соматотропний гормон, тобто перетворюють його на біологічно неактивний. За мутацією першого типу (класичний гормоночутливий варіант синдрому БНГР, тип Коварськи) пацієнти є гетерозиготними носіями мутації D112G гормону росту, де у 112 кодоні гліцин замінено на аспарагін. За умов призначення таким хворим препаратів ГР відмічається значний підйом рівня соматомедули С із подальшим ростовим ефектом [5-7]. Інший тип БНГР (гормоночутливий) є результатом гетерозиготної R77C мутації гормону росту, що призводить до змін молекули ГР із заміною в 77 кодоні нуклеотидної основи цистеїну на аргінін і ще більшою мірою, ніж при мутації першого типу, знижує біологічну активність ГР. Цей мутантний гормон має домінантно негативну дію, при цьому призначення терапії гормоном росту не сприяє підвищенню рівня інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) і не призводить до терапевтичного ефекту [8,9].

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України», вул. Вяшгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

Із метою визначення форми синдрому БНГР і диференціальної діагностики з синдромом Ларона (рецепторна нечутливість до ГР, мутація в гені рецептора ГР), а також для вибору адекватної дози ГР необхідно проводити чотириденну пробу з введенням ГР і подальшим дослідженням рівня ІФР-1. Цей тест полягає у введенні генно-інженерного соматропіну (0,033 мг/кг/добу, підшкірно, впродовж 4 днів) і визначенні рівнів ІФР-1 натще до першої ін'єкції ГР і наступного дня після закінчення проби. При отриманні негативного результату проби рекомендовано проведення медико-генетичного дослідження ГР [10].

Діагностика багатьох рідкісних змішаних синдромів первинного порушення росту і хромосомної патології заснована головним чином на типовому фенотипі. Діти, що страждають на синдром БНГР за фенотипом не відрізняються від таких з ізольованою соматотропною недостатністю, а також від дітей, що мають низькорослість у результаті рецепторної нечутливості до гормону росту. На тлі різкого відставання в рості з раннього віку, іноді з внутрішньоутробного періоду, затримки швидкості зростання і кісткового дозрівання у дітей зберігаються нормальні пропорції тіла.

## Клінічний випадок

**Хворий І.**, стать – чоловіча, вік – 4 роки 10 міс., батьки звернулися із скаргами на відставання в рості з перших років життя. За останній рік дитина виросла на 2 см. З приводу відставання в рості раніше не обстежувався і не лікувався.

**Анамнез:** народився у строк, від 1-ї нормальної вагітності і пологів. Довжина тіла при народженні – 49 см, маса тіла – 2 700 г.

На сьогодні перебуває на диспансерному обліку в окуліста з приводу вродженої косоокості, що сходиться, складного далекозорого астигматизму. Часто хворіє на ГРВІ. Травм, операцій не було.

Ріст мами – 162 см, ріст тата – 164 см. Братів і сестер немає.

Об'єктивний огляд: ріст – 91,2 см, маса тіла – 12,6 кг.

H-SDS = - 3.8 SD. Рентген-вік – 2 роки 6 міс. ІМТ – 15,2 кг/м<sup>2</sup>.

Правильної пропорційної статури, нормально-го живлення. Шкіра нормальної вологості. Відмічено сидлоподібне перебісся, широко розставлені

очі, гіпоплазія нижньої щелепи, відкоплені вуха. Психомоторний розвиток відповідає віку. Неврологічний статус не порушений. Кістково-м'язова система в нормі. З боку внутрішніх органів – без патологічних змін. Статевий розвиток – 1-ша стадія за Таннером.

## Необхідно проводити диференціальну діагностику між синдромом біологічно неактивного гормону росту та іншими синдромами, н-д, синдромом Ларона за допомогою функціональної проби з ГР

Результати лабораторного і гормонального обстеження: загальний аналіз крові і сечі – без патологічних змін. Цукор крові натщесерце – 4,23 ммоль/л. Калій сироватки – 4,1 ммоль/л, натрій сироватки – 139

ммоль/л, кальцій сироватки – 2,21 ммоль/л. Біохімічні показники – в межах референтних значень.

ТТГ – 2,14 мкМЕ/мл, Т<sub>4</sub> вільний – 17,28 пмоль/л, кортизол – 315 нмоль/л.

Проведення стимуляційної проби з конидіном: СТГ (початковий рівень) – 0,44 нг/мл,

СТГ (проба) – максимальний викид 12,56 нг/мл (за умов адекватної реакції СТГ 10 нг/мл і більше),

СТГ (пічний пік) – 7,9 нг/мл.

ІФР-1 (соматомедин С) – 24,83 нг/мл (референтні вікові показники від 49 нг/мл до 171 нг/мл).

На підставі результатів гормонального обстеження можна припустити, що в пацієнта синдром біологічно неактивного гормону росту, який необхідно диференціювати із синдромом Ларона, соматичною низькорослістю і зниженим недостатнім живленням. Дві останні позиції виключаються, оскільки дитина виховується у нормальній соціально-психологічній обстановці. Перебуває на диспансерному обліку лише в окуліста, з боку серцево-судинної системи, паренхіматозних органів і легенів патології не виявлено, загальні та біохімічні показники в межах референтних значень. Дитина нормального живлення, ІМТ= 15,2 кг/м<sup>2</sup>, що відповідає 50-й перцентилі.

Із метою уточнення діагнозу необхідно провести пробу на чутливість до ГР. Пацієнтові призначений ГР у дозі 0,4 мг/добу о 21:00, щодня, впродовж 4-х днів.

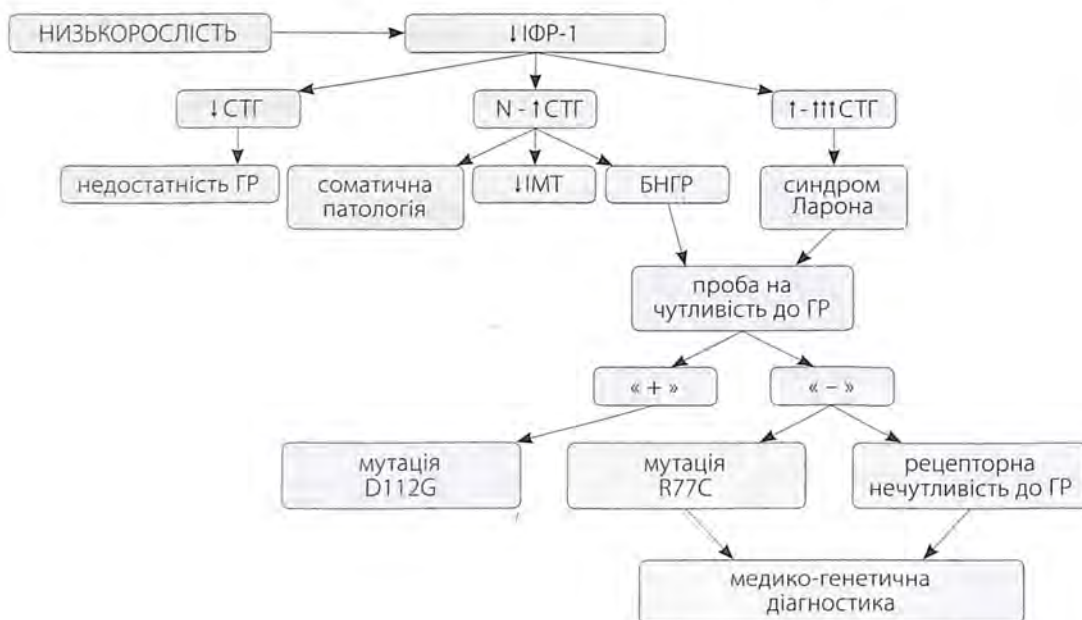
Результати проби :

ІФР-1 (1-й день, ранок) – 21,15 нг/мл;

ІФР-1 (5-й день, ранок) – 52,3 нг/мл.

У цій ситуації показник ІФР-1 збільшився більш ніж удвічі і перебував у межах референтних значень. Це означає, що у дитини має місце синдром БНГР, тип Коварські.

**Рисунок.** Алгоритм діагностики низькорослості за умов зниженого вмісту ІФР-1



**Діагноз.** Гіпофізарний нанізм. Синдром біологічно неактивного гормону росту, тип Коварські (рисунок).

**Лікування.** Пацієнтові призначено гормон росту в дозі 0,4 мг/добу (із розрахунку 0,03 мг/кг/добу), перед сном, щодня, тривало, з корекцією дози і контролем антропометричних показників кожні 3 місяці. Річна надбавка росту впродовж лікування соматропіном склала 11,5 см.

Сьогодні у всьому світі для лікування гіпофізарного нанізму досить успішно застосовують препарати генно-інженерного ГР людини в дозі 0,033 мг/кг на добу [1, 11]. За умов призначення рекомбінантного соматропіну дітям із синдромом БНГР і дотриманні вищезазначених дозових рекомендацій іноді спостерігається недостатній ростовий ефект, який можна пояснити антагоністичною дією мутантного ГР на рецептор ГР.

## Література

1. Делов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М.: ИндексПринт, 1998. 302 с.
2. Ranke M.B. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests / In: Diagnosis of endocrine function in children and adolescents. Basel: Krager, 2003, 107–128.
3. Laron Z. Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome) // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1999, 12, N 1, 231–249.

4. Gent J., Van Den Eijnden M., Van Kerkhof P. et al. Dimerization and signal transduction of the growth hormone receptor // Mol. Endocrinol. 2003, 17, 967–975.
5. Brown R.J., Adams J.J., Pelekanos R.A. et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer // Nature Structural and Molecular Biology. 2005, 12, 814–821.
6. Takahashi K., Kaji H., Okimura Y. et al. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone // New Engl. J. Med. 1996, 334, 432–436.
7. Bancy F., Mujacic M. Recombinant protein folding and misfolding in Escherichia coli // Nature Biotechnol. 2004, 22, 1 399–1 408.
8. Kowarski A.A., Schneider J., Ben-Galim E. et al. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978, 47, 461–464.
9. Takahashi, Y., H. Kaji, Y. Okimura, K. et al. Short stature caused by a mutant growth hormone // N. Engl. J. Med. 1996, 334, 432–436.
10. Фофанова О.В. Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2000. 61 с.
11. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. и др. Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. М.: АСК Юни-он Печатные работы, 2005. с.

(Надійшло 13.03.2012)

# Оптимальная комбинация для лечения сахарного диабета 2 типа – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и метформин

(обзор литературы и собственные данные)

Н.Д. Тронько,  
В.Л. Орленко\*

Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г.Киев, 04114, Украина

**Резюме.** В статье представлены данные о новом классе гипогликемических препаратов – ингибиторах дипептидилпептидазы-4, в частности, о ситаглиптине. Приведены данные основных крупных многоцентровых клинических исследований по изучению эффективности и безопасности ситаглиптина при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Показано, что наибольший гипогликемизирующий эффект достигается при назначении ситаглиптина в комбинации с метформином. Комбинация ситаглиптина и метформина обеспечивает больший эффект увеличения концентрации глюкагонподобного пептида-1, чем монотерапия ситаглиптином. Анализ результатов клинических исследований показал хорошую переносимость ситаглиптина, снижение HbA1c на 0,5-1%, нейтральность в отношении массы тела. Применение ситаглиптина не связано с риском возникновения сердечно-сосудистых событий. В экспериментальных исследованиях ситаглиптин улучшает функцию и увеличивает массу бета-клеток. Это делает ситаглиптин одним из приоритетных препаратов выбора при назначении пациентам, находящимся на монотерапии метформином и не достигающим удовлетворительной компенсации.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, гликированный гемоглобин.

Эффективный контроль сахарного диабета 2 типа (СД-2) является актуальной проблемой, с которой постоянно сталкиваются врачи. Эпидемия СД-2 с

развитием хронических осложнений становится огромным бременем для национальных экономик и систем медицинского обслуживания. По расчетам Международной федерации диабета, этим заболеванием в мире страдают 246 млн людей, что составляет 7,3% населения в возрасте 20-79 лет.

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

Ожидается, что это число значительно возрастет в течение следующего десятилетия и превысит к 2025 г. 380 млн.

Эпидемия СД не обошла стороной и нашу страну. Общее количество больных СД в Украине, по данным 2009 г., достигло 1,2 млн человек, что почти на 1 млн больше по сравнению с 2007 г. Заболеваемость и распространенность СД-1 и 2 типа (СД-1 и СД-2) в Украине имеет устойчивую положительную динамику. При этом 89% новых случаев приходится на СД-2, 11% – на СД-1. В динамике соотношение заболеваемости СД-1 и СД-2 стабильно.

Несмотря на существование многочисленных рекомендаций по изменению образа жизни и наличие разнообразных сахароснижающих лекарственных препаратов, в настоящее время каждые 2 из 3 пациентов с СД-2 не достигают целевых значений гликированного гемоглобина (HbA1c) < 7%, установленных консенсусом Американской и Европейской ассоциаций диабета.

Российские ученые в 2011 г. разработали Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД-2, взяв за основу модель алгоритма ААСЕ/АСЕ (совместный алгоритм Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии) [1]. Общие положения данного консенсуса таковы: 1. Определение индивидуального целевого значения контроля гликемии по уровню HbA1c. 2. Стратификация терапевтической тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c: а) изменение образа жизни; б) при исходном уровне HbA1c от 6,5 до 7,5% достижение целевых значений гликемии возможно при использовании монотерапии сахароснижающими препаратами; в) при исходном уровне HbA1c 7,6 – 9,0% следует сразу назначать комбинированную терапию; г) при исходном уровне HbA1c >9,0% следует назначать инсулинотерапию (изолированную либо в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами). 3. Принятие решения об изменении (интенсификации) ранее назначенной терапии: а) мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c рекомендуется осуществлять каждые 3 мес; б) изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (то есть при отсутствии достижения целевого уровня HbA1c) должно быть

проведено не позднее, чем через 6 мес. 4. Безопасность и эффективность являются приоритетами в выборе лечения. Индивидуальный подход следует применять как на старте терапии, так и на любом этапе лечения.

В ведущих исследованиях прошлого века – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) и Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) – было показано, что поддержание уровня глюкозы максимально близко к нормальным значениям снижает риск развития осложнений [2].

СД-2 – прогрессирующее заболевание, при котором традиционные методы лечения, такие как изменение образа жизни, применение препара-

тов сульфонилмочевины, метформина в качестве монотерапии, в течение относительно короткого времени становятся неэффективными. Открытие и внедрение новых сахароснижающих препаратов –

**В патогенезе СД-2 важны не только относительная и абсолютная недостаточность инсулина, но и дисфункция альфа- и бета-клеток, связанная с действием инкретинов**

ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) обеспечивают возможность дальнейшего улучшения гликемического контроля, что может в конечном счете предотвратить развитие или замедлить прогрессирование неизбежных сосудистых осложнений СД-2.

Установлено, что в патогенезе СД-2 важную роль играют не только относительная и абсолютная недостаточность инсулина, отражающая нарушения секреции инсулина, и инсулинопорезистентность, но и дисфункция альфа- и бета-клеток, связанная с действием инкретинов.

Ситаглиптин – новый пероральный препарат для лечения СД-2. Это первый одобренный препарат нового класса гипогликемических препаратов – ингибиторов ДПП-4. Ингибируя этот фермент, ситаглиптин повышает концентрацию двух известных гормонов семейства инкретинов: глюкозоподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике постоянно в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассо-

цированных с циклическим АМФ. ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона с-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. При низкой концентрации глюкозы в крови перечисленные реакции инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются.

Помимо влияния на стимуляцию биосинтеза инсулина и его секрецию, ГПП-1 оказывает значительное воздействие на другие звенья, опосредующие метаболизм, включая замедление опорожнения желудка, снижение потребления пищи; кроме того, он оказывает трофические эффекты на клетки поджелудочной железы.

Ингибиторы ДПП-4 имеют и другое преимущество перед применяющимися в настоящее время гипогликемическими препаратами. Так как инкретин-опосредованные воздействия на биосинтез и высвобождение инсулина являются глюкозозависимыми, при применении ингибиторов ДПП-4 риск возникновения гипогликемий значительно ниже, чем при применении инсулина, препаратов сульфонилмочевины или меглитинидов. Кроме того, в отличие от инсулина, препаратов сульфонилмочевины или тиазолидиндионов, ингибиторы ДПП-4 не вызывают прибавку массы тела. Благодаря особенностям их действия применение ингибиторов ДПП-4 представляет особый интерес на ранних стадиях СД-2 как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими таблетированными препаратами, так как они могут способствовать протекции бета-клеток.

В экспериментальных исследованиях на животных применение ситаглиптина в течение 2-3 месяцев улучшало параметры углеводного и липидного обмена у мышей со стрептозотоциновым СД (HbA1c, уровень глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы, уровень триглицеридов и свободных жирных кислот). Секреция инсулина в изолированной поджелудочной железе животных, получавших ситаглиптин, была значительно выше, чем в контрольной группе животных, получающих сульфонилмочевину. Гистологический анализ ткани поджелудочной железы леченных ситаглиптином мышей показал увеличение числа инсулин-секретирующих клеток и нормализацию соотношения бета- и альфа-клеток [3]. Таким

образом, согласно данным, полученным на животных, ситаглиптин улучшал функцию и массу бета-клеток. Поскольку ингибиторы ДПП-4 могут восстановить действие ГПП-1 у лиц с диабетом, можно предположить, что такая терапия на ранних стадиях заболевания будет защищать бета-клетки и сможет частично восстановить их способность к нормальной инсулиновой секреции.

Было также проведено значительное количество клинических исследований по применению ситаглиптина у больных СД-2 в качестве моно- и комбинированной терапии [3-7].

Одним из наиболее признанных международных алгоритмов лечения СД-2 является совместный алгоритм ADA (Американской диабетологической ассоциации) и EASD (Европейской ассоциации по изучению диабета), предложенный в 2006 г. и измененный в 2009 г. [2]. В этом документе терапия СД-2 распределена на 2 ряда:

терапия 1-го ряда – с наиболее доказанным терапевтическим эффектом и терапия 2-го ряда – с меньшим уровнем доказанности. Целью сахароснижающей терапии является достижение и поддержание уровня HbA1c < 7%. Терапия 1-го ряда: метформин и активное изменение образа жизни являются первыми базовыми мероприятиями при установлении диагноза СД-2. Если это лечение не приводит к достижению поставленной цели по снижению гликемии в течение 2-3 мес. после инициации терапии, необходимо добавлять второй сахароснижающий препарат. И, как правило, в последнее время врачи стоят перед выбором назначения традиционных препаратов сульфонилмочевины или ингибиторов ДПП-4.

В пользу назначения препаратов ДПП-4 свидетельствуют результаты целого ряда крупномасштабных клинических исследований, опубликованных в последние годы. Так, в работе [4] была представлена оценка эффективности и переносимости ситаглиптина, который назначался пациентам, находившимся на монотерапии метформином с неудовлетворительным гликемическим контролем (HbA1c ≥ 8%, но ≤ 11%). За 54 недели терапии удалось снизить HbA1c на 1%, ситаглиптин хорошо переносился, не влиял на массу тела и не вызывал гипогликемий.

Исследование, представленное D. Williams-Ngman [5], проведенное в 18 странах мира, убедительно продемонстрировало целесообразность

### **Применение ингибиторов ДПП-4 представляет особый интерес на ранних стадиях СД-2 как в виде монотерапии, так и в комбинациях**

назначения инициирующей комбинированной терапии метформином и ситаглиптином при показателях  $HbA1c \geq 8,5\%$ . Исследование длилось 104 недели, в него были включены пациенты, которые недостаточно контролировали гликемию диетой и физическими нагрузками. Сравнивались группы пациентов на монотерапии метформином, ситаглиптином и на комбинированной терапии этими препаратами. Было установлено, что раннее назначение комбинированной терапии позволило достичь большего снижения уровня  $HbA1c$  за счет нормализации как тощаковой, так и постпрандиальной гликемии. Было отмечено более существенное снижение массы тела при не увеличенном количестве побочных эффектов (гипогликемий) в процессе лечения комбинированной терапией, чем при применении одного из средств в качестве монотерапии.

В статье D. Williams-Nerman et al. [6] представлен обобщенный анализ 19 двойных слепых рандомизированных исследований по применению ситаглиптина в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами (метформином, пиоглитазоном, сульфонилмочевинной совместно с метформином, инсулином совместно с метформином, розиглитазоном совместно с метформином) у 10 246 пациентов с СД-2. Анализ результатов исследований показал хорошую переносимость ситаглиптина, снижение  $HbA1c$  от 0,5 до 1%, нейтральность в отношении массы тела. Применение ситаглиптина не было связано с риском возникновения сердечно-сосудистых событий.

T. Sech с соавт. [7] сравнивали применение комбинации метформина с ситаглиптином или с глипизидом у пациентов с СД, у которых не был достигнут удовлетворительный контроль гликемии на монотерапии метформином. Добавление обоих препаратов к метформину обеспечивало сходную сахароснижающую эффективность в отношении снижения гликозилированного гемоглобина после двухлетнего лечения. Количество пациентов, у которых уровень гликозилированного гемоглобина был ниже 7%, не отличалось от такового в группе сравнения. Ситаглиптин при совместном применении с метформином хорошо переносился и характеризовался более низким риском гипогликемии, чем сочетание глипизида и метформина. К концу исследования у пациентов, принимавших

ситаглиптин и метформин, вес снизился, а у получавших глипизид и метформин – увеличился.

Хочется обратить внимание на одну из последних публикаций о сравнении эффективности и переносимости ситаглиптина и глимипирида у пациентов, находившихся на монотерапии метформином и не достигших удовлетворительной компенсации. После 30 недель терапии были получены сравнимые результаты по снижению  $HbA1c$  (на 0,47% в группе, получавшей ситаглиптин, и на 0,54% в группе, получавшей глимипирид), однако у больных, принимавших глимипирид, отмечалось достоверное увеличение количества гипогликемий (22% против 7%). Прибавка в весе в этой группе составила 1,2 кг, тогда как у получавших ситаглиптин больных отмечалось снижение веса на 0,8 кг. Подтвержденная эффективность и

### **Анализ применения ситаглиптина у 10 246 пациентов показал хорошую его переносимость, снижение $HbA1c$ от 0,5 до 1% и нейтральность в отношении массы тела**

безопасность ситаглиптина делают его препаратом выбора при назначении сахароснижающей терапии у пациентов с СД-2, не достигающих целевых значений гликемии на монотерапии метформином.

Мы провели наблюдение за 25 пациентами, которые находились на лечении в отделении клинической диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». Среди обследованных больных было 18 женщин и 7 мужчин, возраст обследованных составил от 45 до 70 лет, в среднем  $54,9 \pm 6,9$  лет. Длительность заболевания была от 1 месяца до 9 лет, в среднем  $5,2 \pm 2,2$  года. Масса тела обследованных пациентов – от 73 до 95 кг, в среднем  $89,3 \pm 10,9$  кг.

Глюкоза крови натощак находилась в диапазоне от 7,0 до 11,4 ммоль/л, в среднем –  $8,9 \pm 2,8$  ммоль/л. Уровень постпрандиальной глюкозы от 8,9 до 14 ммоль/л, в среднем –  $10,8 \pm 3,1$  ммоль/л.  $HbA1c$  был в пределах от 7,4 до 8,7%, в среднем показатель –  $8,5 \pm 1,3\%$ . Все пациенты находились на монотерапии метформином в дозе 2 000 мг/сутки. На момент начала наблюдения всем пациентам был назначен дополнительно ситаглиптин в дозе 100 мг 1 раз в сутки. Таким образом, после первого визита все 100% включенных в исследование пациентов получали комбинированную терапию ситаглиптином и метформином. На втором визите (через 3 месяца) повторно измерялись уровни  $HbA1c$ , глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) и масса тела. Доза ситаглиптина и метформина не изменялась в течение всего периода наблюдения. Особое внимание паци-

ентов было обращено на регистрацию случаев гипогликемии, которые они должны были фиксировать в дневниках самоконтроля гликемии (цифровым значением, если определяли ее по глюкометру, или описанием характерных симптомов). Исходный (на момент включения в программу) уровень HbA1c в среднем составлял 8,5%. При этом 52% пациентов имели HbA1c от 7 до 8%, 30 % пациентов – от 8 до 9%, 16% пациентов – от 9 до 10% и 2 % пациентов – свыше 10%.

Через 3 месяца комбинированного лечения метформином и ситаглиптином отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак ( $6,9 \pm 1,2$  против  $8,9 \pm 2,8$  ммоль/л,  $P \leq 0,05$ ), уровень HbA1c снизился на 0,9% (от 8,5 до 7,6%), масса тела достоверно не изменилась. При раздельном анализе динамики уровня HbA1c, в зависимости от исходных показателей метаболического контроля было выявлено, что снижение HbA1c было тем больше, чем выше был исходный уровень этого показателя.

При анализе побочных эффектов только 1 пациент отмечал тошноту. Это явление расценено как несерьезное и не привело к отмене препарата. Важным преимуществом предложенной терапии являлось то, что достижение целевых значений гликемии не сопровождалось увеличением массы тела (как это случается на фоне терапии секретагогами). Гипогликемий зафиксировано не было. Таким образом, назначение комбинации ситаглиптин + метформин пациентам с СД-2, получающим диетотерапию, или пациентам, не компенсированным монотерапией метформином, оказалось эффективным в отношении снижения гликемии, достижения целевых показателей уровня HbA1c, а также способствовало снижению веса и практически не вызывало гипогликемий.

Итак, подытоживая приведенные данные литературы и данные, полученные нами, можно констатировать, что ситаглиптин – это препарат, назначаемый перорально 1 раз в сутки, предпочтительно в качестве комбинированной терапии для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД-2, когда немедикаментозные методы лечения (диета и физические нагрузки) и препараты метформина не проявили достаточной эффективности. Этот препарат улучшает гликемический контроль, подавляя энзимное расщепление инкретиновых гормонов (ГПП-1 и ГИП) ДПП-4. Инкретиновые гормоны

влияют на многочисленные процессы регуляции уровня глюкозы, включая стимуляцию глюкозозависимого высвобождения инсулина и подавление высвобождения глюкагона, задержку опорожнения желудка и подавление аппетита. Этот уникальный класс пероральных препаратов является альтернативой инсулиновым секретагогам благодаря низкому риску развития гипогликемии и нейтральности в отношении прибавки массы тела. При использовании у полных пожилых пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 7% ситаглиптин будет без-опаснее, чем препараты сульфонилмочевины или меглитинидов.

В настоящее время ожидаются данные длительных исследований эффективности и безопасности этого класса соединений. Необходимо убедительно доказать в исследованиях с участием людей про-

текторный эффект ингибиторов ДПП-4 по отношению к бета-клеткам. СД-2 возникает и прогрессирует в результате снижения способности бета-клеток преодолевать инсулинорезистентность. К моменту манифестации заболевания и постановки диагноза

СД-2 50% функционирующих бета-клеток уже повреждены. Лица с предиабетом имеют достаточную массу бета-клеток, позволяющую извлечь пользу от потенциальной возможности ингибиторов ДПП-4 останавливать прогрессирующее снижение их массы и функции и, соответственно, предотвращать прогрессирование СД. Возможно, ингибиторы ДПП-4 в будущем будут более широко использоваться у лиц с риском развития СД-2 и на ранних стадиях этого заболевания.

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа // Сахарный диабет. 2011, № 1, 95-105.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. 1998, 352, 854-865.
3. Mu J., Woods J., Zhou Y.-P. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a Sitagliptin analog preserves pancreatic cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. // Diabetes. 2006, 55, 1 695-1 704.

4. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study // *Current medical research opinion*. 2009, 25, 569-583.
5. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R. et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010, 12, 442-451.
6. Williams-Herman D., Engel S.S., Round E. et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes // *BMC Endocrine Disorders*. 2010, 10, N 7, 1-21.
7. Sech T., Nauck M., Sheng D. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-years study // *J. Clin. Pract.* 2010, 64, N 5, 562-567.
8. Arechavaleta R., Seck T., Chen Y. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial *Diabetes // Obesity and Metabolism*. 2011, 13, 160-168.

## Оптимальна комбінація для лікування цукрового діабету 2 типу – інгібітори дипептидилпептидази-4 та метформін

**М.Д. Тронько, В.Л. Орленко**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ, 04114, Україна

**Резюме.** У статті наведено дані про новий клас гіпоглікемічних препаратів – інгібітори дипептидилпептидази-4, зокрема, про сітагліптин. Наведено дані основних великих багатоцентрових клінічних досліджень із вивчення ефективності та безпеки сітагліптину при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Показано, що

найбільший гіпоглікемічний ефект досягається при призначенні сітагліптину в комбінації з метформіном. Ця комбінація забезпечує більший ефект щодо збільшення концентрації глюкагоноподібного пептиду-1, ніж монотерапія сітагліптином. Аналіз результатів клінічних досліджень показав добру переносимість сітагліптину, зниження HbA1c на 0,5-1%, нейтральність щодо маси тіла. Застосування сітагліптину не пов'язане з ризиком виникнення серцево-судинних подій. Згідно з експериментальними даними, сітагліптин покращує функцію і збільшує масу бета-клітин. Це робить сітагліптин одним із пріоритетних препаратів вибору при призначенні пацієнтам, які перебувають на монотерапії метформіном і не досягають задовільної компенсації.

**Ключові слова:** цукровий діабет, інкретини, інгібітори дипептидилпептидази-4, глікований гемоглобін.

## An optimum combination for the treatment of type 2 diabetes, DPP-4 inhibitors and metformin

**M.D. Tronko, V.L. Orlenko**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci of Ukraine», Kiev, 04114, Ukraine

**Summary.** The article presents a new class of hypoglycemic preparations: inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 - sitagliptin. The data are based on main large multicenter clinical studies of sitagliptin efficiency and safety in patients with type 2 diabetes. The authors demonstrate an optimum hypoglycemic effect achieved with prescription of sitagliptin in combination with metformin. This combination provides a greater effect in increasing concentrations of glucagon-like peptide-1 compared to monotherapy with sitagliptin. An analysis of the results of clinical trials has shown a good tolerance to sitagliptin, a decrease in HbA1c from 0.5% to 1%, and neutrality to body weight. The use of sitagliptin is not associated with a risk of cardiovascular events. According to experimental data, sitagliptin improves beta-cell function and mass. This suggests the priority of sitagliptin choice for patients who are on metformin monotherapy and do not reach a satisfactory diabetes control.

**Key words:** diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glycosylated hemoglobin. ■

(Надійшла 21.02.2012)

# Метформин. Настоящее и будущее известного препарата

Л.К. Соколова

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

**Резюме.** В статье представлены современные рекомендации и будущие возможные перспективы использования метформина в лечении сахарного диабета 2 типа, описаны эффекты препарата, позволившие ему занять одно из основных мест в терапии, профилактике и лечении осложнений СД-2 типа.

**Ключевые слова:** метформин, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, противоопухолевый эффект, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников.

В качестве лекарственного препарата бигуаниды используются в медицинской практике с 50-х годов прошлого столетия, то есть более 60 лет. А если быть более точным, то история применения бигуанидов берет начало еще в Средних веках, когда для лечения сахарного диабета использовали растение *Galega officinalis* (французская лилия). В начале XIX века из этого растения был выделен алкалоид галегин, однако в чистом виде он оказался очень токсичным. В 1918–1920 гг. на его основе были разработаны первые лекарственные препараты – производные гуанидина – бигуаниды. Впоследствии, из-за открытия инсулина, попытки лечить сахарный диабет бигуанидами отошли на второй план. Бигуаниды (фенформин, буформин, метформин) были внедрены в клиническую практику только в 1957–1958 гг. вслед за производными сульфонилмочевины I генерации. Первым препаратом этой группы был фенформин, однако в связи с выраженным побочным эффектом – развитием лактацидоза – он был запрещен к применению. Буформин, обладающий относительно слабым гипогликемическим действием и опасностью развития лактацидоза, также был снят с производства. В настоящее время из группы бигуанидов применяется только метформин. В настоящее время этот пре-

парат является одним из самых назначаемых при лечении сахарного диабета (СД) 2 типа [1-3].

Метформин обладает целым рядом свойств, позволивших ему занять лидирующее место в лечении пациентов с нарушением углеводного обмена, поскольку он отвечает всем требованиям, предъявляемым к пероральным сахароснижающим препаратам:

- клиническая эффективность метформина доказана в многочисленных исследованиях;
- препарат имеет дополнительные неантигиперлипемические (непрямые) эффекты, которые могут снизить риск осложнений СД;
- безопасен;
- хорошо переносится;
- прост в использовании;
- имеет низкую стоимость.

Хорошо известно, что метформин, применяемый в виде монотерапии, обладает сахароснижающей способностью, равной эффективности основных групп сахароснижающих препаратов. Комбинация метформина с другими пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином значительно расширяет возможности достижения целевых уровней гликемии у больных СД-2 типа.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что метформин снижает HbA1c на 0,6-2,4%. Такой разброс данных связан с исходным уровнем гликемии до начала лечения метформином – чем выше показатели гликемии до начала лечения, тем больший процент снижения HbA1c мы можем ожидать. Доказано, что эффективность терапии метформином не зависит от возраста, массы тела, продолжительности сахарного диабета, уровня инсулина и С-пептида крови. При выборе препарата для лечения больного СД-2, особенно с избыточной массой тела, всегда нужно помнить о доказанных преимуществах метформина у этой категории больных.

В Украине зарегистрирован Глюкофаж XR - метформин с пролонгированным высвобождением. Благодаря особой структуре таблетки Глюкофаж XR характеризуется лучшей переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта и возможностью однократного приема.

### Применение метформина для первичной профилактики СД

Первичная профилактика СД подразумевает применение комплекса мер, включая изменение образа жизни и лекарственную терапию у лиц, относящихся к группе риска. В первую очередь к этой группе относятся лица, имеющие предиабет (нарушенная гликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе). Опубликованы результаты нескольких проспективных исследований (BIGPRO, DPS, DPP), в которых изучали эффективность метформина у пациентов с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе. Так, в исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было показано, что терапия метформином может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД-2 типа у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, особенно у лиц с индексом массы тела более 25, имеющих высокий риск развития СД. Показано, что у этой категории больных назначение метформина в дозе 850 мг дважды в сутки сопровождалось снижением риска развития СД-2 типа на 31% по сравнению с группой пациентов, не получавших медикаментозной терапии [4].

### Внепанкреатические эффекты метформина

#### *Влияние на жировой обмен*

Метформин обладает целым рядом не антигипергликемических метаболических эффектов, включая влияние на жировой обмен. Известно, что повышенная концентрация свободных жирных кислот (СЖК), лежащая в основе формирования инсулинорезистентности, оказывает токсическое действие на уровне бета-клеток, обуславливая липотоксичность. В скелетных мышцах избыток СЖК подавляет активность пируватдегидрогеназы, а также нарушает

транспорт и фосфорилирование глюкозы. Повышенная концентрация СЖК на уровне печени стимулирует ранние этапы глюконеогенеза. В экспериментальных работах

показано, что метформин обладает способностью снижать на 10-30% окисление СЖК [5]. Снижая концентрацию СЖК, он не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина. На уровне жировой ткани метформин снижает окисление СЖК, усиливая их реэстерификацию и подавляя липолиз. Лечение метформином сопровождается снижением концентрации триглицеридов (на 10-20%) и, как следствие, снижением печеночного синтеза и повышением клиренса ЛПОНП. Снижение поступления СЖК в печень, уменьшение синтеза триглицеридов и повышение чувствительности к инсулину сопровождается уменьшением жировой инфильтрации печени. Таким образом, снижая уровень СЖК, метформин улучшает не только чувствительность тканей к инсулину, но и секрецию инсулина, а также обладает протективными эффектами в отношении липо- и глюкозотоксичности. Кроме того, метформин способствует увеличению концентрации ЛПВП, уменьшает концентрацию хиломикронов и их остатков в постпрандиальный период [6,7].

#### *Кардиопротективные эффекты метформина*

Вклад гипергликемии в развитие атеросклероза несомненен, однако другие составляющие метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) также являются существенными факторами развития и прогрессирования макроангиопатии. В классическом исследовании по лечению СД-2 – UKPDS (United

Kingdom Prospective Diabetes Study) улучшение показателей углеводного обмена на фоне монотерапии инсулином или препаратами сульфонилмочевинны 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 [8].

Объяснением полученным данным может служить то, что наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием метформин обладает целым рядом кардиопротективных эффектов. В последние годы появилось много интересных данных о гемодинамических эффектах метформина, которые свидетельствуют о роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [9]. Недавние исследования показали улучшение процессов фибринолиза под влиянием терапии метформином, что обусловлено снижением уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), инактивирующего тканевой активатор плазминогена. Кроме того, метформин обладает и непрямым механизмом снижения уровня ИАП-1. Адипоциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожно-жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира. Важно отметить, что *in vitro* метформин обладает антиатеросклеротическим действием, воздействуя на ранние стадии развития атеросклероза, нарушая адгезию моноцитов, их трансформацию и способность захватывать липиды [10]. Метформин тормозит включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [11]. Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза [12]. Кроме того, метформин обладает антиоксидантной активностью, обусловленной торможением клеточных окислительных

реакций, в том числе и окислительного гликозилирования белков [13]. Таким образом, метформин обладает не только антигипергликемизирующим действием, но и влияет на многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих у большинства больных СД-2 типа.

### **Применение метформина для лечения СД-2 типа у детей и подростков**

Нельзя забывать о том, что неуклонно растет доля пациентов детского и подросткового возраста, страдающих СД-2 типа. Естественно, что у детей и подростков нормализация углеводного обмена должна быть произведена как можно быстрее с целью уменьшения вероятности развития поздних осложнений заболевания в еще молодом возрасте. Кроме того, дополнительным неблагоприятным фактором, вносящим вклад в развитие СД-2 типа у детей и подростков, наряду с классическими (высококалорийное питание, ожирение, низкая физическая активность, генетические факторы и т. п.), является собственно физиологическая (пубертатная) инсулинорезистентность. И в данной ситуации метформин нашел свое применение как препарат, основным механизмом действия которого является снижение инсулинорезистентности. В настоящее время

**Применение препарата Глюкофаж снижало относительный риск развития любого сердечно-сосудистого осложнения более чем на 20%, смертельных исходов на 60%, ИМ почти на 70%**

препарат рекомендован для использования у подростков и детей старше 10 лет с СД-2 типа в Европе и США в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином; максимальная доза составляет 2 000 мг/сутки.

### **Возможные перспективы применения метформина**

#### **Применение метформина при проведении интервенционного лечения ИБС**

Обсуждается очень интересная и перспективная возможность целенаправленного применения метформина при проведении интервенционного лечения ишемической болезни сердца у больных СД.

Исследование PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes) еще раз подтвердило существование кардиопротективной активности метформина у больных СД-2 с клинически выраженной ИБС или наличием кардиальных факторов риска. В этом исследовании ретроспективно оценили частоту сердечно-сосудистых событий у больных СД-2, получавших метформин

(Глюкофаж) по сравнению с группой пациентов, не получавших такого лечения. Оказалось, что применение метформина (Глюкофаж) снижало относительный риск развития любого сердечно-сосудистого осложнения более чем на 20%, смертельных исходов на 60%, ИМ почти на 70% [14]. Это исследование показало, что для пациентов с СД-2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями использование метформина дает преимущество при проведении интервенционного лечения ИБС. Известно, что результаты реваскуляризации коронарных сосудов сердца у больных СД-2 хуже, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена, и после операции по восстановлению просвета коронарных сосудов возможно возобновление симптомов ИБС через короткий промежуток времени. Объясняется это тем, что у больных СД-2 почти в 50% процентов случаев восстановление кровотока в коронарных сосудах не сопровождается полноценным улучшением состояния миокарда, что напрямую связано с нарушением микроциркуляции и наличием микроангиопатии. Во многом именно поэтому после удачного восстановления просвета крупных коронарных сосудов у больных СД более часто сохраняются или через более короткое время вновь появляются клинические признаки ИБС: стенокардия, нарушения ритма сердца, признаки сердечной недостаточности. Вот почему результаты исследования PRESTO привлекли к себе пристальное внимание. Такой благоприятный эффект метформина можно связать с его недавно обнаруженной способностью уменьшать гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляторного русла, особенно при постинфарктной реперфузии, и, что особенно интересно, данная способность метформина проявляется как при наличии сахарного диабета, так и в его отсутствие [12]. Конечно, одного исследования мало для формирования рекомендаций по применению метформина у пациентов, нуждающихся в проведении реваскуляризационных процедур, и необходимо еще одно исследование, подтверждающее результаты PRESTO. Но если результаты этого исследования подтвердятся, то возможности применения метформина могут значительно расширяться.

#### **Применение метформина при хронической сердечной недостаточности**

По-прежнему важным и активно обсуждаемым остается вопрос о возможности применения метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). К настоящему времени накоплен

опыт, свидетельствующий о пользе использования метформина при лечении пациентов с СД-2 типа и ХСН. Согласно результатам ряда работ, показано, что у лиц с начальными стадиями ХСН при использовании метформина отмечался более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты, учитывая и такие потенциально неблагоприятные факторы, как гликемический контроль, функция почек, избыточный вес и артериальная гипертензия [15,16].

С другой стороны, при назначении метформина лицам с начальными стадиями хронической сердечной недостаточности необходимо помнить о том, что при снижении фракции выброса левого желудочка менее 40% применение метформина противопоказано.

#### **Противоопухолевый эффект метформина**

Еще одним важным и весьма перспективным направлением в изучении свойств метформина является его антионкогенный эффект. Опубликован ряд клинических исследований, в которых было показано снижение частоты онкологических заболеваний среди пациентов, получающих метформин. При анализе данных выявлено, что в группе пациентов, получающих метформин, отмечалось значительное снижение риска развития рака толстой кишки и поджелудочной железы, однако подобной закономерности не наблюдалось относительно рака предстательной и молочной желез [17].

Аналогичные результаты были получены и во многих из последующих исследований. Называемые цифры снижения риска развития онкологических заболеваний были очень высоки — до 50%. В статье, опубликованной в журнале Cancer Prevention Research, ученые из Университета Макгилла (McGill University) и Монреальского университета сообщают о сделанном ими неожиданном открытии: они установили, что метформин снижает частоту клеточных мутаций и предотвращает накопление повреждений ДНК. Исследование, проведенное в сотрудничестве с лабораторией доктора Герардо Фербеяра (Gerardo Ferbeyre) (кафедра биохимии Монреальского университета), предполагает, что метформин уменьшает повреждение ДНК за счет снижения уровня активных форм кислорода [13].

#### **Метформин и синдром поликистозных яичников**

Синдром поликистозных яичников является проблемой 5–10% женщин репродуктивного возраста

та и одной из наиболее частых причин бесплодия. Кроме того, он ассоциируется с риском сердечно-сосудистых и онкогенных осложнений в силу выраженной инсулинорезистентности. Согласно данным исследований, при применении метформина у этой категории пациенток отмечается снижение уровня тестостерона, андростендиона, дигидроэпиандростеронсульфата в сыворотке крови по сравнению с плацебо. В настоящее время метформин не входит в международные стандарты оказания медицинской помощи при данном заболевании из-за все еще недостаточной и неоднозначной доказательной базы, однако убедительные результаты проведенных клинических исследований привели к тому, что в отдельных странах Европы и США в последние годы появились собственные рекомендации по назначению метформина пациентам с синдромом поликистозных яичников, особенно женщинам с ожирением и клиническими проявлениями инсулинорезистентности.

#### **Применение метформина при неалкогольной жировой болезни печени**

Одним из актуальных направлений в изучении возможностей использования метформина являются работы, связанные с возможностью лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, СД-2 типа, ожирения. Диагноз НАЖБП ставится на основании бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, наличия постоянной гепатомегалии при условии исключения всех других причин, приводящих к увеличению печени (алкоголь, лекарства, недостаток белкового питания, органические растворители и др.).

Единственным достоверным диагностическим критерием НАЖБП является биопсия печени. Именно отсутствием доступных неинвазивных методов диагностики объясняется небольшое количество работ, посвященных изучению патогенеза и эффективности лечения НАЖБП. Применение метформина в качестве препарата, уменьшающего резистентность периферических тканей к инсулину, является патогенетически оправданным, поскольку метформин в большей степени улучшает чувствительность к инсулину на уровне печени [7].

В заключение необходимо отметить, что метформин является одним из старейших препаратов, многие его свойства давно и хорошо изучены, что дало ему право сегодня занять лидирующую позицию в лечении СД-2 типа. Тем не менее, клинические и экспериментальные исследования свойств

метформина продолжают, и, возможно, завтра мы узнаем о новых перспективах применения «старого» препарата.

## **Литература**

1. Lefebvre P. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J. C.N. Wiley. 2007. P1.
2. De Fronzo R.A. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. 2007 P. 37.
3. Campbell I.W., Ritz P. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C.N. Wiley. 2007 P. 77–88.
4. Diabetes Prevention Program Research group. N Engl J Med 2002; 346: 393–403.
- 5.-17.\*

## **Метформін. Сьогодні та майбутнє відомого препарату**

**Л.К. Соколова**

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

**Резюме.** У статті представлені сучасні рекомендації та майбутні можливі перспективи використання метформіну в лікуванні цукрового діабету 2 типу, описані ефекти препарату, що дозволили йому посісти одне з основних місць у терапії, профілактиці та лікуванні ускладнень ЦД-2 типу.

**Ключові слова:** метформін, цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні ускладнення, протипухлинний ефект, неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром полікістозних яєчників.

## **Metformin. The present and future of well-known drug**

**L.K. Sokolova**

SI «Institute Endocrinology and Metabolism after V.P. Komisarenko NAMS of Ukraine», Kyiv

**Summary.** The article presents the current recommendations, and possible future prospects for the use of metformin in the treatment of type 2 diabetes, describes the effects of the drug, which allowed it to take one of the main places in the treatment, prevention and treatment of complications of type 2 diabetes.

**Key words:** metformin, type 2 diabetes, cardiovascular complications, antitumor effect, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome. ■

(Надійшло 21.03.2012)

\* повний перелік літератури – у редакції

# Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування

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

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, 01601, Україна

Майже чверть сторіччя тому в огляді літератури «Диабетическая гепатопатия и холецистопатия», опублікованому в журналі «Проблемы эндокринологии» (1987, т. 33, № 1), ми позначили терміном «діабетична гепатопатія» клінічні та патогенетичні прояви ураження печінки у хворих на цукровий діабет (ЦД). Сьогодні це ураження іменують «неалкогольною жировою хворобою печінки» (НАЖХП).

Відомо, що ЦД є одним із найпоширеніших захворювань – він охоплює 6-7% загальної популяції. Особливе місце займає ЦД типу 2 (ЦД-2), на який припадає 85-90% хворих на ЦД. У популяції людей похилого віку його частка становить близько 20%. При цьому варто зауважити, що число хворих із серцево-судинними захворюваннями, пов'язаними з атеросклерозом та ЦД-2, постійно зростає. За даними сучасних міжнародних досліджень, серед хворих гострим інфарктом міокарда порушення вуглеводного обміну виявлено у 60% випадків, у 25% з них діагностовано ЦД-2.

ЦД-2 є багатофакторним і гетерогенним захворюванням генетичної природи, в основі якого лежить інсулінорезистентність (ІР). На схемі, запропонованій провідним російським вченим-ендокринологом О. С. Аметовим, вказані основні клінічні наслідки ІР (рис. 1).

Відомий американський діабетолог, керівник діабетологічного відділу Техаського університе-

ту, проф. Ralph A. DeFronzo (2009) виділяє вісім факторів, причетних до механізму розвитку ЦД-2, так званий «зловісний октет». Це дефект секреції інсуліну, зниження інкретинового ефекту та утилізації глюкози м'язами, активізація секреції глюкагону, ліполізу, глюконеогенезу, реабсорбції глюкози нирками та нейротрансмітерна дисфункція.

ЦД-2 патогенетично тісно пов'язаний з метаболічним синдромом (МС), характерними ознаками якого є дисліпідемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія та ІР. МС сьогодні розцінюється як предіабет, патологічний стан, у надрах якого зароджується ЦД-2. На наш погляд, провідну роль у патогенетичному взаємозв'язку ЦД-2 та МС відіграє НАЖХП.

## Патогенез НАЖХП

НАЖХП є неспецифічним, інтегральним і багатофакторним ураженням печінки при ожирінні, цукровому діабеті типу 2, МС. У розвитку НАЖХП можна вичленити стадії стеатозу печінки, стеатогепатиту, фіброзу та стеатогенного цирозу. За даними літератури, у 7% хворих із компенсованим цирозом печінки внаслідок НАЖХП впродовж 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), причому близько 50% з них або потребують трансплантації печінки, або вмирають внаслідок печінкових ускладнень. НАЖХП зустрічається у

30-100% хворих з ожирінням, у 20-92% – з дисліпідемією, у 10-75% хворих на ЦД-2, а в загальній популяції його частота становить 10-24%.

Провідна роль у патогенезі НАЖХП належить ІР, внаслідок чого в печінці накопичуються тригліцериди, вільні жирні кислоти, розвивається окисний стрес, формується стеатогепатоз. Останніми дослідженнями доведено, що НАЖХП створює умови для розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.

Показано, що НАЖХП підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) незалежно від інших предикторів та проявів МС. Це підтверджується кількома фактами, до яких відноситься, зокрема, залежність розвитку НАЖХП від концентрації адипонектину у плазмі крові. Відомо, що адипонектин має антиатерогенну дію і, за даними багатьох проспективних досліджень, зниження його рівня є раннім предиктором ССЗ і МС. У пацієнтів із НАЖХП спостерігалася нижча концентрація адипонектину у крові, ніж у здорових осіб.

Крім того, для вказаної категорії хворих характерне значне збільшення товщини інтими (ТІ) сонної артерії порівняно з контрольною групою, яке також визнано достовірною субклінічною ознакою атеросклерозу. Доведено, що за величини ТІ, що не перевищує 0,86 мм, ризик ССЗ низький, а якщо ТІ становить більше 1,1 мм – високий. У пацієнтів із НАЖХП величина ТІ становить у середньому 1,14 мм.

Протягом тривалого часу змінам функції печінки при МС не надавалося належного значення. Однак у роботах вітчизняних і зарубіжних дослідників було показано, що порушення ліпідного обміну мають системний характер і обов'язково супроводжуються порушенням функції печінки. У 2003 році Американською Асоціацією клінічних ендокринологів НАЖХП була визнана невід'ємним компонентом МС.

Патогенез НАЖХП тісно пов'язаний із синдромом ІР. Він є свого роду першим етапом, або

**Рисунок 1.** Основні клінічні наслідки інсулінорезистентності (За О.С. Аметовим, 2011)



Примітки: ІЛ-6 – інтерлейкін-6, ФНП-α – фактор некрозу пухлин α, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, СРП – С-реактивний протеїн, ІАП-1 – інгібітор активатора плазміногена.

«поштовхом» захворювання, оскільки одним із його наслідків є накопичення в печінці тригліцеридів (ТГ) і формування жирового гепатозу (ЖГ). У подальшому відбувається вивільнення жирних кислот (ЖК) із жирової тканини і їх синтез *de novo* в гепатоцитах. ЖК при надмірному накопиченні у клітинах печінки сприяють виникненню окисного стресу, який є другим «поштовхом» захворювання і спричинює розвиток запально-деструктивних змін у печінці у вигляді стеатогепатиту з подальшим прогресуванням до фіброзу за надмірного утворення екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ). Патогенез різних стадій НАЖХП представлений на рис. 2.

Особливо важливу роль у патогенезі 1-ї стадії НАЖХП відіграє надлишок вільних ЖК (ВЖК).

Вони вивільнюються з вісцеральної жирової тканини (ВЖТ). Абдомінальний жир складається з підшкірної жирової тканини (ПШЖТ), яка містить поверхневі та глибокі прошарки внутрішньоабдомінальної жирової тканини. ВЖТ включає мезентерій і сальник,

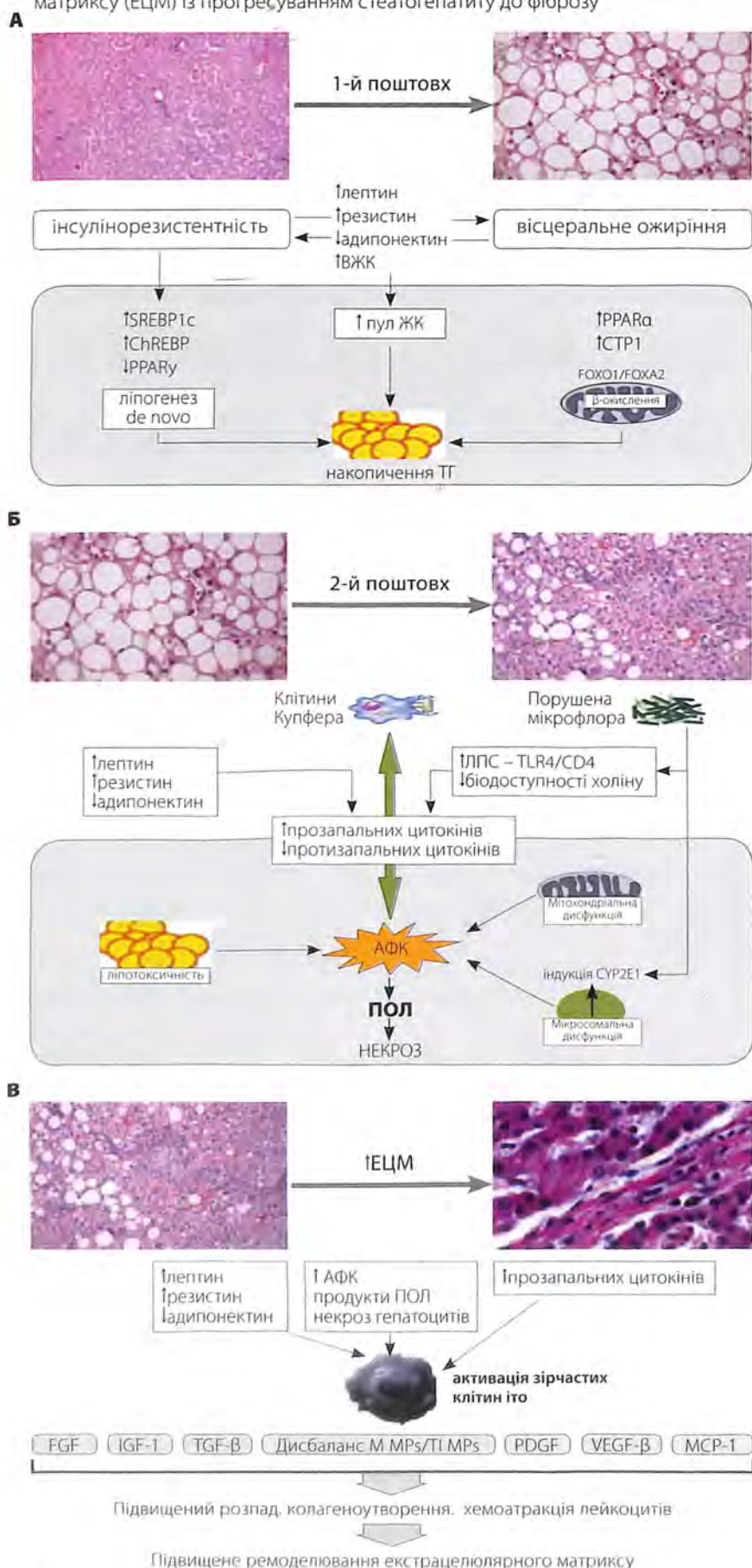
в якому містяться зрілі адипоцити, преадипоцити, ендотеліальні клітини, фібробласти, макрофаги, лейкоцити, гранулоцити. Адипоцити ВЖТ мають багату симпатичну інервацію та кровопостачання.

### «зловісний октет» – дефект секреції інсуліну, зниження інкретинового ефекту та утилізації глюкози м'язами, активізація секреції глюкагону, ліполізу, глюконеогенезу, реабсорбції глюкози нирками та нейротрансмітерна дисфункція



ТЕМАТИЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Клінічна лекція

**Рисунок 2.** Патогенез різних стадій НАЖХП: А – 1-й поштовх – стеатогепатоз; Б – 2-й поштовх – стеатогепатит; В – надмірне утворення екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) із прогресуванням стеатогепатиту до фіброзу



Примітки: АФК – активні форми кисню; ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів; MMP – матриксні металопротеїнази; TIMP – тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ; TGF-β – трансформуючий фактор росту β; PDGF – тромбоцитарний фактор росту; IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту-1; FGF – фактор росту фібробластів; VEGF – фактор росту ендотелію судин; ЛПС – ліпополісахарид.

ВЖК вивільнюються з адипоцитів за участі гормоночутливої ліпази та ліпопротеїнової ліпази (ЛПЛ) на ендотелії капілярів легень, серця і ряду внутрішніх органів. Утилізація ВЖК, які надходять з абдомінального жиру, відбувається у гепатоцитах у результаті процесів бета-окислення в мітохондріях та гліюконеогенезу.

У концепції сучасного патогенезу стеатогепатозу, як першої стадії НАЖХП, важлива роль належить експресії певних ядерних транскрипційних чинників. Серед них чільне місце посідає SREBP-1c – чинник, що активує транскрипцію всіх генів, залучених до процесу ліпогенезу. Підвищений рівень експресії SREBP-1c, який спостерігається при надлишку ВЖК та гіперінсулінемії, призводить до гіпертрофії адипоцитів у жировій тканині з наступним вивільненням у них ВЖК, а в гепатоцитах – до інтенсифікації синтезу FАСоА (активної внутрішньоклітинної форми ЖК). Остання трансформується в ТГ або в ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і в підсумку вищезазначений каскад патологічних реакцій стимулює розвиток стеатогепатозу.

Іншим важливим чинником, який активує каскад ферментів, відповідальних за ліпогенез у печінці *de novo*, є ChREBP (білок, що відповідає за зв'язування з глюкозою). За умови надлишку енергії або при гіперглікемії, спостерігається надмірна активація ChREBP глюкозою, що веде до стимуляції піруваткінази печінкового типу (ППК) і, як наслідок, – до підвищеного утворення ацетил-КоА, який використовується для синтезу ЖК. Водночас інактивація ChREBP знижує розвиток стеатогепатозу при ІР. Надмірна стимуляція ліпогенезу ChREBP індукується при гіперглікемії.

LXR (liver X-receptor) є ще одним важливим регулятором ліпідного обміну. Активація даного транскрипційного фактора викликає підвищення синтезу жирних кислот і ЛПДНЩ у печінці, а також сприяє розвитку стеатогепатозу в мишей. Даний ефект обумовлений регулюванням LXR активації SREBP-1c і ChREBP.

Важливу роль у ліпогенезі відіграє також фактор транскрипції PPARs, який бере участь у процесах метаболізму ліпідів, глюкози, запаленні та пухлинному рості, диференціації адипоцитів, модуляції IP периферійних тканин. Розрізняють три ізоформи PPARs: альфа, бета/дельта, гамма. Усі три типи рецепторів зв'язуються і активуються ВЖК. ЖК мають спорідненість до всіх трьох відомих підтипів PPAR. PPARs скеровують транскрипцію значної кількості генів, у тому числі кодують мітохондріальні, пероксисомальні і деякі мікросомальні ферменти метаболізму ЖК у печінці. Крім того, PPARs контролюють гени, що відповідають за транспорт і поглинання ЖК: синтез і секрецію FATP – білка, що зв'язує і транспортує ВЖК, FAT/CD36. PPARs також модулюють метаболізм ліпопротеїнів, збагачених ТГ.

Упродовж останніх 5 років значною мірою була переосмислена роль жовчних кислот у патогенезі НАЖХП. Дані літератури свідчать, що, крім їх участі в абсорбції харчових жирів і підтримці гомеостазу холестерину, вони виконують функцію біологічних сигнальних молекул. Перші припущення про таку роль з'явилися, коли було виявлено факт контролю жовчними кислотами власного синтезу в печінці за допомогою зворотного інгібування ядерного фарнезоїдного X-рецептора (FXR). Далі було продемонстровано, що жовчні кислоти пригнічують у печінці продукцію ТГ і ЛПДНЩ за допомогою активації сигнальних шляхів тих самих ядерних рецепторів. Сигнальна роль жовчних кислот також проявляється в тому, що вони підвищують витрату енергії за допомогою підвищення вмісту трийодтироніну в бурій жировій тканині та скелетних м'язах, пригнічуючи розвиток ожиріння та IP. Даний ефект опосередковується ядерним рецептором TGR5.

При наростанні ожиріння збільшується надходження в печінку ВЖК і розвивається стеатоз печінки. Під час цього процесу відбуваються реакції окислення ВЖК та утворюються продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і реактивні

**Рисунок 3.** Секреторна активність жирової тканини



форми кисню (РФК). Розвивається оксидативний стрес – «другий поштовх» (рис. 2, Б), який супроводжує трансформацію стеатозу в стеатогепатит. Чинниками, що викликають запалення, вважаються ліпотоксичність, порушення функції внутрішньоклітинних структур (мітохондрій, мікросом), а чинниками, що викликають загибель гепатоцитів і розвиток фіброзу, є ПОЛ, РФК, секреція цитокінів. Механізм трансформації стеатозу в стеатогепатит включає кілька патогенетичних ланок, які є ідентичними як при неалкогольному, так і при алкогольному ураженні печінки.

Жирова тканина є важливим ендокринним органом, який відіграє значну роль у роз-

витку IP, яка гальмує ліпогенез, що призводить до значного вивільнення ВЖК і розвитку ліпотоксичності.

Адипоцити вісцеральної жирової тканини секретують гормони, біологічно-активні речовини і відіграють провідну роль у формуванні IP (рис. 3).

Одним із продуктів адипоцитів є інсуліноподібний фактор росту (ІФР-1), який гальмує ліполітичну дію соматотропіну, сприяє накопиченню ВЖК у вісцеральних жирових депо.

У жировій тканині синтезується фактор некрозу пухлин α (ФНП-α), який стимулює розвиток IP, секретуються також лептин і резистин, які мають відношення до накопичення жиру у вісцеральній тканині. Ще одним важливим цитокіном є адипонектин, низький рівень якого сприяє розвитку IP.

Адипонектин відіграє важливу роль у розвитку стеатогепатозу та запальних змін у печінці. Гіпоадипонектиємія характерна для неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), причому рівень адипонектину в сироватці чітко корелює з віком, статтю та ІМТ. Адипонектин проявляє виражену проти-

## 2003 року Американською Асоціацією клінічних ендокринологів НАЖХП була визнана невід'ємним компонентом метаболічного синдрому

запальну дію в печінці, сприяє зниженню стеатозу, гепатомегалії і запальних проявів на тваринних моделях експериментальної алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки завдяки зменшенню експресії TNF- $\alpha$  в печінці та зниженню синтезу жирних кислот, а також – підвищенню індукованого PPAR- $\alpha$   $\beta$ -окислення в мітохондріях.

Підвищення рівня адипонектину спричиняє антистеатогенний ефект. Ця ідея підтверджується дослідженням, у якому терапія рекомбінантним адипонектином мишей лінії ob/ob (з генетично-детермінованим ожирінням) призводить до зменшення стеатогепатозу і нормалізації рівня АЛТ. Адипонектин проявляє протекторний ефект, стримуючи прогресування стеатогепатозу у фіброз. У мишей лінії KK-Ay з генетично детермінованим ожирінням спостерігається знижений рівень сироваткового адипонектину і підвищена чутливість печінки до ураження, спровокованого D-галактозаміном, ліпополісахаридом (ЛПС) або ФНП- $\alpha$ . Попереднє введення експериментальним тваринам адипонектину призводить до зниження рівня амінотрансфераз у сироватці та зменшення зони некрозу/апоптозу в паренхімі печінки.

Низький рівень адипонектину в сироватці (<10 мкг/мл), незалежно від ІР та ІМТ, пов'язаний з розвитком НАСГ. Тому в майбутньому рівень адипонектину можна буде використовувати в якості неінвазивного маркера НАСГ.

К. Ккеїма та співавт. (2005) продемонстрували, що лептин виявляє антистеатогенні властивості, подібні до ефектів інсуліну, регулює і контролює внутрішньоклітинний гомеостаз глюкози та ВЖК, попереджає розвиток глюко- та ліпотоксичності. Але використання лептину в якості терапевтичного агента обмежено присутністю вираженої лептинорезистентності в більшості осіб, що страждають на ожиріння. Більше того, у таких пацієнтів за умов лептинорезистентності гіперлептинемія стимулює хемотаксис та продукцію активних форм кисню (АФК) нейтрофілами, а також, внаслідок активації NF- $\kappa$ B сигнального шляху у стелатних клітинах Іто, – продукцію прозапальних цитокінів, що є важливою ланкою патогенезу НАСГ.

ІЛ-6 гальмує функцію прозапальних цитокінів і тим самим попереджує розвиток ІР. Це свідчить про центральну роль жирової тканини в розвитку ІР [1].

Ожиріння та ІР тісно пов'язані з хронічним системним запаленням, яке може бути викликане порушеннями складу кишкової мікрофлори. ЛПС, компонент клітинної стінки грам-негативних бактерій, зв'язуючись з CD14 TLR-4 (toll-like receptor-4) рецепторним комплексом на поверхні імунореактивних клітин, виступає в ролі тригерного фактора, який індукує секрецію прозапальних цитокінів та розвиток ІР. Важливість активації TLR-4 для розвитку метаболічних захворювань була підтверджена Shi et. al., які показали, що делеція TLR-4 блокує розвиток ІР, викликаного дієтою з високим вмістом жирів.

Вільні радикали запускають реакції ПОЛ і секрецію прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8), хемокінів та підвищують експресію гепатоцитами молекул адгезії (ICAM-1, E-селектину, P-селектину), які забезпечують міграцію та інфільтрацію печінкової паренхіми поліморфноядерними лейкоцитами. Ці патологічні реакції призводять до некрозу гепатоцитів і розвитку запальної клітинної інфільтрації. Продукти ПОЛ, некроз гепатоцитів, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8 є активаторами зірчастих клітин Іто.

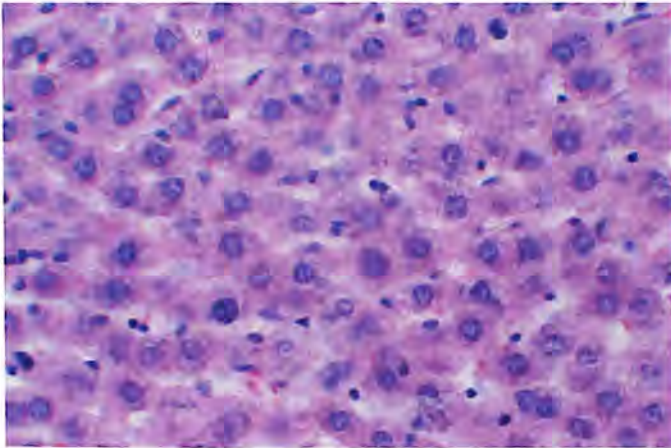
Центральну роль у фіброгенезі відіграє трансформація клітини Іто в міофібробласти. З одного боку, активовані зірчасті клітини залучаються до ендцитозу апоптотичних паренхіматозних клітин та беруть участь у регенерації печінки, стимулюючи рецептор нейротропіну P75. З іншого, після активації клітини Іто втрачають велику кількість жирових крапель та ретиноїдів, у них спостерігається підвищення експресії десміну, гелсоліну та  $\alpha$ -актину з наступною фенотиповою трансформацією в міофібробласти, які синтезують широкий спектр медіаторів, необхідних для розвитку фіброзу, а саме, матриксних металопротеїназ (MMPs), їх тканинних інгібіторів (TIMPs), прозапальних цитокінів та ростових факторів (трансформуючого фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарного фактора росту (PDGF), ІІФ-1, фактор росту фібробластів (FGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF) (рис. 2, В).

**Діагностика НАЖХП**

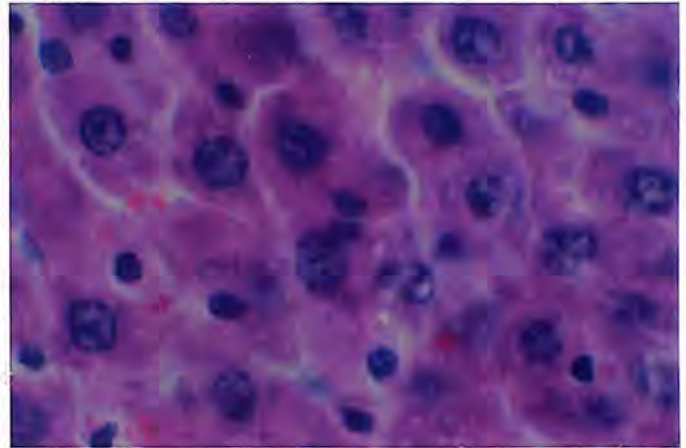
Для діагностики НАЖХП використовують пункційну біопсію печінки та сучасні візуалізаційні

### При наростанні ожиріння розвивається стеатоз печінки, у жировій тканині синтезується ФНП- $\alpha$ , який стимулює розвиток інсулінорезистентності

**Рисунок 4.** Печінка щура контрольної групи: гістоархітектоніка органу збережена, цитоплазма гепатоцитів гомогенна, практично не містить включень жиру. (гематоксилін-еозин,  $\times 400$ )



**Рисунок 5.** Печінка щура експериментальної групи: накопичення множинних жирових вакуолей у гепатоцитах, які зміщують ядро до периферії клітини. Подекуди в перипортальних гепатоцитах трапляються ацидофільні включення (тільця Меллорі) (гематоксилін-еозин,  $\times 1000$ )



методи: УЗД, КТ і МРТ. Пункційна біопсія є важливим методом діагностики захворювань печінки, їх ідентифікації та оцінки виразності патологічного процесу. Проте динамічне спостереження обмежене у зв'язку з можливістю ускладнень та інвазивністю методу.

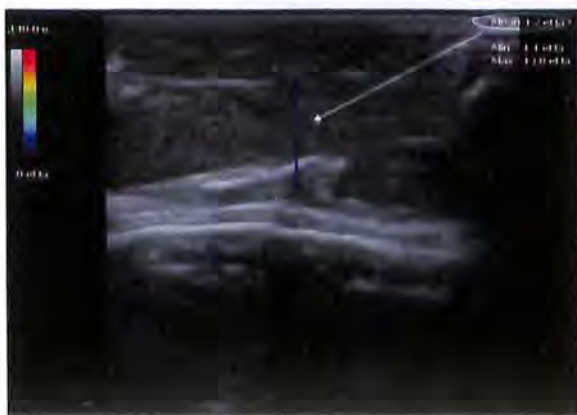
УЗД – простий неінвазивний метод діагностики стеатогепатозу, який широко використовується у клінічній практиці. Його основними ультразвуковими ознаками є: дистальне згасання ехосигналу, дифузна гіперехогенність печінки, збільшення ехогенності печінки порівняно з паренхімою нирки та нечіткість судинного малюнка. Проте цей метод є суб'єктивним і не надає кількісної оцінки вмісту жиру на момент проведення дослідження.

Еходенситометрія як метод УЗ діагностики виконується у В-режимі. При цьому, визначаючи ди-

фузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, затухання ультразвукового сигналу у глибинних відділах печінки, збільшення розмірів органу, діагностують стеатогепатоз. Метод дає можливість оцінити ступінь тяжкості жирового гепатозу.

Комп'ютерна томографія (КТ) є найточнішою КТ-технологією, яка використовується для виявлення стеатогепатозу. КТ діагностика стеатогепатозу проводиться шляхом вимірювання різниці рівнів загасання в одиницях Хаунсфілда для печінки та селезінки. У пацієнтів без жирової інфільтрації, середній рівень загасання для печінки становить не менше 4 одиниць Хаунсфілда, тобто більше, ніж для селезінки. Однак, у пацієнтів зі стеатогепатозом середній рівень загасання для печінки нижче, ніж для селезінки, печінка здається темнішою. Зниження рівня загасання при стеатогепатозі обумовлено накопиченням ліпідів (ТГ і холестерину)

**Рисунок 6.** Еластографія хвилі зсуву печінки щура А – контрольної групи; Б – з експериментальним стеатогепатозом



А



Б

**Таблиця.** Показники ультразвукової еластографії хвилі зсуву печінки щурів (M+m)

Група тварин	Показники ехоЕХЗ, кПа		
	Середнє значення	Мінімальне значення	Максимальне значення
Права частка печінки			
Контрольна	4,64±1,27	3,21±1,08	6,75±1,81
Експериментальна	6,63±0,89*	5,48±0,60*	9,59±1,56*
Ліва частка печінки			
Контрольна	3,81±1,15	1,84±1,03	6,16±1,33
Експериментальна	6,28±0,75*	5,01±0,56*	10,00±1,29*

Примітка: \* - відмінності між групами вірогідні (P<0,01).

в гепатоцитах. Важкий ступінь стеатозу характеризується різким контрастом між паренхімою печінки і внутрішньопечінковими судинами.

Серед неінвазивних методів діагностики стеатогепатозу найперспективнішими є методи ультразвукової еластографії, який оцінює жорсткість, реакцію пружного матеріалу на стиснення. Так визначається жорсткість (еластичність) тканини печінки, яка виражається в кілопаскалях (кПа). Жорсткість печінки пропорціональна квадрату швидкості поширення хвилі. Чутливість та специфічність ультразвукової еластографії для виявлення цирозу печінки у хворих на вірусний гепатит становила 90%. Діагностична цінність цього методу при НАЖХП остаточно не визначена.

Ми вперше застосували метод ультразвукової еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) для діагностики стеатогепатозу в експериментальних умовах на 20 статевозрілих самців щурів масою тіла 180-200 г. Для проведення ультразвукової ЕХЗ використовували вітчизняний апарат Ultime PA (виробництва фірми «Радмир» ДП АТ НД ІРІ, Харків)

Із метою доведення діагностичної цінності ультразвукової ЕХЗ ми провели морфологічне дослідження жирового гепатозу в щурів.

Морфологічна картина експериментального жирового гепатозу була зіставлена з ЕХЗ печінки щурів, яку ми отримували за допомогою спеціального фантому.

У контрольній групі тварин гістоархітектоніка печінки була збережена, цитоплазма гепатоцитів гомогенна і не містила включень жиру. У групі експериментальних тварин виявлено дрібнокраплинний стеатоз, слабо виражену моноцитарно-макрофагальну

інфільтрацію, накопичення множинних жирових вакуоль у гепатоцитах (рис. 4 і 5).

Ехоеластографічним дослідженням печінки у здорових щурів патологічних змін не виявлено. У щурів з експериментальним стеатозом спостерігалося вірогідне підвищення жорсткості (еластичності) тканини печінки (таблиця, рис. 6).

Отримані нами дані дають підставу рекомендувати методику ультразвукової еластографії хвилі зсуву в якості неінвазивного методу діагностики неалкогольного стеатогепатозу. Подібний спосіб діагностики рекомендується нами вперше, що підтверджено відповідними патентами України (патенти № 66 346 та № 66 744). Наше дослідження опубліковано в «Журналі НАМН України» (2011, т. 17, № 4).

## Лікування НАЖХП

Оскільки НАЖХП є багатofакторним, гетерогенним за своїм характером захворюванням, то й терапевтичні підходи також мають бути багатогранними. Зокрема Z.M. Younossi і B.P. Lam (Центр захворювань печінки шпиталю Інова, штат Вірджинія, США) в журналі «Аннали гепатології» (2009) продемонстрували саме такий багатofакторний підхід.

Першим кроком у терапії НАЖХП автори вважають боротьбу з ожирінням за допомогою

раціонального харчування, фізичних навантажень, фармакологічних засобів (орлістат, сібутраміні) та хірургічних втручань. Хірургічне лікування показано хворим з ожирінням III ступеня (ІМТ ≥ 40,0).

Серед засобів хірургічного лікування використовуються метод ліпосакції (вилучення жирової тканини за допомогою вакуумного розріджувача), а також лапароскопічні операції, направлені на зменшення порожнини шлунка.

Вплив на ІР здійснюється застосуванням сенситайзерів інсуліну – групи препаратів, які підвищують чутливість тканин до інсуліну. Це, поперше, препарат метформін, який пройшов шлях від «диявола» до «ангела», а тепер його вважають першою лінією фармакотерапії ЦД-2. Сюди також належать препарати тіазолідиніону, які сьогодні втрачають свої позиції.

Із метою впливу на гіперліпідемію рекомендується застосовувати статини, фібрати і омега-3

## Серед неінвазивних методів діагностики стеатогепатозу найперспективнішим є ультразвукова еластографія – оцінює жорсткість і реакцію пружного матеріалу на стиснення

жирні кислоти. В якості антиоксидантних засобів рекомендуються вітаміни, особливо вітамін Е,  $\alpha$ -ліпоєва кислота, бета-каротин, лецитин, препарати селену (натрію селеніт – цефасель).

Із метою активації ендотоксикаційних заходів рекомендуються пробіотики. Особливий інтерес представляють специфічні мікробні препарати з «власної» симбіотичної мікрофлори людини. Вони моделюють різні фізіологічні функції організму, мають гіпохолестеринемічну детоксикаційну дію, регулюють імунітет, спричиняють вазоактивний вплив.

Вплив на апоптоз досягається застосуванням цитопротекторних засобів: лецитину, бета-каротину та урсодезоксихолевої кислоти (холудексану). Особливої уваги заслуговує останній препарат, тому що він має антиоксидантну, протизапальну, імуномодельовальну, детоксикаційну, антиапоптичну та цитопротекторну дію.

Прозапальна дія цитокінів гальмується застосуванням антагоністів ТНФ пентоксифіліну. За

необхідності призначають блокатори ангіотензинових рецепторів, інгібітори АПФ, аналоги інкретинів, жовчогінні засоби (хофітол).

Із метою успішного лікування ЦД-2 необхідно підтримувати НbA1C на рівні близько 7% у людей віком понад 60 років із наявністю серцево-судинного ризику. У терапії необхідно враховувати алгоритми лікування, рекомендовані міжнародними організаціями, максимально модифікувати стиль життя, мінімізувати ризик гіпоглікемії.

## Література

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. 704 с.
2. Ендокринологія / Видання друге. За ред. П.М. Боднара. Вінниця: Нова Книга. 2010. 464с.
3. Endocrinology / 2nd edition. P.M. Bodnar (ed). Vinnytsa: Nova Knyha Publishers. 2012. 330 p.
4. Williams Textbook of Endocrinology / 12th ed. Sh. Melmed et al. (eds) Philadelphia: Saunders. 2011. 1920 p. ■

# Диетотерапия ожирения

Т.М. Бенца\*

Национальная медицинская академия последипломного образования им. ПЛ. Шупика, г. Киев

Ожирение – это хроническое рецидивирующее заболевание, сопровождающееся избыточным накоплением жира в организме, увеличением массы тела и последующим развитием различных осложнений. При этом у мужчин наблюдается накопление жировой ткани в организме более 10-15%, у женщин – более 20-25% от массы тела.

Актуальность проблемы ожирения определяется его распространенностью. По оценкам ВОЗ, около 1,1 миллиарда человек на планете страдают от избыточной массы тела [13]. Повсеместно наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Украине, более половины взрослого населения страдает от избыточной массы тела, при этом распространенность ожирения среди женщин в 1,7 раза выше, чем среди мужчин. Стандартизированный по возрасту показатель распространенности избыточной массы тела составляет 33% для мужчин и 27% для женщин. Установлено также, что среди городских жителей каждый восьмой мужчина и каждая пятая женщина страдают ожирением [2].

Основными причинами развития избыточной массы тела и ожирения являются дисбаланс между поступающей и затраченной энергией, стиль жизни (пищевые привычки, физическая активность, социальные и психологические факторы, экономический статус), генетические факторы (нарушение контроля выработки лептина в клетках жировой ткани) и различные заболевания (гипотиреоз, синдром Кушинга, поликистоз яичников, повреждение гипоталамуса опухолью или трав-

мой, генетические синдромы, связанные с гипогонадизмом) [12]. На увеличение массы тела влияет длительный прием некоторых лекарственных средств: пероральных гипогликемических (препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов), антидепрессантов (трициклических, ингибиторов моноаминоксидазы), противосудорожных (натрия вальпроата, габапентина), глюкокортикоидов, бета-адреноблокаторов [8].

В настоящее время степень ожирения определяют по индексу массы тела (ИМТ): ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствует избыточной массе тела, ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирению I-й степени тяжести, ИМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирению II-й степени тяжести, ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> – ожирению III-й степени тяжести [9].

## Среди городских жителей каждый восьмой мужчина и каждая пятая женщина страдают ожирением

Ожирение является самостоятельным хроническим заболеванием, однако вместе с тем это и важнейший фактор риска развития инсулиннезависимого сахарного диабета (СД), артериальной гипер-

тензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний опорно-двигательного аппарата, желчнокаменной болезни, некоторых злокачественных новообразований и др. Многочисленными исследованиями было убедительно доказано, что снижение массы тела более чем на 5% достоверно уменьшает уровень артериального давления, многофакторно улучшает липидный профиль, снижает риск развития СД 2-го типа [1, 10, 14]. В противоположность этому прогрессирование ожирения приводит к увеличению инвалидизации и смертности населения.

Лица, страдающие ожирением, нуждаются в долгосрочном, практически пожизненном лечении, целью которого является снижение заболеваемости, улучшение качества и продолжительно-

\* Т.М. Бенца, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии

сти жизни. При выборе тактики лечения ожирения обязательно учитываются такие осложнения этого заболевания и анамнестические данные, которые увеличивают риск смерти. Их принято обозначать термином «факторы риска ожирения». К таким факторам риска относят синдром гипергликемии (нарушение толерантности к глюкозе, высокая гликемия натощак, СД-2 типа), АГ, ИБС, атеросклероз любых сосудов, синдром ночного апноэ, дислипидемию, раннюю менопаузу, курение, раннее возникновение инфаркта миокарда или фибрилляции желудочков у родителей, возраст старше 44 лет для мужчин и старше 54 лет для женщин.

Общепринятая стратегия заключается в применении программы немедикаментозной терапии, которая при необходимости может быть дополнена методами медикаментозного и/или хирургического лечения. Немедикаментозная программа включает диетотерапию, дозированные физические нагрузки (динамические аэробные) и поведенческую терапию (создание у пациента мотивации на снижение веса, ориентацию больного на пожизненное выполнение программы борьбы с ожирением) [4].

Целью коррекции избыточной массы тела является ее уменьшение на 10-15% от исходных значений, поддержание достигнутых значений веса на протяжении длительного времени, снижение риска развития сопутствующих заболеваний и их осложнений.

При проведении немедикаментозного лечения в большинстве случаев применяют методику поэтапного, медленного снижения массы тела, что позволяет избежать «рикошетного» набора массы тела после похудения [3]. На первом этапе, который продолжается с 1 по 6 месяц лечения, добиваются снижения веса примерно на 10% от исходной величины. С 7-го по 12-й месяц (второй этап лечения) поддерживают вес на таком уровне, чтобы он был на 5-10% ниже исходного. На этом этапе не следует стремиться к дальнейшему снижению массы тела в связи со снижением основного обмена, которое происходит через 6 месяцев от момента начала лечения ожирения. Попытка форсировать снижение веса на этом этапе вызывает столь значимое уменьшение основного обмена, что у пациентов развивается рецидив ожирения. Основной обмен стабилизируется на новом уровне только через 1 год с момента начала лечения. С этого времени на-

чинается третий этап снижения веса, на котором добиваются дальнейшего уменьшения массы тела.

Методика умеренного поэтапного снижения веса предусматривает соблюдение низкокалорийной диеты (НКД), при которой суточный калораж пищи у женщин составляет 1200-1400 ккал, а у мужчин – 1400-1600 ккал. У пациентов, соблюдающих НКД, количество употребляемых с пищей жиров не должно превышать 30% от суточного калоража пищи. Потребляемые жиры на 30-50%

**Умеренное поэтапное снижение веса – это соблюдение низкокалорийной диеты (НКД), при которой суточный калораж пищи у женщин – 1200-1400 ккал, а у мужчин – 1400-1600 ккал**

должны состоять из полиненасыщенных жирных кислот. Количество насыщенных жирных кислот ограничивают, их энергетическая ценность не должна превышать 10% от суточного калоража. Источником животных жиров могут быть нежирная рыба, птица (без кожи),

изредка допускается употребление постной говяжьей вырезки. Содержание холестерина в пище не должно превышать 300 мг/сут. Энергетическая ценность белка при НКД составляет около 15% от суточного калоража пищи. Рекомендуется 1/3 от суточного количества белка употреблять в виде соевых продуктов. На долю углеводов приходится 50-60% от количества употребляемых ежедневно килокалорий. Углеводы должны быть представлены преимущественно клетчаткой (овощи, фрукты, несладкие ягоды) и растворимыми пищевыми волокнами (хлеб из муки грубого помола, отруби, цельный овес и ячмень, бобовые продукты). Допускается ограниченное употребление макаронных изделий, приготовленных из пшеницы твердых сортов. Для обогащения пищи кальцием в рацион питания вводят молоко или кефир 0,5-1% жирности и полностью обезжиренный творог. Поваренную соль ограничивают до 4,5 г/сут. Количество потребляемой ежедневно жидкости составляет 1,5-2 л. Рекомендуется использовать зеленый чай, содержащий значительное количество катехинов, повышающих уровень основного обмена и стимулирующих постпрандиальный термогенез. Употребление трех порций зеленого чая в день перед основными приемами пищи позволяет увеличить энерготраты на 80 ккал/сут. Следует по возможности ограничить употребление алкоголя. Соблюдать НКД пациент должен пожизненно.

Существует также методика быстрого снижения веса, при которой за 3 месяца лечения добиваются уменьшения массы тела на 15-20%. Быстрое

СУМІЖНІ ФАХІВЦІ ЕНДОКРИНОЛОГАМ

снижение веса проводят только по строгим показаниям – у пациентов с ИМТ не ниже 40 кг/м<sup>2</sup>, если у них одновременно имеет место рефрактерная к лечению АГ, ИБС, недостаточность кровообращения, СД-2 типа, синдром ночного апноэ или тяжелая гиперлипидемия, которые не удается компенсировать без быстрого уменьшения массы тела. В рамках этой методики применяют очень низкокалорийную диету (ОНКД). Следует иметь в виду, что ОНКД противопоказана при болезнях почек, печени, холецистите, желчнокаменной болезни, бронхиальной астме, раковых заболеваниях, СД 1-го типа, нарушениях ритма сердца, в восстановительном периоде инсульта или инфаркта миокарда, при инфекционных заболеваниях, алкоголизме,

лекарственной зависимости. Ее нельзя назначать детям и пациентам старше 65 лет. Продолжительность соблюдения ОНКД не должна превышать 12 недель подряд. Суточный калораж пищи при ОНКД не превышает 800 ккал. Энергетическая ценность насыщенных жирных кислот не должна превышать 7% от суточного калоража, а потребление холестерина ограничивают до 200 мг/сут. В связи с этим в качестве продуктов животного происхождения допускается использование только филе холодноводной морской рыбы, белого мяса птицы без кожи, яичного белка, 0,5% молока или кефира, творога с нулевой жирностью. Для предотвращения кахексии полноценного белка при ОНКД следует употреблять не менее 1 г/кг массы тела в сутки. Углеводов должно быть не меньше 100 г/сут. – во избежание развития кетоацидоза. Пищевой рацион при ОНКД обогащают не только кальцием, но также калием и магнием. Применение ОНКД приводит к быстрому и выраженному снижению основного обмена, что может приводить к рецидиву ожирения. В ряде случаев на фоне ОНКД появляются депрессивные расстройства, называемые «диетической» депрессией.

Как НКД, так и ОНКД продемонстрировали свою эффективность при лечении ожирения в многоцентровых клинических исследованиях [5, 6, 15].

Применяются также другие рекомендации по диетотерапии при ожирении: низкоуглеводная диета Аткинса, белковая диета Зоне, вегетарианская диета Ориша и даже диета, предусматривающая питание пациента в зависимости от его группы крови. При сравнении этих диет во всех

случаях снижение массы тела приводило к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений [7]. Недостатками перечисленных видов диетотерапии является то, что они не были апробированы в многоцентровых клинических исследованиях, а при их соблюдении наблюдались существенные побочные эффекты

Эффективность различных видов диетотерапии ожирения оценивалась специалистами, составляющими Национальный реестр коррекции массы тела (США). Были проанализированы 3 000 случаев успешного немедикаментозного лечения ожирения. Оказалось, что в 98,1% случаев успех в лечении ожирения был достигнут у больных, соблюдавших НКД, в 0,9% – у пациентов, придерживавшихся диеты Аткинса, и в 1% – при остальных видах диетического лечения [11].

Несбалансированность питания, недостаточная обеспеченность витаминами и микроэлементами могут провоцировать нарушение жирового и углеводного обменов (так, дефицит хрома, марганца могут усиливать инсулинорезистентность – ключевое звено в развитии СД 2-го типа), недостаточность йода, селена приводит к заболеваниям щитовидной железы, недостаток цинка, магния, кальция, витаминов А, Е, С – к ухудшению качества кожи, волос и ногтей и т.д. Ограничение молочных продуктов может привести к гиповитаминозам В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>12</sub>, А, Е, дефициту кальция, кобальта. Резкое снижение количества жиров в диете влияет на всасывание в желудочно-кишечном тракте жирорастворимых витаминов. Отказ от приема высококалорийных орехов, семян подсолнечника, тыквы провоцирует недостаточность важных микро- и макроэлементов (магния, марганца, селена и др.), витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>. Ограничение, тем более – исключение приема злаков, круп и хлеба (особенного грубого помола) может привести к недостаточному поступлению в организм витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, Е, селена, магния. Свежие овощи и фрукты являются важнейшими источниками витаминов С, Р, Е, К, В<sub>9</sub>, В<sub>2</sub>, предшественника витамина А – каротина, микроэлементов. Поэтому исключение этих продуктов в редуцированных диетах (например, «рисовой») не физиологично.

При использовании несбалансированных диет, голодания, просто резкого ограничения калорийности пищи или исключения определенных видов

**Были проанализированы 3 000 случаев успешного немедикаментозного лечения ожирения... в 98,1% случаев успех в лечении ожирения достигнут у больных, соблюдавших НКД**

Были проанализированы 3 000 случаев успешного немедикаментозного лечения ожирения. Оказалось, что в 98,1% случаев успех в лечении ожирения был достигнут у больных, соблюдавших НКД, в 0,9%

продуктов питания неизбежно возникает и нарастает дефицит витаминов и/или микроэлементов. Если пациент не знает об этом или пренебрегает необходимостью компенсировать витаминную недостаточность, могут развиваться различные патологические состояния (от легкого недомогания и синдрома хронической усталости до нарушения сердечного ритма, полинейропатий, анемии и др.) [5]. Особенно актуальным это является для подростков в период бурного роста и созревания. Нередко девушки-подростки резко ограничивают в своих рационах продукты, которые считают «виновными» в прибавлении массы тела, и это приводит к значительной недостаточности витаминов и микроэлементов, проявлениям вегетативной дисфункции, головным болям, дезадаптации.

Для быстрой ликвидации дефицитов витаминов и микроэлементов, профилактики их развития во всем мире широко используются поливитаминные и поливитаминно-минеральные комплексы. При этом обоснованным является назначение микронутриентов в количествах, соответствующих физиологическим потребностям организма для восполнения недостаточного поступления их с пищей.

## Литература

1. Абросова Т.М. Взаємозв'язок порушень вуглеводного та ліпідного обміну з активністю адипокінів залежно від значення індексу маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію / Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова // Укр. мед. часопис. – 2009. – №6 (74). – С. 103–106.
2. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2007. – №21/1 (дод.). – С. 62–63.
3. Джексон Д. Диеты / Д. Джексон, А. Балтес, Р. Кушнер // Избыточный вес и ожирение / под ред. Д.Г. Бессесен, Р. Кушнер. – М.: Бином, 2004. – Гл. 7. – С. 61–68.
4. Основні принципи лікування ожиріння / V. Hainer // Внутрішня медицина. – 2008. – № 1 (7). – С. 54–57.
5. Седлецкий Ю.И. Современные методы лечения ожирения / Ю.И. Седлецкий. Рук-во для врачей. – ЭЛБИ-СПб, 2007. – 416 с.
6. Avenell A. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement / A. Avenell, J. Broom, T.J. Brown // Health Technology Assessment. – 2004. – Vol. 8(21). – P. 1–194.
7. Comparison of the Atkins, Ornich, Weight Watchers and Zone Diets for weight loss and heart disease risk reduction / M. L. Dansinger, J. A. Gleason, J. L. Griffith [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 43–53.
8. Malone M. Medications associated with weight gain / M. Malone // Annals of Pharmacotherapy. – 2005. – Vol. 39 (12). – P. 2046–2054.
9. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children (National Institute for Health and Clinical Excellence guideline, 2006) / www.nice.org.uk.
10. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to risk for type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women / G. Hu, Q. Qiao, K. Silventoinen [et al.] // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 322–329.
11. Orzano A. J. Diagnosis and treatment of adult obesity: evidence-based review // J. Am. Board. Fam. Pract. – 2004. – Vol. 17(5). – P. 359–369.
12. Pinkney J. Obesity and disease: hormones and obesity. In: Kopelman P.G., Caterson I.D., Dietz W.H. Clinical obesity in adults and children. Oxford: Blackwell Publishing. – 2005. – P. 198–212.
13. Rucker D. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis / D. Rucker, R. Padwal, S.K. Li et al. // BMJ published online 15 Nov 2007; doi: 10.1136/bmj.39385.413113.25.
14. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice / J.D. Douketis, C. Macie, L. Thabane et al. // Int. J. Obes (Lond). – 2005. – Vol. 29. – P. 1 153.
15. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis // Obesity (Silver Spring). – 2006. – Vol. 14. – P. 1 283.

## Дієтотерапія ожиріння

**Т.М. Бенца**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

**Резюме.** У статті надано сучасні дані з дієтотерапії ожиріння. Показано ефективність різних методик у вирішенні завдань нормалізації енергообміну, параметрів маси тіла.

**Ключові слова:** ожиріння, дієтотерапія.

## Dietary therapy of obesity

**T.M. Benza**

P.L. Shupik National Medical Academy for Postgraduate Education, Kyiv

**Summary.** The modern data of dietary therapy of obesity are presented in this article. Efficiency of various techniques in the decision of problems of normalization of energy metabolism, parameters of body weight are shown.

**Key words:** obesity, dietary therapy. ■

# Серцево-судинна патологія, зумовлена гіпотирозом

В.І. Катеренчук,  
І.П. Катеренчук

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

**Резюме.** У статті описано характерні зміни серцево-судинної системи за гіпотирозу: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність. Вказано на роль гіпотирозу, у тому числі субклінічного, як чинника ризику серцево-судинної захворюваності та смертності. Наведено алгоритм діагностики гіпотирозу та правила замісної терапії тироїдними гормонами.

**Ключові слова:** гіпотироз, кардіальна патологія, серцево-судинний ризик.

## Актуальність теми

Епідеміологічні дослідження, проведені в останні роки, засвідчили значне розповсюдження захворювань щитоподібної залози. Патологія щитоподібної залози є найбільш розповсюдженою серед усіх ендокринопатій, а гіпотироз є найчастішою формою порушення функції щитоподібної залози. За даними епідеміологічних досліджень, розповсюдження субклінічного гіпотирозу<sup>1</sup> може сягати 10-15%, а у пацієнтів похилого віку – до 20%. Явний гіпотироз діагностують у 2-4% популяції. Причинами росту частоти цієї патології є відсутність адекватної йодопрофілактики, вплив радіації та старіння населення.

**Гіпотироз** – це синдром, який характеризується повним чи частковим випадінням функції щитоподібної залози, абсолютним або відносним дефіцитом тироїдних гормонів і проявляється функціональними та органічними змінами органів-мішеней. Виділяють первинний, вторинний, третинний та периферичний гіпотироз (**таблиця 1**). Найчастіше (близько 99%) зустрічається

первинний гіпотироз, зумовлений безпосередньо ураженням щитоподібної залози, тому, якщо не вказано інше, під терміном «гіпотироз» розуміють саме первинний гіпотироз. При вторинному гіпотирозі знижується тиротропна функція гіпофіза; при третинному – має місце патологія гіпоталамуса; периферичний гіпотироз зумовлений порушенням рецепторного сприйняття тироїдних гормонів. За первинного гіпотирозу підвищується рівень тиротропного гормону (ТТГ) та знижується рівень тироксину (явний гіпотироз), або ізольовано підвищується ТТГ (субклінічний гіпотироз, див. нижче) [9].

Характерною рисою гіпотирозу є поступовий, дуже повільний його розвиток та стерта клінічна картина [9]. Протягом тривалого часу хворі можуть не помічати змін, які відбуваються, і не звертаються до лікаря. До того ж на перший план виступає низка симптомів з боку інших систем (нервової, серцево-судинної, кровотворної), які хворий не пов'язує з ураженням щитоподібної залози.

Серцево-судинні прояви займають одне з чільних місць у симптоматиці гіпотирозу. Багатогранні зміни з боку серцево-судинної системи визначаються різноманітними прямими та опосередкованими ефектами тироїдних гормонів на серце та судини (**таблиця 2**). Основними проя-

<sup>1</sup> – ми, за прикладом російських колег, пропонуємо використовувати номенклатуру, відповідну до англійської транслітерації (thyroid, thyroiditis – тирОїдна, тирОїдит, гіпотирОз), а не тирЕОїдна, тирЕОїдит, гіпотирЕОз, як було прийнято у вітчизняній ендокринології раніше.

вами з боку серцево-судинної системи при гіпотирозі є артеріальна гіпертензія, зміни серцевого ритму, дисліпідемія, ішемічна хвороба серця (ІХС), кардіоміопатія, серцева недостатність.

**Артеріальна гіпертензія.** Підвищення артеріального тиску (АТ) визначають у понад 30-50% хворих на гіпотироз, досить часто воно є одним із перших його клінічних проявів. За нашими даними, на момент діагностики гіпотирозу артеріальна гіпертензія наявна у 36,4% хворих. У пацієнтів із гіпотирозом визначають підвищений тонус центральних артерій та більш високий рівень центрального АТ. Характерною особливістю артеріальної гіпертензії за гіпотирозу є початкове та переважне підвищення діастолічного АТ. Деякі клініцисти навіть пропонують оцінювати тяжкість гіпотирозу за рівнем підвищення діастолічного АТ. Причиною підвищення діастолічного тиску є значне, більш ніж на 50%, зростання периферичного судинного опору, яке відбувається внаслідок цілої низки чинників: відсутності прямої вазодилатуючої дії тироїдних гормонів, мукоїдного набухання судинної стінки та навколишніх тканин, звуження судин внаслідок зниження основного обміну і потреби обмеження тепловіддачі, погіршення реологічних властивостей крові. Діастолічна гіпертензія при гіпотирозі носить низькореніновий характер [4], чим відрізняється від гіпертензії ниркового генезу. При суттєвому підвищенні діастолічного тиску підвищується і систолічний АТ. Однак зростає він меншою мірою, ніж діастолічний, внаслідок чого пульсовий тиск залишається нормальним або навіть знижується. На патогенетичну роль гіпотирозу в підвищенні АТ вказує той факт, що лише у 10% хворих із недостатністю функції щитоподібної залози артеріальна гіпертензія передуює розвитку гіпотирозу [1]. Поєднання діастолічної гіпертензії зі збільшенням периферичного судинного опору може призводити до збільшення постнавантаження на серце.

**Порушення серцевого ритму.** Найбільш типовим варіантом порушення ритму серця за гіпотирозу є синусова брадикардія, яка відзначається в переважній більшості хворих та поєднується з відсутністю помітної зміни частоти пульсу за різних фізичних та психоемоційних станів. За нашими даними, брадикардія має місце у 46,4% хворих на гіпотироз на час первинної діагностики захворювання. Ще у 12,2% хворих частота серцевих скорочень у спокої перебуває в межах 60-66 ударів на хвилину. Брадикардія може бути досить виразною і сягати 30-40 серцевих скорочень на хвилину. Ступінь брадикардії є одним з критеріїв тяжкості гіпотирозу. Причинами розвитку бради-

**Таблиця 1.** Гормональні зміни за різних форм гіпотирозу

Форма гіпотирозу	Рівень гормонів у крові		
	T3 та T4	ТТГ	Тироліберин
Первинний	↓	↑	↑
Вторинний	↓	↓	↑
Третинний	↓	↓	↓
Периферичний	↑	↑	↑

**Таблиця 2.** Вплив тироїдних гормонів на серцевосудинну систему

Місце дії	Ефекти
Серце	Позитивна інотропна дія Позитивна хромотропна дія Позитивна батмотропна дія Позитивна дромотропна дія Зростання ЧСС Підвищення систолічного АТ
Судини	Антиатеросклеротична дія Розширення судин Підвищення еластичності судинної стінки Зменшення периферичного судинного опору Зниження діастолічного АТ
Ліпідограма	Посилення ліполізу Посилення окислення жирних кислот Посилення синтезу холестерину Посилення переходу ЛПНЩ у ЛПВЩ Зменшення вмісту у крові атерогенних ліпопротеїдів Антиатерогенна дія

кардії є як зниження вмісту катехоламінів у крові та чутливості до них адренорецепторів серця, так і адаптація серця до зниженого основного обміну. Досить часто за тяжкого гіпотирозу та брадикардії виникають атріовентрикулярні блокади (14,4% – за нашими даними). Вважають, що порушення ритму та провідності, які важко піддаються корекції традиційними засобами, можуть бути єдиними клінічними проявами гіпотирозу. Тому пацієнти з такими змінами мають підлягати обов'язковому скринінгу на гіпотироз. Водночас нормальна частота пульсу і навіть тахікардія не виключають діагноз гіпотирозу. Відсутність змін у частоті серцевих скорочень та тахікардія можуть мати місце за супутньої анемії (яка є характерним симптомом гіпотирозу) та за супутньої серцево-судинної патології, яка призводить до серцевої недостатності. За нашими даними, синусова тахікардія має місце у 8,6% пацієнтів із вперше діагностованою гіпофункцією щитоподібної залози.

Характерними змінами на ЕКГ, окрім синусової брадикардії та подовження інтервалу PQ, є зниження вольтажу зубців P та QRS у стандартних та грудних відведеннях (14,2% хворих, за нашими даними), двофазність та інверсія зубця T (4,6% хворих), зниження інтервалу ST нижче ізолінії по-

## СУМІЖНІ ФАХІВЦІ ЕНДОКРИНОЛОГАМ

дібно до ІХС (13,4% хворих). Слід зазначити, що можливе поєднання в одного хворого гіпотирозу та ІХС, а отже відображення на ЕКГ обох станів.

За гіпотирозу відбувається зниження хвилинного об'єму серця як за рахунок брадикардії, так і за рахунок зниження скоротливості міокарда, а значить і серцевого викиду. У деяких випадках фракція викиду може знижуватися вдвічі, порівняно з нормою. Однак внаслідок зниження потреби в кисні та сповільнення метаболічних процесів серцеву недостатність діагностують відносно рідко.

**Дисліпідемія** є одним з найбільш вивчених ускладнень із боку серцево-судинної системи за гіпотирозу. Внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів відбувається порушення як синтезу, так і деградації ліпідів. За гіпотирозу сповільнюються процеси окислення холестерину, погіршується транспорт, перетворення та виділення атерогенних ліпопротеїдів із жовчю. Кінцевими наслідками цих порушень є зростання рівня у крові загального холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності. Низка дослідників вважають, що рівень тироксину є основним чинником, який визначає вміст холестерину в сироватці крові [6], причому дедалі більше вчених доходять висновку, що навіть за умов субклінічного гіпотирозу мають місце виразні атерогенні зміни. За даними Роттердамського дослідження, у пацієнток із субклінічним гіпотирозом (у віці  $69 \pm 7,5$  років) визначали найвищий рівень загального холестерину та найнижчий рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності [7, 10]. Частота субклінічного гіпотирозу, за даними цього дослідження, складала 10,8%. Автори дійшли висновку, що субклінічний гіпотироз є більш вагомим чинником серцево-судинного ризику, ніж цукровий діабет,

гіпотіонопаління, дисліпідемія чи гіпертензія (**таблиця 3**) [7, 10]. Водночас ситуація, коли має місце виражена дисліпідемія і прискорений розвиток атеросклерозу, а гіпотироз залишається нерозпізнаним, є типовою. Виходячи з результатів Роттердамського дослідження, деякі науковці пропонують розглядати гіперхолестеринемію як показання для вивчення функції щитоподібної залози [6, 8]. За нашими даними, гіперхолестеринемія має місце в 72,4% хворих на гіпотироз на час діагностики хвороби, причому в 14,3% хворих рівень загального холестерину вище 7,0 ммоль/л, а в 4,8% – вище 8,0 ммоль/л. На фоні терапії тиреоїдними гормонами та за досягнення еутирозу у значній частини хворих (46,4%) протягом 6-12 міс. вдається досягти цільового рівня показників ліпідного обміну без використання гіполіпідемічної терапії. Водночас близько половини хворих потребують призначення гіполіпідемічної терапії статинами.

**Атеросклероз, ІХС.** Хоча гіпотироз було визначено як чинник ризику атеросклерозу та ІХС ще в 1938 році С. Smyth та А. Arbog, тривалий час, особливо у вітчизняній медицині, цьому його аспекту не приділялося відповідної уваги. Зумовлено таке ставлення було тим, що, за спостереженнями деяких дослідників, ступінь ризику виникнення інфаркту міокарда за гіпотирозу не був настільки високим, як можна було очікувати, виходячи з виразності дисліпідемії та атеросклерозу. Пояснювали це тим, що негативний вплив гіпотирозу на ліпідний обмін частково компенсується зниженою потребою міокарду в кисні. Однак, слід зазначити, що аналізували результати досліджень переважно пацієнтів із вже діагностованим гіпотирозом, у більшості випадків на фоні проведення замісної терапії. Аналіз дослідження тиреоїдної функції у пацієнтів кардіологічного профілю, зокрема з інфарктом міокарда, у вітчизняній літературі практично відсутній. А лише такий аналіз може об'єктивізувати значення гіпотирозу як чинника атеросклерозу та його ускладнень. За даними Tanis B.C. (Tanis B.C. et al., 1996), серед пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда та дисліпідемією підвищений рівень ТТГ визначали у 27% жінок старших 60 років та в 6,7% чоловіків віком до 50 років.

Отже, роль гіпотирозу, у тому числі субклінічного, у розвитку ІХС після оприлюднення результатів Роттердамського дослідження ніхто не піддає сумніву. Ризик ІХС за гіпотирозу зростає не лише внаслідок дисліпідемії та гіпертензії, але і внаслідок відхилень у мікроциркуляції та коагуляційному гомеостазі. У пацієнтів із гіпотирозом, у тому числі субклінічним, спостерігають зсув у бік гіперкоа-

**Таблиця 3.** Відносний та додатковий ризик інфаркту міокарда у жінок із субклінічним гіпотирозом

Чинник ризику	Відносний ризик із урахуванням віку <sup>1</sup>	Додатковий ризик <sup>2</sup>	Популяційний ризик <sup>3</sup>
Субклінічний гіпотироз	2,5	60	14
Гіперхолестеринемія	2,4	58	18
Артеріальна гіпертензія	1,6	38	14
Гіпотіонопаління	2,0	50	15
Цукровий діабет	2,4	58	14

<sup>1</sup> – відносний ризик – відношення захворюваності серед осіб, які піддавалися та не піддавалися дії чинника ризику

<sup>2</sup> – додатковий ризик – захворюваність для осіб, які піддавалися дії чинника ризику мінус захворюваність для осіб, які не піддавалися цій дії

<sup>3</sup> – популяційний додатковий ризик відображає додаткову захворюваність, зумовлену чинником ризику, у популяції

гуляції та підвищення тромбоцитарної активності крові, вірогідно зростає концентрація VII фактора згортання. Зростає також рівень гомоцистеїну, ще одного важливого маркера розвитку атеросклерозу [5]. За даними європейських дослідників, досить часто у хворих на ІХС, особливо при аритмічному варіанті, які раніше не були під наглядом із приводу гіпотирозу, при проведенні гормональних досліджень відзначають низький вміст у крові гормонів щитоподібної залози та підвищений вміст ТТГ.

**Кардіопатія.** У міокарді за гіпотирозу відбувається значний набряк м'язових волокон та інтерстиціальної тканини. Ці зміни носять дифузний характер, за тривалого перебігу гіпотирозу виникає осередковий, а потім дифузний фіброз. При об'єктивному дослідженні виявляється збільшення розмірів серця, розширення його меж. Збільшення розмірів серця, набряк кардіоміоцитів та фіброзні зміни обумовлюють порушення передсердно-шлуночкової провідності.

За важкого перебігу гіпотирозу відбувається випіт муцинозної рідини в порожнину перикарда – розвивається гідроперикард. За нашими даними, наявність вільної рідини в порожнині перикарда діагностується у 7,8% хворих. Накопичення рідини в перикарді може створювати додаткові порушення в роботі серця. Наявність рідини в перикарді зазвичай поєднується з виразною брадикардією та зниженою фракцією викиду. У хворих із гіпотирозом гідроперикардом, яких ми спостерігали, середня ЧСС складала  $54,3 \pm 2,4$  за 1 хвилину, а фракція викиду була  $45,6 \pm 4,3\%$ . Окрім перикарда, рідина накопичується в черевній та плевральній порожнинах. Вміст білка у випоті може бути як високим, так і помірним, як у трансудаті. У деяких випадках у серозному випоті при гіпотирозі визначають високий вміст холестерину [5].

**Серцева недостатність.** При дослідженні функції щитоподібної залози в пацієнтів із недостатністю кровообігу ті чи інші порушення функції щитоподібної залози знаходять досить часто. За даними одного з досліджень (Fowler P.B.S. et al., 1996), відхилення в тиреоїдному статусі мають місце практично в кожного другого пацієнта з СН II-III ФК за NYHA. Субклінічний гіпотироз діагностували в 29,0%, а синдром низького трийодтироніну – у 22,6% обстежених. В іншому дослідженні (Manowitz N.R. et al., 1996) у 132 пацієнтів із СН I-IV ФК за NYHA

частота первинного гіпотирозу була меншою і складала 7%, а синдром низького трийодтироніну зустрічався у 35% пацієнтів, причому ступінь виявлених змін корелював із тяжкістю серцевої недостатності. Слід чітко розмежовувати гіпотироз, у тому числі субклінічний, та синдром низького трийодтироніну. Про знижену функцію щитоподібної залози можна говорити лише за умови підвищення ТТГ на фоні зниженого або нормального рівня тироксину. Ізолюване зниження трийодтироніну – синдром низького трийодтироніну – досить часто зустрічається на фоні декомпенсації соматичної патології, він розглядається не як знижена функція щитоподібної залози, а як компенсаторний механізм, спрямований на зменшення енерговитрат за тяжких патологічних процесів. Потреби в корекції синдрому низького трийодтироніну препаратами тиреоїдних гормонів немає.

У невеликих за обсягом дослідженнях було відзначено сприятливий вплив тиреоїдних гормонів

### **Основні прояви з боку серцево-судинної системи при гіпотирозі: артеріальна гіпертензія, зміни серцевого ритму, дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, кардіоміопатія, серцева недостатність**

(тироксину та трийодтироніну) на перебіг серцевої недостатності: зменшувався периферійний судинний опір, збільшувався серцевий викид та хвилиний об'єм серця, зростала толерантність до фізичних навантажень. Цікавими є результати дослідження Carrel T. et al., у

якому при застосуванні внутрішньовенних інфузій трийодтироніну відзначали поліпшення гемодинамічних параметрів у 74% пацієнтів, які були резистентними до традиційної терапії серцевої недостатності. Таким чином, на думку більшості дослідників, у всіх пацієнтів із серцевою недостатністю незрозумілого генезу та з гідроперикардом необхідно проводити оцінку функціонального стану щитоподібної залози. Питання доцільності широкого застосування тиреоїдних гормонів за умов серцевої недостатності залишається відкритим до проведення великих клінічних досліджень.

**Діагностика гіпотирозу.** При підозрі на знижену функцію щитоподібної залози в кардіологічного хворого необхідно перш за все провести скринінг інших, некардіальних проявів гіпотирозу, а в подальшому провести лабораторне дослідження гормонального статусу з метою верифікації діагнозу.

Для клінічної картини гіпотирозу характерні зміни з боку більшості органів та систем. Уже при загальному огляді звертає на себе увагу загальмованість хворого, апатія, сповільнена мова, низький грубий голос (внаслідок набухання голосових

СУМІЖНІ ФАХІВЦІ ЕНДОКРИНОЛОГАМ

**Рисунок 1.** Алгоритм діагностично-лабораторного пошуку при підозрі на гіпотироз



**Таблиця 4.** Лабораторні характеристики функції щитоподібної залози

Функція щитоподібної залози	Рівень гормонів у крові				ТТГ, мМО/л
	Т3		Т4		
	Загальний, нмоль/л	Вільний, пмоль/л	Загальний, нмоль/л	Вільний, пмоль/л	
Нормальна	1,54-3,85	4,0-7,8	51-141	11,8-24,6	0,4-4,0
Субклінічний гіпотироз	*1,54-3,85	4,0-7,8	51-141	11,8-24,6	4,0-10,0
Явний гіпотироз	*0-3,85	*0-7,8	<51	<11,8	4,0-10,0
	*0-3,85	*0-7,8	0-141	0-24,6	>10,0
Синдром низького Т3	<1,54	<4,0	51-141	11,8-24,6	0,4-4,0

\* - дослідження не є діагностично значимим для діагностики

зв'язок). Шкіра суха бліда, блідо-жовтушна, холодна з масивними гіперкератозами, особливо на ліктях, п'ятах; волосся ламке та тьмяне. Окрім кардіальних проявів, найбільш значимі зміни нервової системи: зниження пам'яті, сонливість, апатія, гіпорексія та шлунково-кишкового тракту – закрепи, гіпоацидні гастрити. При підозрі на гіпотироз обов'язково необхідно провести опитування та огляд з акцентуацією на цих симптомах. Типовою помилкою є думка, що гіпотироз обов'язково супроводжується значним збільшенням маси тіла та ожирінням, – насправді збільшення маси тіла при розвитку гіпотирозу рідко перевищує кілька кілограмів, а деколи взагалі не розвивається. Гіпотироз часто діагностують у пацієнтів із нормальною масою тіла, тому цей показник взагалі не можна розцінювати як діагностично значущий.

У загальноклінічних дослідженнях потрібно звертати увагу на наявність анемії (гіпо- та нормохромної), дисліпідемію, зниження вмісту у крові загального білка та альбумінів, зменшення діурезу, протеїнурію, зниження швидкості клубочкової фільтрації крові та підвищену схильність до гіперкоагуляції.

Остаточо підтверджує діагноз гормональне дослідження крові (таблиця 4) [9]. Для проведення скринінгу на гіпотироз, як правило, не виникає потреби у визначенні всіх гормонів, які пов'язані з функцією щитоподібної залози. Найбільш діагностично значимим є визначення рівня ТТГ, при потребі за показаннями визнають рівень тироксину (рисунки 1). У більшості пацієнтів достатньо визначення лише рівня ТТГ без визначення рівня інших гормонів. Це зумовлено тим, що між вмістом у крові тироксину та ТТГ існує логарифмічна залежність. Тобто за мінімальних змін вмісту периферичного гормону, за яких їх рівень тироксину може перебувати в нормальних межах, відбуваються значні зміни рівня ТТГ. За даними ретроспективного дослідження паралельного визначення ТТГ та тироксину у 1392 хворих, проведеного Viera A.J., діагностична точність ізольованого визначення ТТГ для оцінки функції щитоподібної залози складає 99,6% порівняно з визначенням рівня обох гормонів. Рівень ТТГ вище 10,0 мМО/л свідчить про наявність явного гіпотирозу. Лише за рівня ТТГ у межах від 4,0 до 10,0 мМО/л виникає потреба у визначенні рівня тироксину. Якщо він перебуває в діапазоні норми, говорять про прихований гіпотироз, якщо знижений – про явний.

Визначення рівня трийодтироніну в пацієнтів із супутньою кардіальною патологією (особливо з тяжкою) недоцільне, оскільки при ній може мати місце компенсаторне сповільнення периферичної конверсії тироксину у трийодтиронін (синдром низького трийодтироніну). Вважають, що таке порушення має забезпечити збереження енергії та сповільнити катаболізм. Оскільки синдром низького трийодтироніну не розглядають як гіпотироз, то визначення рівня трийодтироніну з метою діагностики гіпотирозу і, тим паче, з метою контролю якості лікування абсолютно недоцільна.

В умовах реанімації та відділень інтенсивної терапії визначення функції щитоподібної залози рекомендують максимально уникати. Це зумовлено можливим впливом на функціональний стан щитоподібної залози як самої кардіальної патології, так і дією значної кількості лікарських засобів, які можуть впливати як на рівень гормонів, так і

на тест-системи (гепарин). За підозрою на знижену функцію щитоподібної залози відповідні дослідження проводять після стабілізації кардіального статусу та відміни засобів, які потенційно можуть впливати на результати досліджень.

**Лікування хворих на гіпотироз** обов'язково має включати в себе замісну терапію препаратами гормонів щитоподібної залози [3]. Незалежно від форми гіпотирозу: первинний, вторинний чи третинний – загальноприйнятим є призначення безпосередньо гормонів щитоподібної залози. Найбільш фізіологічним є призначення L-тироксину з розрахунку 1,5-1,8 мкг/кг маси на добу [5], в осіб похилого та старечого віку доза L-тироксину може розраховуватися в межах 0,9-1,2 мкг/кг. Терапію рекомендують розпочинати з мінімальних доз препарату – 25 мкг/д для осіб середнього віку та 12,5 мкг/д для осіб похилого віку з вираженими дистрофічними змінами в міокарді. У подальшому щотижня дозу збільшують, доводячи її до адекватної

замісної. Контроль адекватності замісної терапії гіпотирозу прийнято проводити за рівнем ТТГ крові. Гіпотироз вважають компенсованим при підтримці ТТГ у межах 0,4-4,0 мМО/л [3, 5]. Дискутується питання цільового рівня ТТГ у межах 0,4-2,0 мМО/л.

У міжнародних рекомендаціях вказують на можливість початкового застосування повнодозової замісної терапії в пацієнтів молодого віку, однак у вітчизняній медицині така практика не є прийнятною. До того ж така тактика в пацієнтів із вираженим декомпенсованим гіпотирозом та кардіальною патологією може супроводжуватися негативними наслідками, зокрема, виникненням та посиленням проявів стенокардії. Поступовий підбір дози в таких пацієнтів вбачається більш логічним. Розраховуючи дозу L-тироксину в пацієнтів із тяжкою кардіальною патологією, вітчизняні тиреодологи рекомендують взагалі виходити з середньої потреби близько 0,9 мкг/кг. Існує також думка, що при труднощах у компенсації гіпотирозу в пацієнтів похилого віку доцільно утримувати ТТГ у межах, характерних для субклінічного гіпотирозу (4,0-10,0 ммоль/л), а термін підбору дози в таких хворих може досягати 6 місяців [2, 3].

Тривалий час дискутувалося питання щодо доцільності лікування субклінічного гіпотирозу. Результати Роттердамського дослідження переконливо показали значне зростання ризику серцево-судинної захворюваності та смертності за цього стану [7, 10], а

отже, теоретично зумовили потребу у проведенні замісної терапії тиреоїдними гормонами, що знаходить своє відображення у клінічних рекомендаціях [9]. Водночас, ставлення деяких тиреодологів щодо доцільності застосування тироксину за субклінічного гіпотирозу є стриманим через відсутність великих досліджень, які продемонстрували б ефективність такої терапії [5].

Окремо потрібно зупинитися на лікуванні пацієнтів із гіпотирозом та ІХС. Вплив гіпотирозу на розвиток ІХС не піддається сумніву, а більшість результатів застосування замісної терапії показують сприятливий вплив на перебіг кардіальних проявів гіпотирозу. Водночас дослідження, результати яких

можна трактувати як сумнівні. Зокрема, за даними одного з досліджень [32], поліпшення симптоматики стабільної стенокардії відзначали у 38% хворих при відсутності видимого поліпшення у 45% та погіршенні у 16% (у 2% пацієнтів прояви стенокардії

вперше виникали на фоні замісної терапії). В іншому великому дослідженні терапія пацієнтів з ІХС та гіпотирозом препаратами L-тироксину супроводжувалася зменшенням числа скарг, характерних для ІХС, а розвиток інфарктів та декомпенсація ІХС спостерігалися вкрай рідко. Ці дані підтверджують сприятливий вплив тиреоїдних гормонів на забезпечення міокарда киснем.

Логічним є висновок про те, що в пацієнтів з ІХС потрібно проводити більш поступовий підбір дози L-тироксину та оцінювати стан серцево-судинної системи з метою призначення адекватної супутньої терапії. Виходячи з цього, питання та тактика призначення замісної терапії гіпотирозу в пацієнтів з ІХС має вирішуватися спільно кардіологом та ендокринологом індивідуально стосовно кожного хворого.

Замісна гормональна терапія L-тироксином призводить до регресу всіх кардіальних проявів гіпотирозу. Динаміка кардіальної симптоматики на фоні призначення терапії L-тироксином є також диференційно-діагностичним підтвердженням діагнозу гіпотирозу.

Водночас, особливо на початку замісної терапії при декомпенсації гіпотирозу і виражених кардіальних проявах, виникає потреба в застосуванні супутньої терапії артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та інших ускладнень гіпотирозу. За нашими даними та даними російських ендокринологів [1],

### **Діагностика гіпотирозу – визначення рівня ТТГ та тироксину. Визначення трийодтироніну не є доцільним, бо «синдром низького трийодтироніну» – компенсаторна реакція**

## СУМІЖНІ ФАХІВЦІ ЕНДОКРИНОЛОГАМ

на тлі замісної терапії L-тироксину при досягненні еутирозу нормалізація АТ спостерігається лише за умов артеріальної гіпертензії першого ступеня, при гіпертензії більш високого ступеня, навіть за умов досягнення еутироїдного стану, нормалізації АТ не відбувається, що вимагає застосування антигіпертензивних засобів. У лікуванні артеріальної гіпертензії перевагу слід надавати препаратам, які впливають на периферичний судинний опір та діастолічний тиск: дигідропіридиновим антагоністам кальцію, інгібіторам АПФ, альфа-адреноблокаторам. Лікування бажано починати з мінімальних доз препаратів. Недоцільно застосовувати бета-адреноблокатори, оскільки вони пригнічують дію гормонів щитоподібної залози в органах, а також діуретики з урахуванням зниженого об'єму циркулюючої крові та низького пульсового тиску. Для зменшення муцинозних набряків та полісерозитів можливе застосування калійзберігаючих діуретиків (верошпірону). У лікуванні дисліпідемії як доповнення до L-тироксину можна застосовувати більшість гіполіпідемічних засобів, зокрема, статини, нікотинову кислоту, фіbrates.

## Узагальнення та висновки

1. Гіпотироз супроводжується різноманітними проявами з боку серцево-судинної системи і є розповсюдженою патологією серед кардіологічних хворих, яка впливає на серцево-судинну захворюваність та смертність, і тому потребує скринінгу та лікування.

2. Для діагностики гіпотирозу потрібно використовувати визначення рівня ТТГ та тироксину (за показаннями). Визначення рівня трийодтироніну не є доцільним, оскільки синдром низького трийодтироніну є компенсаторною реакцією і не потребує гормональної корекції.

3. Субклінічний гіпотироз має рівнозначний до явного гіпотирозу негативний вплив на розвиток та прогресування кардіальної патології. Водночас доказова база щодо доцільності замісної гормональної терапії субклінічного гіпотирозу в пацієнтів із кардіальною патологією не є достатньою.

4. Адекватна замісна гормональна терапія препаратами L-тироксину дозволяє усунути більшість кардіологічних проявів гіпотирозу, сприятливо впливає на якість життя та прогноз у хворих.

5. При потребі в лікуванні артеріальної гіпертензії за гіпотирозу перевагу слід надавати препаратам із переважним впливом на діастолічну функцію: антагоністам кальцію, інгібіторам АПФ, альфа-адреноблокаторам.

## Література

1. Варварина Г.Н., Боровков Н.Н., Шутова А.А., Казаков А.В. Особенности артериальной гипертонии при гипотиреозе // Актуальные проблемы современной эндокринологии. СПб.- 2000.- С. 278.
2. Велданова М.В., Асанова А.Ю. Актуальные проблемы тиреологии // Клиническая тиреология. – 2004. – Т. 2, №2.- С.2-6.
3. Петунина Н.А. Использование препаратов щитовидной железы в клинической практике // Мед. науч. учебно-метод. журнал. – 2003. – №12. – С. 99-113.
4. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабилова Ф.М., Мазурина Н.Ф. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Метод. пособие / Под. ред. Г.А. Мельниченко. М., 2003.
5. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. – М.: РКИ Соверо Пресс, 2004. – 288 с.
- 6.-10. \*

## Сердечно-сосудистая патология, обусловленная гипотирозом

В.И. Катеренчук, И.П. Катеренчук

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

**Резюме.** В статье представлены характерные изменения сердечно-сосудистой системы при гипотирозе: артериальная гипертония, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность. Указано на роль гипотироза, в том числе субклинического, как фактора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Приведен алгоритм диагностики гипотироза, правила заместительной терапии тиреоидными гормонами.

**Ключевые слова:** гипотироз, кардиальная патология, сердечно-сосудистый риск.

## Cardiovascular pathology agreed hypothyroidism

V.I. Katerenchuk, I.P. Katerenchuk

VDNZU «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

**Summary.** The typical cardiovascular changes in hypothyroidism, such as arterial hypertension, dyslipidemia, ischemic heart disease, heart failure are described. Hypothyroidism and subclinical hypothyroidism role in cardiovascular morbidity and mortality is determined. The diagnostic algorithm and the thyroid hormone treatment principles are given.

**Key words:** hypothyroidism, cardiologic pathology, cardio-vascular risk. ■

## Препарати-статини й ризик розвитку діабету. Питання, сумніви

Дж. Е. Менсон, д. мед. н., доктор філософії

Нещодавно в «Архівах внутрішньої медицини» у номері від 9.01.2012 було опубліковано наше дослідження про зв'язок між препаратами-статинами для зниження рівня холестерину та підвищенням ризику розвитку діабету. Ми виявили, що терапія статинами – статинами усіх видів – була пов'язана з підвищенням ризиком розвитку цукрового діабету і близько 48% у цілому, або ж помірним підвищенням ризику загалом. Ми виявили підвищення ризику розвитку діабету щодо статинів із низькою активністю, і щодо статинів із високою активністю, але не знайшли чіткого зв'язку з дозами або тривалістю лікування.

Ми не вважаємо, що ці результати повинні змінити клінічну практику застосування цих ліків, оскільки очікується, що для переважної більшості пацієнтів, які перебувають на статинах, вигоди переважатимуть ризику. Статини дуже ефективно знижують ризики розвитку хвороб серця та виникнення інсульту. Ми сподіваємося, що громадськість і пацієнтів ці висновки не спровокують до негативної реакції, і вони не припинять вживання статинів. Але ми дійсно певні, що результати мають призвести до підвищення пильності під час перевірки на діабет пацієнтів, які перебувають на статинах, і що зв'язок між статинами та діабетом має бути усвідомленим. Хворі мають знати про це, також вони мусять бути обізнані з деякими симптомами діабету (підвищена відчуття спраги, почастищення сечовипускання, порушення зору тощо), що спонукатиме їх повідомляти про ці симптоми своїм лікарям, і діабет може бути діагностованим раніше, ніж можна було б очікувати його прогресу.

Ми впевнені, що це дослідження спонукатиме до додаткової роботи для кращого розуміння проблеми. Із чим маємо справу – з механізмами на рівні печінки, підшлункової залози чи реакціями тканин на інсулін? Ми також сподіваємося, що це стимулюватиме розвиток нових статинів чи інших нових ліків, які не спричинятимуть таких побічних ефектів, і сподіваємося на новітні дослідження, які допоможуть віднайти способи мінімізувати або взагалі уникнути цих ризиків.

**ВИСНОВОК:** Таким чином, зазначаємо, що існують певні негативні наслідки від вживання статинів, але, безумовно, ми не вважаємо, що це має призвести до різкого припинення їх використання.

## Учені пролили нове світло на зв'язок між «клітинами-убивцями» та цукровим діабетом

Джерело: Кардіфський університет  
Неділя, 15 січня 2012 року

Нові дослідження показали, що Т-лімфоцити організму людини, які допомагають захистити нас від захворювань, можуть випадково знищувати клітини, що продукують інсулін.

Дослідження демонструє перше свідчення цього механізму в дії та може запропонувати нове розуміння причин виникнення цукрового діабету 1 типу.

Професор Енді С'юелл, експерт із людських Т-лімфоцитів зі Школи медицини при Кардіфському університеті, працював разом з експертами з цукрового діабету з Королівського коледжу в Лондоні, щоб краще зрозуміти роль Т-лімфоцитів у процесі розвитку цукрового діабету 1 типу.

Команда вилучила Т-лімфоцити в пацієнта з діабетом 1 типу, щоб дослідити унікальні молекулярні взаємодії, які призводять до знищення інсулін-продукуючих клітин у підшлунковій залозі.

«Механізм, за допомогою якого організм атакує власні інсулін-продукуючі клітини підшлункової залози, до кінця не вивчено. Наші дослідження показують, що Т-лімфоцити можуть відігравати важливу роль в аутоімунних захворюваннях, як-от діабет, і ми забезпечили перше уявлення про механізм, за допомогою якого Т-лімфоцити можуть атакувати наші власні клітини організму, викликаючи це захворювання», – вказує професор С'юелл.

Співатор дослідження професор Марк Пікман із Національного інституту медичних досліджень (НІМД) Біомедичного науково-дослідного центру Королівського коледжу в Лондоні заявив: «Цей перший погляд на те, як Т-лімфоцити вступають у контакт з інсулін-продукуючими клітинами, дуже повчальний, а також збільшує наше розуміння того, як може виникати цукровий діабет 1 типу». «Ці знання використовуватимуться в майбутньому, щоб допомогти нам передбачити, хто може захворіти, а також розробити нові підходи для запобігання цьому. Наша мета полягає в тому, щоб рано виявити хворобу, доки не буде ушкоджено занадто багато інсулін-продукуючих клітин».

Команда тепер сподівається, що краще розуміння цього процесу зміцнить їхні позиції та дозволить розробити нові способи для запобігання або навіть зупинки розвитку хвороб.

Дослідження, фінансовані Британською Дослідницькою Радою з біотехнології та біологічних наук (БДРБН), Дослідним фондом дитячого діабету (ДФДД) з використанням засобів Дже-

## НОВИНИ

рела синхротронного випромінювання, і опубліковані в журналі *Nature Immunology*, показують, що рецептори Т-лімфоцитів використовують аномальний спосіб зв'язку для розпізнавання інсулін-продукуючих клітин.

«Результати роботи доктора С'юелла дають нову розгадку проблемі патогенезу цукрового діабету 1 типу», – зауважила Теодора Стаєва, директор Програми імунної терапії при ДФДД. «ДФДД радий підтримати подібні дослідження, що дозволить прискорити розвиток біомаркерів і профілактичної терапії діабету 1 типу», – додала вона.

Вважається, що це незвичне поєднання дозволяє Т-лімфоциту зберегти процес відбору, що покликаний позбавити організм від аутореактивних Т-клітин.

Структура рецептора Т-лімфоциту, з'єданого з інсуліновим пептидом, показує, що взаємодія зосереджена тільки на невеликій частині молекули.

У подальшому дослідженні, опублікованому в журналі *Biological Chemistry*, та ж команда з Кардіфського університету та Королівського коледжу виявила, що цей цілеспрямований режим сполучення дозволяє рецептору Т-лімфоцита відгукуватися на більш ніж 1,3 мільйона інших пептидів різної молекулярної форми.

Ця здатність зв'язувати пептиди з безліччю різних форм може слугувати ключем до розуміння того, як автоімунні захворювання починаються. Цілком можливо, що цей Т-лімфоцит було піднято на боротьбу з інфекцією за посередництва одного з 1,3 пептидів, які він може розпізнати, але потім він випадково також розпізнає інсулін, якщо той перебуває у близькості до цієї інфекції.

Діабет – це хвороба, коли людина має підвищений вміст цукру у крові. Лікування цукрового діабету та його ускладнень є серйозним тягарем для охорони здоров'я, і на це виділяється понад 10% річного бюджету Національної служби охорони здоров'я.

## Дослідники інституту в Ла-Хойї визначили ключову імунну клітину при цукровому діабеті 1-го типу в людини

Джерело: Інститут алергології та імунології в Ла-Хойї Сан-Дієго, 13 січня 2012 року

Дослідники з Інституту алергології та імунології в Ла-Хойї вперше довели на тканинах людини наявність специфічної імунної системи.

Т-лімфоцити, які запускають руйнування цукрового діабету 1 типу в підшлунковій залозі – це відкриття є важливим кроком уперед, оскільки перевіряє в людей наявність кількох важливих характеристик захворювання, виявлених у миші, і вказує на ключовий фокальний центр для переривання процесу хвороби.

«Це дослідження вперше вказує на те, що наявність бета-реактивних Т-лімфоцитів було доведено безпосередньо у тканинах підшлункової залози в пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, – пояснив Кен Коппітерс, доктор філософії, перший автор дослідження, опублікованого в мережі 2 січня у Журналі експериментальної медицини. – Раніше це було видно лише у пластиковому посуді чи на піддослідних мишах. У чому унікальність цього дослідження – то це у використанні людських тканин».

Людська тканина підшлункової залози була надана для дослідження завдяки співпраці з Науково-дослідним консорціумом, що спеціалізується на цукровому діабеті 1 типу і фінансується Дослідним фондом дитячого діабету (ДФДД), що є лідером з благодійної підтримки досліджень діабету 1 типу. Мережа донорів підшлункової залози з діабетом (nPOD), що діє при ДФДД, надає рідкісні й важко отримувані тканини підшлункової залози ретельно відібраним науково-дослідним організаціям по всьому світу. Установи, які беруть участь у цій програмі, обираються на основі їхньої історії та якості досліджень, пов'язаних із цукровим діабетом 1 типу.

«Миші – це чудова модель для дослідження хвороби, але в кінцевому підсумку важливо підтвердити на тканинах людини те, що вивчено на мишах», – зазначив Матіас фон Херрат, доктор медицини, всесвітньо відомий дослідник цукрового діабету 1 типу, який керував науковою групою. – Використання тканини, наданої nPOD, має вирішальне значення для нашої змоги довести, які Т-лімфоцити є найважливішими при руйнуванні бета-клітин в організмі людини, що призводить до цукрового діабету 1 типу, і де ці клітини знаходяться в підшлунковій залозі». Дослідження було опубліковане у статті під назвою «Демонстрація острівцевих аутореактивних

CD8 Т-лімфоцитів при ураженні інсулітів на ранньому виявленні при тривалій хворобі у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу». Доктор фон Херрат був старшим першим автором.

Раніше наукова спільнота припускала, ґрунтуючись на основі лабораторних досліджень та досліджень на мишах, що Т-лімфоцити – за принципом солдатів під час атаки – розпізнають і реагують на певні молекулярні структури бета-клітин, а потім знищують ці клітини. Дослідження Інституту в Ла-Хойї підтвердили це явище і показали локалізацію Т-лімфоцитів в острівцях підшлункової залози, де містяться бета-клітини. Команда також першою визначила конкретні Т-лімфоцити – CD8 – як ключ у руйнуванні бета-клітин. Це руйнування в кінцевому підсумку призводить до нездатності бета-клітини виробляти інсулін, що є визначальною ознакою цукрового діабету 1 типу.

Доктор Коппітерс, який раніше працював в Інституті в Ла-Хойї, а тепер – у Гентському університеті в Бельгії, заявив, що дослідження слугує вагомим поясненням процесів, які відбуваються в організмі людини, хворої на цукровий діабет 1 типу. «Саме Т-лімфоцити CD8 є тими найважливішими клітинами, на яких ми повинні зосередитися, аби зупинити прогресування цукрового діабету 1 типу, якщо такий вже має місце».

Крім того, дослідницька група визначила місця на бета-клітинах, які викликають атаки Т-лімфоцитів. Т-лімфоцити надходять у кількох різних видах і при цукровому діабеті 1 типу реагують на різні речовини, що виробляються в організмі.

«Знання того, на які частини молекул реагують Т-лімфоцити, є важливою передумовою при розробці методів лікування для відновлення рівноваги в імунній системі», – зауважив д-р Коппітерс.

Теодора Стаева, доктор філософії, директор Програми імунної терапії при ДФДД, називає дослідження «дуже важливим» для вивчення діабету. «Ми, звісно, дуже раді, що pPOD зробила можливими ці дослідження шляхом постачання тканин людини, – сказала вона. – Це прекрасний приклад новітніх досліджень, що каталізують значний прогрес у вивченні діабету 1 типу, і які ДФДД з гордістю підтримує».

За її словами, це дослідження наразі є останнім серед важливих праць, що вилилися із співпраці між дослідниками по всьому світу та pPOD, відколи проект було запущено у 2007 році. Зараз pPOD у різних установах підтримує понад 70 досліджень, що стосуються цукрового діабету 1 типу.

## Убити рак срібною кулею?

Джерело: Університет Лідса  
П'ятниця, 3 лютого 2012 року

Інтернет наповнений історіями про те, як срібло може бути використане для лікування раку. Наразі лабораторні аналізи показали, що воно таке ж ефективне, як і хіміотерапія – і може мати менше побічних ефектів.

Результати дослідження в Університеті Лідса, опублікованого у «Працях Далтона», показують, що певні сполуки срібла є такими ж токсичними для ракових клітин, як і препарат на основі платини – цисплатин, який широко використовується для лікування цілої низки злоякісних утворень.

Але принципова різниця полягає в тому, що срібло вважається значно менш токсичним для здорових клітин людини, а в деяких випадках може бути корисним. Наразі використовуються антисептичні й антибіотичні властивості срібла – у бинтах, перев'язувальних матеріалах і фільтрах для очищення води у країнах третього світу.

Нудота і блювання, ураження нирок і підвищений ризик інфекції є частими побічними ефектами цисплатину, який використовується для лікування раку легенів, молочної залози, сечового міхура, яєчок, голови і шиї, яєчників і лімфатичних вузлів.

Доктор Шарлотта Вілланс, яка очолює дослідження, зауважує: «Як багатьом, на жаль, відомо, хіміотерапія може бути дуже виснажливим досвідом для пацієнта. Пошуки ефективних, але нетоксичних препаратів є постійною проблемою, але ці попередні результати є важливим кроком у її вирішенні».

«Наше дослідження розглянуло структуру, яка оточує центральний атом срібла. Цей «чагарник» і є тим, що визначає, наскільки реактивним є атом і з чим він взаємодітиме. У своїх дослідженнях ми використовували різні типи таких лігандів, щоб подивитися, які є найефективнішими проти ракових клітин», – додає доктор Вілланс.

Як і раніше, на першому етапі розробки лікарських засобів, протягом шести днів досліджувалися клітини раку молочної залози і раку товстої кишки, на які діяли різними препаратами на основі срібла. Було показано, що ліганди, які координувалися із головним атомом срібла з обох центрів, є ефективнішими, ніж ті, які координувалися лише з одного центру. Це може бути пов'язано з повільнішим випуском срібних сполук, що зробить ці сполуки ефективнішими протягом тривалого періоду часу.

Основною перешкодою для подальшого розвитку цих сполук є відсутність розуміння того, як вони працюють. Протягом наступних 12 місяців дослідження будуть зосереджені на вивченні того, як сполуки вражають ракові та який ефект вони чинять на здорові клітини. Це дозволить встановити, чи є сполуки срібла справді менш токсичними для звичайної людської тканини, і допоможе спроектувати й розробити наступне покоління хіміотерапевтичних препаратів. Ця робота проводиться у співпраці з доктором Роджером Філлпсом в Університеті Бредфорда й фінансується Йоркширським центром дослідження раку.

Розширене дослідження цитотоксичності срібних сполук, що містять бідентатні N-гетероциклічні карбенові ліганди, буде опубліковано у «Працях Далтона» і його можна буде переглянути он-лайн тут: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/dt/c2dt12399a>.

## Науковці можуть наблизитися до розробки препарату з червоного вина

*HealthDay - четвер, 2 лютого 2012 року*

Американські вчені вважають, що вони виявили як ресвератрол – хімікат, що міститься в червоному вині та інших продуктах рослинного походження, – позитивно впливає на здоров'я.

За словами дослідників, їхня робота з мишами може допомогти врегулювати суперечку щодо біохімії ресвератролу й могла би посприяти зусиллям із розробки лікарських засобів на основі ресвератролу.

«Ресвератрол має потенціал в якості терапії для різних захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу, хвороба Альцгеймера і хвороби серця, – зазначає автор дослідження доктор Джей Чанг, керівник лабораторії з дослідження ожиріння та старіння в Національному інституті серця, легень і крові. – Однак, перш ніж дослідники зможуть перетворити ресвератрол на безпечні та ефективні ліки, вони мають точно знати, які процеси у клітинах він спричинить».

Дослідники припускають, що ресвератрол може пригнічувати білки, так звані фосфодіестерази (ФДЕ), які допомагають регулювати клітинну енергію.

Деякі попередні дослідження показали, що основною метою ресвератролу є сиртуїн-1, але автори нового дослідження засумнівалися в цьому, коли виявили, що діяльність ресвератролу потребує іншого білка – АМФК. Цього не було б у разі,

якщо б ресвератрол безпосередньо взаємодіяв із сиртуїном-1.

Дослідники проаналізували метаболічну активність у клітинах, підданих дії ресвератролу, і визначили білок ФДЕ4 у скелетних м'язах в якості основної мішені для позитивного впливу ресвератролу на здоров'я.

Подальші випробування на мишах підтвердили, що ресвератрол атакує та пригнічує ФДЕ-білки.

Результати дослідження були опубліковані у журналі Cell від 3 лютого 2012.

Втім, результати дослідження на тваринах не завжди можуть застосовуватися до людей. Необхідно провести більше досліджень, перш ніж можна буде розробити препарати на основі ресвератрола.

## Специфіка сексуальної поведінки визначається гормон-контрольованими генами в мозку

*Джерело: Cell Press*

*П'ятницю, 3 лютого 2012*

Чоловіки та жінки можуть бути рівними, але вони часто поведуться інакше, коли справа доходить до сексу та виховання. Нещодавнє дослідження відмінностей між мозком чоловічих і жіночих особин мишей, опубліковане в журналі Cell Press від 3 лютого, дає уявлення про те, як наш власний мозок може бути запрограмований на цю стереотипно різну поведінку.

Нові свідчення показують, що статеві гормони – тестостерон, естроген і прогестерон – діють у ключових областях мозку, вмикаючи певні гени та вмикаючи інші. Коли дослідники працювали з кожним із цих генів окремо, тварини продемонстрували тонкі, але важливі зміни у специфіці індивідуальної статевої поведінки, наприклад, у тому, як самці або самки піклуються про своїх дитинчат.

«Це означає, що комплексна поведінка, на кшталт чоловічої шлюбної поведінки або материнської турботи в мишей, може бути деконструювана на генетичному рівні», – зазначив Ніро Шах з Каліфорнійського Університету в Сан-Франциско. Дослідники зауважують, що отримані результати демонструють клітинну та молекулярну репрезентацію статі, яка вражає своєю складністю.

Команда Шаха зробила ці відкриття після скринінгу мозку миші на гени, які демонструють

відмінності у вираженні в чоловіків порівняно з жінками. Дослідники зосередилися саме на гіпоталамусі – області, пов'язаній з керуванням статевою поведінкою. Їхній скрин дозволив скласти перелік із 16 генів з чіткими статевими відмінностями в окремих нейронах у гіпоталамусі. Дивно, але команда Шаха виявила, що багато з цих генів також демонструють статеві відмінності в мигдалеподібній залозі – частині мозку, відповідальній за емоції.

У подальших дослідженнях науковці вивчали вплив деяких із цих окремих генів. Здавалося, що миші, у яких відсутній лише один із цих 16 генів, поведуться нормально. Але за ретельнішого вивчення, ці миші показали значні відмінності у статевій поведінці. Наприклад, пояснив Шах, у жіночої особини миші з мутацією одного гена зайняло більше часу повернення своїх дитинчат у гніздо і боротьба з незваними гостями. «Вони як і раніше піклувалися про своїх дитинчат, але менш ефективно», – сказав він.

В інших експериментах видалення одного гена призводило до того, що самиці ставали вдвічі менш сприйнятливими до спаровування з самцями. Крім того, самці з мутаціями іншого гена були менш зацікавленими в самицях. У сукупності ці результати означають, що специфічною статевою поведінкою можна керувати за модульним принципом, оскільки втрата будь-якого гена призводить до тонких, але потенційно важливих змін.

«На перший погляд миші здаються нормальними, але це досить значна зміна в поведінці», – сказав Шах. Припускається, що змінами в таких генах можна пояснити не тільки відмінності між статями, а й відмінності в поведінці в межах однієї або іншої статі – чому деякі самці мишей є більш агресивними, ніж інші, або самиці більш уважними до свого потомства, ніж інші.

Дослідники поки не знають точно, як ці відмінності у вираженні генів призводять до тих чи інших відмінностей у поведінці, хоча Шах каже, що деякі з генів, як відомо, беруть участь у відправці або отриманні нейронних повідомлень у мозку. Крім того, ще слід з'ясувати, як вираження генів у чоловічих і жіночих особин може залежати від соціальної взаємодії та досвіду тварин.

Ще багато треба дізнатися про те, що робить чоловіків і жінок такими, ким вони є. «Цей генний список статевих відмінностей у мозку, ймовірно, лише мала частка того, що ми в кінцевому підсумку з'ясуємо», – вказав Шах.

Национальна академія наук України  
 Национальна академія медичних наук України  
 Міністерство охорони здоров'я України  
 Асоціація кардіологів України  
 Национальний науковий центр "Інститут кардіології  
 імені академіка М.Д.Стражеска" НАМН України

## XIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

*Перше інформаційне повідомлення*

26-28 вересня 2012 р., м. Київ

Национальна академія медичних наук України  
 Міністерство охорони здоров'я України  
 Асоціація кардіологів України  
 Асоціація аритмологів України  
 European Heart Rhythm Association  
 Национальний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ

### II науково-практична конференція ІНТЕРВЕНЦІЙНІ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ СЕРЦЯ

*Інформаційне повідомлення*

17-18 травня 2012 року  
 м. Київ

## ПОДІЇ

## Novo Nordisk відкриває новий R & D-центр

24.01.2012 року представники компанії Novo Nordisk повідомили про плани зі створення R & D-центру в Сієтлі (США) для розробок препаратів, що застосовуються при цукровому діабеті (ЦД) 1 типу. На базі центру буде об'єднано досвід компанії у сфері імунотерапії та лікування цукрового діабету.

Планується, що в центрі проводитимуться фундаментальні дослідження та початкові етапи розробок лікарських засобів: експерименти на тваринах і пілотні клінічні випробування лікарських засобів для лікування пацієнтів із ЦД-1 типу.

Протягом останніх 10 років підвищений інтерес з боку фармацевтичних компаній і науково-дослідних організацій спостерігався щодо ЦД-2 типу, що було зумовлено різким зростанням поширення цієї патології. Але в розробці нових методів лікування ЦД-1 типу за останні роки не було досягнуто значних змін.



Мадс Крогсгаард Томсен



Матіас фон Херрас

Таким чином, компанія Novo Nordisk планує перевести дослідження, спрямовані на розробку нових препаратів для лікування ЦД-1 типу, на новий рівень. Мадс Крогсгаард Томсен (Mads Krogsgaard Thomsen), виконавчий віце-президент і директор Novo Nordisk із наукової частини, зазначив, що центр займатиметься розробкою методів профілактики цього захворювання, а також препаратів для його лікування.

Головою R & D-центру призначено доктора медичних наук Матіаса фон Херраса (Matthias von Herrath), який займається дослідженнями у сфері лікування аутоімунних захворювань. У 2008 році він отримав нагороду

Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) за видатні досягнення. Коментуючи своє призначення, М. фон Херрас зазначив, що він завжди мріяв про те, аби результати, отримані ним і його командою під час досліджень, сприяли створенню досконаліших методів лікування ЦД 1 типу.



Очікується, що R & D-центр відкриється влітку 2012 року, коли до розпочнуть працювати близько 20 дослідників зі США та Данії. Новий центр буде розташований на базі вже функціонуючого дослідного центру компанії Inflammation Research Center, яка займається розробками у сфері запальних захворювань, що допоможе налагодити більш тісну співпрацю між вченими.

У всьому світі в R & D-діяльності компанії Novo Nordisk задіяно близько 6 000 співробітників. Науково-дослідні центри компанії розташовані в таких містах, як Малов (Данія), Сієтл (США) і Пекін (Китай).

Згідно з даними, опублікованими у 5-му виданні Diabetes Atlas, що випускається Міжнародною діабетичною федерацією (International Diabetes Federation), у 2011 році кількість хворих на цукровий діабет у світі досягла 366 млн. При цьому частка хворих на ЦД 1-го типу становить 5-10% від загальної кількості пацієнтів із цією патологією.

Цукровий діабет 1 типу розвивається внаслідок аутоімунної реакції, спрямованої проти клітин підшлункової залози, що продукують інсулін.

Етіологія цього захворювання залишається невідомою.

Цукровий діабет 1 типу може розвиватися в будь-якому віці, але найчастіше його діагностують у дітей.

Фармацевтична компанія Novo Nordisk – світовий лідер у галузі лікування ЦД із 88-річною історією інновацій. Компанія посідає лідируючі позиції у виробництві лікарських засобів для лікування гемофілії, проведення гормонозамінної терапії, а також препаратів гормону росту.

Головний офіс компанії Novo Nordisk розташований у Данії. У компанії працює понад 32 000 співробітників у 75 країнах світу. Продукція Novo Nordisk представлена на ринку 179 країн.



## Фармацевтична компанія Novo Nordisk оновила свій офіційний сайт [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)

У 2012 році було оновлено офіційний сайт компанії Novo Nordisk: [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com). Зокрема, було вдосконалено дизайн основного інтернет-майданчика компанії.

Радикальні зміни зачепили розділи, призначені для пацієнтів, представників засобів масової інформації, інвесторів. Крім того, було вдосконалено навігацію сайтом, додано опції, що дозволяють взаємодіяти з соціальними мережами, оновлено сторінку контактів.

Протягом 2012 року очікується поява версії сайту, доступної для користувачів мобільними пристроями.

У новій версії сайту розділ для пацієнтів було суттєво розширено. На думку розробників, тепер стало значно простіше знаходити інформацію про цукровий діабет, самоконтроль, а також про освітні та просвітницькі програми компанії. Більшу частину контенту для пацієнтів створено на основі даних, отриманих під час реалізації міжнародної програми DAWN (Diabetes attitudes, wishes and needs), розробленої Novo Nordisk у партнерстві з Міжнародною діабетичною федерацією (International Diabetes Federation – IDF).

Зміст розділу для пацієнтів погоджено з радою Global Patient Sounding Board. Це об'єднання людей із цукровим діабетом і гемофілією, яке здійснило оцінку нових концепцій і стратегій, що реалізуються компанією Novo Nordisk.

Дослідження в рамках програми DAWN, метою яких є оцінка якості життя людей із цукровим діабетом, було розпочато у 2001 році. У них узяло участь понад 5 000 пацієнтів і лікарів-ендокринологів із 13 країн світу. Програма DAWN сприяла розробці конкретних програм, дій та ініціа-

тив у сфері психологічної підтримки пацієнтів із цукровим діабетом і стала реальним інструментом, який допомагає подолати психосоціальні бар'єри, пов'язані з лікуванням. Результати дослідження, проведеного в рамках програми DAWN, підтвердили, що для пацієнта з цукровим діабетом життєво важливими є психологічна підтримка близьких і друзів, лояльне ставлення з боку оточуючих в усіх соціальних контекстах.

За матеріалами, наданими компанією Novo Nordisk



## Novo Nordisk названо найстабільнішою компанією за параметрами у світі у 2011 році

Канадська інформаційно-аналітична компанія «Corporate Knights» опублікувала топ-100 найстійкіших компаній за підсумками 2011 року «Global 100 Most Sustainable Corporations in the World». У рамках дослідження оцінювали мультинаціональні компанії, акції яких котируються на фондовому ринку та для яких визначено величину індексу «MSCI All Country World Index», що визначає їхню прибутковість. До топ-100 увійшли компанії з найкращою системою управління екологічними, соціальними та управлінськими показниками. Зокрема, оцінювали такі показники, як обсяг парникових газів, що викидаються в атмосферу, ефективність використання енергетичних і водних ресурсів тощо. Першу позицію в цьому рейтингу посіла данська фармацевтична компанія Novo Nordisk, яка піднялася на 16 пунктів порівняно з попереднім роком.

За матеріалами [www.global100.org](http://www.global100.org)

## Nucomed: a Takeda Company. Завершение сделки.

Компания Nucomed недавно (в 2008 году) отметила 15 лет с начала работы в Украине.

За прошедшие годы компания смогла занять лидирующие позиции на украинском фармацевтическом рынке, значительно увеличить свой продуктовый портфель. В 1 квартале 2011 года компания Nucomed в Украине укрепила свои позиции в рейтинге представителей фармацевтического рынка, увеличив долю продаж с 3,17% (в первом квартале 2010 г.) до 3,33%\*.

30.09.2011 года было объявлено о завершении сделки по приобретению компании Nucomed компанией Takeda.

Поглощение мировых компаний способствует расширению географических зон их присутствия, расширению продуктового портфеля, в частности, за счет препаратов, применяемых для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в гастроэнтерологии, онкологии, при нарушениях работы центральной нервной системы, воспалительных и иммунных расстройствах, заболеваниях органов дыхания и при болевом синдроме.

Компании Takeda и Nucomed объединяет стремление обеспечить лучший уровень здоровья пациентам во всем мире.



**Nucomed** – частная фармацевтическая компания, работающая в госпитальном и поликлиническом сегментах, а также в сегменте безрецептурных препаратов на отдельных рынках.

Поиск новых продуктов происходит на основе не только собственных исследований, но и с привлечением внешних партнеров.

Nucomed – компания, работающая в странах Европы, а также на быстрорастущих мировых рынках, таких как Латинская Америка, Россия, Украина, страны СНГ и Азиатско-Тихоокеанского региона.

Компания Nucomed вовлечена в исследовательскую деятельность, развитие, лицензирование, производство и вывод медицинских препаратов на рынок в более чем 70 странах мира.

Количество сотрудников компании более 12 000 человек. В 2010 году общий оборот компании достиг 3,17 млрд Евро\*.

Представительство компании в Украине и Молдове было основано в 1993 году.

### ООО «Никомед Украина» это:

- динамично развивающаяся компания – более 200 сотрудников по всей территории Украины
- по итогам 2010 года компания заняла 4-е место среди более 800 производителей фармацевтической продукции на фармацевтическом рынке Украины\*
- профессионализм в области маркетинга и продаж
- опытная финансовая команда
- мощная поддержка научных конференций и семинаров
- развитие социальных программ



Nucomed: a Takeda Company  
www.nucomed.ua

\* Источник: Система Фармстандарт компании Марион. Данные за первый квартал 2011, госпитальный и розничный сегмент.

## Пам'яті великого вченого, фундатора науки ендокринології

Науковець із великої літери, чії думки та погляди освітлюють шлях багатьом поколінням молодих вчених і професіоналів як дослідницької, так і практикуючої медицини.

Його ім'я – Василь Павлович Комісаренко.

Видатний український учений-патофізіолог, ендокринолог, талановитий організатор науки й визнаний громадський діяч.

Людина величезної життєвої сили, завзяття та енергії, що, власне, й притягувало до нього друзів та учнів. Саме такого характеру вчителі й наставники допомагають молодим ученим цілеспрямовано розвивати свої знання, поповнювати досвід експериментальною роботою, підтверджувати отримані знання практикою й завжди ретельно слідкувати за сумлінністю та точністю виконання кожного, навіть незначного, на перший погляд, експерименту чи методики.

У Києві 16.03.2012 відбулася щорічна науково-практична конференція молодих учених України, присвячена 105-річчю від дня народження славетного академіка Василя Павловича Комісаренка.



Фото: О. Щербак

Молодими дослідниками, що зібралися на столичній конференції, охоплено й висвітлено різні актуальні напрямки ендокринологічної науки. Зокрема, ранньої діагностики патології (у т.ч. злоякісної) щитоподібної, парашитоподібних, статевих та молочних залоз. Зростаючі науковці поділилися власними спостереженнями та знаннями у вивченні глибокої проблематики цукрового діабету та його ускладнень, а саме таких питань, як патогенез діабетичної кардіоміопатії у хворих на ЦД-1 типу; різновікові чинники, що спричиняють інсулінорезистентність; типовість поведінки хворих із метаболічним синдромом; визначення специфічних маркерів захворювання та контрольованого розвитку супутньої патології тощо. Чимало досліджень і доповідей було присвячено проблемам ожиріння, особливо в осіб молодого віку, та діагностиці й лікуванню поєднаних захворювань.

Для розгляду науковою комісією презентовано праці з різних регіонів України, представлено більше 30 цікавих робіт.

## Шановні колеги!

Маємо за честь запросити Вас взяти участь у II Науково-практичній конференції «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих із порушеннями ритму серця», яка відбудеться 17-18 травня 2012 р. у м. Києві.

У ході Науково-практичної конференції будуть прочитані лекції провідних вітчизняних та відомих іноземних спеціалістів із питань клінічної аритмології та електрофізіології, проведена інтерактивна дискусія, зроблені усні та стендові наукові доповіді, обговорені питання діагностики, лікування та попередження ускладнень порушень серцевого ритму, визначені напрямки покращання організації надання допомоги хворим із аритміями та попередження раптової аритмічної смерті, проведена Асамблея Асоціації аритмологів України.

Цей науково-практичний захід проводиться за ініціативи Асоціації кардіологів України, Асоціації аритмологів України, Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України та Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, підтримується ЕНРА та внесений до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2012 році» МОЗ та НАМН України.

У ході окремої сесії буде проведений конкурс молодих учених.

По завершенню конференції всі учасники отримають сертифікати затвердженого зразка.

Початок конференції – 17 травня 2012 року о 9-30 у конференц-залі Національного Наукового Центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України за адресою: м. Київ, вул. Народного ополчення, 5. Реєстрація учасників з 8-30 у фойє.

Конкурс молодих учених: відбудеться під час окремої сесії. Умови надання робіт на конкурс: вік до 35 років на 01.01.2011 р., моноавторство, структура роботи – назва публікації, прізвище та ініціали автора, заклад, в якому проводилось дослідження, місто, мета дослідження, методи дослідження, отримані результати, висновки. Від одного автора приймається тільки одна робота. Заявки на участь приймаються до 6 квітня 2012 р. включно за електронною адресою: [org-vavilova@yandex.ru](mailto:org-vavilova@yandex.ru) (з приміткою – Асоціація аритмологів України – конкурс молодих вчених). Переможці конкурсу будуть оголошені під час Асамблеї Асоціації аритмологів України.

Адреса Оргкомітету: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», тел. для довідок: 249-70-03, 275-66-22, факс: 249-70-03, 275-42-09.

## Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі II конференції Української Асоціації фахівців із серцевої недостатності, яка відбудеться 19-20 квітня 2012 р., м. Київ.

Для попереднього відбору доповідей на конкурс молодих вчених (вік до 35 років) просимо надсилати тези в Оргкомітет конференції до 01.04.2012 р. з поміткою «на конкурс молодих учених – СН» на електронну адресу: [org-vavilova@yandex.ru](mailto:org-vavilova@yandex.ru).

Місце проведення: ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, вул. Народного ополчення, 5. Відкриття конференції відбудеться 19 квітня о 9 00, Реєстрація учасників – 19 квітня з 8.30. Оргкомітет: 03151, Київ-151, вул. Народного ополчення 5, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, тел./факс (044) 249-70-03, 275-66-22. E-mail: [org-vavilova@yandex.ru](mailto:org-vavilova@yandex.ru).

## Шановні читачі!

Повідомляємо Вас про те, що Асоціації лікарів-інтерністів проводитиме такі заходи найближчим часом:

- 27 квітня 2012 р., м. Харків. Науково-практична конференція «Сучасні стандарти лікування в практиці лікаря-інтерніста на основі принципів доказової медицини»

- 28 квітня 2012 р., м. Полтава. Науково-практична конференція «Сучасні стандарти лікування в практиці лікаря-інтерніста на основі принципів доказової медицини»

- 12 травня 2012 р., м. Миколаїв. Науково-практична конференція «Сучасні стандарти лікування в практиці лікаря-інтерніста на основі принципів доказової медицини»

- 18 травня 2012 р., м. Вінниця. Науково-практична конференція «Сучасні стандарти лікування в практиці лікаря-інтерніста на основі принципів доказової медицини»

- 25 травня 2012 р., м. Житомир. Науково-практична конференція «Сучасні стандарти лікування в практиці лікаря-інтерніста на основі принципів доказової медицини»

За додатковою інформацією звертатися до Асоціації лікарів-інтерністів України: м. Київ, Повітрофлотський проспект, 9, тел. 465-27-33, 481-10-39.